

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2009-538314

(P2009-538314A)

(43) 公表日 平成21年11月5日 (2009.11.5)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 487/04 (2006.01)	C O 7 D 487/04 1 4 0	4 C O 5 0
C07D 519/00 (2006.01)	C O 7 D 487/04 1 4 2	4 C O 7 2
A61K 31/519 (2006.01)	C O 7 D 487/04 1 4 6	4 C O 8 4
A61K 31/538 (2006.01)	C O 7 D 519/00 3 1 1	4 C O 8 6
A61K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	4 H O 5 0
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 718 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2009-512134 (P2009-512134)	(71) 出願人	508346620
(86) (22) 出願日	平成19年5月22日 (2007. 5. 22)		アラントス・ファーマシューティカルズ・
(85) 翻訳文提出日	平成21年1月20日 (2009. 1. 20)		ホールディング・インコーポレイテッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2007/012337		アメリカ合衆国、マサチューセッツ・02
(87) 国際公開番号	W02007/139856		1 3 9、ケンブリッジ、メモリアル・ドラ
(87) 国際公開日	平成19年12月6日 (2007. 12. 6)		イブ・8 4 0、リバーサイド・テクノロジー・
(31) 優先権主張番号	11/440, 087		センター
(32) 優先日	平成18年5月22日 (2006. 5. 22)	(74) 代理人	100062007
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 川口 義雄
(31) 優先権主張番号	11/602, 140	(74) 代理人	100114188
(32) 優先日	平成18年11月20日 (2006. 11. 20)		弁理士 小野 誠
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100140523
			弁理士 渡邊 千尋
		(74) 代理人	100119253
			弁理士 金山 賢敦
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 ヘテロ二環式メタロプロテアーゼ阻害薬

(57) 【要約】

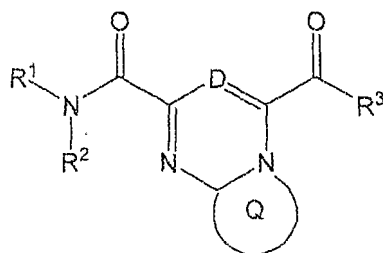
本発明は、アミド基を含む医薬品、特にアミド含有ヘテロ二環式メタロプロテアーゼ阻害薬化合物に関する。詳細には本発明は、現在知られている MMP-13 および MMP-3 阻害薬と比べて高い効力を示す新たな種類のヘテロ二環式 MMP-13 阻害性化合物および MMP-3 阻害性化合物を提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) を有する化合物ならびに該化合物の N-オキサイド、製薬上許容される塩、プロドラッグ、製剤、多形体、ラセミ混合物および立体異性体。

【化 457】



式 (I)

〔式中、

R¹ は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環アルキル、ビスシクロアルキル、ヘテロビスシクロアルキル、スピロアルキル、スピロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル縮合アリール、複素環アルキル縮合アリール、シクロアルキル縮合ヘテロアリール、複素環アルキル縮合ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、複素環アルキルアルキル、ビスシクロアルキルアルキル、ヘテロビスシクロアルキルアルキル、スピロアルキルアルキル、スピロヘテロアルキルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル縮合アリールアルキル、複素環アルキル縮合アリールアルキル、シクロアルキル縮合ヘテロアリールアルキルおよび複素環アルキル縮合ヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、

R¹ は、1 回以上置換されていても良く、または

R¹ は、1 個の R¹⁶ 基によって置換されていても良くおよび 1 以上の R⁹ 基によって置換されていても良く；

R¹ 基の同一原子上の 2 個の水素原子が =O で置き換わっていても良く；

R² は、水素およびアルキルからなる群から選択され、アルキルは 1 回以上置換されていても良く、または R¹ および R² はこれらが結合している窒素と一体となった場合、炭素原子を含み、O、S (O)_x もしくは NR⁵⁰ から選択されるヘテロ原子を含んでいても良く、1 回以上置換されていても良い 3 から 8 員環を形成しており；

R³ は NR²⁰ R²¹ であり；

R⁴ は各場合独立に、R¹⁰、水素、アルキル、シクロアルキル、複素環アルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、CF₃、(C₀ - C₆) - アルキル - CO R¹⁰、(C₀ - C₆) - アルキル - OR¹⁰、(C₀ - C₆) - アルキル - NR¹⁰ R¹¹、(C₀ - C₆) - アルキル - NO₂、(C₀ - C₆) - アルキル - CN、(C₀ - C₆) - アルキル - S (O)_y OR¹⁰、(C₀ - C₆) - アルキル - S (O)_y R¹⁰ R¹¹、(C₀ - C₆) - アルキル - NR¹⁰ CONR¹¹ SO₂ R³⁰、(C₀ - C₆) - アルキル - S (O)_x R¹⁰、(C₀ - C₆) - アルキル - OC (O) R¹⁰、(C₀ - C₆) - アルキル - OC (O) NR¹⁰ R¹¹、(C₀ - C₆) - アルキル - C (=NR¹⁰) NR¹⁰ R¹¹、(C₀ - C₆) - アルキル - NR¹⁰ C (=NR¹¹) NR¹⁰ R¹¹、(C₀ - C₆) - アルキル - C (O) OR¹⁰、(C₀ - C₆) - アルキル - C (O) NR¹⁰ R¹¹、(C₀ - C₆) - アルキル - C (O) NR¹⁰ SO₂ R¹¹、(C₀ - C₆) - アルキル - C (O) - NR¹¹ - CN、O - (C₀ - C₆) - アルキル - C (O) NR¹⁰ R¹¹、S (O)_x - (C₀ - C₆) - アルキル - C (O) OR¹⁰、S (O)_x - (C₀ - C₆) - アルキル - C (O) NR¹⁰ R¹¹、(C₀ - C₆) - アルキル - C (O) NR¹⁰ - (C₀ - C₆) - アルキル - NR¹⁰ R¹¹、(C₀ - C₆) - NR¹⁰ - C (O) R¹⁰、(C₀ - C₆) - アルキル - NR¹⁰ - C (O) OR¹⁰、(C₀ - C₆) - アルキル - NR¹⁰ - C (O) - NR¹⁰ R¹¹、(C₀ - C₆) - アルキル - NR¹⁰ - S (O)_y NR¹⁰ R¹¹、(C₀ - C₆) - アルキル

—NR^{1 0}—S(O)_yR^{1 0}、O—(C₀—C₆)—アルキル—アリアルおよびO—(C₀—C₆)—アルキル—ヘテロアリアルからなる群から選択され、

各R⁴基は1回以上置換されていても良く；

各R⁴基は1以上のR^{1 4}基によって置換されていても良く；

R⁵は各場合独立に、水素、アルキル、C(O)NR^{1 0}R^{1 1}、アリアル、アリアルアルキル、SO₂NR^{1 0}R^{1 1}およびC(O)OR^{1 0}からなる群から選択され、アルキル、アリアルおよびアリアルアルキルは、1回以上置換されていても良く；

R⁹は各場合独立に、R^{1 0}、水素、アルキル、シクロアルキル、複素環アルキル、アリアル、ヘテロアリアル、ハロ、CHF₂、CF₃、OR^{1 0}、SR^{1 0}、COOR^{1 0}、CH(CH₃)CO₂H、(C₀—C₆)—アルキル—COR^{1 0}、(C₀—C₆)—アルキル—OR^{1 0}、(C₀—C₆)—アルキル—NR^{1 0}R^{1 1}、(C₀—C₆)—アルキル—NO₂、(C₀—C₆)—アルキル—CN、(C₀—C₆)—アルキル—S(O)_yOR^{1 0}、(C₀—C₆)—アルキル—P(O)₂OH、(C₀—C₆)—アルキル—S(O)_yNR^{1 0}R^{1 1}、(C₀—C₆)—アルキル—NR^{1 0}CONR^{1 1}SO₂R^{3 0}、(C₀—C₆)—アルキル—S(O)_xR^{1 0}、(C₀—C₆)—アルキル—OC(O)R^{1 0}、(C₀—C₆)—アルキル—OC(O)NR^{1 0}R^{1 1}、(C₀—C₆)—アルキル—C(=NR^{1 0})NR^{1 0}R^{1 1}、(C₀—C₆)—アルキル—NR^{1 0}(C(=NR^{1 1})NR^{1 0}R^{1 1}、(C₀—C₆)—アルキル—NR^{1 0}C(=N—CN)NR^{1 0}R^{1 1}、(C₀—C₆)—アルキル—C(=N—CN)NR^{1 0}R^{1 1}、(C₀—C₆)—アルキル—NR^{1 0}C(=N—NO₂)NR^{1 0}R^{1 1}、(C₀—C₆)—アルキル—C(=N—NO₂)NR^{1 0}R^{1 1}、(C₀—C₆)—アルキル—C(O)OR^{1 0}、(C₀—C₆)—アルキル—C(O)NR^{1 0}R^{1 1}、(C₀—C₆)—アルキル—C(O)NR^{1 0}SO₂R^{1 1}、C(O)NR^{1 0}—(C₀—C₆)—アルキル—ヘテロアリアル、C(O)NR^{1 0}—(C₀—C₆)—アルキル—アリアル、S(O)₂NR^{1 0}—(C₀—C₆)—アルキル—アリアル、S(O)₂NR^{1 0}—(C₀—C₆)—アルキル—ヘテロアリアル、S(O)₂NR^{1 0}—アルキル、S(O)₂—(C₀—C₆)—アルキル—アリアル、S(O)₂—(C₀—C₆)—アルキル—ヘテロアリアル、(C₀—C₆)—アルキル—C(O)—NR^{1 1}—CN、O—(C₀—C₆)—アルキル—C(O)NR^{1 0}R^{1 1}、S(O)_x—(C₀—C₆)—アルキル—C(O)OR^{1 0}、S(O)_x—(C₀—C₆)—アルキル—C(O)NR^{1 0}R^{1 1}、(C₀—C₆)—アルキル—C(O)NR^{1 0}—(C₀—C₆)—アルキル—NR^{1 0}R^{1 1}、(C₀—C₆)—アルキル—NR^{1 0}—C(O)R^{1 0}、(C₀—C₆)—アルキル—NR^{1 0}—C(O)OR^{1 0}、(C₀—C₆)—アルキル—NR^{1 0}—C(O)—NR^{1 0}R^{1 1}、(C₀—C₆)—アルキル—NR^{1 0}—S(O)_yNR^{1 0}R^{1 1}、(C₀—C₆)—アルキル—NR^{1 0}—S(O)_yR^{1 1}、O—(C₀—C₆)—アルキル—アリアルおよびO—(C₀—C₆)—アルキル—ヘテロアリアルからなる群から選択され；

各R⁹基は置換されていても良く、または

各R⁹基は、1以上のR^{1 4}基によって置換されていても良く；

R^{1 0}およびR^{1 1}は各場合独立に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、複素環アルキル、ビスシクロアルキル、ヘテロビスシクロアルキル、スピロアルキル、スピロヘテロアルキル、フルオロアルキル、複素環アルキルアルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリアル、ヘテロアリアル、アリアルアルキル、ヘテロアリアルアルキルおよびアミノアルキルからなる群から選択され、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ビスシクロアルキル、ヘテロビスシクロアルキル、スピロアルキル、スピロヘテロアルキル、複素環アルキル、フルオロアルキル、複素環アルキルアルキル、アルケニル、アルキニル、アリアル、ヘテロアリアル、アリアルアルキル、ヘテロアリアルアルキルおよびアミノアルキルは、1回以上置換されていても良く、またはR^{1 0}およびR^{1 1}はこれらが結合している窒素と一体となった場合、炭素原子を含み、O、S(O)_xもしくはNR^{5 0}から選択されるヘテロ原子を含んでいても良く、1回以上置換されていても良い3から8員環を形成しており；

10

20

30

40

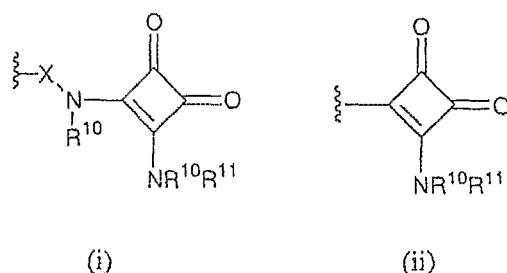
50

R^{14} は独立に、水素、アルキル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキル、複素環アルキルおよびハロからなる群から選択され、アルキル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキルおよび複素環アルキルは、1回以上置換されていても良く；

R^{16} は、シクロアルキル、複素環アルキル、ビスシクロアルキル、ヘテロビスシクロアルキル、スピロアルキル、スピロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル縮合アリール、複素環アルキル縮合アリール、シクロアルキル縮合ヘテロアリール、複素環アルキル縮合ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、複素環アルキルアルキル、ビスシクロアルキルアルキル、ヘテロビスシクロアルキルアルキル、スピロアルキルアルキル、スピロヘテロアルキルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル縮合アリールアルキル、複素環アルキル縮合アリールアルキル、シクロアルキル縮合ヘテロアリールアルキル、複素環アルキル縮合ヘテロアリールアルキル、(i) および (ii)

10

【化458】



20

からなる群から選択され；

シクロアルキル、複素環アルキル、ビスシクロアルキル、ヘテロビスシクロアルキル、スピロアルキル、スピロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル縮合アリール、複素環アルキル縮合アリール、シクロアルキル縮合ヘテロアリール、複素環アルキル縮合ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、複素環アルキルアルキル、ビスシクロアルキルアルキル、ヘテロビスシクロアルキルアルキル、スピロアルキルアルキル、スピロヘテロアルキルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル縮合アリールアルキル、複素環アルキル縮合アリールアルキル、シクロアルキル縮合ヘテロアリールアルキルおよび複素環アルキル縮合ヘテロアリールアルキルは、1回以上置換されていても良く；

30

R^{20} は、水素およびアルキルからなる群から選択され、アルキルは、1回以上置換されていても良く；

R^{21} は、二環式または三環式縮合環系であり、少なくとも1個の環は部分不飽和であり、

R^{21} は、1回以上置換されていても良く、または

R^{21} は、1以上の R^9 基によって置換されていても良く；

R^{22} は、水素、ヒドロキシ、ハロ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、 NO_2 、 $NR^{10}R^{11}$ 、 CN 、 SR^{10} 、 SSR^{10} 、 PO_3R^{10} 、 $NR^{10}NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}N=CR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}SO_2R^{11}$ 、 $C(O)OR^{10}$ 、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 SO_2R^{10} 、 $SO_2NR^{10}R^{11}$ およびフルオロアルキルからなる群から選択され、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニルおよびフルオロアルキルは、1回以上置換されていても良く；

40

R^{30} は、アルキルおよび $(C_0 - C_6)$ -アルキル-アリールからなる群から選択され、アルキルおよびアリールは置換されていても良く；

R^{50} は各場合独立に、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $C(O)R^{80}$ 、 $C(O)NR^{80}R^{81}$ 、 SO_2R^{80} および $SO_2NR^{80}R^{81}$ からなる群から選択され、アルキル、アリールおよびヘテロアリールは、1回以上置換されていても良く；

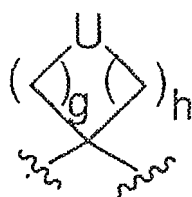
R^{80} および R^{81} は各場合独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキ

50

ルアルキル、複素環アルキル、フルオロアルキル、複素環アルキルアルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルおよびアミノアルキルからなる群から選択され、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、複素環アルキル、フルオロアルキル、複素環アルキルアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルおよびアミノアルキルは置換されていても良く、または $R^{8\ 0}$ および $R^{8\ 1}$ はこれらが結合している窒素と一体となった場合、炭素原子を含み、 O 、 $S(O)_x$ 、 $-NH$ および $-N$ (アルキル) から選択されるヘテロ原子を含んでいても良く、1回以上置換されていても良い3から8員環を形成しており；

E は、結合、 $CR^{1\ 0}R^{1\ 1}$ 、 O 、 NR^5 、 S 、 $S=O$ 、 $S(=O)_2$ 、 $C(=O)$ 、 $N(R^{1\ 0})(C=O)$ 、 $(C=O)N(R^{1\ 0})$ 、 $N(R^{1\ 0})S(=O)_2$ 、 $S(=O)_2N(R^{1\ 0})$ 、 $C=N-OR^{1\ 1}$ 、 $-C(R^{1\ 0}R^{1\ 1})C(R^{1\ 0}R^{1\ 1})-$ 、 $-CH_2-W^1-$ および

【化459】



からなる群から選択され；

Q は、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択される5または6員環であり、アリールおよびヘテロアリールは、 R^4 で1回以上置換されていても良く；

D は、 $CR^{2\ 2}$ および N からなる群から選択される構成員であり；

U は、 $C(R^5R^{1\ 0})$ 、 NR^5 、 O 、 S 、 $S=O$ および $S(=O)_2$ からなる群から選択され；

W^1 は、 O 、 NR^5 、 S 、 $S=O$ 、 $S(=O)_2$ 、 $N(R^{1\ 0})(C=O)$ 、 $N(R^{1\ 0})S(=O)_2$ および $S(=O)_2N(R^{1\ 0})$ からなる群から選択され；

X は、結合および $(CR^{1\ 0}R^{1\ 1})_w E (CR^{1\ 0}R^{1\ 1})_w$ からなる群から選択され；

g および h は独立に、0から2から選択され；

w は独立に、0から4から選択され；

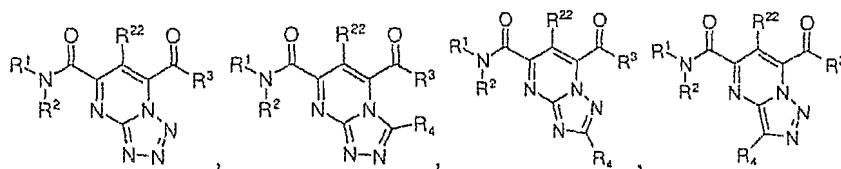
x は0から2から選択され；

y は1および2から選択される。]

【請求項2】

下記のものからなる群から選択される請求項1に記載の化合物。

【化460】

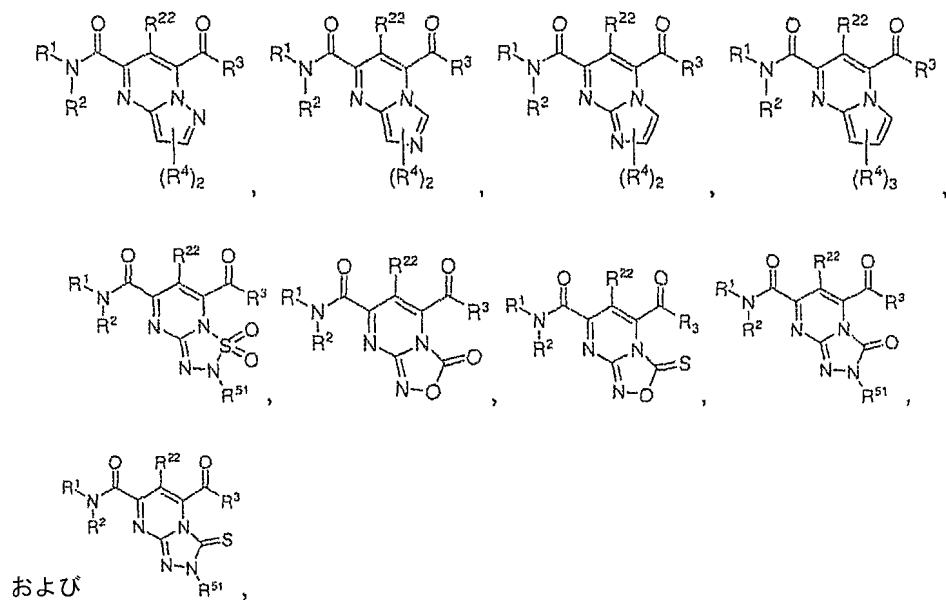


10

20

30

40



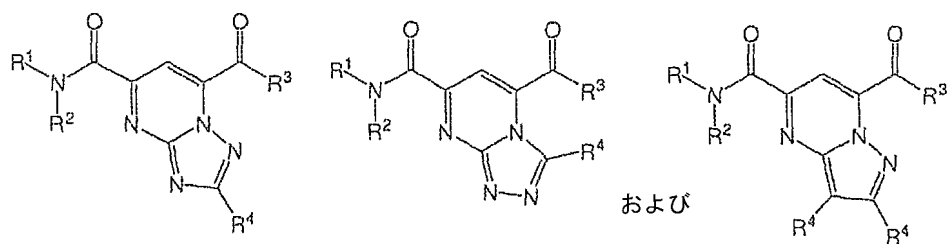
[式中、

R^{5 1}は独立に、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキルおよびハロアルキルからなる群から選択され、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキルおよびハロアルキルは、1回以上置換されていても良い。]

【請求項 3】

下記のものからなる群から選択される請求項 2 に記載の化合物。

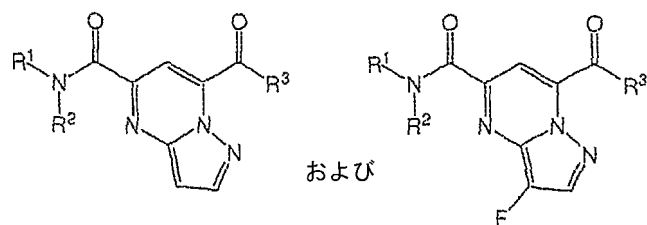
【化 4 6 1】



【請求項4】

下記のものからなる群から選択される請求項 3 に記載の化合物。

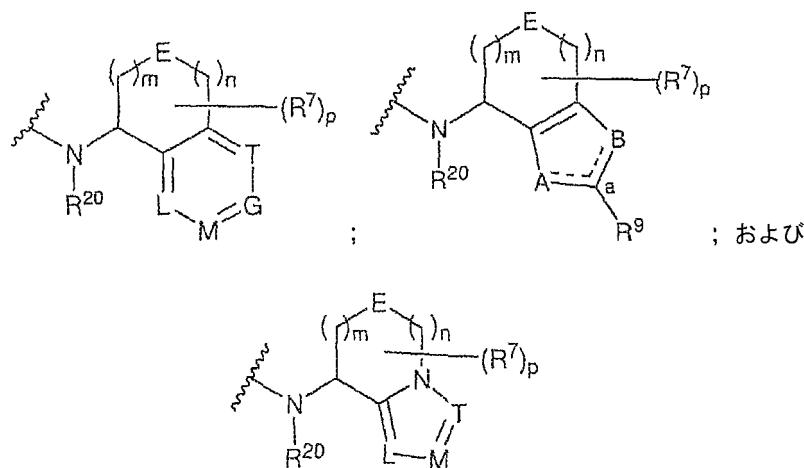
【化 4 6 2】



【請求項 5】

R³が、下記のものからなる群から選択される請求項2に記載の化合物。

【化 4 6 3】



10

〔式中、

R^7 は独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、ハロ、 R^4 および $NR^{10}R^{11}$ からなる群から選択され、アルキルおよびシクロアルキルは、1 回以上置換されていても良くまたは同一炭素原子での 2 個の R^7 基が一体となって $=O$ 、 $=S$ または $=NR^{10}$ を形成していても良く；

20

A および B は独立に CR^9 、 CR^9R^{10} 、 NR^{10} 、N、O および $S(O)_x$ からなる群から選択され；

G、L、M および T は独立に CR^9 および N からなる群から選択され；

m および n は独立に、0 から 3 から選択され、ただし、

(1) E が存在する場合、m および n は両方が 3 であることはなく；

(2) E が $-CH_2-W^1-$ である場合、m および n は 3 ではなく；

(3) E が結合である場合、m および n は 0 ではなく；

p は 0 から 6 から選択され；

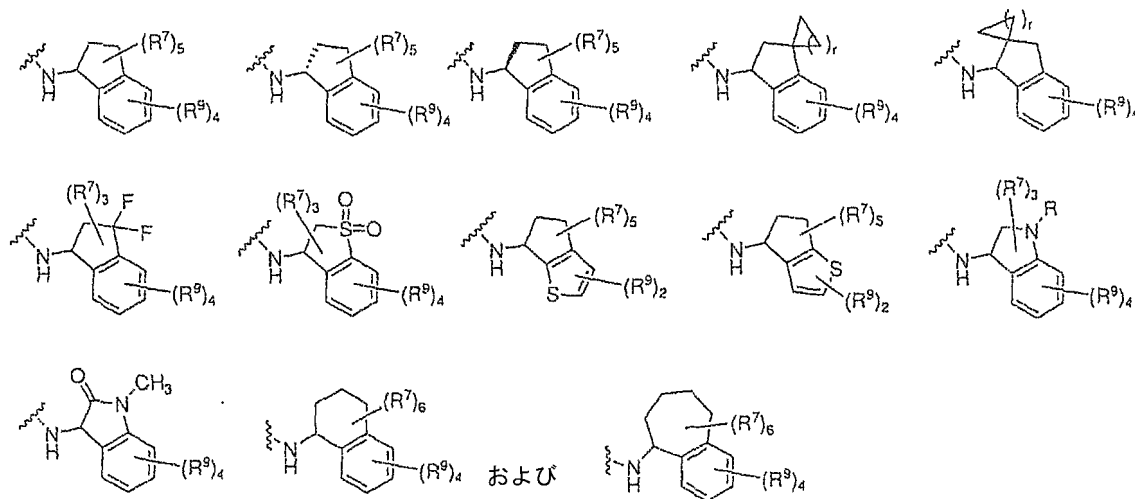
点線は、炭素「a」と A、または炭素「a」と B のいずれかの間の二重結合を表す。〕

【請求項 6】

30

R^3 が下記のものからなる群から選択される請求項 5 に記載の化合物。

【化 4 6 4】



40

〔式中、

R は、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 COR^{10} 、 $SO_2NR^{10}R^{11}$ 、 SO_2R^{10} 、 $CONHCH_3$ および $CON(CH_3)_2$ からなる群から選択され、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 COR^{10} 、 $SO_2NR^{10}R^{11}$ 、 SO_2R^{10} 、 $CONHCH_3$ および CON

50

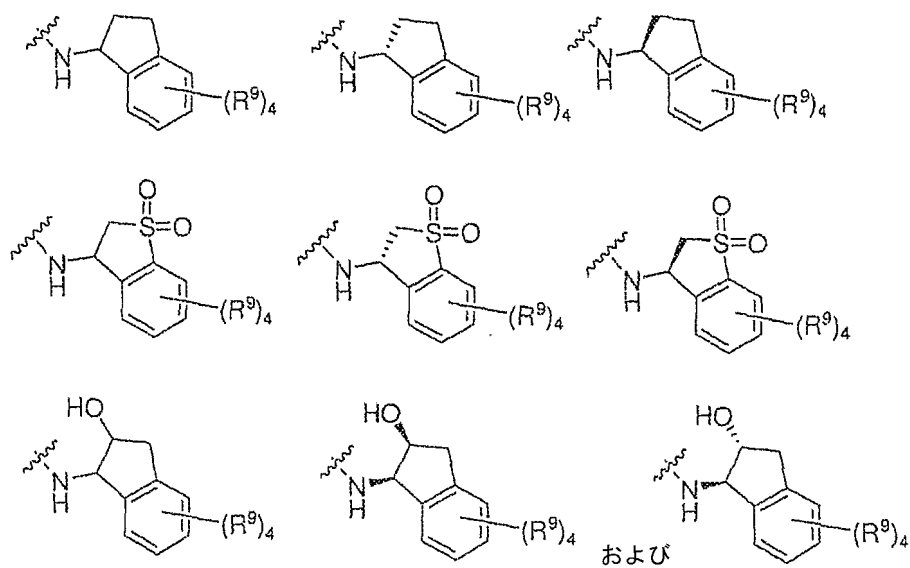
(CH₃)₂ は 1 回以上置換されていても良く；

r は 1 から 4 から選択される。]

【請求項 7】

R³ が下記のものからなる群から選択される請求項 6 に記載の化合物。

【化 4 6 5】



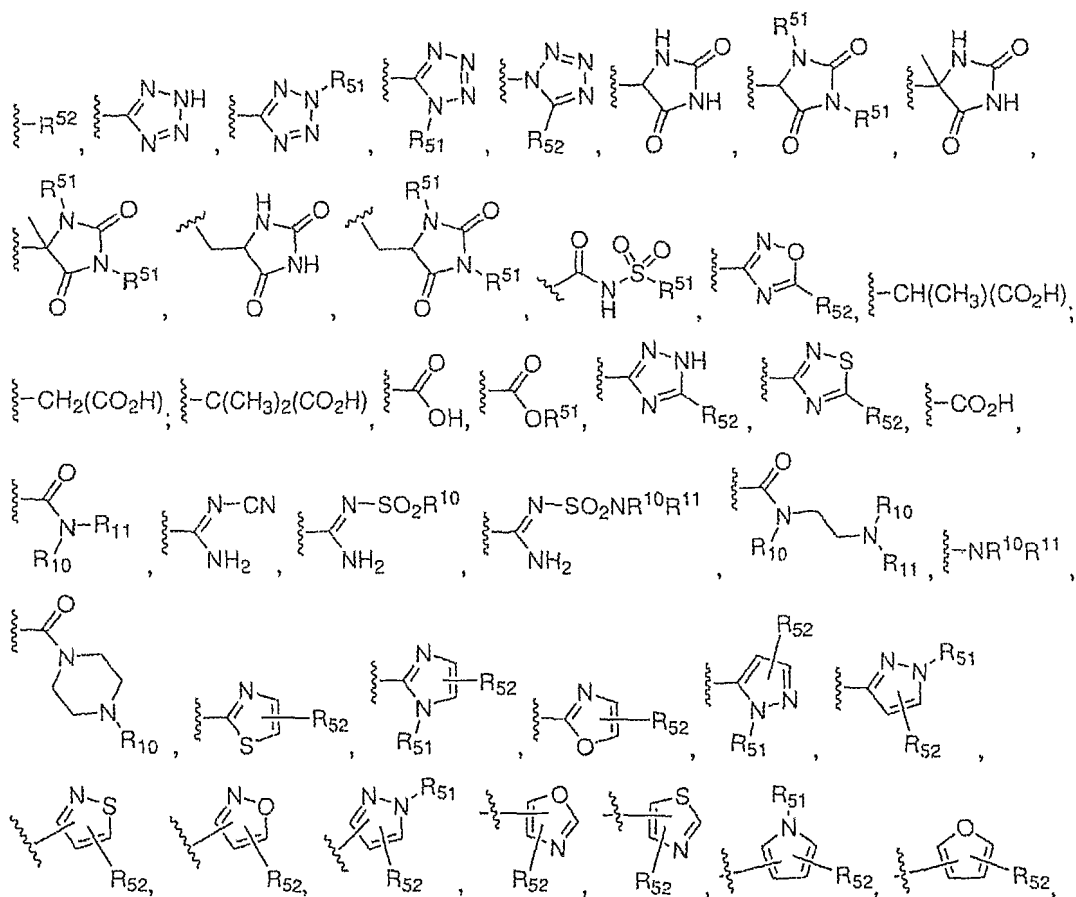
10

20

【請求項 8】

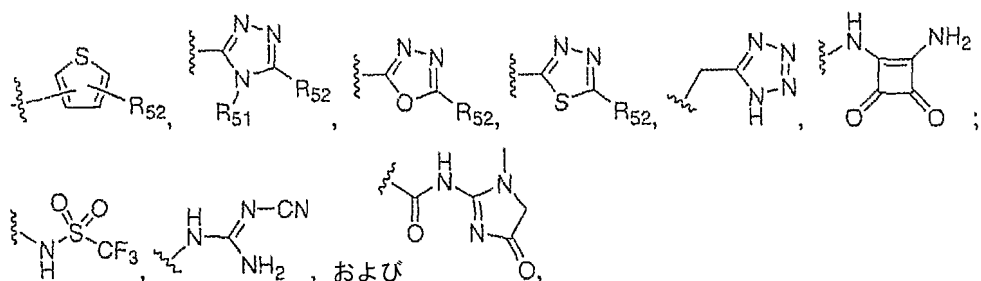
R⁹ が、下記のものからなる群から選択される請求項 7 に記載の化合物。

【化 4 6 6】



30

40



[式中、

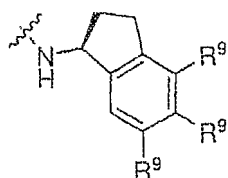
10

R^{52} は、水素、ハロ、CN、ヒドロキシ、アルコキシ、フルオロアルコキシ、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキル、ハロアルキル、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ および $SO_2NR^{10}R^{11}$ からなる群から選択され、アルコキシ、フルオロアルコキシ、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキルおよびハロアルキルは、1回以上置換されていても良い。]

【請求項 9】

R^3 が下記のものである請求項 7 に記載の化合物。

【化 467】

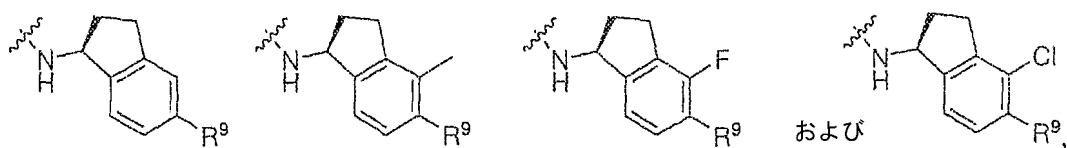


20

【請求項 10】

R^3 が、下記のもの

【化 468】

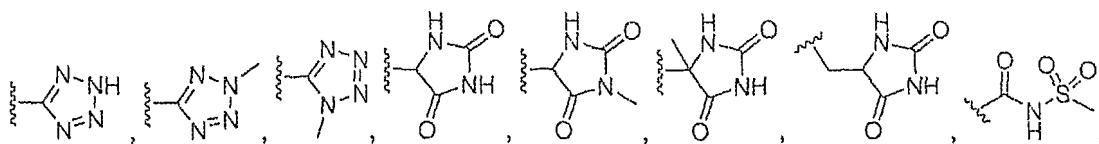


30

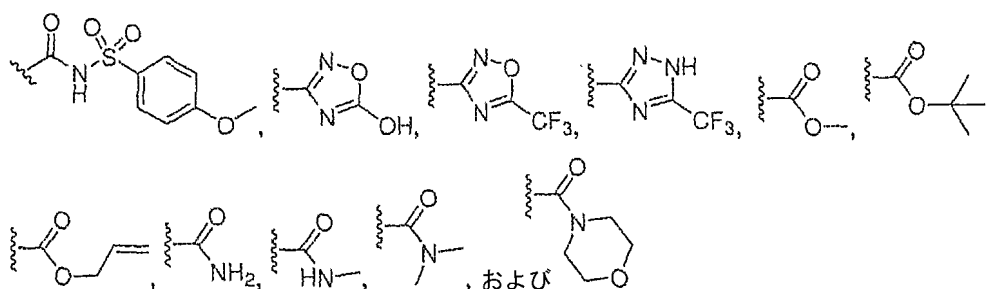
からなる群から選択され；

R^9 が、水素、フルオロ、ハロ、CN、アルキル、 CO_2H 、

【化 469】



40

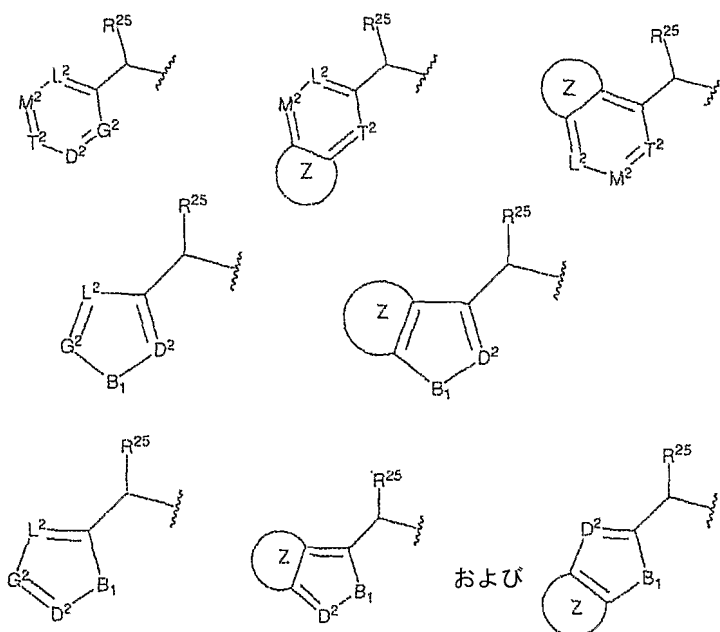


からなる群から選択される請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 1 1】

R¹が、下記のものからなる群から選択される請求項2に記載の化合物。

【化 4 7 0】



「式中、

R^{1-8} は独立に、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、複素環アルキル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、OH、ハロ、CN、 $C(O)NR^{1-10}R^{1-11}$ 、 CO_2R^{1-10} 、 OR^{1-10} 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $NR^{1-10}CONR^{1-10}R^{1-11}$ 、 $NR^{1-10}COR^{1-11}$ 、 $NR^{1-10}SO_2R^{1-11}$ 、 $NR^{1-10}SO_2NR^{1-10}R^{1-11}$ 、 $SO_2NR^{1-10}R^{1-11}$ および $NR^{1-10}R^{1-11}$ からなる群から選択され、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、複素環アルキル、アルキニル、アリール、ヘテロアリールは、1回以上置換されていても良く；

R²⁵は、水素、アルキル、シクロアルキル、CO₂R¹⁰、C(O)NR¹⁰R¹¹およびハロアルキルからなる群から選択され、アルキル、シクロアルキルおよびハロアルキルは、1回以上置換されていても良く；

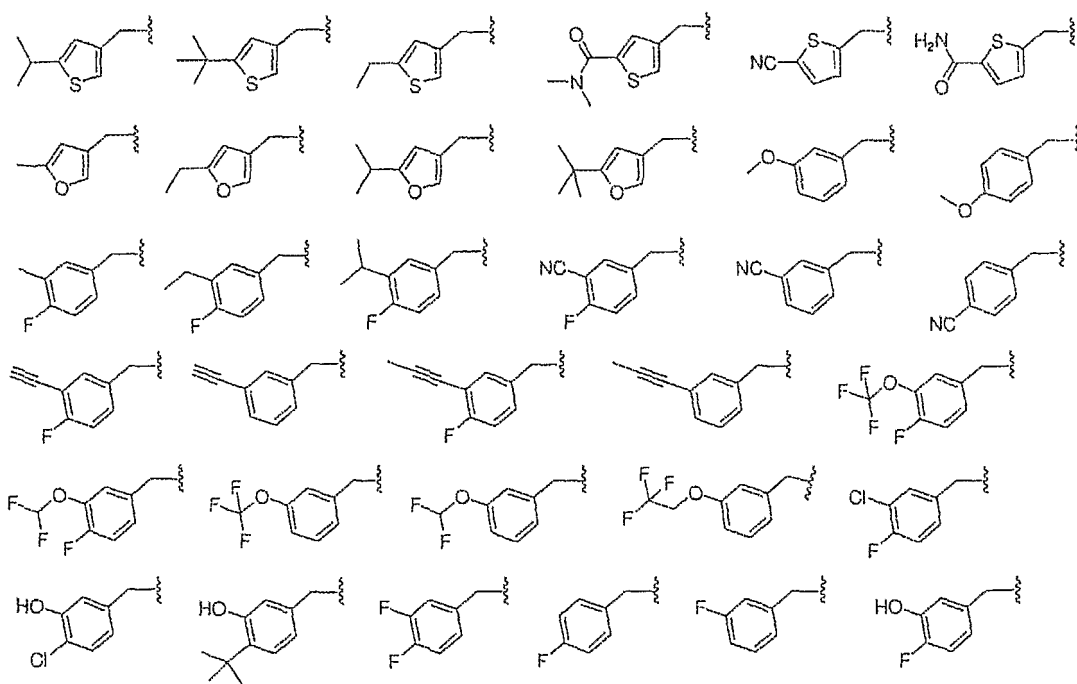
B_1 は $N R^{10}$ 、 O および S からなる群から選択され；

$D^{1/2}$ 、 $G^{1/2}$ 、 $L^{1/2}$ 、 $M^{1/2}$ および $T^{1/2}$ は独立に、 $CR^{1/8}$ および N からなる群から選択され；

乙は、シクロアルキル、複素環アルキルからなる群から選択される5から8員環であり、またはアリールおよびヘテロアリールからなる群から選択される5から6員環であり、シクロアルキル、複素環アルキル、アリールおよびヘテロアリールは1回以上置換されていても良い。]

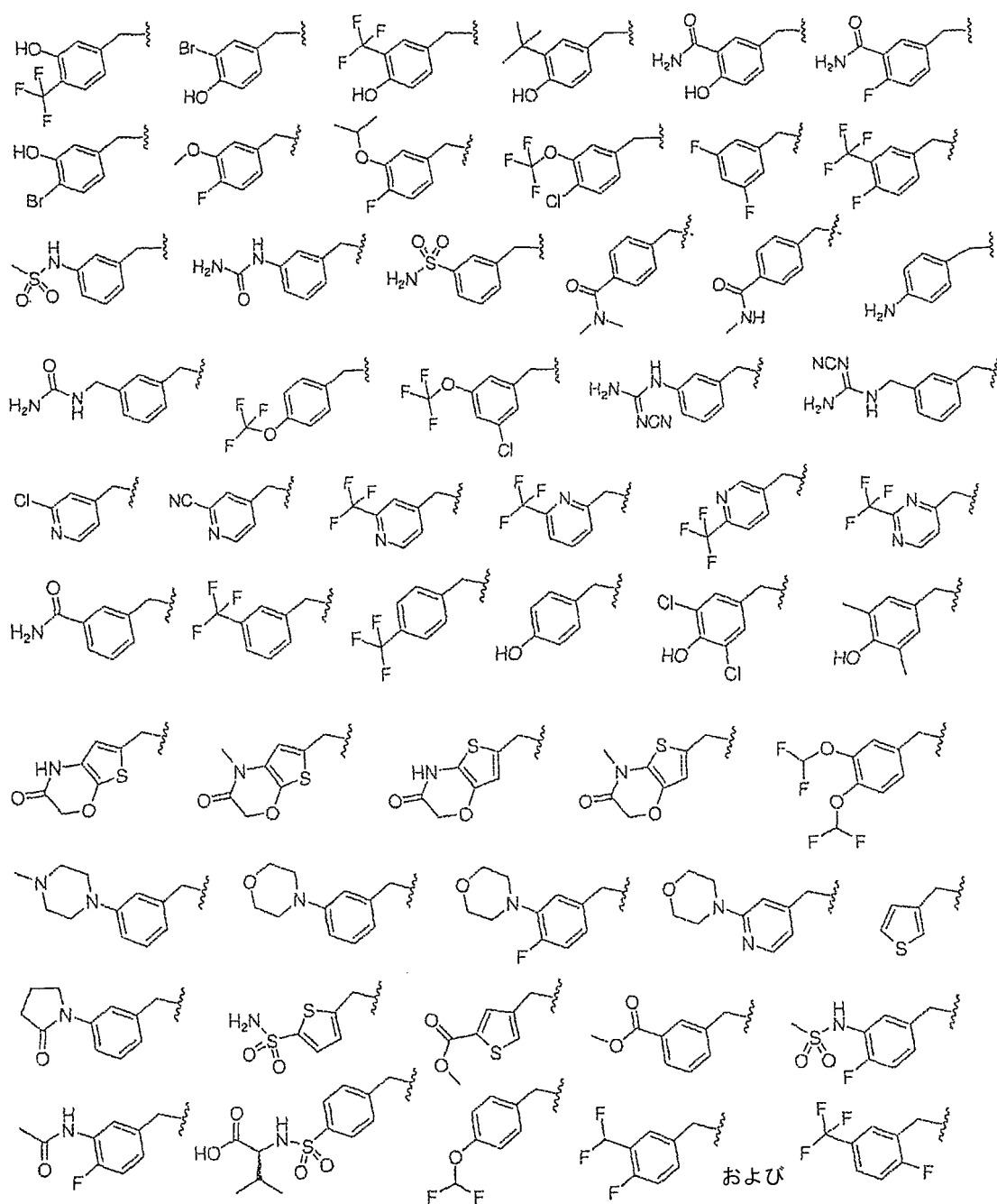
【請求項 1 2】

R¹ が、下記のものからなる群から選択される請求項 1 1 に記載の化合物。
【化 4 7 1】



10

20



【請求項 13】

R¹ が、下記のものからなる群から選択される請求項 2 に記載の化合物。

10



30

40

50

R²⁵は、水素、アルキル、シクロアルキル、CO₂R¹⁰、C(O)NR¹⁰R¹¹およびハロアルキルからなる群から選択され、アルキル、シクロアルキルおよびハロアル

キルは1回以上置換されていても良く；

JおよびKは独立に、 $CR^{10}R^{18}$ 、 NR^{10} 、Oおよび $S(O)_x$ からなる群から選択され；

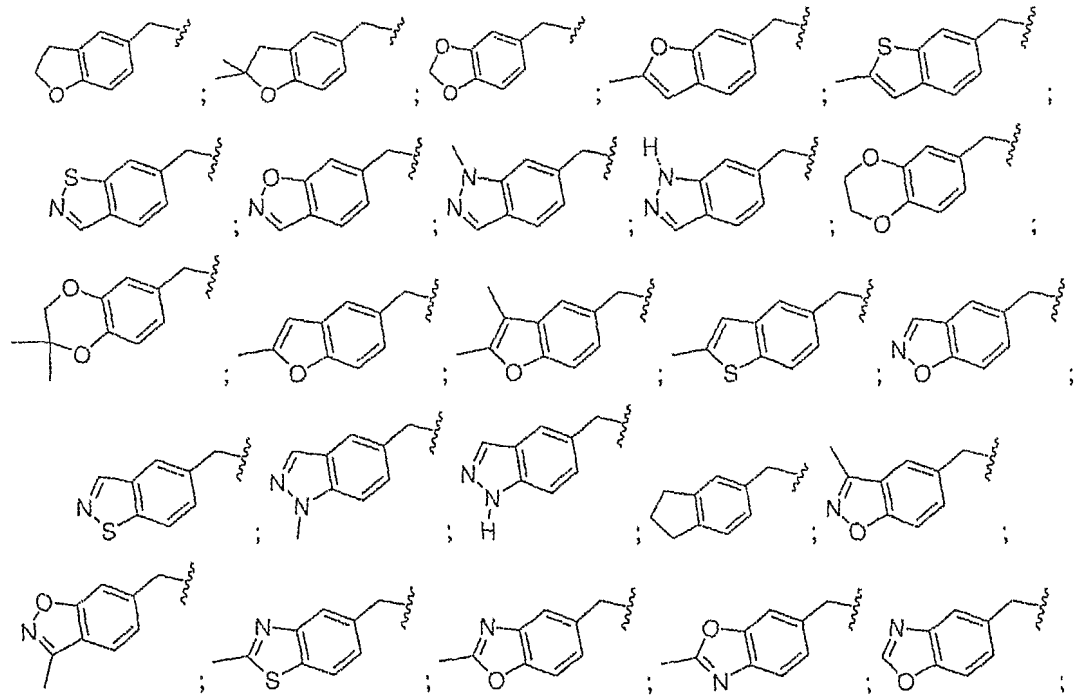
A_1 は、 NR^{10} 、Oおよび $S(O)_x$ からなる群から選択され；

D^2 、 G^2 、 J^2 、 L^2 、 M^2 および T^2 は独立に、 CR^{18} およびNからなる群から選択される。]

【請求項14】

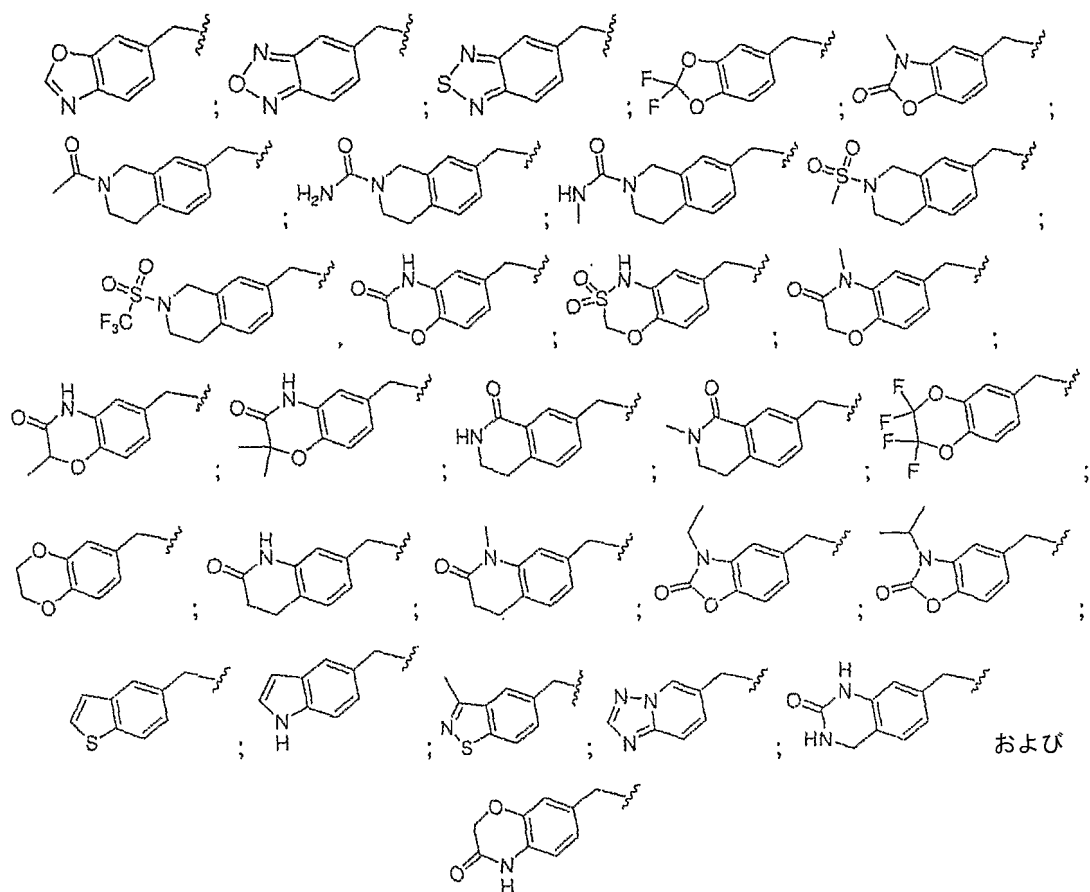
R^1 が、下記のものからなる群から選択される請求項13に記載の化合物。

【化473】



10

20



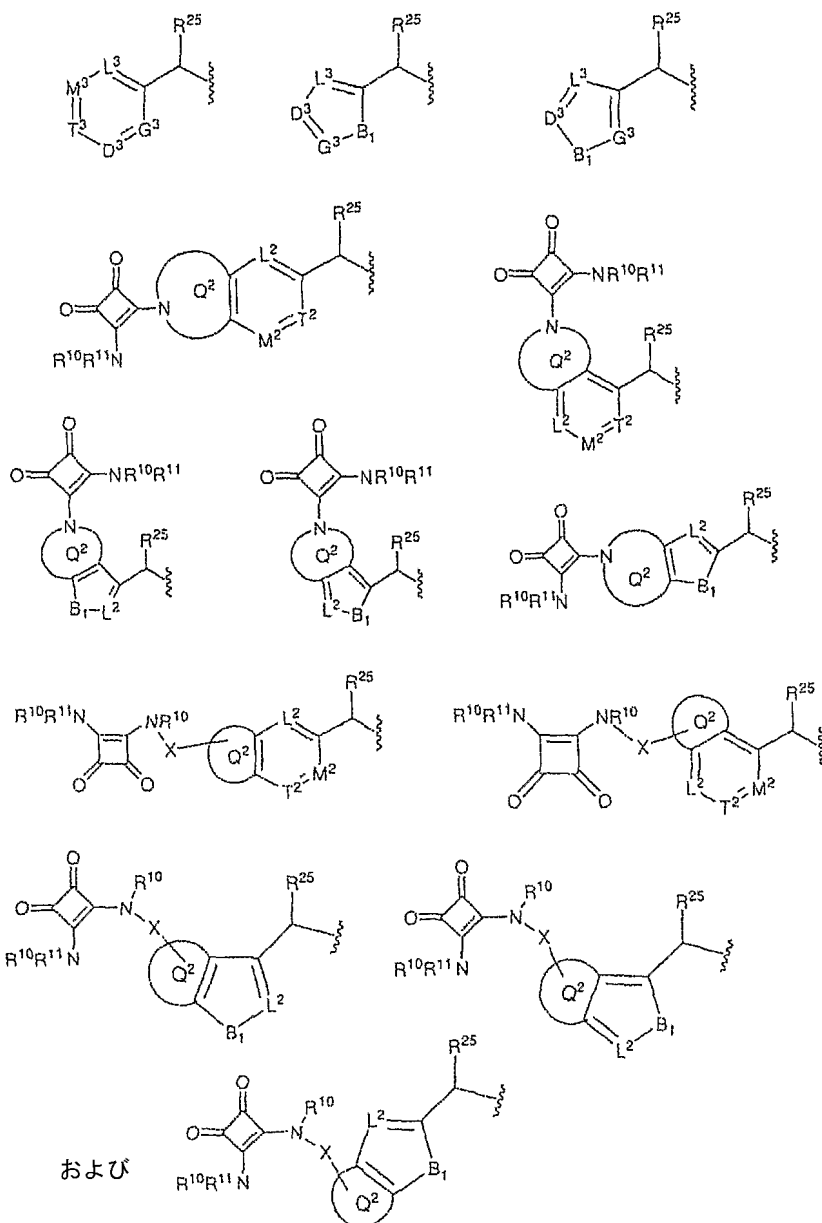
10

20

【請求項 15】

R¹ が、下記のものからなる群から選択される請求項 2 に記載の化合物。

【化 4 7 4】



および

〔式中、

R¹⁸は独立に、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、複素環アルキル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、OH、ハロ、CN、C(O)NR¹⁰R¹¹、CO₂R¹⁰、OR¹⁰、OCF₃、OCHF₂、NR¹⁰CONR¹⁰R¹¹、N¹⁰COR¹¹、NR¹⁰SO₂R¹¹、NR¹⁰SO₂NR¹⁰R¹¹、SO₂NR¹⁰R¹¹およびNR¹⁰R¹¹からなる群から選択され、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、複素環アルキル、アルキニル、アリールおよびヘテロアリールは、1回以上置換

40

されていても良く、

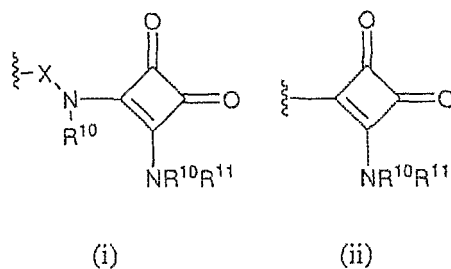
R¹⁹は独立に、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、複素環アルキル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、OH、ハロ、CN、C(O)NR¹⁰R¹¹、CO₂R¹⁰、OR¹⁰、OCF₃、OCHF₂、NR¹⁰CONR¹⁰R¹¹、NR¹⁰COR¹¹、NR¹⁰SO₂R¹¹、NR¹⁰SO₂NR¹⁰R¹¹、SO₂NR¹⁰R¹¹およびNR¹⁰R¹¹からなる群から選択され、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、複素環アルキル、アルキニル、アリールおよびヘテロアリールは、1回以上置換されていても良く、または1個の炭素原子において2個のR¹⁹基が一体となって=O、=Sまたは=NR¹⁰を形成していても良く；

50

R^{25} は、水素、アルキル、シクロアルキル、 $CONR^{10}R^{11}$ およびハロアルキルからなる群から選択され、アルキル、シクロアルキルおよびハロアルキルは、1回以上置換されていても良く；

L^2 、 M^2 および T^2 は独立に、 CR^{18} および N からなる群から選択され；

D^3 、 G^3 、 L^3 、 M^3 および T^3 は独立に、N、 CR^{18} 、(i) または (ii) 【化 475】



10

から選択され；

ただし、 L^3 、 M^3 、 T^3 、 D^3 および G^3 のうちの 하나가 (i) または (ii) であり；

B_1 は、 NR^{10} 、O および $S(O)_x$ からなる群から選択され；

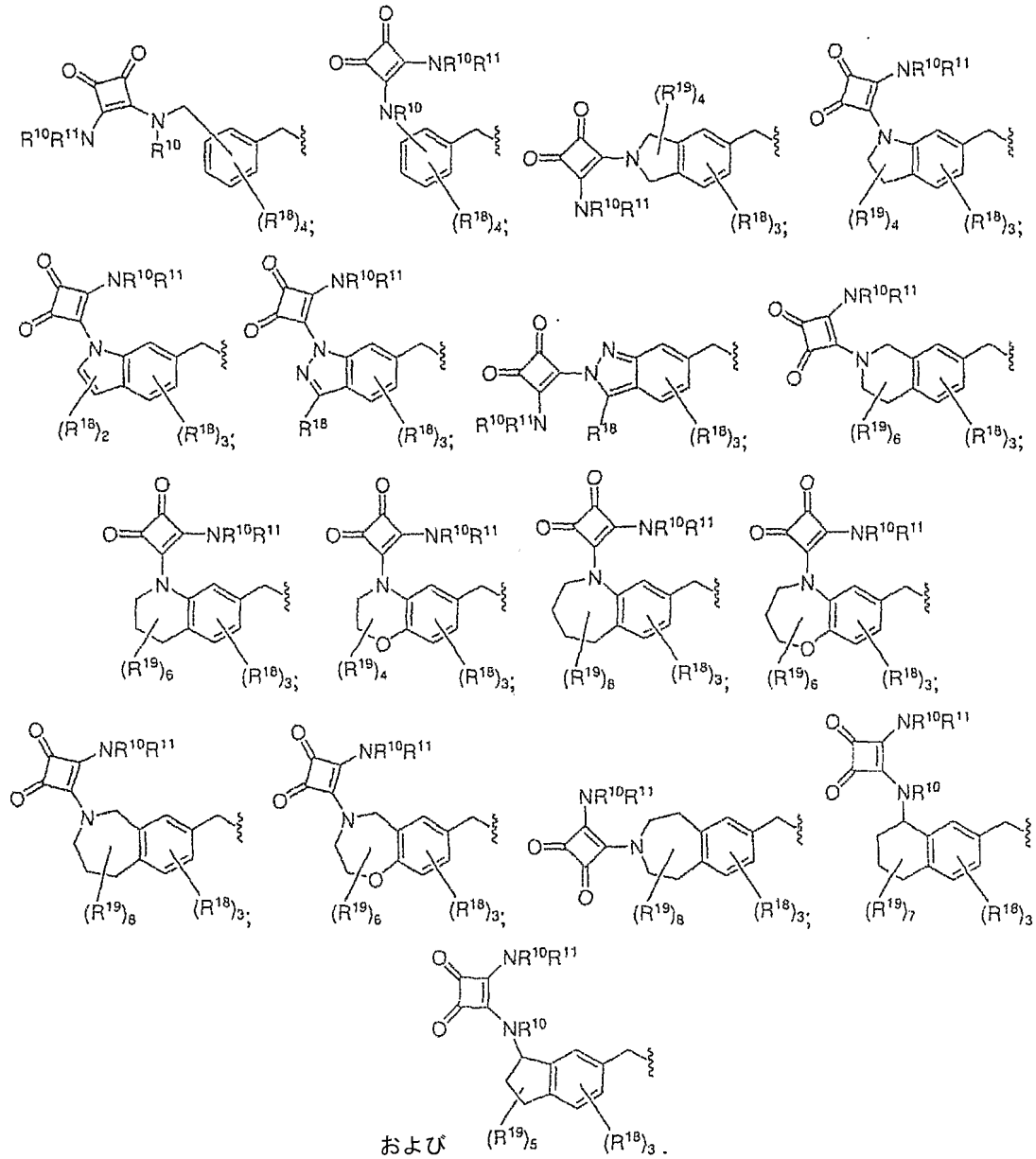
Q^2 は、 R^{19} で 1 回以上置換されていても良い、シクロアルキル、複素環アルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択される 5 から 8 員環である。]

20

【請求項 16】

R^1 が、下記のものからなる群から選択される請求項 15 に記載の化合物。

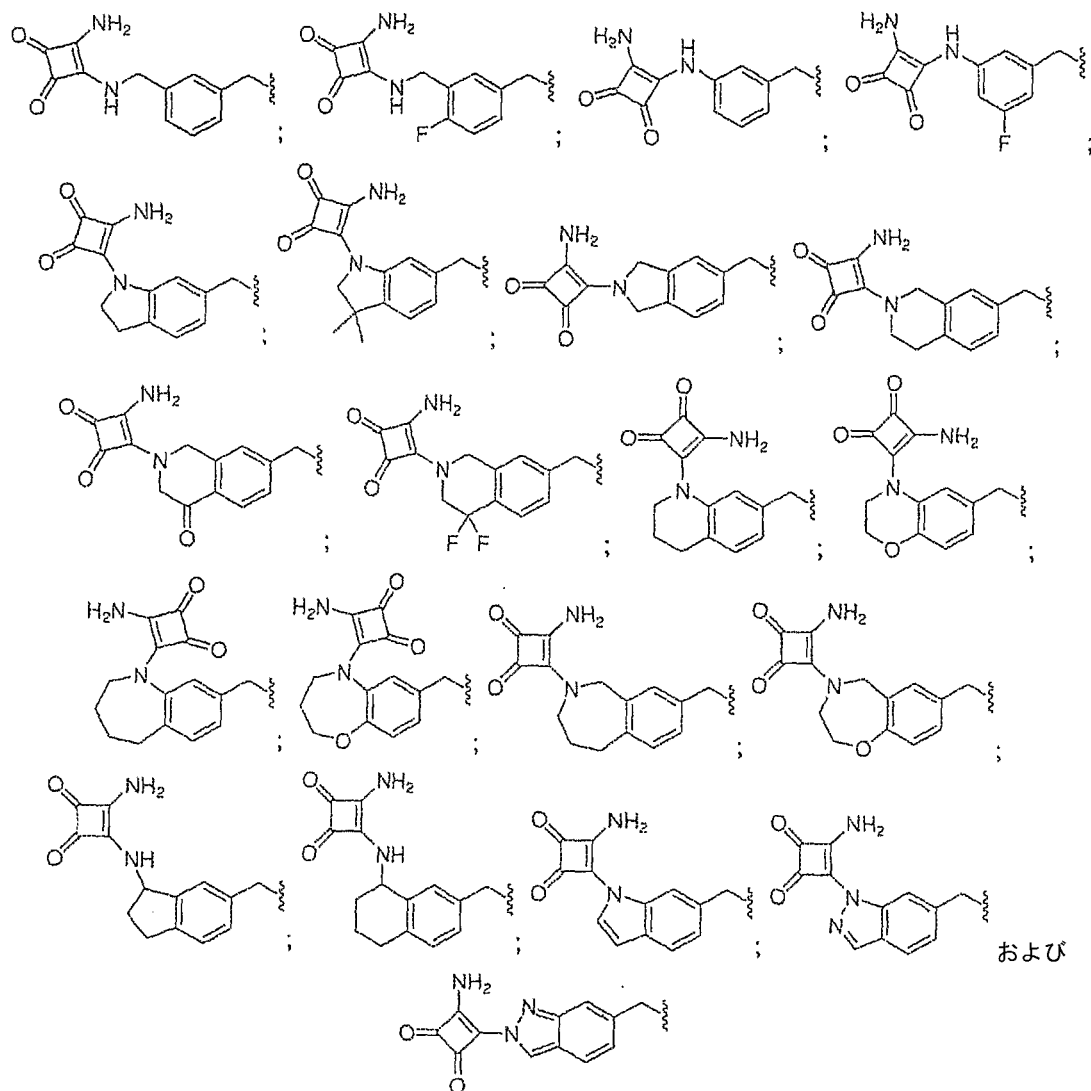
【化 4 7 6】



【請求項 1 7】

R¹ が、下記のものからなる群から選択される請求項 1 6 に記載の化合物。

【化 4 7 7】



10

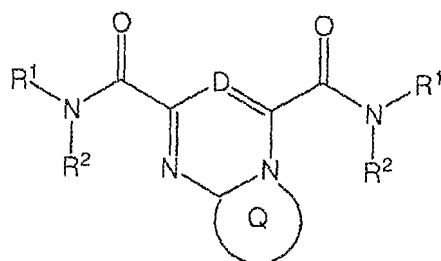
20

30

【請求項 18】

下記式 (I I) を有する化合物ならびに該化合物の N-オキサイド、製薬上許容される塩、プロドラッグ、製剤、多形体、ラセミ混合物および立体異性体。

【化 4 7 8】



式 (II)

[式中、

R¹ は各場合で独立に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環アルキル、ビスシクロアルキル、ヘテロビスシクロアルキル、スピロアルキル、スピロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル縮合アリール、複素環アルキル縮合アリール、シクロアルキル縮合ヘテロアリール、複素環アルキル縮合ヘテロアリ

50

R⁹ は各場合、独立に R¹⁰、水素、アルキル、シクロアルキル、複素環アルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、CHF₂、CF₃、OR¹⁰、SR¹⁰、COOR¹⁰、CH(CH₃)CO₂H、(C₀-C₆)-アルキル-COR¹⁰、(C₀-C₆)-アルキル-OR¹⁰、(C₀-C₆)-アルキル-NR¹⁰R¹¹、(C₀-C₆)-アルキル-NO₂、(C₀-C₆)-アルキル-CN、(C₀-C₆)-アルキル-S(O)_yOR¹⁰、(C₀-C₆)-アルキル-P(O)₂OH、(C₀-C₆)-アルキル-S(O)_yNR¹⁰R¹¹、(C₀-C₆)-アルキル-NR¹⁰CONR¹¹SO₂R³⁰、(C₀-C₆)-アルキル-S(O)_xR¹⁰、(C₀-C₆)-アルキル-O C(O)R¹⁰、(C₀-C₆)-アルキル-OC(O)NR¹⁰R¹¹、(C₀-C₆)-アルキル-C(=NR¹⁰)NR¹⁰R¹¹、(C₀-C₆)-アルキル-NR¹⁰(C=NR¹¹)NR¹⁰R¹¹、(C₀-C₆)-アルキル-NR¹⁰C(=N-CN)NR¹⁰R¹¹、(C₀-C₆)-アルキル-C(=N-CN)NR¹⁰R¹¹、(C₀-C₆)-アルキル-

50

$C_0 - C_6$) - アルキル - $NR^{10}C(=N-NO_2)NR^{10}R^{11}$ 、 $(C_0 - C_6)$ -
 アルキル - $C(=N-NO_2)NR^{10}R^{11}$ 、 $(C_0 - C_6)$ - アルキル - $C(O)OR^{10}$ 、 $(C_0 - C_6)$ - アルキル - $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $(C_0 - C_6)$ - アルキ
 ル - $C(O)NR^{10}SO_2R^{11}$ 、 $C(O)NR^{10} - (C_0 - C_6)$ - アルキル - ヘ
 テロアリール、 $C(O)NR^{10} - (C_0 - C_6)$ - アルキル - アリール、 $S(O)_2NR^{10} - (C_0 - C_6)$ - アルキル - アリール、 $S(O)_2NR^{10} - (C_0 - C_6)$ -
 アルキル - ヘテロアリール、 $S(O)_2NR^{10} -$ アルキル、 $S(O)_2 - (C_0 - C_6)$
) - アルキル - アリール、 $S(O)_2 - (C_0 - C_6)$ - アルキル - ヘテロアリール、 $(C_0 - C_6)$ - アルキル - $C(O) - NR^{11} - CN$ 、 $O - (C_0 - C_6)$ - アルキル -
 $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $S(O)_x - (C_0 - C_6)$ - アルキル - $C(O)OR^{10}$ 、
 $S(O)_x - (C_0 - C_6)$ - アルキル - $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $(C_0 - C_6)$ - ア
 ルキル - $C(O)NR^{10} - (C_0 - C_6)$ - アルキル - $NR^{10}R^{11}$ 、 $(C_0 - C_6)$
) - アルキル - $NR^{10} - C(O)R^{10}$ 、 $(C_0 - C_6)$ - アルキル - $NR^{10} - C(O)OR^{10}$ 、 $(C_0 - C_6)$ - アルキル - $NR^{10} - C(O) - NR^{10}R^{11}$ 、 $(C_0 - C_6)$ - アルキル - $NR^{10} - S(O)_yNR^{10}R^{11}$ 、 $(C_0 - C_6)$ - アルキ
 ル - $NR^{10} - S(O)_yR^{11}$ 、 $O - (C_0 - C_6)$ - アルキル - アリールおよび $O -$
 $(C_0 - C_6)$ - アルキル - ヘテロアリールからなる群から選択され；

10

各 R^9 基は置換されていても良く、または

各 R^9 基は、1 以上の R^{14} 基によって置換されていても良く；

R^{10} および R^{11} は各場合独立に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シク
 ロアルキル、シクロアルキルアルキル、複素環アルキル、ビスクロアルキル、ヘテロビス
 クロアルキル、スピロアルキル、スピロヘテロアルキル、フルオロアルキル、複素環アル
 キルアルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ア
 リールアルキル、ヘテロアリールアルキルおよびアミノアルキルからなる群から選択され
 、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ビスクロアルキル、ヘテロビス
 クロアルキル、スピロアルキル、スピロヘテロアルキル、複素環アルキル、フルオロアル
 キル、複素環アルキルアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、
 アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルおよびアミノアルキルは、1 回以上置換され
 ていても良く、または R^{10} および R^{11} はこれらが結合している窒素と一体となった場
 合、炭素原子を含み、 O 、 $S(O)_x$ もしくは NR^{50} から選択されるヘテロ原子を含ん
 でいても良く、1 回以上置換されていても良い 3 から 8 員環を形成しており；

20

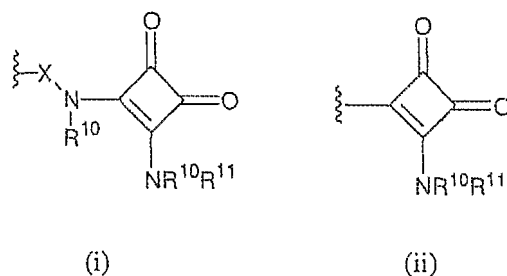
30

R^{14} は独立に、水素、アルキル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテ
 ロアリールアルキル、複素環アルキルおよびハロからなる群から選択され、アルキル、ア
 リールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキルおよび複素環アルキ
 ルは、1 回以上置換されていても良く；

R^{16} は、シクロアルキル、複素環アルキル、ビスクロアルキル、ヘテロビスクロアル
 キル、スピロアルキル、スピロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアル
 キル縮合アリール、複素環アルキル縮合アリール、シクロアルキル縮合ヘテロアリール、
 複素環アルキル縮合ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、複素環アルキルアルキル
 、ビスクロアルキルアルキル、ヘテロビスクロアルキルアルキル、スピロアルキルアルキ
 ル、スピロヘテロアルキルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シク
 ロアルキル縮合アリールアルキル、複素環アルキル縮合アリールアルキル、シクロアルキ
 ル縮合ヘテロアリールアルキル、複素環アルキル縮合ヘテロアリールアルキル、(i) お
 よび (ii)

40

【化 4 7 9】



からなる群から選択され：

10

シクロアルキル、複素環アルキル、ビスシクロアルキル、ヘテロビスシクロアルキル、スピロアルキル、スピロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル縮合アリール、複素環アルキル縮合アリール、シクロアルキル縮合ヘテロアリール、複素環アルキル縮合ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、複素環アルキルアルキル、ビスシクロアルキルアルキル、ヘテロビスシクロアルキルアルキル、スピロアルキルアルキル、スピロヘテロアルキルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル縮合アリールアルキル、複素環アルキル縮合アリールアルキル、シクロアルキル縮合ヘテロアリールアルキルおよび複素環アルキル縮合ヘテロアリールアルキルは、1回以上置換されていても良く；

$R^{2,3}$ は、水素、ヒドロキシ、ハロ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、 NO_2 、 $NR^{10}R^{11}$ 、 CN 、 SR^{10} 、 SSR^{10} 、 PO_3R^{10} 、 $NR^{10}NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}N=CR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}SO_2R^{11}$ 、 $C(O)OR^{10}$ 、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 SO_2R^{10} 、 $SO_2NR^{10}R^{11}$ およびフルオロアルキルからなる群から選択され、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニルおよびフルオロアルキルは、1回以上置換されていても良く；

20

R^{30} は、アルキルおよび $(C_0 - C_6)$ - アルキル - アリールからなる群から選択され、アルキルおよびアリールは置換されていても良く；

R^{50} は各場合独立に、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $C(O)R^{80}$ 、 $C(O)NR^{80}R^{81}$ 、 SO_2R^{80} および $SO_2NR^{80}R^{81}$ からなる群から選択され、アルキル、アリールおよびヘテロアリールは、1回以上置換されていても良く；

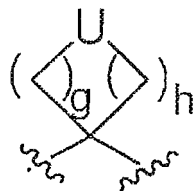
30

R^{80} および R^{81} は各場合独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、複素環アルキル、フルオロアルキル、複素環アルキルアルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルおよびアミノアルキルからなる群から選択され、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、複素環アルキル、フルオロアルキル、複素環アルキルアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルおよびアミノアルキルは置換されていても良く、または R^{80} および R^{81} はこれらが結合している窒素と一体となった場合、炭素原子を含み、 O 、 $S(O)_x$ 、 $-NH$ および $-N$ (アルキル) から選択されるヘテロ原子を含んでいても良く、1回以上置換されていても良い3から8員環を形成しており；

40

E は、結合、 $CR^{10}R^{11}$ 、 O 、 NR^5 、 S 、 $S=O$ 、 $S(=O)_2$ 、 $C(=O)$ 、 $N(R^{10})(C=O)$ 、 $(C=O)N(R^{10})$ 、 $N(R^{10})S(=O)_2$ 、 $S(=O)_2N(R^{10})$ 、 $C=N-OR^{11}$ 、 $-C(R^{10}R^{11})C(R^{10}R^{11})-$ 、 $-CH_2-W^1-$ および

【化 4 8 0】



からなる群から選択され；

Qは、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択される5または6員環であり、アリールおよびヘテロアリールは、 R^4 で1回以上置換されていても良く；

Dは、 CR^{22} およびNからなる群から選択される構成員であり；

Uは、 $C(R^5 R^{10})$ 、 NR^5 、O、S、 $S=O$ および $S(=O)_2$ からなる群から選択され；

W^1 は、O、 NR^5 、S、 $S=O$ 、 $S(=O)_2$ 、 $N(R^{10})(C=O)$ 、 $N(R^{10})S(=O)_2$ および $S(=O)_2N(R^{10})$ からなる群から選択され；

Xは、結合および $(CR^{10}R^{11})_wE(CR^{10}R^{11})_w$ からなる群から選択され；

gおよびhは独立に、0から2から選択され；

wは独立に、0から4から選択され；

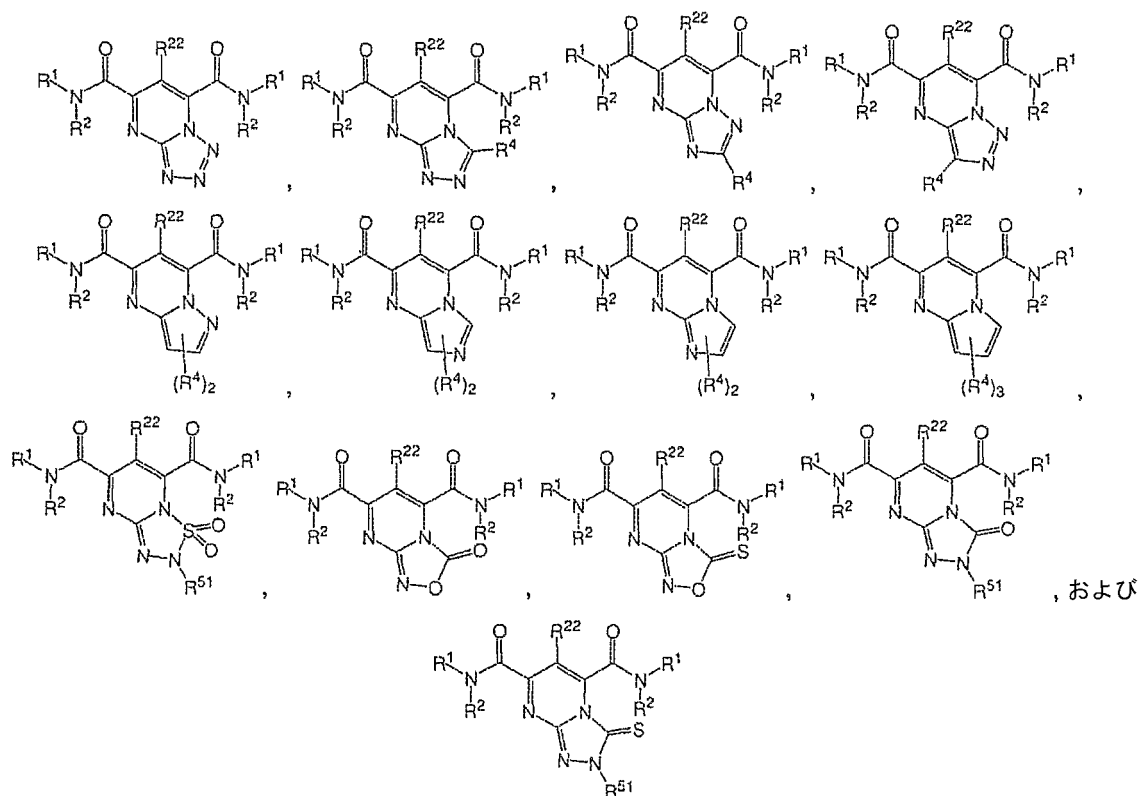
xは0から2から選択され；

yは1および2から選択される。]

【請求項 19】

下記のものからなる群から選択される請求項 18 に記載の化合物。

【化 4 8 1】



[式中、

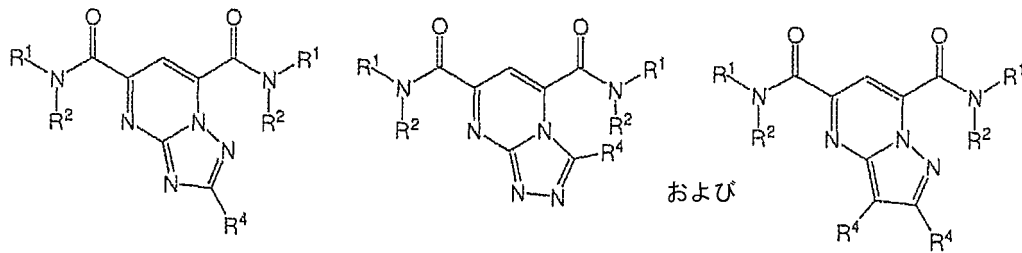
R^{51} は独立に、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキルおよびハロアルキルからなる群から選択され、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、シクロアルキルアルキ

ル、ヘテロアリーールアルキルおよびハロアルキルは、1回以上置換されていても良い。]

【請求項20】

下記のものからなる群から選択される請求項19に記載の化合物。

【化482】

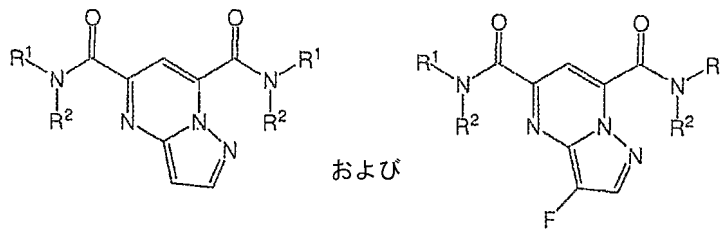


10

【請求項21】

下記のものからなる群から選択される請求項20に記載の化合物。

【化483】

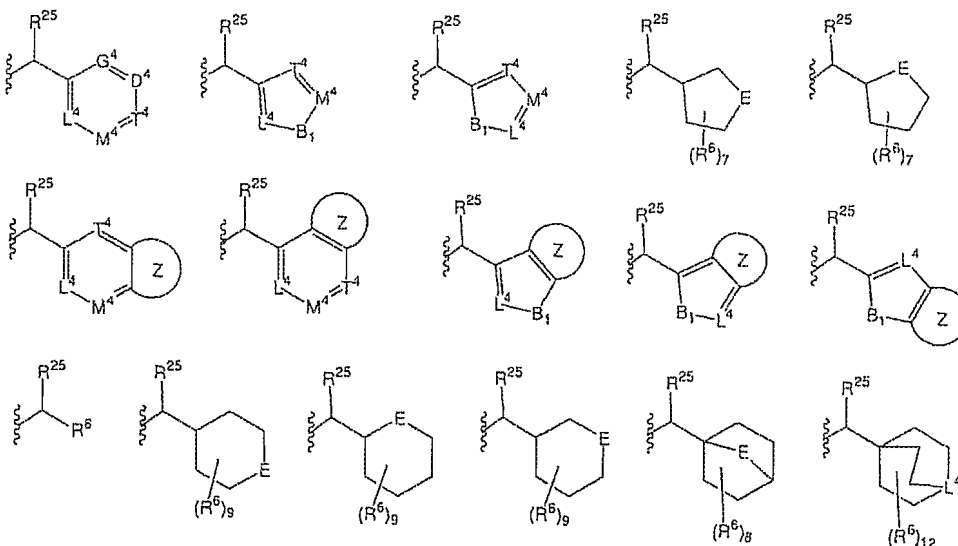


20

【請求項22】

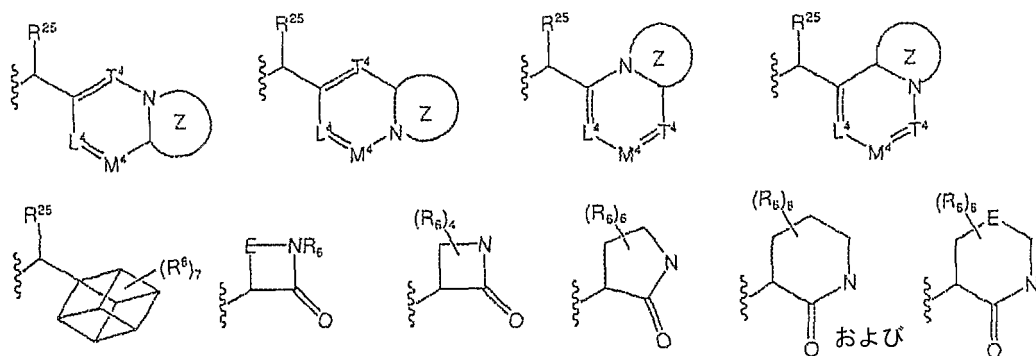
少なくとも1個のR¹が、下記のものからなる群から選択される請求項19に記載の化合物。

【化484】



30

40



10

[式中、

R^6 は独立に、 R^9 、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環アルキル、ビシクロアルキル、ヘテロビシクロアルキル、スピロアルキル、スピロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $C(O)OR^{10}$ 、 $CH(CH_3)CO_2H$ 、 (C_0-C_6) −アルキル− COR^{10} 、 (C_0-C_6) −アルキル− OR^{10} 、 (C_0-C_6) −アルキル− $NR^{10}R^{11}$ 、 (C_0-C_6) −アルキル− NO_2 、 (C_0-C_6) −アルキル− CN 、 (C_0-C_6) −アルキル− $S(O)_yOR^{10}$ 、 (C_0-C_6) −アルキル− $P(O)_2OH$ 、 (C_0-C_6) −アルキル− $S(O)_yNR^{10}R^{11}$ 、 (C_0-C_6) −アルキル− $NR^{10}CONR^{11}SO_2R^{30}$ 、 (C_0-C_6) −アルキル− $S(O)_xR^{10}$ 、 (C_0-C_6) −アルキル− $OC(O)R^{10}$ 、 (C_0-C_6) −アルキル− $OC(O)NR^{10}R^{11}$ 、 (C_0-C_6) −アルキル− $C(=NR^{10})NR^{10}R^{11}$ 、 (C_0-C_6) −アルキル− $NR^{10}C(=NR^{11})NR^{10}R^{11}$ 、 (C_0-C_6) −アルキル− $NR^{10}C(=N-CN)NR^{10}R^{11}$ 、 (C_0-C_6) −アルキル− $C(=N-CN)NR^{10}R^{11}$ 、 (C_0-C_6) −アルキル− $NR^{10}C(=N-NO_2)NR^{10}R^{11}$ 、 (C_0-C_6) −アルキル− $C(=N-NO_2)NR^{10}R^{11}$ 、 (C_0-C_6) − $C(O)OR^{10}$ 、 (C_0-C_6) −アルキル− $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 (C_0-C_6) −アルキル− $C(O)NR^{10}SO_2R^{11}$ 、 $C(O)NR^{10}$ − (C_0-C_6) −アルキル−ヘテロアリール、 $C(O)NR^{10}$ − (C_0-C_6) −アルキル−アリール、 $S(O)_2NR^{10}$ − (C_0-C_6) −アルキル−アリール、 $S(O)_2NR^{10}$ − (C_0-C_6) −アルキル−ヘテロアリール、 $S(O)_2NR^{10}$ −アルキル、 $S(O)_2$ − (C_0-C_6) −アルキル−アリール、 $S(O)_2$ − (C_0-C_6) −アルキル−ヘテロアリール、 (C_0-C_6) −アルキル− $C(O)-NR^{11}-CN$ 、 $O-(C_0-C_6)$ −アルキル− $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $S(O)_x$ − (C_0-C_6) −アルキル− $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 (C_0-C_6) −アルキル− $C(O)NR^{10}$ − (C_0-C_6) −アルキル− $NR^{10}R^{11}$ 、 (C_0-C_6) −アルキル− $NR^{10}-C(O)R^{10}$ 、 (C_0-C_6) −アルキル− $NR^{10}-C(O)OR^{10}$ 、 (C_0-C_6) −アルキル− $NR^{10}-C(O)-NR^{10}R^{11}$ 、 (C_0-C_6) −アルキル− $NR^{10}-S(O)_yNR^{10}R^{11}$ 、 (C_0-C_6) −アルキル− $NR^{10}-S(O)_yR^{11}$ 、 $O-(C_0-C_6)$ −アルキル−アリールおよび $O-(C_0-C_6)$ −アルキル−ヘテロアリールからなる群から選択され、各 R^6 基は1以上の R^{14} 基によって置換されていても良く；

20

30

40

R^9 は独立に、水素、アルキル、ハロ、 CHF_2 、 CF_3 、 OR^{10} 、 $NR^{10}R^{11}$ 、 NO_2 および CN からなる群から選択され、アルキルは、1回以上置換されていても良く；

R^{25} は、水素、アルキル、シクロアルキル、 CO_2R^{10} 、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ および ハロアルキル からなる群から選択され、アルキル、シクロアルキル および ハロアルキル は、1回以上置換されていても良く；

R^{30} は、アルキル および (C_0-C_6) −アルキル−アリール からなる群から選択され、アルキル および アリール は置換されていても良く；

50

B_1 は、 NR^{10} 、Oおよび $S(O)_x$ からなる群から選択され；

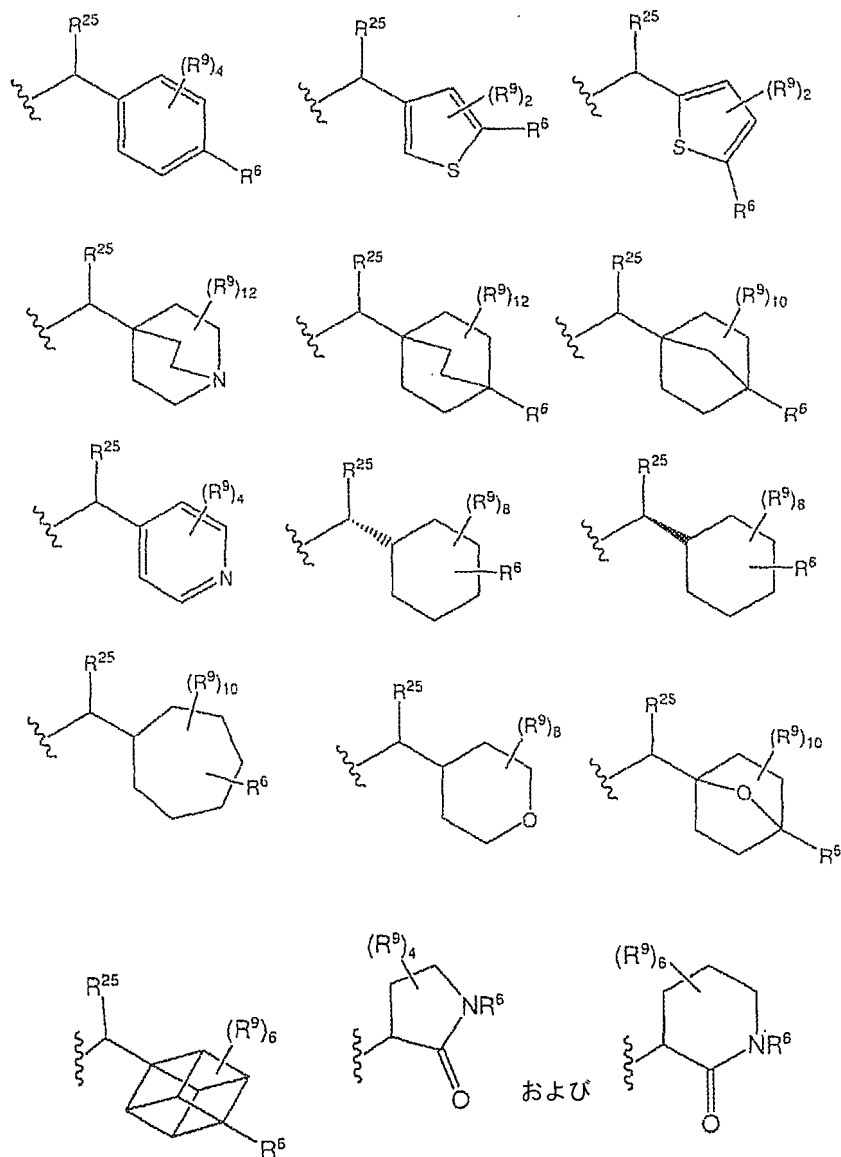
D^4 、 G^4 、 L^4 、 M^4 および T^4 独立に、 CR^6 または N から選択され；

Z は、シクロアルキル、複素環アルキルからなる群から選択される5から8員環でありまたはアリールおよびヘテロアリールからなる群から選択される5から6員環であり、シクロアルキル、複素環アルキル、アリールおよびヘテロアリールは、1回以上置換されていても良い。]

【請求項23】

少なくとも1個の R^1 が、下記のものからなる群から選択される請求項22に記載の化合物。

【化485】



10

20

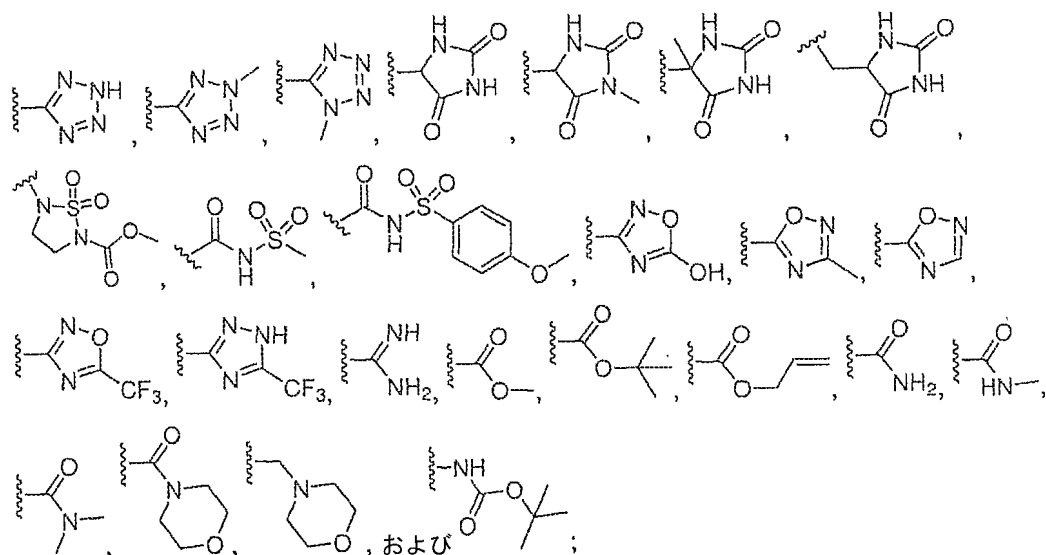
30

40

【請求項24】

R^6 が、水素、ハロ、 CN 、 OH 、 CH_2OH 、 CF_3 、 CHF_2 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $COCH_3$ 、 SO_2CH_3 、 SO_2CF_3 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHCH_3 、 $SO_2N(CH_3)_2$ 、 NH_2 、 $NHCOCH_3$ 、 $N(COCH_3)_2$ 、 $NHCONH_2$ 、 $NHSO_2CH_3$ 、アルコキシ、アルキル、シクロアルキル、複素環アルキル、ビスシクロアルキル、 CO_2H 、

【化 4 8 6】



10

からなる群から選択され；

R⁹が独立に、水素、フルオロ、クロロ、CH₃、CF₃、CHF₂、OCF₃およびOCHF₂からなる群から選択され；

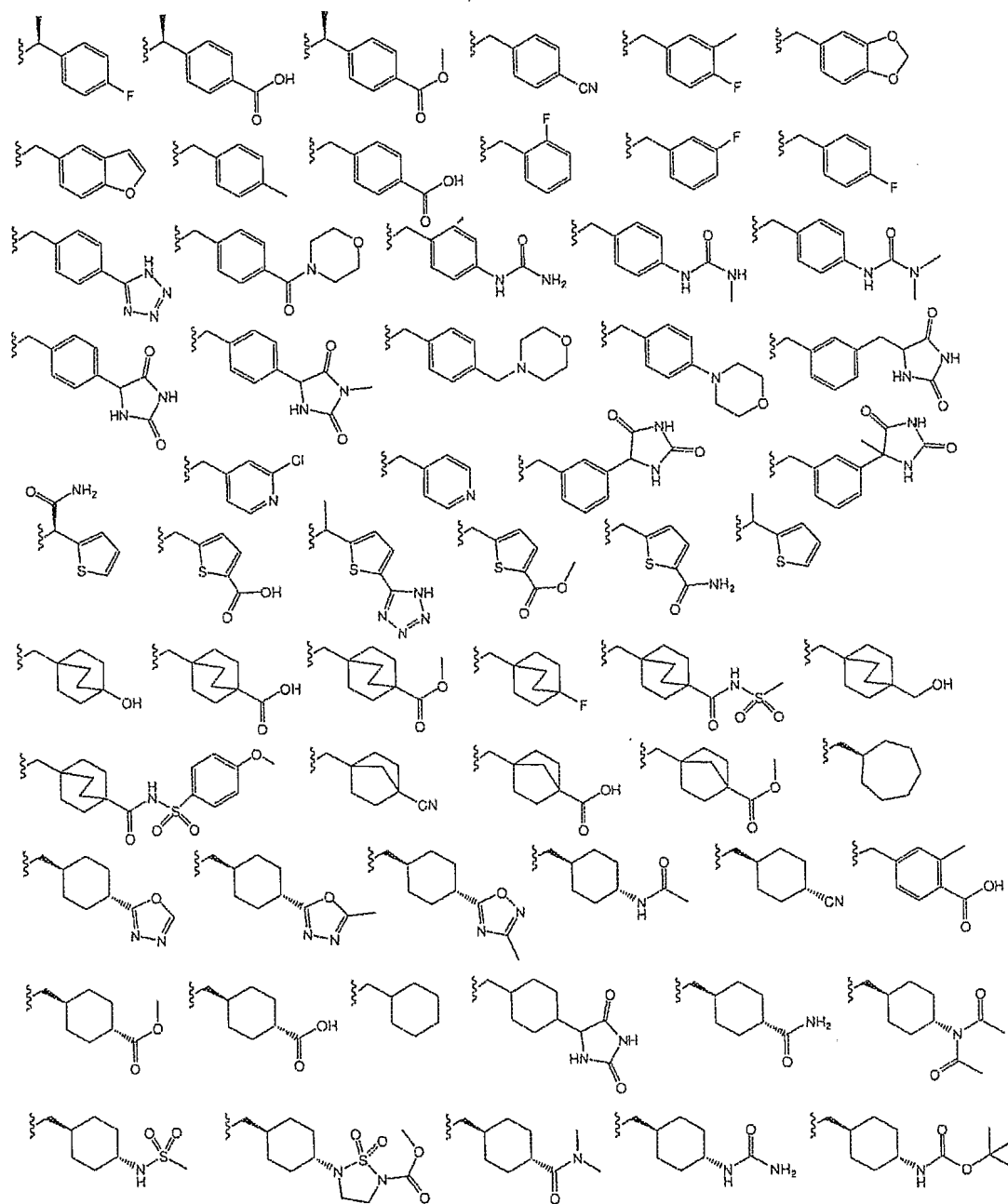
R^{2 5}が、水素、CH₃、COOCH₃、COOHおよびCONH₂からなる群から選択される請求項23に記載の化合物。

20

【請求項 25】

少なくとも 1 個の R¹ が、下記のものからなる群から選択される請求項 22 に記載の化合物。

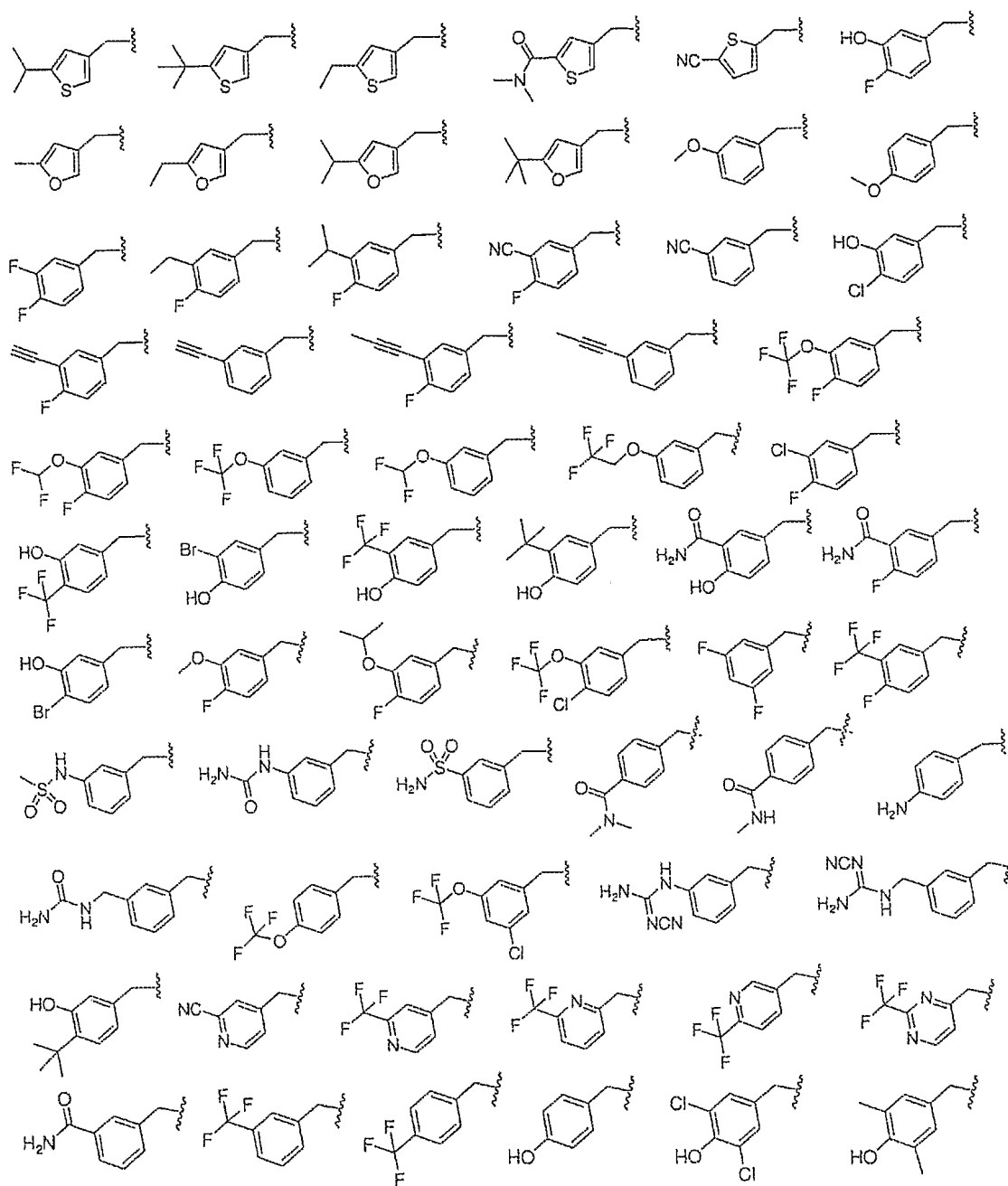
【化 4 8 7】



10

20

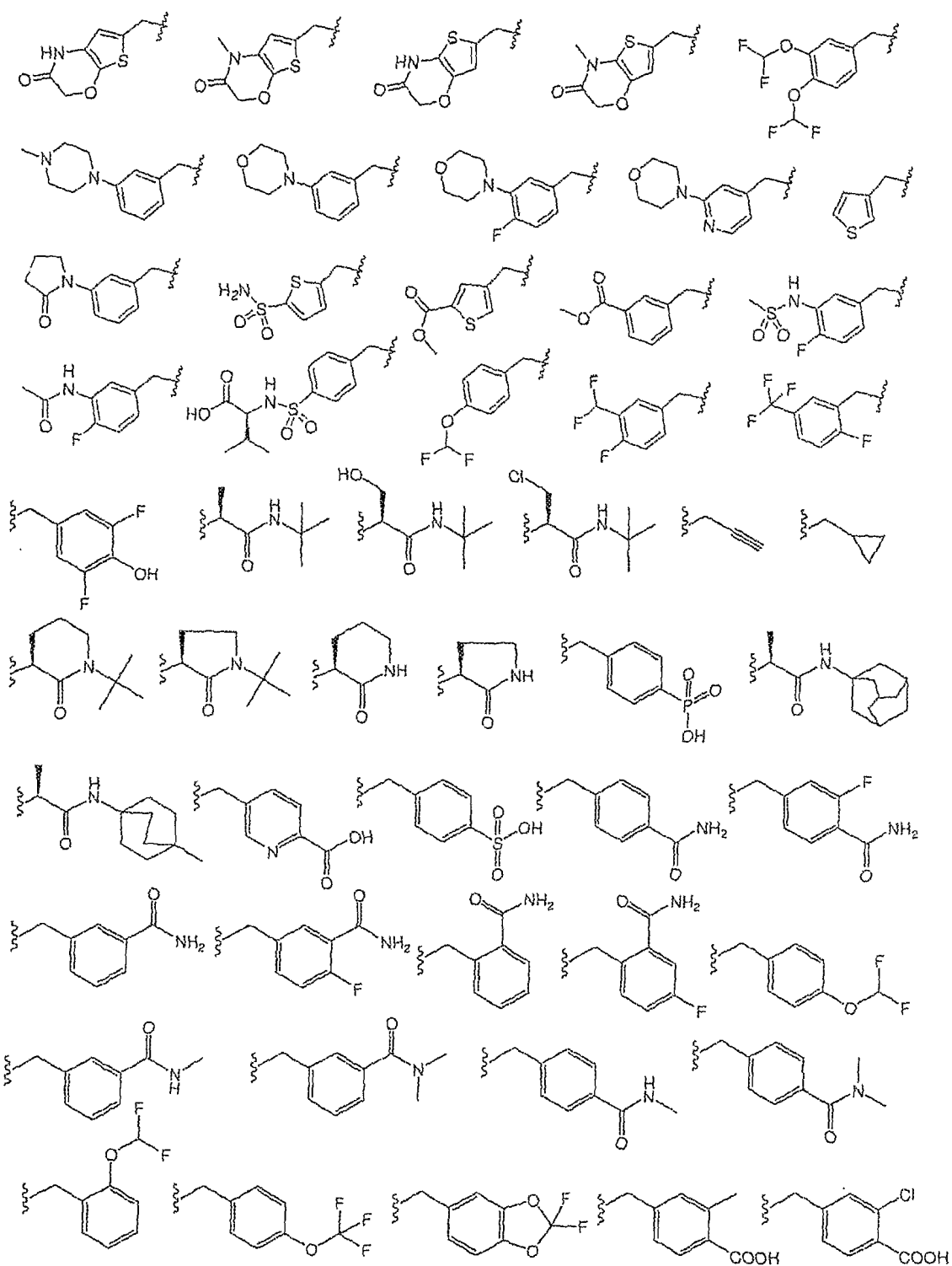
30



10

20

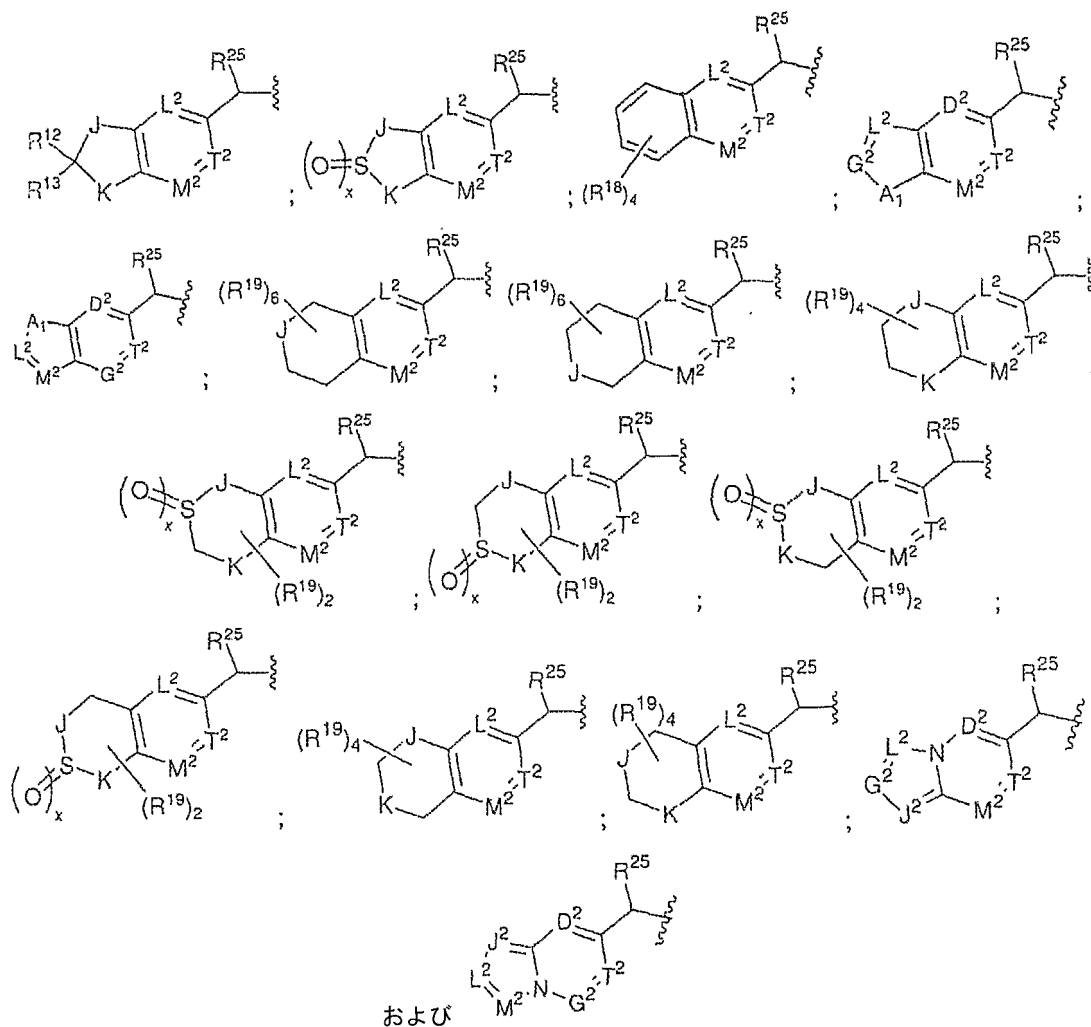
30





少なくとも 1 個の R¹ が、下記のものからなる群から選択される請求項 19 に記載の化合物。

【化 4 8 8】



〔式中、

R^{12} および R^{13} は独立に、水素、アルキルおよびハロからなる群から選択され、アルキルは 1 回以上置換されていても良く、または R^{12} および R^{13} が一体となって $=O$ 、 $=S$ または $=NR^{10}$ を形成していても良く；

R^{18} は独立に、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、複素環アルキル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、 OH 、ハロ、 CN 、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 CO_2R^{10} 、 OR^{10} 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $NR^{10}CONR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}COR^{11}$ 、 $NR^{10}SO_2R^{11}$ 、 $NR^{10}SO_2NR^{10}R^{11}$ 、 $SO_2NR^{10}R^{11}$ および $NR^{10}R^{11}$ からなる群から選択され、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、複素環アルキル、アルキニル、アリールおよびヘテロアリールは、1 回以上置換されていても良く；

R^{19} は独立に、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、複素環アルキル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、 OH 、ハロ、 CN 、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 CO_2R^{10} 、 OR^{10} 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $NR^{10}CONR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}COR^{11}$ 、 $NR^{10}SO_2R^{11}$ 、 $NR^{10}SO_2NR^{10}R^{11}$ 、 $SO_2NR^{10}R^{11}$ および $NR^{10}R^{11}$ からなる群から選択され、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、複素環アルキル、アルキニル、アリールおよびヘテロアリールは、1 回以上置換されていても良く、または 2 個の R^{19} 基が 1 個の炭素原子において一体となって $=O$ 、 $=S$ または $=NR^{10}$ を形成していても良く；

R^{25} は、水素、アルキル、シクロアルキル、 CO_2R^{10} 、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ およびハロアルキルからなる群から選択され、アルキル、シクロアルキルおよびハロアルキルは 1 回以上置換されていても良く；

30

40

50

J および K は独立に、 $CR^{10}R^{18}$ 、 NR^{10} 、O および $S(O)_x$ からなる群から選択され；

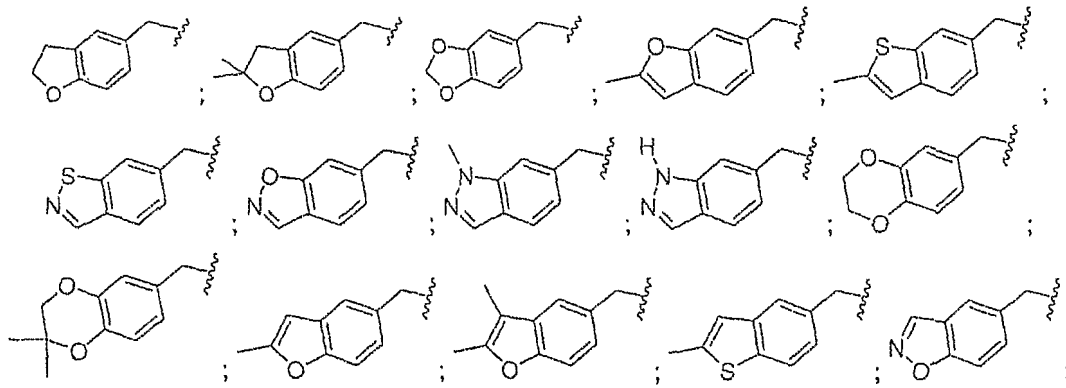
A_1 は、 NR^{10} 、O および $S(O)_x$ からなる群から選択され；

D^2 、 G^2 、 J^2 、 L^2 、 M^2 および T^2 は独立に、 CR^{18} および N からなる群から選択される。]

【請求項 27】

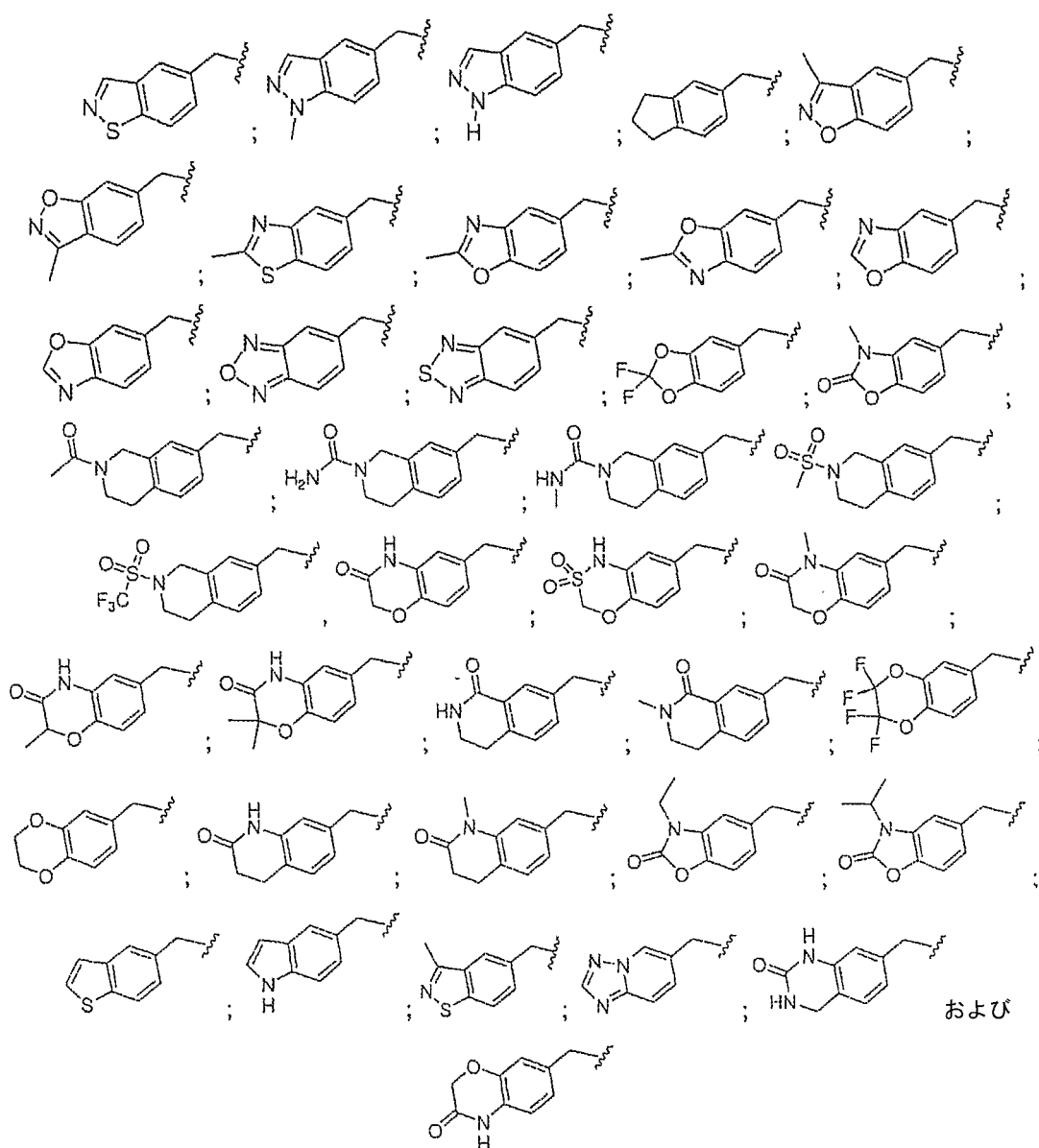
少なくとも 1 個の R^1 が、下記のものからなる群から選択される請求項 26 に記載の化合物。

【化 489】



10

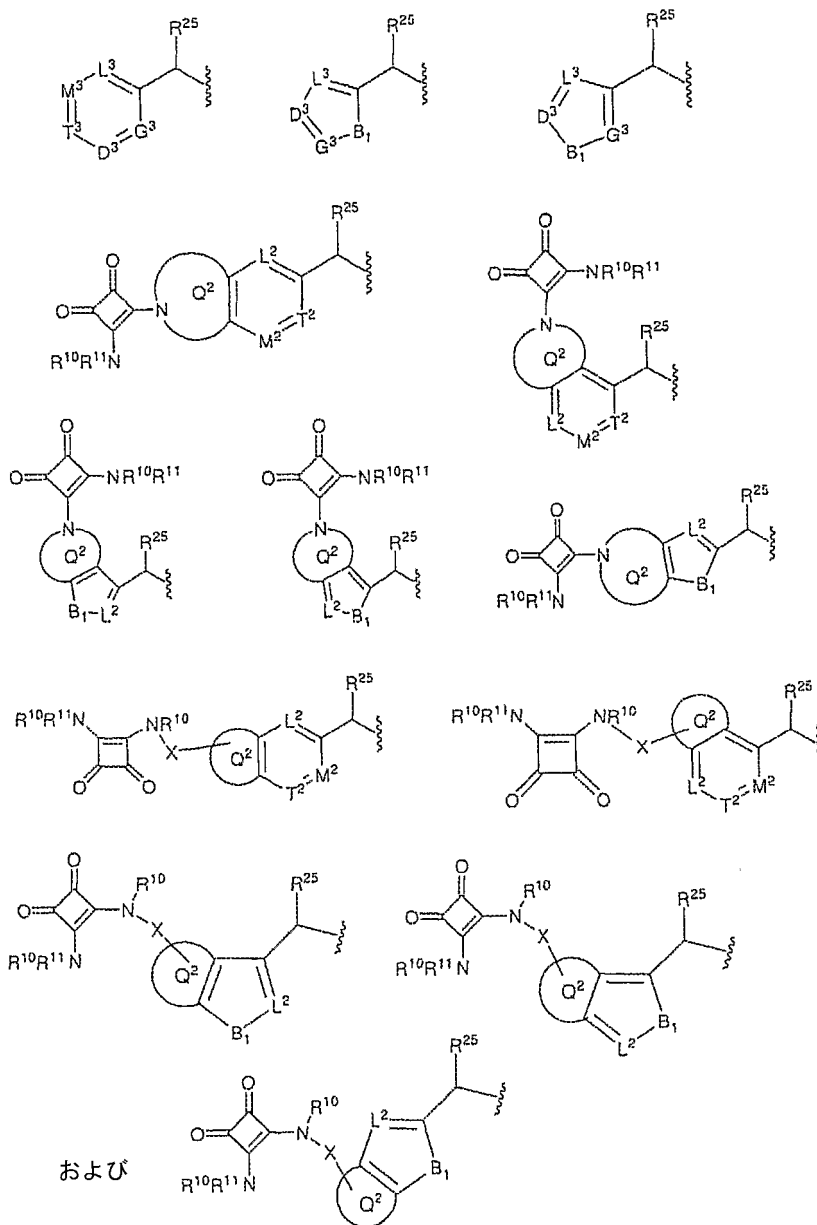
20



【請求項 28】

1 個の R¹ が下記のものからなる群から選択される請求項 19 に記載の化合物。

【化 4 9 0】



〔式中、

R^{1 8} は独立に、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、複素環アルキル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、OH、ハロ、CN、C(O)NR^{1 0}R^{1 1}、CO₂R^{1 0}、OR^{1 0}、OCF₃、OCHF₂、NR^{1 0}CONR^{1 0}R^{1 1}、N^{1 0}COR^{1 1}、NR^{1 0}SO₂R^{1 1}、NR^{1 0}SO₂NR^{1 0}R^{1 1}、SO₂NR^{1 0}R^{1 1} および NR^{1 0}R^{1 1} からなる群から選択され、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、複素環アルキル、アルキニル、アリールおよびヘテロアリールは、1 回以上置換

40

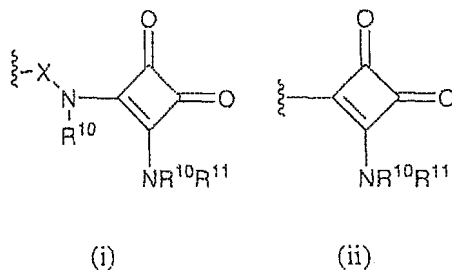
R^{1 9} は独立に、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、複素環アルキル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、OH、ハロ、CN、C(O)NR^{1 0}R^{1 1}、CO₂R^{1 0}、OR^{1 0}、OCF₃、OCHF₂、NR^{1 0}CONR^{1 0}R^{1 1}、NR^{1 0}COR^{1 1}、NR^{1 0}SO₂R^{1 1}、NR^{1 0}SO₂NR^{1 0}R^{1 1}、SO₂NR^{1 0}R^{1 1} および NR^{1 0}R^{1 1} からなる群から選択され、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、複素環アルキル、アルキニル、アリールおよびヘテロアリールは、1 回以上置換されており、または 1 個の炭素原子において 2 個の R^{1 9} 基が一体となって =O、=S または =NR^{1 0} を形成していても良く；

50

R^{25} は、水素、アルキル、シクロアルキル、 $CONR^{10}R^{11}$ およびハロアルキルからなる群から選択され、アルキル、シクロアルキルおよびハロアルキルは、1回以上置換されていても良く；

L^2 、 M^2 および T^2 は独立に、 CR^{18} および N からなる群から選択され；

D^3 、 G^3 、 L^3 、 M^3 および T^3 は独立に、N、 CR^{18} 、(i) または (ii) 【化 491】



10

から選択され；

ただし、 L^3 、 M^3 、 T^3 、 D^3 および G^3 のうちの 하나가 (i) または (ii) であり；

B_1 は、 NR^{10} 、O および $S(O)_x$ からなる群から選択され；

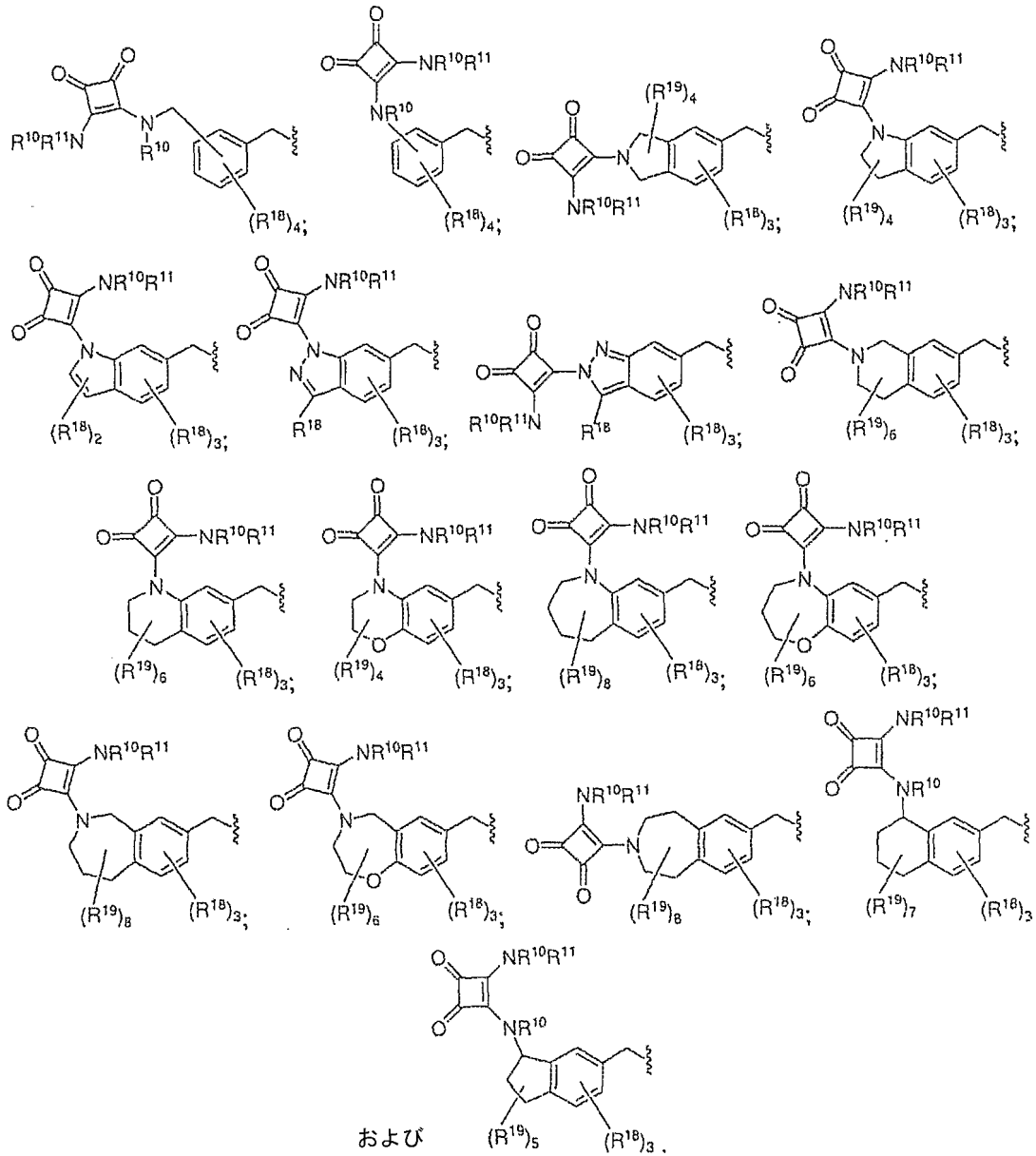
Q^2 は、 R^{19} で 1 回以上置換されていても良い、シクロアルキル、複素環アルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択される 5 から 8 員環である。】

20

【請求項 29】

1 個の R^1 が、下記のものからなる群から選択される請求項 28 に記載の化合物。

【化 4 9 2】



10

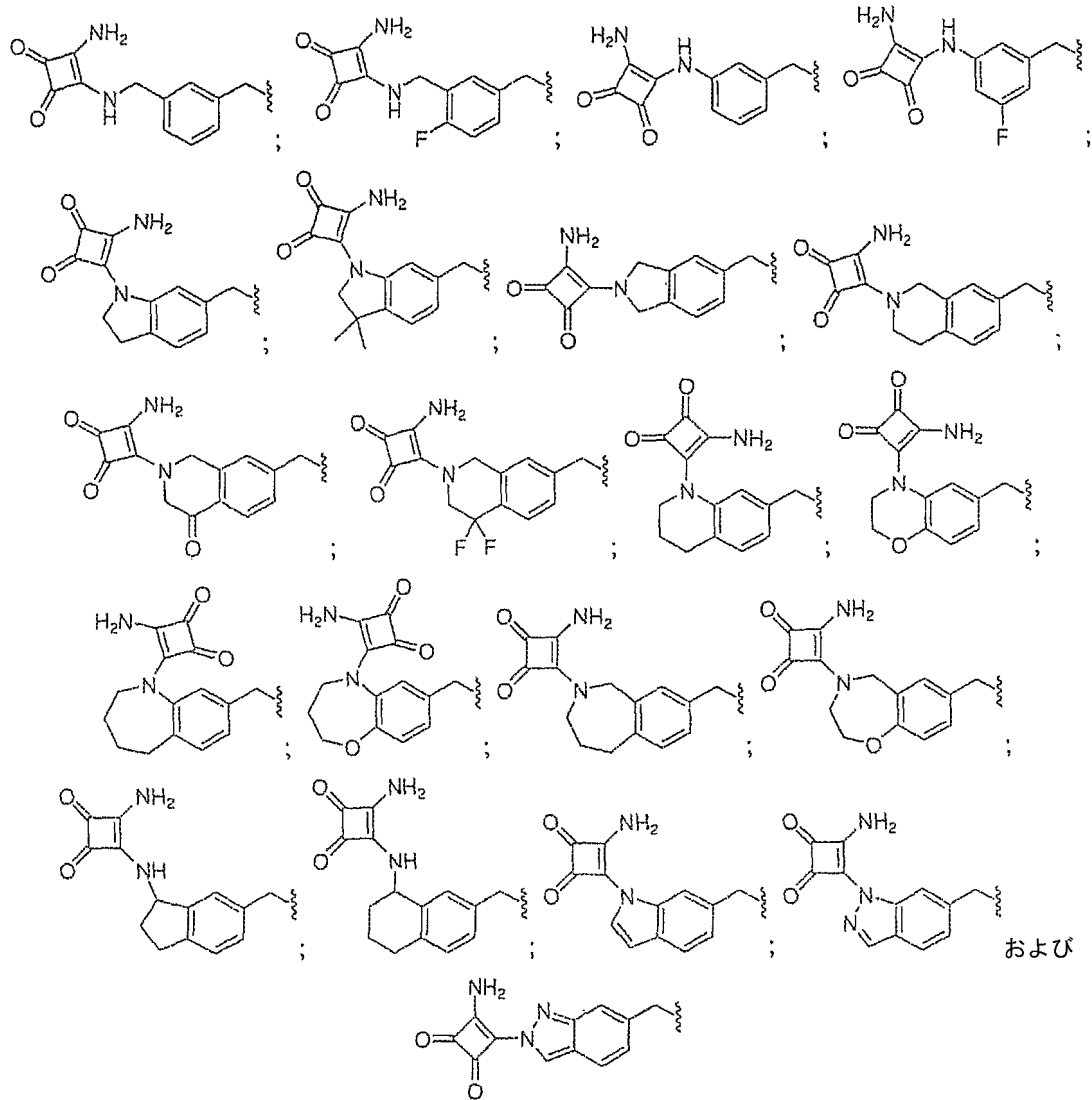
20

30

【請求項 30】

1 個の R^1 が、下記のものからなる群から選択される請求項 29 に記載の化合物。

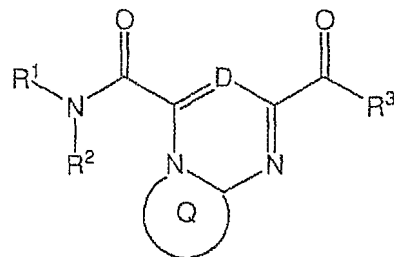
【化 4 9 3】



【請求項 3 1】

下記式 (I I I) を有する化合物ならびに該化合物の N-オキサイド、製薬上許容される塩、プロドラッグ、製剤、多形体、ラセミ混合物および立体異性体。

【化 4 9 4】



式 (III)

〔式中、

R¹ は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環アルキル、ビスシクロアルキル、ヘテロビスシクロアルキル、スピロアルキル、スピロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル縮合アリール、複素環アルキル縮合アリール、シクロアルキル縮合ヘテロアリール、複素環アルキル縮合ヘテロアリール、シクロア

10

20

30

40

50

ルキルアルキル、複素環アルキルアルキル、ビスクロアルキルアルキル、ヘテロビスクロアルキルアルキル、スピロアルキルアルキル、スピロヘテロアルキルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル縮合アリールアルキル、複素環アルキル縮合アリールアルキル、シクロアルキル縮合ヘテロアリールアルキルおよび複素環アルキル縮合ヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、

R^1 は、1 回以上置換されていても良く、または

R^1 は、1 個の R^{16} 基によって置換されていても良くおよび 1 以上の R^9 基によって置換されていても良く；

R^1 基の同一原子上の 2 個の水素原子が $=O$ で置き換わっていても良く；

R^2 は、水素およびアルキルからなる群から選択され、アルキルは 1 回以上置換されていても良く、または R^1 および R^2 はこれらが結合している窒素と一体となった場合に、炭素原子を含み、 O 、 $S(O)_x$ もしくは NR^{50} から選択されるヘテロ原子を含んでいても良く、1 回以上置換されていても良い 3 から 8 員環を形成しており；

R^3 は $NR^{20}R^{21}$ であり；

R^4 は各場合独立に、 R^{10} 、水素、アルキル、シクロアルキル、複素環アルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、 CF_3 、 (C_0-C_6) -アルキル- $CO R^{10}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- OR^{10} 、 (C_0-C_6) -アルキル- NR^{10} 、 R^{11} 、 (C_0-C_6) -アルキル- NO_2 、 (C_0-C_6) -アルキル- CN 、 (C_0-C_6) -アルキル- $S(O)_yOR^{10}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $S(O)_yR^{10}$ 、 R^{11} 、 (C_0-C_6) -アルキル- $NR^{10}CONR^{11}SO_2R^{30}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $S(O)_xR^{10}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $OC(O)R^{10}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $OC(O)NR^{10}R^{11}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $C(=NR^{10})NR^{10}R^{11}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $NR^{10}C(=NR^{11})NR^{10}R^{11}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $C(O)OR^{10}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $C(O)NR^{10}SO_2R^{11}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $C(O)-NR^{11}-CN$ 、 $O-(C_0-C_6)$ -アルキル- $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $S(O)_x-(C_0-C_6)$ -アルキル- $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $C(O)NR^{10}-(C_0-C_6)$ -アルキル- $NR^{10}R^{11}$ 、 (C_0-C_6) - $NR^{10}-C(O)R^{10}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $NR^{10}-C(O)OR^{10}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $NR^{10}-C(O)-NR^{10}R^{11}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $NR^{10}-S(O)_yNR^{10}R^{11}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $NR^{10}-S(O)_yR^{10}$ 、 $O-(C_0-C_6)$ -アルキル-アリールおよび $O-(C_0-C_6)$ -アルキル-ヘテロアリールからなる群から選択され、

各 R^4 基は 1 回以上置換されていても良く；

各 R^4 基は 1 以上の R^{14} 基によって置換されていても良く；

R^5 は各場合独立に、水素、アルキル、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、アリール、アリールアルキル、 $SO_2NR^{10}R^{11}$ および $C(O)OR^{10}$ からなる群から選択され、アルキル、アリールおよびアリールアルキルは、1 回以上置換されていても良く；

R^9 は各場合独立に、 R^{10} 、水素、アルキル、シクロアルキル、複素環アルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、 CHF_2 、 CF_3 、 OR^{10} 、 SR^{10} 、 $COOR^{10}$ 、 $CH(CH_3)CO_2H$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $CO R^{10}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- OR^{10} 、 (C_0-C_6) -アルキル- $NR^{10}R^{11}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- NO_2 、 (C_0-C_6) -アルキル- CN 、 (C_0-C_6) -アルキル- $S(O)_yOR^{10}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $P(O)_2OH$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $S(O)_yNR^{10}R^{11}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $NR^{10}CONR^{11}SO_2R^{30}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $S(O)_xR^{10}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $OC(O)R^{10}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $OC(O)NR^{10}R^{11}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $C(=NR^{10})NR^{10}R^{11}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $NR^{10}C(=NR^{11})NR^{10}R^{11}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $NR^{10}C(=N-CN$

$\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $(\text{C}_0 - \text{C}_6) - \text{アルキル} - \text{C} (= \text{N} - \text{CN}) \text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $(\text{C}_0 - \text{C}_6) - \text{アルキル} - \text{NR}^{10}\text{C} (= \text{N} - \text{NO}_2) \text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $(\text{C}_0 - \text{C}_6) - \text{アルキル} - \text{C} (= \text{N} - \text{NO}_2) \text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $(\text{C}_0 - \text{C}_6) - \text{アルキル} - \text{C} (\text{O}) \text{OR}^{10}$ 、 $(\text{C}_0 - \text{C}_6) - \text{アルキル} - \text{C} (\text{O}) \text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $(\text{C}_0 - \text{C}_6) - \text{アルキル} - \text{C} (\text{O}) \text{NR}^{10}\text{SO}_2\text{R}^{11}$ 、 $\text{C} (\text{O}) \text{NR}^{10} - (\text{C}_0 - \text{C}_6) - \text{アルキル} - \text{ヘテロアリール}$ 、 $\text{C} (\text{O}) \text{NR}^{10} - (\text{C}_0 - \text{C}_6) - \text{アルキル} - \text{アリール}$ 、 $\text{S} (\text{O})_2 \text{NR}^{10} - (\text{C}_0 - \text{C}_6) - \text{アルキル} - \text{アリール}$ 、 $\text{S} (\text{O})_2 \text{NR}^{10} - (\text{C}_0 - \text{C}_6) - \text{アルキル} - \text{ヘテロアリール}$ 、 $\text{S} (\text{O})_2 \text{NR}^{10} - \text{アルキル}$ 、 $\text{S} (\text{O})_2 - (\text{C}_0 - \text{C}_6) - \text{アルキル} - \text{アリール}$ 、 $\text{S} (\text{O})_2 - (\text{C}_0 - \text{C}_6) - \text{アルキル} - \text{ヘテロアリール}$ 、 $(\text{C}_0 - \text{C}_6) - \text{アルキル} - \text{C} (\text{O}) - \text{NR}^{11} - \text{CN}$ 、 $\text{O} - (\text{C}_0 - \text{C}_6) - \text{アルキル} - \text{C} (\text{O}) \text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $\text{S} (\text{O})_x - (\text{C}_0 - \text{C}_6) - \text{アルキル} - \text{C} (\text{O}) \text{OR}^{10}$ 、 $\text{S} (\text{O})_x - (\text{C}_0 - \text{C}_6) - \text{アルキル} - \text{C} (\text{O}) \text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $(\text{C}_0 - \text{C}_6) - \text{アルキル} - \text{C} (\text{O}) \text{NR}^{10} - (\text{C}_0 - \text{C}_6) - \text{アルキル} - \text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $(\text{C}_0 - \text{C}_6) - \text{アルキル} - \text{NR}^{10} - \text{C} (\text{O}) \text{R}^{10}$ 、 $(\text{C}_0 - \text{C}_6) - \text{アルキル} - \text{NR}^{10} - \text{C} (\text{O}) \text{OR}^{10}$ 、 $(\text{C}_0 - \text{C}_6) - \text{アルキル} - \text{NR}^{10} - \text{C} (\text{O}) - \text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $(\text{C}_0 - \text{C}_6) - \text{アルキル} - \text{NR}^{10} - \text{S} (\text{O})_y \text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $(\text{C}_0 - \text{C}_6) - \text{アルキル} - \text{NR}^{10} - \text{S} (\text{O})_y \text{R}^{11}$ 、 $\text{O} - (\text{C}_0 - \text{C}_6) - \text{アルキル} - \text{アリール}$ および $\text{O} - (\text{C}_0 - \text{C}_6) - \text{アルキル} - \text{ヘテロアリール}$ からなる群から選択され；

各 R^9 基は置換されていても良く、または

各 R^9 基は、1以上の R^{14} 基によって置換されていても良く；

R^{10} および R^{11} は各場合独立に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、複素環アルキル、ビスシクロアルキル、ヘテロビスシクロアルキル、スピロアルキル、スピロヘテロアルキル、フルオロアルキル、複素環アルキルアルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルおよびアミノアルキルからなる群から選択され、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ビスシクロアルキル、ヘテロビスシクロアルキル、スピロアルキル、スピロヘテロアルキル、複素環アルキル、フルオロアルキル、複素環アルキルアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルおよびアミノアルキルは、1回以上置換されていても良く、または R^{10} および R^{11} はこれらが結合している窒素と一体となった場合、炭素原子を含み、 O 、 $\text{S} (\text{O})_x$ もしくは NR^{50} から選択されるヘテロ原子を含んでいても良く、1回以上置換されていても良い3から8員環を形成しており；

R^{14} は独立に、水素、アルキル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキル、複素環アルキルおよびハロからなる群から選択され、アルキル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキルおよび複素環アルキルは、1回以上置換されていても良く；

R^{16} は、シクロアルキル、複素環アルキル、ビスシクロアルキル、ヘテロビスシクロアルキル、スピロアルキル、スピロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル縮合アリール、複素環アルキル縮合アリール、シクロアルキル縮合ヘテロアリール、複素環アルキル縮合ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、複素環アルキルアルキル、ビスシクロアルキルアルキル、ヘテロビスシクロアルキルアルキル、スピロアルキルアルキル、スピロヘテロアルキルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル縮合アリールアルキル、複素環アルキル縮合アリールアルキル、シクロアルキル縮合ヘテロアリールアルキル、複素環アルキル縮合ヘテロアリールアルキル、(i)および(ii)

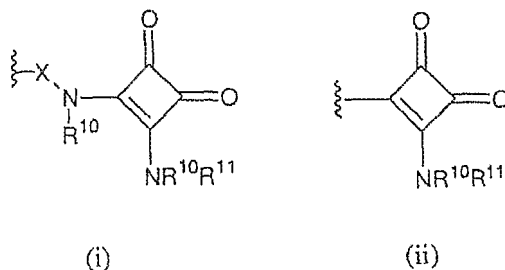
10

20

30

40

【化 4 9 5】



からなる群から選択され：

シクロアルキル、複素環アルキル、ビシクロアルキル、ヘテロビシクロアルキル、スピロアルキル、スピロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル縮合アリール、複素環アルキル縮合アリール、シクロアルキル縮合ヘテロアリール、複素環アルキル縮合ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、複素環アルキルアルキル、ビシクロアルキルアルキル、ヘテロビシクロアルキルアルキル、スピロアルキルアルキル、スピロヘテロアルキルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル縮合アリールアルキル、複素環アルキル縮合アリールアルキル、シクロアルキル縮合ヘテロアリールアルキルおよび複素環アルキル縮合ヘテロアリールアルキルは、1回以上置換されていても良く；

R^{20} は、水素およびアルキルからなる群から選択され、アルキルは、1回以上置換されていても良く；

R^{21} は、二環式または三環式縮合環系であり、少なくとも1個の環は部分不飽和であり、

R^{21} は、1回以上置換されていても良く、または

R^{21} は、1以上の R^9 基によって置換されていても良く；

R^{22} は、水素、ヒドロキシ、ハロ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、 NO_2 、 $NR^{10}R^{11}$ 、 CN 、 SR^{10} 、 SSR^{10} 、 PO_3R^{10} 、 $NR^{10}NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}N=CR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}SO_2R^{11}$ 、 $C(O)OR^{10}$ 、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 SO_2R^{10} 、 $SO_2NR^{10}R^{11}$ およびフルオロアルキルからなる群から選択され、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニルおよびフルオロアルキルは、1回以上置換されていても良く；

R^{30} は、アルキルおよび $(C_0 - C_6)$ -アルキル-アリールからなる群から選択され、アルキルおよびアリールは置換されていても良く；

R^{50} は各場合独立に、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $C(O)R^{80}$ 、 $C(O)NR^{80}R^{81}$ 、 SO_2R^{80} および $SO_2NR^{80}R^{81}$ からなる群から選択され、アルキル、アリールおよびヘテロアリールは、1回以上置換されていても良く；

R^{80} および R^{81} は各場合独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、複素環アルキル、フルオロアルキル、複素環アルキルアルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルおよびアミノアルキルからなる群から選択され、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、複素環アルキル、フルオロアルキル、複素環アルキルアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルおよびアミノアルキルは置換されていても良く、または R^{80} および R^{81} はこれらが結合している窒素と一体となった場合、炭素原子を含み、 O 、 $S(O)_x$ 、 $-NH$ および $-N$ (アルキル) から選択されるヘテロ原子を含んでいても良く、1回以上置換されていても良い3から8員環を形成しており；

E は、結合、 $CR^{10}R^{11}$ 、 O 、 NR^5 、 S 、 $S=O$ 、 $S(=O)_2$ 、 $C(=O)$ 、 $N(R^{10})(C=O)$ 、 $(C=O)N(R^{10})$ 、 $N(R^{10})S(=O)_2$ 、 $S(=O)_2N(R^{10})$ 、 $C=N-OR^{11}$ 、 $-C(R^{10}R^{11})C(R^{10}R^{11})-$ 、 $-CH_2-W^1-$ および

10

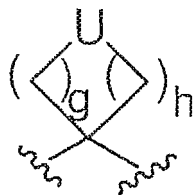
20

30

40

50

【化 4 9 6】



からなる群から選択され；

Qは、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択される5または6員環であり、アリールおよびヘテロアリールは、 R^4 で1回以上置換されていても良く；

Dは、 CR^{22} およびNからなる群から選択される構成員であり；

Uは、 $C(R^5 R^{10})$ 、 NR^5 、O、S、 $S=O$ および $S(=O)_2$ からなる群から選択され；

W^1 は、O、 NR^5 、S、 $S=O$ 、 $S(=O)_2$ 、 $N(R^{10})(C=O)$ 、 $N(R^{10})S(=O)_2$ および $S(=O)_2N(R^{10})$ からなる群から選択され；

Xは、結合および $(CR^{10}R^{11})_wE(CR^{10}R^{11})_w$ からなる群から選択され；

gおよびhは独立に、0から2から選択され；

wは独立に、0から4から選択され；

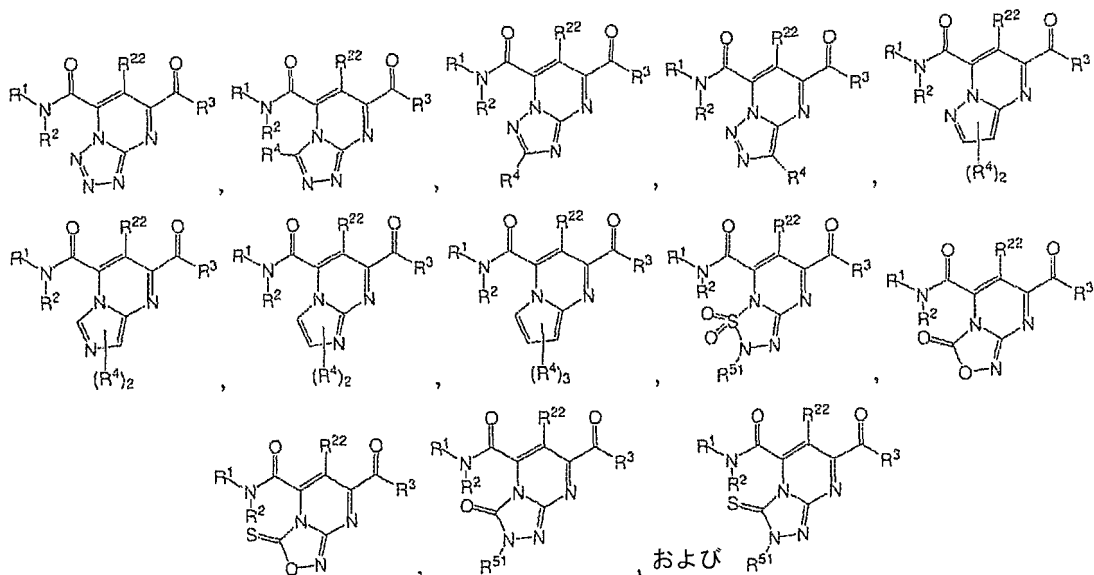
xは0から2から選択され；

yは1および2から選択される。]

【請求項 3 2】

下記のものからなる群から選択される請求項 3 1 に記載の化合物。

【化 4 9 7】



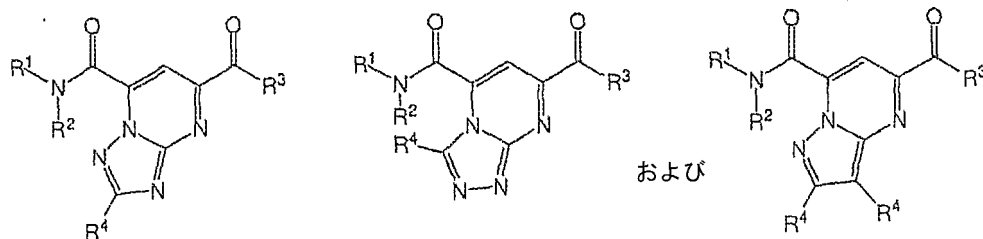
[式中、

R^{51} は独立に、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキルおよびハロアルキルからなる群から選択され、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキルおよびハロアルキルは、1回以上置換されていても良い。]

【請求項 3 3】

下記のものからなる群から選択される請求項 3 2 に記載の化合物。

【化 4 9 8】

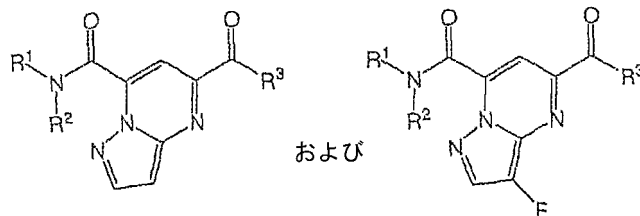


【請求項 3 4】

下記のものからなる群から選択される請求項 3 3 に記載の化合物。

10

【化 4 9 9】

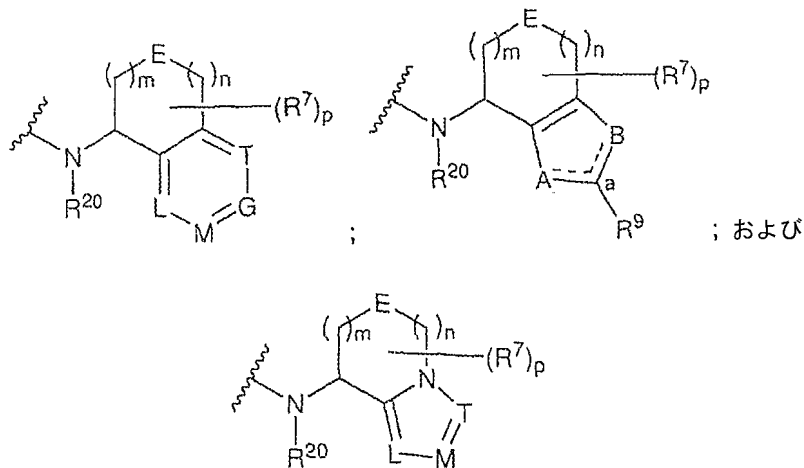


【請求項 3 5】

R^3 が、下記のものからなる群から選択される請求項 3 2 に記載の化合物。

20

【化 5 0 0】



30

[式中、

R^7 は独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、ハロ、 R^4 および $NR^{10}R^{11}$ からなる群から選択され、アルキルおよびシクロアルキルは、1 回以上置換されていても良く、または同一炭素原子での 2 個の R^7 基が一体となって $=O$ 、 $=S$ または $=NR^{10}$ を形成していても良く；

40

A および B は独立に CR^9 、 CR^9R^{10} 、 NR^{10} 、N、O および $S(O)_x$ からなる群から選択され；

G、L、M および T は独立に CR^9 および N からなる群から選択され；

m および n は独立に、0 から 3 から選択され、ただし、

(1) E が存在する場合、m および n は両方が 3 であることはなく；

(2) E が $-CH_2-W^1-$ である場合、m および n は 3 ではなく；

(3) E が結合である場合、m および n は 0 ではなく；

p は 0 から 6 から選択され；

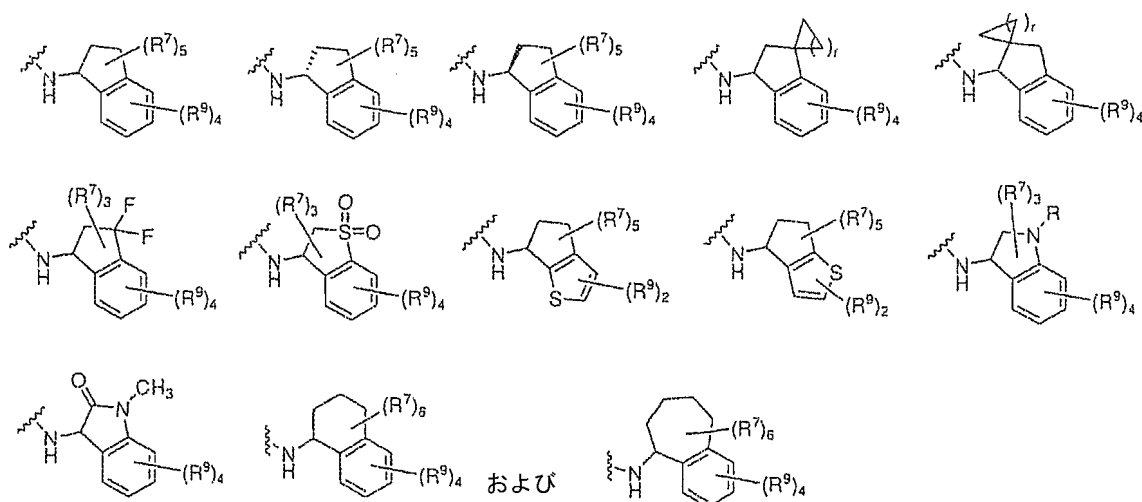
点線は、炭素「a」と A、または炭素「a」と B のいずれかの間の二重結合を表す。]

【請求項 3 6】

50

R^3 が下記のものからなる群から選択される請求項 35 に記載の化合物。

【化 501】



10

[式中、

R は、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 COR^{10} 、 $SO_2NR^{10}R^{11}$ 、 SO_2R^{10} 、 $CONHCH_3$ および $CON(CH_3)_2$ からなる群から選択され、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 COR^{10} 、 $SO_2NR^{10}R^{11}$ 、 SO_2R^{10} 、 $CONHCH_3$ および $CON(CH_3)_2$ は 1 回以上置換されていても良く；

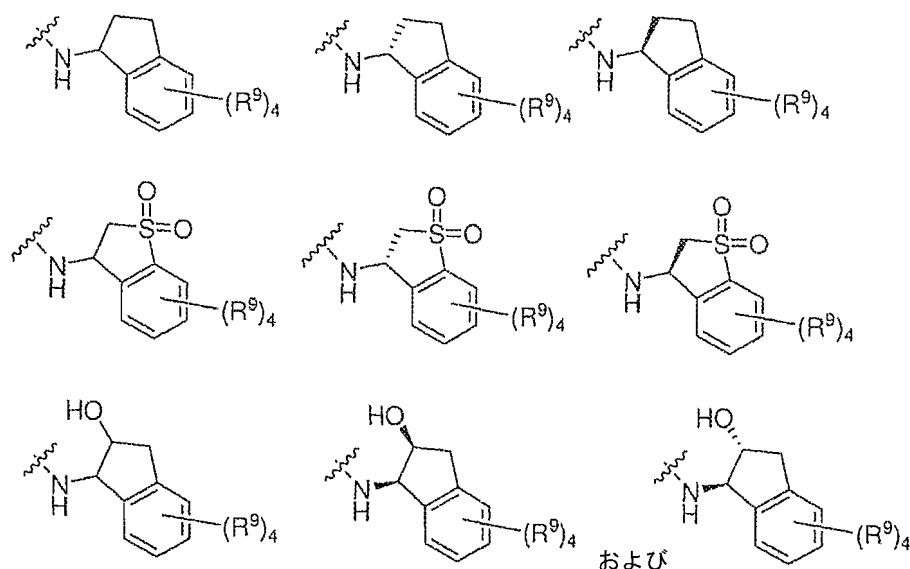
20

r は 1 から 4 から選択される。]

【請求項 37】

R^3 が下記のものからなる群から選択される請求項 36 に記載の化合物。

【化 502】



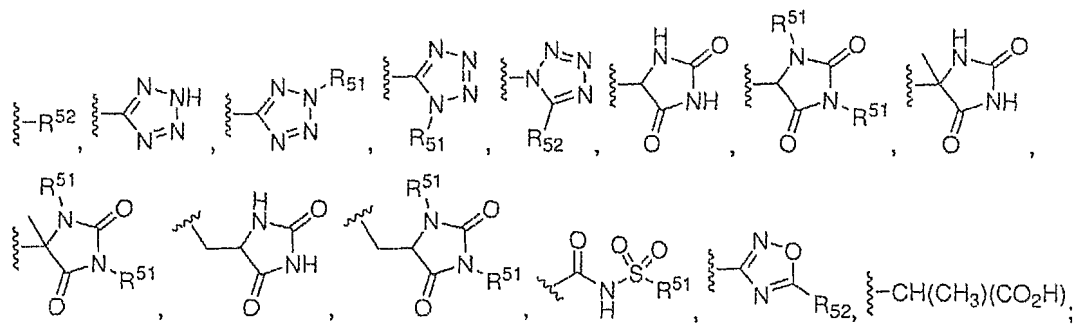
30

40

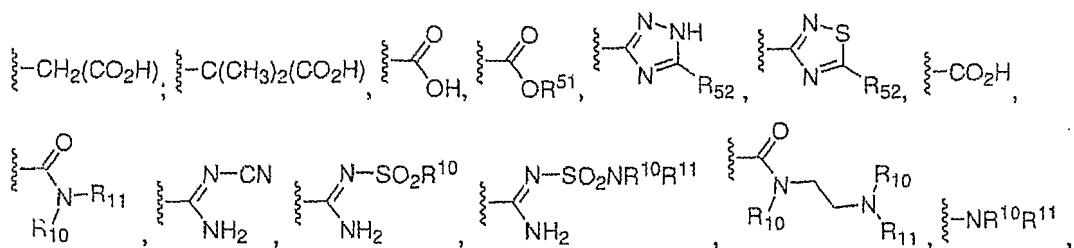
【請求項 38】

R^9 が、下記のものからなる群から選択される請求項 37 に記載の化合物。

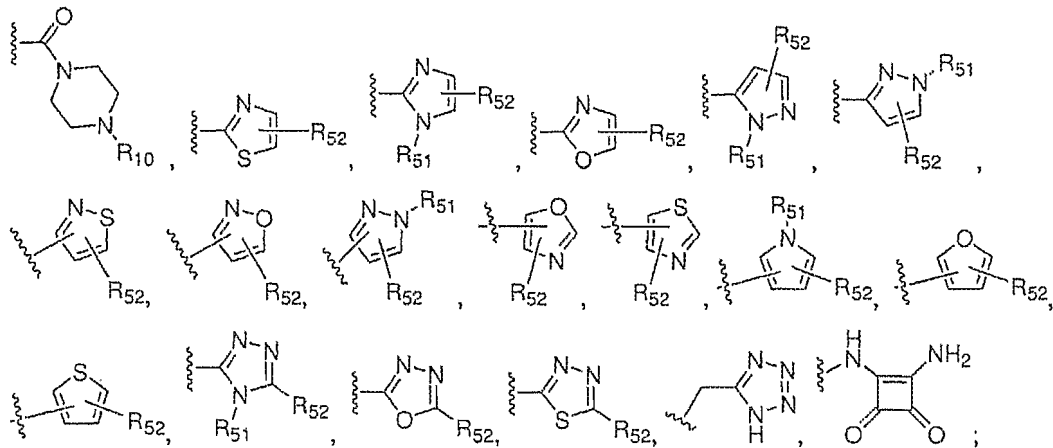
【化 5 0 3】



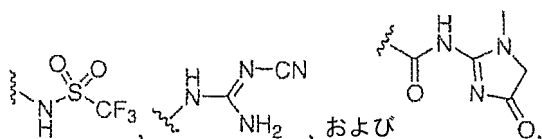
10



20



30



〔式中、

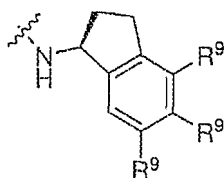
R⁵²は、水素、ハロ、CN、ヒドロキシ、アルコキシ、フルオロアルコキシ、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキル、ハロアルキル、C(O)NR¹⁰R¹¹およびSO₂NR¹⁰R¹¹からなる群から選択され、アルコキシ、フルオロアルコキシ、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキルおよびハロアルキルは、1回以上置換されていても良い。]

40

【請求項 39】

R³が下記のものである請求項 37 に記載の化合物。

【化 5 0 4】

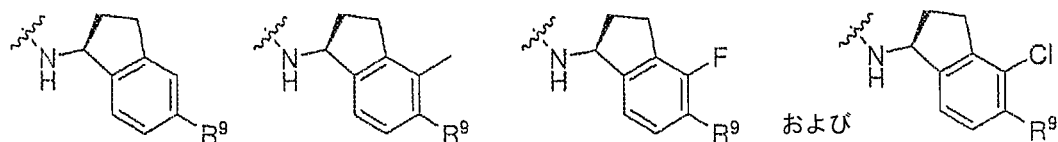


50

【請求項 40】

R³ が、下記のもの

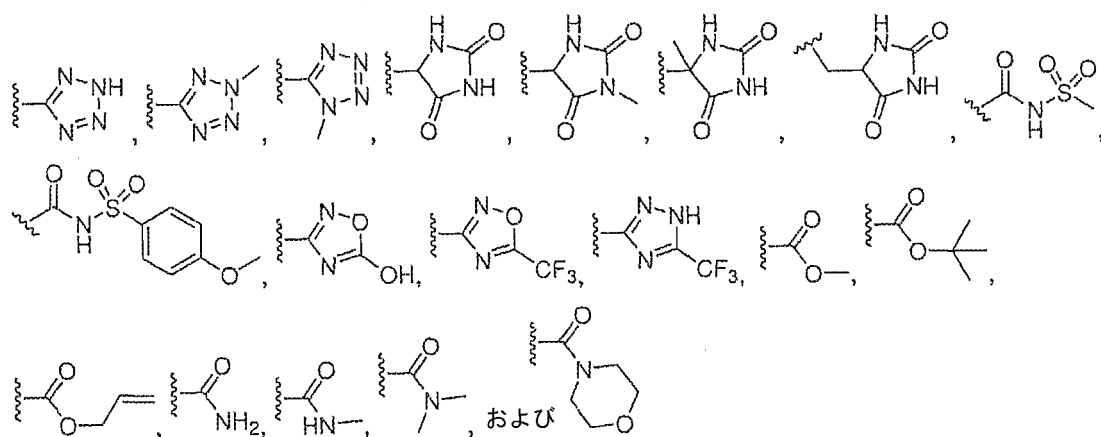
【化 505】



からなる群から選択され；

R⁹ が、水素、フルオロ、ハロ、CN、アルキル、CO₂H、

【化 506】

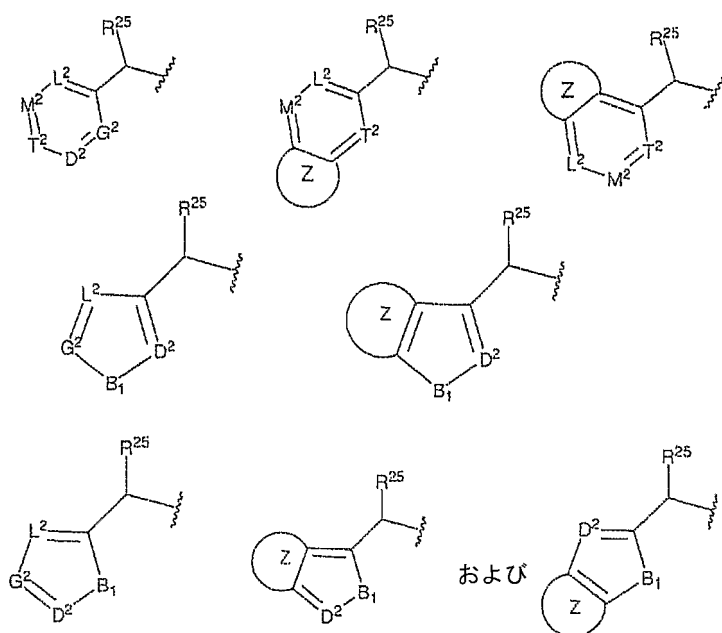


からなる群から選択される請求項 39 に記載の化合物。

【請求項 41】

R¹ が、下記のものからなる群から選択される請求項 32 に記載の化合物。

【化 507】



[式中、

R¹⁻⁸ は独立に、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、複素環アルキル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、OH、ハロ、CN、C(O)NR¹⁰R¹¹、

10

20

30

40

50

CO_2R^{10} 、 OR^{10} 、 OCF_3 、 OCHF_2 、 $\text{NR}^{10}\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{10}\text{COR}^{11}$ 、 $\text{NR}^{10}\text{SO}_2\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{10}\text{SO}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ および $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ からなる群から選択され、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、複素環アルキル、アルキニル、アリール、ヘテロアリールは、1 回以上置換されていても良く；

R^{25} は、水素、アルキル、シクロアルキル、 CO_2R^{10} 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ およびハロアルキルからなる群から選択され、アルキル、シクロアルキルおよびハロアルキルは、1 回以上置換されていても良く；

B_1 は NR^{10} 、O および S からなる群から選択され；

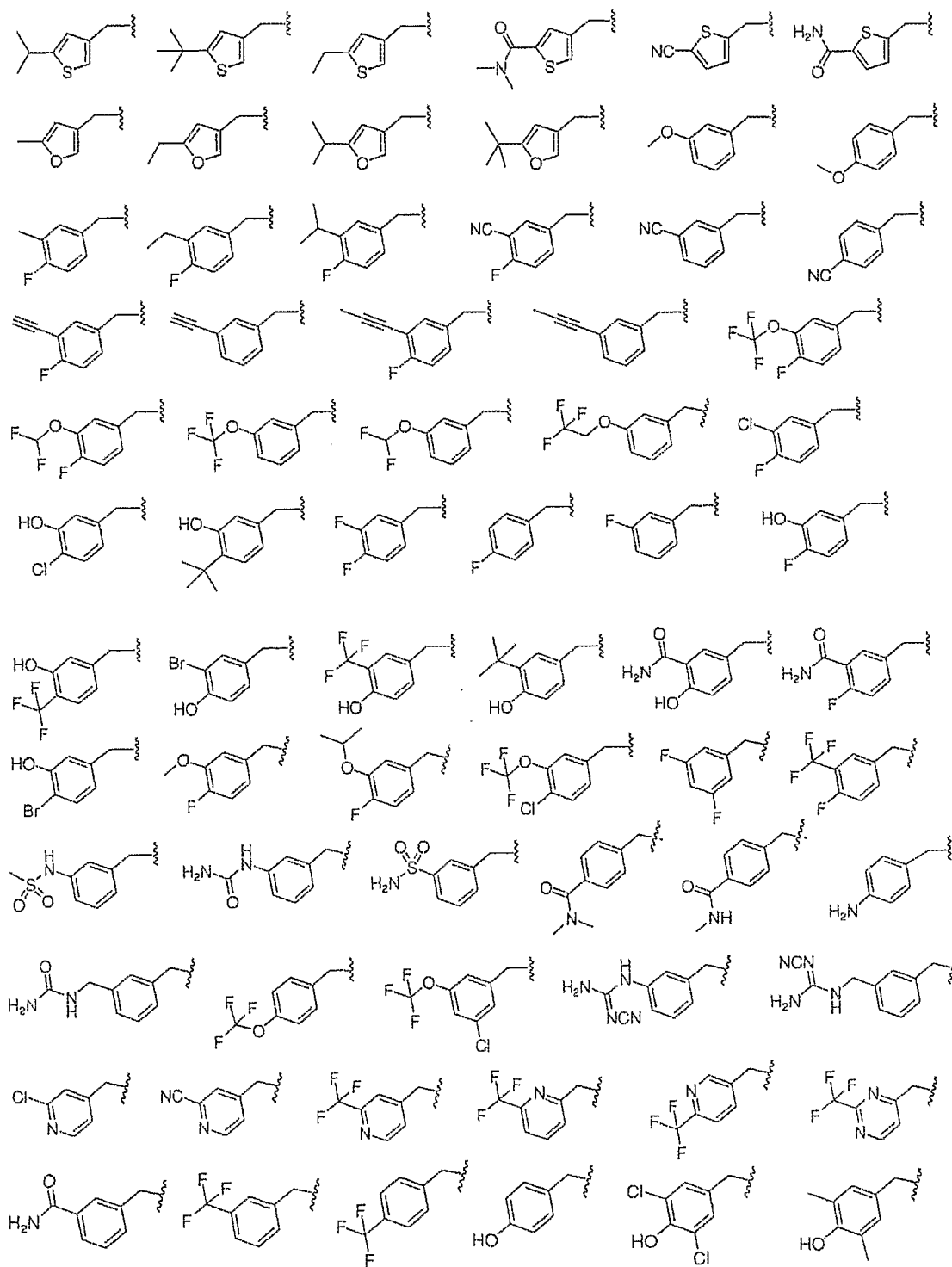
D^2 、 G^2 、 L^2 、 M^2 および T^2 は独立に、 CR^{18} および N からなる群から選択され；

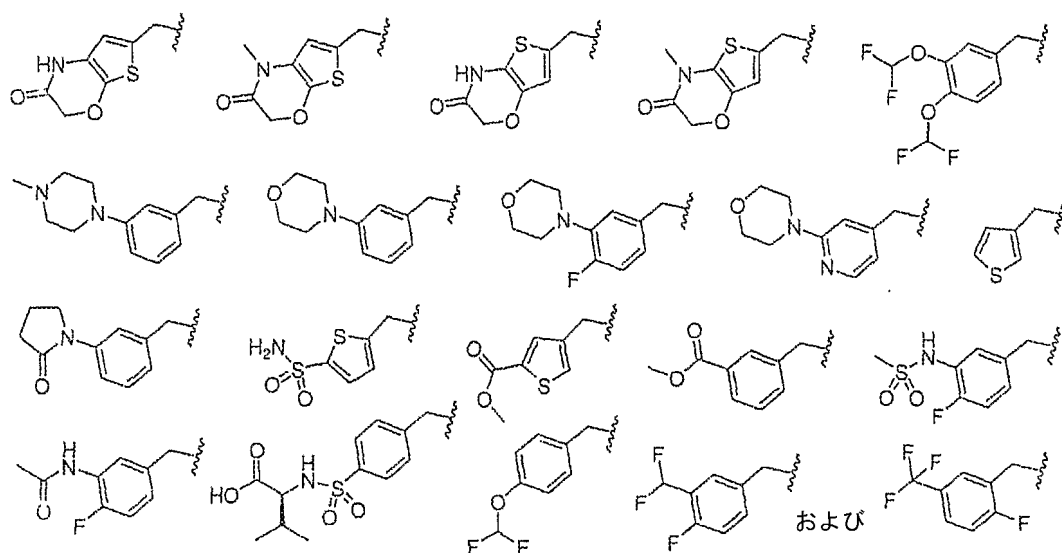
Z は、シクロアルキル、複素環アルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択される 5 から 8 員環であり、シクロアルキル、複素環アルキル、アリールおよびヘテロアリールは 1 回以上置換されていても良い。]

【請求項 42】

R^1 が、下記のものからなる群から選択される請求項 41 に記載の化合物。

【化 508】

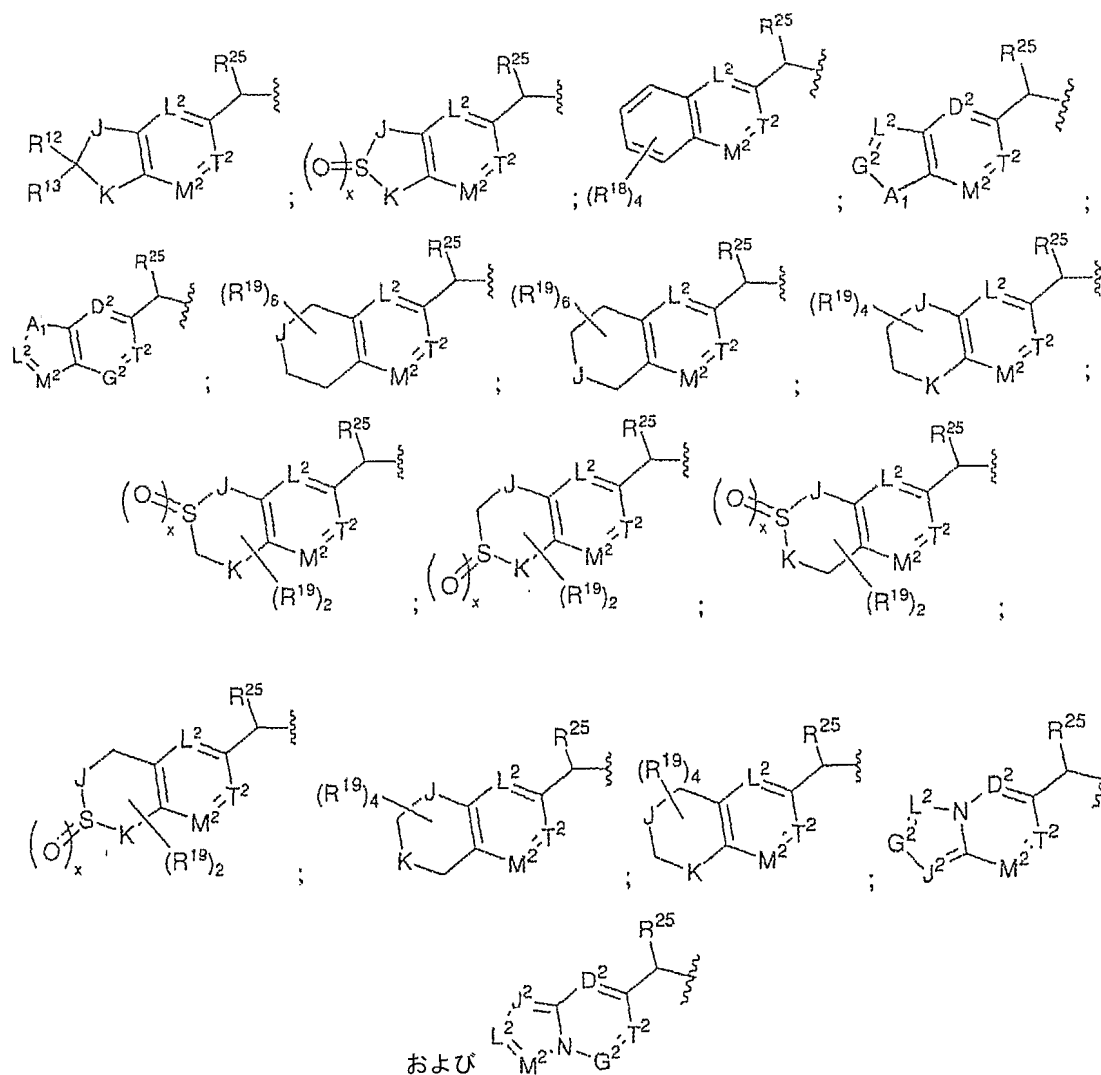




【請求項 43】

R¹ が、下記のものからなる群から選択される請求項 32 に記載の化合物。

【化 5 0 9】



[式中、

$R^{1,2}$ および $R^{1,3}$ は独立に、水素、アルキルおよびハロからなる群から選択され、ア

ルキルは1回以上置換されていても良く、または R^{12} および R^{13} が一体となって $=O$ 、 $=S$ または $=NR^{10}$ を形成していても良く；

R^{18} は独立に、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、複素環アルキル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、 OH 、ハロ、 CN 、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 CO_2R^{10} 、 OR^{10} 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $NR^{10}CONR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}COR^{11}$ 、 $NR^{10}SO_2R^{11}$ 、 $NR^{10}SO_2NR^{10}R^{11}$ 、 $SO_2NR^{10}R^{11}$ および $NR^{10}R^{11}$ からなる群から選択され、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、複素環アルキル、アルキニル、アリールおよびヘテロアリールは、1回以上置換されていても良く；

R^{19} は独立に、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、複素環アルキル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、 OH 、ハロ、 CN 、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 CO_2R^{10} 、 OR^{10} 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $NR^{10}CONR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}COR^{11}$ 、 $NR^{10}SO_2R^{11}$ 、 $NR^{10}SO_2NR^{10}R^{11}$ 、 $SO_2NR^{10}R^{11}$ および $NR^{10}R^{11}$ からなる群から選択され、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、複素環アルキル、アルキニル、アリールおよびヘテロアリールは、1回以上置換されていても良く、または2個の R^{19} 基が1個の炭素原子において一体となって $=O$ 、 $=S$ または $=NR^{10}$ を形成していても良く；

R^{25} は、水素、アルキル、シクロアルキル、 CO_2R^{10} 、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ およびハロアルキルからなる群から選択され、アルキル、シクロアルキルおよびハロアルキルは1回以上置換されていても良く；

JおよびKは独立に、 $CR^{10}R^{18}$ 、 NR^{10} 、Oおよび $S(O)_x$ からなる群から選択され；

A_1 は、 NR^{10} 、Oおよび $S(O)_x$ からなる群から選択され；

D^2 、 G^2 、 J^2 、 L^2 、 M^2 および T^2 は独立に、 CR^{18} およびNからなる群から選択される。]

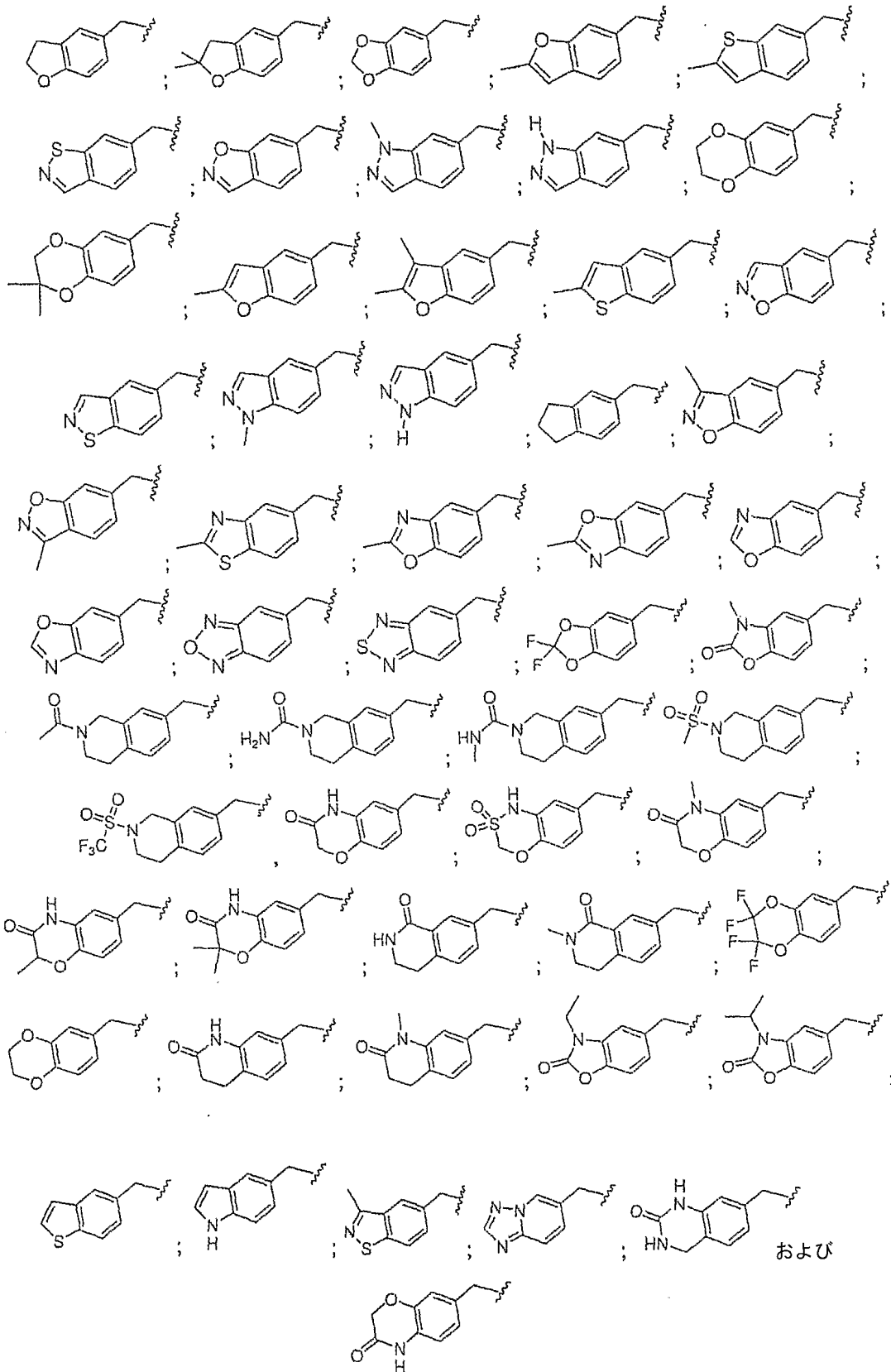
【請求項44】

R^1 が、下記のものからなる群から選択される請求項43に記載の化合物。

10

20

【化 5 1 0】



10

20

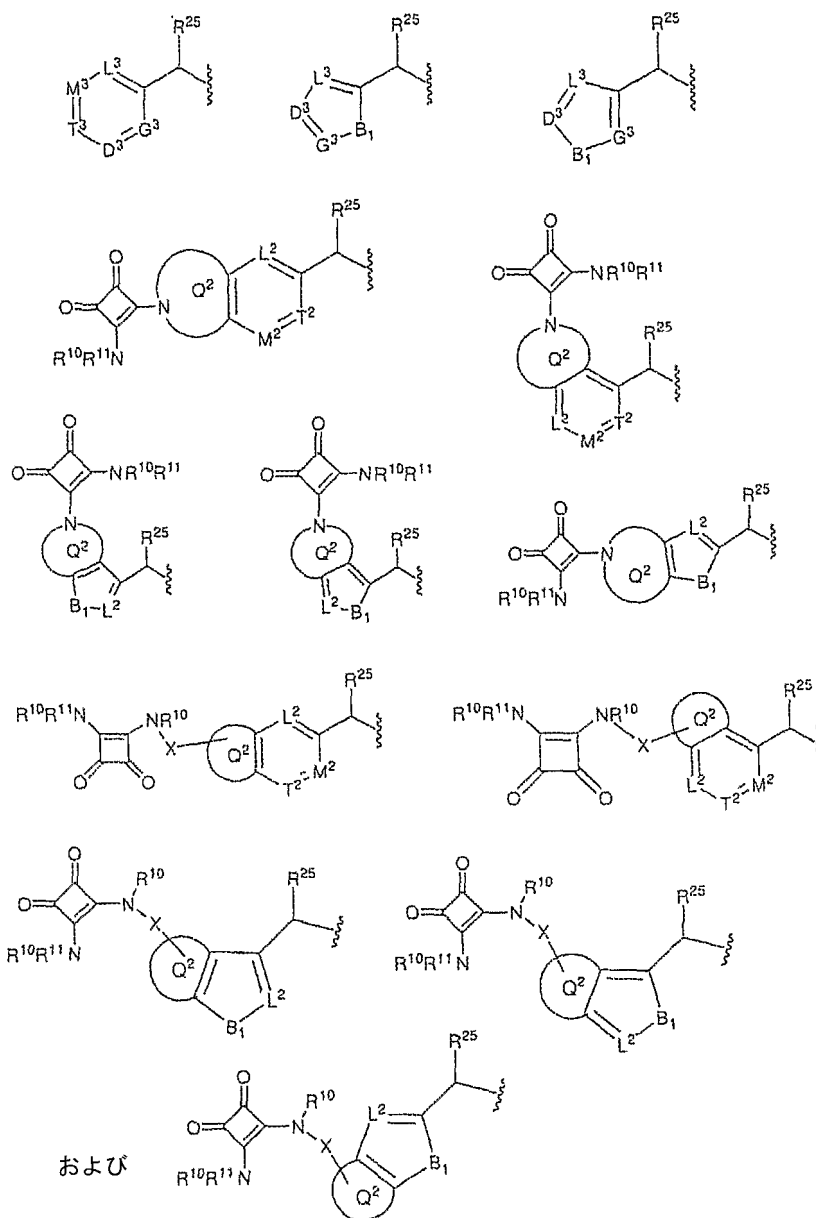
30

40

【請求項 4 5】

R¹ が、下記のものからなる群から選択される請求項 3 2 に記載の化合物。

【化 5 1 1】



〔式中、

R^{18} は独立に、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、複素環アルキル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、OH、ハロ、CN、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 CO_2R^{10} 、 OR^{10} 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $NR^{10}CONR^{10}R^{11}$ 、 $N^{10}COR^{11}$ 、 $NR^{10}SO_2R^{11}$ 、 $NR^{10}SO_2NR^{10}R^{11}$ 、 $SO_2NR^{10}R^{11}$ および $NR^{10}R^{11}$ からなる群から選択され、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、複素環アルキル、アルキニル、アリールおよびヘテロアリールは、1 回以上置換

R^{19} は独立に、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、複素環アルキル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、OH、ハロ、CN、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 CO_2R^{10} 、 OR^{10} 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $NR^{10}CONR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}COR^{11}$ 、 $NR^{10}SO_2R^{11}$ 、 $NR^{10}SO_2NR^{10}R^{11}$ 、 $SO_2NR^{10}R^{11}$ および $NR^{10}R^{11}$ からなる群から選択され、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、複素環アルキル、アルキニル、アリールおよびヘテロアリールは、1 回以上置換

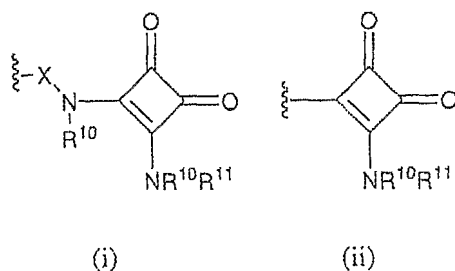
されていても良く、または 1 個の炭素原子において 2 個の R^{19} 基が一体となって $=O$

、 $=S$ または $=NR^{10}$ を形成していても良く；

R^{25} は、水素、アルキル、シクロアルキル、 $CONR^{10}R^{11}$ およびハロアルキルからなる群から選択され、アルキル、シクロアルキルおよびハロアルキルは、1回以上置換されていても良く；

L^2 、 M^2 および T^2 は独立に、 CR^{18} および N からなる群から選択され；

D^3 、 G^3 、 L^3 、 M^3 および T^3 は独立に、 N 、 CR^{18} 、(i) または (ii) 【化512】



10

から選択され；

ただし、 L^3 、 M^3 、 T^3 、 D^3 および G^3 のうちの 하나가 (i) または (ii) であり；

B_1 は、 NR^{10} 、 O および $S(O)_x$ からなる群から選択され；

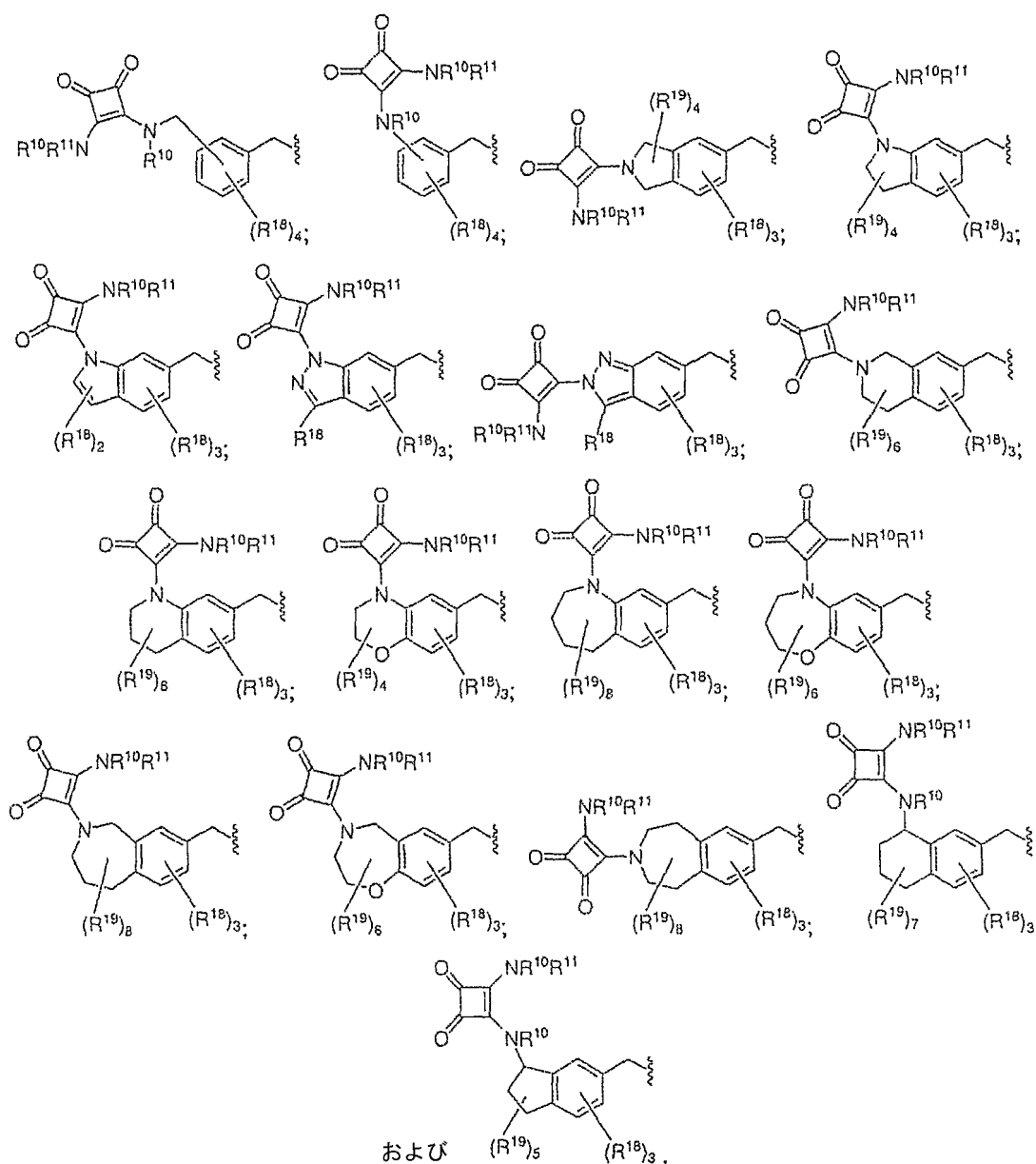
Q^2 は、 R^{19} で1回以上置換されていても良い、シクロアルキル、複素環アルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択される5から8員環である。】

20

【請求項46】

R^1 が、下記のものからなる群から選択される請求項45に記載の化合物。

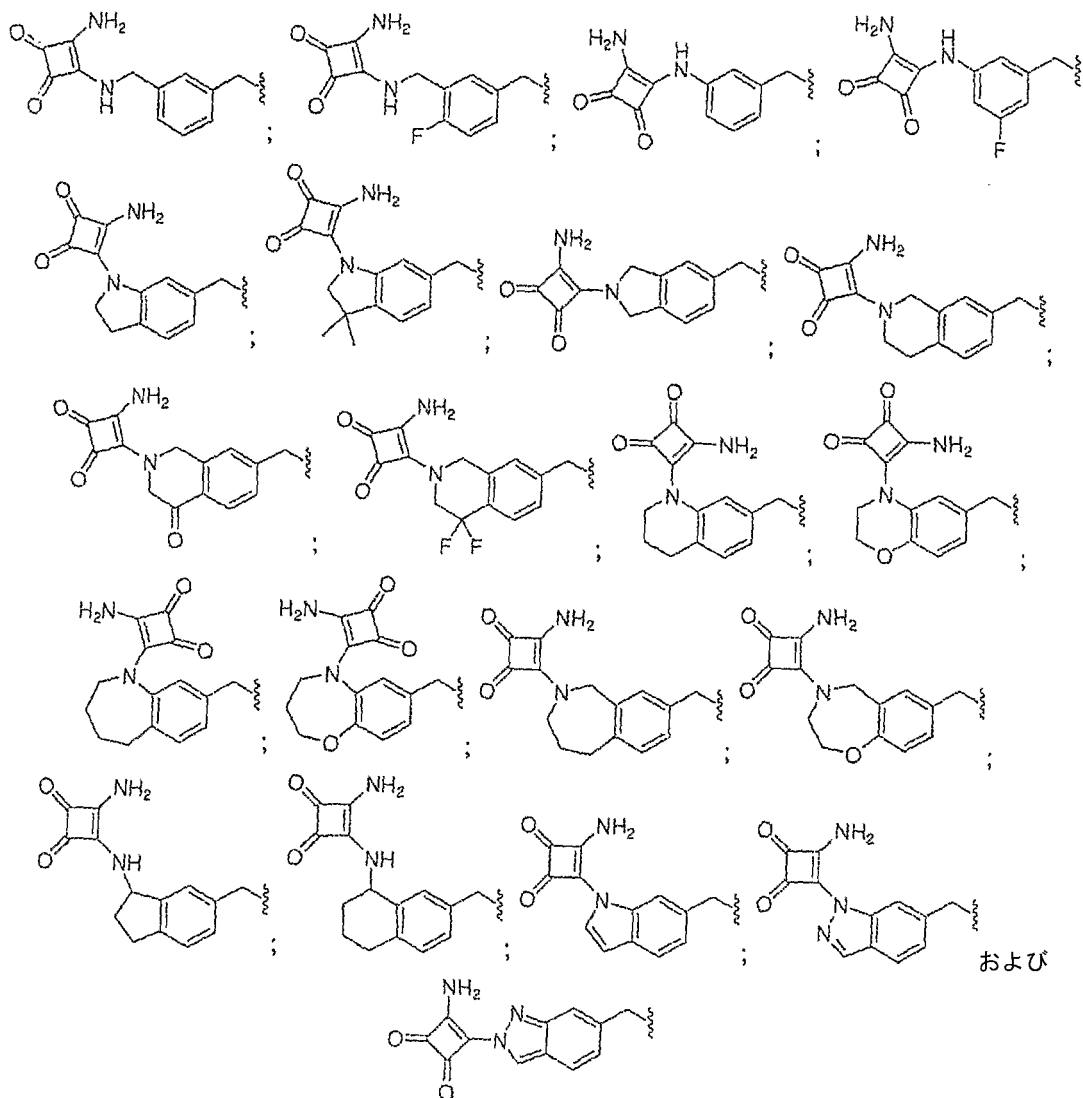
【化 5 1 3】



【請求項 4 7】

R¹ が、下記のものからなる群から選択される請求項 4 6 に記載の化合物。

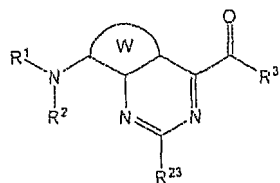
【化 5 1 4】



【請求項 4 8】

下記式 (IV) を有する化合物ならびに該化合物の N-オキサイド、製薬上許容される塩、プロドラッグ、製剤、多形体、ラセミ混合物および立体異性体。

【化 5 1 5】



式 (IV)

〔式中、

R^1 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環アルキル、ビスシクロアルキル、ヘテロビスシクロアルキル、スピロアルキル、スピロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル縮合アリール、複素環アルキル縮合アリール、シクロアルキル縮合ヘテロアリール、複素環アルキル縮合ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、複素環アルキルアルキル、ビスシクロアルキルアルキル、ヘテロビスシクロアルキルアルキル、スピロアルキルアルキル、スピロヘテロアルキルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル縮合アリールアルキル、複素環アル

キル縮合アリールアルキル、シクロアルキル縮合ヘテロアリールアルキルおよび複素環アルキル縮合ヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、

R^1 は、1 回以上置換されていても良く、または

R^1 は、1 個の R^{16} 基によって置換されていても良くおよび 1 以上の R^9 基によって置換されていても良く；

R^1 基の同一原子上の 2 個の水素原子が $=O$ で置き換わっていても良く；

R^2 は、水素およびアルキルからなる群から選択され、アルキルは 1 回以上置換されていても良く、または R^1 および R^2 はこれらが結合している窒素と一体となった場合、炭素原子を含み、 O 、 $S(O)_x$ もしくは NR^{50} から選択されるヘテロ原子を含んでいても良く、1 回以上置換されていても良い 3 から 8 員環を形成しており；

R^3 は $NR^{20}R^{21}$ であり；

R^4 は各場合独立に、 R^{10} 、水素、アルキル、シクロアルキル、複素環アルキル、ア
リール、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、 CF_3 、 $(C_0-C_6)-アルキル-C$
 OR^{10} 、 $(C_0-C_6)-アルキル-OR^{10}$ 、 $(C_0-C_6)-アルキル-NR^{10}$
 R^{11} 、 $(C_0-C_6)-アルキル-NO_2$ 、 $(C_0-C_6)-アルキル-CN$ 、 $(C_0$
 $-C_6)-アルキル-S(O)_yOR^{10}$ 、 $(C_0-C_6)-アルキル-S(O)_yR^{10}$
 R^{11} 、 $(C_0-C_6)-アルキル-NR^{10}CONR^{11}SO_2R^{30}$ 、 $(C_0-C$
 $_6)-アルキル-S(O)_xR^{10}$ 、 $(C_0-C_6)-アルキル-OC(O)R^{10}$ 、 $($
 $C_0-C_6)-アルキル-OC(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $(C_0-C_6)-アルキル-C$
 $(=NR^{10})NR^{10}R^{11}$ 、 $(C_0-C_6)-アルキル-NR^{10}C(=NR^{11})N$
 $R^{10}R^{11}$ 、 $(C_0-C_6)-アルキル-C(O)OR^{10}$ 、 $(C_0-C_6)-アルキ$
 $ル-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $(C_0-C_6)-アルキル-C(O)NR^{10}SO_2R^{1$
 1 、 $(C_0-C_6)-アルキル-C(O)-NR^{11}-CN$ 、 $O-(C_0-C_6)-アル$
 $キル-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $S(O)_x-(C_0-C_6)-アルキル-C(O)OR$
 ^{10} 、 $S(O)_x-(C_0-C_6)-アルキル-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $(C_0-C_6$
 $)$ $-アルキル-C(O)NR^{10}-(C_0-C_6)-アルキル-NR^{10}R^{11}$ 、 $(C_0$
 $-C_6)-NR^{10}-C(O)R^{10}$ 、 $(C_0-C_6)-アルキル-NR^{10}-C(O)$
 OR^{10} 、 $(C_0-C_6)-アルキル-NR^{10}-C(O)-NR^{10}R^{11}$ 、 $(C_0$
 $-C_6)-アルキル-NR^{10}-S(O)_yNR^{10}R^{11}$ 、 $(C_0-C_6)-アルキル$
 $-NR^{10}-S(O)_yR^{10}$ 、 $O-(C_0-C_6)-アルキル-アリールおよびO-($
 $C_0-C_6)-アルキル-ヘテロアリールからなる群から選択され、$

各 R^4 基は 1 回以上置換されていても良く；

各 R^4 基は 1 以上の R^{14} 基によって置換されていても良く；

R^5 は各場合独立に、水素、アルキル、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、アリール、アリール
アルキル、 $SO_2NR^{10}R^{11}$ および $C(O)OR^{10}$ からなる群から選択され、アル
キル、アリールおよびアリールアルキルは、1 回以上置換されていても良く；

R^9 は各場合独立に、 R^{10} 、水素、アルキル、シクロアルキル、複素環アルキル、ア
リール、ヘテロアリール、ハロ、 CHF_2 、 CF_3 、 OR^{10} 、 SR^{10} 、 $COOR^{10}$
、 $CH(CH_3)CO_2H$ 、 $(C_0-C_6)-アルキル-COR^{10}$ 、 $(C_0-C_6)-$
 $アルキル-OR^{10}$ 、 $(C_0-C_6)-アルキル-NR^{10}R^{11}$ 、 $(C_0-C_6)-アル$
 $キル-NO_2$ 、 $(C_0-C_6)-アルキル-CN$ 、 $(C_0-C_6)-アルキル-S(O)$
 $_yOR^{10}$ 、 $(C_0-C_6)-アルキル-P(O)_2OH$ 、 $(C_0-C_6)-アルキル$
 $-S(O)_yNR^{10}R^{11}$ 、 $(C_0-C_6)-アルキル-NR^{10}CONR^{11}SO_2$
 R^{30} 、 $(C_0-C_6)-アルキル-S(O)_xR^{10}$ 、 $(C_0-C_6)-アルキル-O$
 $C(O)R^{10}$ 、 $(C_0-C_6)-アルキル-OC(O)NR^{10}R^{11}$ 、 (C_0-C_6)
 $-アルキル-C(=NR^{10})NR^{10}R^{11}$ 、 $(C_0-C_6)-アルキル-NR^{10}$
 $(C=NR^{11})NR^{10}R^{11}$ 、 $(C_0-C_6)-アルキル-NR^{10}C(=N-CN$
 $)NR^{10}R^{11}$ 、 $(C_0-C_6)-アルキル-C(=N-CN)NR^{10}R^{11}$ 、 $(C$
 $_0-C_6)-アルキル-NR^{10}C(=N-NO_2)NR^{10}R^{11}$ 、 $(C_0-C_6)-$
 $アルキル-C(=N-NO_2)NR^{10}R^{11}$ 、 $(C_0-C_6)-アルキル-C(O)O$

R^{10} 、 $(C_0 - C_6) - \text{アルキル} - C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $(C_0 - C_6) - \text{アルキル} - C(O)NR^{10}SO_2R^{11}$ 、 $C(O)NR^{10} - (C_0 - C_6) - \text{アルキル} - \text{ヘテロアリール}$ 、 $C(O)NR^{10} - (C_0 - C_6) - \text{アルキル} - \text{アリール}$ 、 $S(O)_2NR^{10} - (C_0 - C_6) - \text{アルキル} - \text{ヘテロアリール}$ 、 $S(O)_2NR^{10} - \text{アルキル}$ 、 $S(O)_2 - (C_0 - C_6) - \text{アルキル} - \text{アリール}$ 、 $S(O)_2 - (C_0 - C_6) - \text{アルキル} - \text{ヘテロアリール}$ 、 $(C_0 - C_6) - \text{アルキル} - C(O) - NR^{11} - CN$ 、 $O - (C_0 - C_6) - \text{アルキル} - C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $S(O)_x - (C_0 - C_6) - \text{アルキル} - C(O)OR^{10}$ 、 $S(O)_x - (C_0 - C_6) - \text{アルキル} - C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $(C_0 - C_6) - \text{アルキル} - C(O)NR^{10} - (C_0 - C_6) - \text{アルキル} - NR^{10}R^{11}$ 、 $(C_0 - C_6) - \text{アルキル} - NR^{10} - C(O)R^{10}$ 、 $(C_0 - C_6) - \text{アルキル} - NR^{10} - C(O)OR^{10}$ 、 $(C_0 - C_6) - \text{アルキル} - NR^{10} - C(O) - NR^{10}R^{11}$ 、 $(C_0 - C_6) - \text{アルキル} - NR^{10} - S(O)_yNR^{10}R^{11}$ 、 $(C_0 - C_6) - \text{アルキル} - NR^{10} - S(O)_yR^{11}$ 、 $O - (C_0 - C_6) - \text{アルキル} - \text{アリール}$ および $O - (C_0 - C_6) - \text{アルキル} - \text{ヘテロアリール}$ からなる群から選択され；

各 R^9 基は置換されていても良く、または

各 R^9 基は、1以上の R^{14} 基によって置換されていても良く；

R^{10} および R^{11} は各場合独立に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、複素環アルキル、ビスシクロアルキル、ヘテロビスシクロアルキル、スピロアルキル、スピロヘテロアルキル、フルオロアルキル、複素環アルキルアルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルおよびアミノアルキルからなる群から選択され、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ビスシクロアルキル、ヘテロビスシクロアルキル、スピロアルキル、スピロヘテロアルキル、複素環アルキル、フルオロアルキル、複素環アルキルアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルおよびアミノアルキルは、1回以上置換されていても良く、または R^{10} および R^{11} はこれらが結合している窒素と一体となった場合に、炭素原子を含み、O、 $S(O)_x$ もしくは NR^{50} から選択されるヘテロ原子を含んでいても良く、1回以上置換されていても良い3から8員環を形成しており；

R^{14} は独立に、水素、アルキル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキル、複素環アルキルおよびハロからなる群から選択され、アルキル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキルおよび複素環アルキルは、1回以上置換されていても良く；

R^{16} は、シクロアルキル、複素環アルキル、ビスシクロアルキル、ヘテロビスシクロアルキル、スピロアルキル、スピロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル縮合アリール、複素環アルキル縮合アリール、シクロアルキル縮合ヘテロアリール、複素環アルキル縮合ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、複素環アルキルアルキル、ビスシクロアルキルアルキル、ヘテロビスシクロアルキルアルキル、スピロアルキルアルキル、スピロヘテロアルキルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル縮合アリールアルキル、複素環アルキル縮合アリールアルキル、シクロアルキル縮合ヘテロアリールアルキル、複素環アルキル縮合ヘテロアリールアルキル、(i)および(ii)

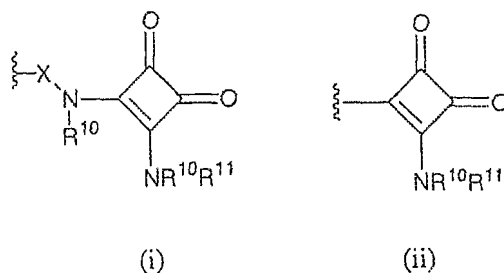
10

20

30

40

【化 5 1 6】



からなる群から選択され：

10

シクロアルキル、複素環アルキル、ビスシクロアルキル、ヘテロビスシクロアルキル、スピロアルキル、スピロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル縮合アリール、複素環アルキル縮合アリール、シクロアルキル縮合ヘテロアリール、複素環アルキル縮合ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、複素環アルキルアルキル、ビスシクロアルキルアルキル、ヘテロビスシクロアルキルアルキル、スピロアルキルアルキル、スピロヘテロアルキルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル縮合アリールアルキル、複素環アルキル縮合アリールアルキル、シクロアルキル縮合ヘテロアリールアルキルおよび複素環アルキル縮合ヘテロアリールアルキルは、1回以上置換されていても良く；

R^{20} は、水素およびアルキルからなる群から選択され、アルキルは、1回以上置換されていても良く；

20

R^{21} は、二環式または三環式縮合環系であり、少なくとも1個の環は部分不飽和であり、

R^{21} は、1回以上置換されていても良く、または

R^{21} は、1以上の R^9 基によって置換されていても良く；

R^{23} は、水素、ヒドロキシ、ハロ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、 NO_2 、 $NR^{10}R^{11}$ 、 CN 、 SR^{10} 、 SSR^{10} 、 PO_3R^{10} 、 $NR^{10}NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}N=CR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}SO_2R^{11}$ 、 $C(O)OR^{10}$ およびフルオロアルキルからなる群から選択され、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニルおよびフルオロアルキルは、1回以上置換されていても良く；

30

R^{30} は、アルキルおよび $(C_0 - C_6)$ -アルキル-アリールからなる群から選択され、アルキルおよびアリールは置換されていても良く；

R^{50} は各場合独立に、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $C(O)R^{80}$ 、 $C(O)NR^{80}R^{81}$ 、 SO_2R^{80} および $SO_2NR^{80}R^{81}$ からなる群から選択され、アルキル、アリールおよびヘテロアリールは、1回以上置換されていても良く；

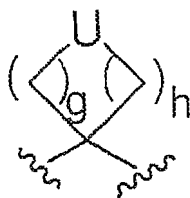
R^{80} および R^{81} は各場合独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、複素環アルキル、フルオロアルキル、複素環アルキルアルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルおよびアミノアルキルからなる群から選択され、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、複素環アルキル、フルオロアルキル、複素環アルキルアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルおよびアミノアルキルは置換されていても良く、または R^{80} および R^{81} はそれらが結合している窒素と一体となった場合、炭素原子を含み、 O 、 $S(O)_x$ 、 $-NH$ および $-N$ (アルキル) から選択されるヘテロ原子を含んでいても良く、1回以上置換されていても良い3から8員環を形成しており；

40

E は、結合、 $CR^{10}R^{11}$ 、 O 、 NR^5 、 S 、 $S=O$ 、 $S(=O)_2$ 、 $C(=O)$ 、 $N(R^{10})(C=O)$ 、 $(C=O)N(R^{10})$ 、 $N(R^{10})S(=O)_2$ 、 $S(=O)_2N(R^{10})$ 、 $C=N-OR^{11}$ 、 $-C(R^{10}R^{11})C(R^{10}R^{11})-$ 、 $-CH_2-W^1-$ および

50

【化 5 1 7】



からなる群から選択され；

Wは、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択される5もしくは6員環であり、アリールおよびヘテロアリールは R^4 で1回以上置換されていても良く；

10

Uは、 $C(R^5 R^{10})$ 、 NR^5 、O、S、 $S=O$ および $S(=O)_2$ からなる群から選択され；

W^1 は、O、 NR^5 、S、 $S=O$ 、 $S(=O)_2$ 、 $N(R^{10})(C=O)$ 、 $N(R^{10})S(=O)_2$ および $S(=O)_2N(R^{10})$ からなる群から選択され；

Xは、結合および $(CR^{10}R^{11})_wE(CR^{10}R^{11})_w$ からなる群から選択され；

gおよびhは独立に、0から2から選択され；

wは独立に、0から4から選択され；

xは0から2から選択され；

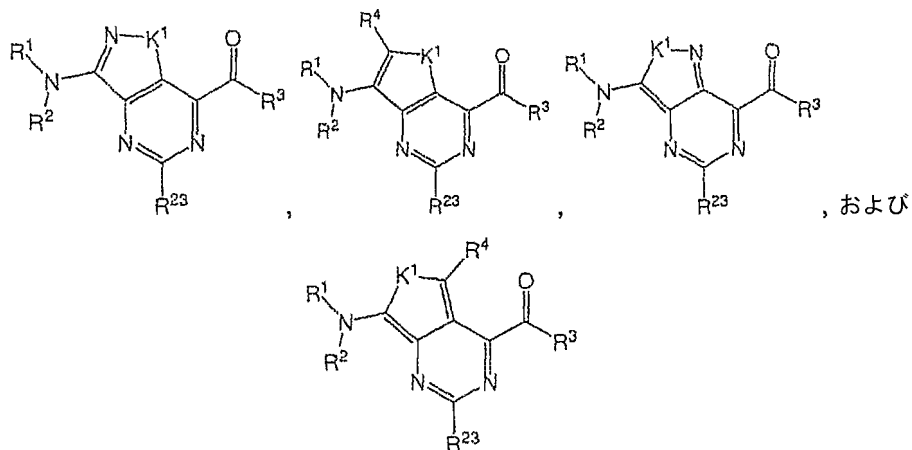
yは1および2から選択される。]

20

【請求項 4 9】

下記のものからなる群から選択される請求項 4 8 に記載の化合物。

【化 5 1 8】



30

[式中、

K^1 は、O、 $S(O)_x$ または NR^{51} であり；

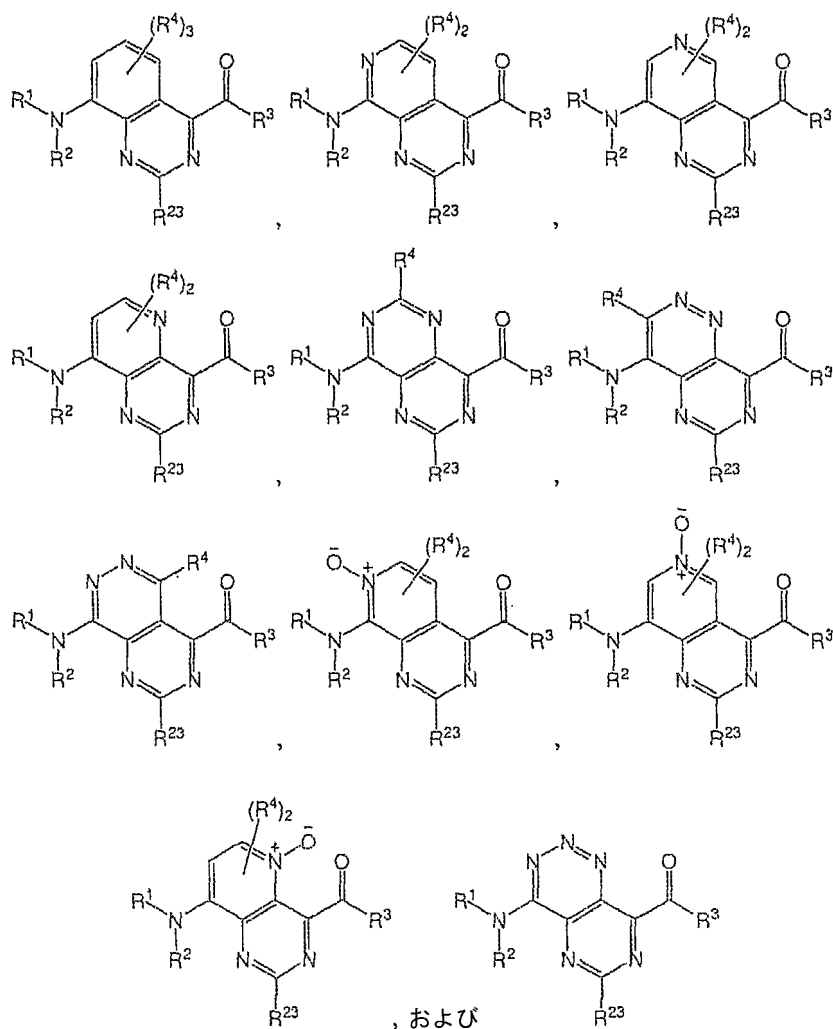
R^{51} は独立に、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキルおよびハロアルキルからなる群から選択され、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキルおよびハロアルキルは、1回以上置換されていても良い。]

40

【請求項 5 0】

下記のものからなる群から選択される請求項 4 8 に記載の化合物。

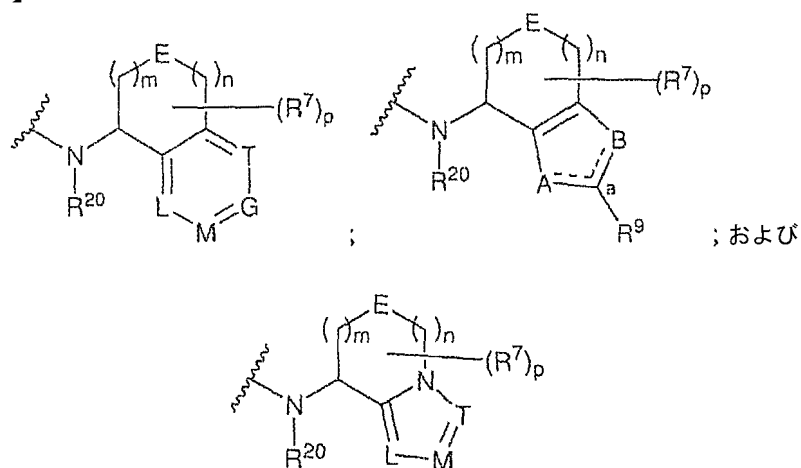
【化 5 1 9】



【請求項 5 1】

R³ が、下記のものからなる群から選択される請求項 4 8 に記載の化合物。

【化 5 2 0】



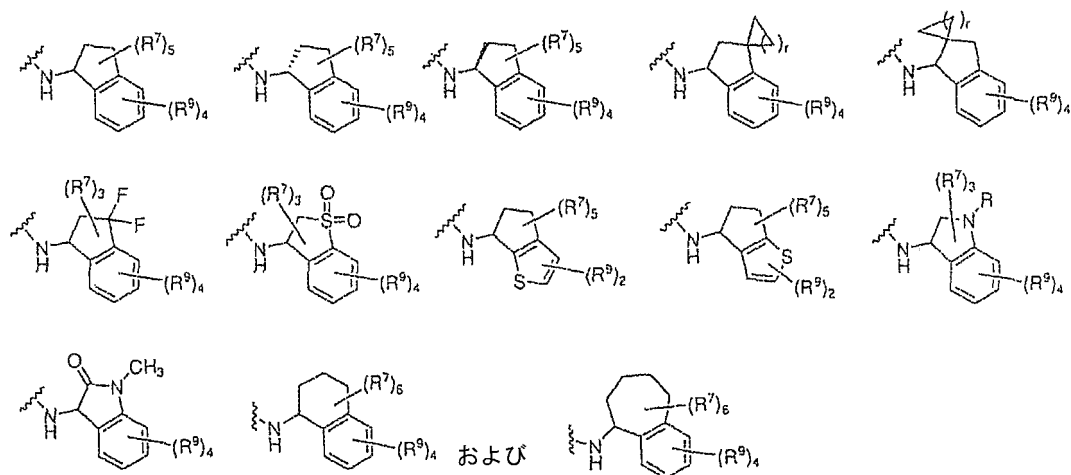
[式中、

R⁷ は独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、ハロ、R⁴ および NR¹⁰R¹¹ からなる群から選択され、アルキルおよびシクロアルキルは、1 回以上置換されていても良く、または同一炭素原子において 2 個の R⁷ 基が一体となって =O、=S または =NR¹⁰ を形成していても良く；

点線は、炭素「a」とA、または炭素「a」とBのいずれかの間の二重結合を表す。]

10

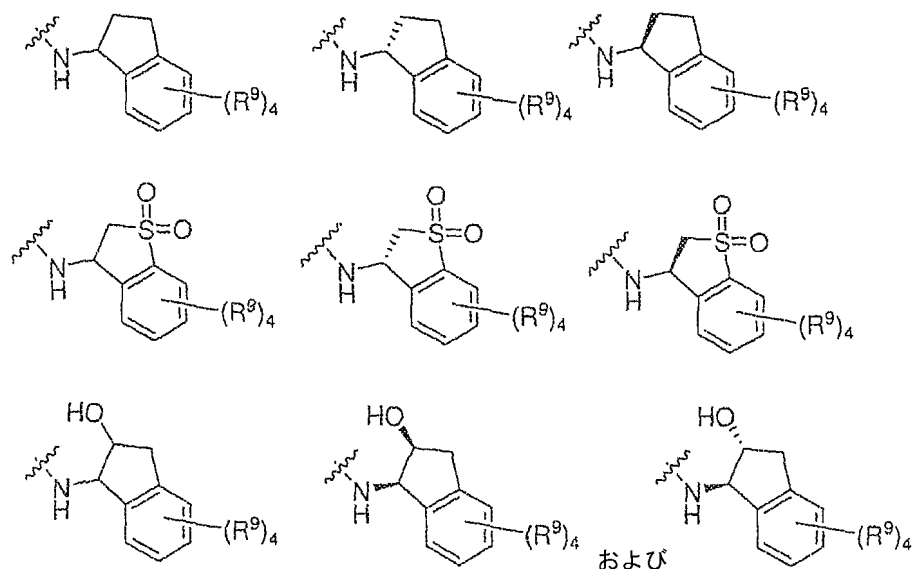
【化 5 2 1】



20

30

【化 5 2 2】



40

50

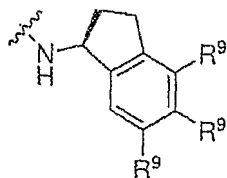
【化 5 2 3】



R^{5 2} は、水素、ハロ、CN、ヒドロキシ、アルコキシ、フルオロアルコキシ、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキル、ハロアルキル、C(O)NR^{1 0}R^{1 1} およびSO₂NR^{1 0}R^{1 1} からなる群から選択され、アルコキシ、フルオロアルコキシ、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキルおよびハロアルキルは、1 回以上置換されていても良い。]

R³ が下記のものである請求項 51 に記載の化合物。

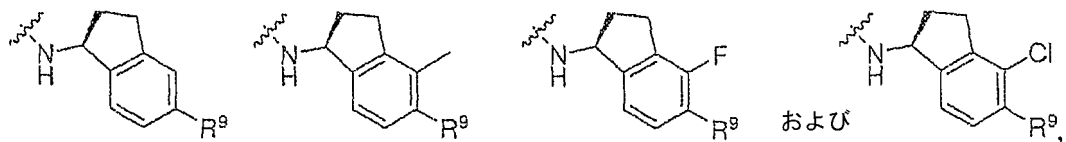
【化 5 2 4】



【請求項 5 6】

R^3 が、下記のもの

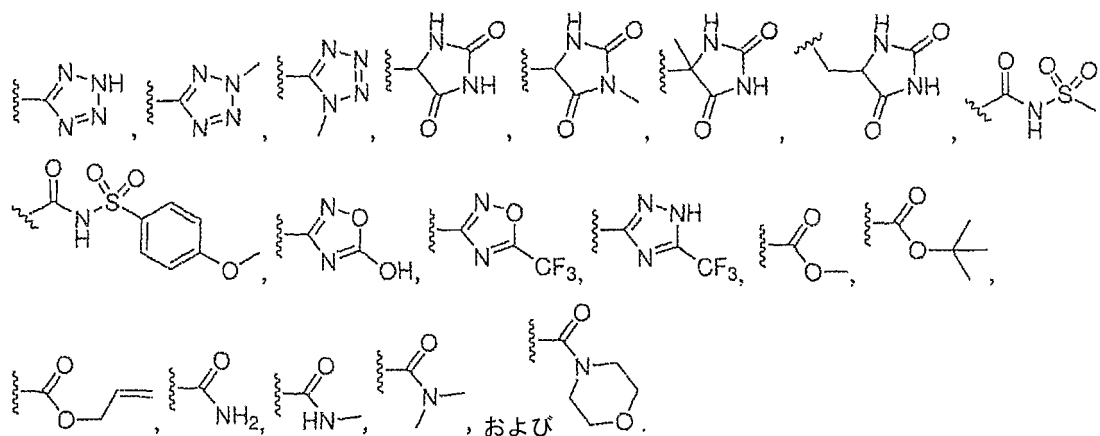
【化 5 2 5】



であり；

R⁹ は、水素、フルオロ、ハロ、CN、アルキル、CO₂H、

【化 5 2 6】

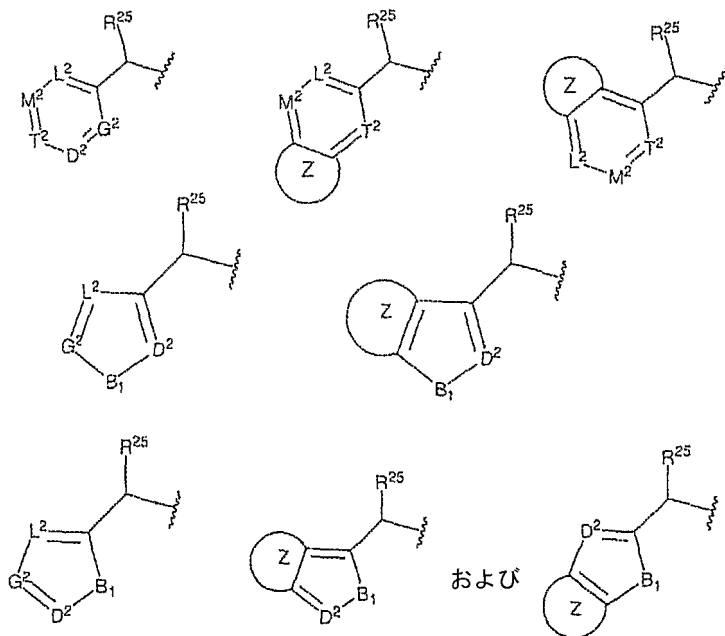


からなる群から選択される請求項 51 に記載の化合物。

【請求項 57】

R¹が、下記のものからなる群から選択される請求項48に記載の化合物。

【化 5 2 7】



10

〔式中、

20

R^{18} は独立に、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、複素環アルキル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、OH、ハロ、CN、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 CO_2R^{10} 、 OR^{10} 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $NR^{10}CONR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}COR^{11}$ 、 $NR^{10}SO_2R^{11}$ 、 $NR^{10}SO_2NR^{10}R^{11}$ 、 $SO_2NR^{10}R^{11}$ および $NR^{10}R^{11}$ からなる群から選択され、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、複素環アルキル、アルキニル、アリール、ヘテロアリールは、1 回以上置換されていても良く；

R^{25} は、水素、アルキル、シクロアルキル、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ およびハロアルキルからなる群から選択され、アルキル、シクロアルキルおよびハロアルキルは、1 回以上置換されていても良く；

30

B_1 は NR^{10} 、O および S からなる群から選択され；

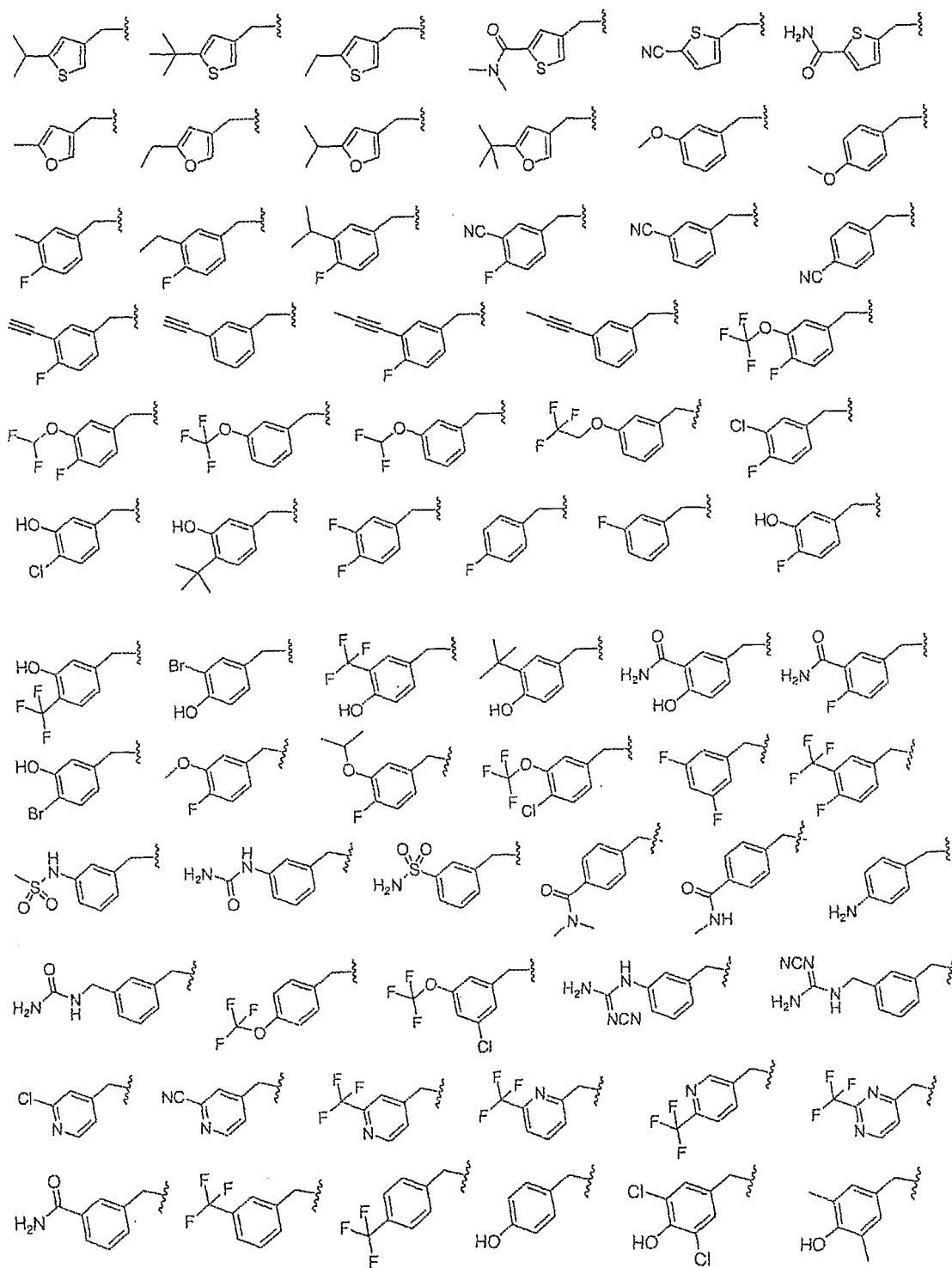
D^2 、 G^2 、 L^2 、 M^2 および T^2 は独立に、 CR^{18} および N からなる群から選択され；

Z は、シクロアルキル、複素環アルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択される 5 から 8 員環であり、シクロアルキル、複素環アルキル、アリールおよびヘテロアリールは 1 回以上置換されていても良い。〕

【請求項 58】

R^1 が、下記のものからなる群から選択される請求項 57 に記載の化合物。

【化 5 2 8】

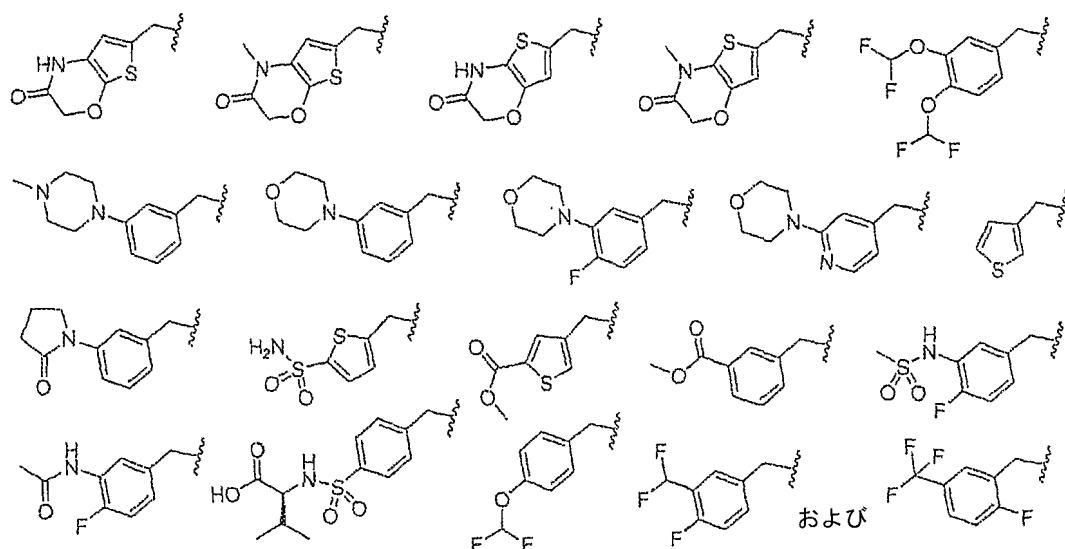


10

20

30

40

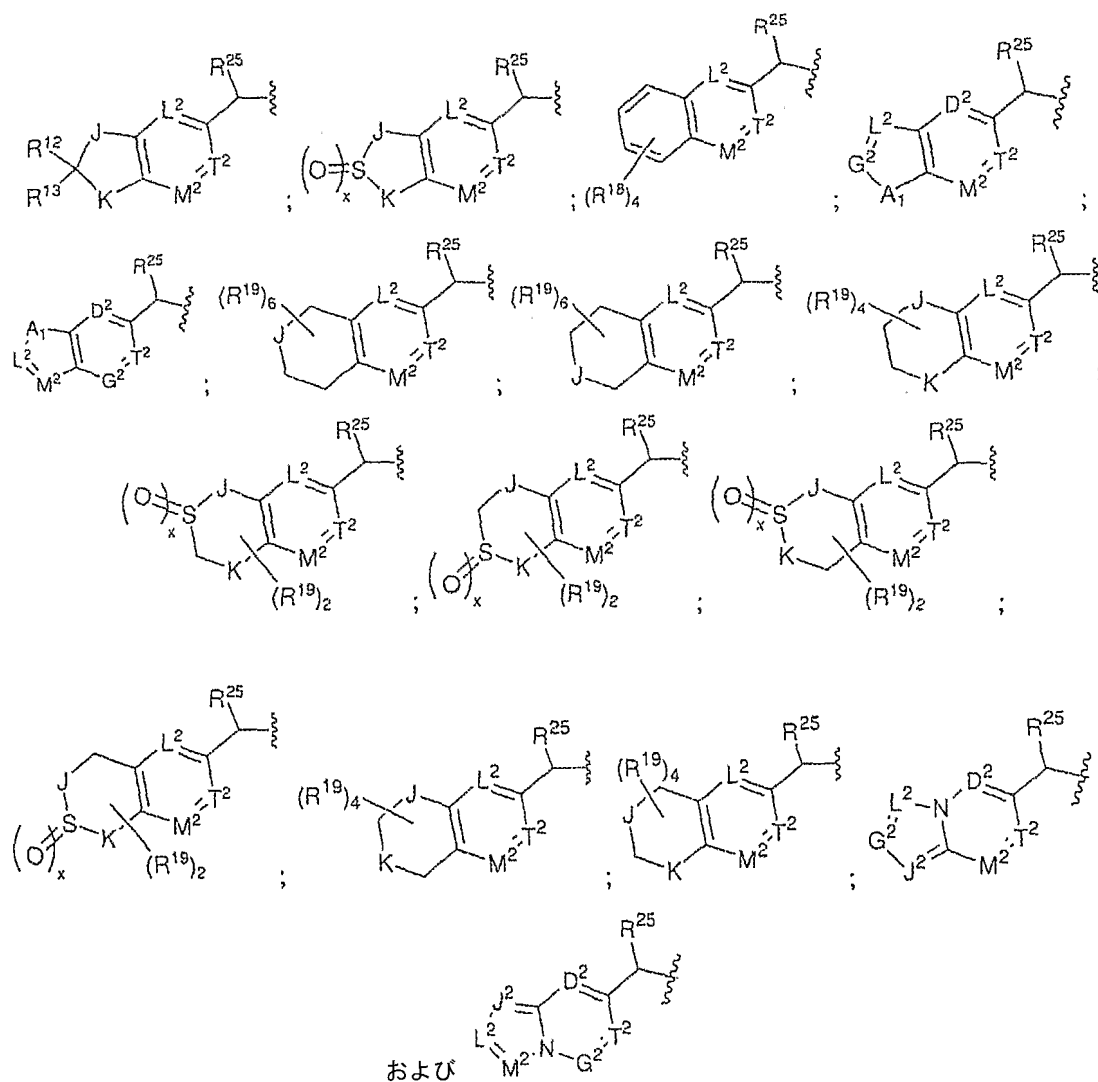


10

【請求項 59】

R^1 が、下記のものからなる群から選択される請求項 48 に記載の化合物。

【化 529】



20

30

40

[式中、

R^{12} および R^{13} は独立に、水素、アルキルおよびハロからなる群から選択され、アルキルは 1 回以上置換されていても良く、または R^{12} および R^{13} が一体となって = O

50

、 $=S$ または $=NR^{10}$ を形成していても良く；

R^{18} は独立に、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、複素環アルキル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、 OH 、ハロ、 CN 、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 CO_2R^{10} 、 OR^{10} 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $NR^{10}CONR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}COR^{11}$ 、 $NR^{10}SO_2R^{11}$ 、 $NR^{10}SO_2NR^{10}R^{11}$ 、 $SO_2NR^{10}R^{11}$ および $NR^{10}R^{11}$ からなる群から選択され、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、複素環アルキル、アルキニル、アリールおよびヘテロアリールは、1回以上置換されていても良く；

R^{19} は独立に、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、複素環アルキル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、 OH 、ハロ、 CN 、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 CO_2R^{10} 、 OR^{10} 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $NR^{10}CONR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}COR^{11}$ 、 $NR^{10}SO_2R^{11}$ 、 $NR^{10}SO_2NR^{10}R^{11}$ 、 $SO_2NR^{10}R^{11}$ および $NR^{10}R^{11}$ からなる群から選択され、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、複素環アルキル、アルキニル、アリールおよびヘテロアリールは、1回以上置換されていても良く、または2個の R^{19} 基が1個の炭素原子において一体となって $=O$ 、 $=S$ または $=NR^{10}$ を形成していても良く；

R^{25} は、水素、アルキル、シクロアルキル、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ およびハロアルキルからなる群から選択され、アルキル、シクロアルキルおよびハロアルキルは1回以上置換されていても良く；

J および K は独立に、 $CR^{10}R^{18}$ 、 NR^{10} 、 O および $S(O)_x$ からなる群から選択され；

A_1 は、 NR^{10} 、 O および $S(O)_x$ からなる群から選択され；

D^2 、 G^2 、 J^2 、 L^2 、 M^2 および T^2 は独立に、 CR^{18} および N からなる群から選択される。]

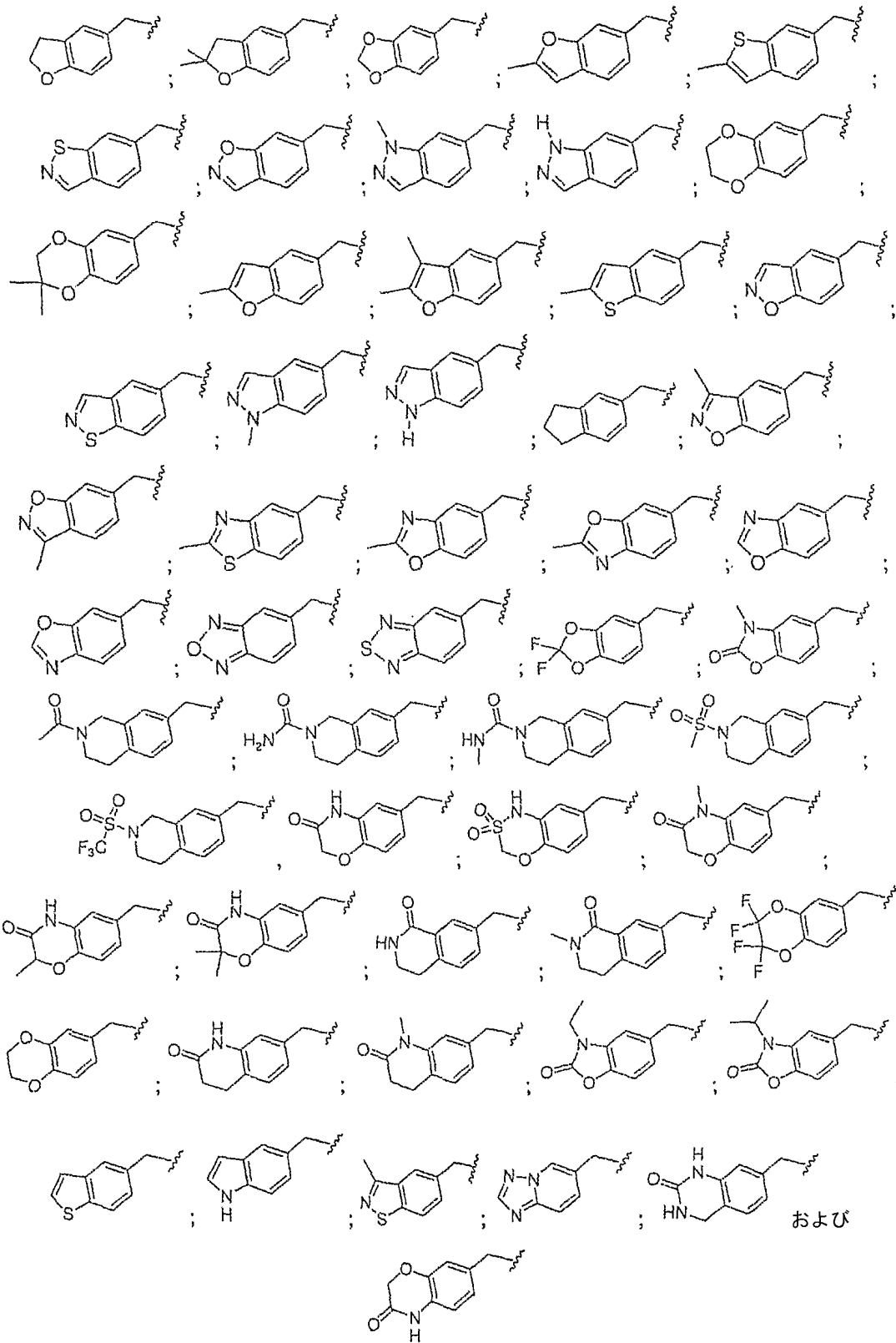
【請求項60】

R^1 が、下記のものからなる群から選択される請求項59に記載の化合物。

10

20

【化 5 3 0】



10

20

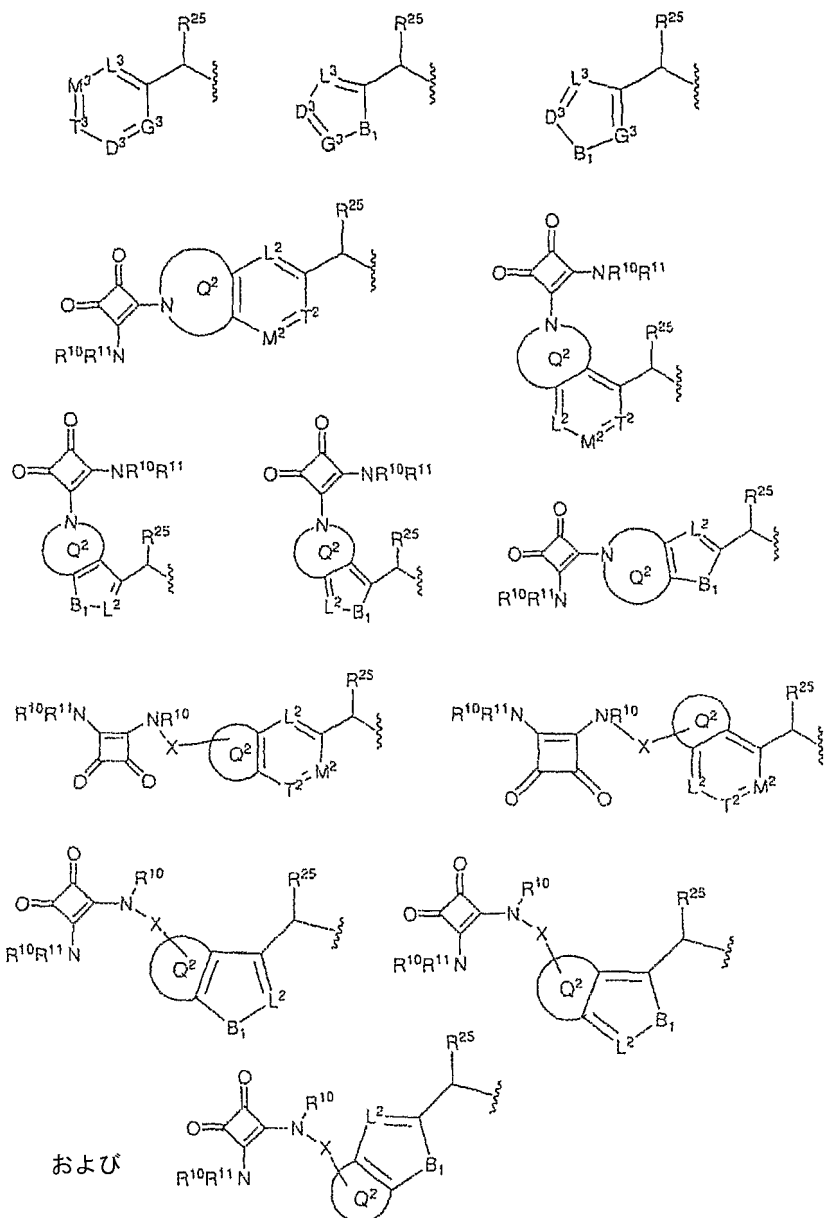
30

40

【請求項 6 1】

R¹ が、下記のものからなる群から選択される請求項 4 8 に記載の化合物。

【化 5 3 1】



および

〔式中、

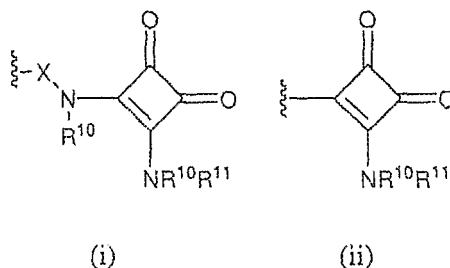
R^{18} は独立に、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、複素環アルキル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、OH、ハロ、CN、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 CO_2R^{10} 、 OR^{10} 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $NR^{10}CONR^{10}R^{11}$ 、 $N^{10}COR^{11}$ 、 $NR^{10}SO_2R^{11}$ 、 $NR^{10}SO_2NR^{10}R^{11}$ 、 $SO_2NR^{10}R^{11}$ および $NR^{10}R^{11}$ からなる群から選択され、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、複素環アルキル、アルキニル、アリールおよびヘテロアリールは、1回以上置換されていても良く；

R^{19} は独立に、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、複素環アルキル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、OH、ハロ、CN、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 CO_2R^{10} 、 OR^{10} 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $NR^{10}CONR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}COR^{11}$ 、 $NR^{10}SO_2R^{11}$ 、 $NR^{10}SO_2NR^{10}R^{11}$ 、 $SO_2NR^{10}R^{11}$ および $NR^{10}R^{11}$ からなる群から選択され、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、複素環アルキル、アルキニル、アリールおよびヘテロアリールは、1回以上置換されていても良く、または1個の炭素原子において2個の R^{19} 基が一体となって $=O$ 、 $=S$ または $=NR^{10}$ を形成していても良く；

R^{25} は、水素、アルキル、シクロアルキル、 $CONR^{10}R^{11}$ およびハロアルキルからなる群から選択され、アルキル、シクロアルキルおよびハロアルキルは、1回以上置換されていても良く；

L^2 、 M^2 および T^2 は独立に、 CR^{18} および N からなる群から選択され；

D^3 、 G^3 、 L^3 、 M^3 および T^3 は独立に、N、 CR^{18} 、(i) または (ii) 【化 532】



10

から選択され；

ただし、 L^3 、 M^3 、 T^3 、 D^3 および G^3 のうちの 하나가 (i) または (ii) であり；

B_1 は、 NR^{10} 、O および $S(O)_x$ からなる群から選択され；

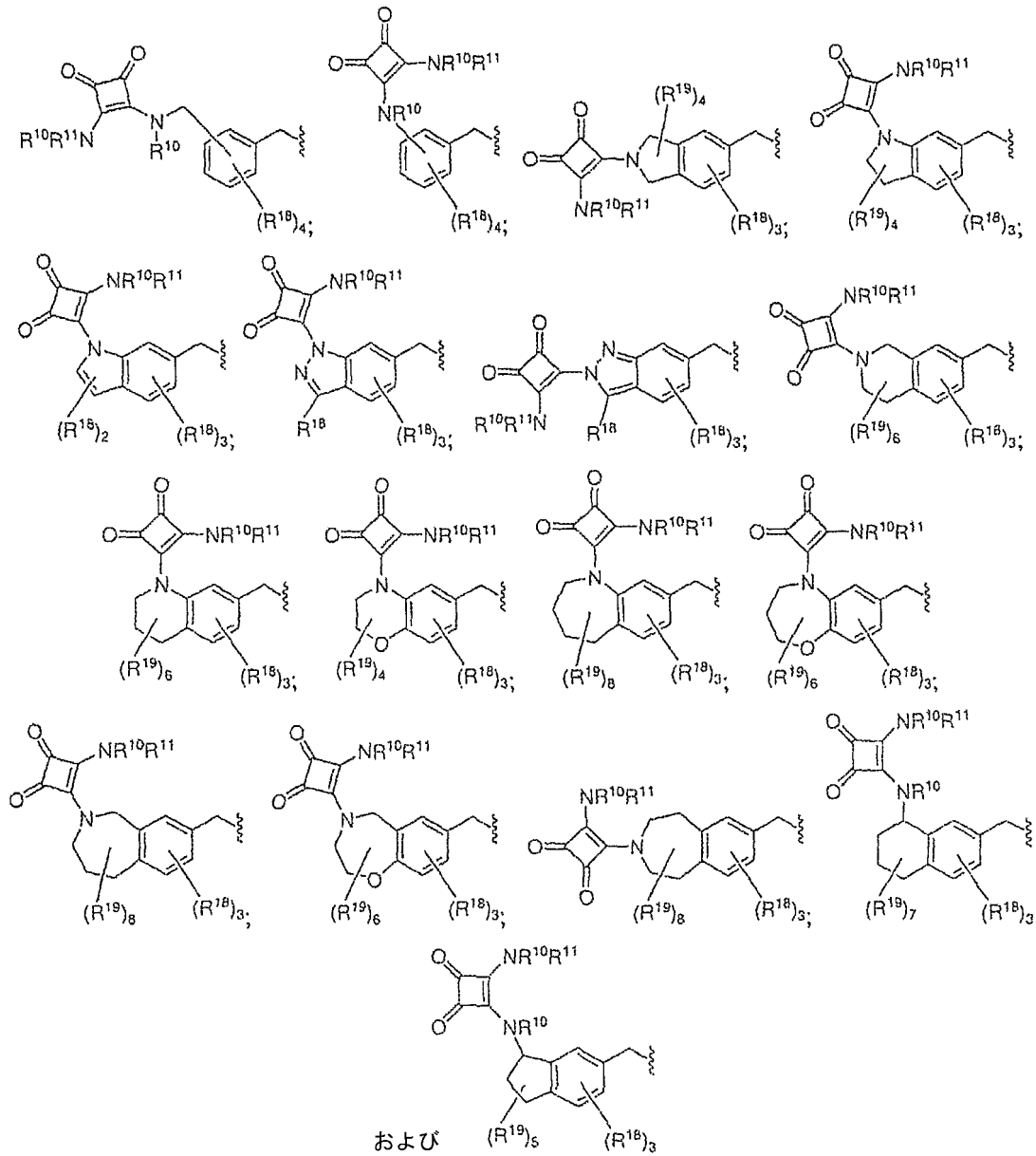
Q^2 は、 R^{19} で 1 回以上置換されていても良い、シクロアルキル、複素環アルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択される 5 から 8 員環である。]

20

【請求項 62】

R^1 が、下記のものからなる群から選択される請求項 61 に記載の化合物。

【化 5 3 3】



【請求項 6 3】

R¹ が、下記のものからなる群から選択される請求項 6 2 に記載の化合物。

および

下記式（V）を有する化合物ならびに該化合物のN-オキサイド、製薬上許容される塩、プロドラッグ、製剤、多形体、ラセミ混合物および立体異性体。

R1N(R2)C1=NC(R23)=NC(=O)N(R1)R2

式 (V)

R¹は各場合で独立に、水素、アルキル、トリフルオロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環アルキル、ビスシクロアルキル、ヘテロビスシクロアルキル、スピロアルキル、スピロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル縮合アリール、複素環アルキル縮合アリール、シクロアルキル縮合ヘテロアリール、複素環アルキル縮合ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、複素環アルキルアルキル、ビスシクロアルキルアルキル、ヘテロビスシクロアルキルアルキル、スピロアルキルアルキル、スピロヘテロアルキルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアル

キル縮合アリールアルキル、複素環アルキル縮合アリールアルキル、シクロアルキル縮合ヘテロアリールアルキルおよび複素環アルキル縮合ヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、

R^1 は、1 回以上置換されていても良く、または

R^1 は、1 個の R^{16} 基によって置換されていても良くおよび 1 以上の R^9 基によって置換されていても良く；

1 以上の R^1 基の同一原子上の 2 個の水素原子が $=O$ で置き換わっていても良く；

R^2 は各場合独立に、水素およびアルキルからなる群から選択され、アルキルは 1 回以上置換されていても良く、または R^1 および R^2 はこれらが結合している窒素と一体となった場合に、炭素原子を含み、 O 、 $S(O)_x$ もしくは NR^{50} から選択されるヘテロ原子を含んでいても良く、1 回以上置換されていても良い 3 から 8 員環を形成しており；

10

R^4 は各場合独立に、 R^{10} 、水素、アルキル、シクロアルキル、複素環アルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、 CF_3 、 $(C_0-C_6)-アルキル-COR^{10}$ 、 $(C_0-C_6)-アルキル-OR^{10}$ 、 $(C_0-C_6)-アルキル-NR^{10}$ 、 R^{11} 、 $(C_0-C_6)-アルキル-NO_2$ 、 $(C_0-C_6)-アルキル-CN$ 、 $(C_0-C_6)-アルキル-S(O)_yOR^{10}$ 、 $(C_0-C_6)-アルキル-S(O)_yR^{10}$ 、 R^{11} 、 $(C_0-C_6)-アルキル-NR^{10}CONR^{11}SO_2R^{30}$ 、 $(C_0-C_6)-アルキル-S(O)_xR^{10}$ 、 $(C_0-C_6)-アルキル-OC(O)R^{10}$ 、 $(C_0-C_6)-アルキル-OC(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $(C_0-C_6)-アルキル-C(=NR^{10})NR^{10}R^{11}$ 、 $(C_0-C_6)-アルキル-NR^{10}C(=NR^{11})NR^{10}R^{11}$ 、 $(C_0-C_6)-アルキル-C(O)OR^{10}$ 、 $(C_0-C_6)-アルキル-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $(C_0-C_6)-アルキル-C(O)NR^{10}SO_2R^{11}$ 、 $(C_0-C_6)-アルキル-C(O)-NR^{11}-CN$ 、 $O-(C_0-C_6)-アルキル-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $S(O)_x-(C_0-C_6)-アルキル-C(O)OR^{10}$ 、 $S(O)_x-(C_0-C_6)-アルキル-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $(C_0-C_6)-アルキル-C(O)NR^{10}-(C_0-C_6)-アルキル-NR^{10}R^{11}$ 、 $(C_0-C_6)-アルキル-NR^{10}-C(O)R^{10}$ 、 $(C_0-C_6)-アルキル-NR^{10}-C(O)OR^{10}$ 、 $(C_0-C_6)-アルキル-NR^{10}-C(O)-NR^{10}R^{11}$ 、 $(C_0-C_6)-アルキル-NR^{10}-S(O)_yNR^{10}R^{11}$ 、 $(C_0-C_6)-アルキル-NR^{10}-S(O)_yR^{10}$ 、 $O-(C_0-C_6)-アルキル-アリールおよび$

20

30

$O-(C_0-C_6)-アルキル-ヘテロアリール$ からなる群から選択され、

各 R^4 基は 1 回以上置換されていても良く；

各 R^4 基は 1 以上の R^{14} 基によって置換されていても良く；

R^5 は各場合独立に、水素、アルキル、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、アリール、アリールアルキル、 $SO_2NR^{10}R^{11}$ および $C(O)OR^{10}$ からなる群から選択され、アルキル、アリールおよびアリールアルキルは、1 回以上置換されていても良く；

R^9 は各場合独立に、 R^{10} 、水素、アルキル、シクロアルキル、複素環アルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、 CHF_2 、 CF_3 、 OR^{10} 、 SR^{10} 、 $COOR^{10}$ 、 $CH(CH_3)CO_2H$ 、 $(C_0-C_6)-アルキル-COR^{10}$ 、 $(C_0-C_6)-アルキル-OR^{10}$ 、 $(C_0-C_6)-アルキル-NR^{10}R^{11}$ 、 $(C_0-C_6)-アルキル-NO_2$ 、 $(C_0-C_6)-アルキル-CN$ 、 $(C_0-C_6)-アルキル-S(O)_yOR^{10}$ 、 $(C_0-C_6)-アルキル-P(O)_2OH$ 、 $(C_0-C_6)-アルキル-S(O)_yNR^{10}R^{11}$ 、 $(C_0-C_6)-アルキル-NR^{10}CONR^{11}SO_2R^{30}$ 、 $(C_0-C_6)-アルキル-S(O)_xR^{10}$ 、 $(C_0-C_6)-アルキル-OC(O)R^{10}$ 、 $(C_0-C_6)-アルキル-OC(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $(C_0-C_6)-アルキル-C(=NR^{10})NR^{10}R^{11}$ 、 $(C_0-C_6)-アルキル-NR^{10}C(=NR^{11})NR^{10}R^{11}$ 、 $(C_0-C_6)-アルキル-NR^{10}C(=N-CN)NR^{10}R^{11}$ 、 $(C_0-C_6)-アルキル-C(=N-CN)NR^{10}R^{11}$ 、 $(C_0-C_6)-アルキル-NR^{10}C(=N-NO_2)NR^{10}R^{11}$ 、 $(C_0-C_6)-アルキル-C(=N-NO_2)NR^{10}R^{11}$ 、 $(C_0-C_6)-アルキル-C(O)O$

40

50

R^{10} 、 $(C_0 - C_6) - \text{アルキル} - C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $(C_0 - C_6) - \text{アルキル} - C(O)NR^{10}SO_2R^{11}$ 、 $C(O)NR^{10} - (C_0 - C_6) - \text{アルキル} - \text{ヘテロアリール}$ 、 $C(O)NR^{10} - (C_0 - C_6) - \text{アルキル} - \text{アリール}$ 、 $S(O)_2NR^{10} - (C_0 - C_6) - \text{アルキル} - \text{ヘテロアリール}$ 、 $S(O)_2NR^{10} - \text{アルキル}$ 、 $S(O)_2 - (C_0 - C_6) - \text{アルキル} - \text{アリール}$ 、 $S(O)_2 - (C_0 - C_6) - \text{アルキル} - \text{ヘテロアリール}$ 、 $(C_0 - C_6) - \text{アルキル} - C(O) - NR^{11} - CN$ 、 $O - (C_0 - C_6) - \text{アルキル} - C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $S(O)_x - (C_0 - C_6) - \text{アルキル} - C(O)OR^{10}$ 、 $S(O)_x - (C_0 - C_6) - \text{アルキル} - C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $(C_0 - C_6) - \text{アルキル} - C(O)NR^{10} - (C_0 - C_6) - \text{アルキル} - NR^{10}R^{11}$ 、 $(C_0 - C_6) - \text{アルキル} - NR^{10} - C(O)R^{10}$ 、 $(C_0 - C_6) - \text{アルキル} - NR^{10} - C(O)OR^{10}$ 、 $(C_0 - C_6) - \text{アルキル} - NR^{10} - C(O) - NR^{10}R^{11}$ 、 $(C_0 - C_6) - \text{アルキル} - NR^{10} - S(O)_yNR^{10}R^{11}$ 、 $(C_0 - C_6) - \text{アルキル} - NR^{10} - S(O)_yR^{11}$ 、 $O - (C_0 - C_6) - \text{アルキル} - \text{アリール}$ および $O - (C_0 - C_6) - \text{アルキル} - \text{ヘテロアリール}$ からなる群から選択され；

各 R^9 基は置換されていても良く、または

各 R^9 基は、1以上の R^{14} 基によって置換されていても良く；

R^{10} および R^{11} は各場合独立に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、複素環アルキル、ビスシクロアルキル、ヘテロビスシクロアルキル、スピロアルキル、スピロヘテロアルキル、フルオロアルキル、複素環アルキルアルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルおよびアミノアルキルからなる群から選択され、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ビスシクロアルキル、ヘテロビスシクロアルキル、スピロアルキル、スピロヘテロアルキル、複素環アルキル、フルオロアルキル、複素環アルキルアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルおよびアミノアルキルは、1回以上置換されていても良く、または R^{10} および R^{11} はこれらが結合している窒素と一体となった場合に、炭素原子を含み、O、 $S(O)_x$ もしくは NR^{50} から選択されるヘテロ原子を含んでいても良く、1回以上置換されていても良い3から8員環を形成しており；

R^{14} は独立に、水素、アルキル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキル、複素環アルキルおよびハロからなる群から選択され、アルキル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキルおよび複素環アルキルは、1回以上置換されていても良く；

R^{16} は、シクロアルキル、複素環アルキル、ビスシクロアルキル、ヘテロビスシクロアルキル、スピロアルキル、スピロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル縮合アリール、複素環アルキル縮合アリール、シクロアルキル縮合ヘテロアリール、複素環アルキル縮合ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、複素環アルキルアルキル、ビスシクロアルキルアルキル、ヘテロビスシクロアルキルアルキル、スピロアルキルアルキル、スピロヘテロアルキルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル縮合アリールアルキル、複素環アルキル縮合アリールアルキル、シクロアルキル縮合ヘテロアリールアルキル、複素環アルキル縮合ヘテロアリールアルキル、(i)および(ii)

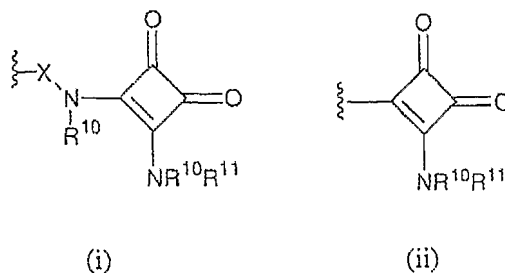
10

20

30

40

【化 5 3 6】



10

からなる群から選択され：

シクロアルキル、複素環アルキル、ビシクロアルキル、ヘテロビシクロアルキル、スピロアルキル、スピロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル縮合アリール、複素環アルキル縮合アリール、シクロアルキル縮合ヘテロアリール、複素環アルキル縮合ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、複素環アルキルアルキル、ビシクロアルキルアルキル、ヘテロビシクロアルキルアルキル、スピロアルキルアルキル、スピロヘテロアルキルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル縮合アリールアルキル、複素環アルキル縮合アリールアルキル、シクロアルキル縮合ヘテロアリールアルキルおよび複素環アルキル縮合ヘテロアリールアルキルは、1回以上置換されていても良く；

20

$R^{2\ 3}$ は、水素、ヒドロキシ、ハロ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、 NO_2 、 $NR^{1\ 0}R^{1\ 1}$ 、 CN 、 $SR^{1\ 0}$ 、 $SSR^{1\ 0}$ 、 $PO_3R^{1\ 0}$ 、 $NR^{1\ 0}NR^{1\ 0}R^{1\ 1}$ 、 $NR^{1\ 0}N=CR^{1\ 0}R^{1\ 1}$ 、 $NR^{1\ 0}SO_2R^{1\ 1}$ 、 $C(O)OR^{1\ 0}$ およびフルオロアルキルからなる群から選択され、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニルおよびフルオロアルキルは、1回以上置換されていても良く；

$R^{3\ 0}$ は、アルキルおよび $(C_0 - C_6)$ -アルキル-アリールからなる群から選択され、アルキルおよびアリールは置換されていても良く；

$R^{5\ 0}$ は各場合独立に、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $C(O)R^{8\ 0}$ 、 $C(O)NR^{8\ 0}R^{8\ 1}$ 、 $SO_2R^{8\ 0}$ および $SO_2NR^{8\ 0}R^{8\ 1}$ からなる群から選択され、アルキル、アリールおよびヘテロアリールは、1回以上置換されていても良く；

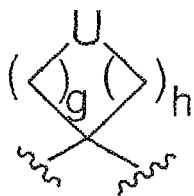
30

$R^{8\ 0}$ および $R^{8\ 1}$ は各場合独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、複素環アルキル、フルオロアルキル、複素環アルキルアルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルおよびアミノアルキルからなる群から選択され、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、複素環アルキル、フルオロアルキル、複素環アルキルアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルおよびアミノアルキルは置換されていても良く、または $R^{8\ 0}$ および $R^{8\ 1}$ はこれらが結合している窒素と一体となった場合、炭素原子を含み、 O 、 $S(O)_x$ 、 $-NH$ および $-N$ (アルキル) から選択されるヘテロ原子を含んでいても良く、1回以上置換されていても良い3から8員環を形成しており；

40

E は、結合、 $CR^{1\ 0}R^{1\ 1}$ 、 O 、 NR^5 、 S 、 $S=O$ 、 $S(=O)_2$ 、 $C(=O)$ 、 $N(R^{1\ 0})(C=O)$ 、 $(C=O)N(R^{1\ 0})$ 、 $N(R^{1\ 0})S(=O)_2$ 、 $S(=O)_2N(R^{1\ 0})$ 、 $C=N-OR^{1\ 1}$ 、 $-C(R^{1\ 0}R^{1\ 1})C(R^{1\ 0}R^{1\ 1})-$ 、 $-CH_2-W^1-$ および

【化 5 3 7】



からなる群から選択され；

Wは、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択される5または6員環であり、アリールおよびヘテロアリールは、 R^4 で1回以上置換されていても良く；

Uは、 $C(R^5 R^{10})$ 、 NR^5 、O、S、 $S=O$ および $S(=O)_2$ からなる群から選択され；

W^1 は、O、 NR^5 、S、 $S=O$ 、 $S(=O)_2$ 、 $N(R^{10})(C=O)$ 、 $N(R^{10})S(=O)_2$ および $S(=O)_2N(R^{10})$ からなる群から選択され；

Xは、結合および $(CR^{10}R^{11})_wE(CR^{10}R^{11})_w$ からなる群から選択され；

gおよびhは独立に、0から2から選択され；

wは独立に、0から4から選択され；

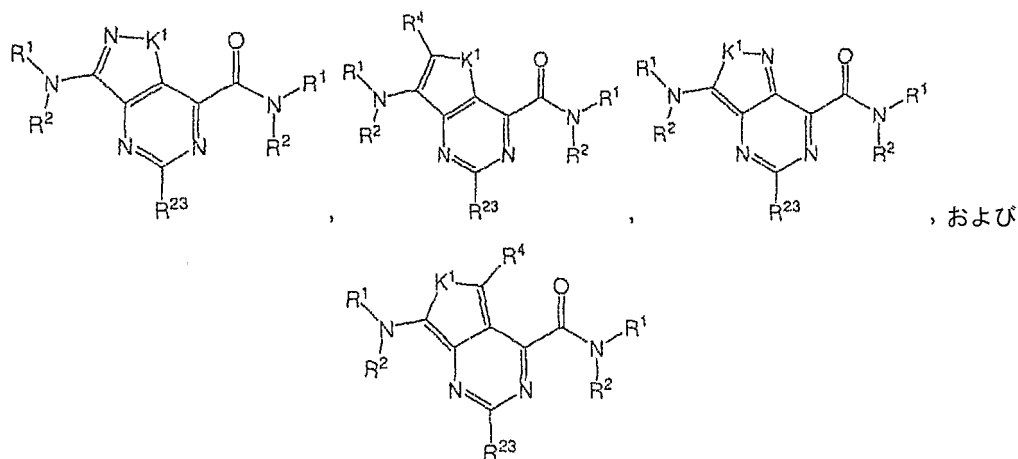
xは0から2から選択され；

yは1および2から選択される。]

【請求項 6 5】

下記のものからなる群から選択される請求項 6 4 に記載の化合物。

【化 5 3 8】



[式中、

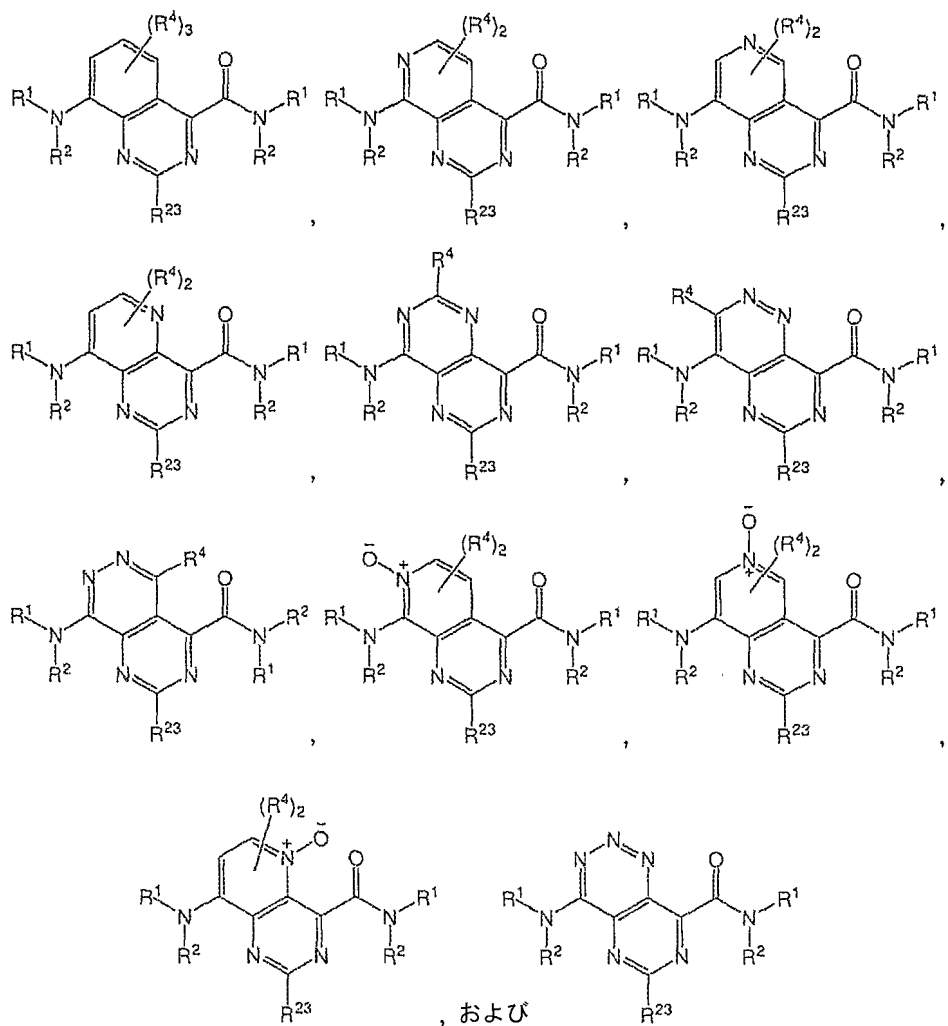
K^1 は、O、 $S(O)_x$ または NR^{51} であり；

R^{51} は独立に、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキルおよびハロアルキルからなる群から選択され、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキルおよびハロアルキルは、1回以上置換されていても良い。]

【請求項 6 6】

下記のものからなる群から選択される請求項 6 4 に記載の化合物。

【化 5 3 9】



10

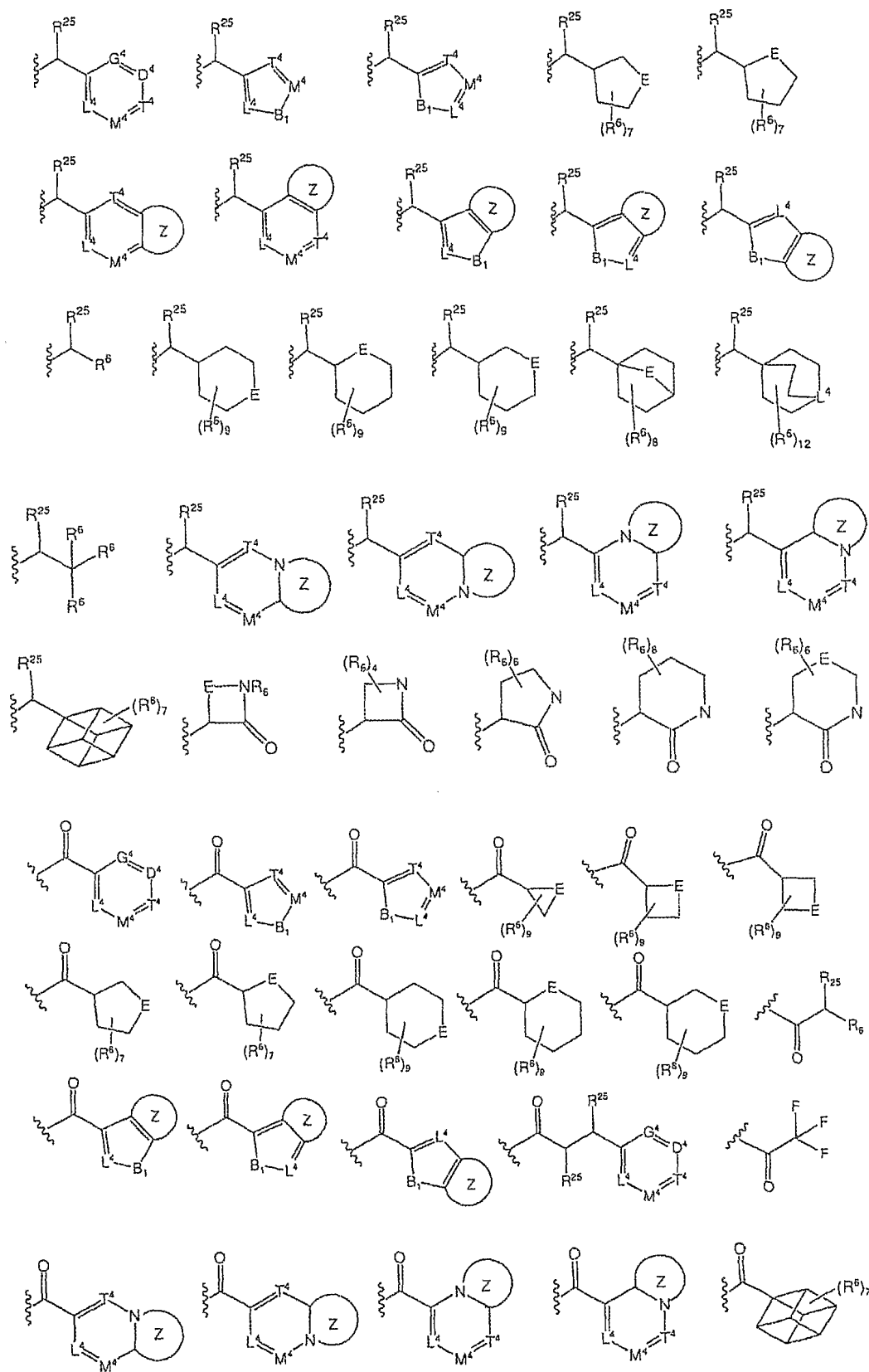
20

【請求項 6 7】

30

少なくとも 1 個の R^1 が、下記のものからなる群から選択される請求項 6 4 に記載の化合物。

【化 5 4 0】

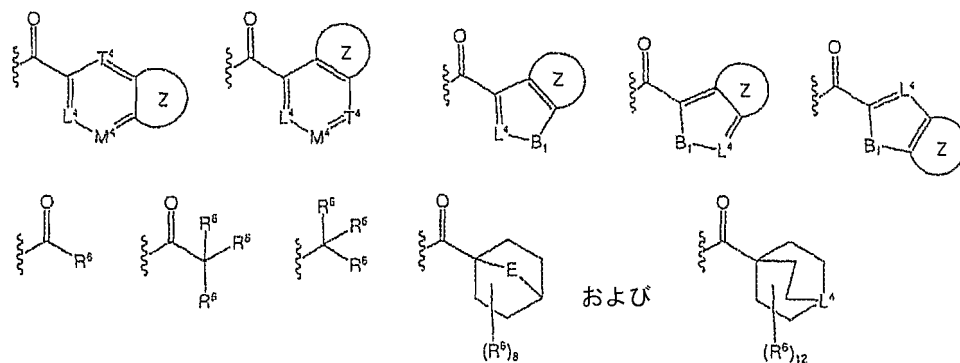


10

20

30

40



10

〔式中、

R^6 は独立に、 R^9 、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環アルキル、ビシクロアルキル、ヘテロビシクロアルキル、スピロアルキル、スピロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $C(O)OR^{10}$ 、 $CH(CH_3)CO_2H$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- COR^{10} 、 (C_0-C_6) -アルキル- OR^{10} 、 (C_0-C_6) -アルキル- $NR^{10}R^{11}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- NO_2 、 (C_0-C_6) -アルキル- CN 、 (C_0-C_6) -アルキル- $S(O)_yOR^{10}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $P(O)_2OH$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $S(O)_yNR^{10}R^{11}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $NR^{10}CONR^{11}SO_2R^{30}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $S(O)_xR^{10}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $OC(O)R^{10}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $OC(O)NR^{10}R^{11}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $C(=NR^{10})NR^{10}R^{11}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $NR^{10}C(=NR^{11})NR^{10}R^{11}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $NR^{10}C(=N-CN)NR^{10}R^{11}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $C(=N-CN)NR^{10}R^{11}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $NR^{10}C(=N-NO_2)NR^{10}R^{11}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $C(=N-NO_2)NR^{10}R^{11}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $C(O)OR^{10}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $C(O)NR^{10}SO_2R^{11}$ 、 $C(O)NR^{10}$ - (C_0-C_6) -アルキル-ヘテロアリール、 $C(O)NR^{10}$ - (C_0-C_6) -アルキル-アリール、 $S(O)_2NR^{10}$ - (C_0-C_6) -アルキル-ヘテロアリール、 $S(O)_2NR^{10}$ -アルキル、 $S(O)_2$ - (C_0-C_6) -アルキル-アリール、 $S(O)_2$ - (C_0-C_6) -アルキル-ヘテロアリール、 (C_0-C_6) -アルキル- $C(O)-NR^{11}-CN$ 、 $O-(C_0-C_6)$ -アルキル- $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $S(O)_x$ - (C_0-C_6) -アルキル- $C(O)OR^{10}$ 、 $S(O)_x$ - (C_0-C_6) -アルキル- $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $C(O)NR^{10}$ - (C_0-C_6) -アルキル- $NR^{10}R^{11}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $NR^{10}-C(O)R^{10}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $NR^{10}-C(O)OR^{10}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $NR^{10}-C(O)-NR^{10}R^{11}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $NR^{10}-S(O)_yNR^{10}R^{11}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $NR^{10}-S(O)_yR^{11}$ 、 $O-(C_0-C_6)$ -アルキル-アリールおよび $O-(C_0-C_6)$ -アルキル-ヘテロアリールからなる群から選択され、各 R^6 基は1以上の R^{14} 基によって置換されていても良く；

20

30

40

R^9 は独立に、水素、アルキル、ハロ、 CHF_2 、 CF_3 、 OR^{10} 、 $NR^{10}R^{11}$ 、 NO_2 および CN からなる群から選択され、アルキルは、1回以上置換されていても良く；

R^{25} は、水素、アルキル、シクロアルキル、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ および ハロアルキル からなる群から選択され、アルキル、シクロアルキル および ハロアルキル は、1回以上置換されていても良く；

B_1 は、 NR^{10} 、 O および $S(O)_x$ からなる群から選択され；

D^4 、 G^4 、 L^4 、 M^4 および T^4 独立に、 CR^6 または N から選択され；

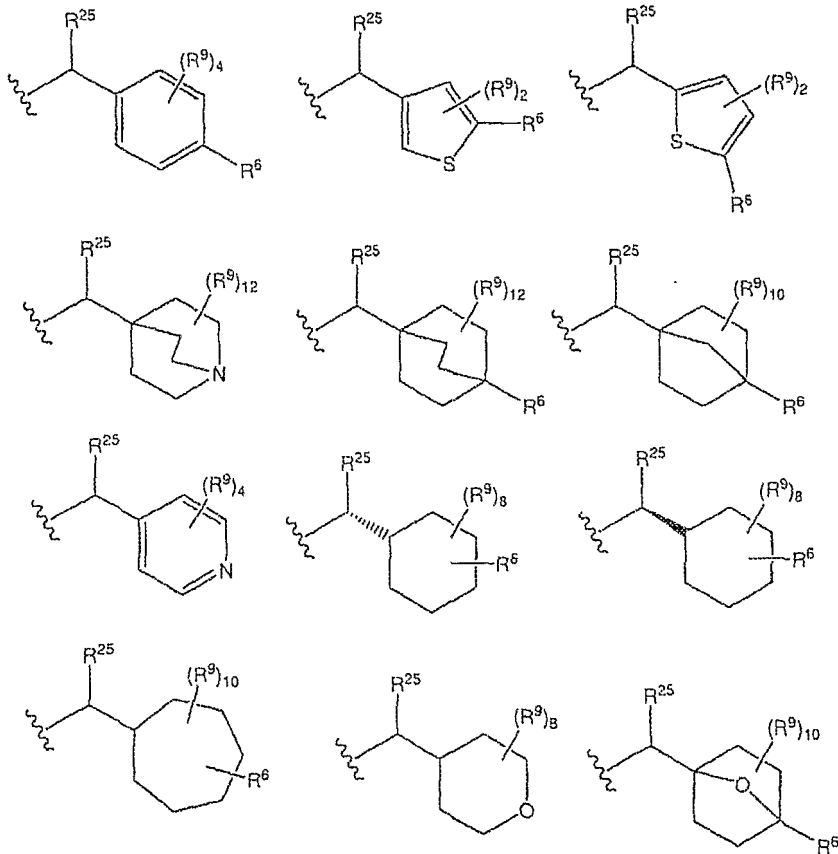
50

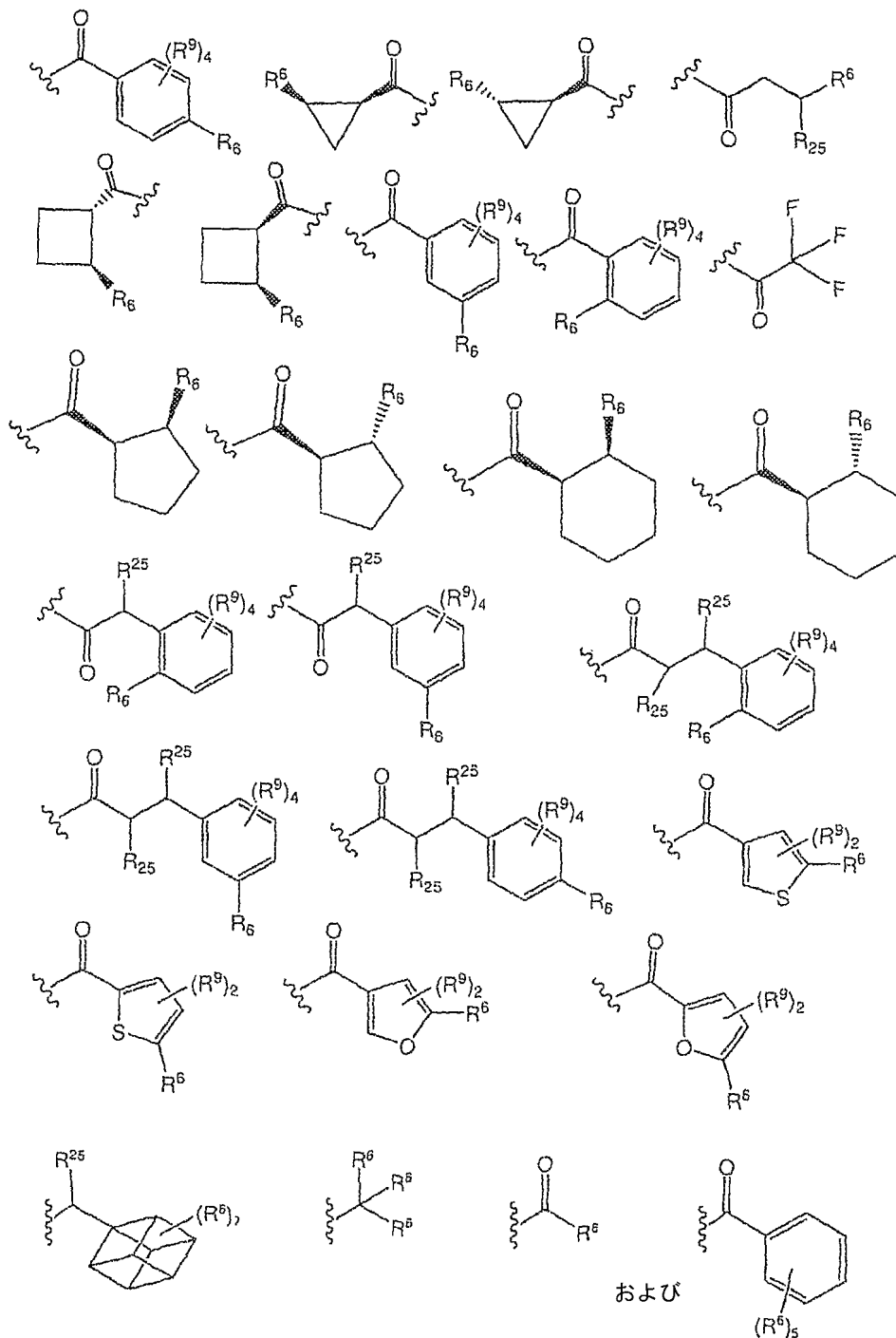
乙は、シクロアルキル、複素環アルキルからなる群から選択される5から8員環でありまたはアリールおよびヘテロアリールからなる群から選択される5から6員環であり、シクロアルキル、複素環アルキル、アリールおよびヘテロアリールは、1回以上置換されていても良い。]

【請求項68】

少なくとも1個の R^1 が、下記のものからなる群から選択される請求項67に記載の化合物。

【化541】





10

20

30

【請求項 69】

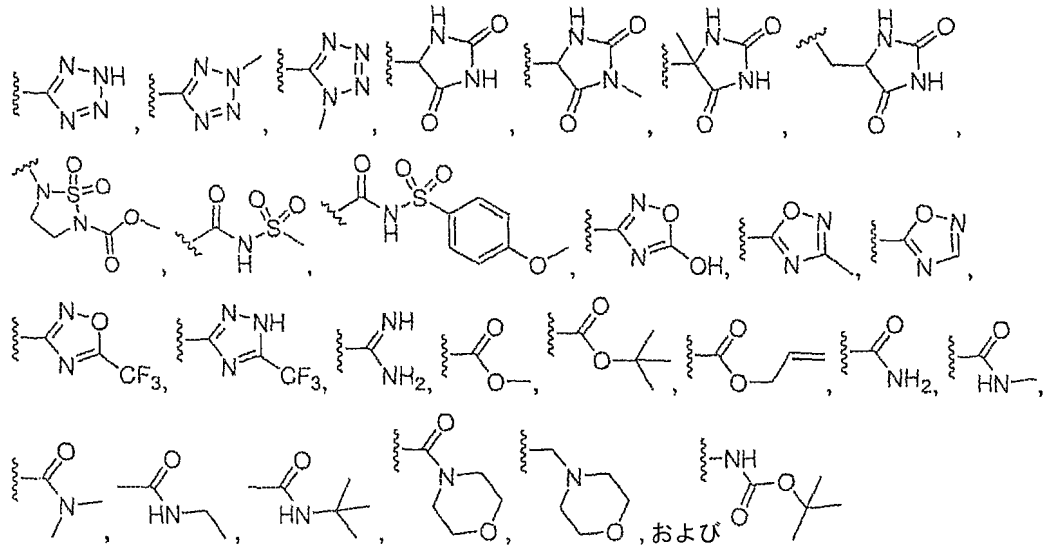
R^6 が、水素、ハロ、CN、OH、 CH_2OH 、 CF_3 、 CHF_2 、 OCF_3 、 OCH
 F_2 、 $COCH_3$ 、 SO_2CH_3 、 SO_2CF_3 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHCH_3 、 S
 $O_2N(CH_3)_2$ 、 NH_2 、 $NHCOCH_3$ 、 $N(COCH_3)_2$ 、 $NHCONH_2$ 、
 $NHSO_2CH_3$ 、アルコキシ、アルキル、 CO_2H 、

40

および

 $(R^6)_5$

【化 5 4 2】



10

からなる群から選択され；

R^9 が独立に、水素、フルオロ、クロロ、 CH_3 、 CF_3 、 CHF_2 、 OCF_3 および $OCHF_2$ からなる群から選択され；

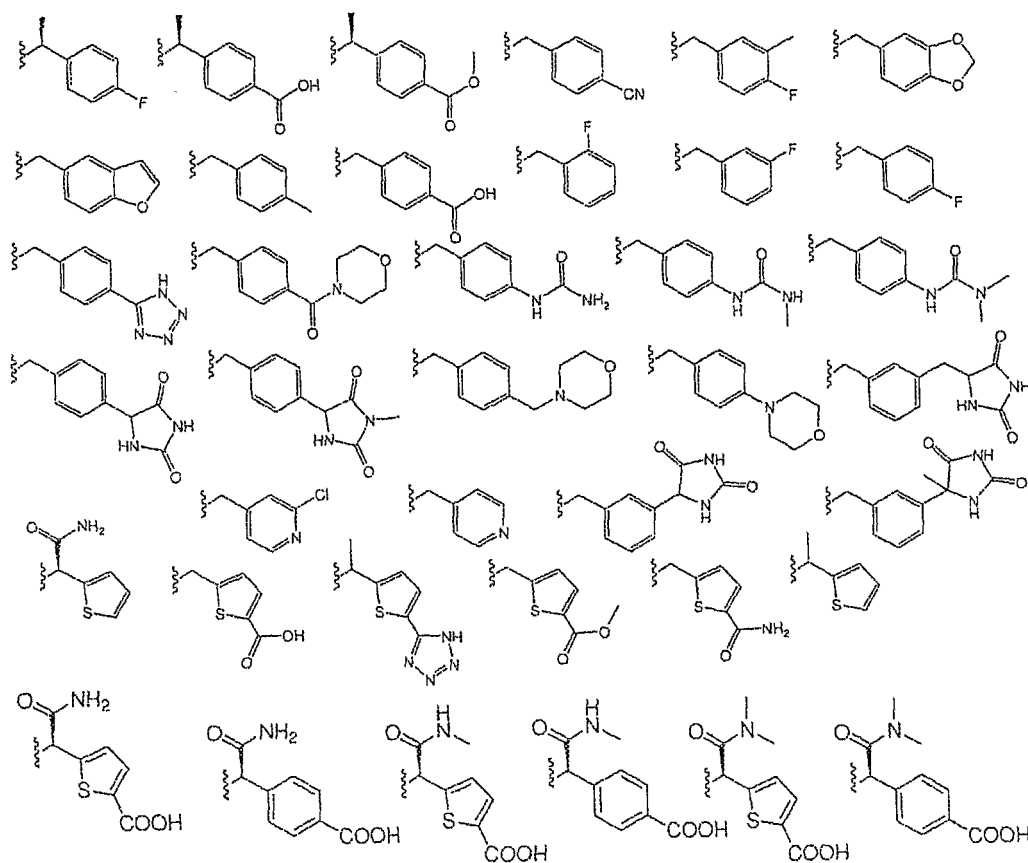
R^{2-5} が、水素、 CH_3 、 $COOCH_3$ 、 $COOH$ および $CONH_2$ からなる群から選択される請求項 68 に記載の化合物。

20

【請求項 70】

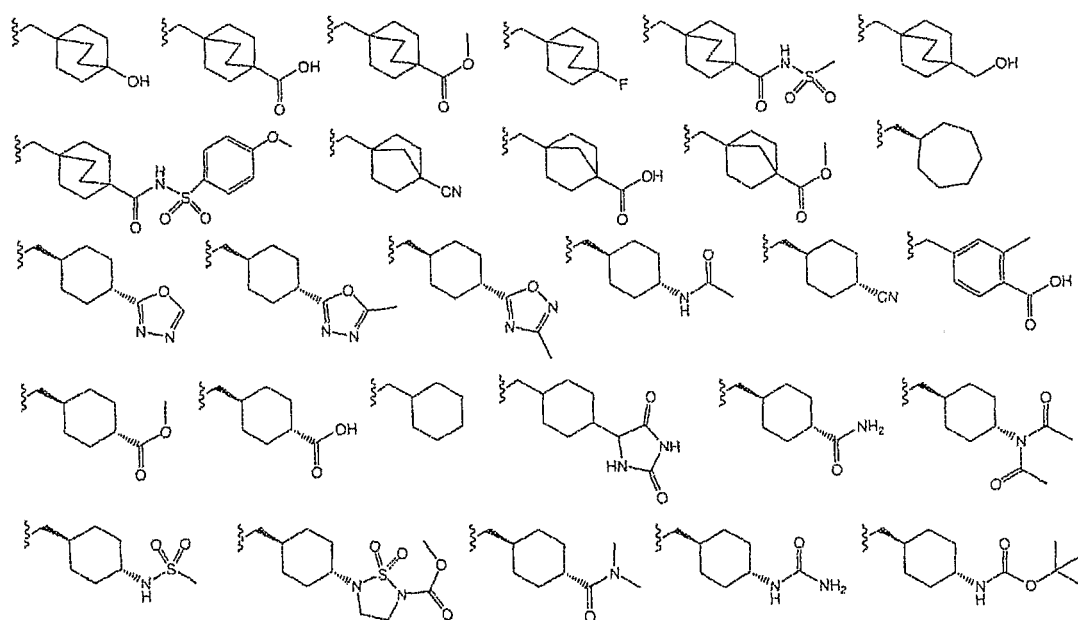
少なくとも 1 個の R^1 が、下記のものからなる群から選択される請求項 64 に記載の化合物。

【化 5 4 3】



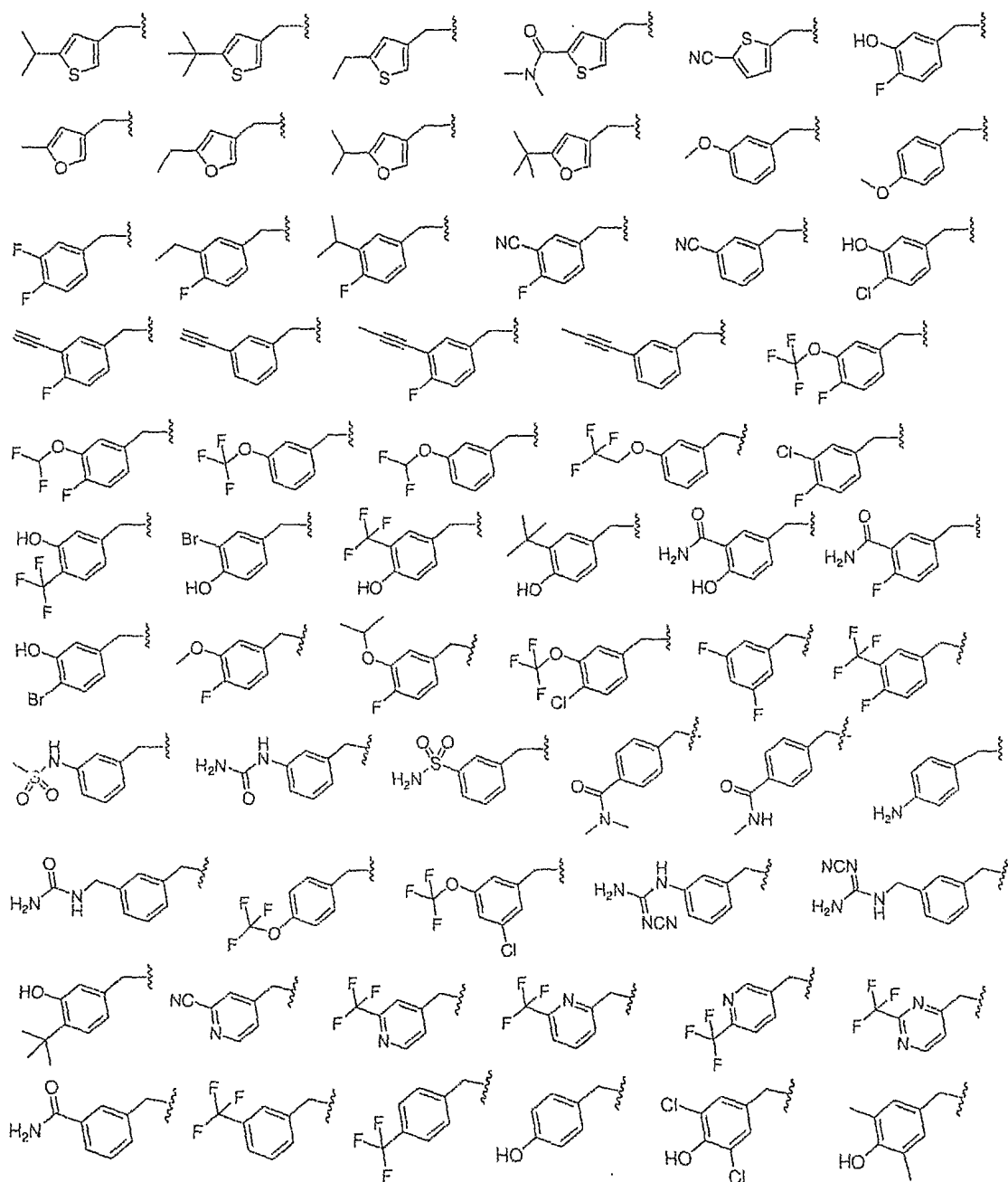
10

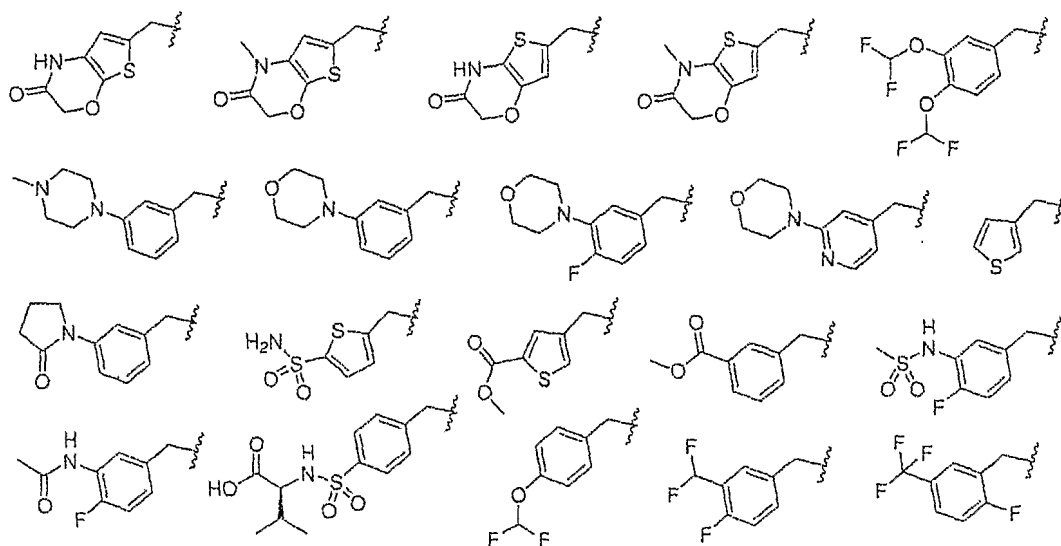
20



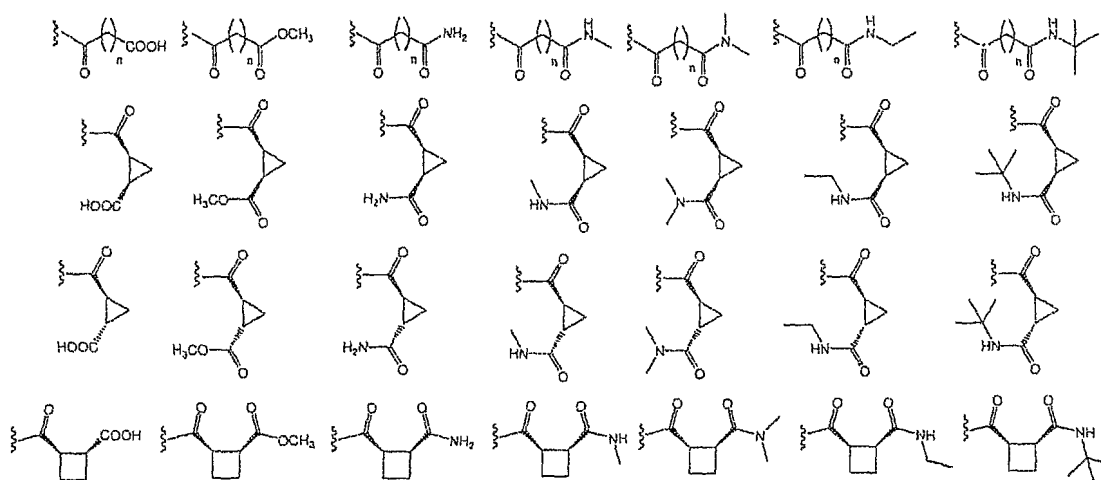
30

40

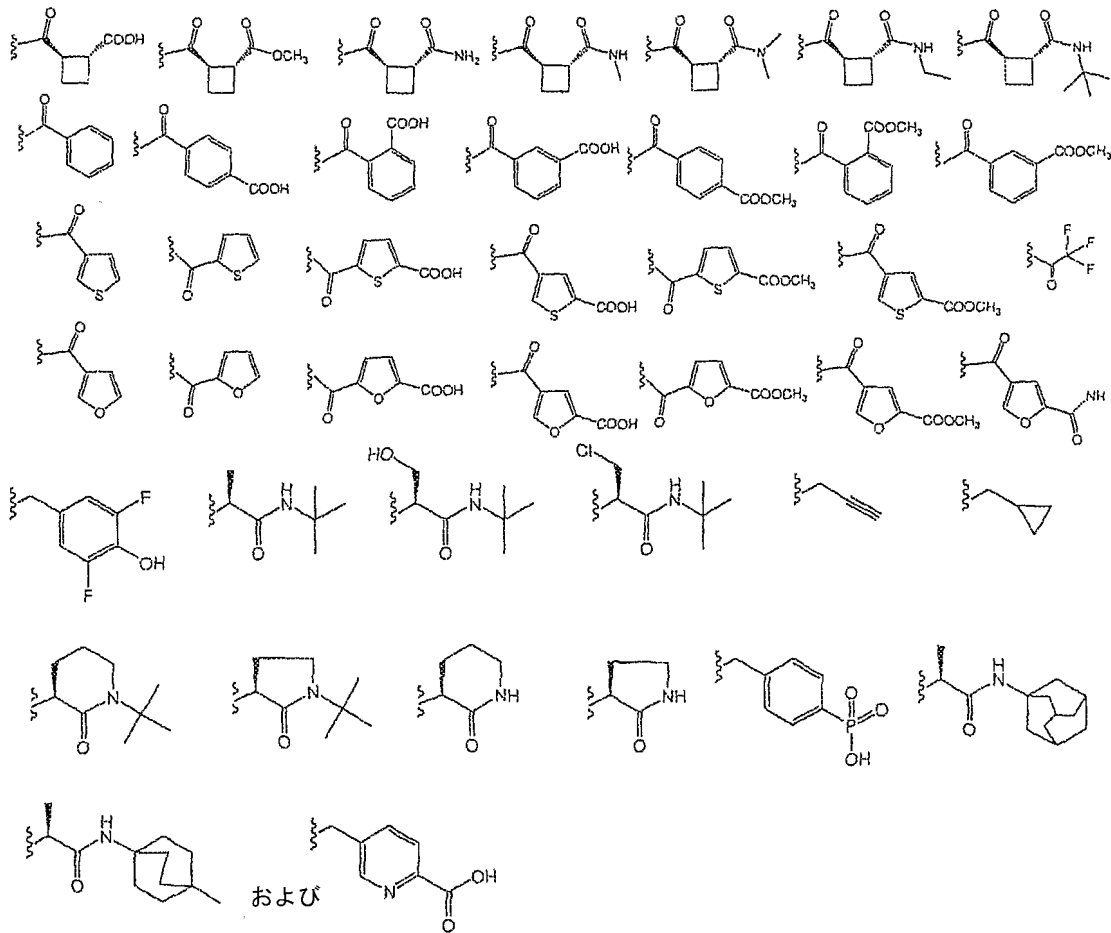




10



20



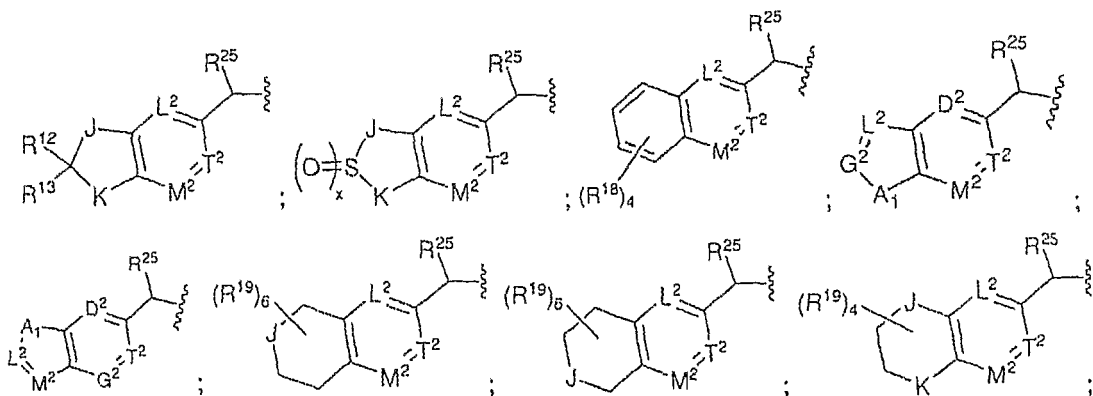
10

20

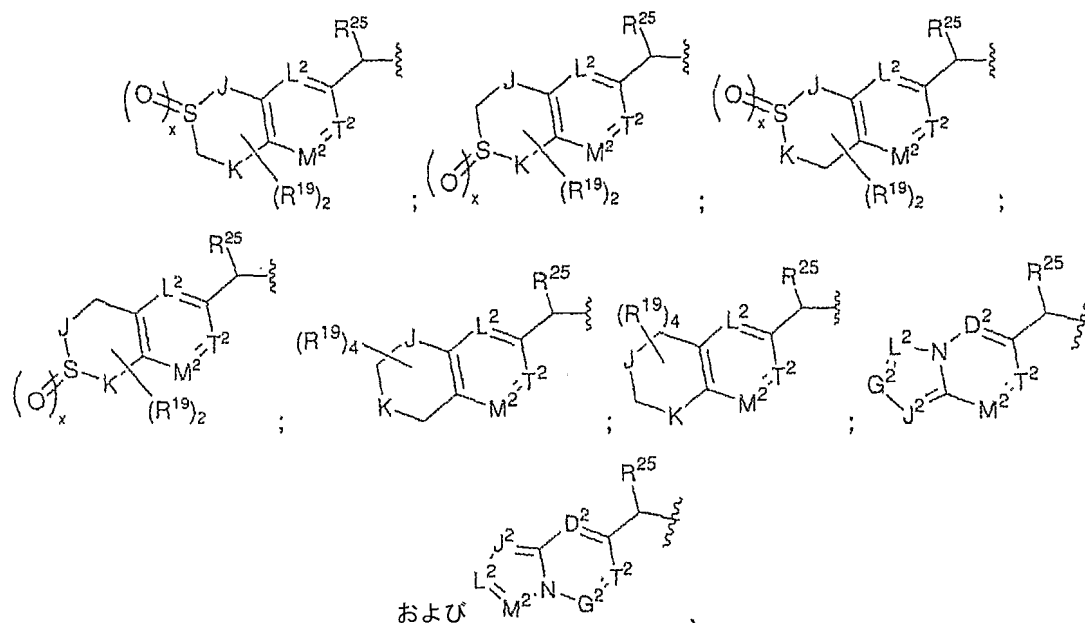
【請求項 7 1】

少なくとも 1 個の R^1 が、下記のものからなる群から選択される請求項 6 4 に記載の化合物。

【化 5 4 4】



40



10

[式中、

R^{12} および R^{13} は独立に、水素、アルキルおよびハロからなる群から選択され、アルキルは1回以上置換されていても良く、または R^{12} および R^{13} は一体となって $=O$ 、 $=S$ または $=NR^{10}$ を形成していても良く；

20

R^{18} は独立に、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、複素環アルキル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、 OH 、ハロ、 CN 、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 CO_2R^{10} 、 OR^{10} 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $NR^{10}CONR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}COR^{11}$ 、 $NR^{10}SO_2R^{11}$ 、 $NR^{10}SO_2NR^{10}R^{11}$ 、 $SO_2NR^{10}R^{11}$ および $NR^{10}R^{11}$ からなる群から選択され、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、複素環アルキル、アルキニル、アリールおよびヘテロアリールは、1回以上置換されていても良く；

R^{19} は独立に、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、複素環アルキル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、 OH 、ハロ、 CN 、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 CO_2R^{10} 、 OR^{10} 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $NR^{10}CONR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}COR^{11}$ 、 $NR^{10}SO_2R^{11}$ 、 $NR^{10}SO_2NR^{10}R^{11}$ 、 $SO_2NR^{10}R^{11}$ および $NR^{10}R^{11}$ からなる群から選択され、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、複素環アルキル、アルキニル、アリールおよびヘテロアリールは、1回以上置換されていても良く、または2個の R^{19} 基が1個の炭素原子において一体となって $=O$ 、 $=S$ または $=NR^{10}$ を形成していても良く；

30

R^{25} は、水素、アルキル、シクロアルキル、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ およびハロアルキルからなる群から選択され、アルキル、シクロアルキルおよびハロアルキルは1回以上置換されていても良く；

40

J および K は独立に、 $CR^{10}R^{18}$ 、 NR^{10} 、 O および $S(O)_x$ からなる群から選択され；

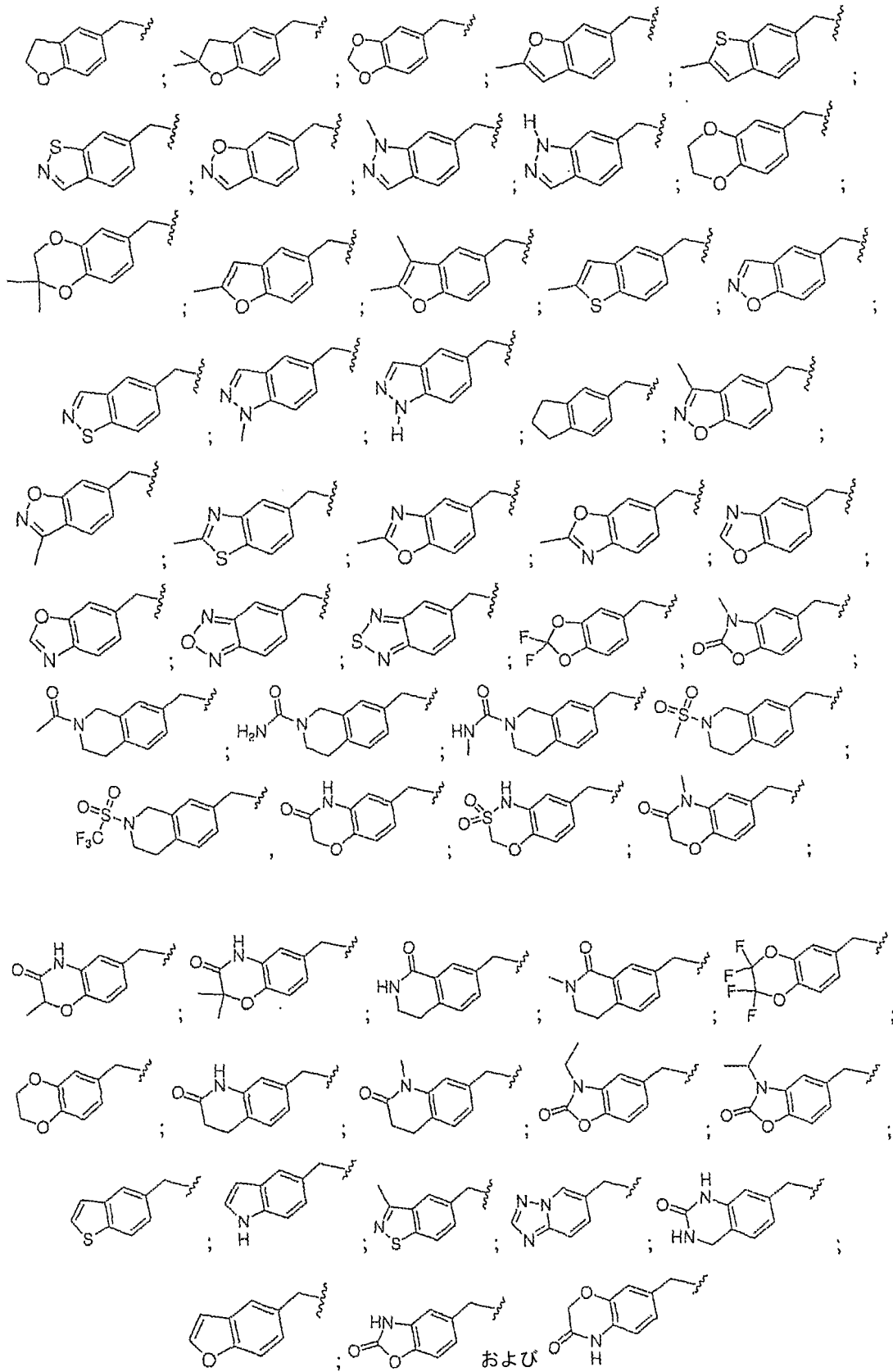
A_1 は、 NR^{10} 、 O および $S(O)_x$ からなる群から選択され；

D^2 、 G^2 、 J^2 、 L^2 、 M^2 および T^2 は独立に、 CR^{18} および N からなる群から選択される。]

【請求項72】

少なくとも1個の R^1 が、下記のものからなる群から選択される請求項71に記載の化合物。

【化 5 4 5】



【請求項 7 3】

1 個の R^1 が下記のものからなる群から選択される請求項 6 4 に記載の化合物。

R^{1-8} は独立に、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、複素環アルキル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、OH、ハロ、CN、 $C(O)NR^{1-10}R^{1-11}$ 、 CO_2R^{1-10} 、 OR^{1-10} 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $NR^{1-10}CONR^{1-10}R^{1-11}$ 、 $N^{1-10}COR^{1-11}$ 、 $NR^{1-10}SO_2R^{1-11}$ 、 $NR^{1-10}SO_2NR^{1-10}R^{1-11}$ 、 $SO_2NR^{1-10}R^{1-11}$ および $NR^{1-10}R^{1-11}$ からなる群から選択され、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、複素環アルキル、アルキニル、アリールおよびヘテロアリールは、1回以上置換されていても良く；

R^{1 9}は独立に、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、複素環アルキル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、OH、ハロ、CN、C(O)NR^{1 0}R^{1 1}、CO₂R^{1 0}、OR^{1 0}、OCF₃、OCHF₂、NR^{1 0}CONR^{1 0}R^{1 1}、NR^{1 0}COR^{1 1}、NR^{1 0}SO₂R^{1 1}、NR^{1 0}SO₂NR^{1 0}R^{1 1}、SO₂NR^{1 0}R^{1 1}およびNR^{1 0}R^{1 1}からなる群から選択され、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、複素環アルキル、アルキニル、アリールおよびヘテロアリールは、1回以上置換されていても良く、または1個の炭素原子において2個のR^{1 9}基が一体となって=O、=Sまたは=NR^{1 0}を形成していても良く；

30

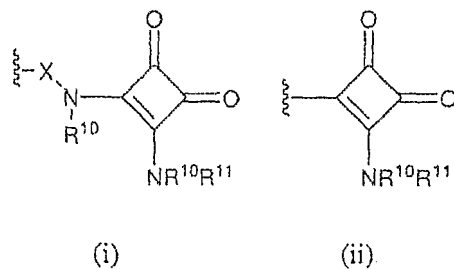
40

50

R^{25} は、水素、アルキル、シクロアルキル、 $CONR^{10}R^{11}$ およびハロアルキルからなる群から選択され、アルキル、シクロアルキルおよびハロアルキルは、1回以上置換されていても良く；

L^2 、 M^2 および T^2 は独立に、 CR^{18} および N からなる群から選択され；

D^3 、 G^3 、 L^3 、 M^3 および T^3 は独立に、N、 CR^{18} 、(i) または (ii) 【化 547】



10

から選択され；

ただし、 L^3 、 M^3 、 T^3 、 D^3 および G^3 のうちの 하나가 (i) または (ii) であり；

B_1 は、 NR^{10} 、O および $S(O)_x$ からなる群から選択され；

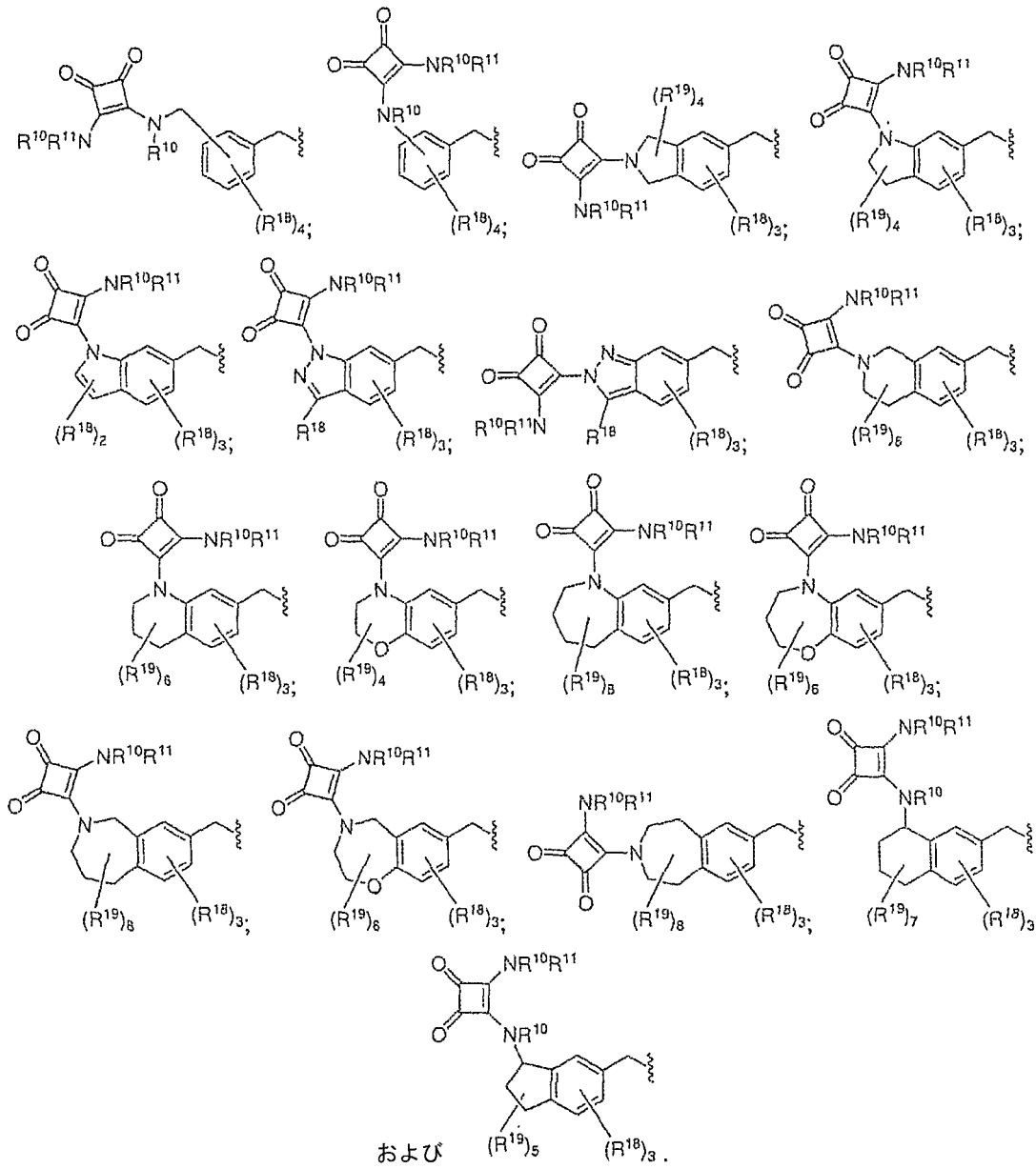
Q^2 は、 R^{19} で 1 回以上置換されていても良い、シクロアルキル、複素環アルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択される 5 から 8 員環である。]

20

【請求項 74】

1 個の R^1 が、下記のものからなる群から選択される請求項 73 に記載の化合物。

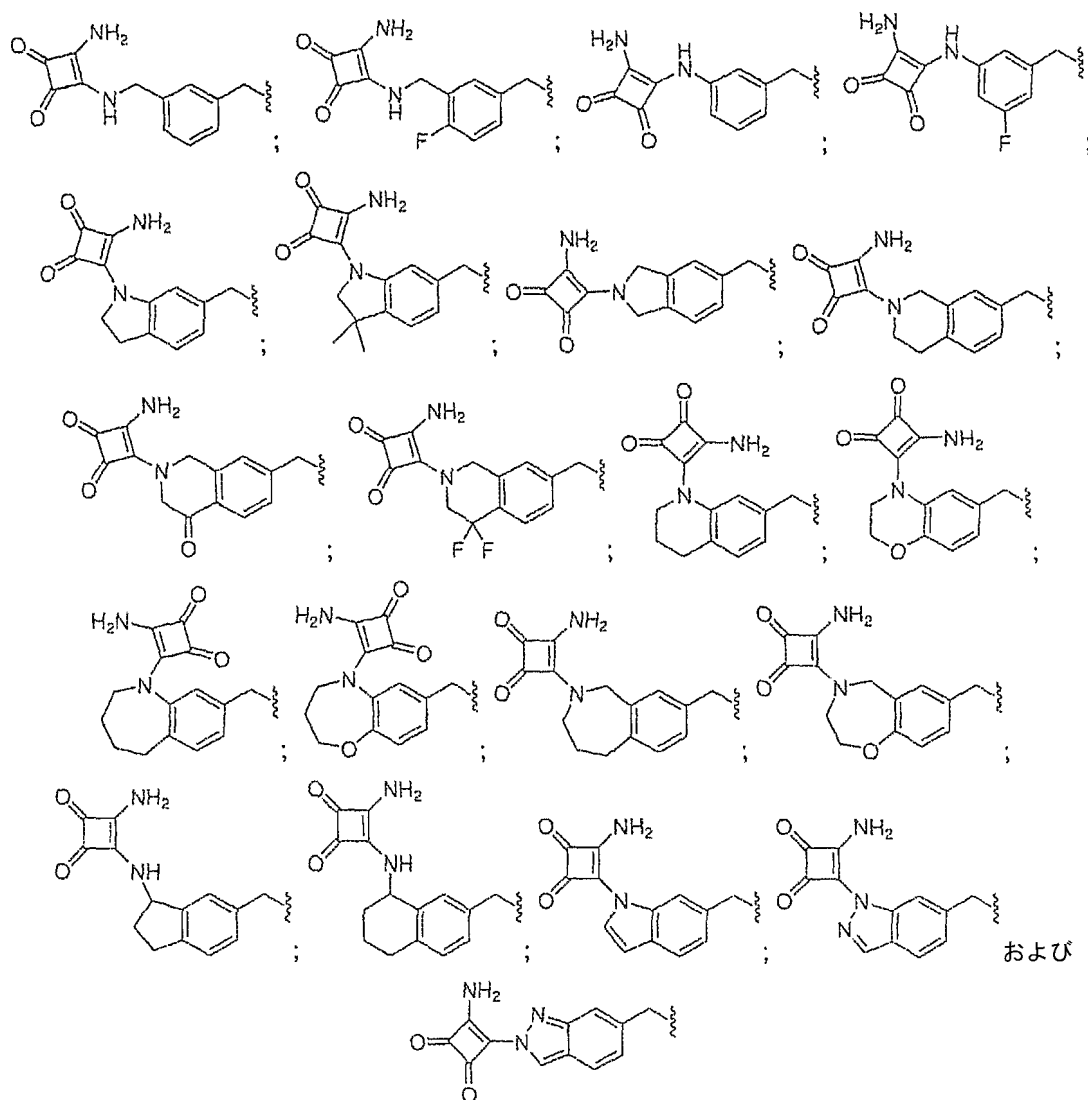
【化 5 4 8】



【請求項 7 5】

1 個の R^1 が、下記のものからなる群から選択される請求項 7 4 に記載の化合物。

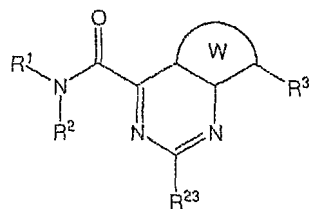
【化 5 4 9】



【請求項 7 6】

下記式 (VI) を有する化合物ならびに該化合物の N-オキサイド、製薬上許容される塩、プロドラッグ、製剤、多形体、ラセミ混合物および立体異性体。

【化 5 5 0】



式 (VI)

[式中、

R^1 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環アルキル、ビスシクロアルキル、ヘテロビスシクロアルキル、スピロアルキル、スピロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル縮合アリール、複素環アルキル縮合アリール、シクロアルキル縮合ヘテロアリール、複素環アルキル縮合ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、複素環アルキルアルキル、ビスシクロアルキルアルキル、ヘテロビスシクロアルキルアルキル、スピロアルキルアルキル、スピロヘテロアルキルアルキル、アリール

アルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル縮合アリールアルキル、複素環アルキル縮合アリールアルキル、シクロアルキル縮合ヘテロアリールアルキルおよび複素環アルキル縮合ヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、

R^1 は、1 回以上置換されていても良く、または

R^1 は、1 個の R^{16} 基によって置換されていても良くおよび 1 以上の R^9 基によって置換されていても良く；

R^1 基の同一原子上の 2 個の水素原子が $=O$ で置き換わっていても良く；

R^2 は、水素およびアルキルからなる群から選択され、アルキルは 1 回以上置換されていても良く、または R^1 および R^2 はこれらが結合している窒素と一体となった場合、炭素原子を含み、 O 、 $S(O)_x$ もしくは NR^{50} から選択されるヘテロ原子を含んでいても良く、1 回以上置換されていても良い 3 から 8 員環を形成しており；

R^3 は $NR^{20}R^{21}$ であり；

R^4 は各場合独立に、 R^{10} 、水素、アルキル、シクロアルキル、複素環アルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、 CF_3 、 (C_0-C_6) -アルキル- OR^{10} 、 (C_0-C_6) -アルキル- OR^{10} 、 (C_0-C_6) -アルキル- NR^{10} 、 R^{11} 、 (C_0-C_6) -アルキル- NO_2 、 (C_0-C_6) -アルキル- CN 、 (C_0-C_6) -アルキル- $S(O)_yOR^{10}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $S(O)_yR^{10}$ 、 R^{11} 、 (C_0-C_6) -アルキル- $NR^{10}CONR^{11}SO_2R^{30}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $S(O)_xR^{10}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $OC(O)R^{10}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $OC(O)NR^{10}R^{11}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $C(=NR^{10})NR^{10}R^{11}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $NR^{10}C(=NR^{11})NR^{10}R^{11}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $C(O)OR^{10}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $C(O)NR^{10}SO_2R^{11}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $C(O)-NR^{11}-CN$ 、 $O-(C_0-C_6)$ -アルキル- $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $S(O)_x-(C_0-C_6)$ -アルキル- $C(O)OR^{10}$ 、 $S(O)_x-(C_0-C_6)$ -アルキル- $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $C(O)NR^{10}-(C_0-C_6)$ -アルキル- $NR^{10}R^{11}$ 、 (C_0-C_6) - $NR^{10}-C(O)R^{10}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $NR^{10}-C(O)OR^{10}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $NR^{10}-C(O)-NR^{10}R^{11}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $NR^{10}-S(O)_yNR^{10}R^{11}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $NR^{10}-S(O)_yR^{10}$ 、 $O-(C_0-C_6)$ -アルキル-アリールおよび $O-(C_0-C_6)$ -アルキル-ヘテロアリールからなる群から選択され、

各 R^4 基は 1 回以上置換されていても良く；

各 R^4 基は 1 以上の R^{14} 基によって置換されていても良く；

R^5 は各場合独立に、水素、アルキル、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、アリール、アリールアルキル、 $SO_2NR^{10}R^{11}$ および $C(O)OR^{10}$ からなる群から選択され、アルキル、アリールおよびアリールアルキルは、1 回以上置換されていても良く；

R^9 は各場合独立に、 R^{10} 、水素、アルキル、シクロアルキル、複素環アルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、 CHF_2 、 CF_3 、 OR^{10} 、 SR^{10} 、 $COOR^{10}$ 、 $CH(CH_3)CO_2H$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- COR^{10} 、 (C_0-C_6) -アルキル- OR^{10} 、 (C_0-C_6) -アルキル- $NR^{10}R^{11}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- NO_2 、 (C_0-C_6) -アルキル- CN 、 (C_0-C_6) -アルキル- $S(O)_yOR^{10}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $P(O)_2OH$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $S(O)_yNR^{10}R^{11}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $NR^{10}CONR^{11}SO_2R^{30}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $S(O)_xR^{10}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $OC(O)R^{10}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $OC(O)NR^{10}R^{11}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $C(=NR^{10})NR^{10}R^{11}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $NR^{10}C(=NR^{11})NR^{10}R^{11}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $NR^{10}C(=N-CN)NR^{10}R^{11}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $C(=N-CN)NR^{10}R^{11}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $NR^{10}C(=N-NO_2)NR^{10}R^{11}$ 、 (C_0-C_6) -

10

20

30

40

50

アルキル-C(=N-NO₂)NR^{1 0}R^{1 1}、(C₀-C₆)-アルキル-C(O)OR^{1 0}、(C₀-C₆)-アルキル-C(O)NR^{1 0}R^{1 1}、(C₀-C₆)-アルキル-C(O)NR^{1 0}SO₂R^{1 1}、C(O)NR^{1 0}-(C₀-C₆)-アルキル-ヘテロアリール、C(O)NR^{1 0}-(C₀-C₆)-アルキル-アリール、S(O)₂NR^{1 0}-(C₀-C₆)-アルキル-アリール、S(O)₂NR^{1 0}-(C₀-C₆)-アルキル-ヘテロアリール、S(O)₂NR^{1 0}-アルキル、S(O)₂-(C₀-C₆)-アルキル-アリール、S(O)₂-(C₀-C₆)-アルキル-ヘテロアリール、(C₀-C₆)-アルキル-C(O)-NR^{1 1}-CN、O-(C₀-C₆)-アルキル-C(O)NR^{1 0}R^{1 1}、S(O)_x-(C₀-C₆)-アルキル-C(O)OR^{1 0}、S(O)_x-(C₀-C₆)-アルキル-C(O)NR^{1 0}R^{1 1}、(C₀-C₆)-アルキル-C(O)NR^{1 0}-(C₀-C₆)-アルキル-NR^{1 0}R^{1 1}、(C₀-C₆)-アルキル-NR^{1 0}-C(O)R^{1 0}、(C₀-C₆)-アルキル-NR^{1 0}-C(O)OR^{1 0}、(C₀-C₆)-アルキル-NR^{1 0}-C(O)-NR^{1 0}R^{1 1}、(C₀-C₆)-アルキル-NR^{1 0}-S(O)_yNR^{1 0}R^{1 1}、(C₀-C₆)-アルキル-NR^{1 0}-S(O)_yR^{1 1}、O-(C₀-C₆)-アルキル-アリールおよびO-(C₀-C₆)-アルキル-ヘテロアリールからなる群から選択され；

各R⁹基は置換されていても良く、または

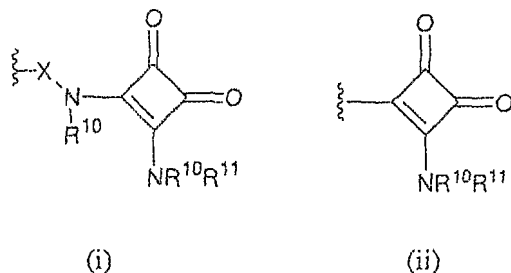
各R⁹基は、1以上のR^{1 4}基によって置換されていても良く；

R^{1 0}およびR^{1 1}は各場合独立に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、複素環アルキル、ビスシクロアルキル、ヘテロビスシクロアルキル、スピロアルキル、スピロヘテロアルキル、フルオロアルキル、複素環アルキルアルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルおよびアミノアルキルからなる群から選択され、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ビスシクロアルキル、ヘテロビスシクロアルキル、スピロアルキル、スピロヘテロアルキル、複素環アルキル、フルオロアルキル、複素環アルキルアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルおよびアミノアルキルは、1回以上置換されていても良く、またはR^{1 0}およびR^{1 1}はこれらが結合している窒素と一体となった場合、炭素原子を含み、O、S(O)_xもしくはNR^{5 0}から選択されるヘテロ原子を含んでいても良く、1回以上置換されていても良い3から8員環を形成しており；

R^{1 4}は独立に、水素、アルキル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキル、複素環アルキルおよびハロからなる群から選択され、アルキル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキルおよび複素環アルキルは、1回以上置換されていても良く；

R^{1 6}は、シクロアルキル、複素環アルキル、ビスシクロアルキル、ヘテロビスシクロアルキル、スピロアルキル、スピロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル縮合アリール、複素環アルキル縮合アリール、シクロアルキル縮合ヘテロアリール、複素環アルキル縮合ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、複素環アルキルアルキル、ビスシクロアルキルアルキル、ヘテロビスシクロアルキルアルキル、スピロアルキルアルキル、スピロヘテロアルキルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル縮合アリールアルキル、複素環アルキル縮合アリールアルキル、シクロアルキル縮合ヘテロアリールアルキル、複素環アルキル縮合ヘテロアリールアルキル、(i)および(ii)

【化 5 5 1】



からなる群から選択され：

シクロアルキル、複素環アルキル、ビスシクロアルキル、ヘテロビスシクロアルキル、スピロアルキル、スピロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル縮合アリール、複素環アルキル縮合アリール、シクロアルキル縮合ヘテロアリール、複素環アルキル縮合ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、複素環アルキルアルキル、ビスシクロアルキルアルキル、ヘテロビスシクロアルキルアルキル、スピロアルキルアルキル、スピロヘテロアルキルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル縮合アリールアルキル、複素環アルキル縮合アリールアルキル、シクロアルキル縮合ヘテロアリールアルキルおよび複素環アルキル縮合ヘテロアリールアルキルは、1回以上置換されていても良く；

R^{20} は、水素およびアルキルからなる群から選択され、アルキルは、1回以上置換されていても良く；

R^{21} は、二環式または三環式縮合環系であり、少なくとも1個の環は部分不飽和であり、

R^{21} は、1回以上置換されていても良く、または

R^{21} は、1以上の R^9 基によって置換されていても良く；

R^{23} は、水素、ヒドロキシ、ハロ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、 NO_2 、 $NR^{10}R^{11}$ 、 CN 、 SR^{10} 、 SSR^{10} 、 PO_3R^{10} 、 $NR^{10}NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}N=CR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}SO_2R^{11}$ 、 $C(O)OR^{10}$ およびフルオロアルキルからなる群から選択され、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニルおよびフルオロアルキルは、1回以上置換されていても良く；

R^{30} は、アルキルおよび $(C_0 - C_6)$ -アルキル-アリールからなる群から選択され、アルキルおよびアリールは置換されていても良く；

R^{50} は各場合独立に、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $C(O)R^{80}$ 、 $C(O)NR^{80}R^{81}$ 、 SO_2R^{80} および $SO_2NR^{80}R^{81}$ からなる群から選択され、アルキル、アリールおよびヘテロアリールは、1回以上置換されていても良く；

R^{80} および R^{81} は各場合独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、複素環アルキル、フルオロアルキル、複素環アルキルアルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルおよびアミノアルキルからなる群から選択され、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、複素環アルキル、フルオロアルキル、複素環アルキルアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルおよびアミノアルキルは置換されていても良く、または R^{80} および R^{81} はこれらが結合している窒素と一体となった場合、炭素原子を含み、 O 、 $S(O)_x$ 、 $-NH$ および $-N$ (アルキル) から選択されるヘテロ原子を含んでいても良く、1回以上置換されていても良い3から8員環を形成しており；

E は、結合、 $CR^{10}R^{11}$ 、 O 、 NR^5 、 S 、 $S=O$ 、 $S(=O)_2$ 、 $C(=O)$ 、 $N(R^{10})(C=O)$ 、 $(C=O)N(R^{10})$ 、 $N(R^{10})S(=O)_2$ 、 $S(=O)_2N(R^{10})$ 、 $C=N-OR^{11}$ 、 $-C(R^{10}R^{11})C(R^{10}R^{11})-$ 、 $-CH_2-W^1-$ および

10

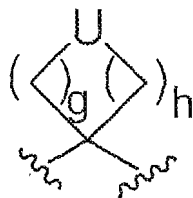
20

30

40

50

【化 5 5 2】



からなる群から選択され；

Wは、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択される5もしくは6員環であり、アリールおよびヘテロアリールは R^4 で1回以上置換されていても良く；

10

Uは、 $C(R^5 R^{10})$ 、 NR^5 、O、S、 $S=O$ および $S(=O)_2$ からなる群から選択され；

W^1 は、O、 NR^5 、S、 $S=O$ 、 $S(=O)_2$ 、 $N(R^{10})(C=O)$ 、 $N(R^{10})S(=O)_2$ および $S(=O)_2N(R^{10})$ からなる群から選択され；

Xは、結合および $(CR^{10}R^{11})_wE(CR^{10}R^{11})_w$ からなる群から選択され；

gおよびhは独立に、0から2から選択され；

wは独立に、0から4から選択され；

xは0から2から選択され；

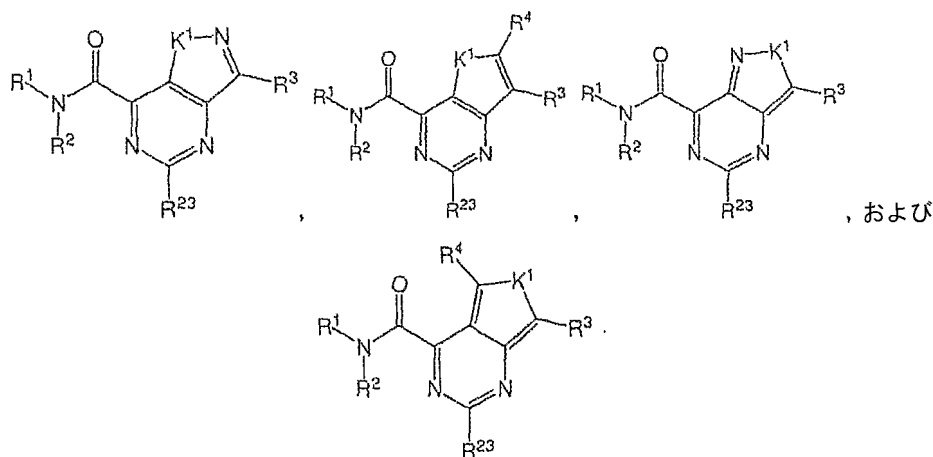
yは1および2から選択される。]

20

【請求項 7 7】

下記のものからなる群から選択される請求項 7 6 に記載の化合物。

【化 5 5 3】



30

[式中、

K^1 は、O、 $S(O)_x$ または NR^{51} であり；

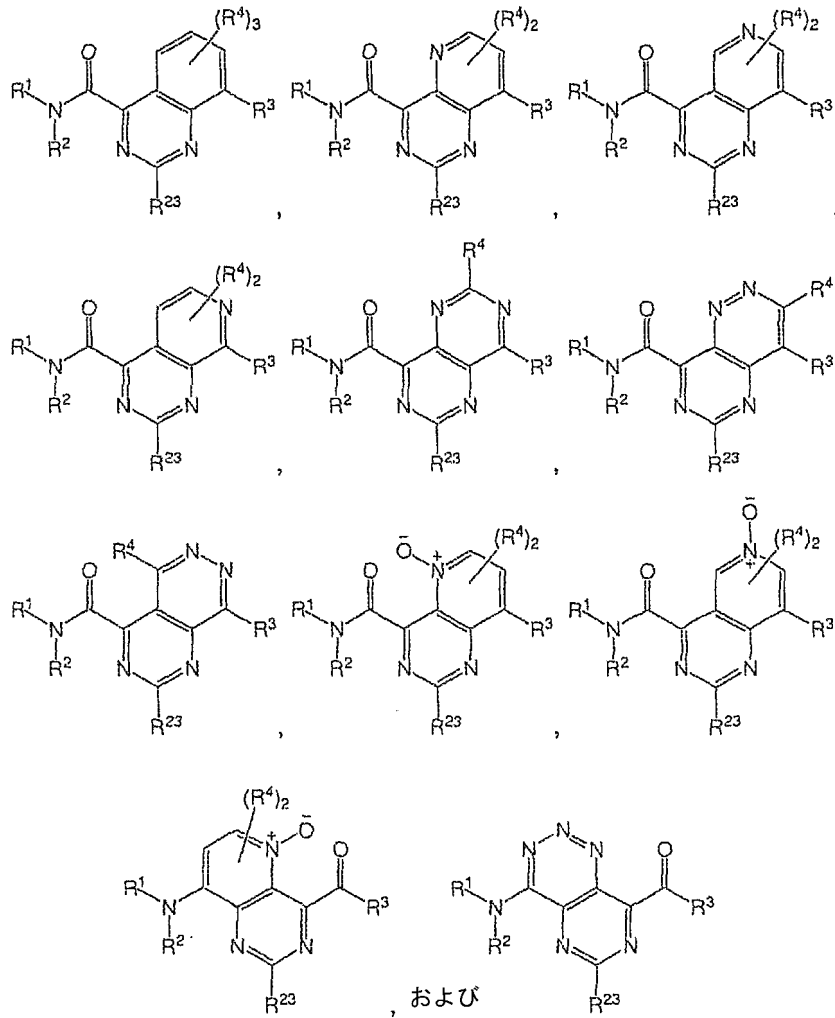
R^{51} は独立に、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキルおよびハロアルキルからなる群から選択され、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキルおよびハロアルキルは、1回以上置換されていても良い。]

40

【請求項 7 8】

下記のものからなる群から選択される請求項 7 6 に記載の化合物。

【化 5 5 4】



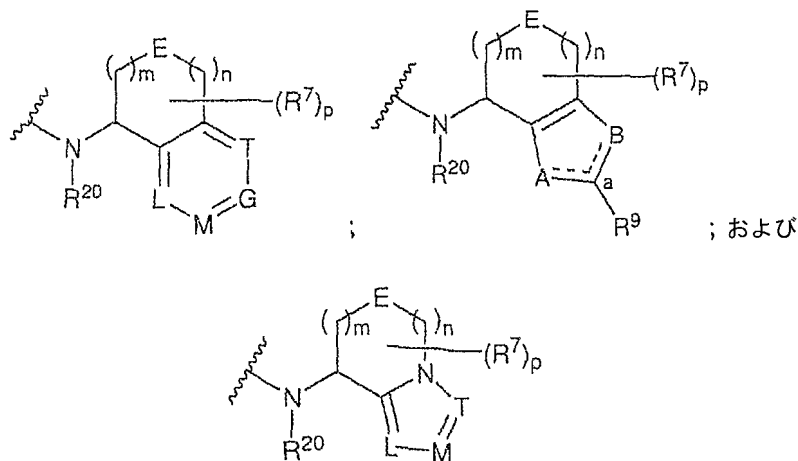
10

20

【請求項 7 9】

R^3 が、下記のものからなる群から選択される請求項 7 6 に記載の化合物。

【化 5 5 5】



40

[式中、

R^7 は独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、ハロ、 R^4 および $NR^{10}R^{11}$ からなる群から選択され、アルキルおよびシクロアルキルは、1 回以上置換されていても良く、または同一炭素原子において 2 個の R^7 基が一体となって $=O$ 、 $=S$ または $=NR^{10}$ を形成していても良く；

50

A および B は独立に CR^9 、 CR^9R^{10} 、 NR^{10} 、N、O および $S(O)_x$ からなる群から選択され；

G、L、M および T は独立に CR^9 および N からなる群から選択され；

m および n は独立に、0 から 3 から選択され、ただし、

(1) E が存在する場合、m および n は両方が 3 であることはなく；

(2) E が $-CH_2-W^1-$ である場合、m および n は 3 ではなく；

(3) E が結合である場合、m および n は 0 ではなく；

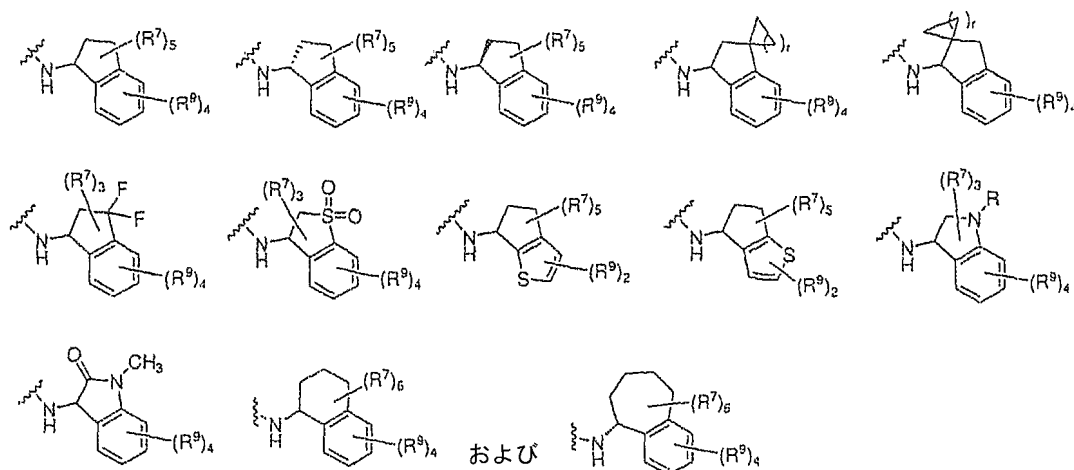
p は 0 から 6 から選択され；

点線は、炭素「a」とA、または炭素「a」とBのいずれかの間の二重結合を表す。]

【請求項 80】

R³ が下記のものからなる群から選択される請求項 79 に記載の化合物。

【化 556】



20

[式中、

R は、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 COR^{10} 、 $SO_2NR^{10}R^{11}$ 、 SO_2R^{10} 、 $CONHCH_3$ および $CON(CH_3)_2$ からなる群から選択され、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 COR^{10} 、 $SO_2NR^{10}R^{11}$ 、 SO_2R^{10} 、 $CONHCH_3$ および $CON(CH_3)_2$ は 1 回以上置換されていても良く；

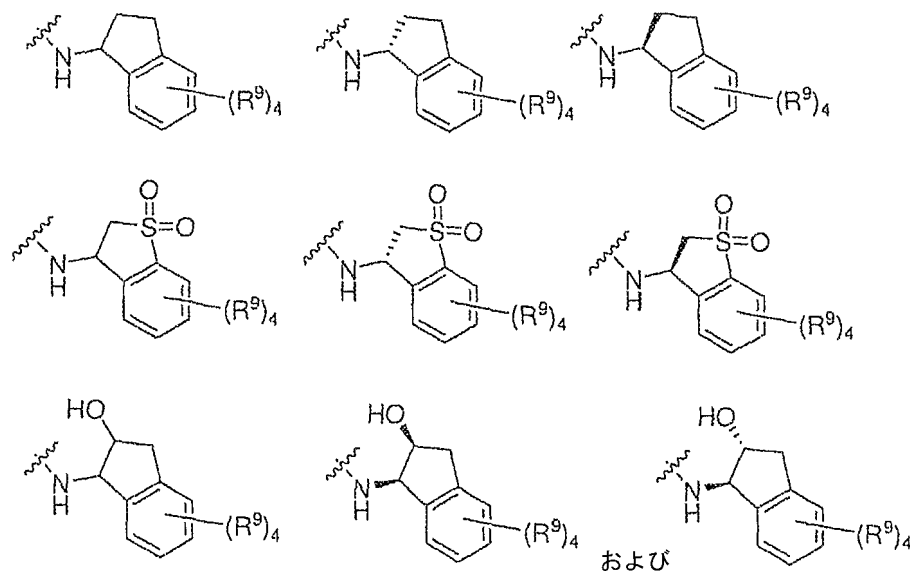
r は 1 から 4 から選択される。]

30

【請求項 81】

R³ が下記のものからなる群から選択される請求項 80 に記載の化合物。

【化 557】



40

50

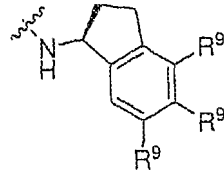
【化 5 5 8】



40

R³が下記のものである請求項81に記載の化合物。

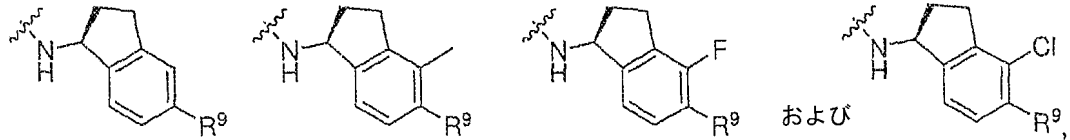
【化 5 5 9】



【請求項 8 4】

R³ が、下記のもの：

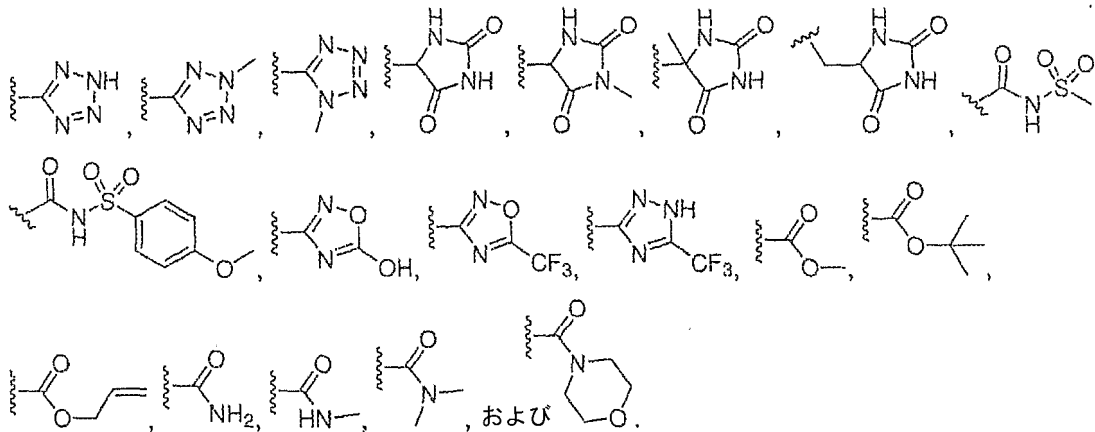
【化 5 6 0】



からなる群から選択され；

R⁹ が、水素、フルオロ、ハロ、CN、アルキル、CO₂H、

【化 5 6 1】

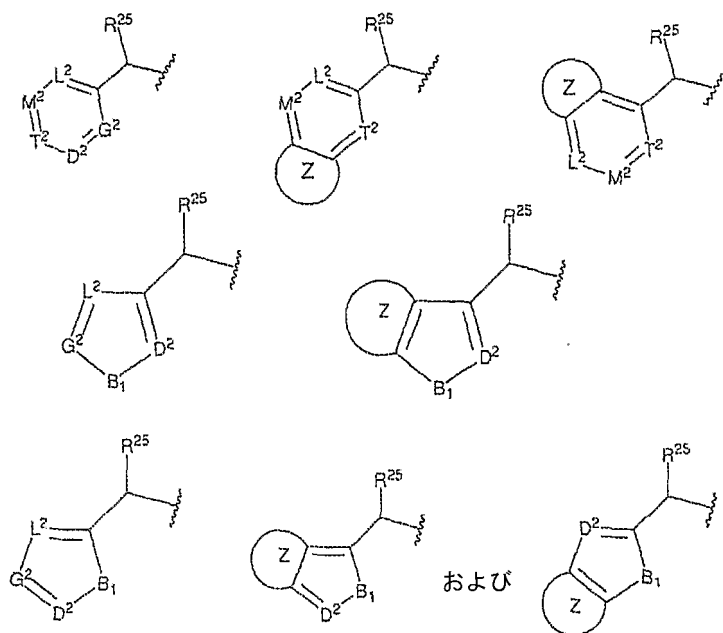


からなる群から選択される請求項 8 3 に記載の化合物。

【請求項 8 5】

R¹ が、下記のものからなる群から選択される請求項 7 6 に記載の化合物。

【化 5 6 2】



10

〔式中、

20

R^{18} は独立に、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、複素環アルキル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、OH、ハロ、CN、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 CO_2R^{10} 、 OR^{10} 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $NR^{10}CONR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}COR^{11}$ 、 $NR^{10}SO_2R^{11}$ 、 $NR^{10}SO_2NR^{10}R^{11}$ 、 $SO_2NR^{10}R^{11}$ および $NR^{10}R^{11}$ からなる群から選択され、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、複素環アルキル、アルキニル、アリール、ヘテロアリールは、1 回以上置換されていても良く；

R^{25} は、水素、アルキル、シクロアルキル、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ およびハロアルキルからなる群から選択され、アルキル、シクロアルキルおよびハロアルキルは、1 回以上置換されていても良く；

30

B_1 は NR^{10} 、O および S からなる群から選択され；

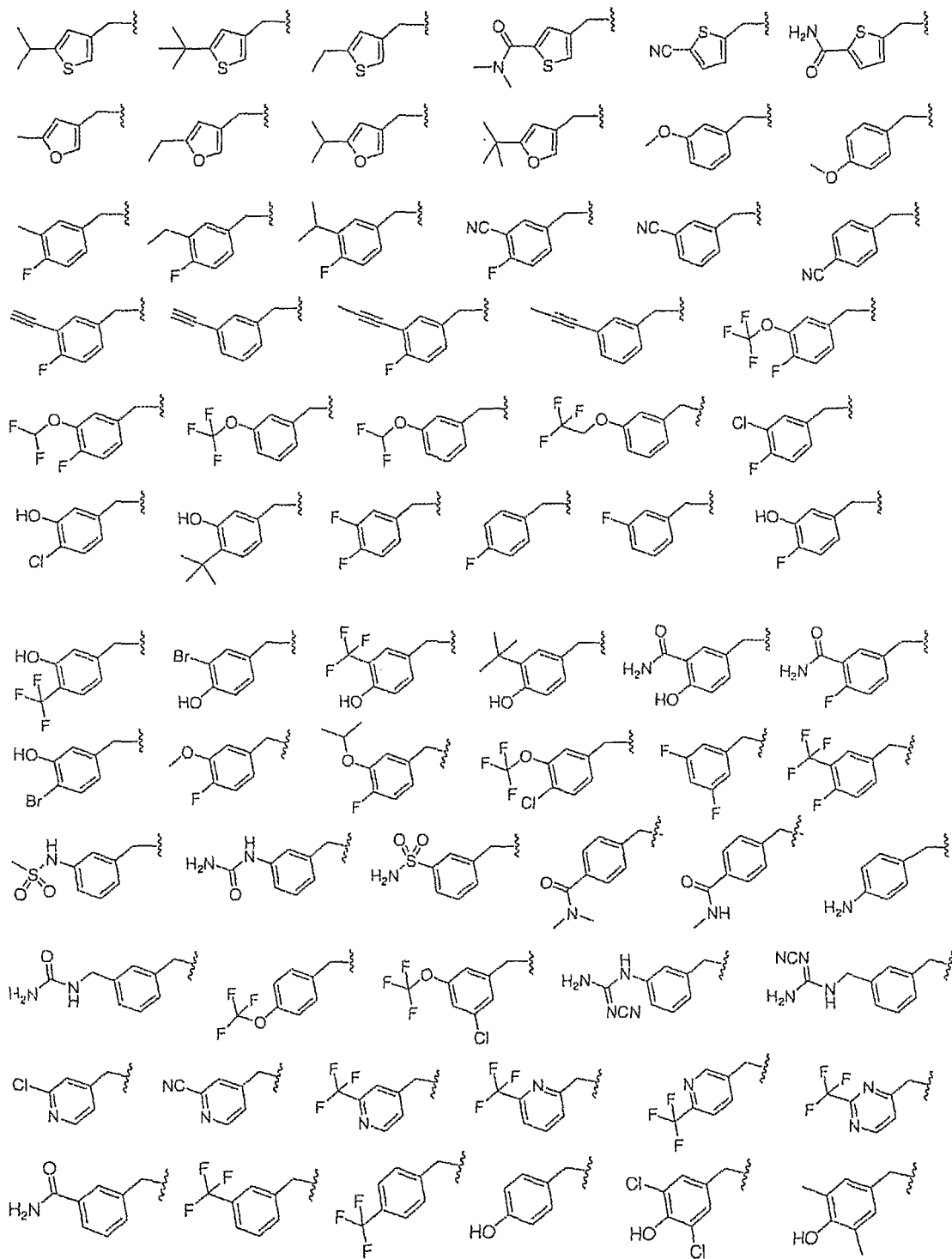
D^2 、 G^2 、 L^2 、 M^2 および T^2 は独立に、 CR^{18} および N からなる群から選択され；

Z は、シクロアルキル、複素環アルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択される 5 から 8 員環であり、シクロアルキル、複素環アルキル、アリールおよびヘテロアリールは 1 回以上置換されていても良い。]

【請求項 8 6】

R^1 が、下記のものからなる群から選択される請求項 8 5 に記載の化合物。

【化 5 6 3】

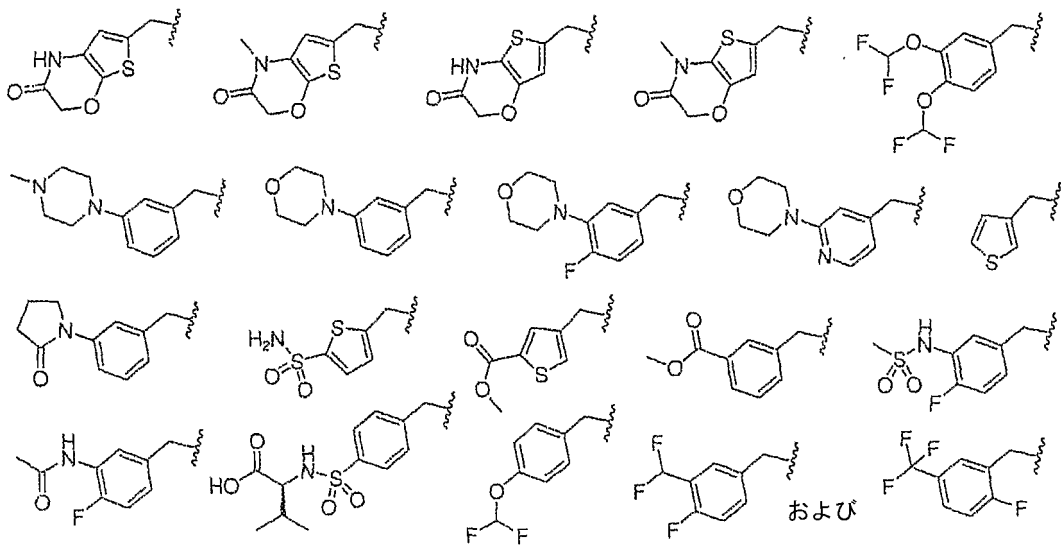


10

20

30

40

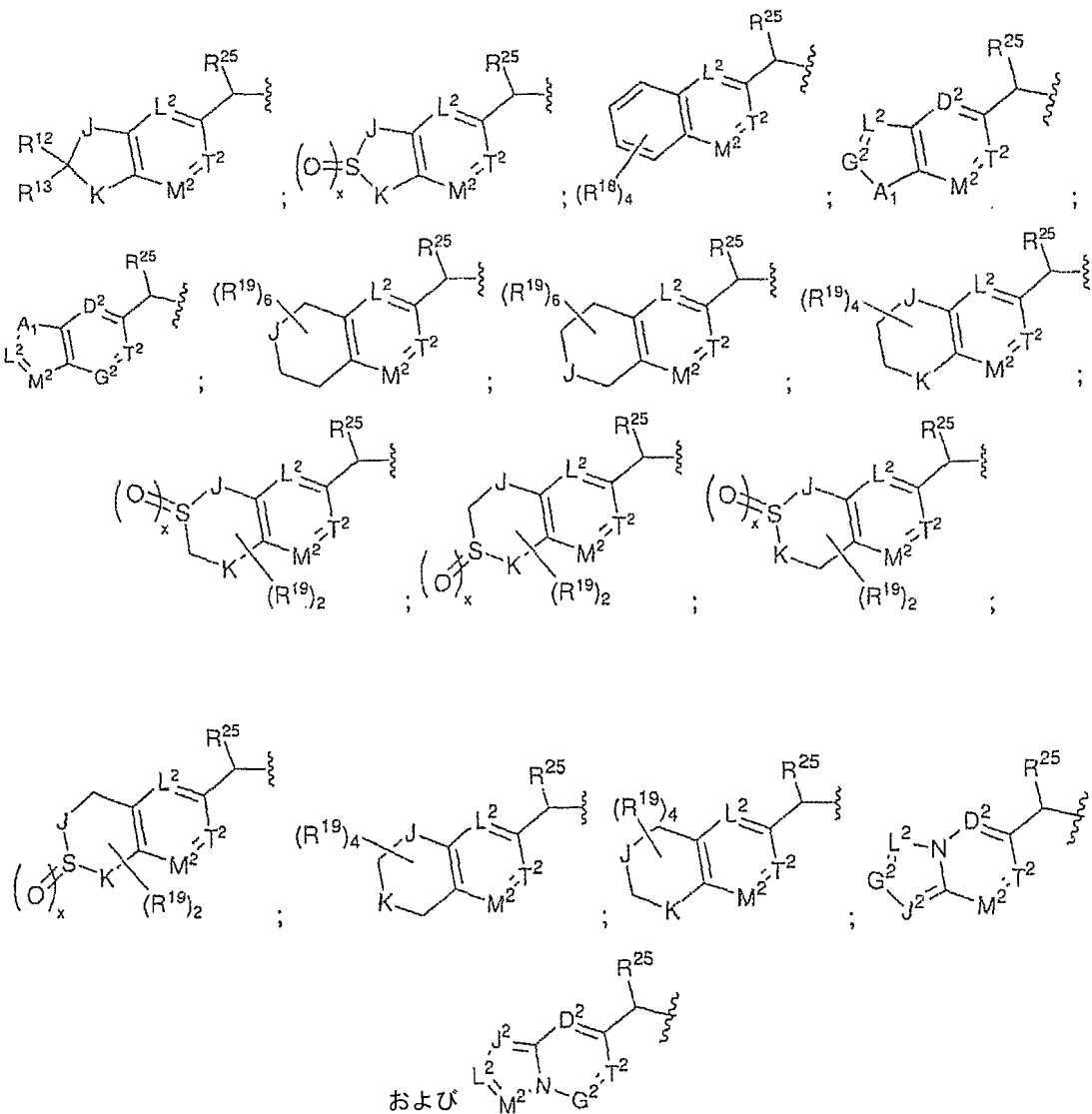


10

【請求項 87】

R¹ が、下記のものからなる群から選択される請求項 76 に記載の化合物。

【化 564】



20

30

40

〔式中、

R¹² および R¹³ は独立に、水素、アルキルおよびハロからなる群から選択され、ア

50

ルキルは1回以上置換されていても良く、または R^{12} および R^{13} は一体となって $=O$ 、 $=S$ または $=NR^{10}$ を形成していても良く；

R^{18} は独立に、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、複素環アルキル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、 OH 、ハロ、 CN 、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 CO_2R^{10} 、 OR^{10} 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $NR^{10}CONR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}COR^{11}$ 、 $NR^{10}SO_2R^{11}$ 、 $NR^{10}SO_2NR^{10}R^{11}$ 、 $SO_2NR^{10}R^{11}$ および $NR^{10}R^{11}$ からなる群から選択され、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、複素環アルキル、アルキニル、アリールおよびヘテロアリールは、1回以上置換されていても良く；

R^{19} は独立に、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、複素環アルキル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、 OH 、ハロ、 CN 、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 CO_2R^{10} 、 OR^{10} 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $NR^{10}CONR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}COR^{11}$ 、 $NR^{10}SO_2R^{11}$ 、 $NR^{10}SO_2NR^{10}R^{11}$ 、 $SO_2NR^{10}R^{11}$ および $NR^{10}R^{11}$ からなる群から選択され、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、複素環アルキル、アルキニル、アリールおよびヘテロアリールは、1回以上置換されていても良く、または2個の R^{19} 基が1個の炭素原子において一体となって $=O$ 、 $=S$ または $=NR^{10}$ を形成していても良く；

R^{25} は、水素、アルキル、シクロアルキル、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ およびハロアルキルからなる群から選択され、アルキル、シクロアルキルおよびハロアルキルは1回以上置換されていても良く；

JおよびKは独立に、 $CR^{10}R^{18}$ 、 NR^{10} 、Oおよび $S(O)_x$ からなる群から選択され；

A_1 は、 NR^{10} 、Oおよび $S(O)_x$ からなる群から選択され；

D^2 、 G^2 、 J^2 、 L^2 、 M^2 および T^2 は独立に、 CR^{18} およびNからなる群から選択される。]

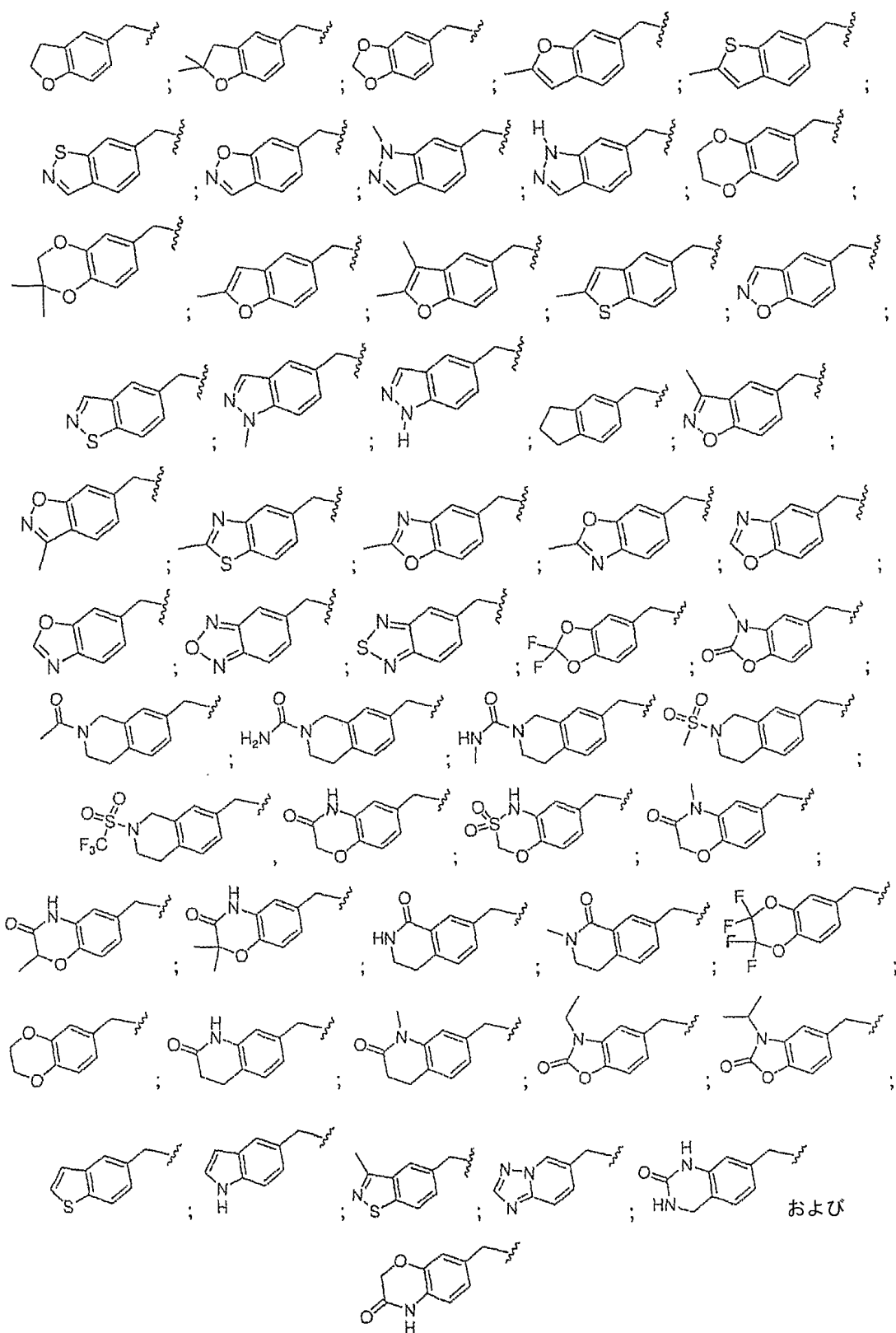
【請求項88】

R^1 が、下記のものからなる群から選択される請求項87に記載の化合物。

10

20

【化 5 6 5】



10

20

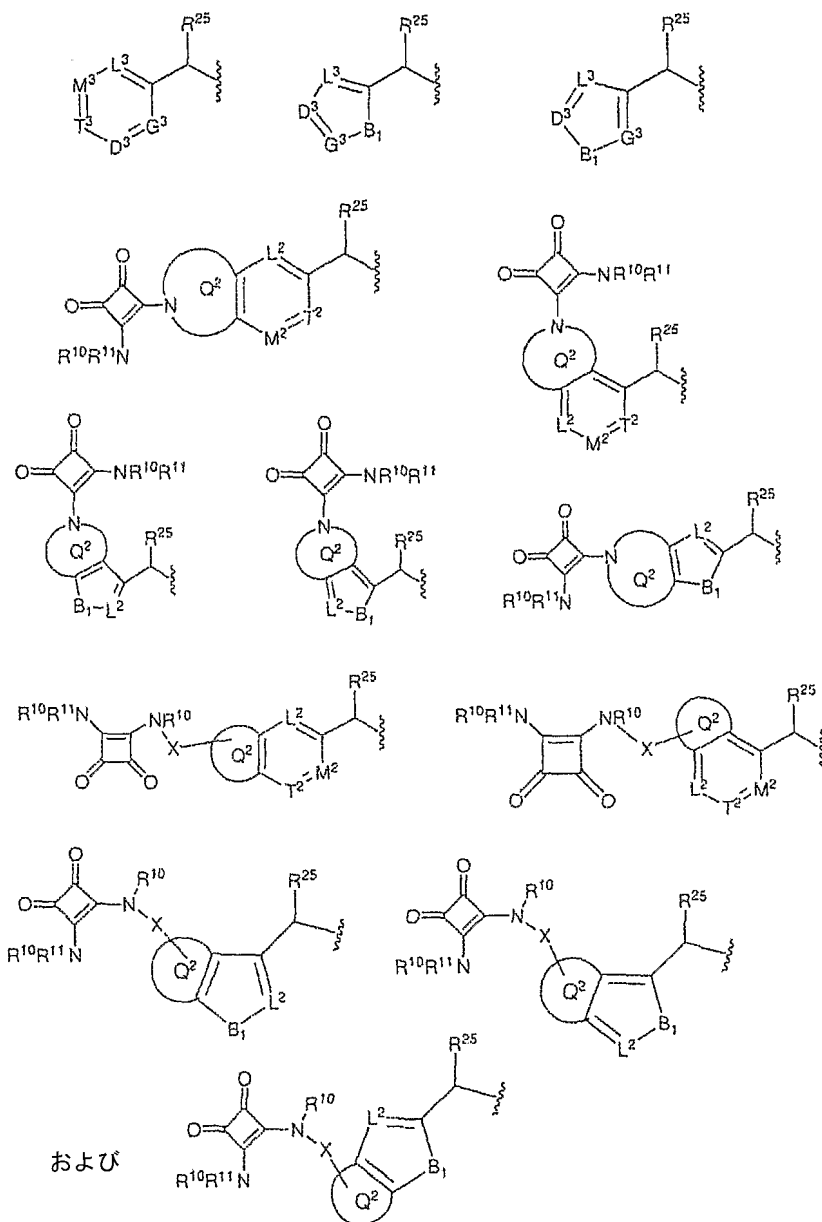
30

40

【請求項 8 9】

R¹ が、下記のものからなる群から選択される請求項 7 6 に記載の化合物。

【化 5 6 6】



10

20

30

および

〔式中、

R^{18} は独立に、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、複素環アルキル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、OH、ハロ、CN、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 CO_2R^{10} 、 OR^{10} 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $NR^{10}CONR^{10}R^{11}$ 、 $N^{10}COR^{11}$ 、 $NR^{10}SO_2R^{11}$ 、 $NR^{10}SO_2NR^{10}R^{11}$ 、 $SO_2NR^{10}R^{11}$ および $NR^{10}R^{11}$ からなる群から選択され、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、複素環アルキル、アルキニル、アリールおよびヘテロアリールは、1回以上置換されていても良く；

40

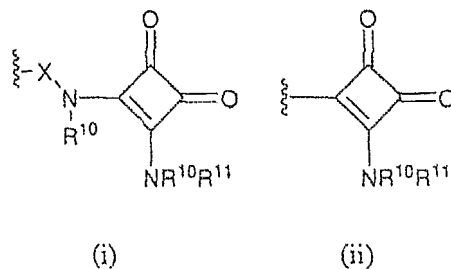
R^{19} は独立に、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、複素環アルキル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、OH、ハロ、CN、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 CO_2R^{10} 、 OR^{10} 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $NR^{10}CONR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}COR^{11}$ 、 $NR^{10}SO_2R^{11}$ 、 $NR^{10}SO_2NR^{10}R^{11}$ 、 $SO_2NR^{10}R^{11}$ および $NR^{10}R^{11}$ からなる群から選択され、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、複素環アルキル、アルキニル、アリールおよびヘテロアリールは、1回以上置換されていても良く、または1個の炭素原子において2個の R^{19} 基が一体となって $=O$ 、 $=S$ または $=NR^{10}$ を形成していても良く；

50

R^{25} は、水素、アルキル、シクロアルキル、 $CONR^{10}R^{11}$ およびハロアルキルからなる群から選択され、アルキル、シクロアルキルおよびハロアルキルは、1回以上置換されていても良く；

L^2 、 M^2 および T^2 は独立に、 CR^{18} および N からなる群から選択され；

D^3 、 G^3 、 L^3 、 M^3 および T^3 は独立に、N、 CR^{18} 、(i) または (ii) 【化 567】



10

から選択され；

ただし、 L^3 、 M^3 、 T^3 、 D^3 および G^3 のうちの 하나가 (i) または (ii) であり；

B_1 は、 NR^{10} 、O および $S(O)_x$ からなる群から選択され；

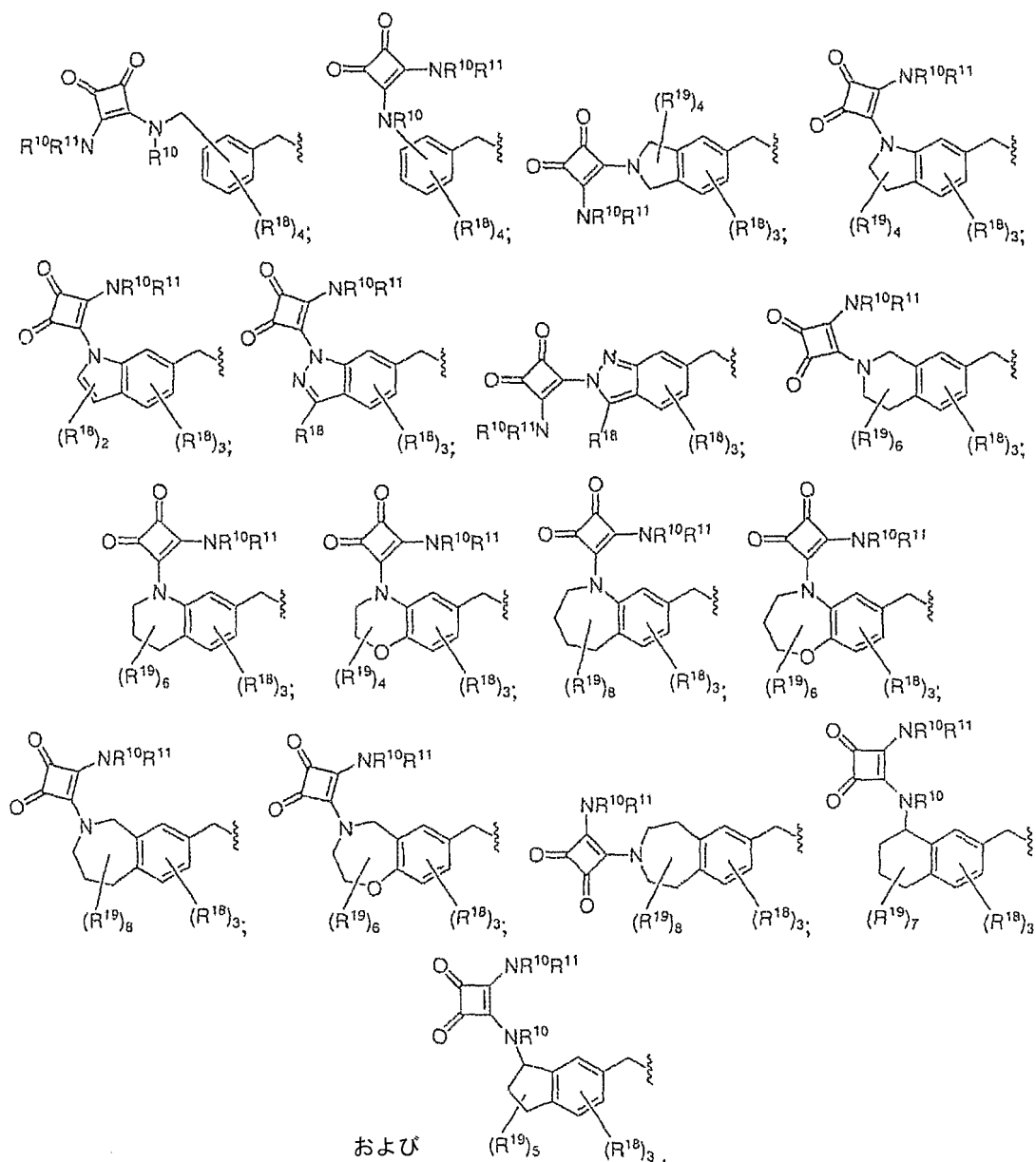
Q^2 は、 R^{19} で 1 回以上置換されていても良い、シクロアルキル、複素環アルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択される 5 から 8 員環である。]

20

【請求項 90】

R^1 が、下記のものからなる群から選択される請求項 89 に記載の化合物。

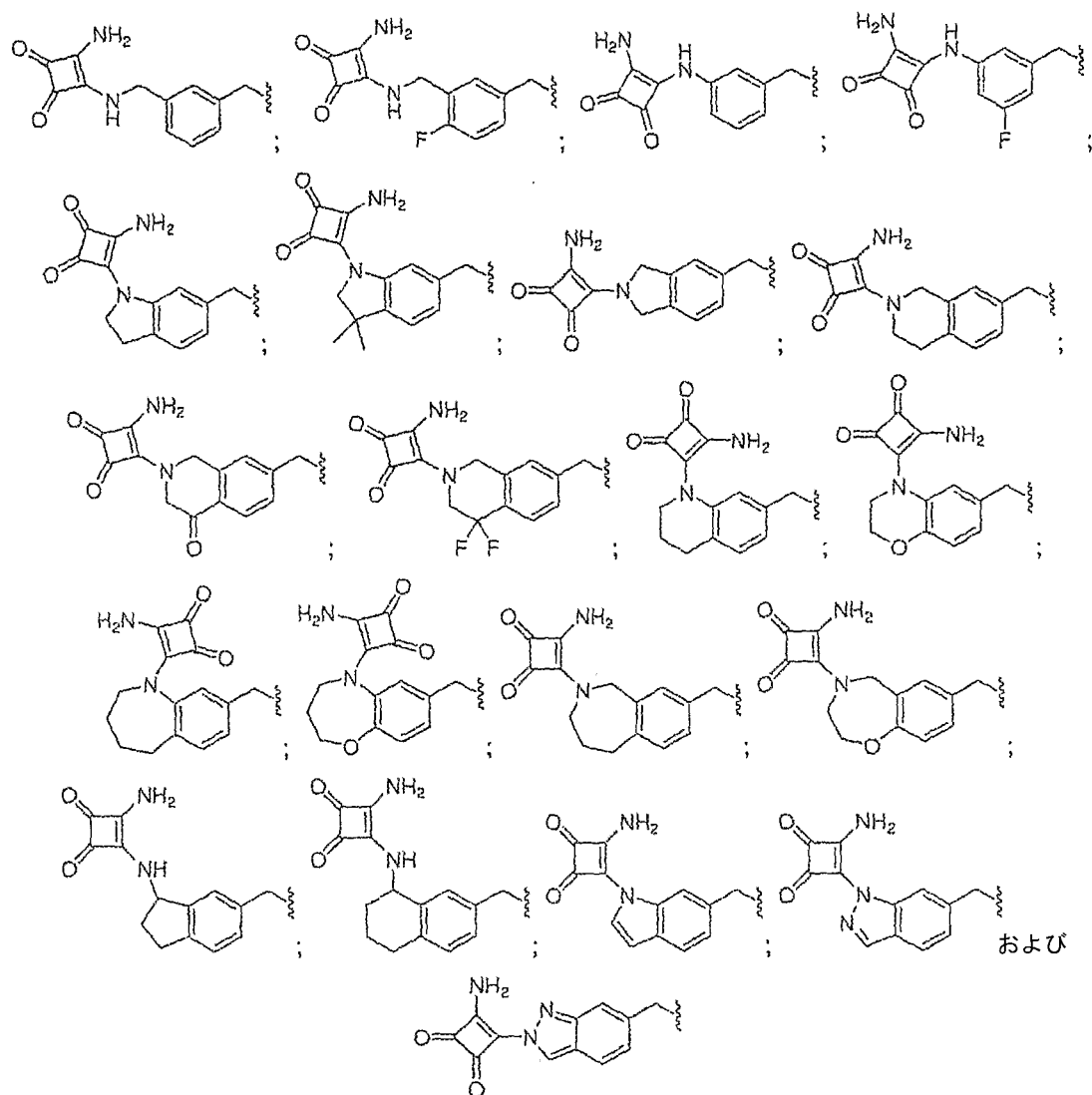
【化 5 6 8】



【請求項 9 1】

R¹ が、下記のものからなる群から選択される請求項 9 0 に記載の化合物。

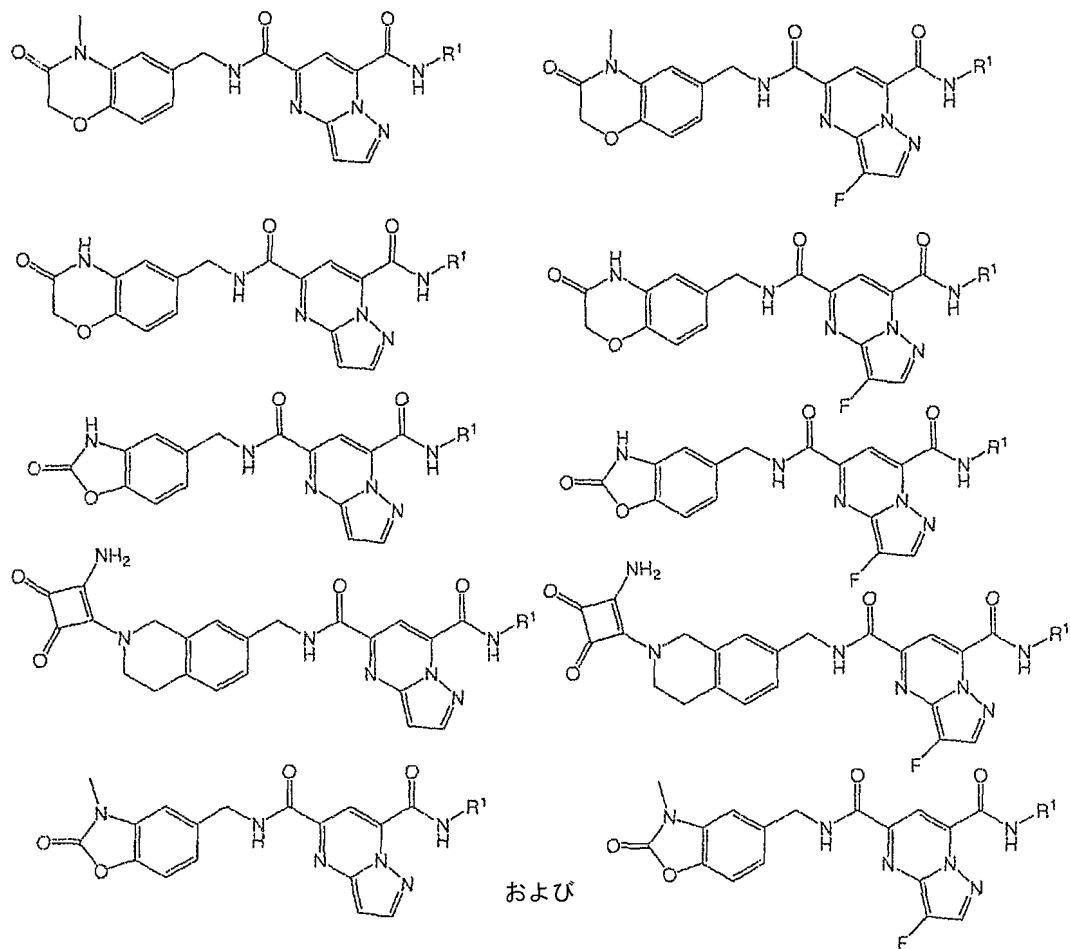
【化 5 6 9】



【請求項 9 2】

前記化合物が、下記のものからなる群から選択される請求項 1 8 に記載の化合物。

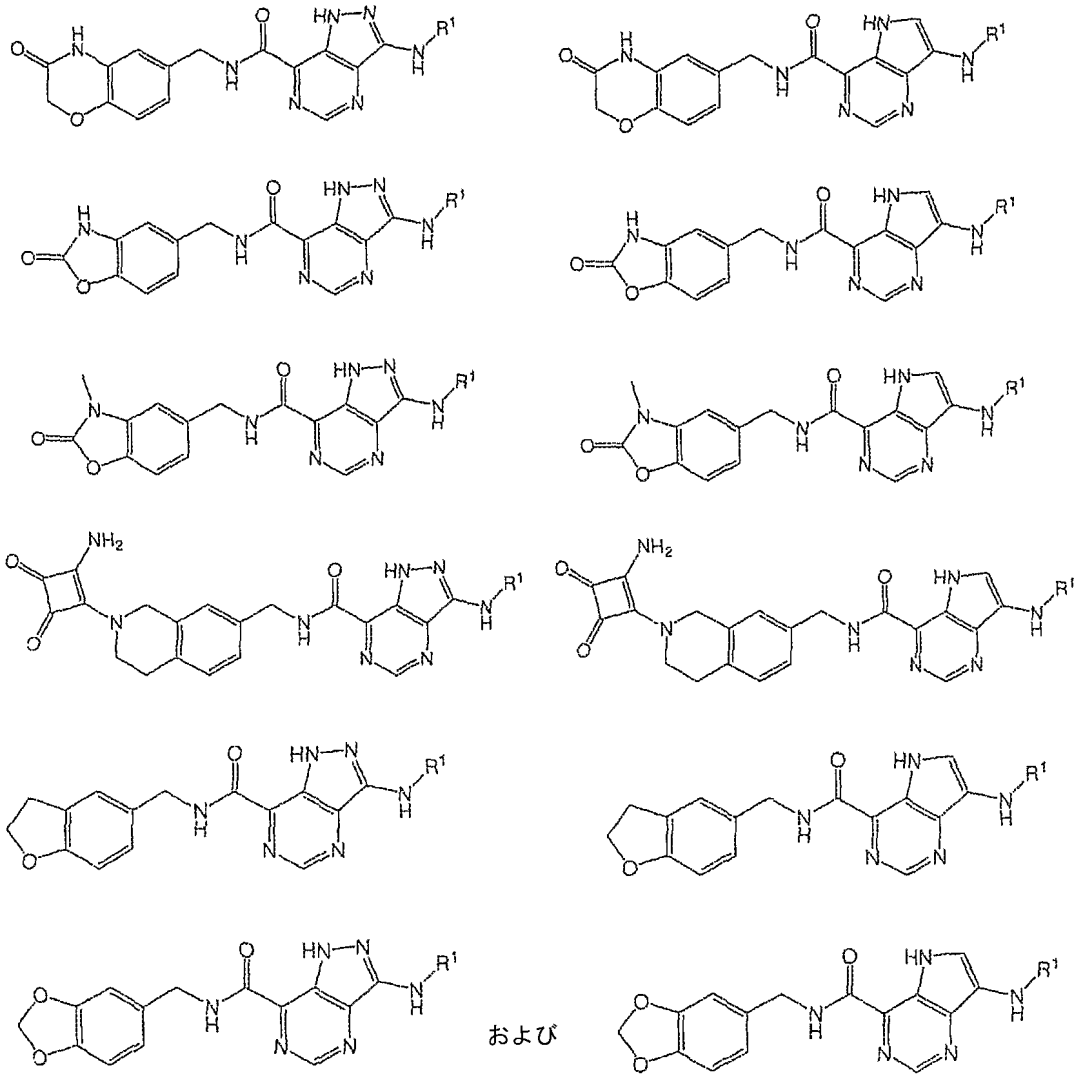
【化 5 7 0】



【請求項 9 3】

前記化合物が、下記のものからなる群から選択される請求項 6 4 に記載の化合物。

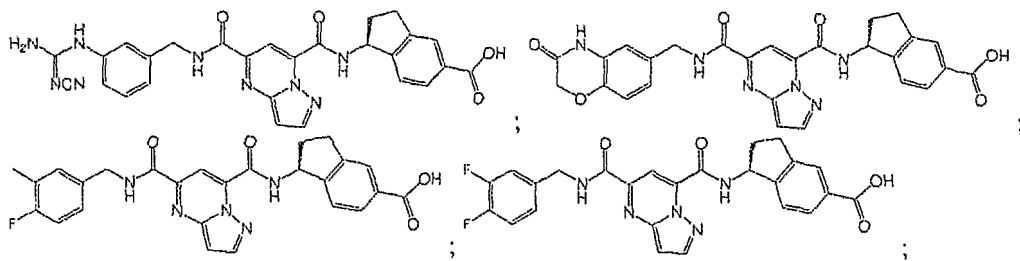
【化 5 7 1】



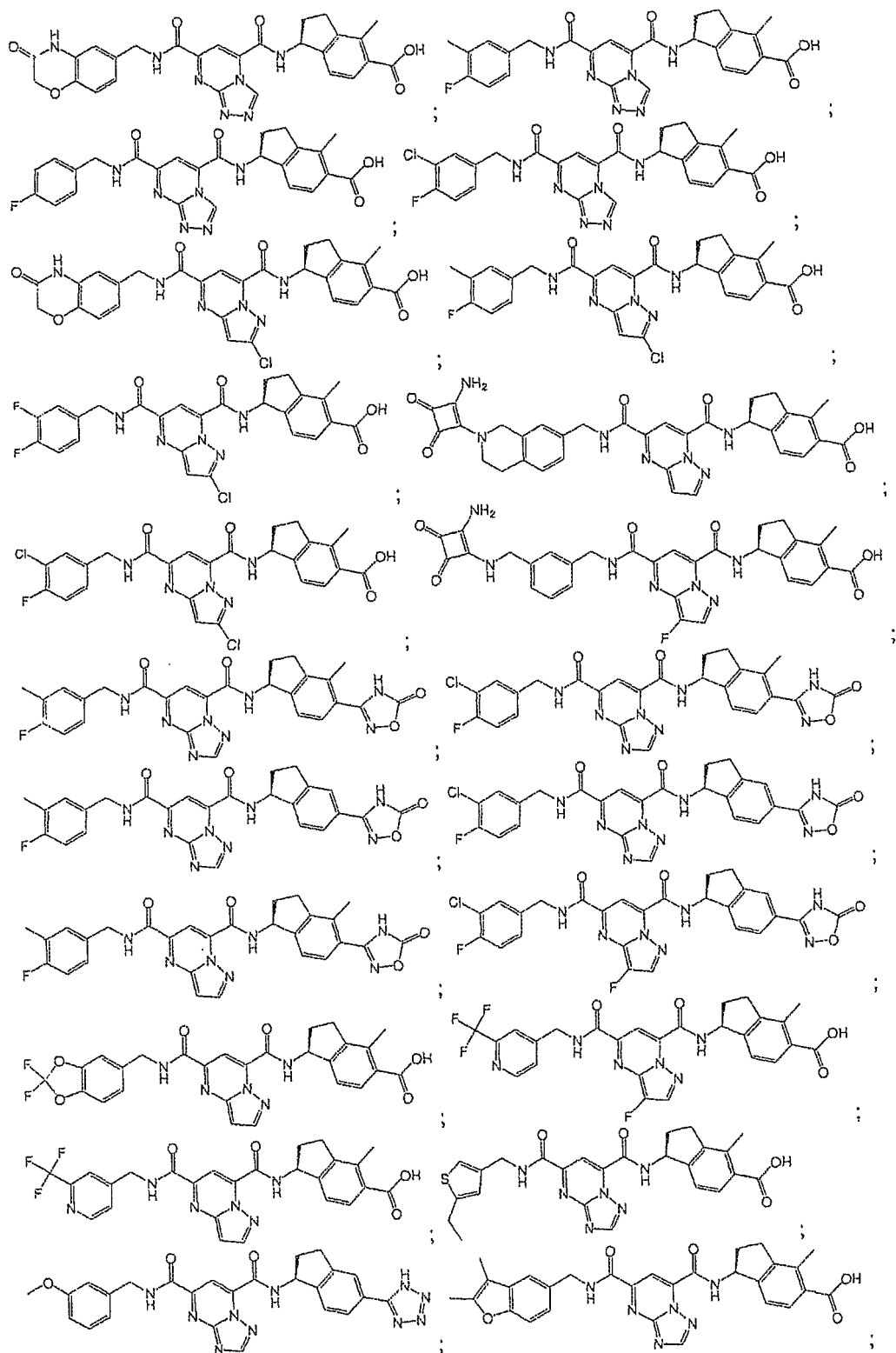
【請求項 9 4】

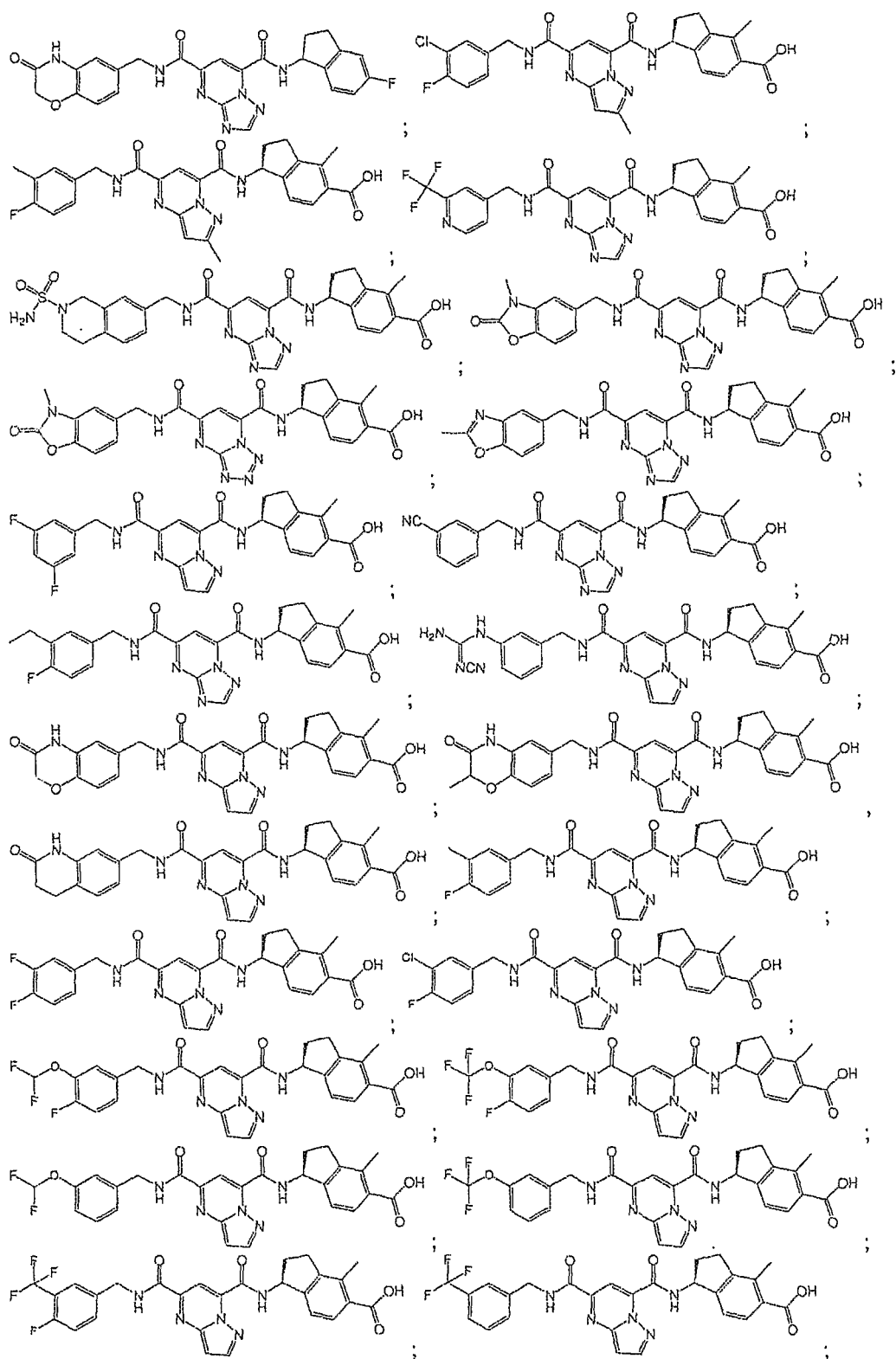
下記のものからなる群から選択される化合物または該化合物の製薬上許容される塩。

【化 5 7 2】

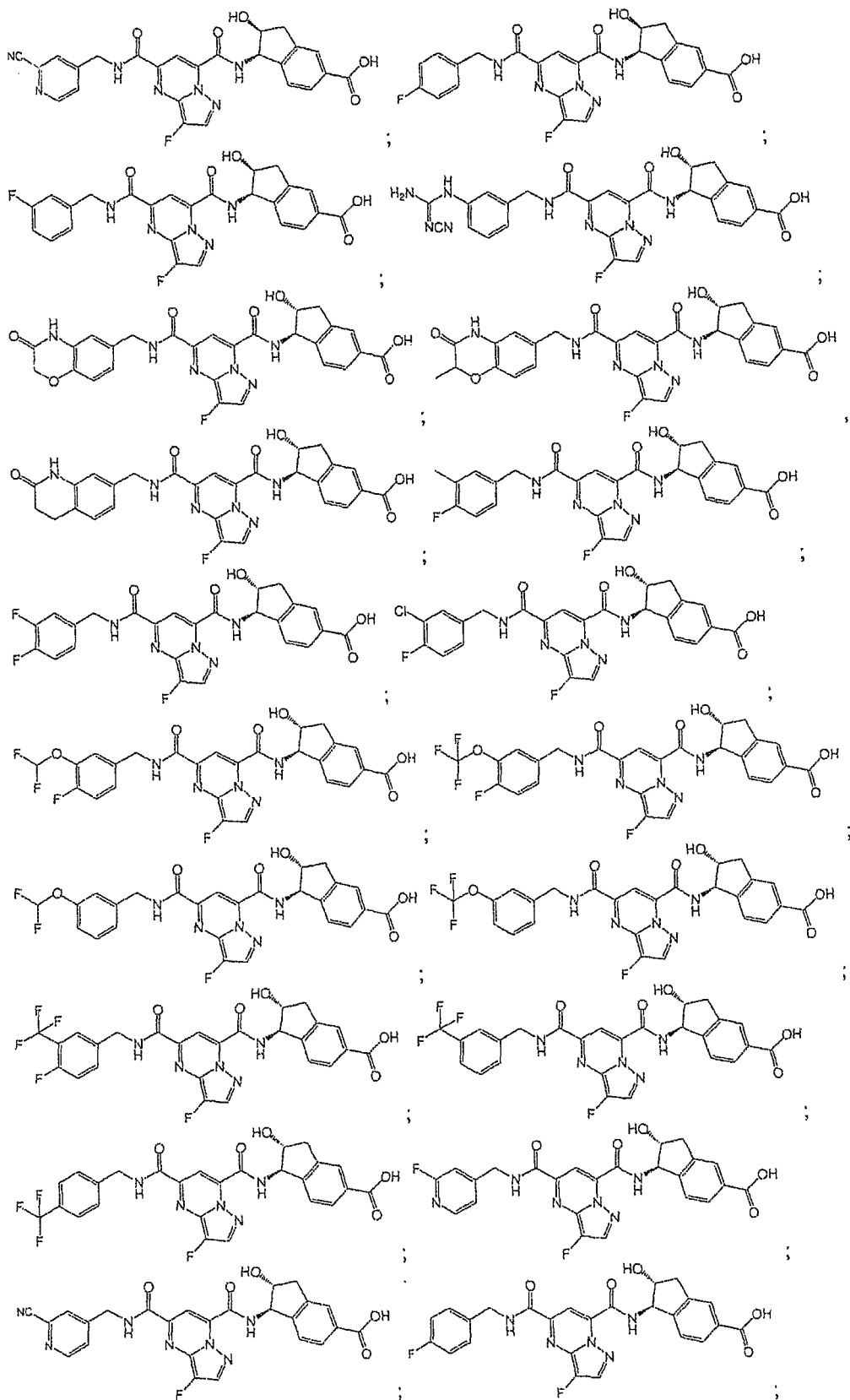


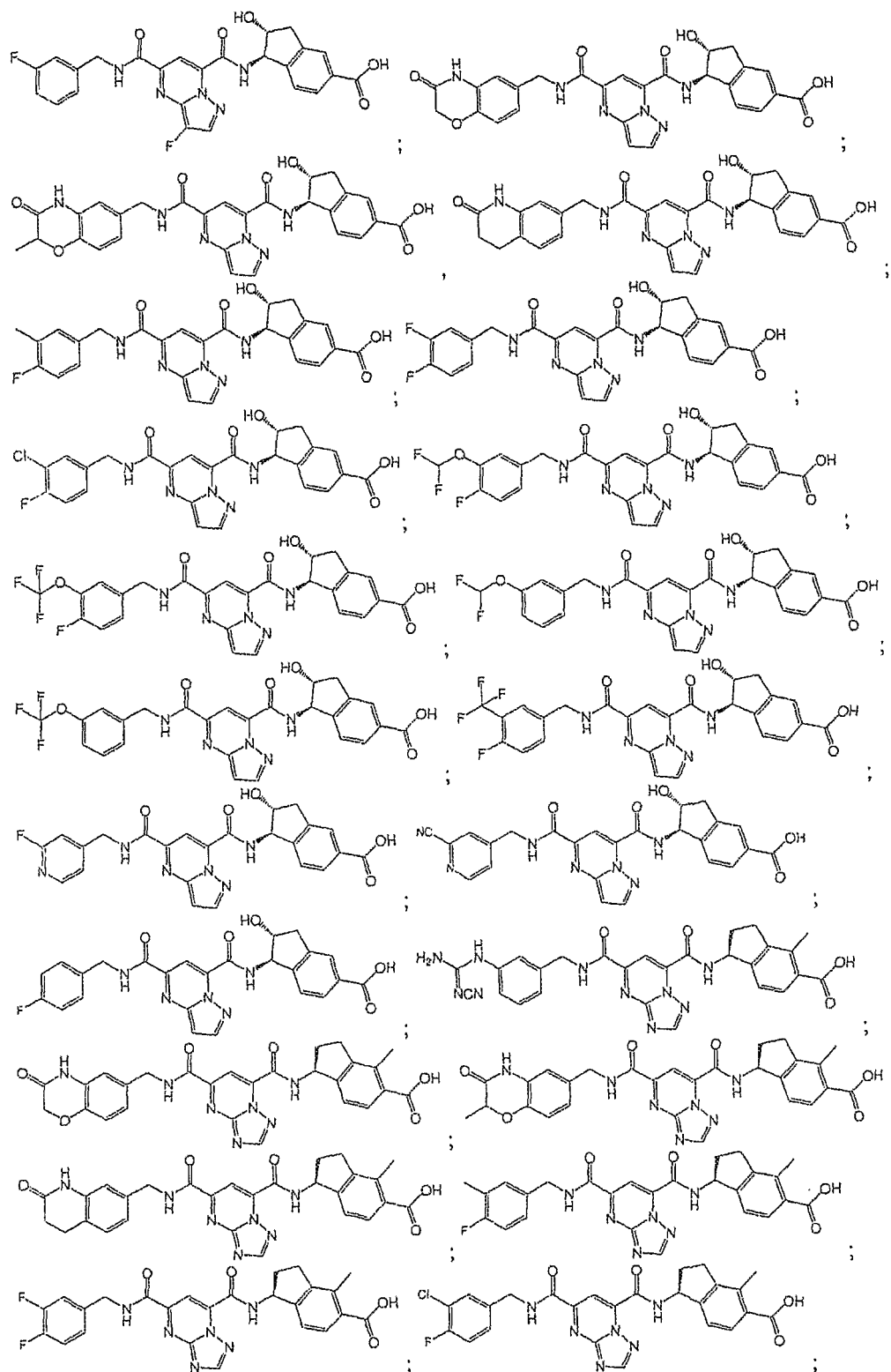


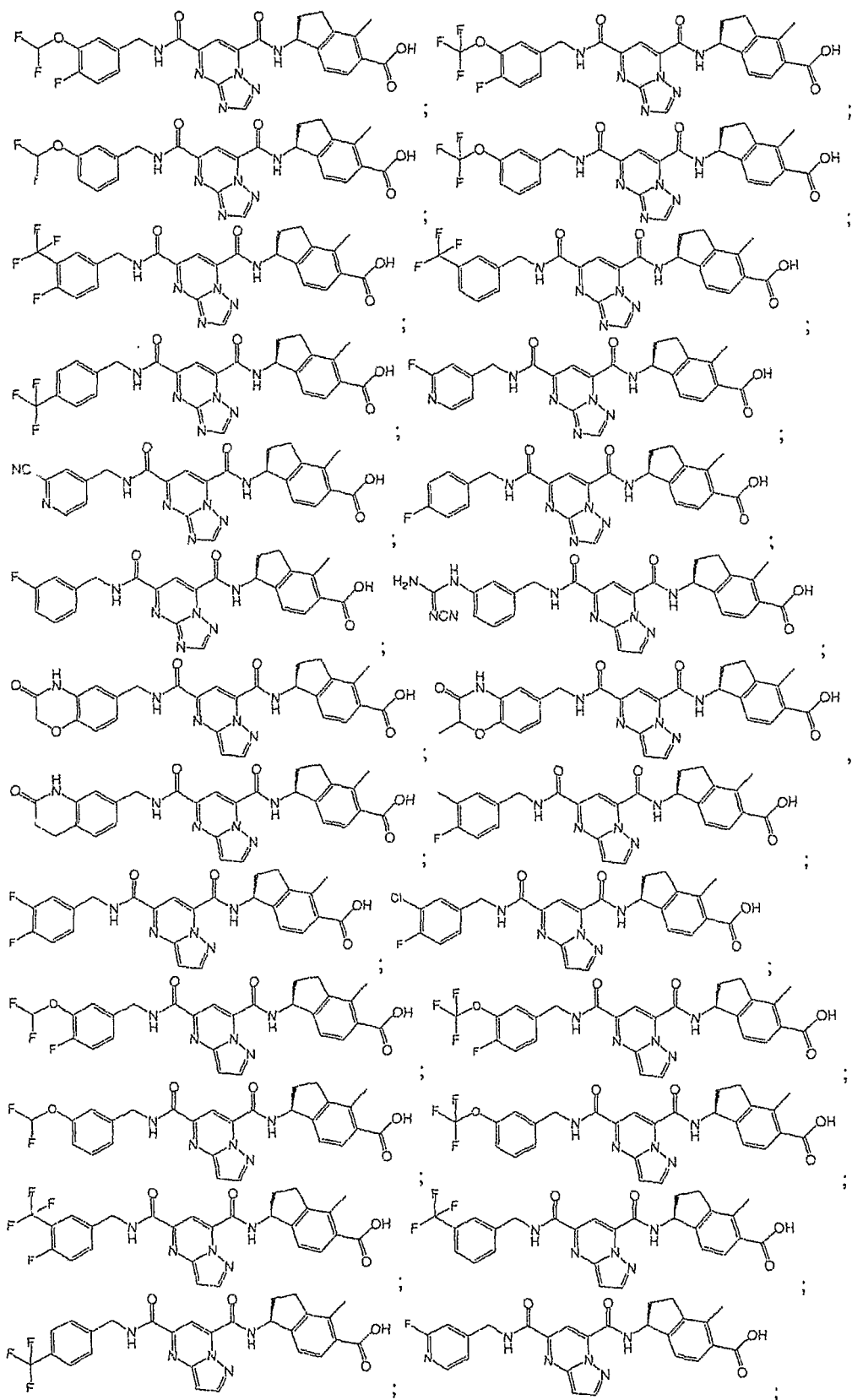


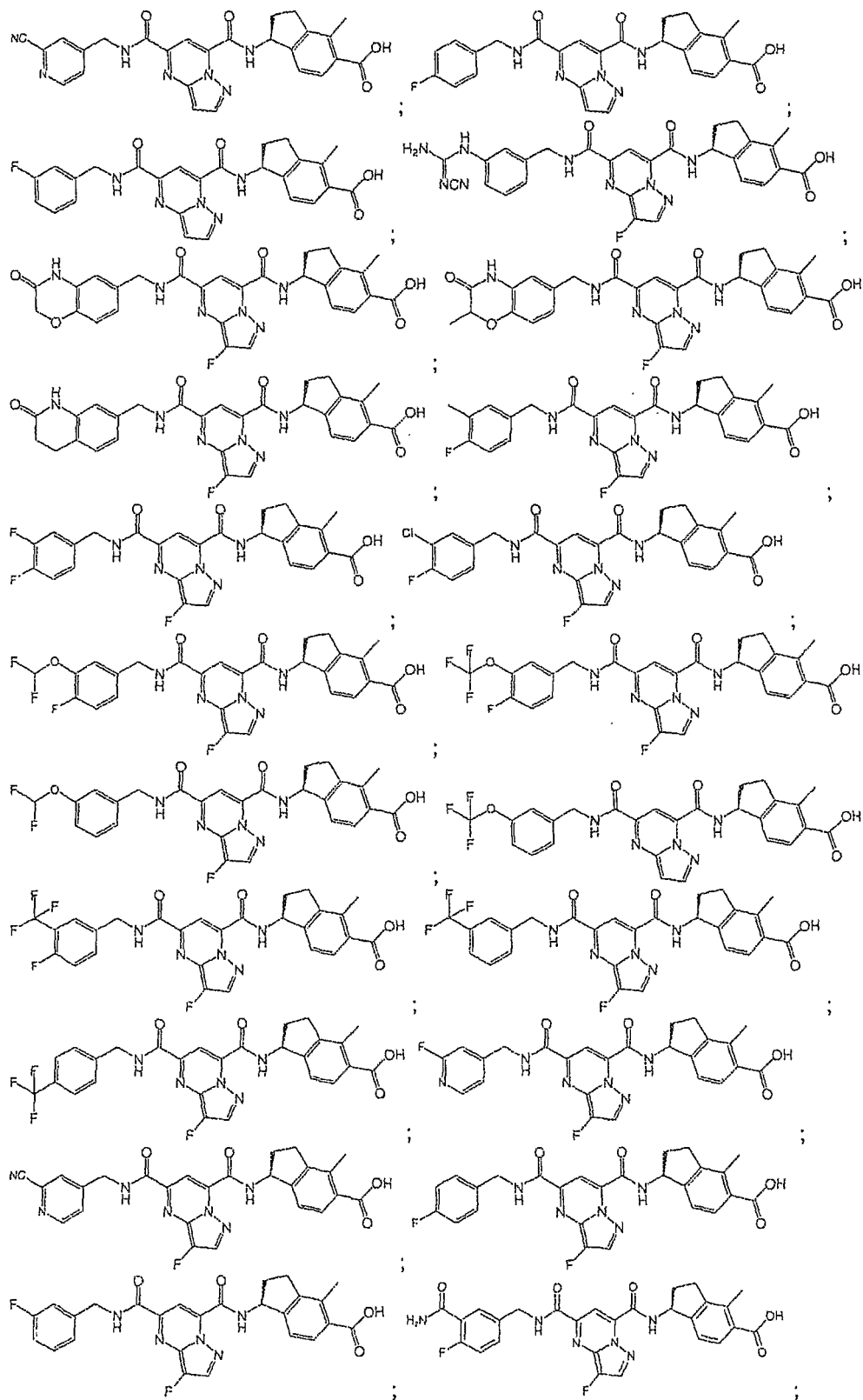


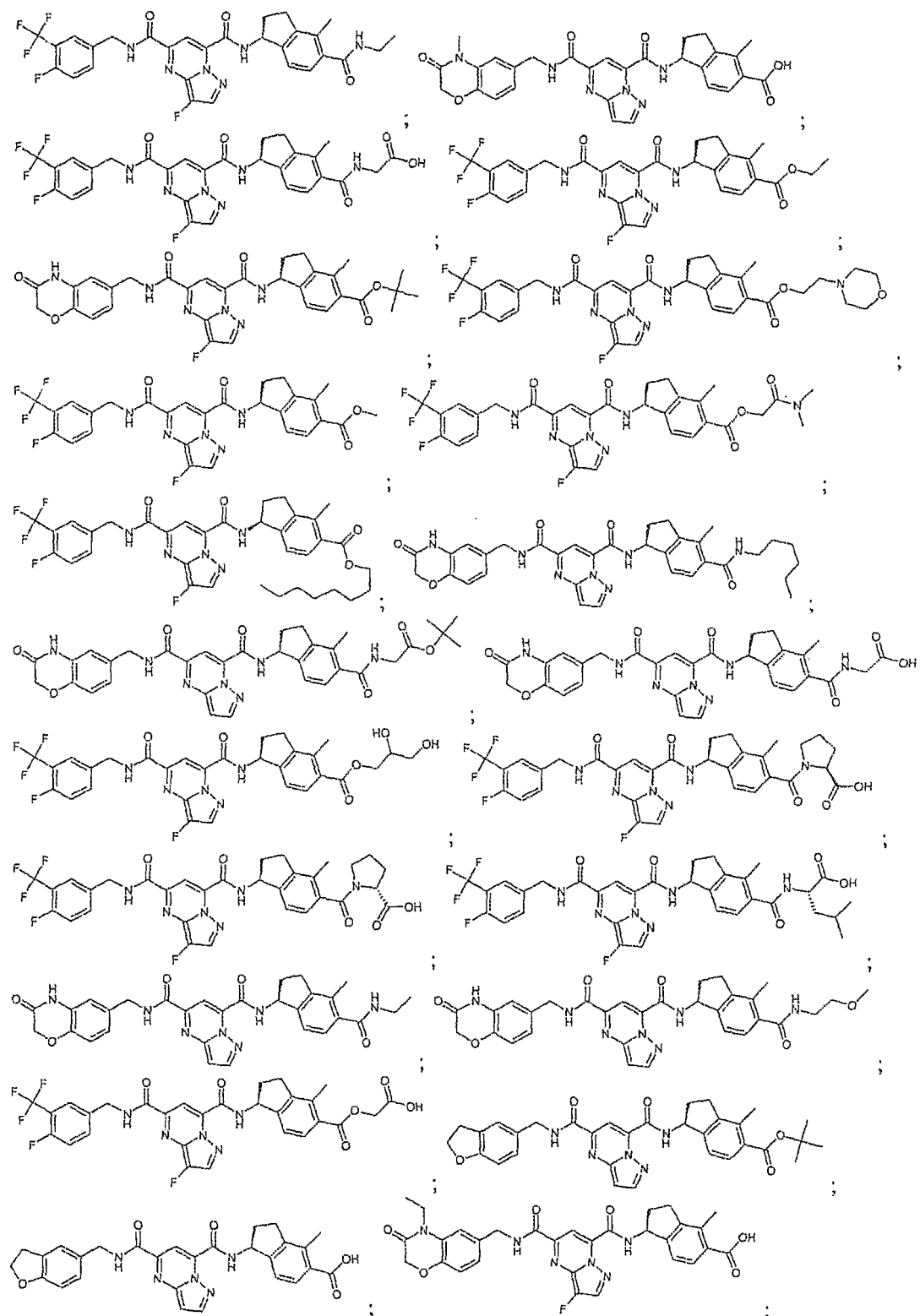


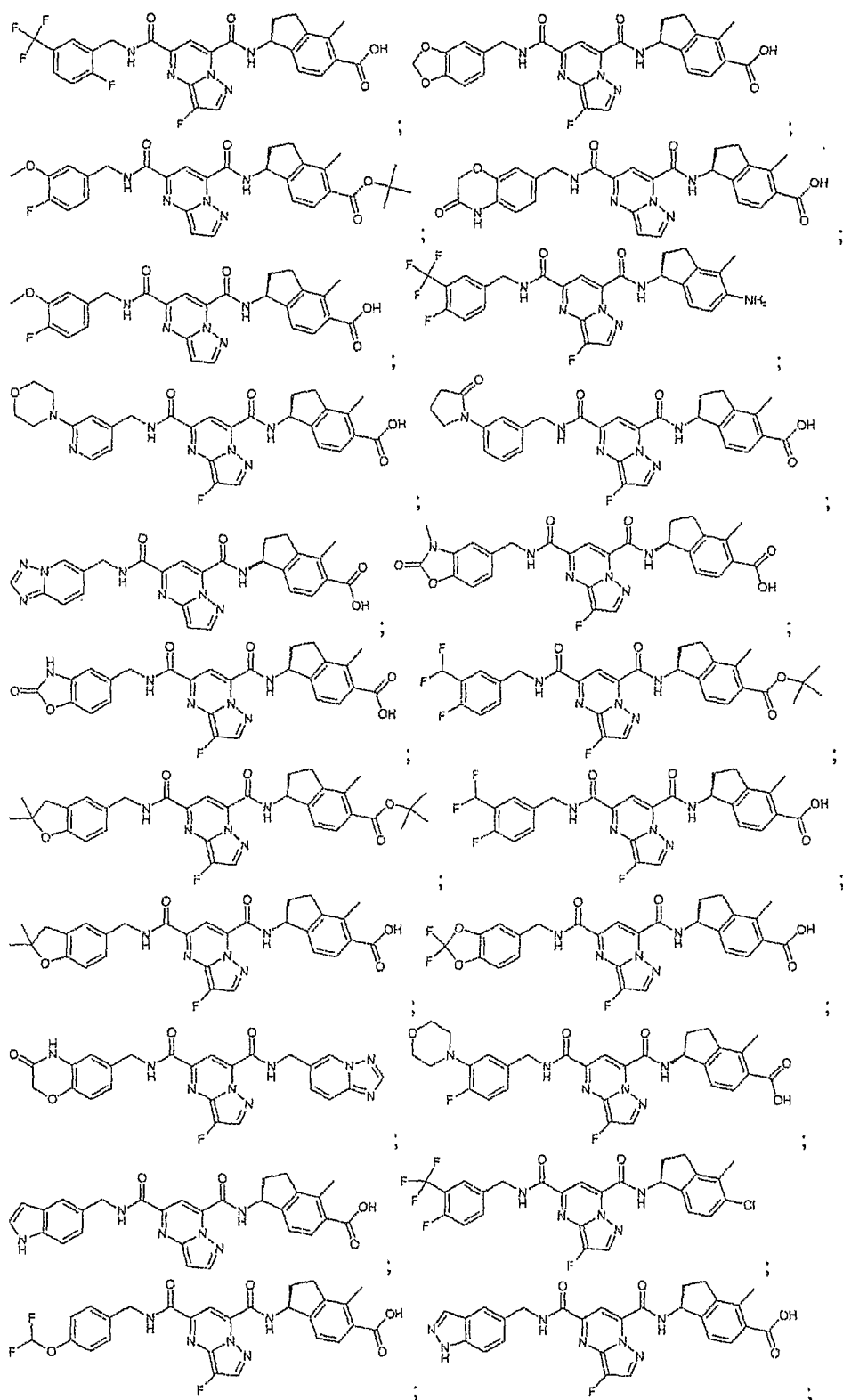










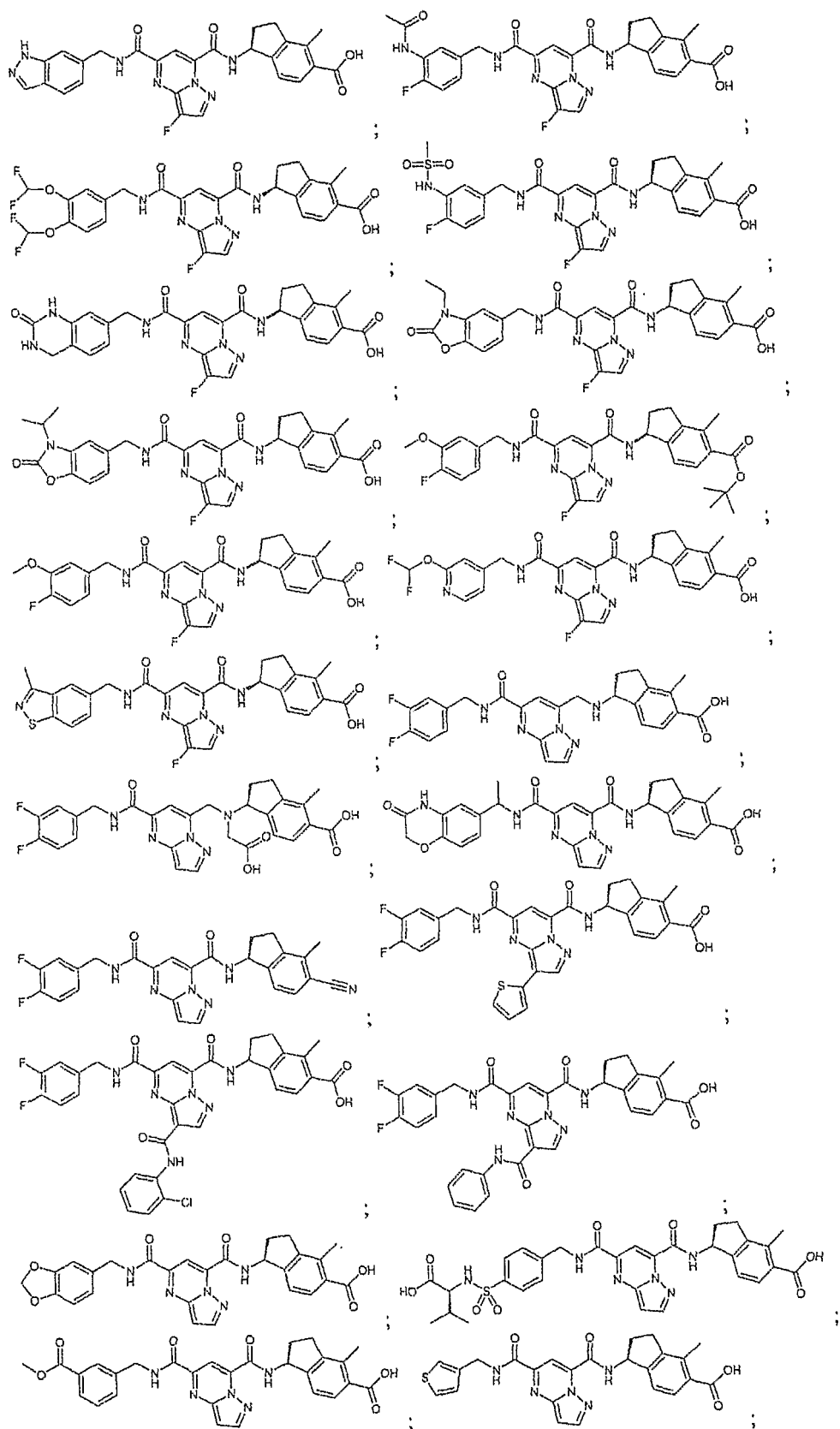


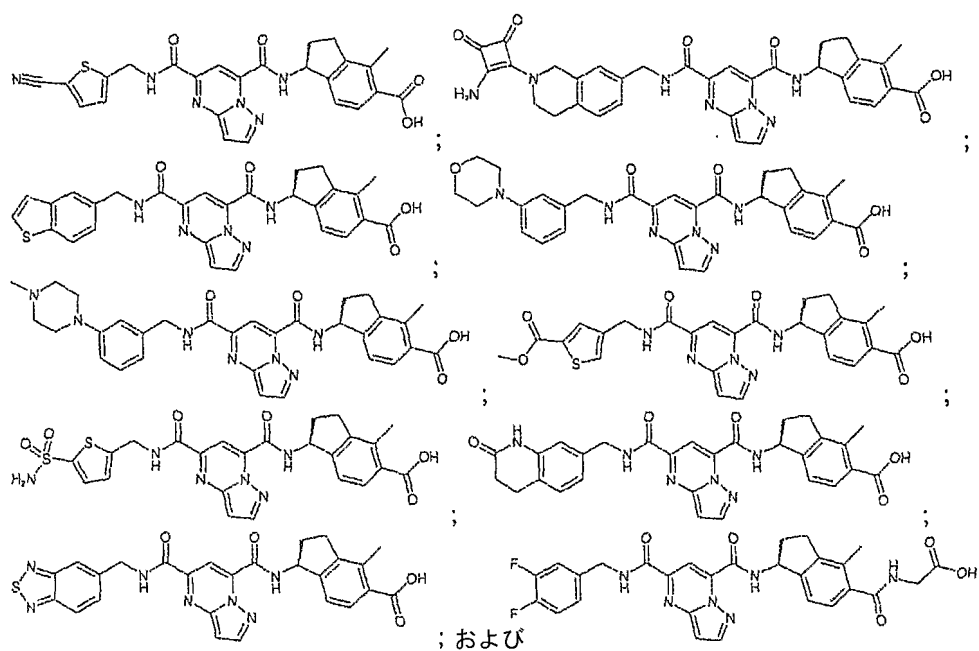
10

20

30

40



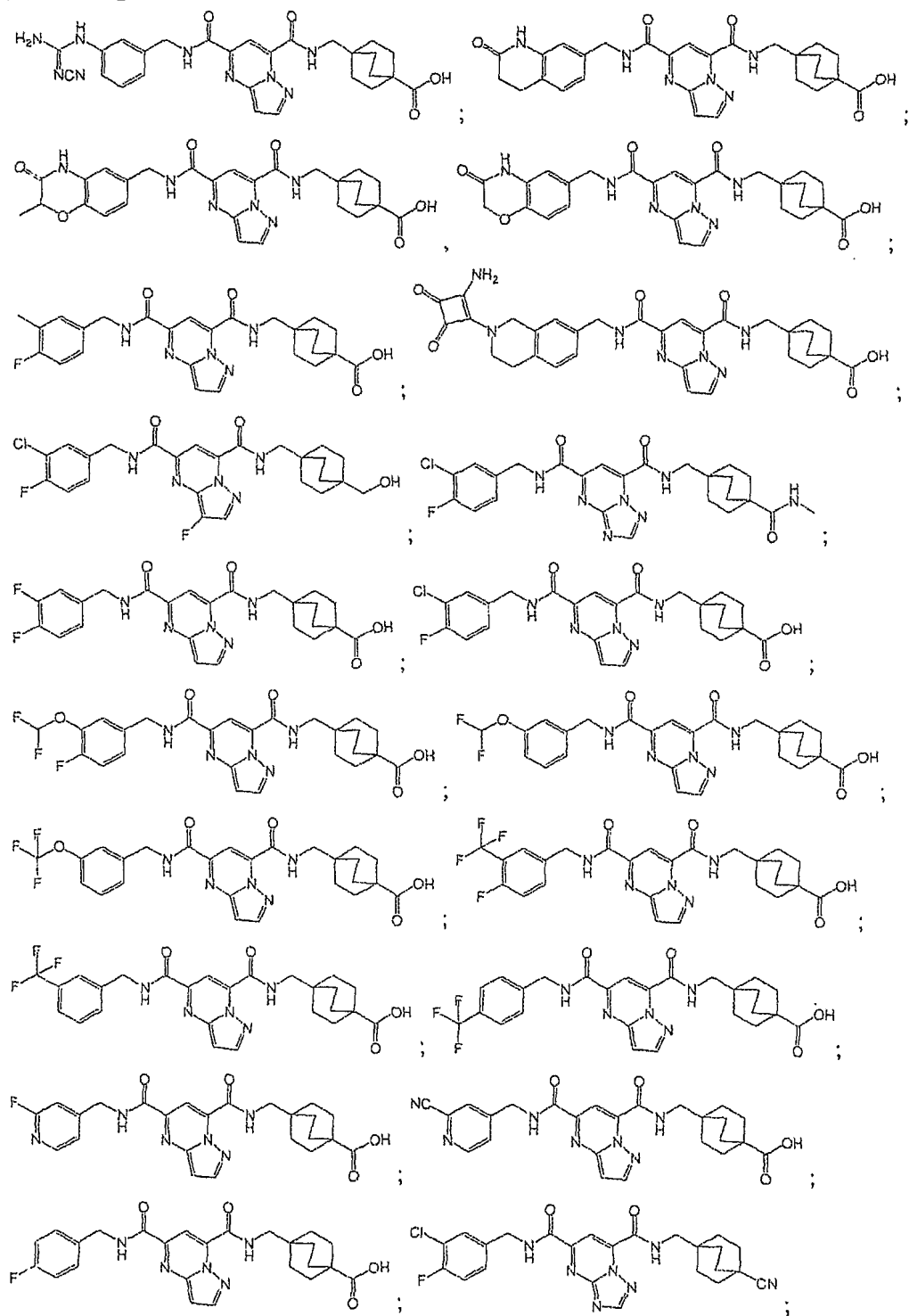


【請求項 95】

下記のものからなる群から選択される化合物または該化合物の製薬上許容される塩。

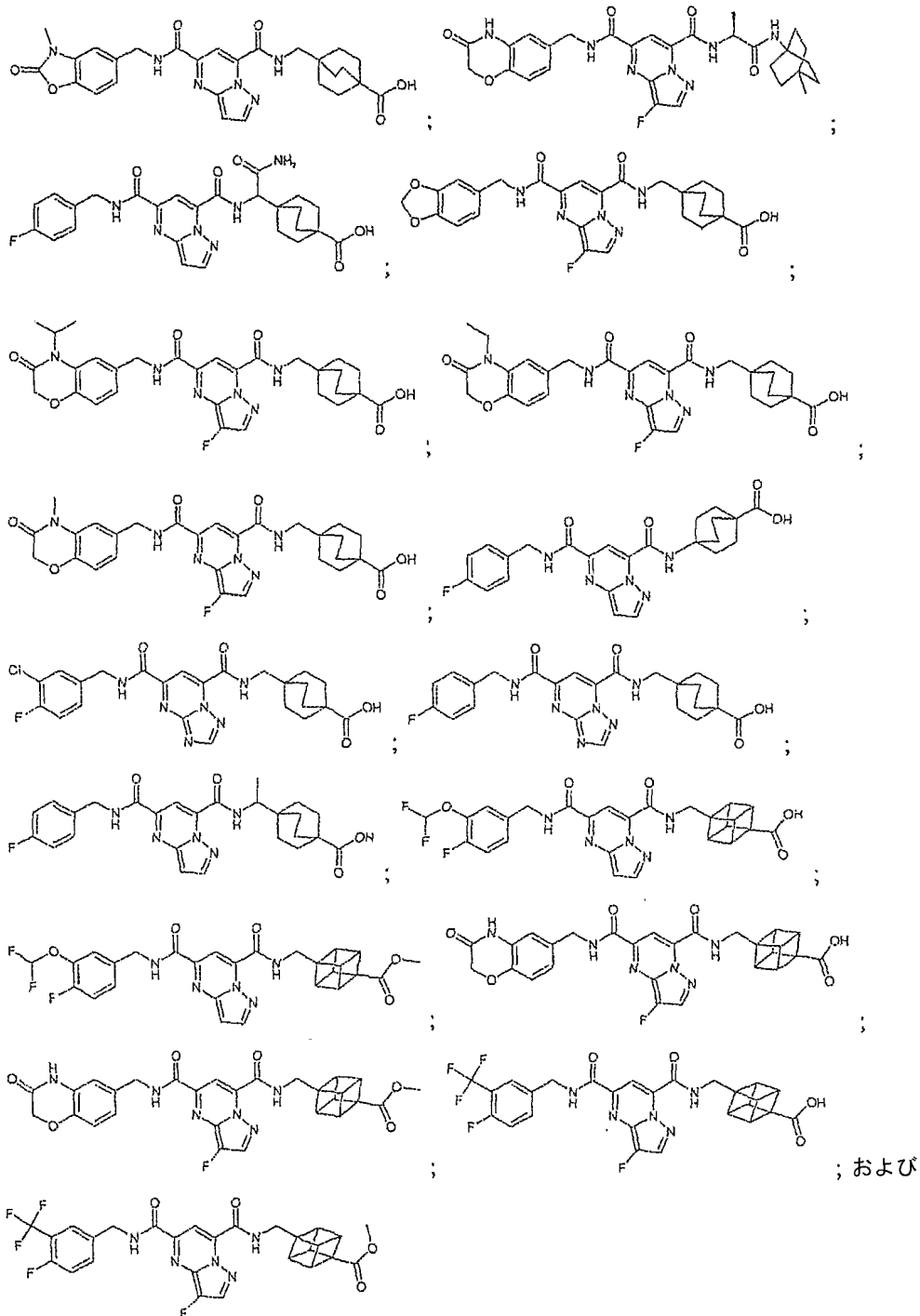
20

【化 5 7 3】









10

20

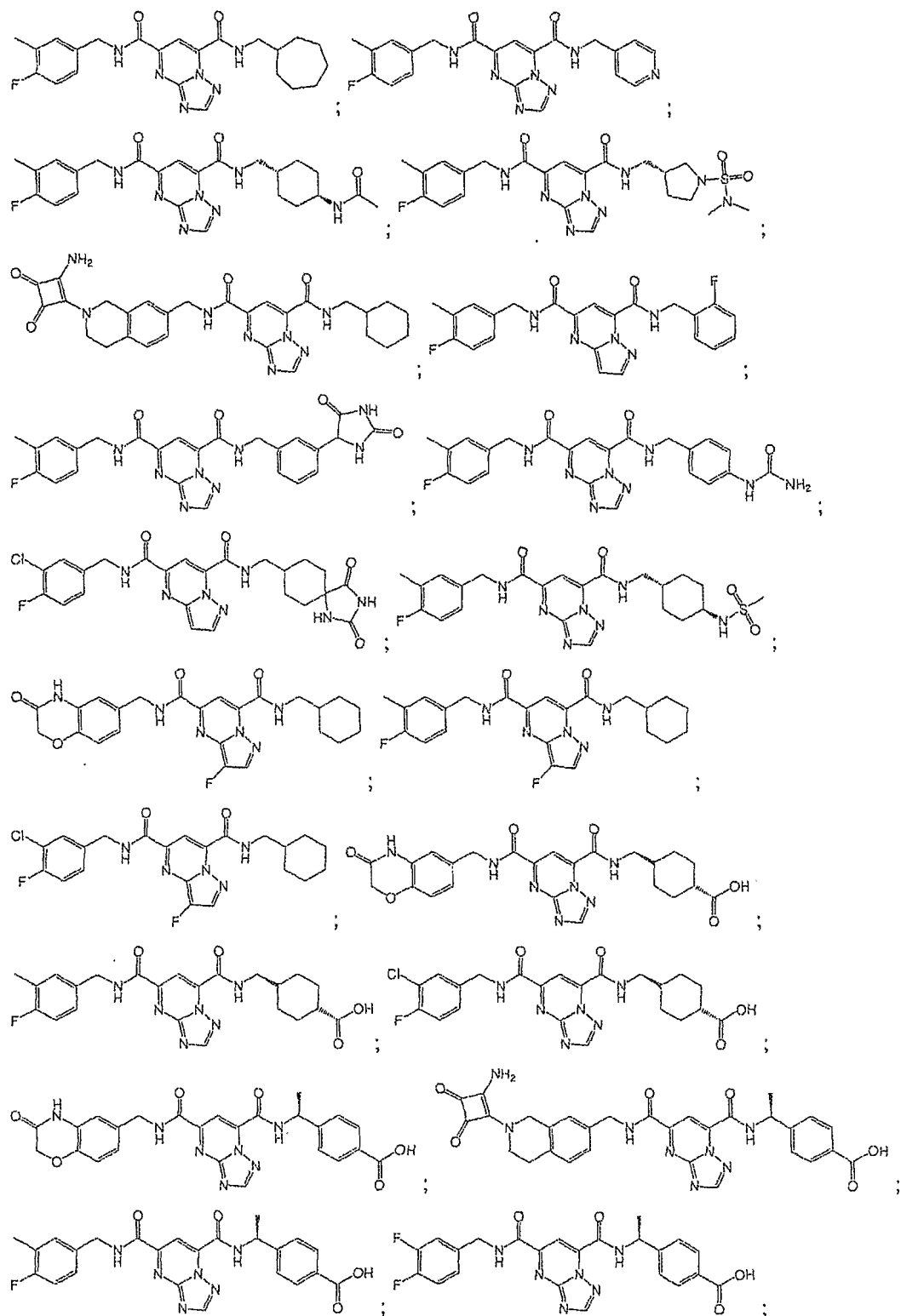
30

; および

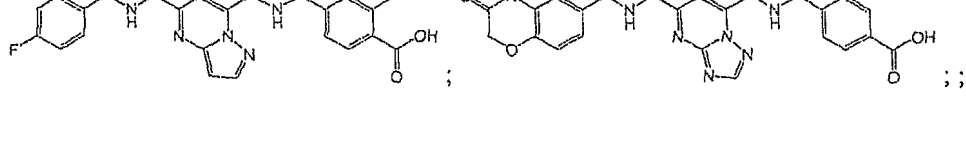
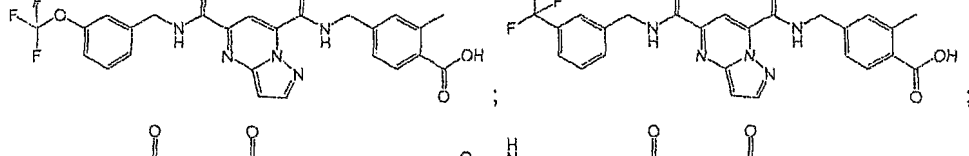
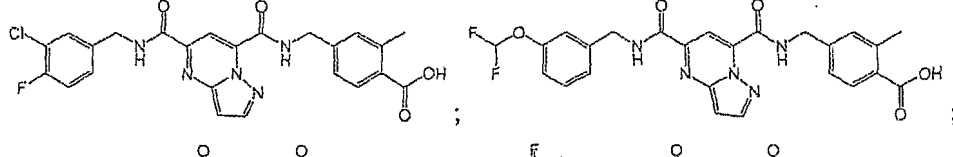
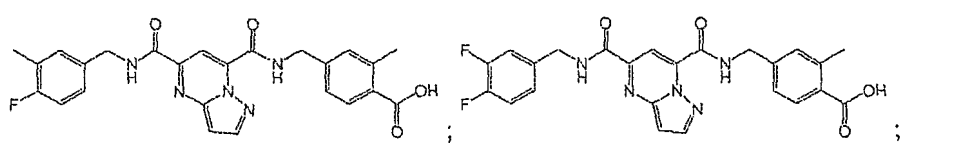
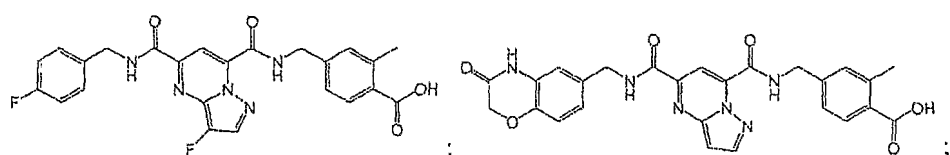
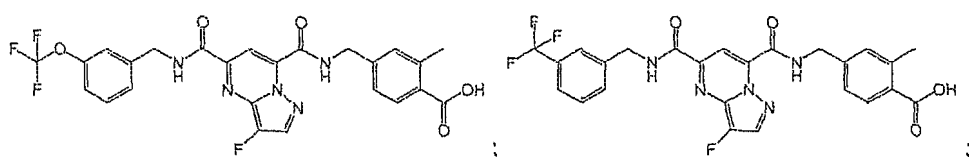
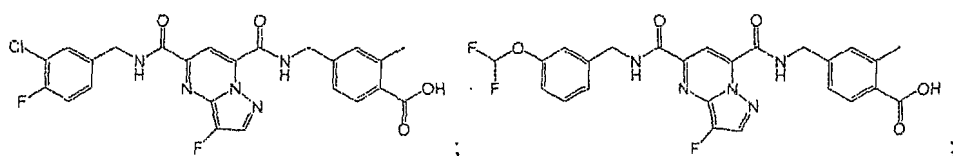
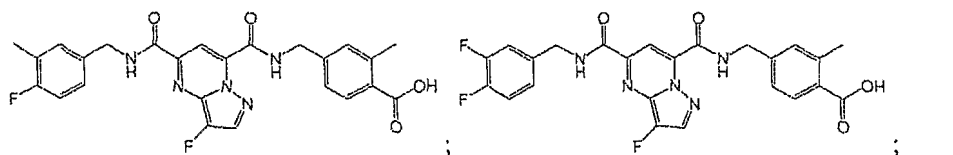
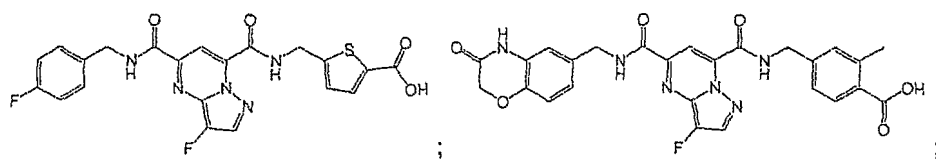
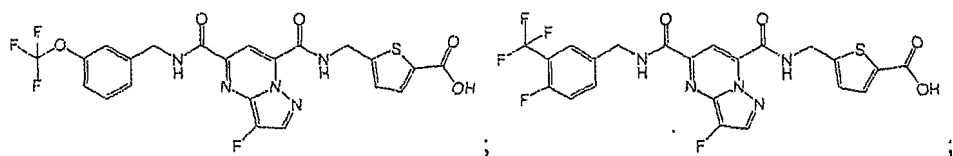
【請求項 96】

下記のものからなる群から選択される化合物または該化合物の製薬上許容される塩。

【化 5 7 4】





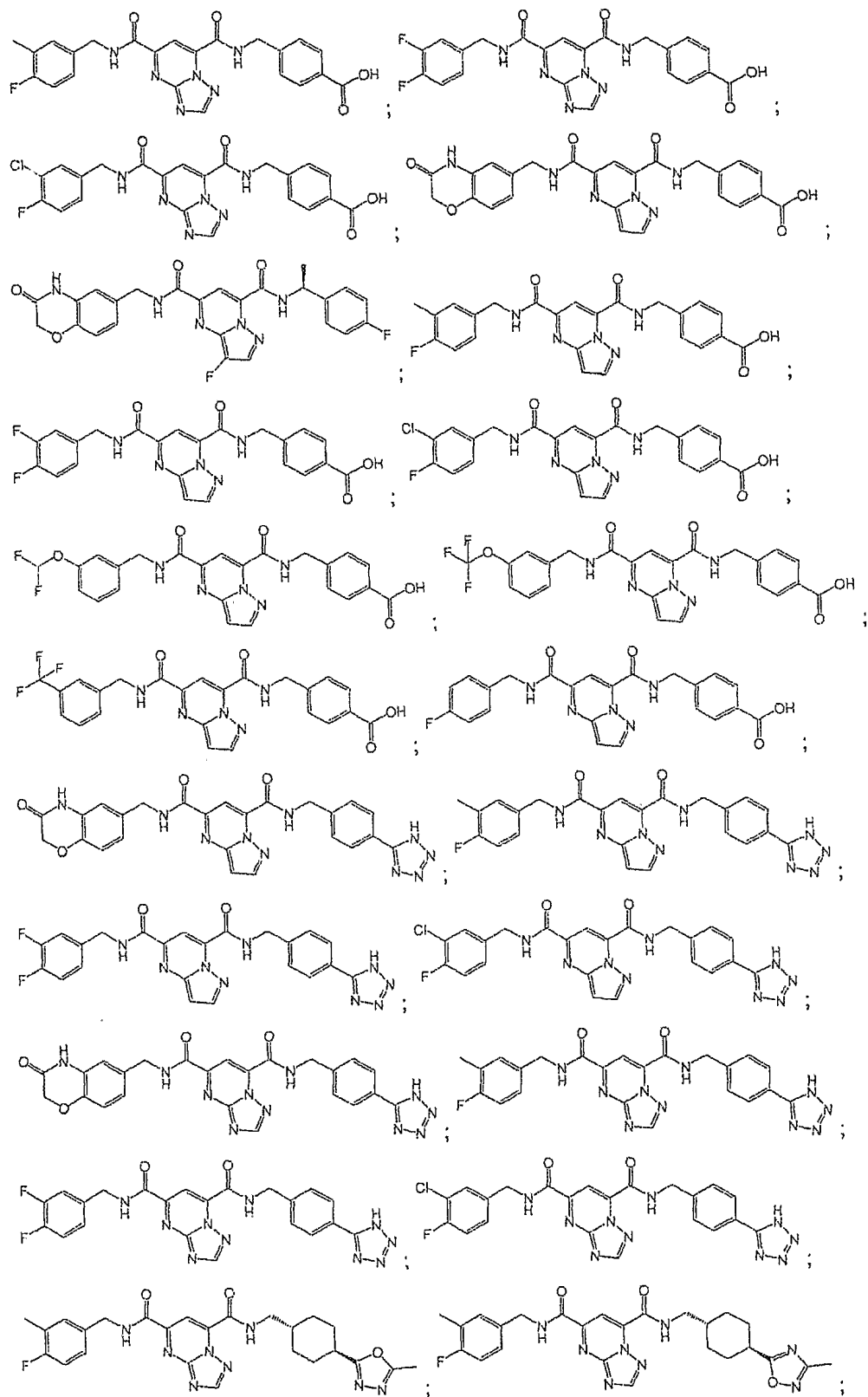


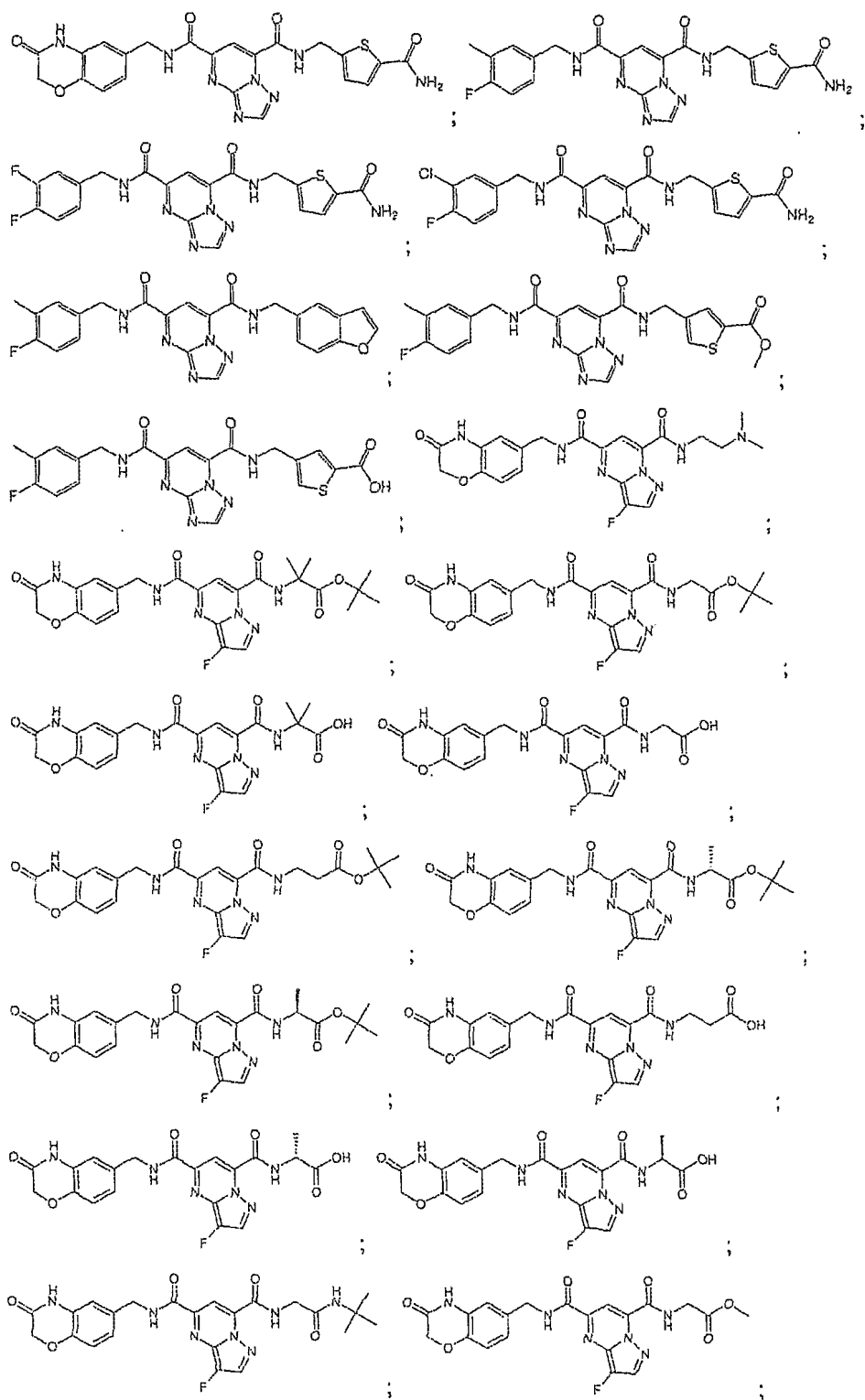
10

20

30

40



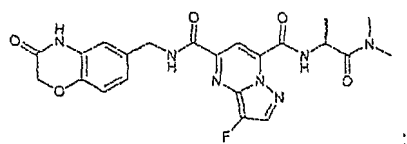


10

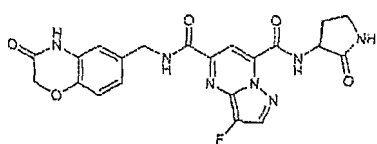
20

30

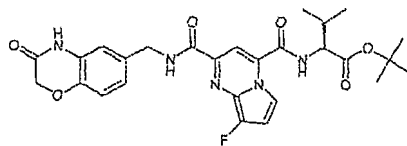
40



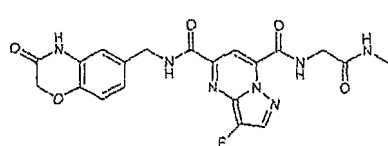
;



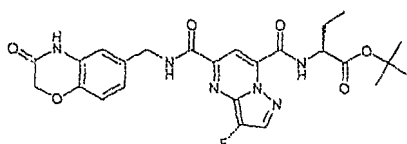
;



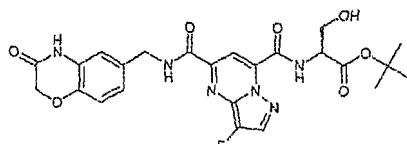
;



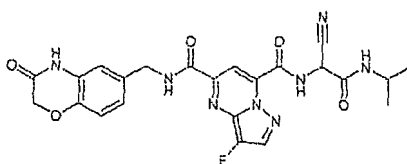
;



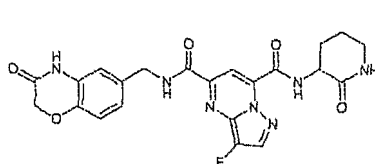
;



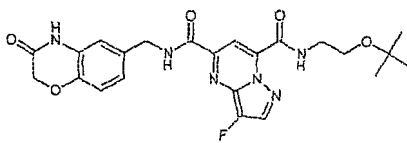
;



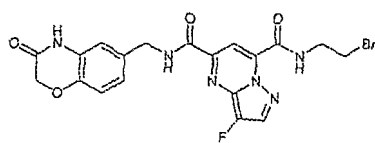
;



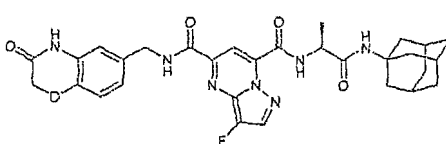
;



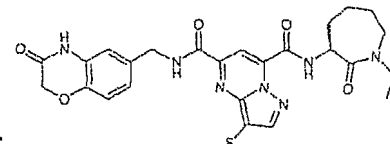
;



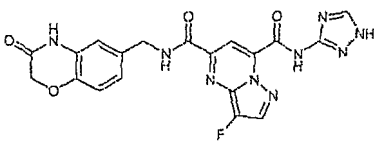
;



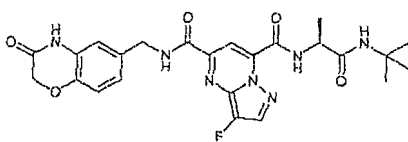
;



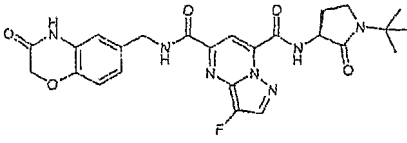
;



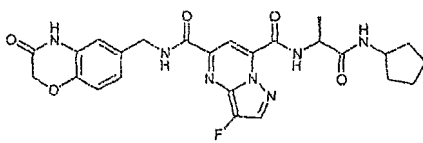
;



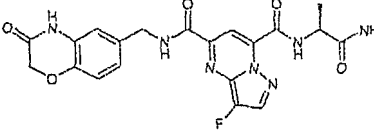
;



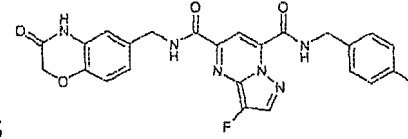
;



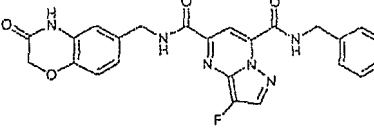
;



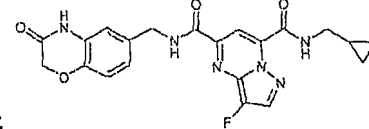
;



;



;



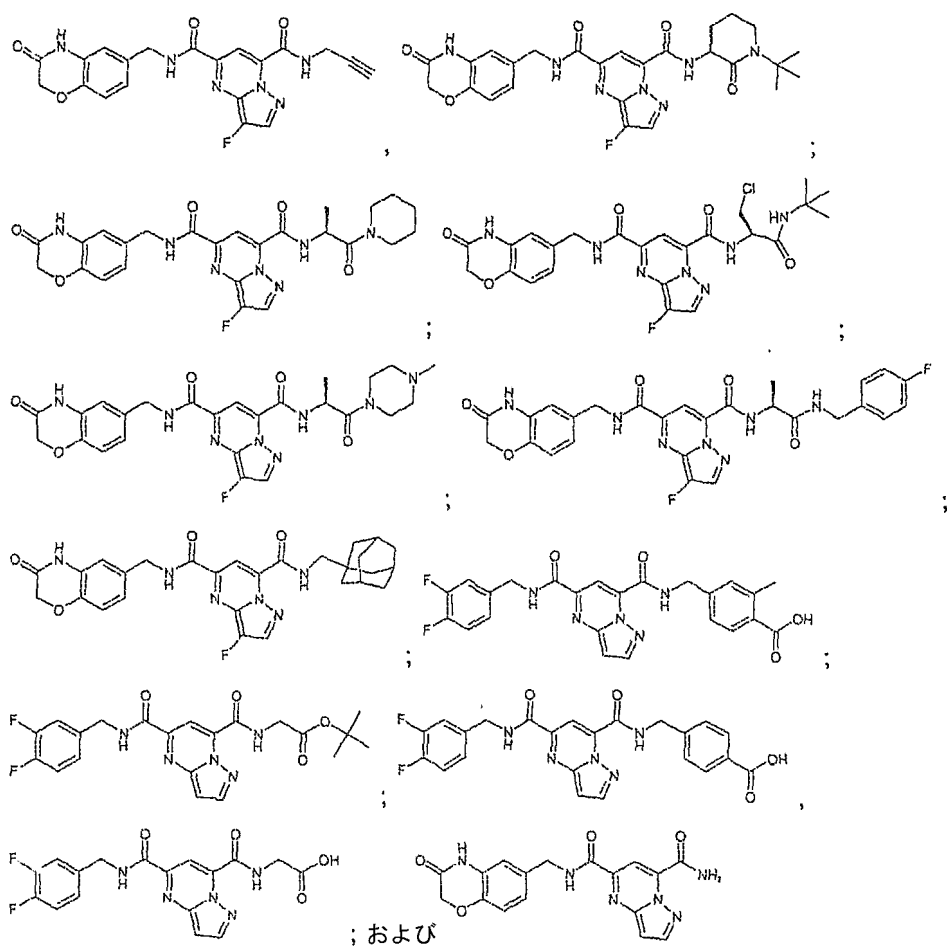
;

10

20

30

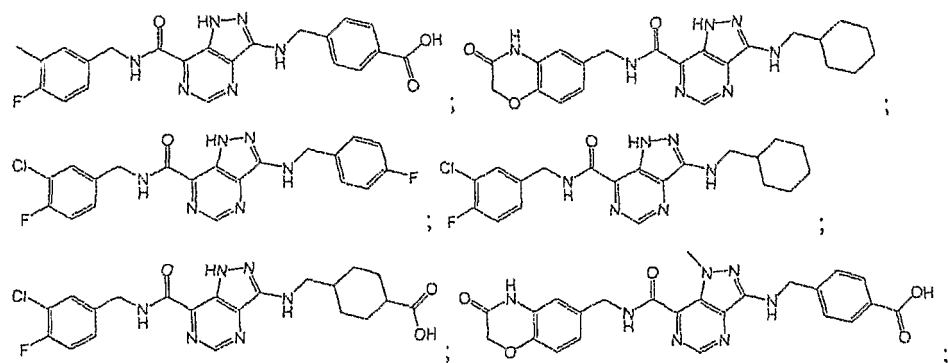
40



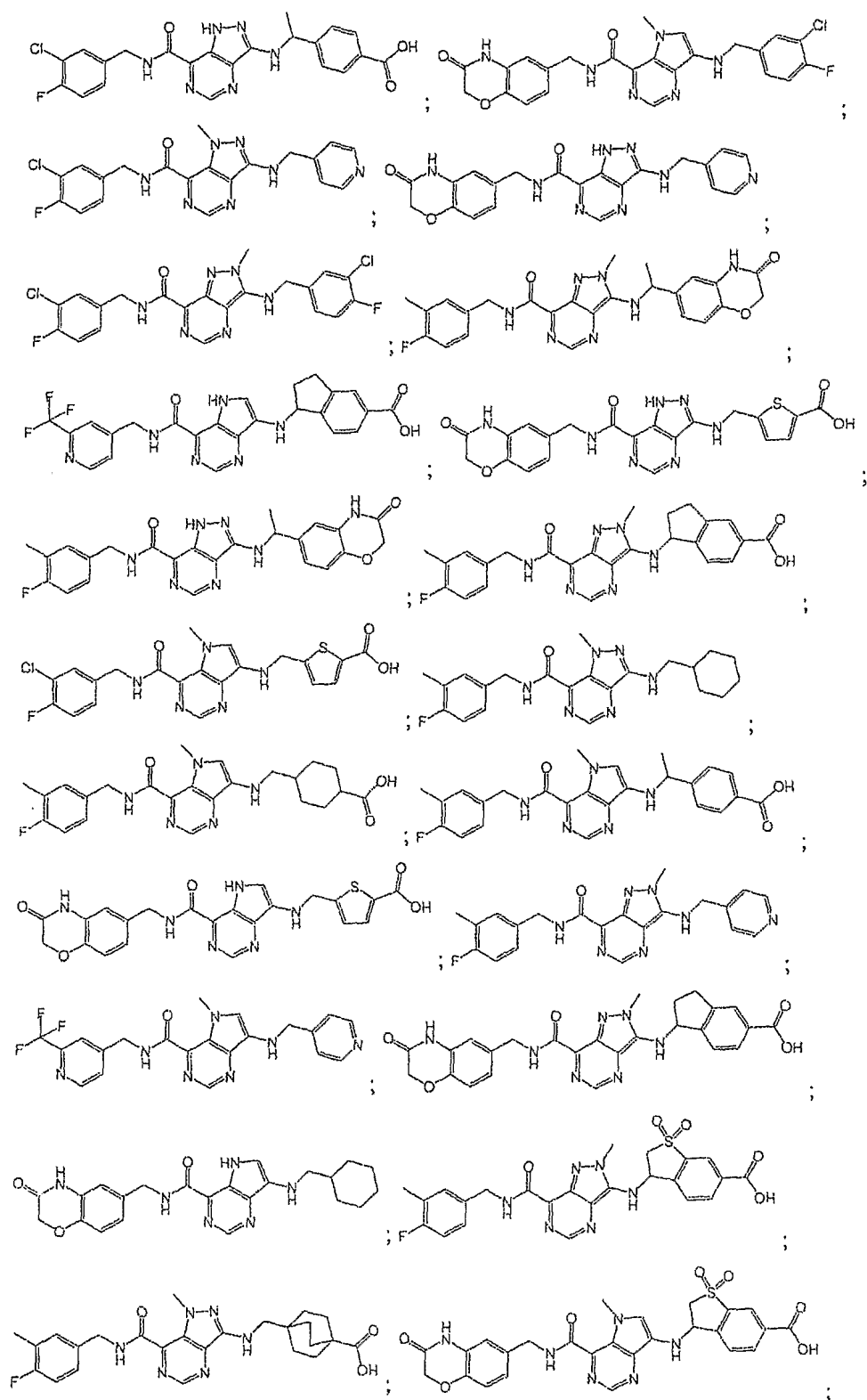
【請求項 97】

下記のものからなる群から選択される化合物または該化合物の製薬上許容される塩。

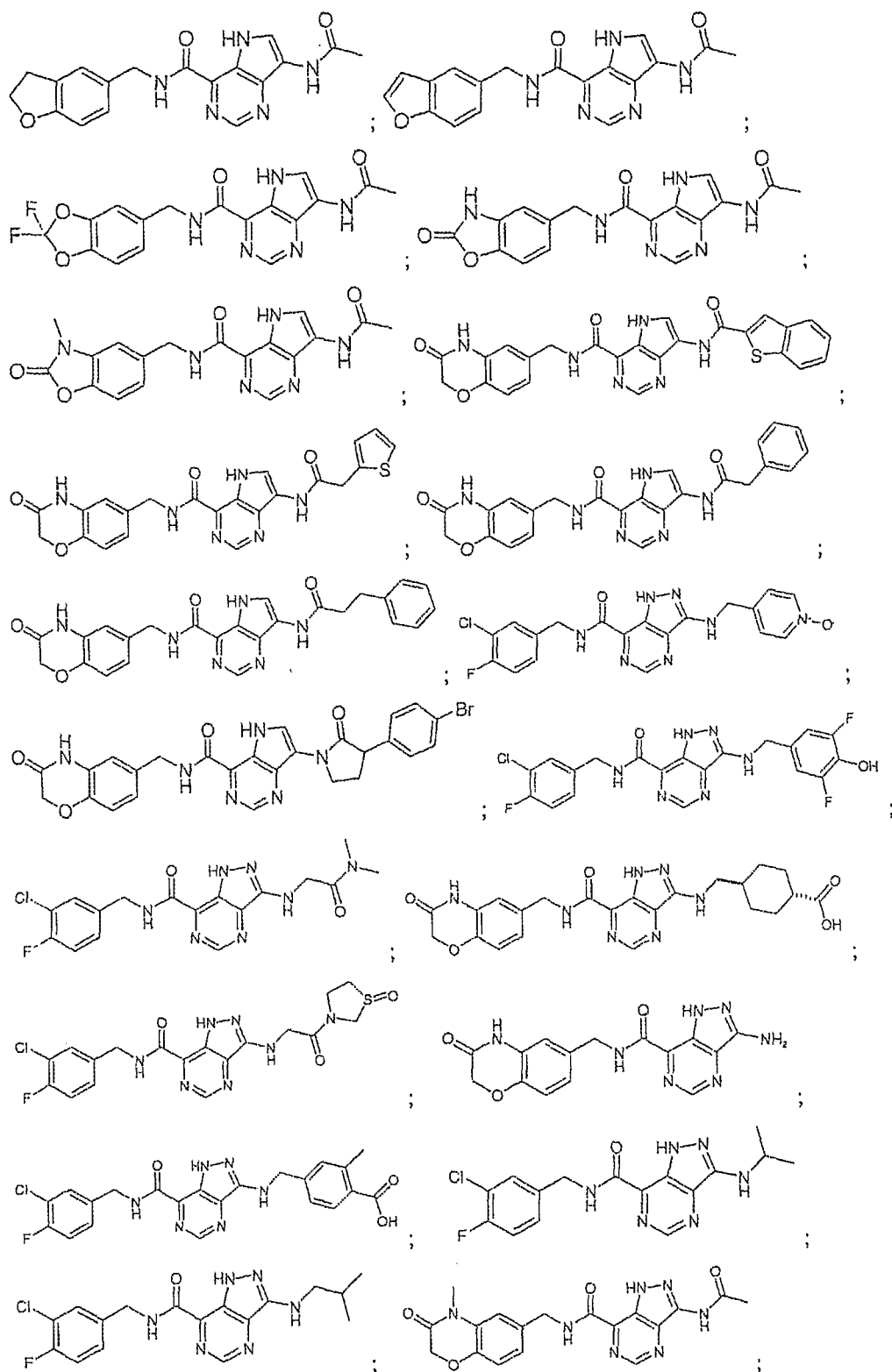
【化 5 7 5】









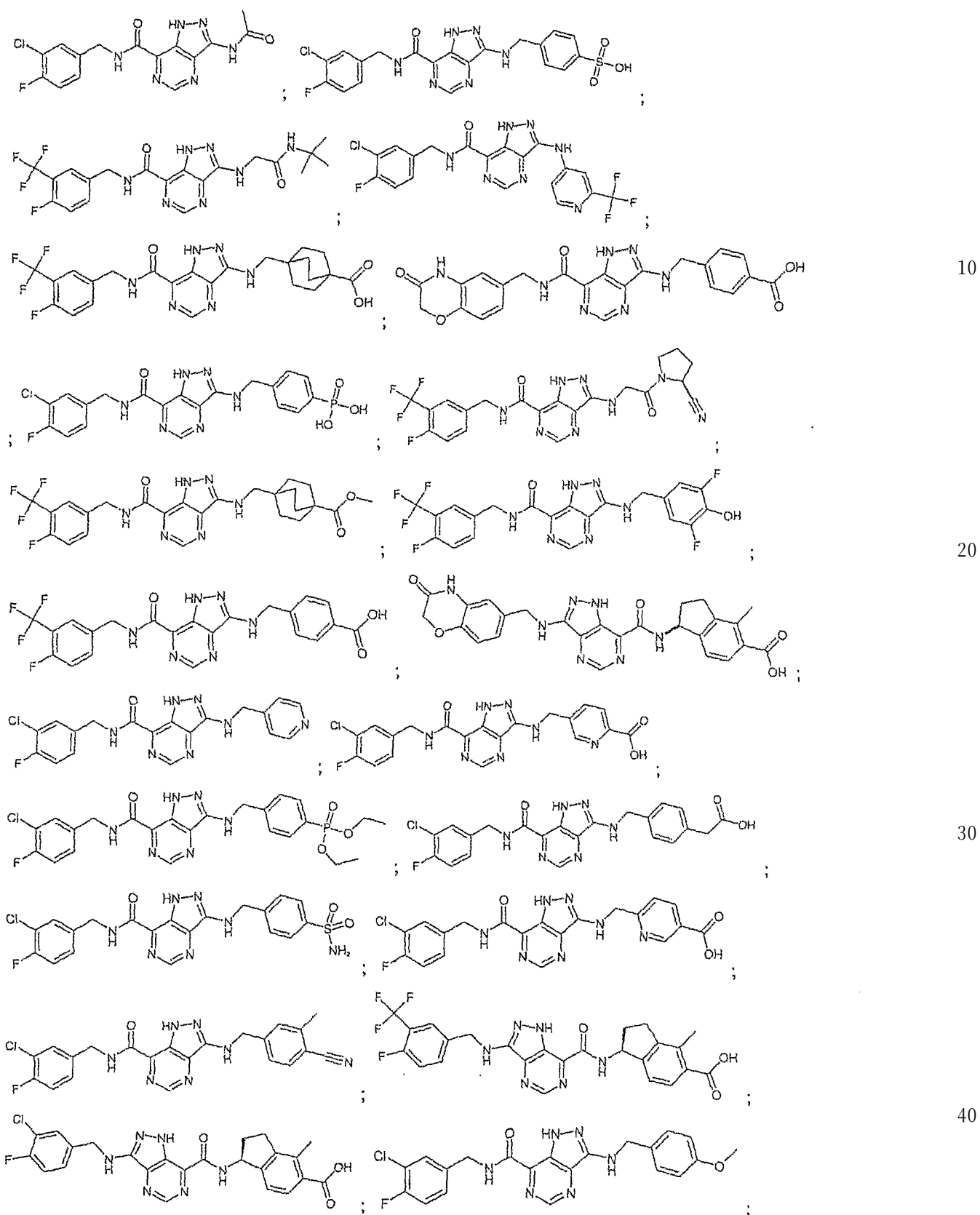


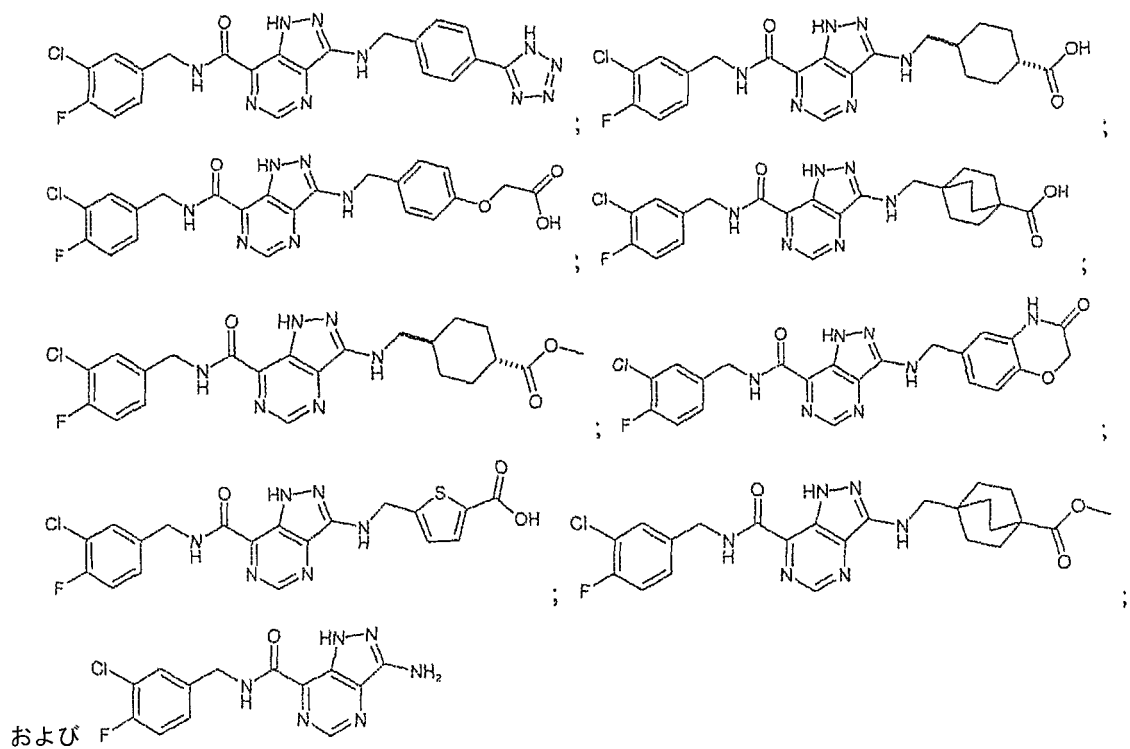
10

20

30

40





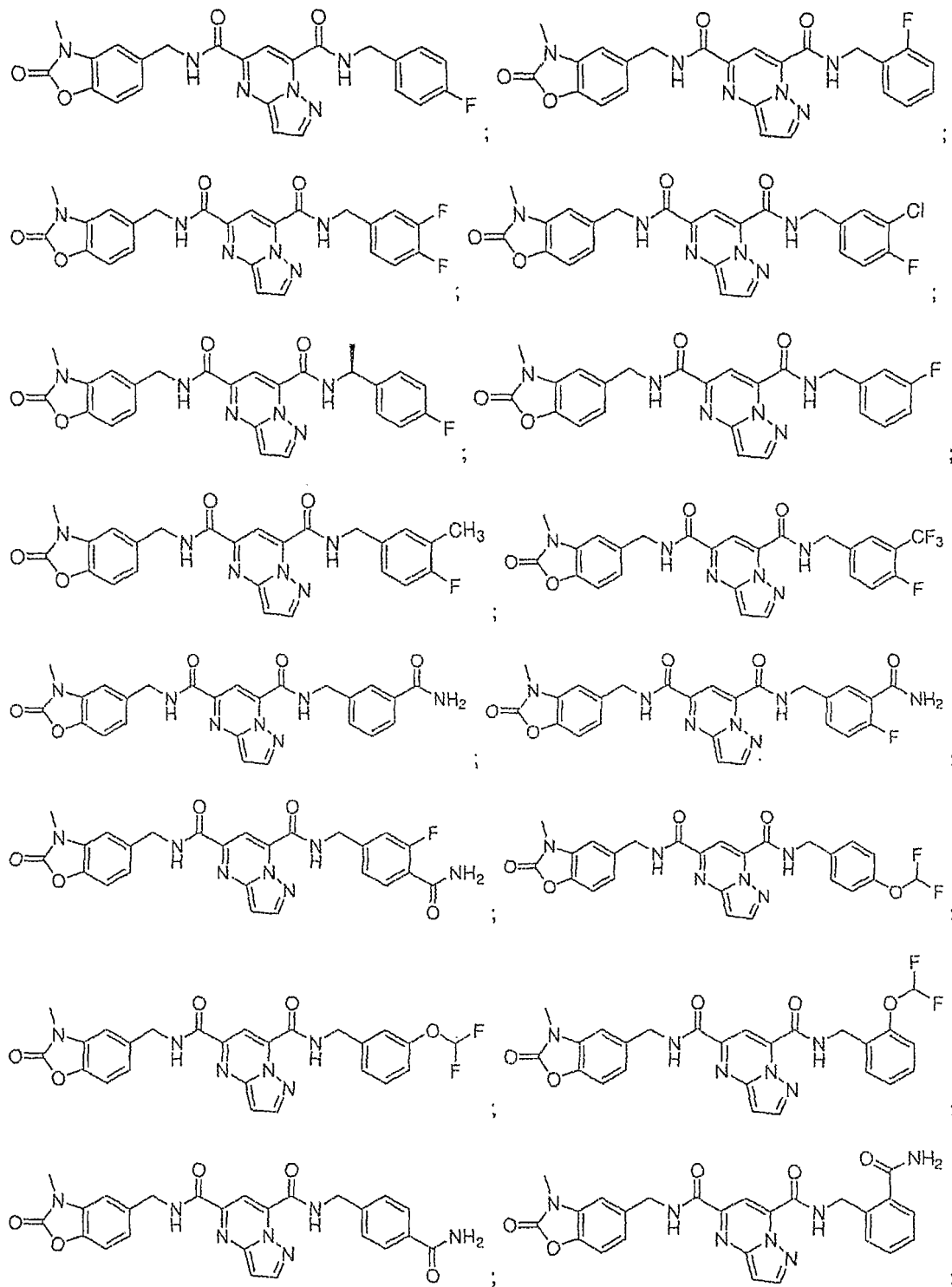
10

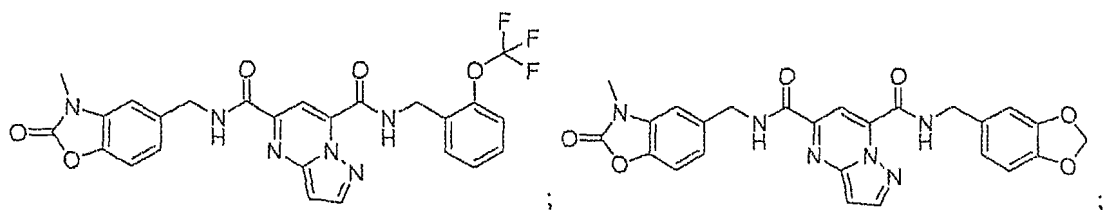
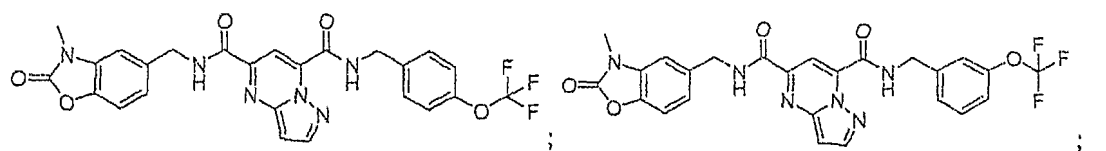
20

【請求項 98】

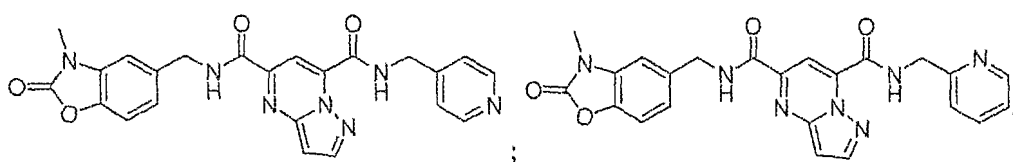
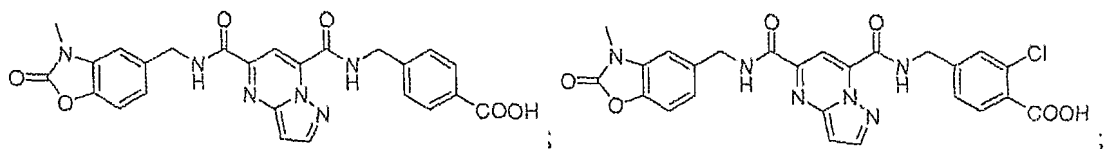
下記のものからなる群から選択される化合物または該化合物の製薬上許容される塩。

【化 5 7 6】

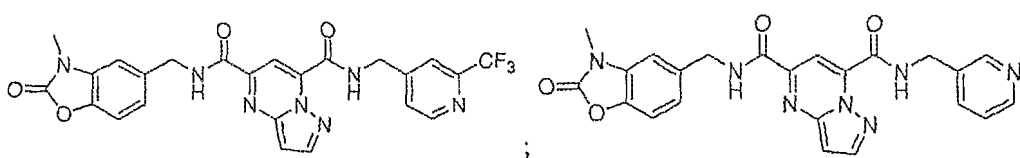
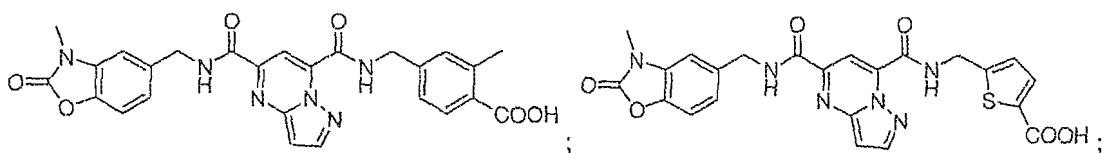
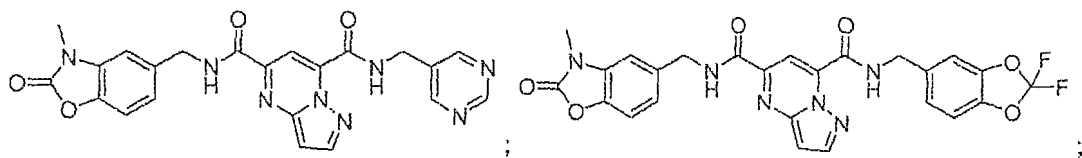




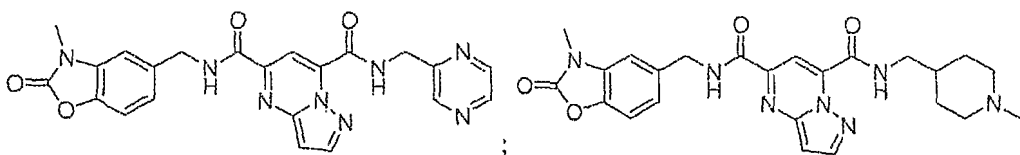
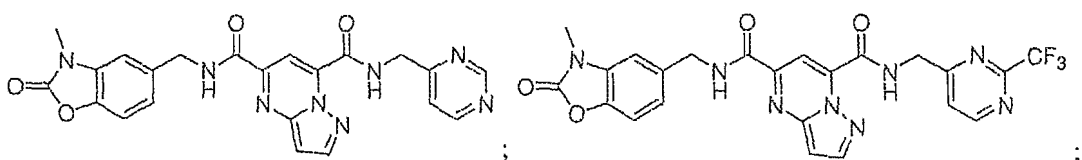
10



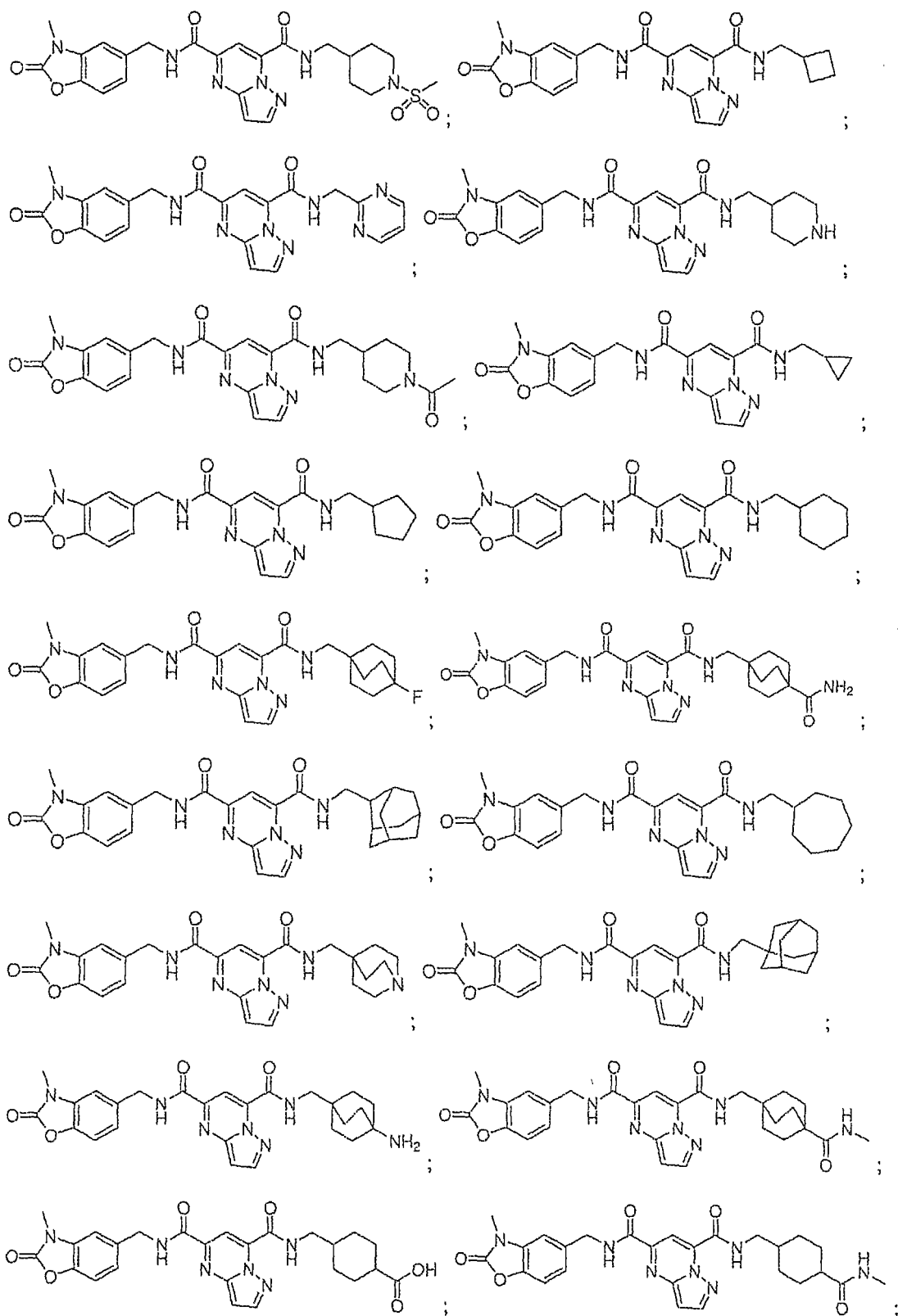
20



30



40

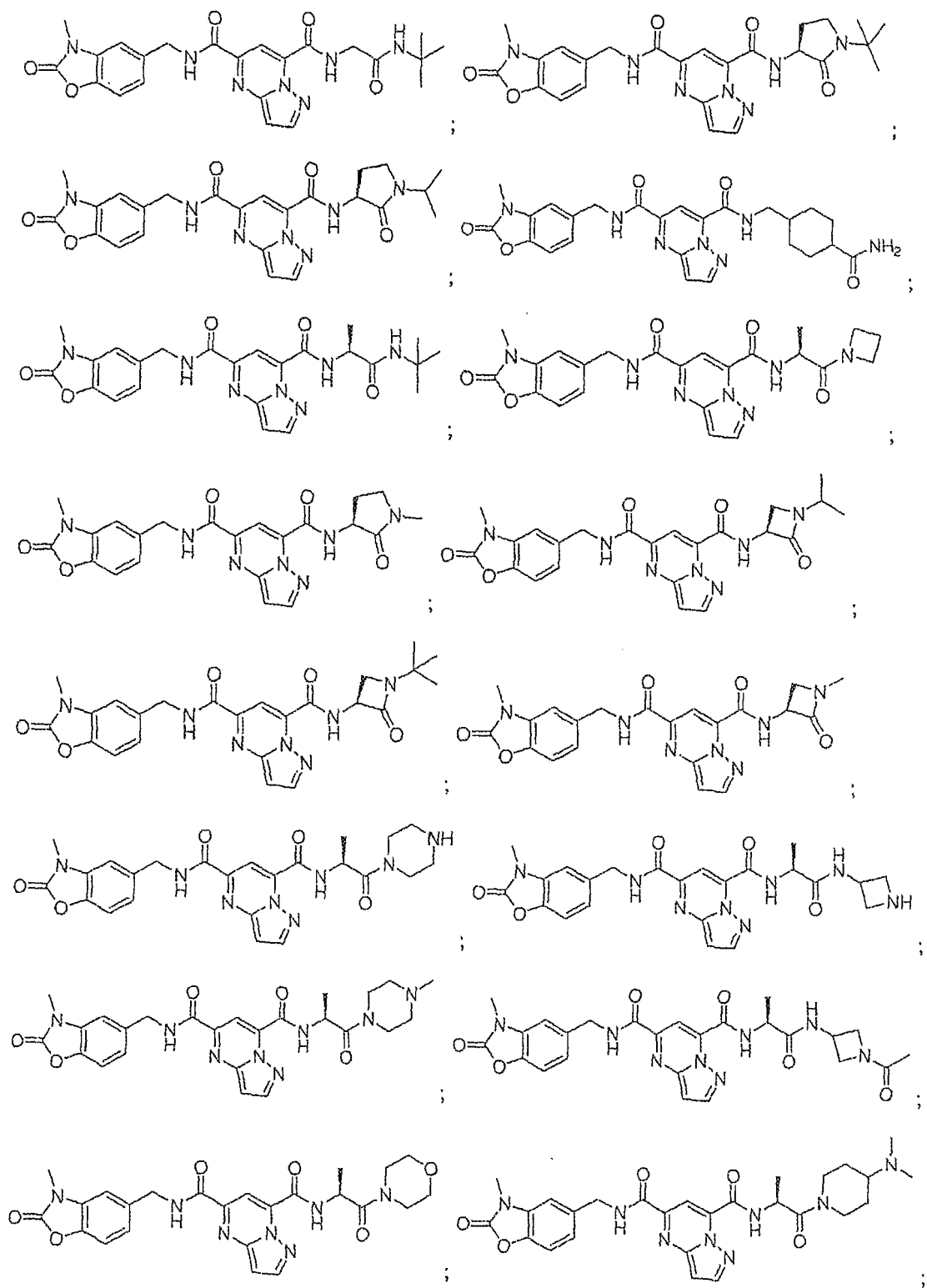


10

20

30

40

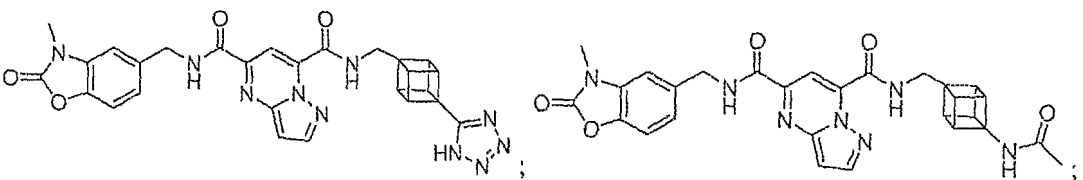
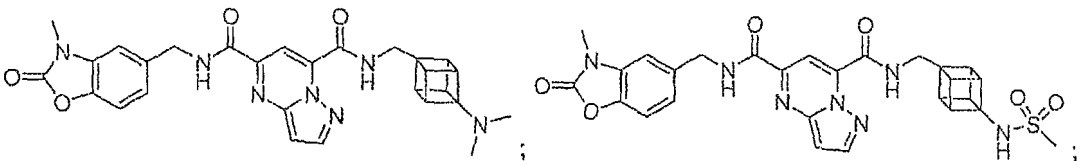
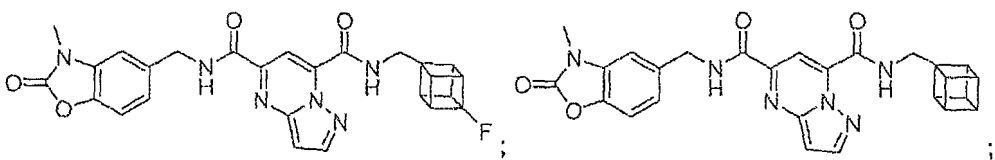
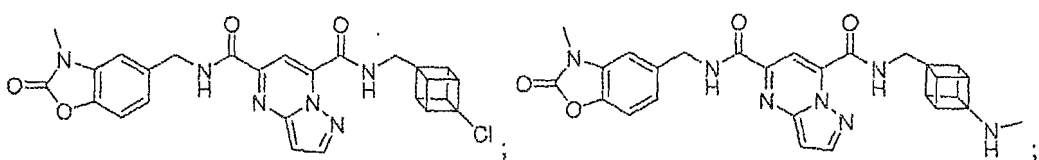
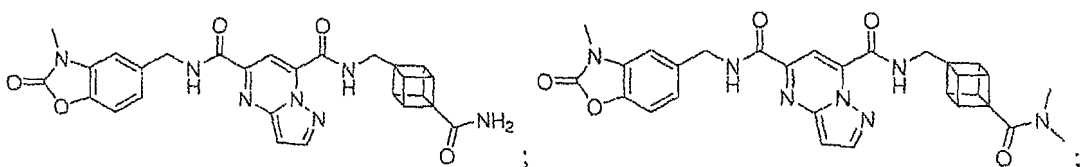
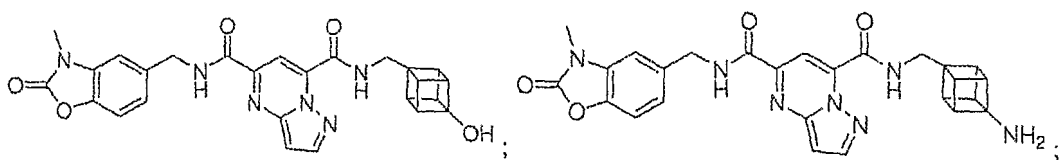
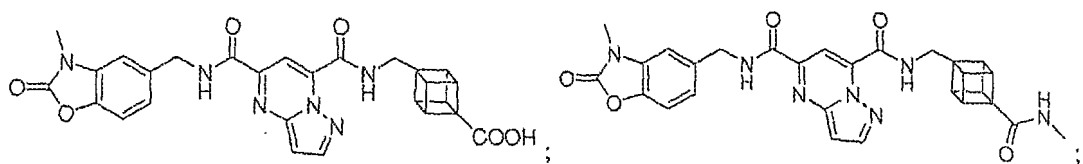
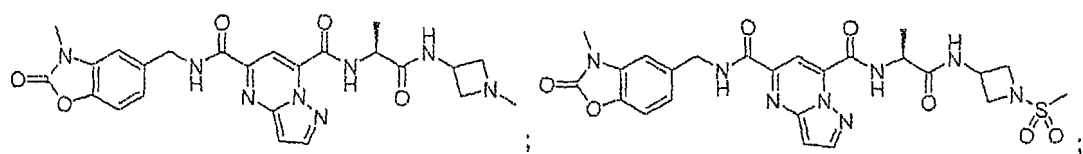


10

20

30

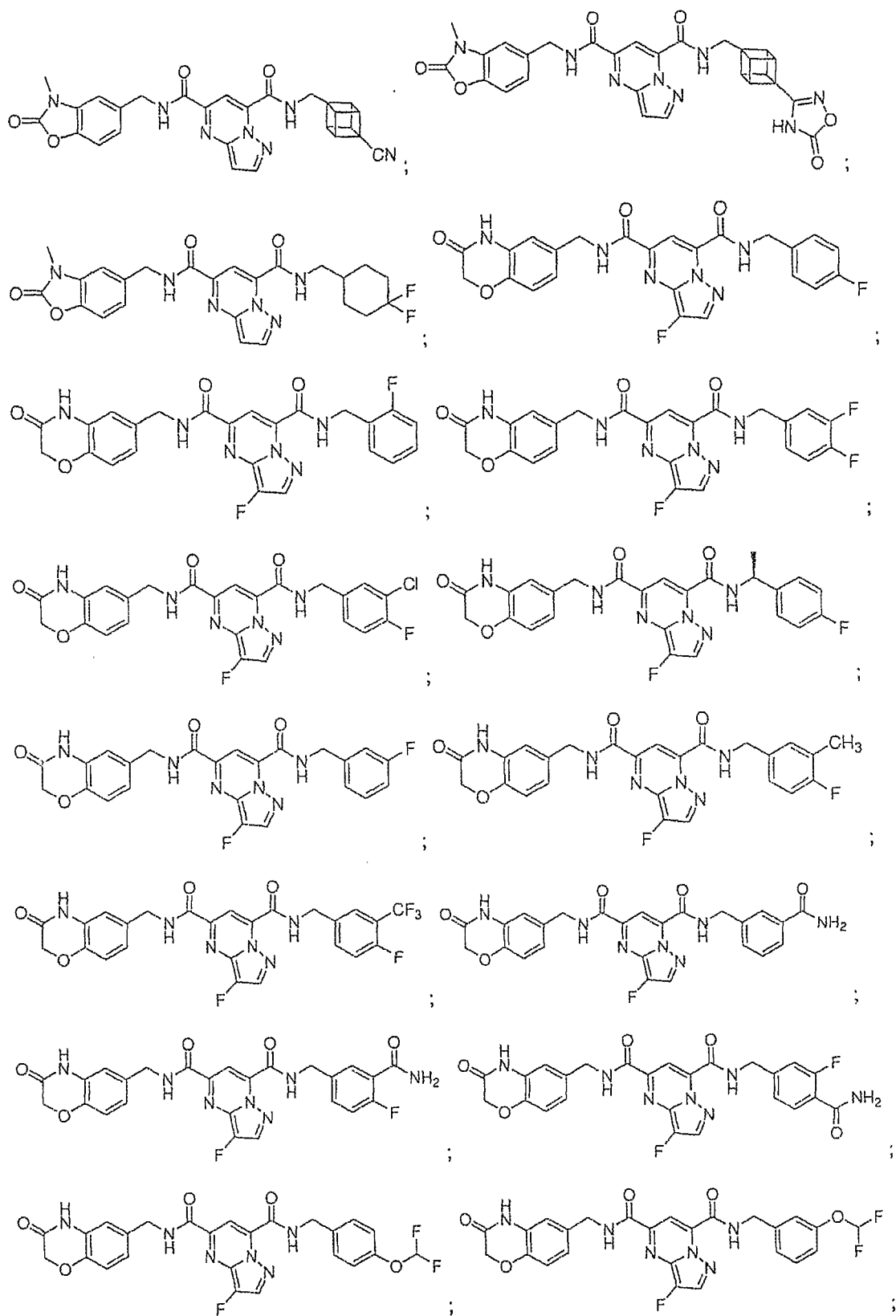
40

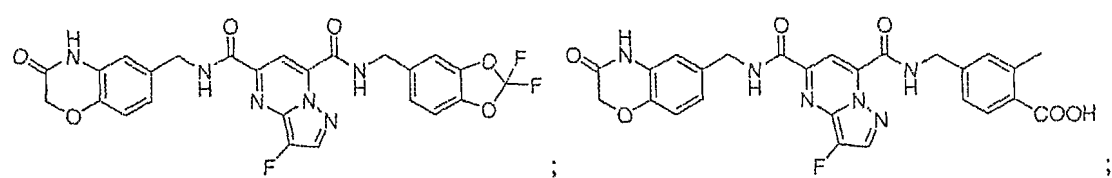
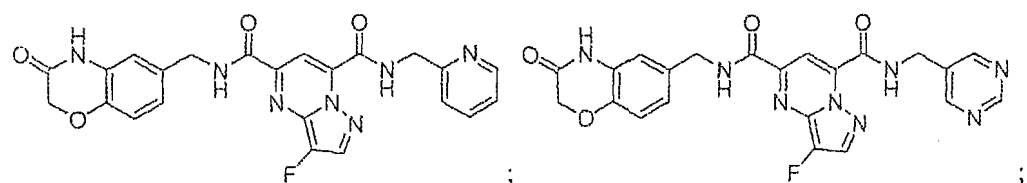
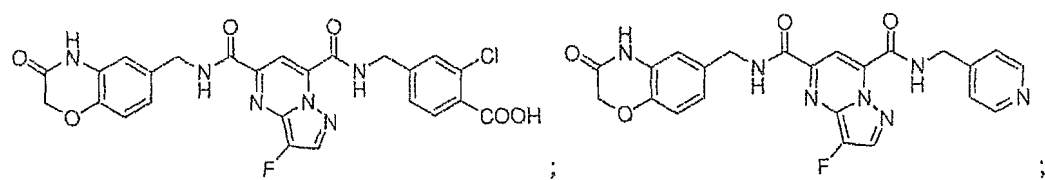
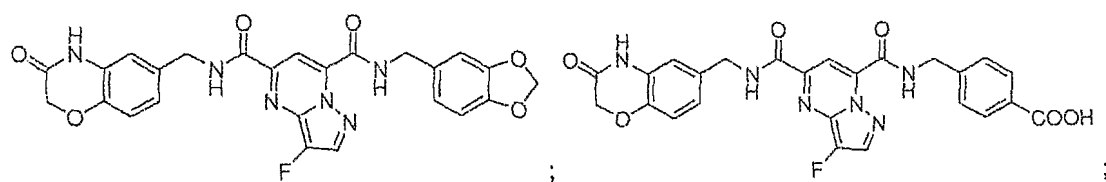
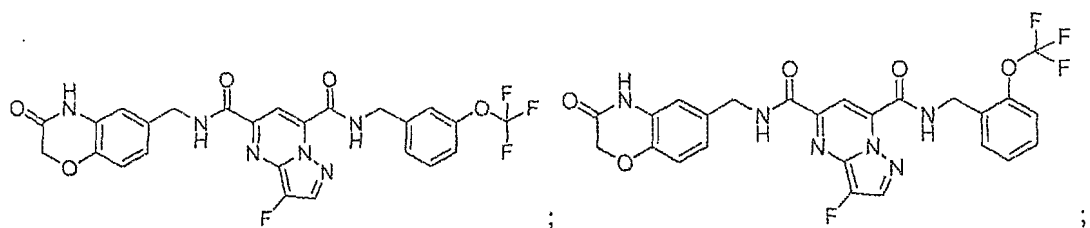
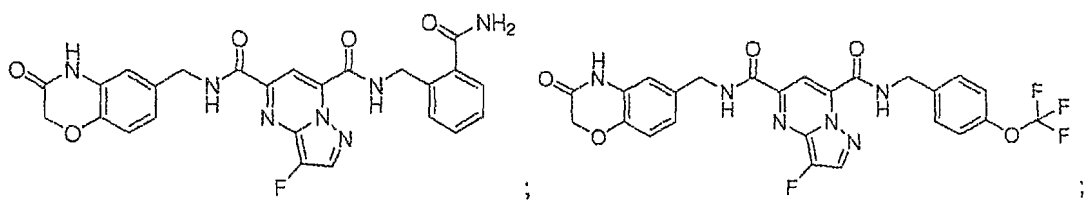
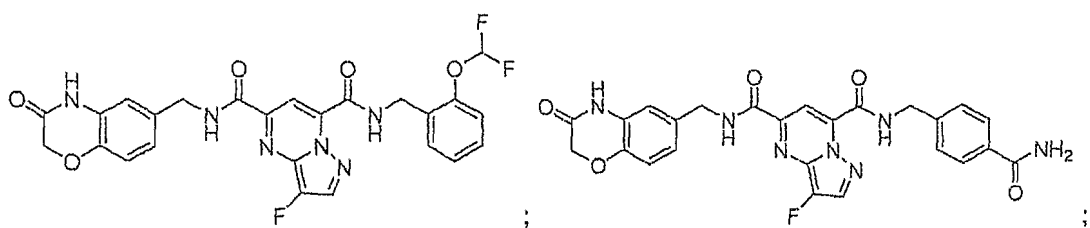


10

20

30



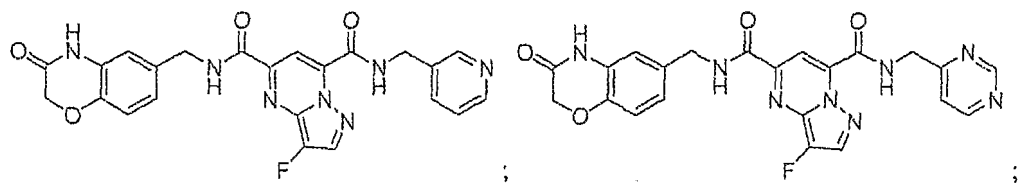
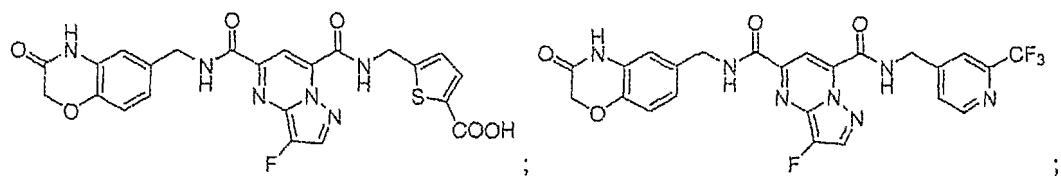


10

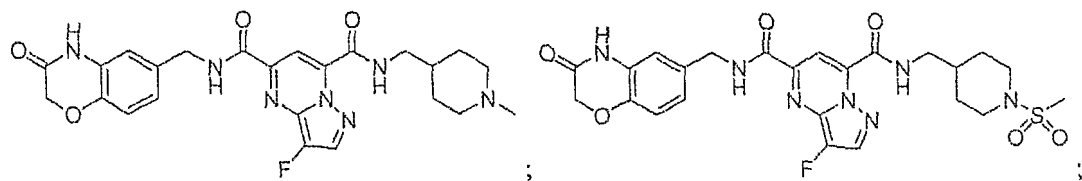
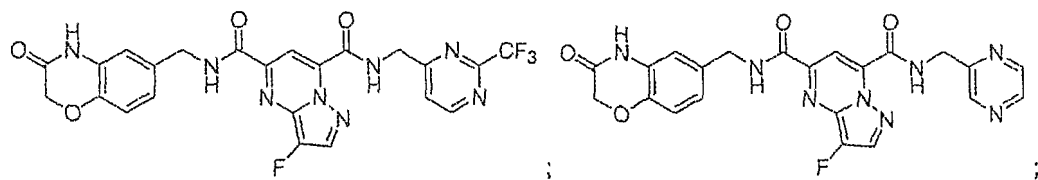
20

30

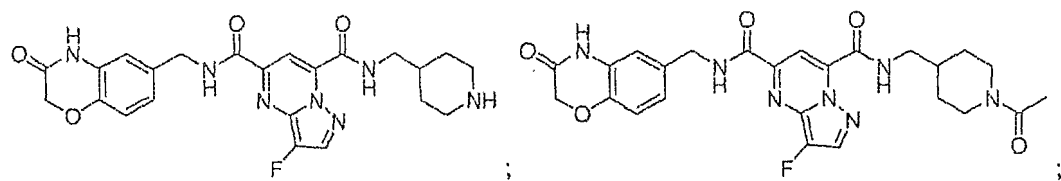
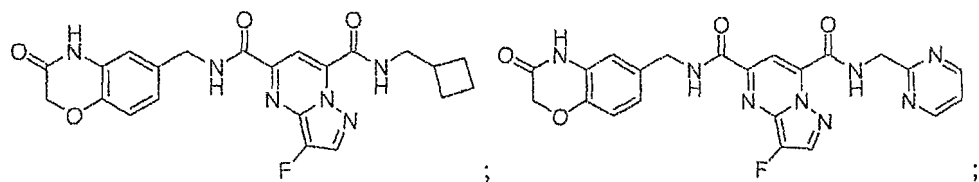
40



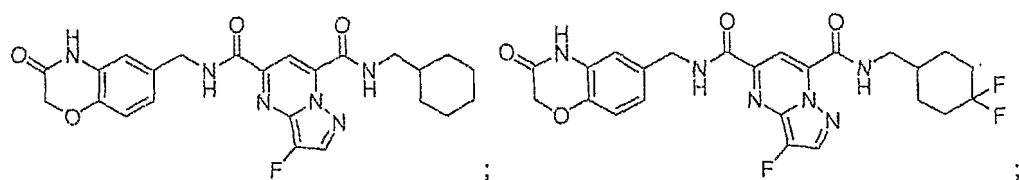
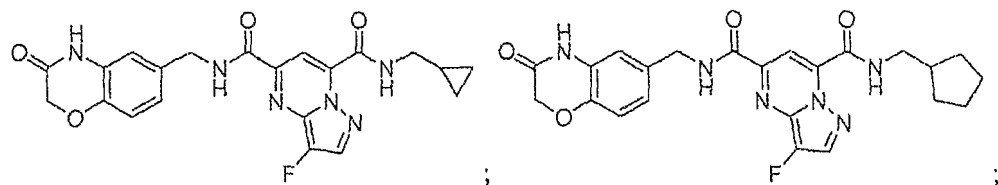
10



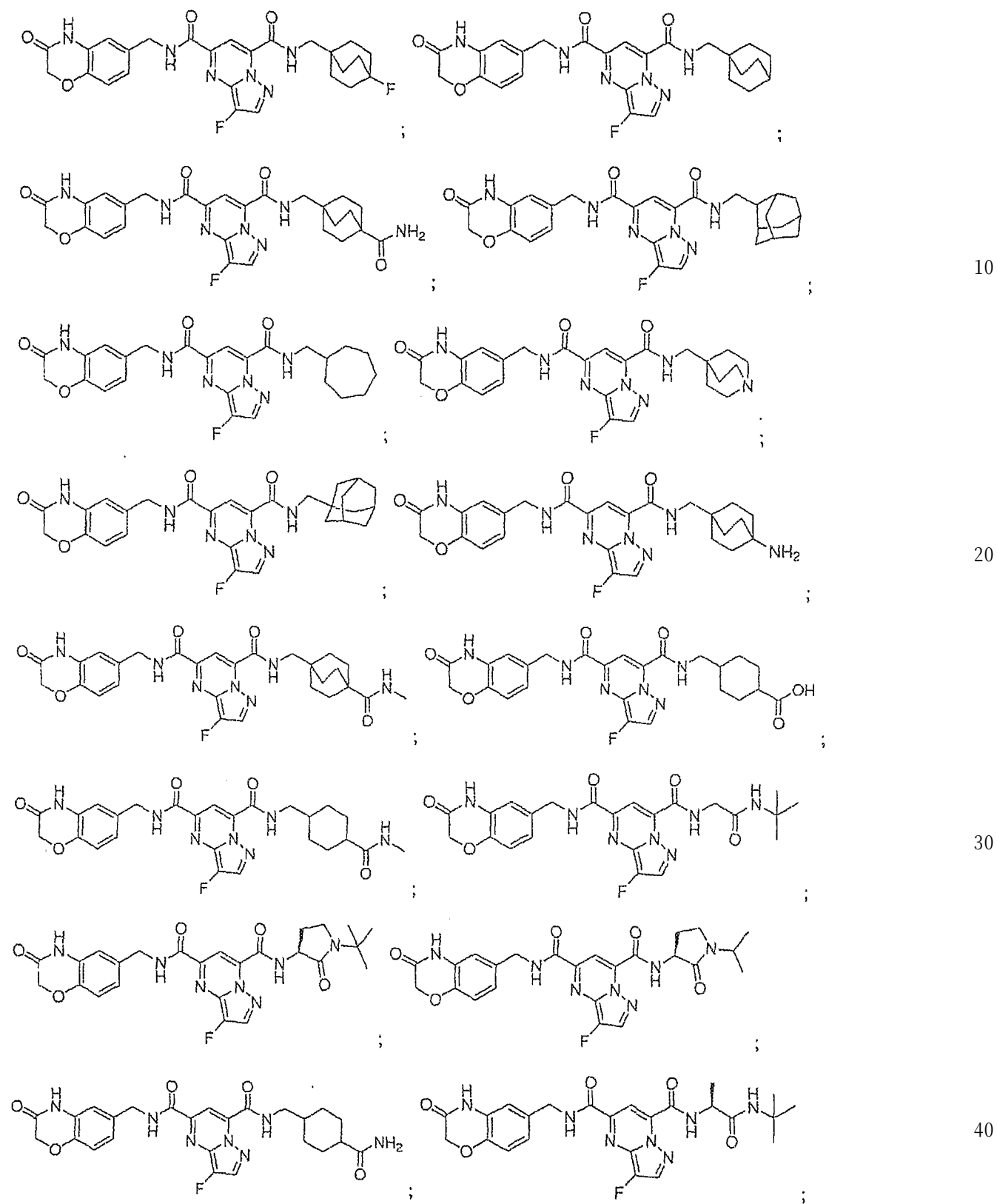
20

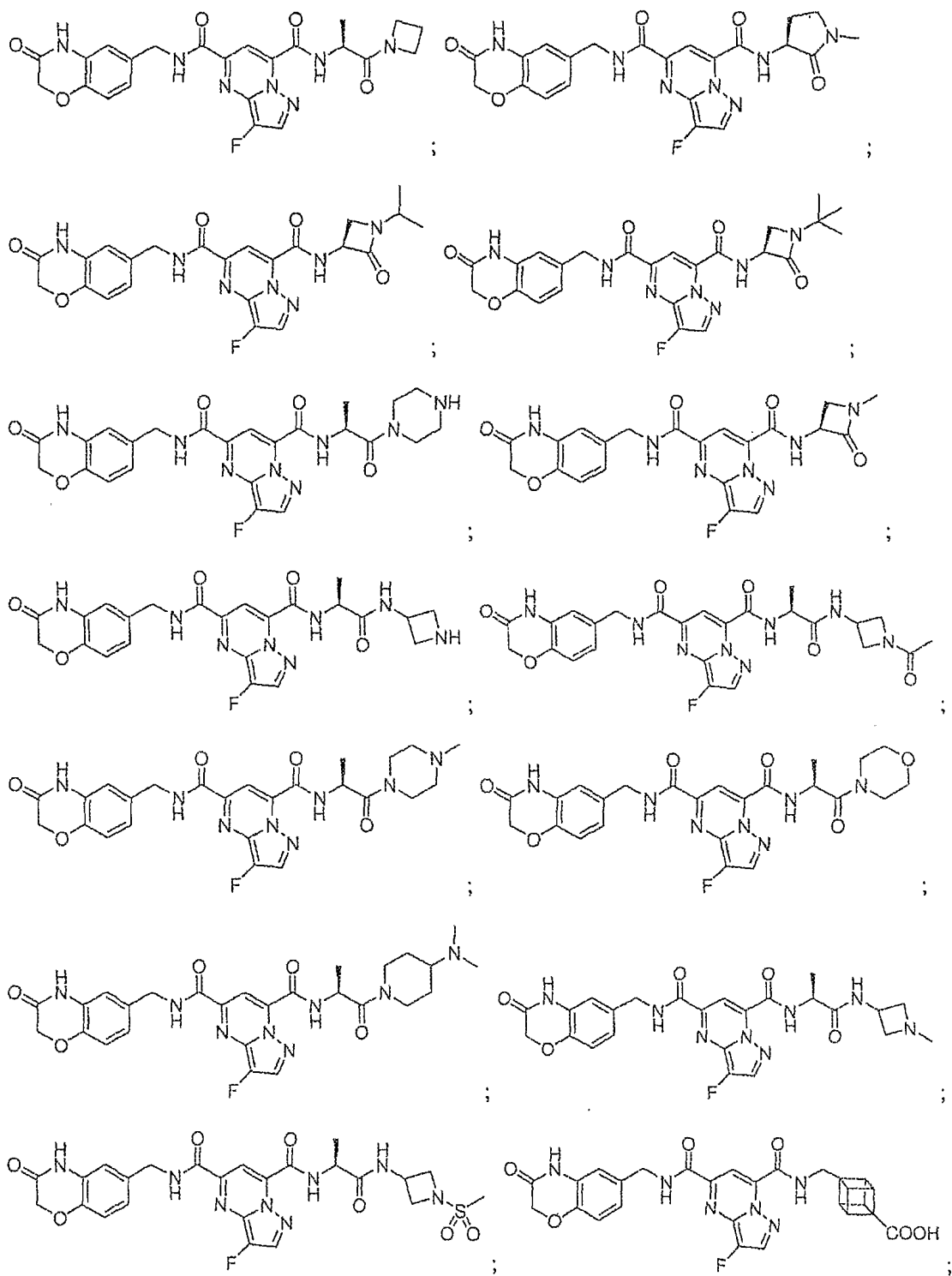


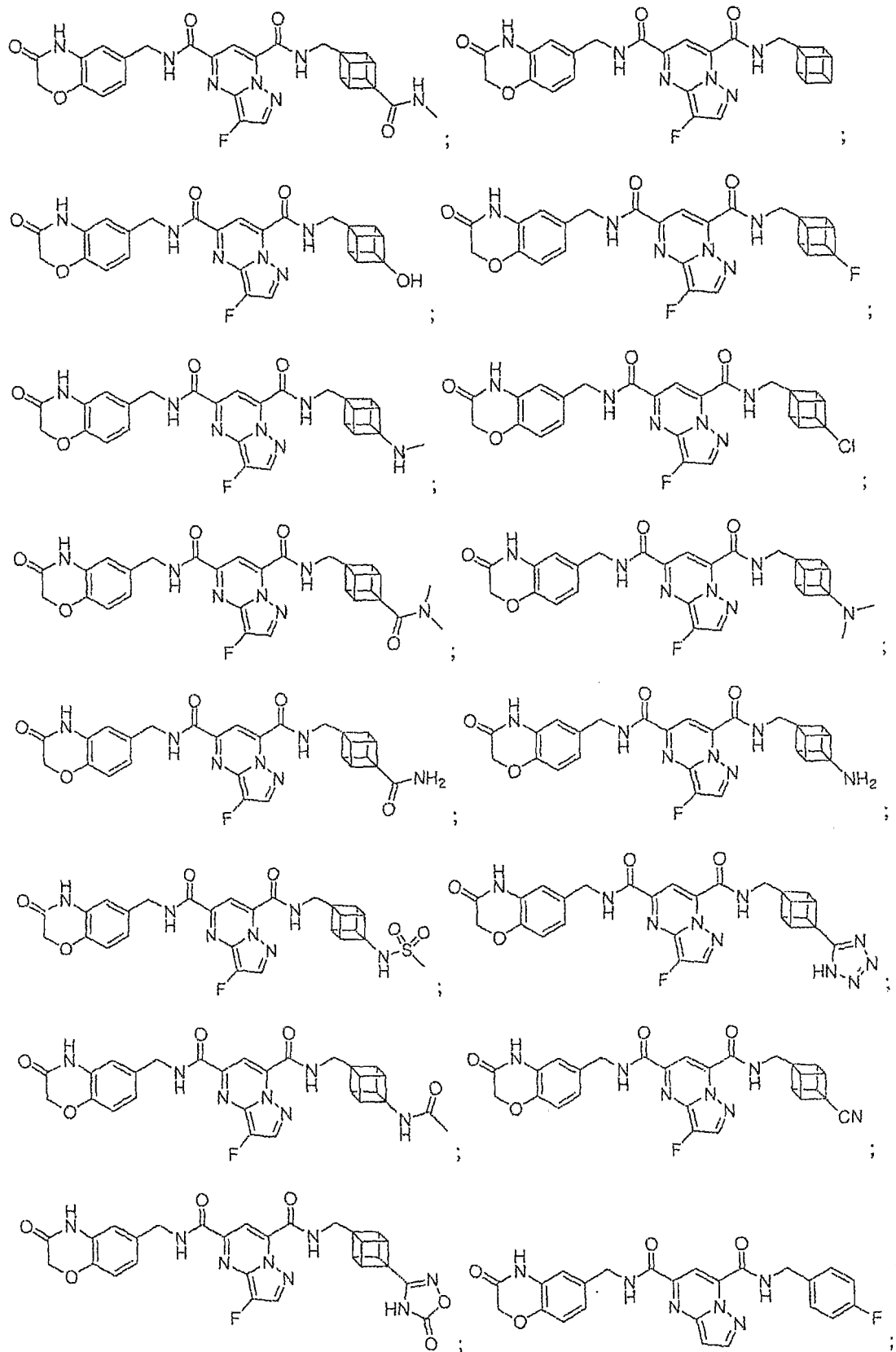
30



40





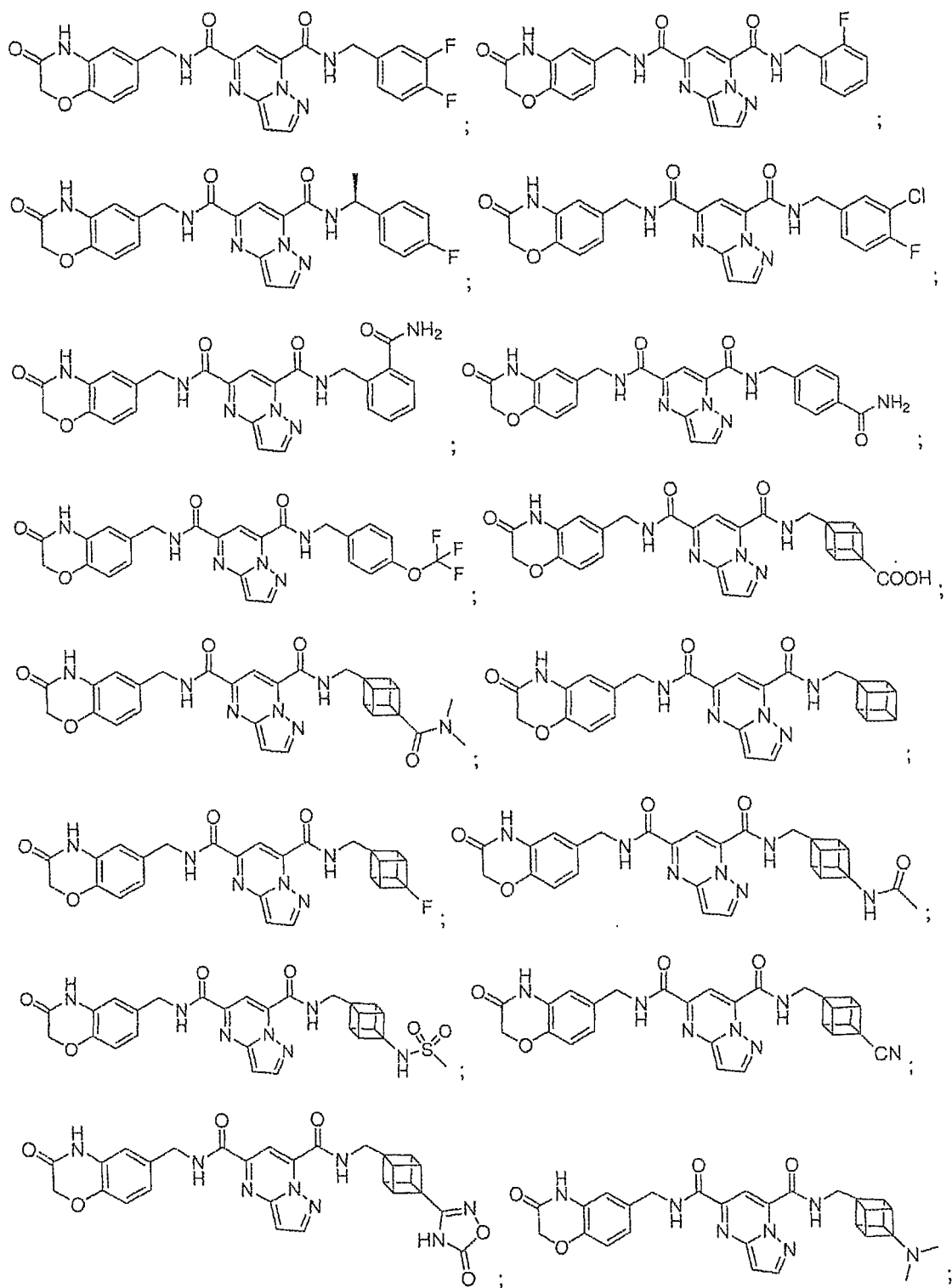


10

20

30

40



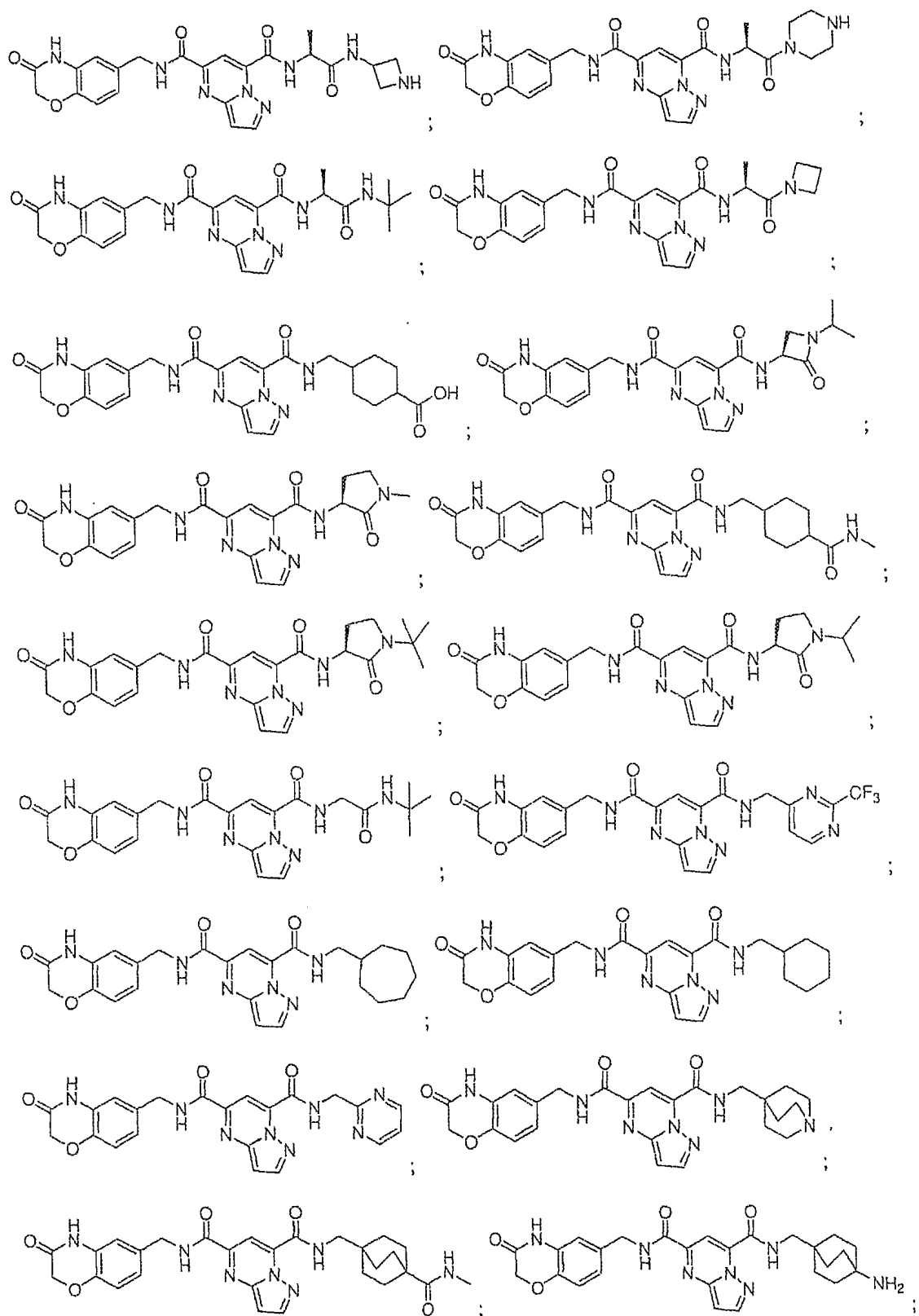
10

20

30

40



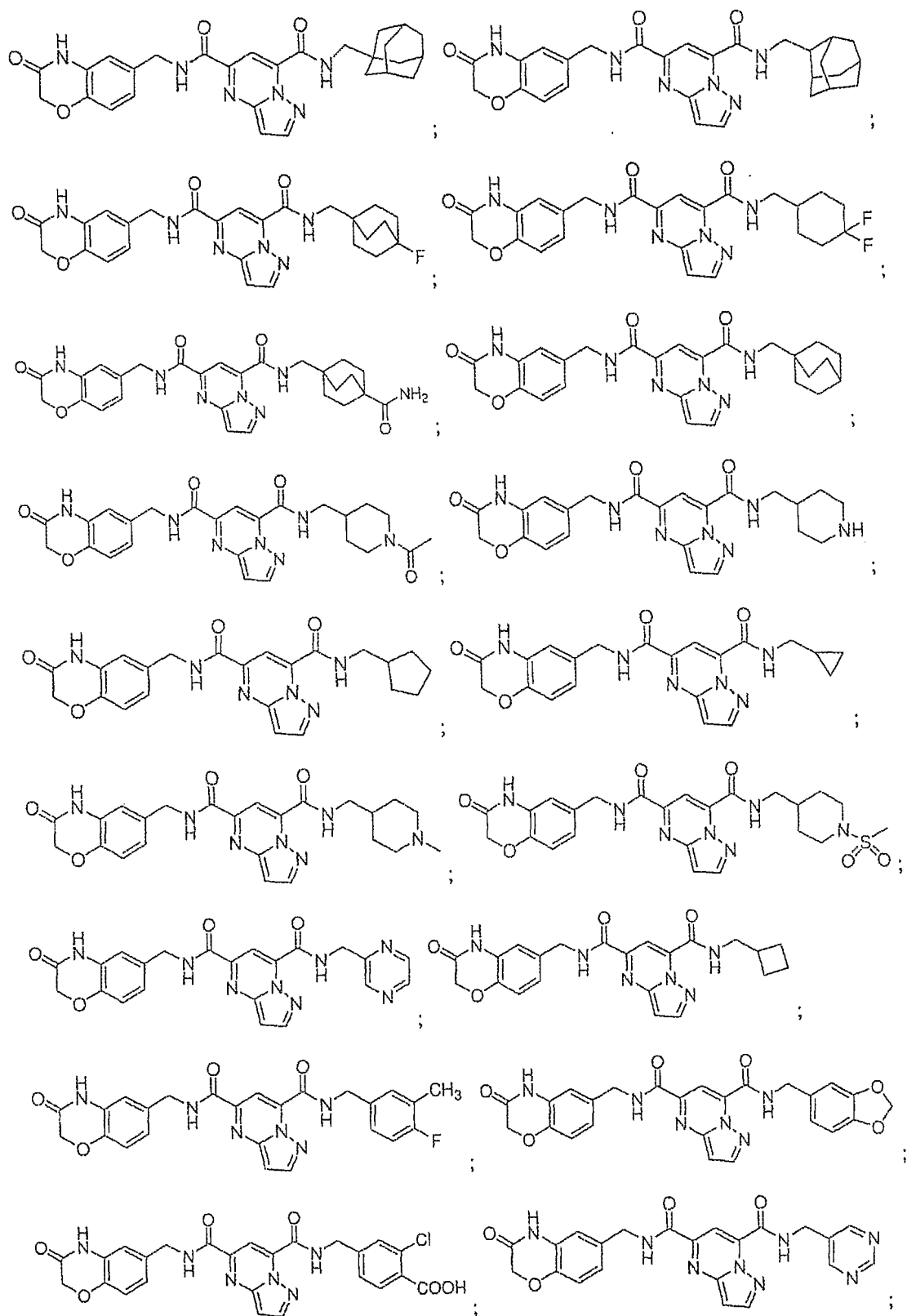


10

20

30

40

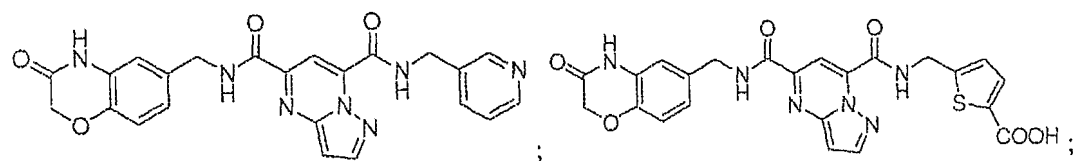
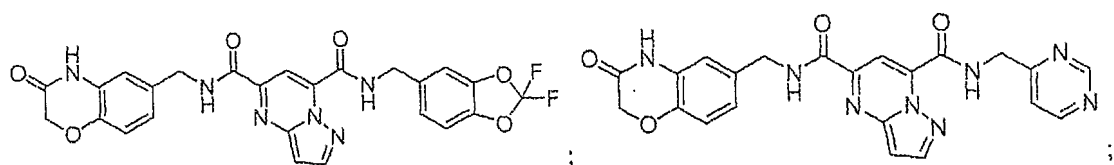


10

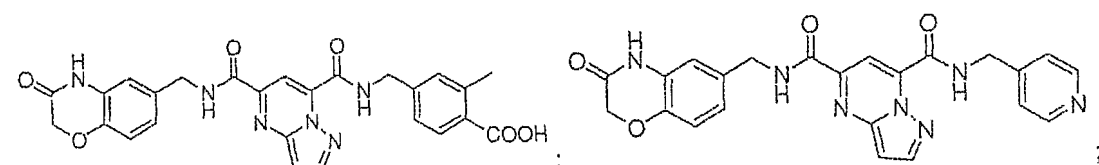
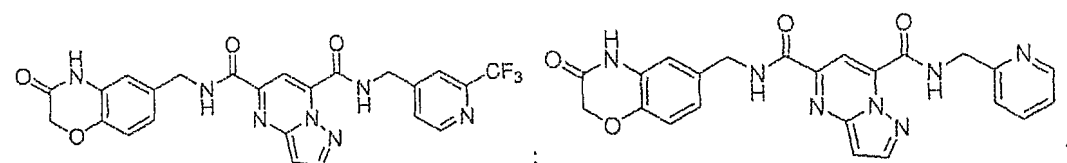
20

30

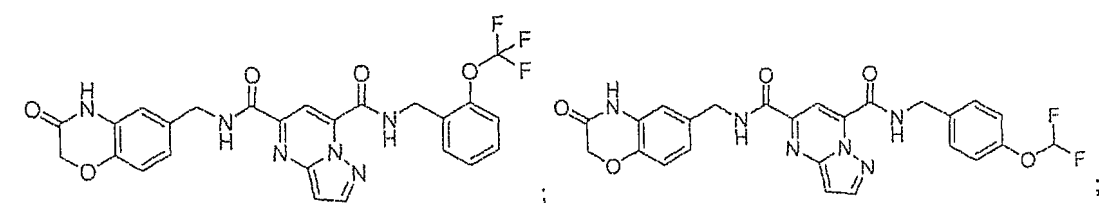
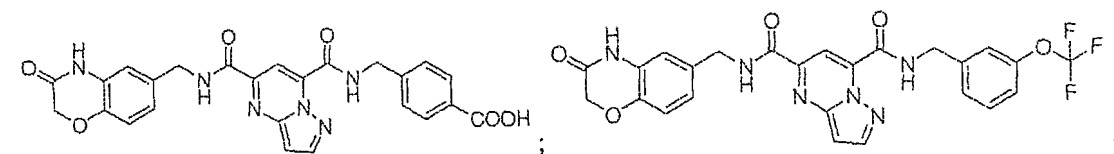
40



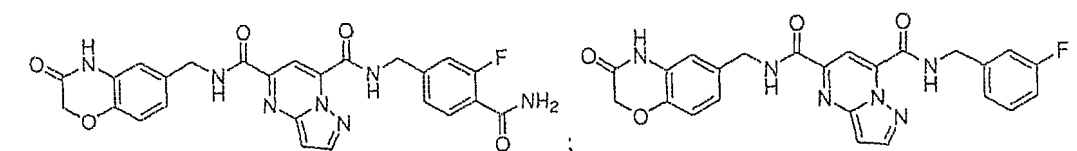
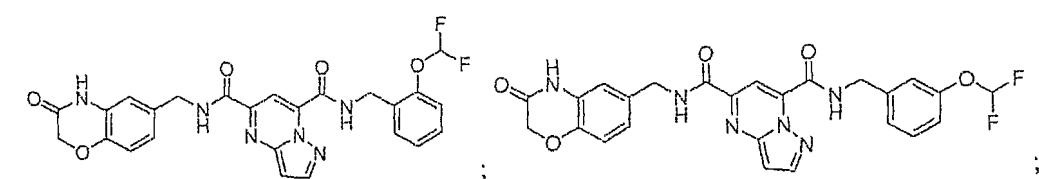
10



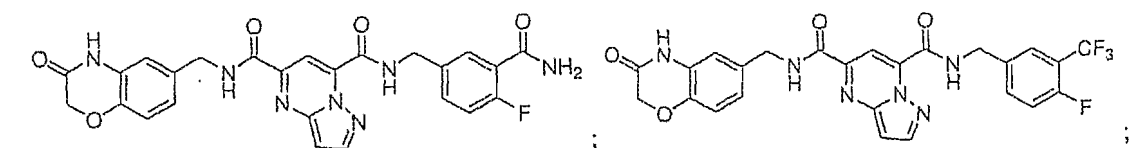
20

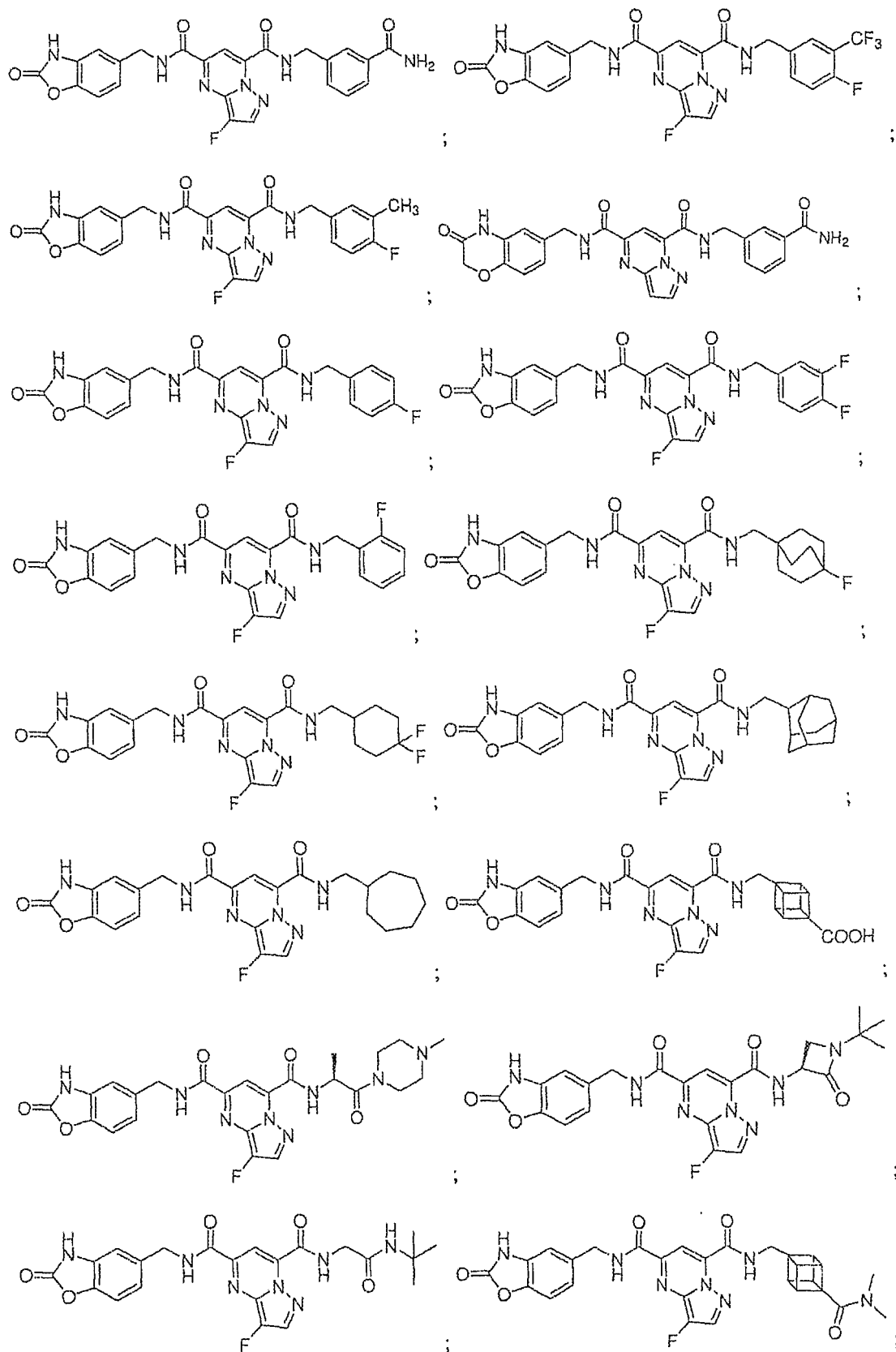


30



40



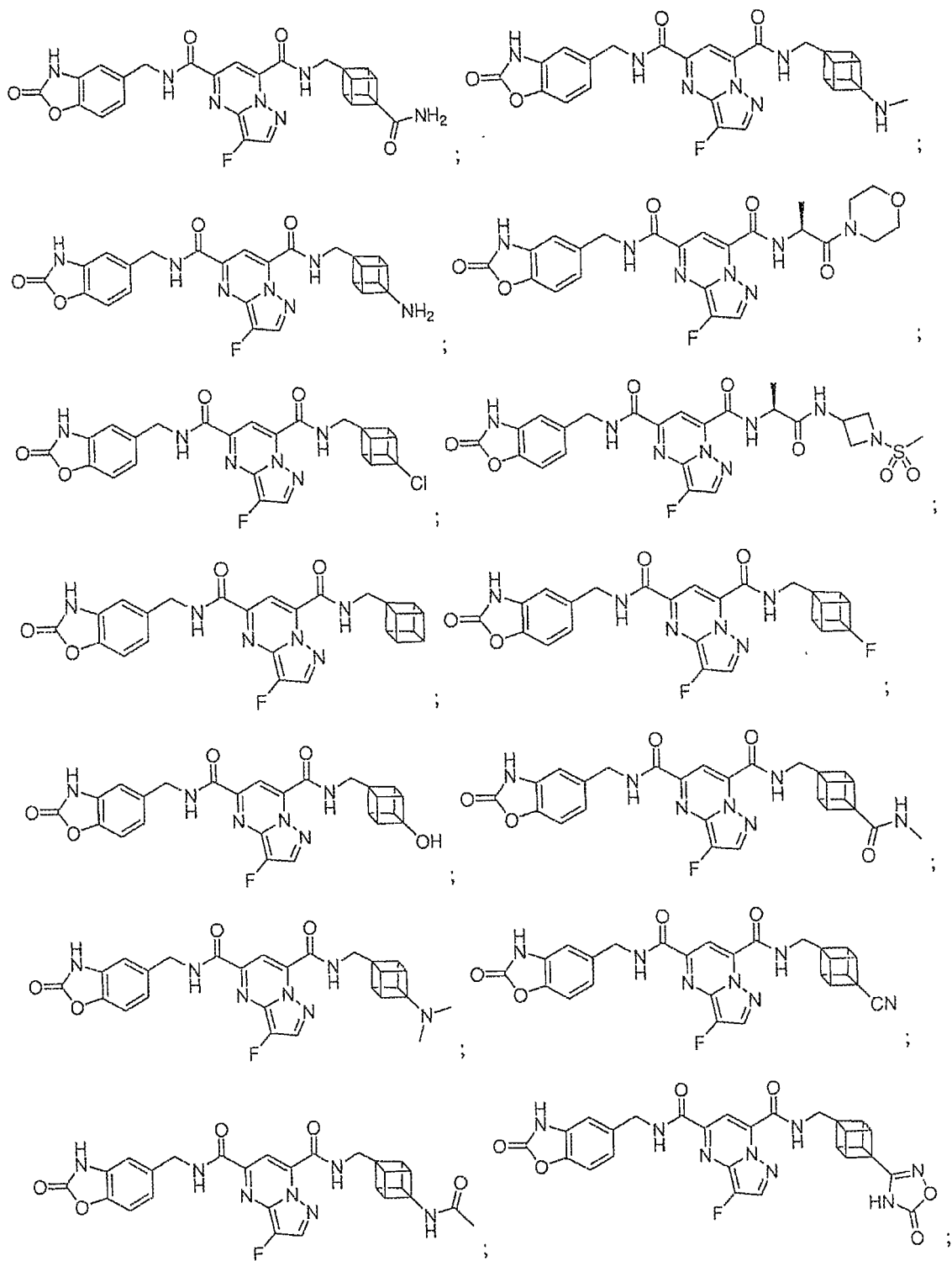


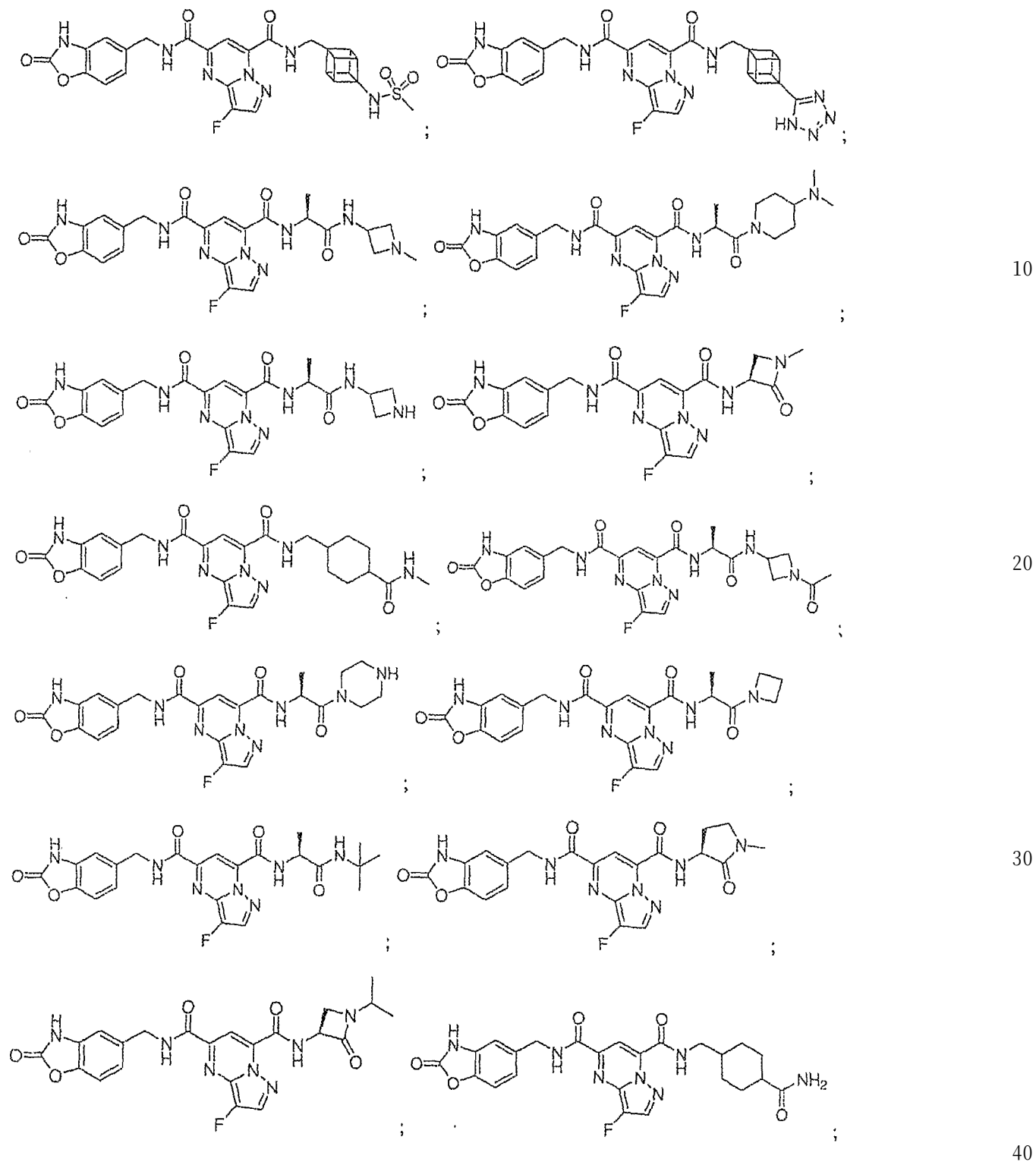
10

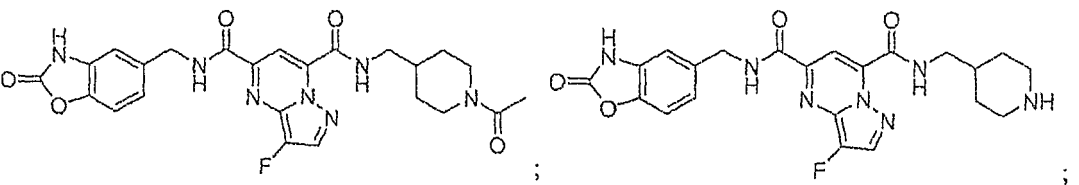
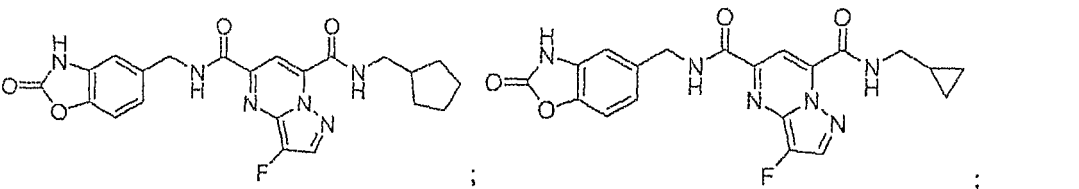
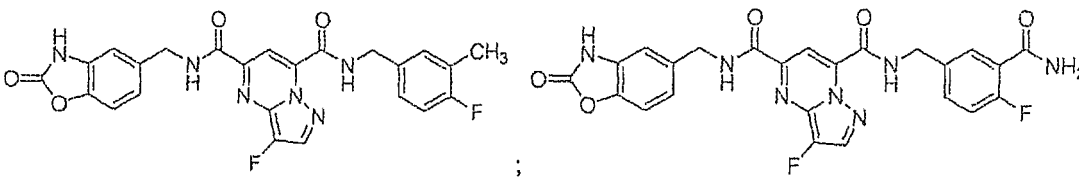
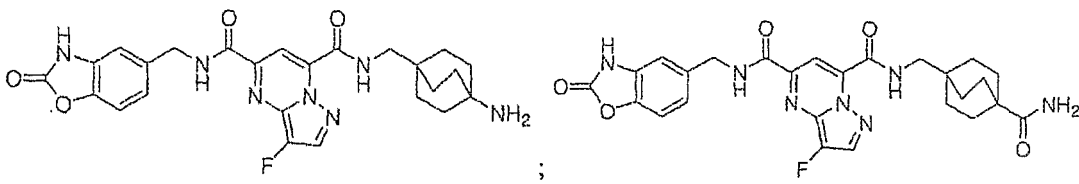
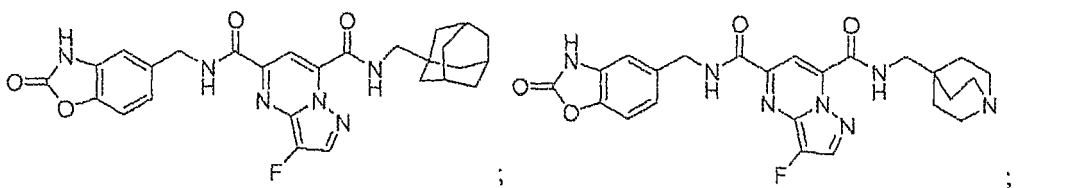
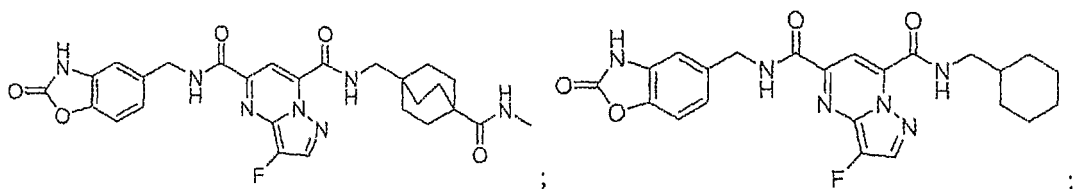
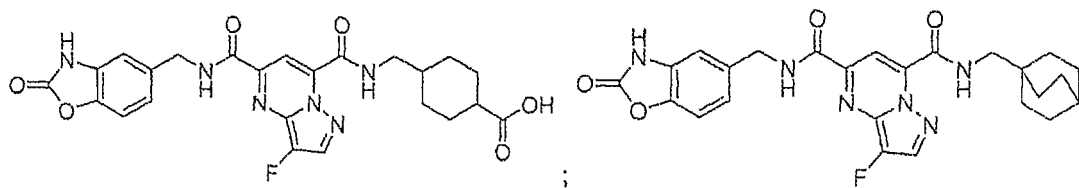
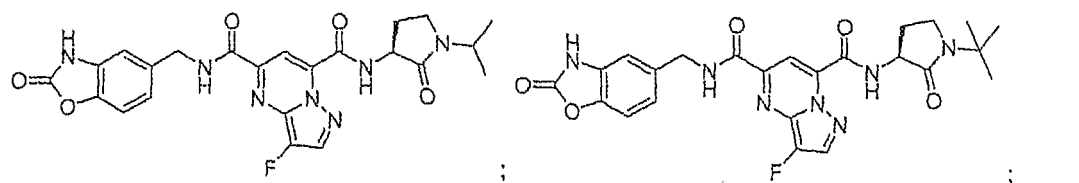
20

30

40





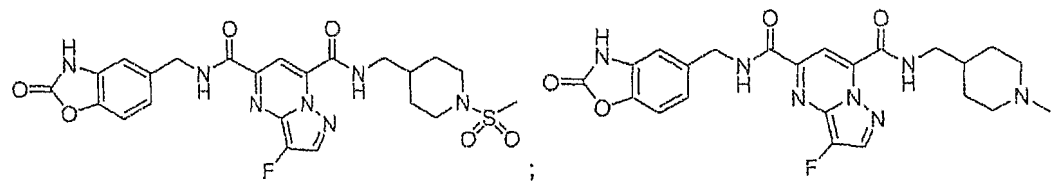
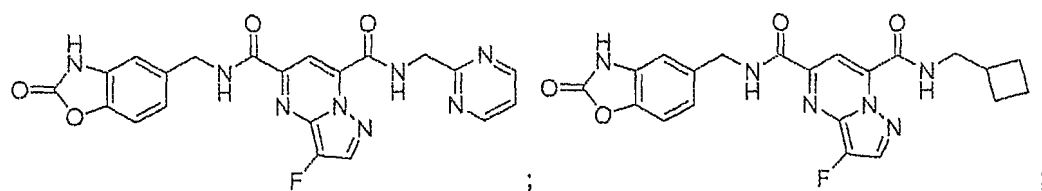


10

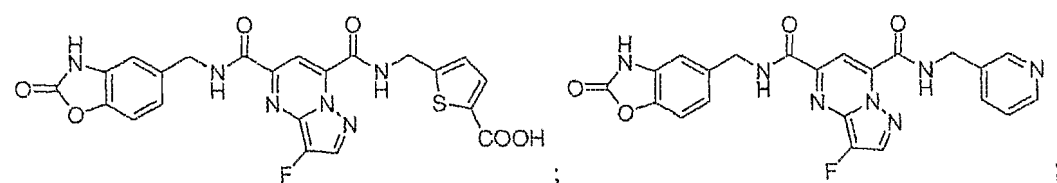
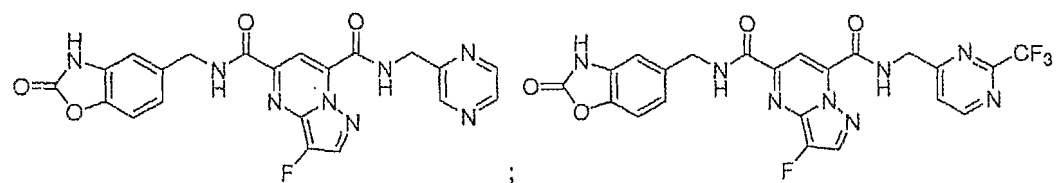
20

30

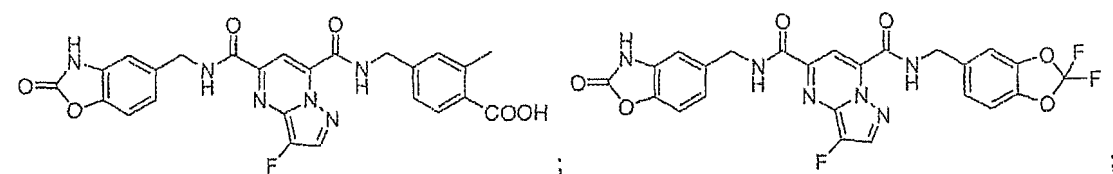
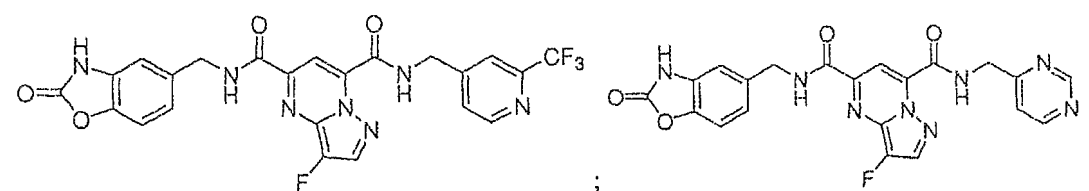
40



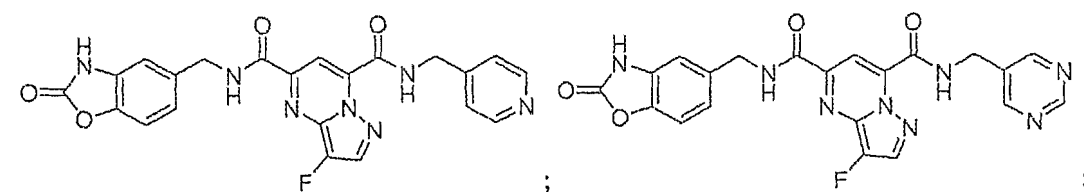
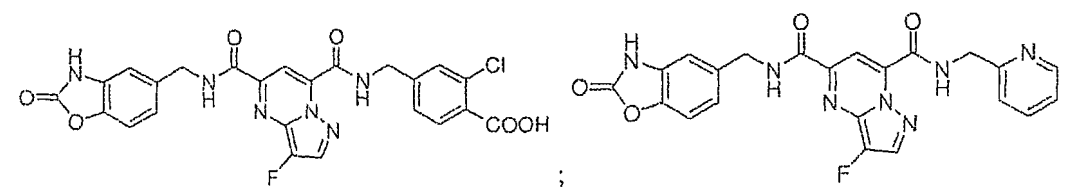
10



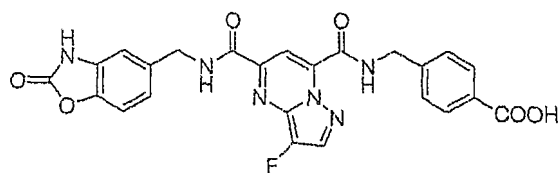
20



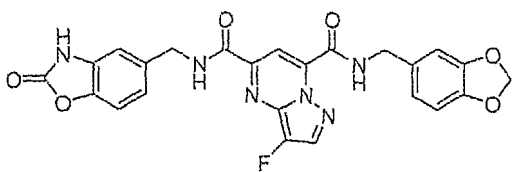
30



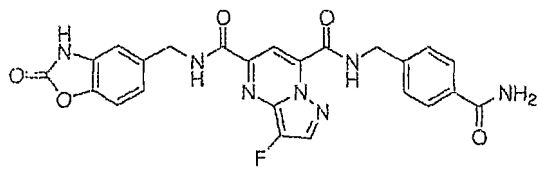
40



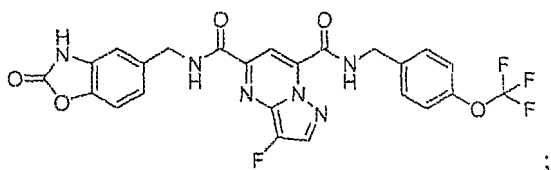
;



;

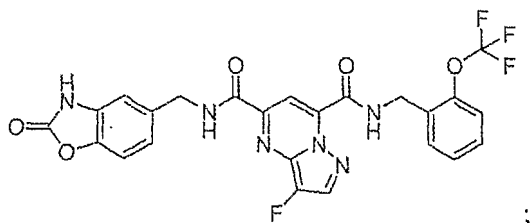


;

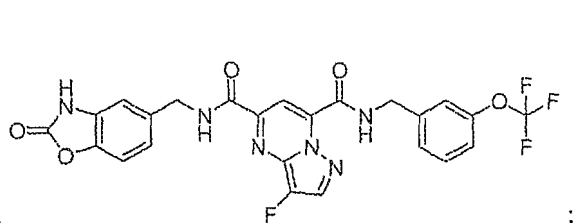


;

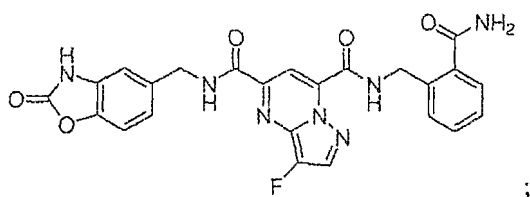
10



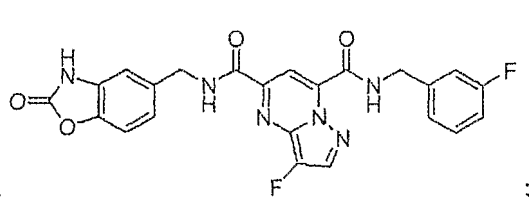
;



;

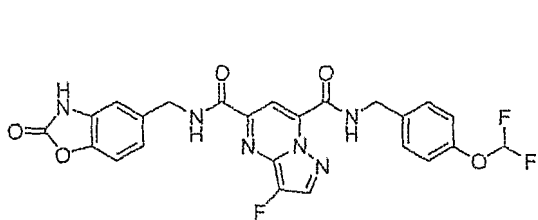


;

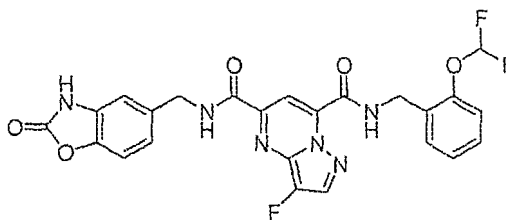


;

20

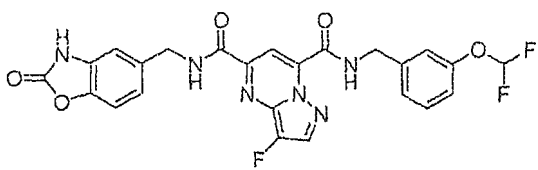


;

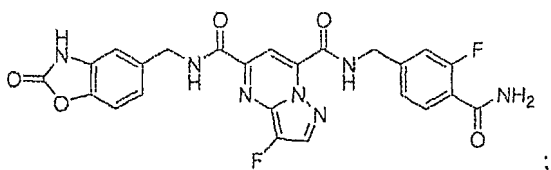


;

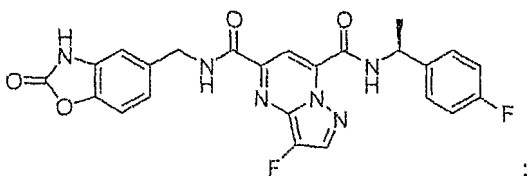
30



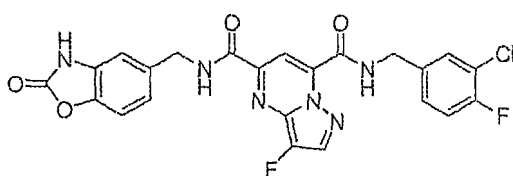
;



;

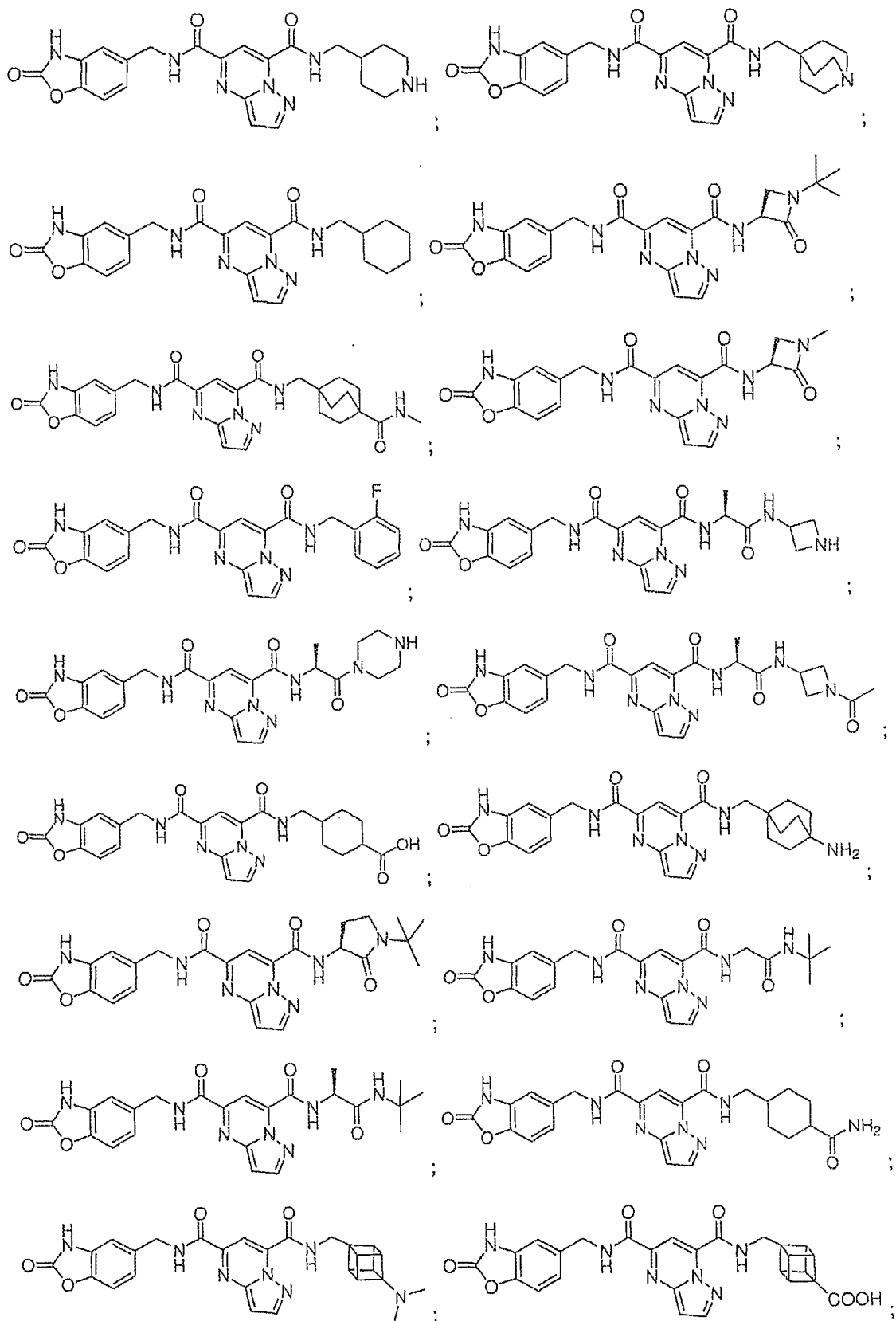


;



;

40

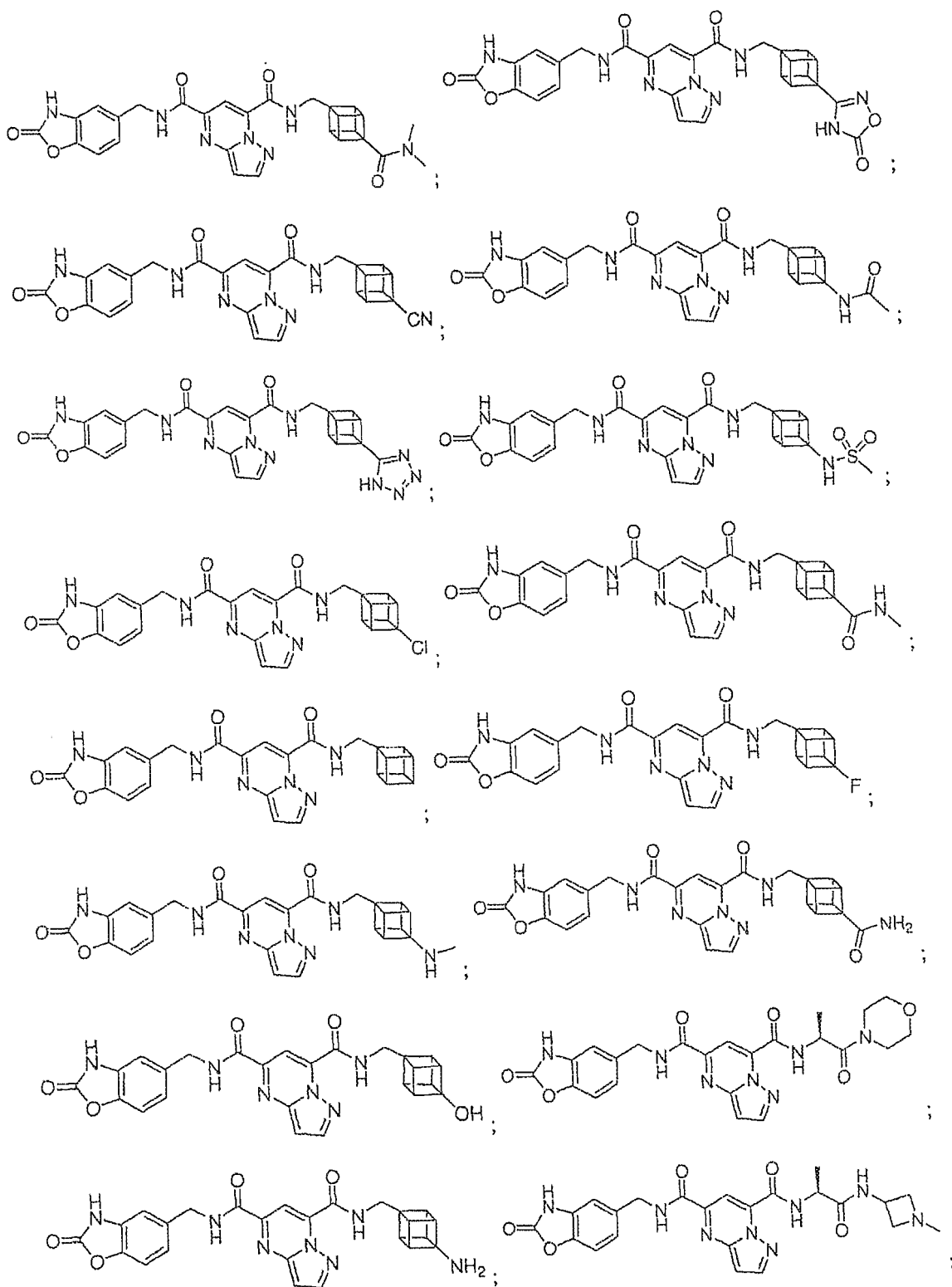


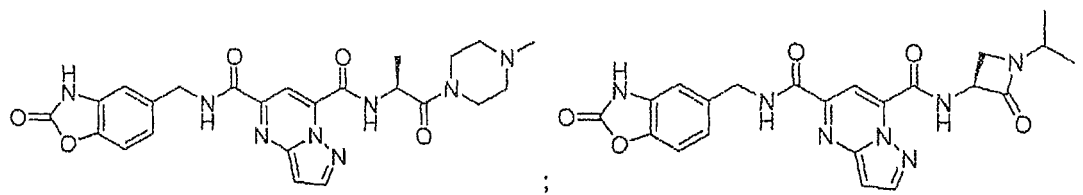
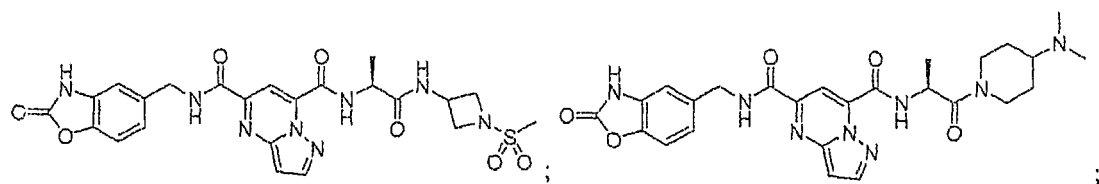
10

20

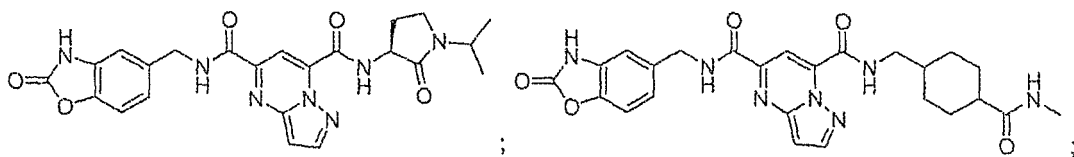
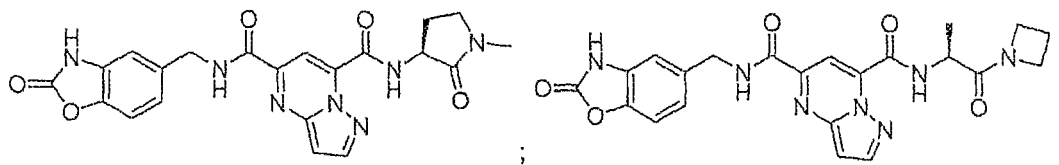
30

40

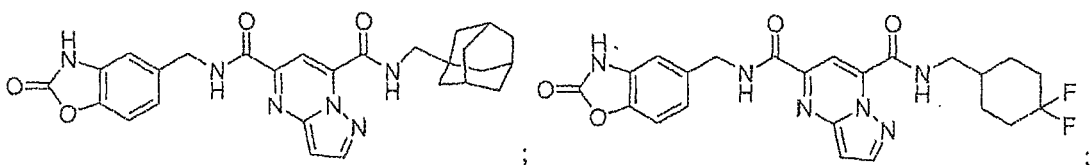
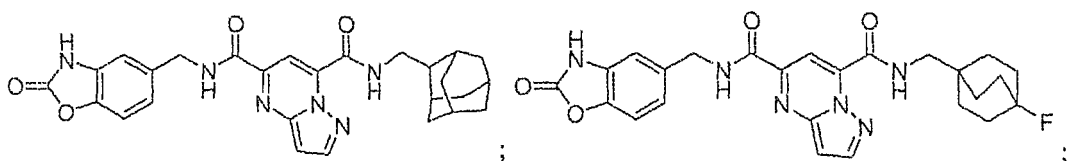




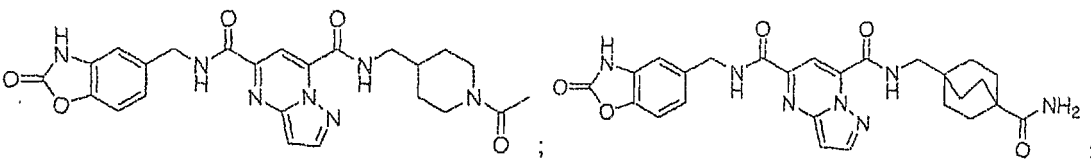
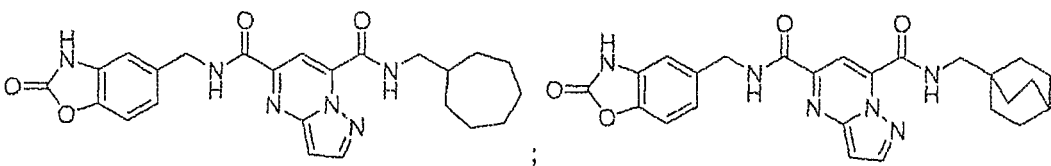
10



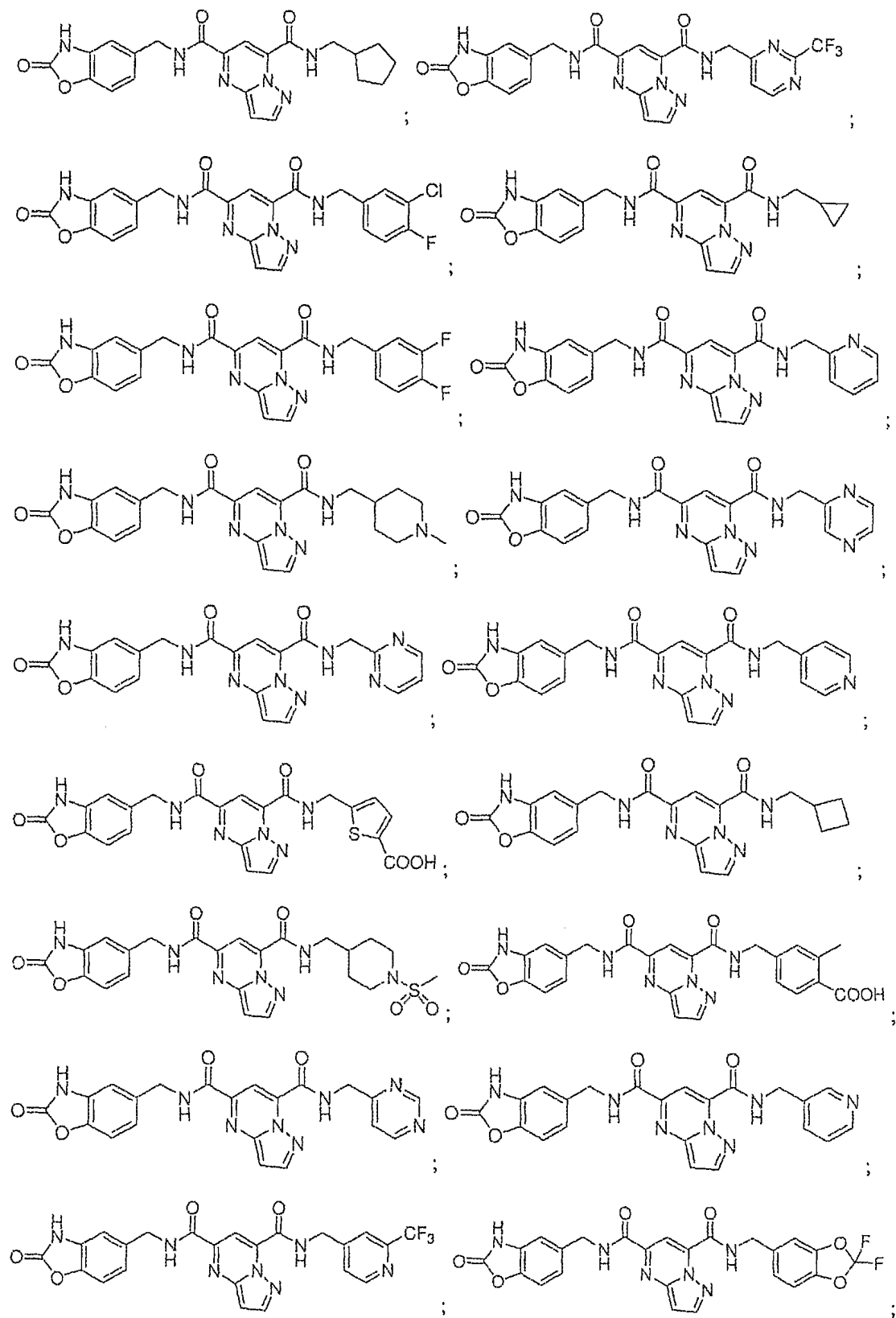
20



30



40

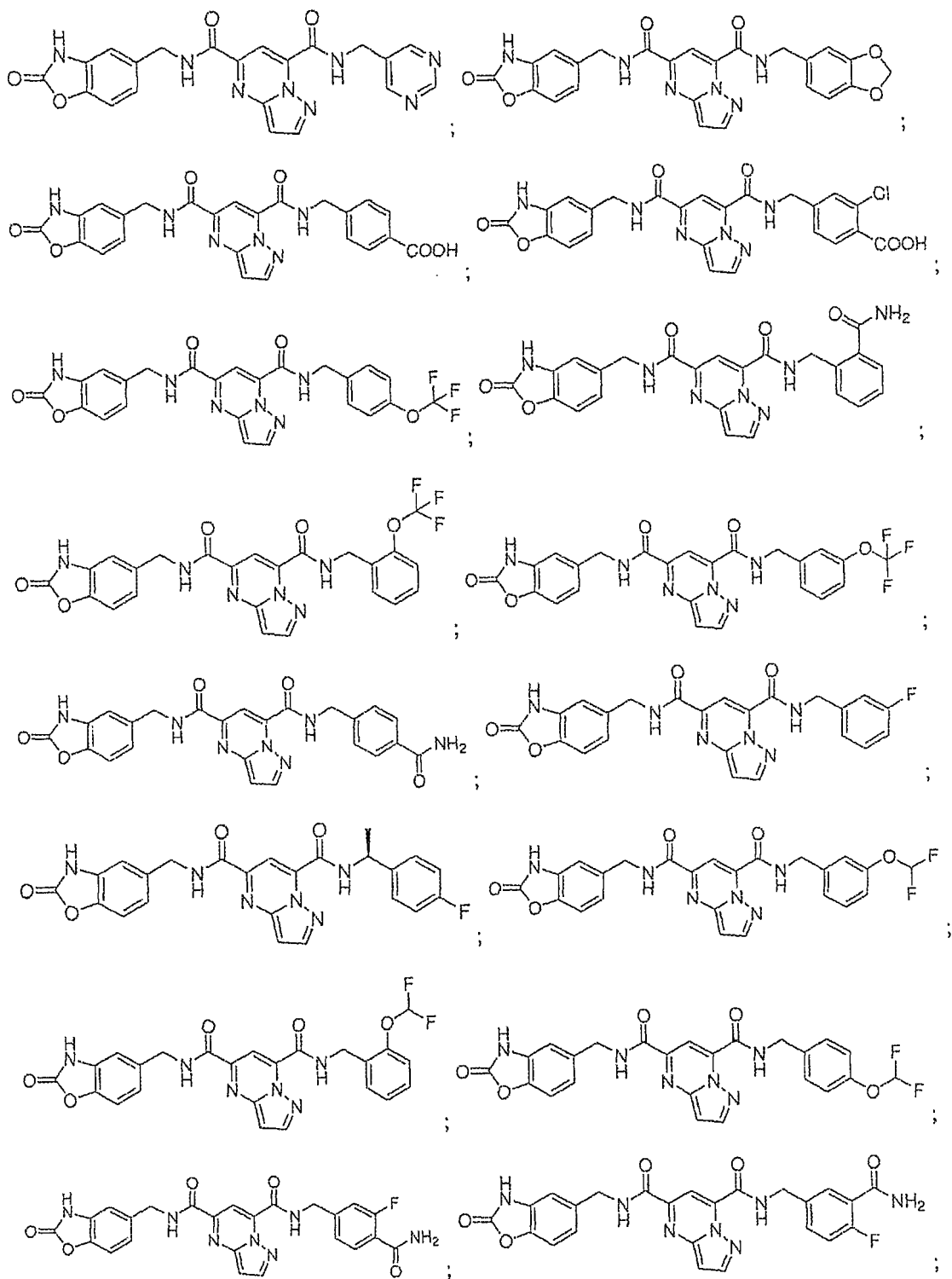


10

20

30

40

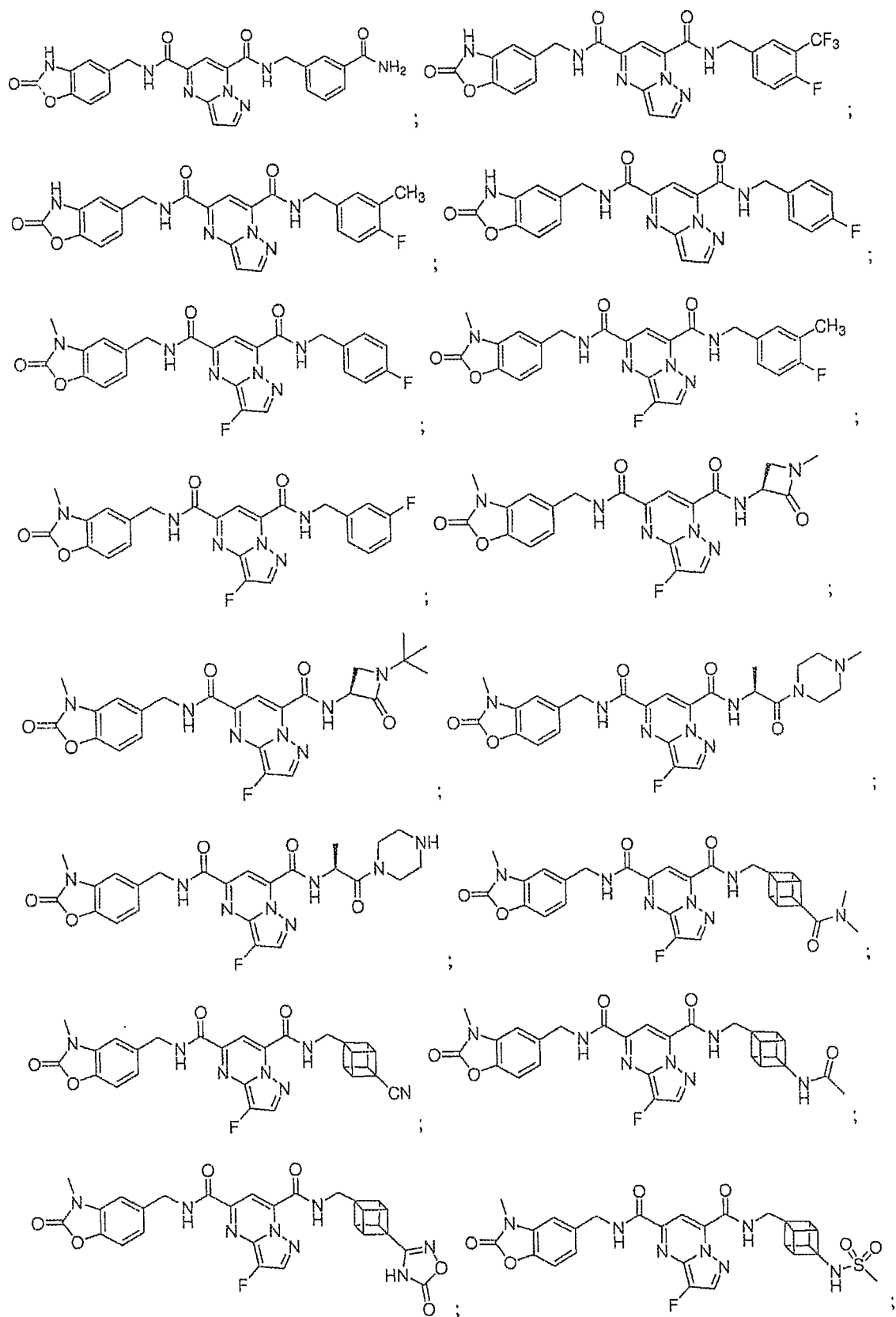


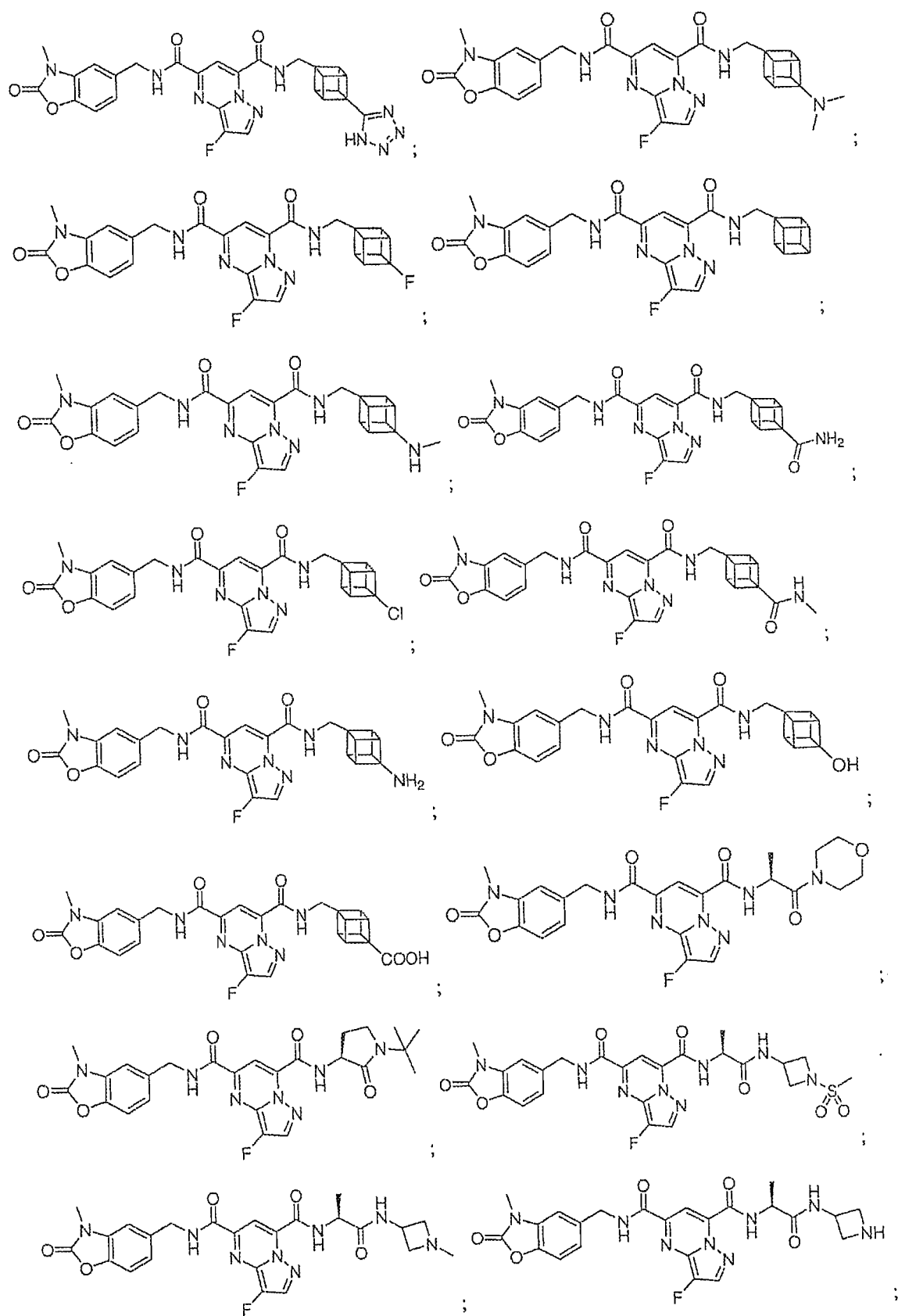
10

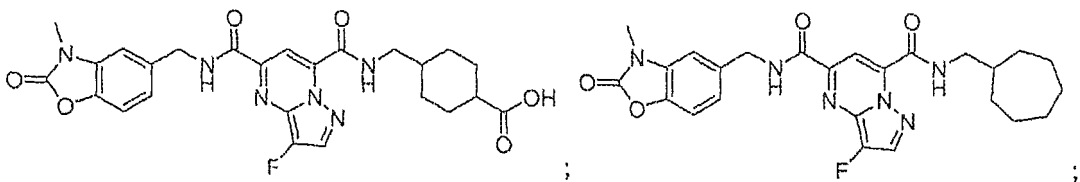
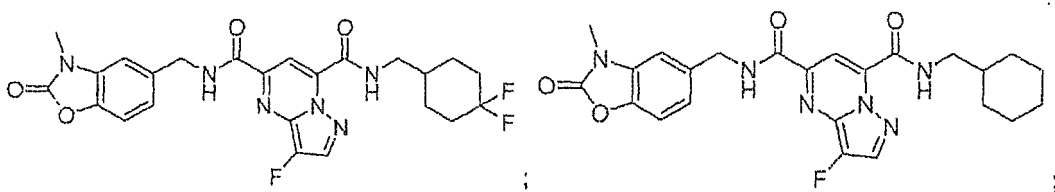
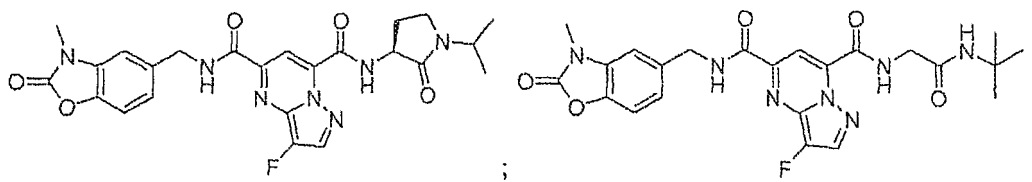
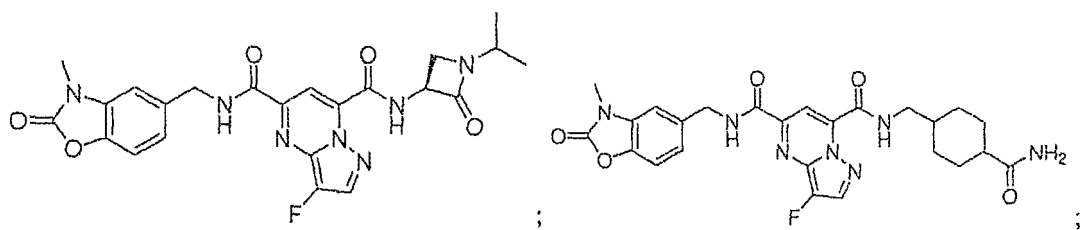
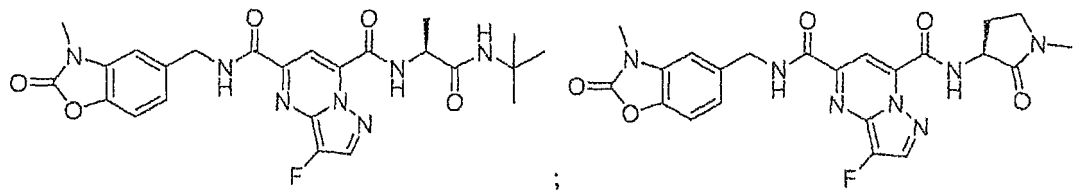
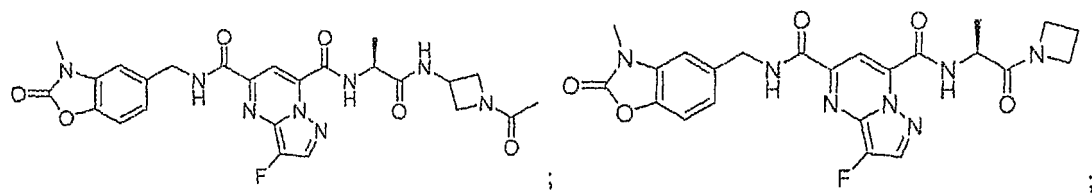
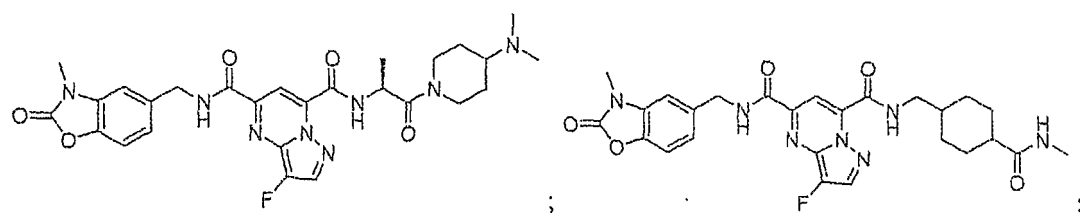
20

30

40





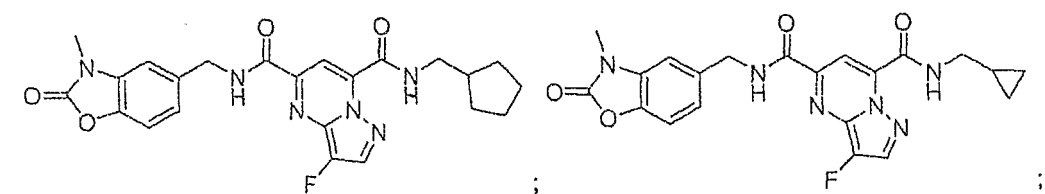
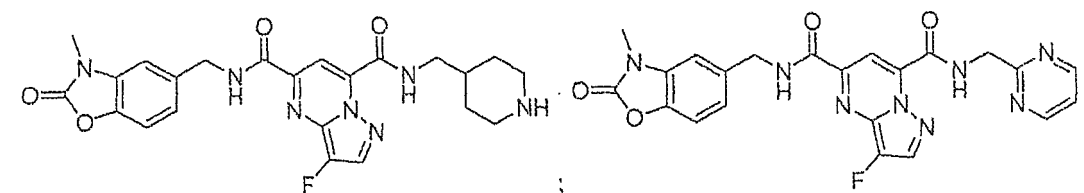
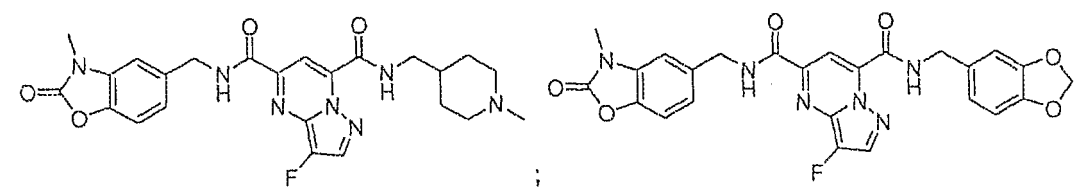
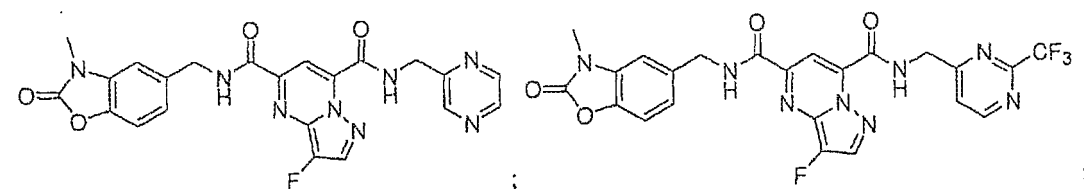
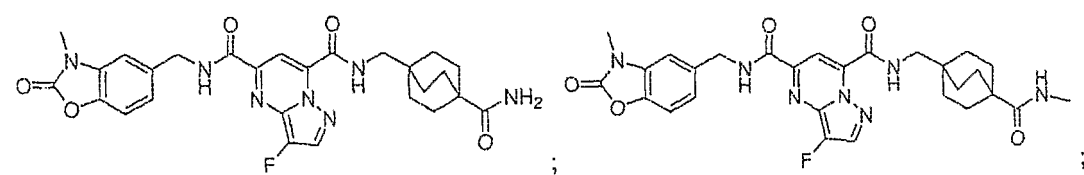
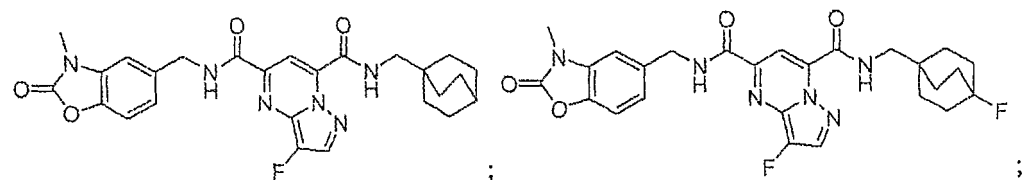
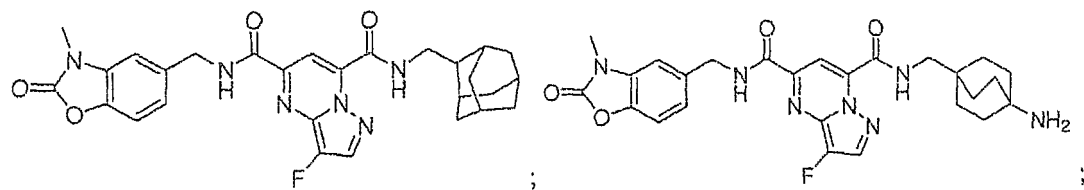
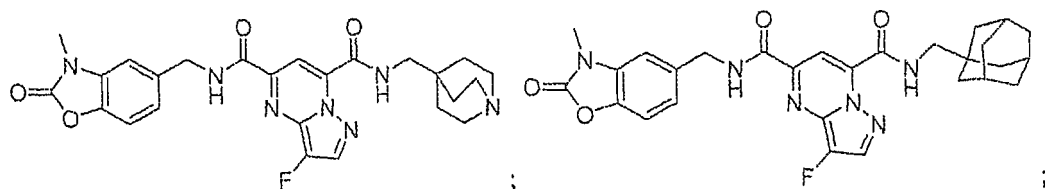


10

20

30

40

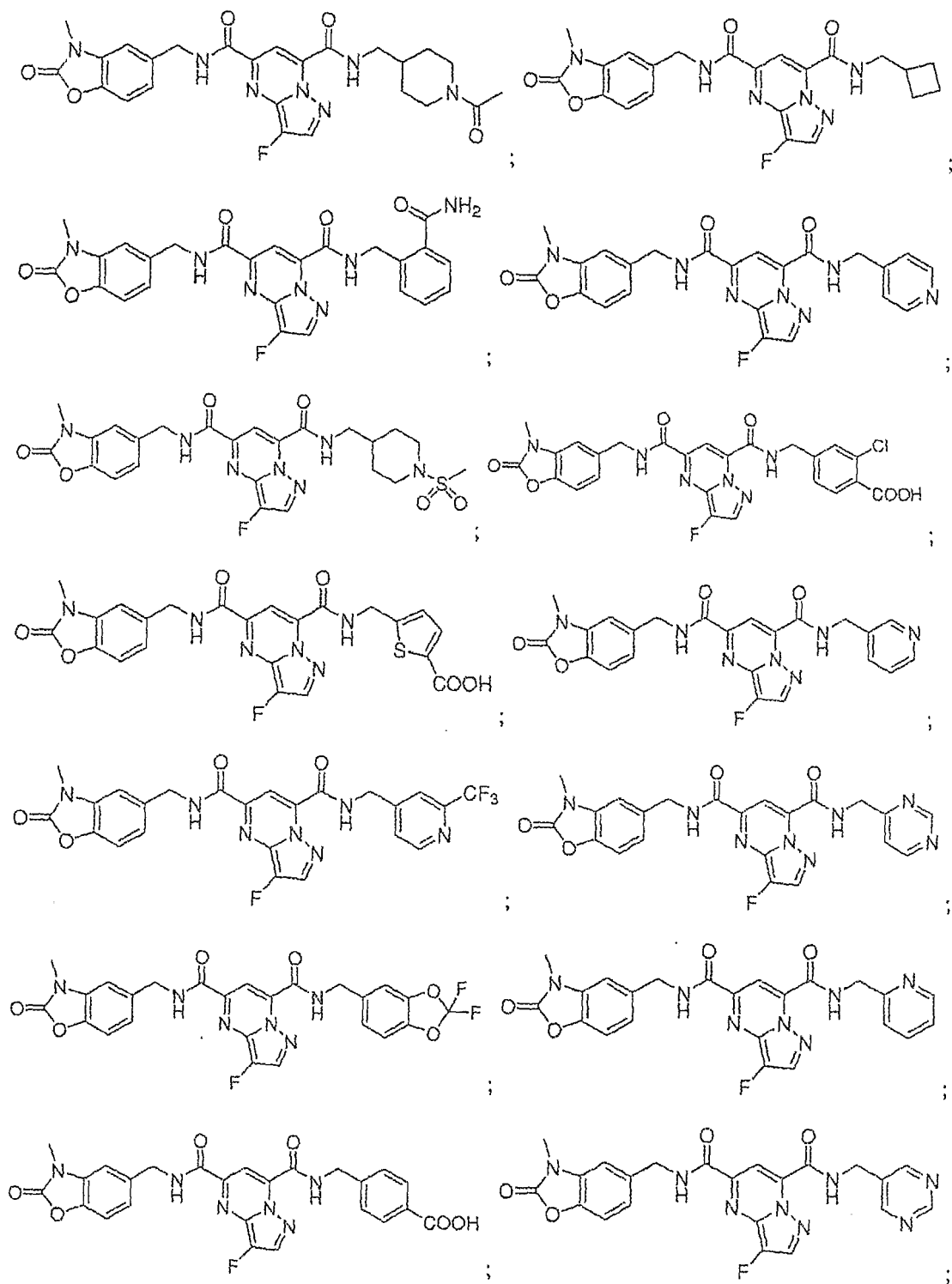


10

20

30

40

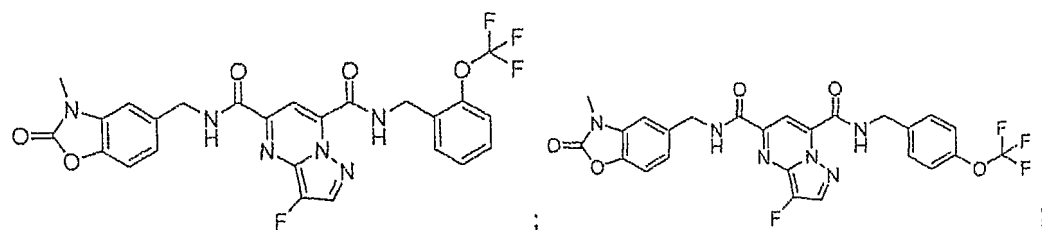
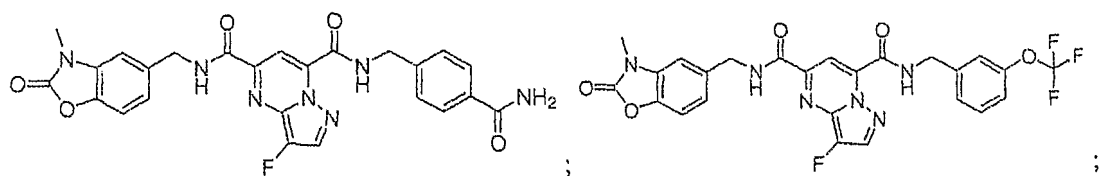


10

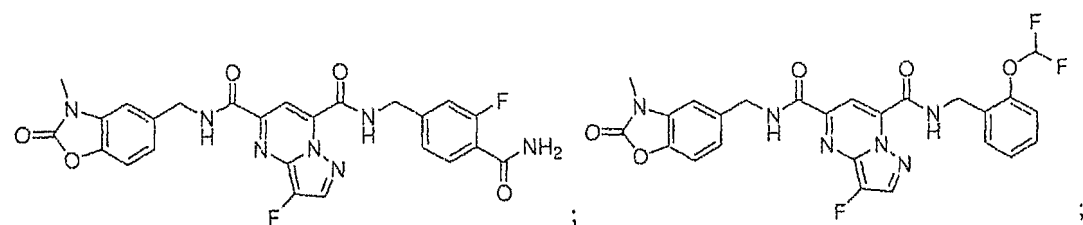
20

30

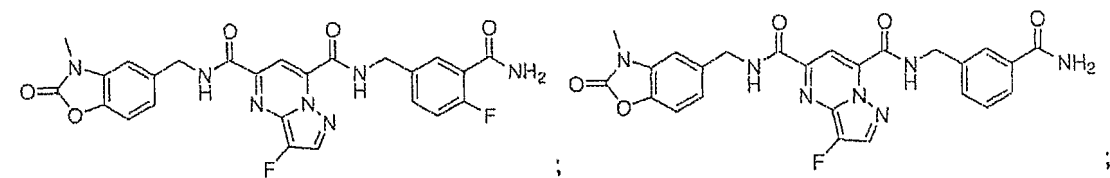
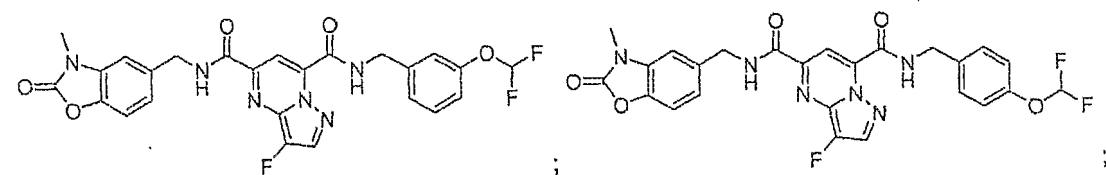
40



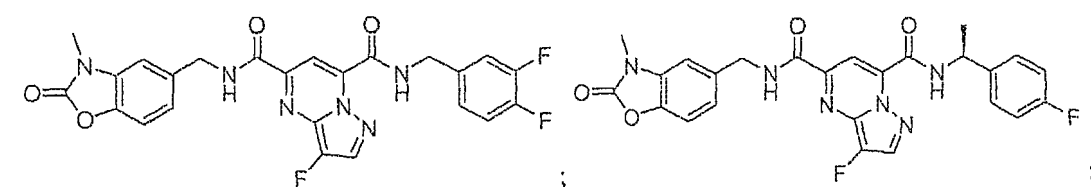
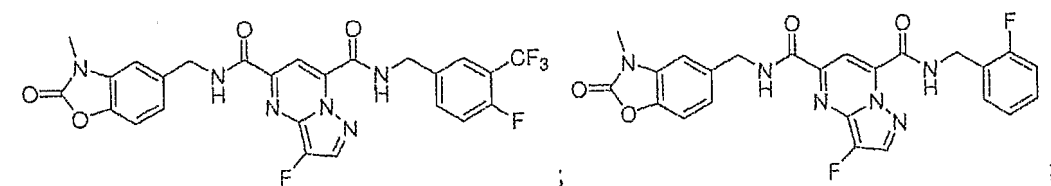
10



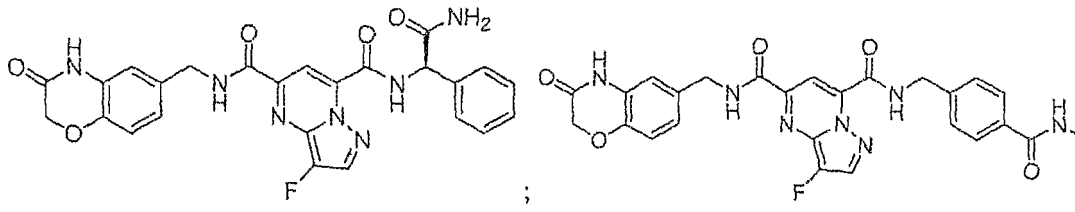
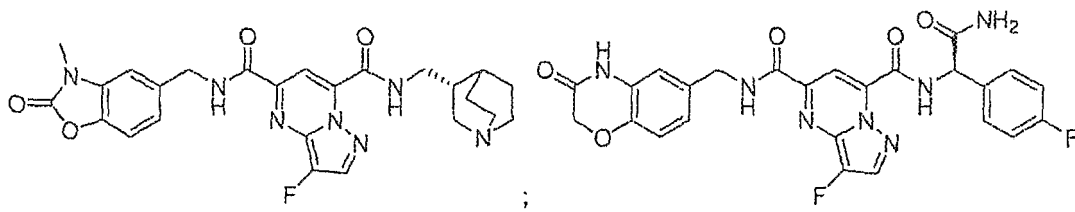
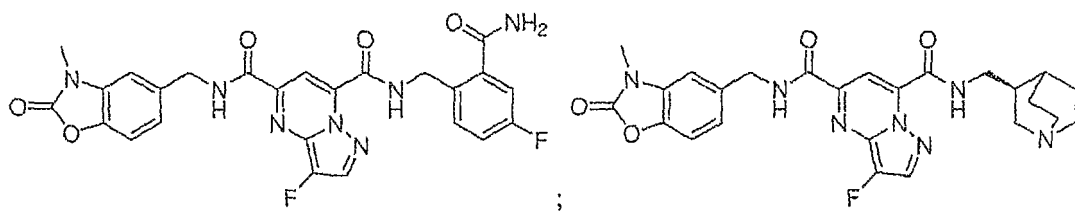
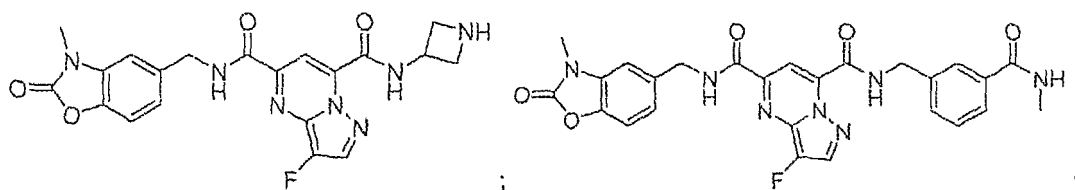
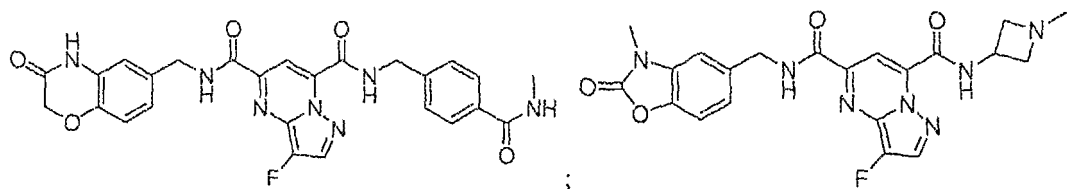
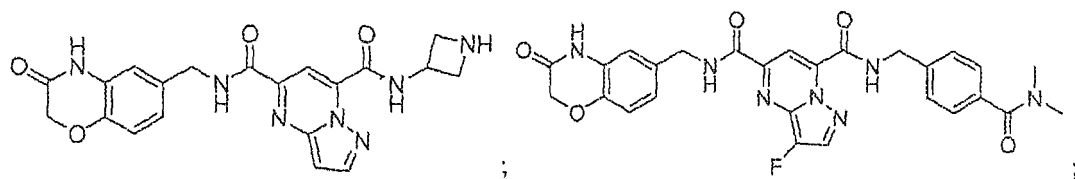
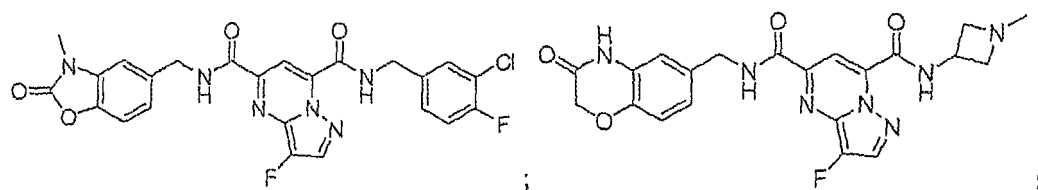
20



30



40

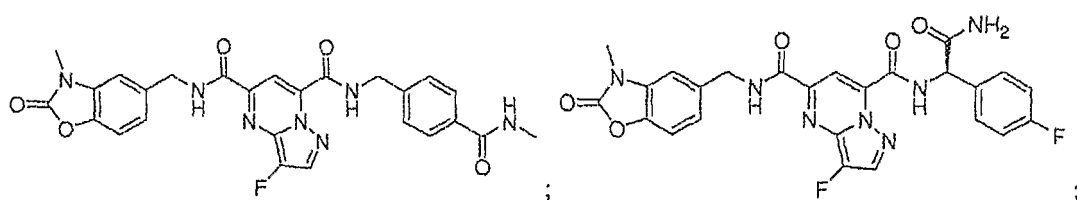
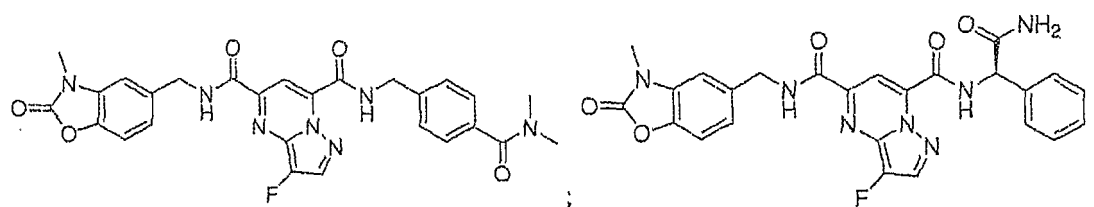


10

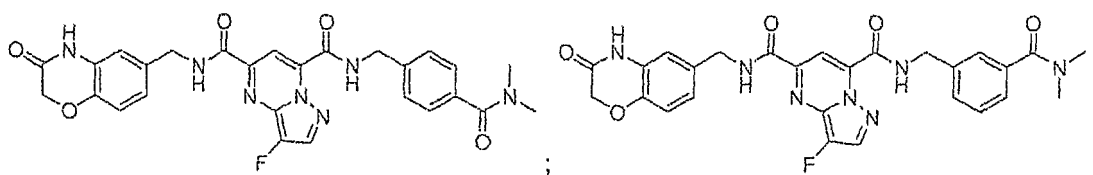
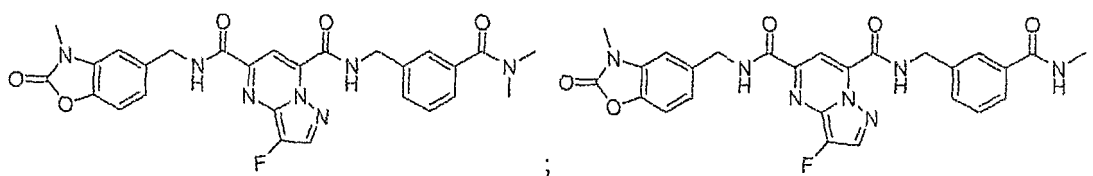
20

30

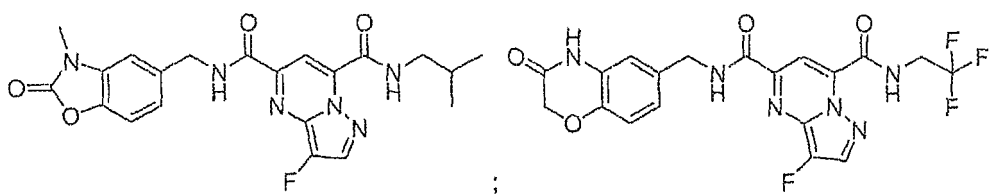
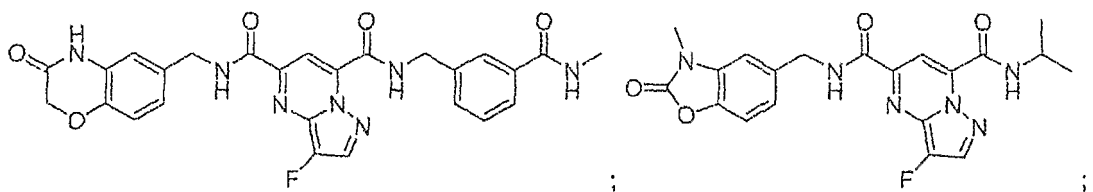
40



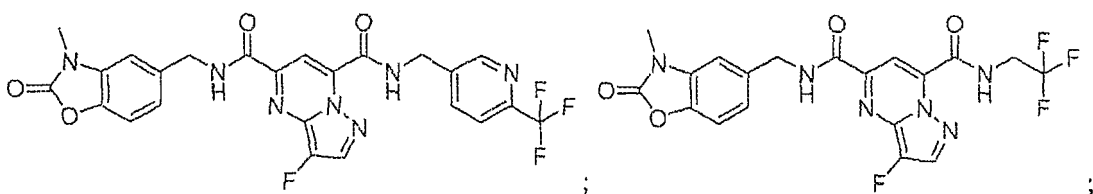
10



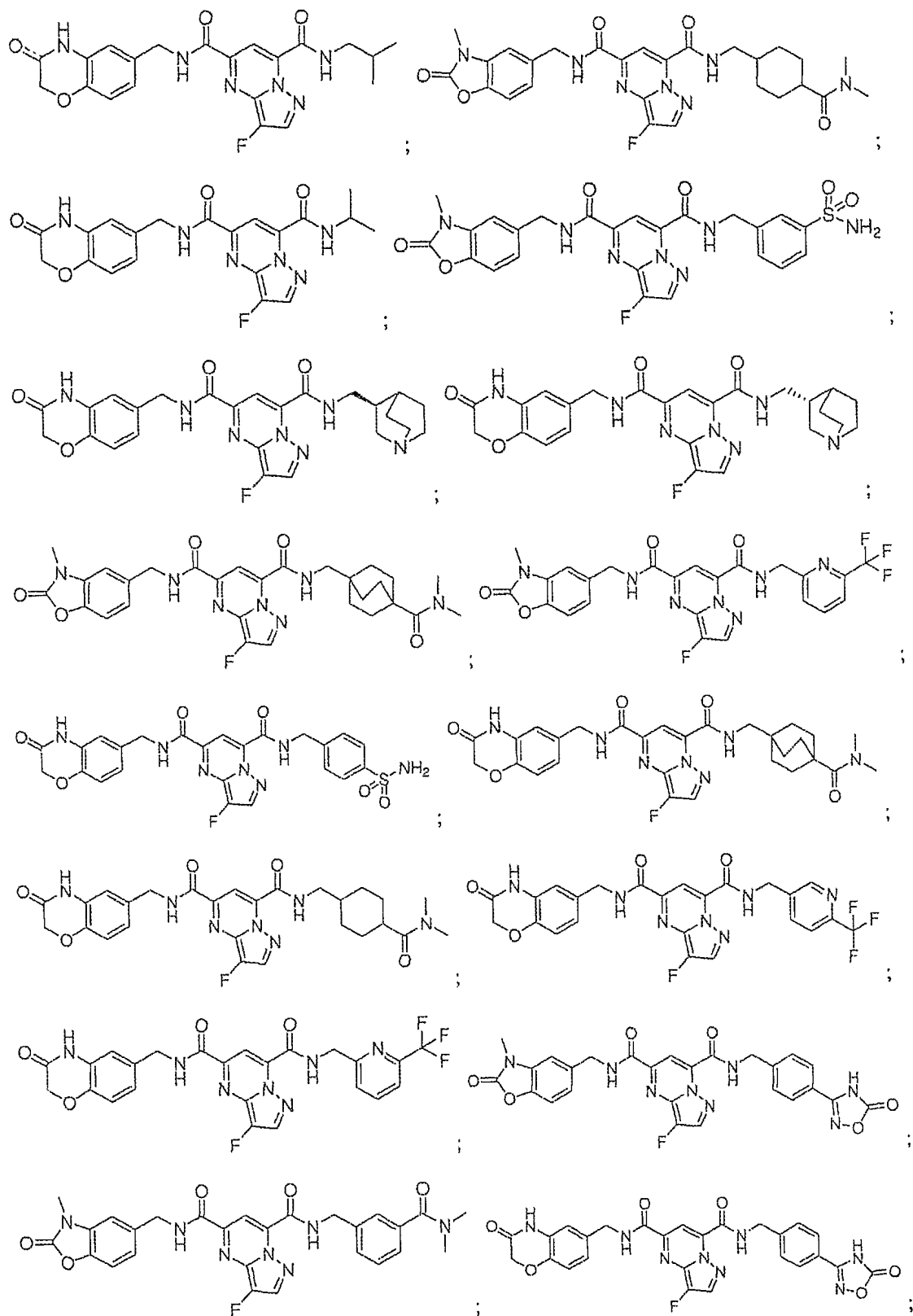
20

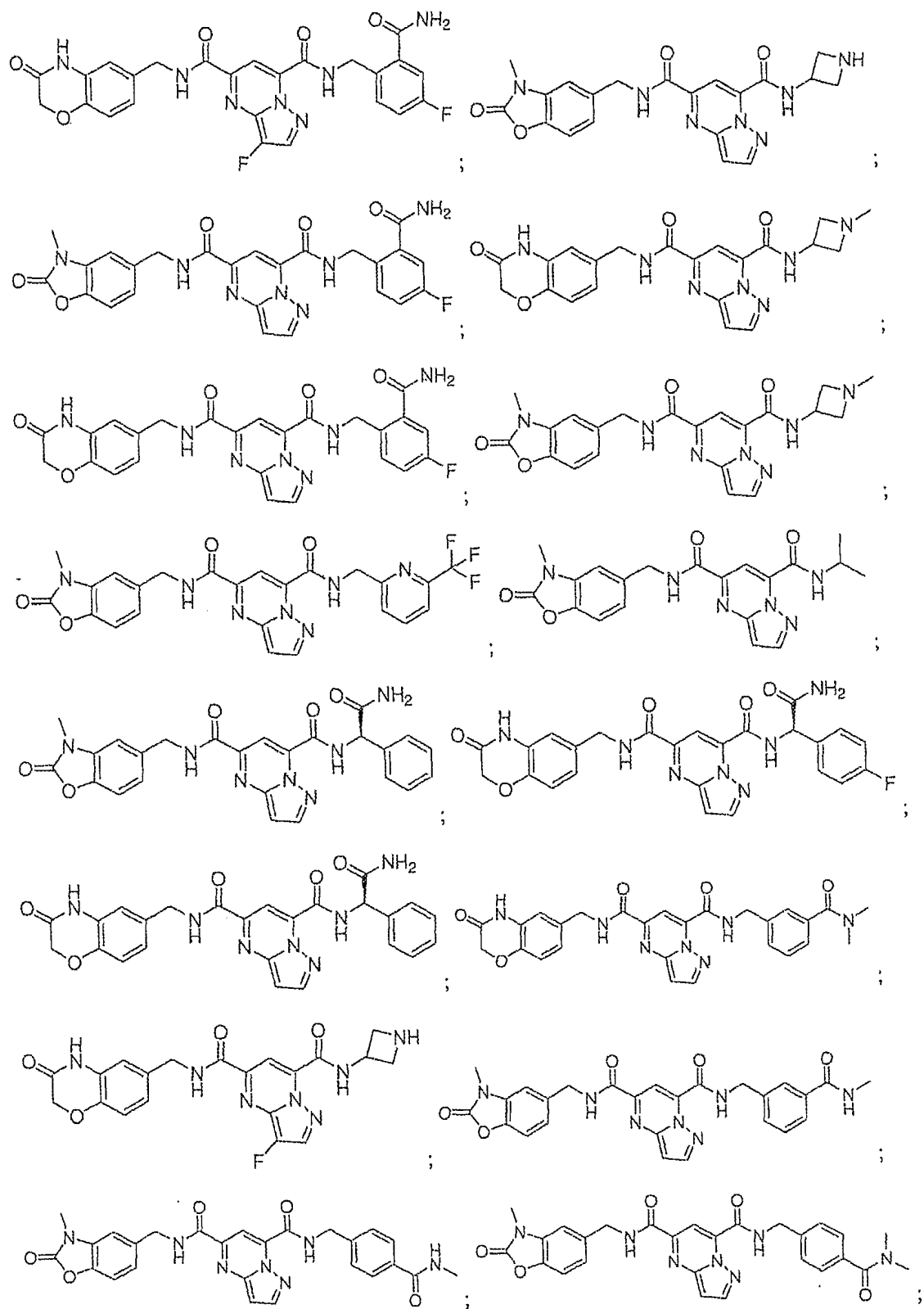


30



40



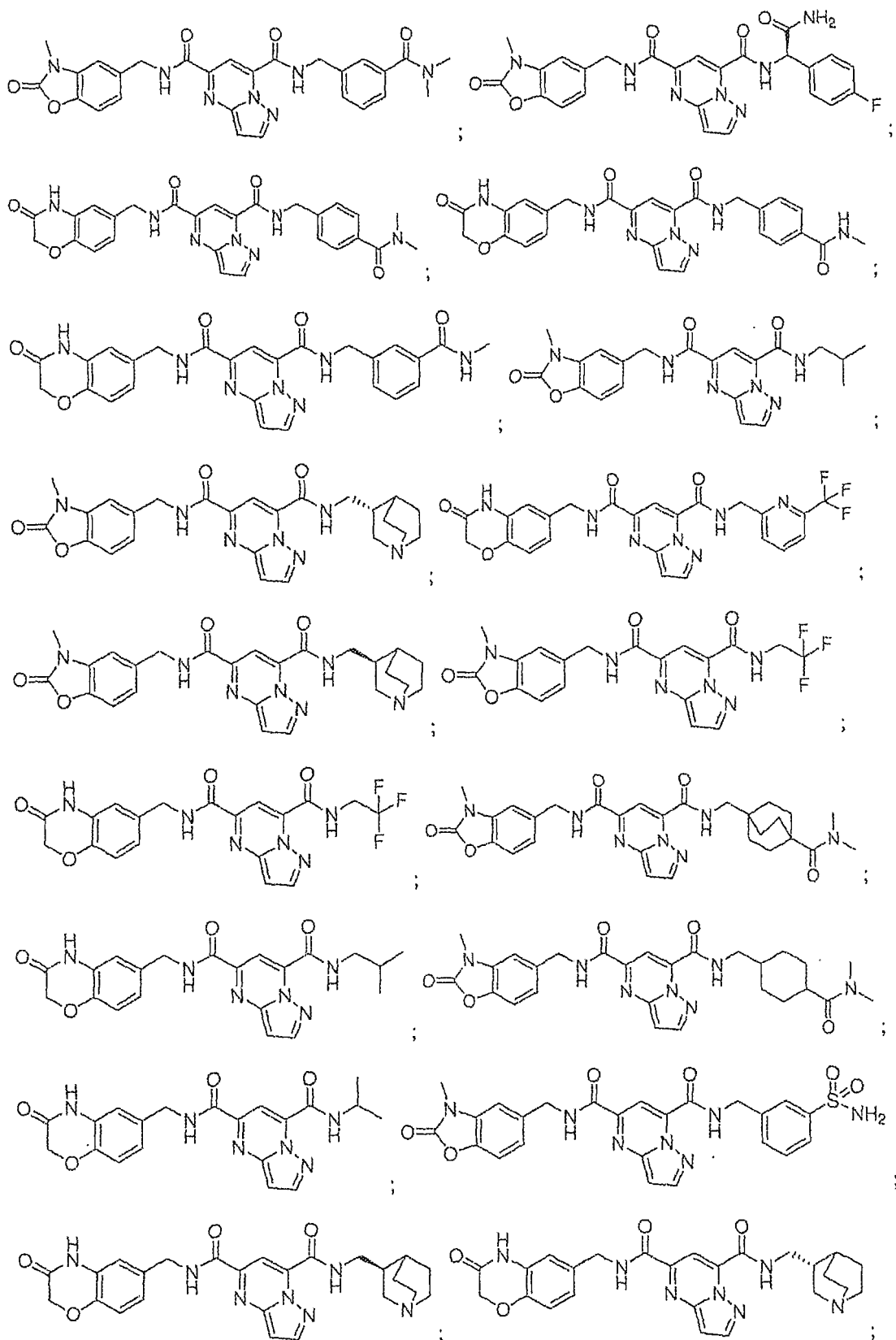


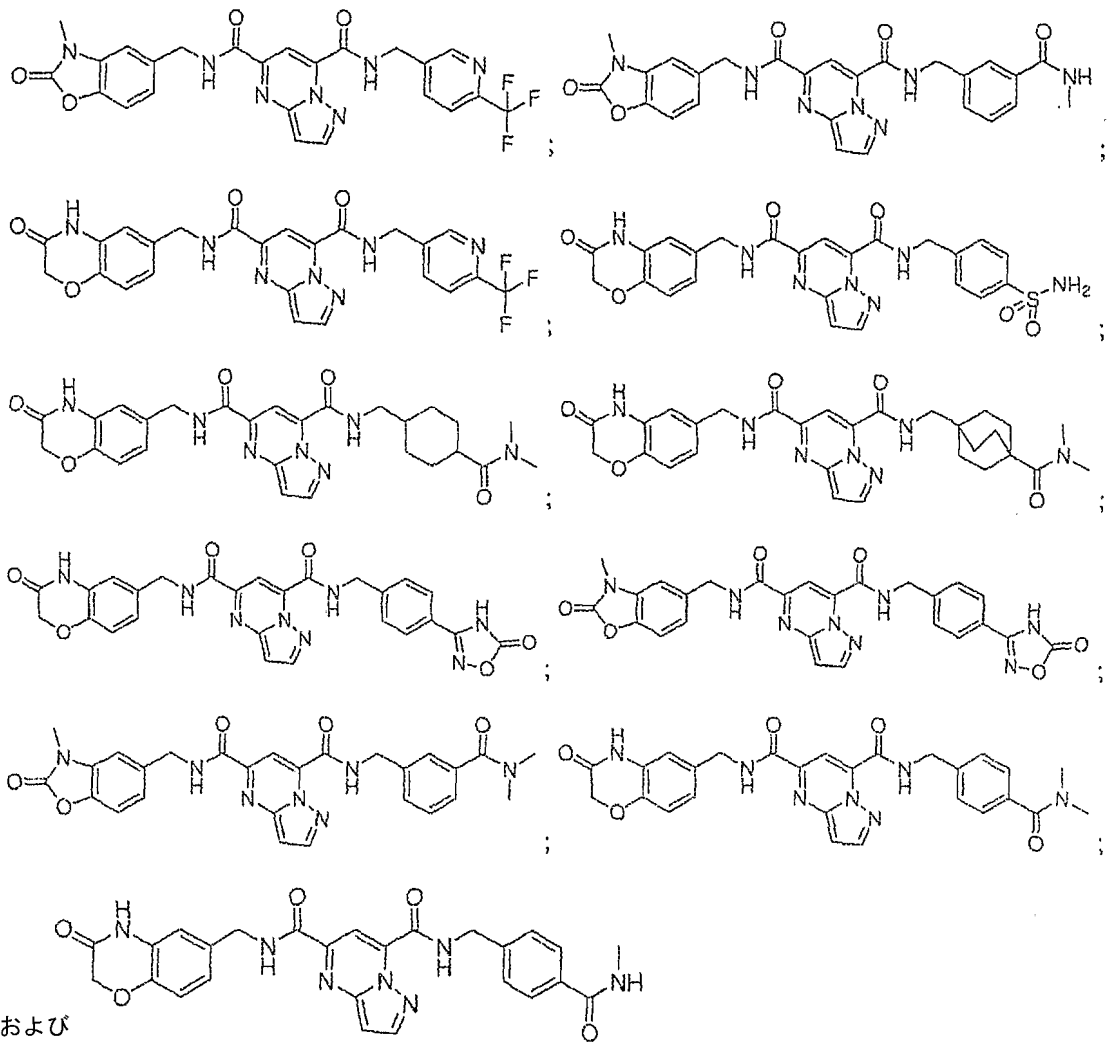
10

20

30

40

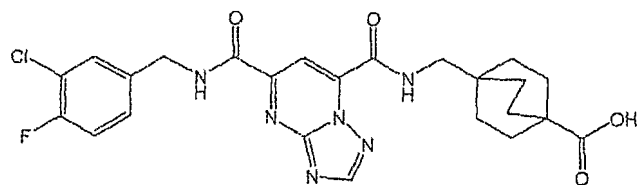




【請求項 99】

下記の構造を有する請求項 18 に記載の化合物または該化合物の製薬上許容される塩。

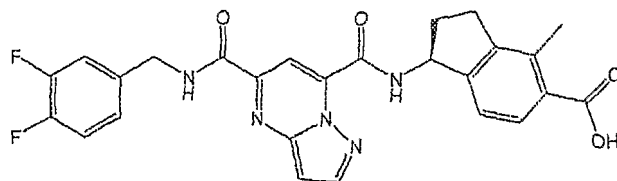
【化 577】



【請求項 100】

下記の構造を有する請求項 1 に記載の化合物または該化合物の製薬上許容される塩。

【化 578】



【請求項 101】

下記の構造を有する請求項 18 に記載の化合物または該化合物の製薬上許容される塩。

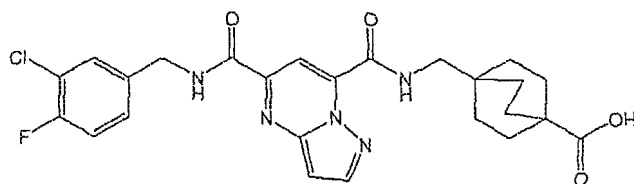
10

20

30

40

【化 5 7 9】

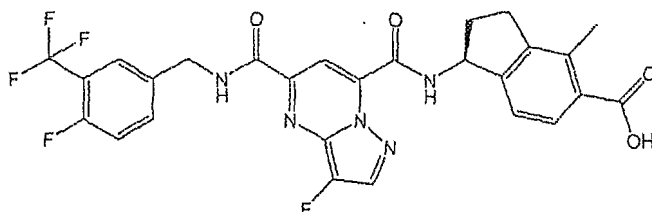


【請求項 1 0 2】

下記の構造を有する請求項 1 に記載の化合物または該化合物の製薬上許容される塩。

10

【化 5 8 0】

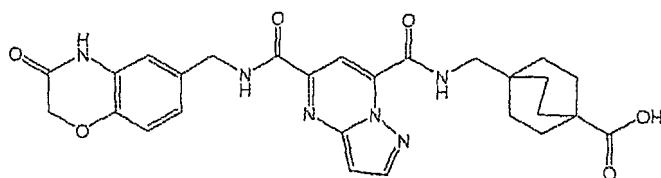


【請求項 1 0 3】

下記の構造を有する請求項 1 8 に記載の化合物または該化合物の製薬上許容される塩。

20

【化 5 8 1】

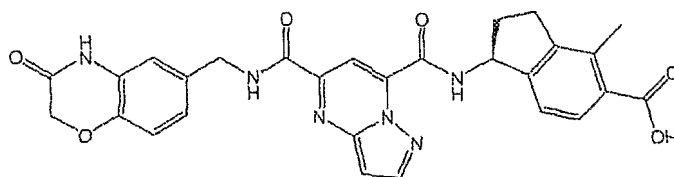


【請求項 1 0 4】

下記の構造を有する請求項 1 に記載の化合物または該化合物の製薬上許容される塩。

【化 5 8 2】

30

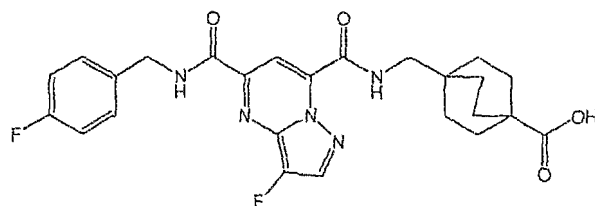


【請求項 1 0 5】

下記の構造を有する請求項 1 8 に記載の化合物または該化合物の製薬上許容される塩。

【化 5 8 3】

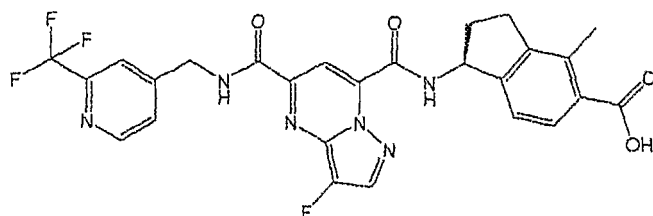
40



【請求項 1 0 6】

下記の構造を有する請求項 1 に記載の化合物または該化合物の製薬上許容される塩。

【化 5 8 4】

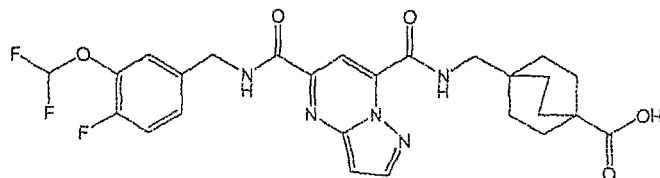


【請求項 1 0 7】

下記の構造を有する請求項 1 8 に記載の化合物または該化合物の製薬上許容される塩。

10

【化 5 8 5】

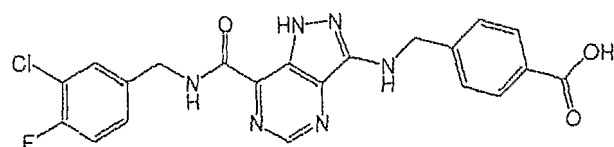


【請求項 1 0 8】

下記の構造を有する請求項 6 4 に記載の化合物または該化合物の製薬上許容される塩。

20

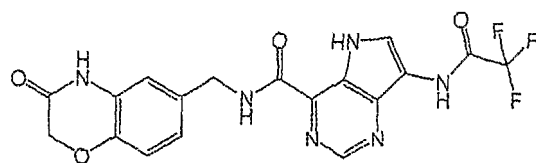
【化 5 8 6】



【請求項 1 0 9】

下記の構造を有する請求項 7 6 に記載の化合物または該化合物の製薬上許容される塩。

【化 5 8 7】

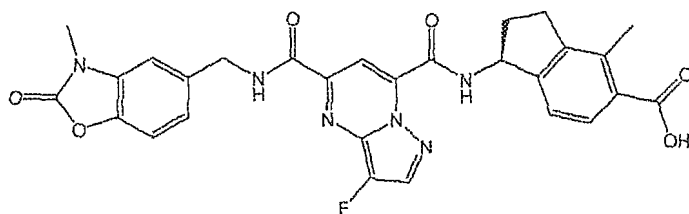


30

【請求項 1 1 0】

下記の構造を有する請求項 1 に記載の化合物または該化合物の製薬上許容される塩。

【化 5 8 8】

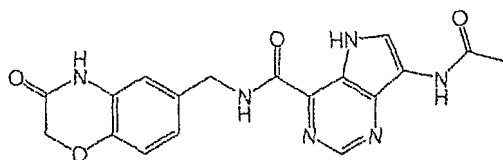


40

【請求項 1 1 1】

下記の構造を有する請求項 7 6 に記載の化合物または該化合物の製薬上許容される塩。

【化 5 8 9】

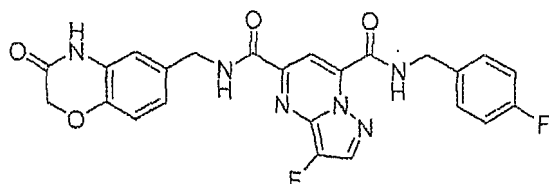


【請求項 1 1 2】

下記の構造を有する請求項 1 8 に記載の化合物または該化合物の製薬上許容される塩。

【化 5 9 0】

10

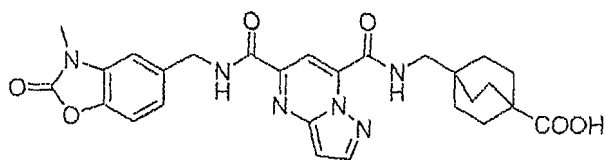


【請求項 1 1 3】

下記の構造を有する請求項 1 8 に記載の化合物または該化合物の製薬上許容される塩。

【化 5 9 1】

20

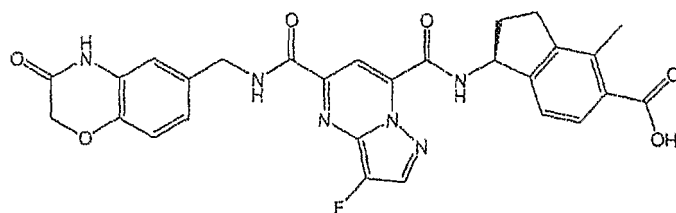


【請求項 1 1 4】

下記の構造を有する請求項 1 8 に記載の化合物または該化合物の製薬上許容される塩。

【化 5 9 2】

30

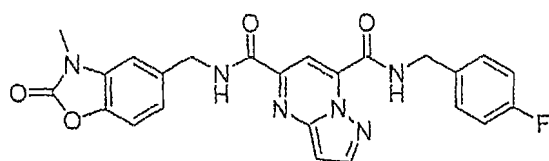


【請求項 1 1 5】

下記の構造を有する請求項 1 8 に記載の化合物または該化合物の製薬上許容される塩。

【化 5 9 3】

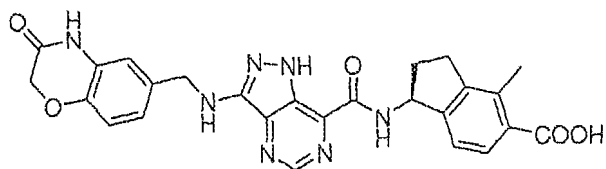
40



【請求項 1 1 6】

下記の構造を有する請求項 4 8 に記載の化合物または該化合物の製薬上許容される塩。

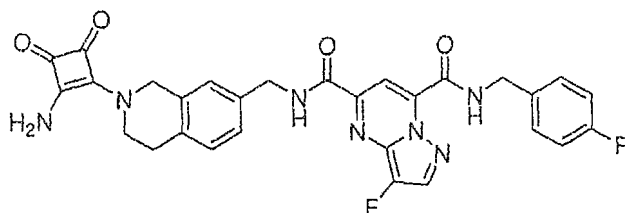
【化 5 9 4】



【請求項 1 1 7】

下記の構造を有する請求項 1 8 に記載の化合物または該化合物の製薬上許容される塩。

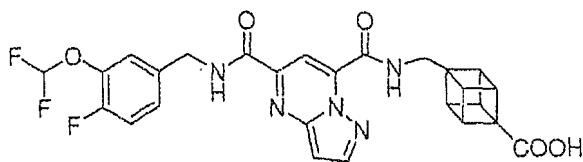
【化 5 9 5】



【請求項 1 1 8】

下記の構造を有する請求項 1 8 に記載の化合物または該化合物の製薬上許容される塩。

【化 5 9 6】



【請求項 1 1 9】

有効量の請求項 1 に記載の化合物および製薬上許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項 1 2 0】

有効量の請求項 1 8 に記載の化合物および製薬上許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項 1 2 1】

有効量の請求項 3 1 に記載の化合物および製薬上許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項 1 2 2】

有効量の請求項 4 8 に記載の化合物および製薬上許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項 1 2 3】

有効量の請求項 6 4 に記載の化合物および製薬上許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項 1 2 4】

有効量の請求項 7 6 に記載の化合物および製薬上許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項 1 2 5】

請求項 1 から選択される化合物を投与する段階を有する、メタロプロテアーゼ酵素の阻害方法。

【請求項 1 2 6】

前記メタロプロテアーゼ酵素が、MMP-13、MMP-8、MMP-3、MMP-12 および ADAMTS-4 酵素からなる群から 1 回以上選択される請求項 1 2 5 に記載の方法。

【請求項 1 2 7】

前記メタロプロテアーゼ酵素が MMP-13 酵素から選択される請求項 1 2 6 に記載の方法。

【請求項 1 2 8】

請求項 1 8 から選択される化合物を投与する段階を有する、メタロプロテアーゼ酵素の阻害方法。

10

20

30

40

50

【請求項 1 2 9】

前記メタロプロテアーゼ酵素が、MMP-13、MMP-8、MMP-3、MMP-12およびADAMTS-4酵素からなる群から1回以上選択される請求項128に記載の方法。

【請求項 1 3 0】

前記メタロプロテアーゼ酵素がMMP-13酵素から選択される請求項129に記載の方法。

【請求項 1 3 1】

請求項31の化合物を投与する段階を有する、メタロプロテアーゼ酵素の阻害方法。

【請求項 1 3 2】

前記メタロプロテアーゼ酵素が、MMP-13、MMP-8、MMP-3、MMP-12およびADAMTS-4酵素からなる群から1回以上選択される請求項131に記載の方法。

【請求項 1 3 3】

前記メタロプロテアーゼ酵素がMMP-13酵素から選択される請求項132に記載の方法。

【請求項 1 3 4】

請求項48から選択される化合物を投与する段階を有する、メタロプロテアーゼ酵素の阻害方法。

【請求項 1 3 5】

前記メタロプロテアーゼ酵素が、MMP-13、MMP-8、MMP-3、MMP-12およびADAMTS-4酵素からなる群から1回以上選択される請求項134に記載の方法。

【請求項 1 3 6】

前記メタロプロテアーゼ酵素が、MMP-13およびMMP-3酵素からなる群から1回以上選択される請求項135に記載の方法。

【請求項 1 3 7】

請求項64から選択される化合物を投与する段階を有する、メタロプロテアーゼ酵素の阻害方法。

【請求項 1 3 8】

前記メタロプロテアーゼ酵素が、MMP-13、MMP-8、MMP-3、MMP-12およびADAMTS-4酵素からなる群から1回以上選択される請求項137に記載の方法。

【請求項 1 3 9】

前記メタロプロテアーゼ酵素が、MMP-13およびMMP-3酵素からなる群から1回以上選択される請求項138に記載の方法。

【請求項 1 4 0】

請求項76から選択される化合物を投与する段階を有する、メタロプロテアーゼ酵素の阻害方法。

【請求項 1 4 1】

前記メタロプロテアーゼ酵素が、MMP-13、MMP-8、MMP-3、MMP-12およびADAMTS-4酵素からなる群から1回以上選択される請求項140に記載の方法。

【請求項 1 4 2】

前記メタロプロテアーゼ酵素が、MMP-13およびMMP-3酵素からなる群から1回以上選択される請求項141に記載の方法。

【請求項 1 4 3】

処置を必要とする対象者に対して、有効量の請求項1から選択される化合物を投与する段階を有する、メタロプロテアーゼ介在疾患の治療方法。

【請求項 1 4 4】

10

20

30

40

50

前記メタロプロテアーゼ介在疾患が、MMP-13 介在疾患、MMP-8 介在疾患、MMP-3 介在疾患、MMP-12 介在疾患およびADAMTS-4 介在疾患からなる群から1回以上選択される請求項143に記載の方法。

【請求項145】

前記メタロプロテアーゼ介在疾患がMMP-13 介在疾患である請求項144に記載の方法。

【請求項146】

処置を必要とする対象者に対して、有効量の請求項18から選択される化合物を投与する段階を有する、メタロプロテアーゼ介在疾患の治療方法。

【請求項147】

前記メタロプロテアーゼ介在疾患が、MMP-13 介在疾患、MMP-8 介在疾患、MMP-3 介在疾患、MMP-12 介在疾患およびADAMTS-4 介在疾患からなる群から1回以上選択される請求項146に記載の方法。

【請求項148】

前記メタロプロテアーゼ介在疾患がMMP-13 介在疾患である請求項147に記載の方法。

【請求項149】

処置を必要とする対象者に対して、有効量の請求項31の化合物を投与する段階を有する、メタロプロテアーゼ介在疾患の治療方法。

【請求項150】

前記メタロプロテアーゼ介在疾患が、MMP-13 介在疾患、MMP-8 介在疾患、MMP-3 介在疾患、MMP-12 介在疾患およびADAMTS-4 介在疾患からなる群から1回以上選択される請求項149に記載の方法。

【請求項151】

前記メタロプロテアーゼ介在疾患がMMP-13 介在疾患である請求項150に記載の方法。

【請求項152】

処置を必要とする対象者に対して、有効量の請求項48から選択される化合物を投与する段階を有する、メタロプロテアーゼ介在疾患の治療方法。

【請求項153】

前記メタロプロテアーゼ介在疾患が、MMP-13 介在疾患、MMP-8 介在疾患、MMP-3 介在疾患、MMP-12 介在疾患およびADAMTS-4 介在疾患からなる群から1回以上選択される請求項152に記載の方法。

【請求項154】

前記メタロプロテアーゼ介在疾患がMMP-13 介在疾患およびMMP-3 介在疾患からなる群から1回以上選択される請求項153に記載の方法。

【請求項155】

処置を必要とする対象者に対して、有効量の請求項64から選択される化合物を投与する段階を有する、メタロプロテアーゼ介在疾患の治療方法。

【請求項156】

前記メタロプロテアーゼ介在疾患が、MMP-13 介在疾患、MMP-8 介在疾患、MMP-3 介在疾患、MMP-12 介在疾患およびADAMTS-4 介在疾患からなる群から1回以上選択される請求項155に記載の方法。

【請求項157】

前記メタロプロテアーゼ介在疾患がMMP-13 介在疾患およびMMP-3 介在疾患からなる群から1回以上選択される請求項156に記載の方法。

【請求項158】

処置を必要とする対象者に対して、有効量の請求項76から選択される化合物を投与する段階を有する、メタロプロテアーゼ介在疾患の治療方法。

【請求項159】

10

20

30

40

50

前記メタロプロテアーゼ介在疾患が、MMP-13 介在疾患、MMP-8 介在疾患、MMP-3 介在疾患、MMP-12 介在疾患およびADAMTS-4 介在疾患からなる群から1回以上選択される請求項158に記載の方法。

【請求項160】

前記メタロプロテアーゼ介在疾患がMMP-13 介在疾患およびMMP-3 介在疾患からなる群から1回以上選択される請求項159に記載の方法。

【請求項161】

前記疾患が、関節リウマチ、骨関節炎、炎症障害、アテローム性動脈硬化および多発性硬化症から選択される請求項143に記載の方法。

【請求項162】

前記疾患が、関節リウマチ、骨関節炎、炎症障害、アテローム性動脈硬化および多発性硬化症から選択される請求項146に記載の方法。

【請求項163】

前記疾患が、関節リウマチ、骨関節炎、炎症障害、アテローム性動脈硬化および多発性硬化症から選択される請求項149に記載の方法。

【請求項164】

前記疾患が、関節リウマチ、骨関節炎、炎症障害、アテローム性動脈硬化および多発性硬化症から選択される請求項152に記載の方法。

【請求項165】

前記疾患が、関節リウマチ、骨関節炎、炎症障害、アテローム性動脈硬化および多発性硬化症から選択される請求項155に記載の方法。

【請求項166】

前記疾患が、関節リウマチ、骨関節炎、炎症障害、アテローム性動脈硬化および多発性硬化症から選択される請求項158に記載の方法。

【請求項167】

a) 有効量の請求項1に記載の化合物；

b) 製薬上許容される担体；および

c) (a) 疾患改善抗リウマチ薬；(b) 非ステロイド系抗炎症薬；(c) COX-2 選択的阻害薬；(d) COX-1 阻害薬；(e) 免疫抑制剤；(f) ステロイド；(g) 生物反応修飾物質；および(h) 小分子炎症性サイトカイン産生阻害薬からなる群から選択される構成員を含む医薬組成物。

【請求項168】

a) 有効量の請求項31に記載の化合物；

b) 製薬上許容される担体；および

c) (a) 疾患改善抗リウマチ薬；(b) 非ステロイド系抗炎症薬；(c) COX-2 選択的阻害薬；(d) COX-1 阻害薬；(e) 免疫抑制剤；(f) ステロイド；(g) 生物反応修飾物質；および(h) 小分子炎症性サイトカイン産生阻害薬からなる群から選択される構成員を含む医薬組成物。

【請求項169】

a) 有効量の請求項18に記載の化合物；

b) 製薬上許容される担体；および

c) (a) 疾患改善抗リウマチ薬；(b) 非ステロイド系抗炎症薬；(c) COX-2 選択的阻害薬；(d) COX-1 阻害薬；(e) 免疫抑制剤；(f) ステロイド；(g) 生物反応修飾物質；および(h) 小分子炎症性サイトカイン産生阻害薬からなる群から選択される構成員を含む医薬組成物。

【請求項170】

a) 有効量の請求項48に記載の化合物；

10

20

30

40

50

b) 製薬上許容される担体；および

c) (a) 疾患改善抗リウマチ薬；(b) 非ステロイド系抗炎症薬；(c) COX-2 選択的阻害薬；(d) COX-1 阻害薬；(e) 免疫抑制剤；(f) ステロイド；(g) 生物反応修飾物質；および (h) 小分子炎症性サイトカイン産生阻害薬からなる群から選択される構成員

を含む医薬組成物。

【請求項 171】

a) 有効量の請求項 64 に記載の化合物；

b) 製薬上許容される担体；および

c) (a) 疾患改善抗リウマチ薬；(b) 非ステロイド系抗炎症薬；(c) COX-2 選択的阻害薬；(d) COX-1 阻害薬；(e) 免疫抑制剤；(f) ステロイド；(g) 生物反応修飾物質；および (h) 小分子炎症性サイトカイン産生阻害薬からなる群から選択される構成員

を含む医薬組成物。

【請求項 172】

a) 有効量の請求項 76 に記載の化合物；

b) 製薬上許容される担体；および

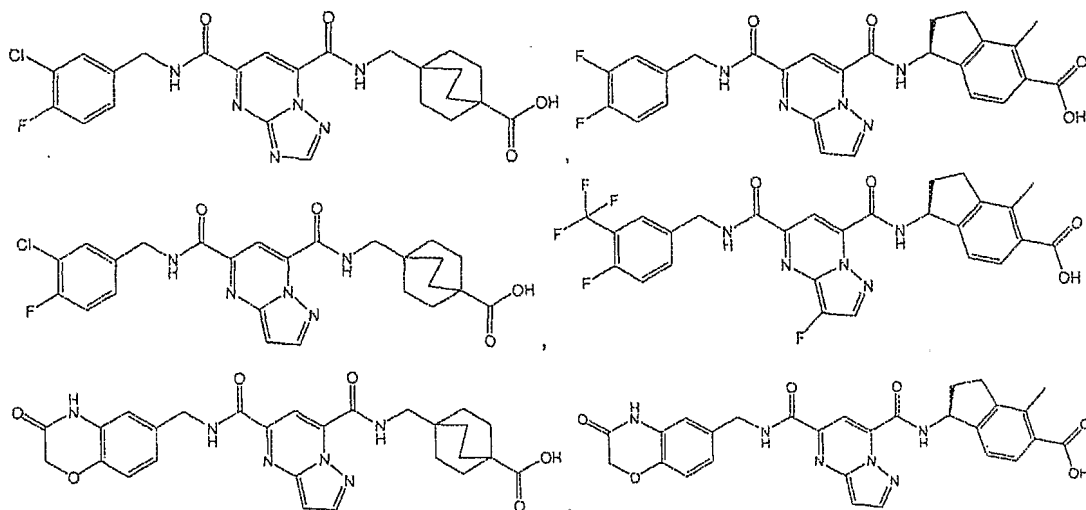
c) (a) 疾患改善抗リウマチ薬；(b) 非ステロイド系抗炎症薬；(c) COX-2 選択的阻害薬；(d) COX-1 阻害薬；(e) 免疫抑制剤；(f) ステロイド；(g) 生物反応修飾物質；および (h) 小分子炎症性サイトカイン産生阻害薬からなる群から選択される構成員

を含む医薬組成物。

【請求項 173】

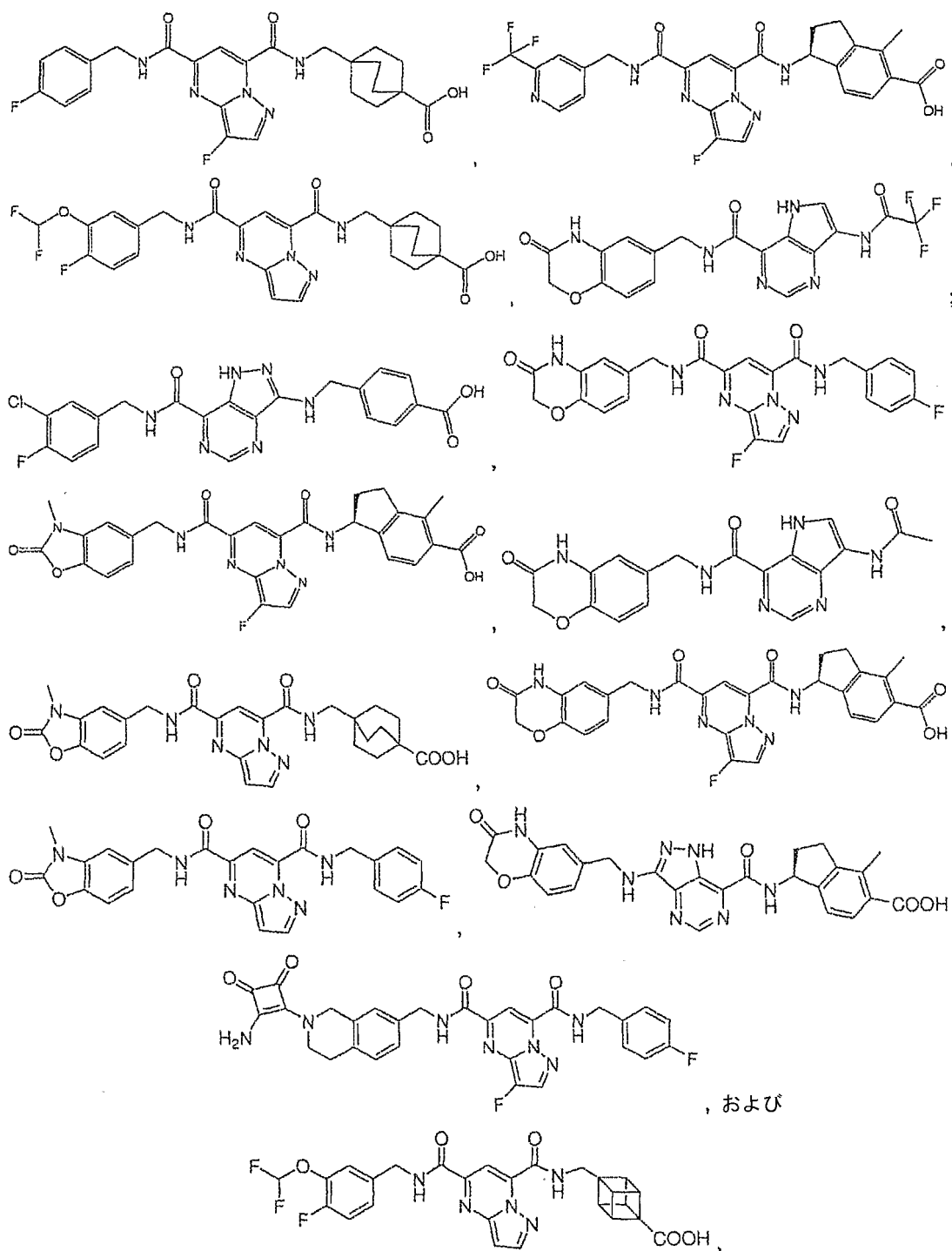
下記の化合物または該化合物の N-オキサイド、製薬上許容される塩、プロドラッグ、製剤、多形体、ラセミ混合物および立体異性体からなる群から選択される少なくとも一つの化合物ならびに製薬上許容される担体を含む医薬組成物。

【化 597】



30

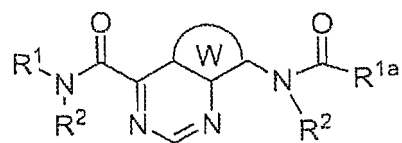
40



【請求項 174】

下記式 (VII) の化合物ならびに該化合物の N-オキサイド、製薬上許容される塩、プロドラッグ、製剤、多形体、ラセミ混合物および立体異性体。

【化 598】



式 (VII)

[式中、

40

50

R¹ は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環アルキル、ビシクロアルキル、ヘテロビシクロアルキル、スピロアルキル、スピロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル縮合アリール、複素環アルキル縮合アリール、シクロアルキル縮合ヘテロアリール、複素環アルキル縮合ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、複素環アルキルアルキル、ビシクロアルキルアルキル、ヘテロビシクロアルキルアルキル、スピロアルキルアルキル、スピロヘテロアルキルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル縮合アリールアルキル、複素環アルキル縮合アリールアルキル、シクロアルキル縮合ヘテロアリールアルキルおよび複素環アルキル縮合ヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、

R¹ は、1 回以上置換されていても良く、または

R¹ は、1 個の R¹⁶ 基によって置換されていても良く、1 以上の R⁹ 基によって置換されていても良く；

R^{1a} は、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびアリールアルキルから選択され、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびアリールアルキルは、1 回以上置換されていても良く；

R² は各場合独立に、水素およびアルキルからなる群から選択され、アルキルは、1 回以上置換されていても良く；

R⁴ は、水素またはアルキルから選択され；

W は、R⁴ で 1 回以上置換されていても良いピロロまたはピラゾロ環である。]

【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、2006 年 5 月 22 日出願の米国特許出願第 11/440087 号の一部継続出願であり、この出願は 2005 年 11 月 9 日出願の米国暫定特許出願第 60/734991 号、2005 年 8 月 8 日出願の米国暫定特許出願第 60/706465 号および 2005 年 5 月 20 日出願の米国暫定出願第 60/683470 号（これらのそれぞれの内容は、参照によって本明細書に組み込まれる。）の恩恵を主張するものである。

【0002】

本発明は、アミド含有ヘテロ二環式メタロプロテアーゼ阻害性化合物に関するものであり、詳細にはヘテロ二環式 MMP-13 阻害化合物に関するものである。

【背景技術】

【0003】

マトリクスメタロプロテイナーゼ（MMP）およびアグリカナーゼ類（ADAMTS = トロンボスポンジンモチーフを有するディスインテグリンおよびメタロメタロプロテイナーゼ）は、胚発生、生殖および組織再構築などの正常な生理プロセスにおける結合組織の破壊に介在することが報告されている構造的に関連する亜鉛含有酵素のファミリーである。MMP およびアグリカナーゼの過剰発現または細胞外マトリクスの合成と分解の間の不均衡が、炎症、悪性腫瘍および変性疾患のプロセスにおける因子として提案されている。従って、MMP 類およびアグリカナーゼ類は、関節リウマチ、骨関節炎、骨粗鬆症、歯周炎、多発性硬化症、歯肉炎、角膜表皮潰瘍および胃潰瘍、アテローム性動脈硬化、新生内膜増殖（再狭窄および虚血性心不全を生じる。）および腫瘍転移などのいくつかの炎症、悪性腫瘍および変性疾患における治療性阻害薬の標的となっている。

【0004】

ADAMTS 類は、ヒトにおける 19 の ADAMTS 遺伝子にコードされたプロテアーゼ群である。ADAMTS は細胞外多ドメイン酵素であり、その機能にはコラーゲンプロセッシング、マトリクスプロテオグリカン類の開裂、血管新生の阻害および血液凝固恒常性などがある（Biochem. J. 2005, 386, 15-27; Arthritis Res. Ther. 2005, 7, 160-169; Curr. Med. Chem. Anti-Inflammatory Anti-Allergy Agents 2005, 4, 251-264）。

【0005】

10

20

30

40

50

哺乳動物MMPファミリーには、少なくとも20種類の酵素が含まれることが報告されている (Chem. Rev. 1999, 99, 2735-2776)。コラゲナーゼ3 (MMP-13) は、特定されている3種類のコラゲナーゼに含まれる。MMPファミリーの個々の構成員についてのドメイン構造の特定に基づいて、MMPの触媒ドメインは2個の亜鉛原子を含み、これらの亜鉛原子のうちの1個が触媒機能を行い、触媒ドメインの保存アミノ酸配列内に含まれる3個のヒスチジンに配位することが確認されている。MMP-13は、関節リウマチ、骨関節炎、腹部大動脈瘤、乳癌、頭部および頸部の扁平上皮細胞癌ならびに外陰部扁平上皮細胞癌において過剰発現される。MMP-13の主要な基質は、線維状コラーゲン類 (I型、II型、III型) およびゼラチン類、プロテオグリカン類、サイトカイン類およびECM (細胞外マトリクス) の他の構成要素である。

10

【0006】

MMP類の活性化には、不對システイン残基が触媒亜鉛 (II) イオンと錯形成することを特徴とするプロペプチドの脱離が関与する。MMP-3触媒ドメインとTEVIP-IおよびMMP-14触媒ドメインとTIMP-2の間の錯体のX線結晶構造からも、システイン残基のチオールによる触媒亜鉛 (II) イオンの連結が明らかである。有効なMMP阻害性化合物開発における問題には、選択的でありながら広いスペクトラムのMMP阻害薬の選択およびそのような化合物を経口投与経路によって生体が利用可能とすることなどのいくつかの要素がある。

【0007】

MMP-3 (ストロメライシン-1; トランシン (transin) -1) は、MMPファミリーの別の構成員である (Woesner; FASEB J. 1991; 5:2145-2154)。ヒトMMP-3は最初に、培養ヒト滑膜細胞から単離された。これは軟骨細胞によっても発現され、変形性関節症軟骨および滑膜組織で局在していた (Case; Am. J. Pathol. 1989 Dec; 135(6):1055-64)。

20

【0008】

MMP-3は、各種慢性潰瘍において基底ケラチン生成細胞によって産生される。MMP-3のmRNAおよびタンパク質が、恐らく増殖性表皮の部位を代表するものにおける創傷端に隣接するがそれからは離れている基底ケラチン生成細胞で検出された。従って、MMP-3は、表皮が治癒するのを防止する可能性がある (Saarialho-Kere, J. Clin. Invest. 1994 Jul; 94(1):79-88)。

30

【0009】

MMP-3血清タンパク質レベルは、初期および長期の関節リウマチの患者 (Yamanaka; Arthritis Rheum. 2000 Apr; 43(4):852-8) および骨関節炎患者 (Bramono; Clin Orthop Relat Res. 2004 Nov; (428):272-85) において、さらには全身性エリテマトーデスおよび強直性脊椎炎 (Chen, Rheumatology 2006 Apr; 45(4):414-20.) のような他の炎症疾患において有意に上昇する。

【0010】

MMP-3は、アグリカン、フィブロネクチン、ゼラチン、ラミニン、エラスチン、フィブリリンおよび他のものとしてのECMの成分ならびにIII、IV、V、VII、IX、X型のコラーゲン (Bramono; Clin Orthop Relat Res. 2004 Nov; (428):272-85) に作用する。IIおよびIX型のコラーゲンに関して、MMP-3はテロペプチダーゼ活性 (Sandell, Arthritis Res. 2001; 3(2):107-13; Eyre, Clin Orthop Relat Res. 2004 Oct; (427 Suppl):S118-22.) を示す。MMP-3は、MMP-1; MMP-7; MMP-8; MMP-9およびMMP-13としての他のMMPファミリー構成員を活性化することができる (Close, Ann Rheum Dis 2001 Nov; 60 Suppl 3:iii62-7)。

40

【0011】

MMP-3は、ECMからTGF β 1を放出し、TNF α を活性化し、IL-1 β を失活させ、IGFを放出することで、サイトカイン類およびケモカイン類の調節に関与する (Parks, Nat Rev Immunol. 2004 Aug; 4(8):617-29)。マクロフェート (macrophage) 浸潤の調節におけるMMP-3の可能な役割は、その酵素が活性MCP種を拮抗性ペプチド

50

に変わる能力に基づいたものである (McQuibban, Blood. 2002 Aug 15;100(4):1160-7)。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0012】

【非特許文献1】 Biochem. J. 2005, 386, 15-27; Arthritis Res. Ther. 2005, 7, 160-169

【非特許文献2】 Curr. Med. Chem. Anti-Inflammatory Anti-Allergy Agents 2005, 4, 251-264

【非特許文献3】 Chem. Rev. 1999, 99, 2735-2776

10

【非特許文献4】 Woesner; FASEB J. 1991; 5:2145-2154

【非特許文献5】 Case; Am. J. Pathol. 1989 Dec; 135(6):1055-64

【非特許文献6】 Saarialho-Kere, J. Clin. Invest. 1994 Jul; 94(1):79-88)

【非特許文献7】 Yamanaka; Arthritis Rheum. 2000 Apr;43(4):852-8

【非特許文献8】 Bramono; Clin Orthop Relat Res. 2004 Nov;(428):272-85

【非特許文献9】 Chen, Rheumatology 2006 Apr;45(4):414-20

【非特許文献10】 Sandell, Arthritis Res. 2001;3(2):107-13

【非特許文献11】 Eyre, Clin Orthop Relat Res. 2004 Oct;(427 Suppl):S118-22

【非特許文献12】 Close, Ann Rheum Dis 2001 Nov; 60 Suppl 3:iii62-7)

20

【非特許文献13】 Parks, Nat Rev Immunol. 2004 Aug;4(8):617-29

【非特許文献14】 McQuibban, Blood. 2002 Aug 15;100(4):1160-7)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0013】

本発明は、メタロプロテアーゼを阻害する新たな種類のヘテロ二環式アミドを含む医薬品に関するものである。特に本発明は、強力なMMP-13阻害活性および／またはMMP-3、MMP-8、MMP-12、ADAMTS-4およびADAMTS-5に対する活性を示す新たな種類のメタロプロテアーゼ阻害性化合物を提供する。

【課題を解決するための手段】

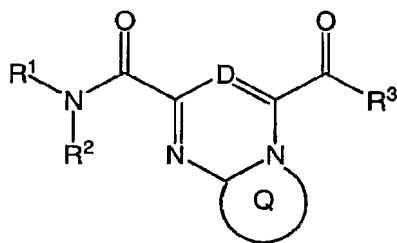
【0014】

30

本発明は、いくつかの新たな種類のアミド含有ヘテロ二環式メタロプロテアーゼ化合物を提供し、そのうちの一部は下記一般式によって表される。

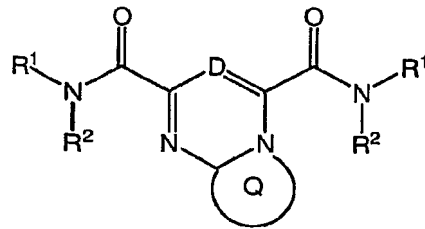
【0015】

【化1】

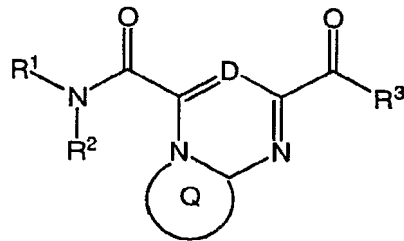


式 (I)

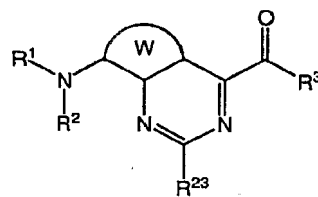
40



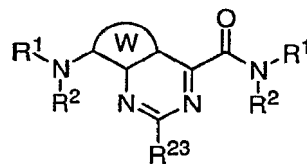
式 (II)



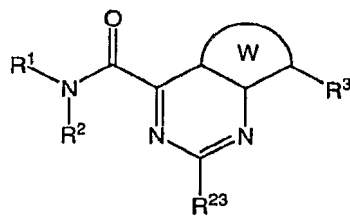
式 (III)



式 (IV)



式 (V)



式 (VI)

上記において、前記の式 (I) から (VI) 中の可変要素は全て下記で定義の通りである。

【0016】

本発明のヘテロ二環式メタロプロテアーゼ阻害性化合物は、関節リウマチ、骨関節炎、腹部大動脈瘤、癌（例えば、メラノーマ、胃癌または非小細胞肺癌などがあるが、これらに限定されるものではない。）、炎症、アテローム性動脈硬化、多発性硬化症、慢性閉塞性肺疾患、眼疾患（例えば、眼の炎症、未熟児網膜症、好ましくは浸出型の黄斑変性および角膜血管新生などがあるが、これらに限定されるものではない。）、神経系疾患、精神

10

20

30

40

50

病、血栓症、細菌感染、パーキンソン病、疲労、振戦、糖尿病性網膜症、網膜の血管性疾患、加齢、認知症、心筋症、尿細管障害、糖尿病、精神疾患、運動異常、色素異常症、難聴、炎症性および線維性症候群、腸症候群、アレルギー、アルツハイマー病、動脈プラーク形成、腫瘍、歯周病、ウイルス感染、卒中、アテローム性動脈硬化、心血管疾患、再灌流傷害、外傷、組織に対する化学薬品曝露または酸化的損傷、慢性創傷治癒、創傷治癒、痔、皮膚美容、疼痛、炎症性疼痛、骨痛および関節痛、アクネ、急性アルコール性肝炎、急性炎症、急性膵炎、急性呼吸促迫症候群、成人呼吸器疾患、気道閉塞、気道過敏性、アルコール性肝臓疾患、同種移植拒否反応、血管新生、血管新生性眼球疾患、関節炎、喘息、アトピー性皮膚炎、気管支拡張症、細気管支炎、閉塞性細気管支炎、熱傷治療、心臓および腎臓再灌流損傷、セリアック病、脳虚血および心虚血、CNS腫瘍、CNS脈管炎、風邪、挫傷、肺性心、咳、クローン病、慢性気管支炎、慢性炎症、慢性膵炎、慢性副鼻腔炎、結晶誘発性関節炎、嚢胞性線維症、遅発型超過敏反応、十二指腸潰瘍、呼吸困難、早期移植拒絶、肺気腫、脳炎、内毒素性ショック、食道炎、胃潰瘍、歯肉炎、糸球体腎炎、舌炎、痛風、移植片対宿主反応、グラム陰性菌敗血症、顆粒球性エーリキア症、肝炎ウイルス、ヘルペス、ヘルペスウイルス、HIV、高炭酸血症、高度膨脹、過酸素症誘発炎症、低酸素症、過敏症、低酸素血症、炎症性腸疾患、間質性肺炎、虚血性再灌流傷害、カポジ肉腫関連ウイルス、肝線維症、狼瘡、マラリア、髄膜炎、多臓器不全、壊死性腸炎、骨粗鬆症、歯周病、慢性歯周炎、持続的携帯型腹膜透析（CAPD）関連の腹膜炎、早期陣痛、多発性筋炎、術後外傷、掻痒症、乾癬、乾癬性関節炎、肺線維症、肺高血圧、腎臓再灌流傷害、呼吸器系ウイルス、再狭窄、右室肥大、サルコイドーシス、敗血症ショック、末梢気道病変、捻挫、筋違い、クモ膜下出血、手術性肺容量減少、血栓症、毒素性ショック症候群、移植片再灌流傷害、外傷性脳損傷、潰瘍性大腸炎、脈管炎、換気血流不均等および喘鳴などのメタロプロテアーゼ介在疾患の治療で用いることができる。

10

20

【0017】

特に、本発明のヘテロ二環式メタロプロテアーゼ阻害性化合物は、MMP-13介在関節炎の治療で用いることができ、他のMMP-13介在の症状、癌などの過剰な細胞外マトリクス変性および／または再構築を特徴とする炎症、悪性腫瘍および変性疾患、ならびに関節炎、関節リウマチ、骨関節炎、アテローム性動脈硬化、腹部大動脈瘤、炎症、多発性硬化症および慢性閉塞性肺疾患などの慢性炎症性疾患、ならびに炎症性疼痛、骨痛および関節痛などの疼痛に用いることができる。

30

【0018】

本発明は、メタロプロテアーゼ（特にMMP-13）介在疾患の治療または予防用の医薬組成物中の有効成分として有用なヘテロ二環式メタロプロテアーゼ阻害性化合物をも提供する。本発明は、本明細書に開示の1以上のヘテロ二環式メタロプロテアーゼ阻害性化合物を含む、経口もしくは非経口投与用の医薬組成物でのそのような化合物の使用をも想到するものである。

【0019】

本発明はさらに、予防的処置および治療的処置などの、メタロプロテアーゼ、特にMMP-13から生じるまたはそれらに関連する疾患もしくは症状の処置のための、医学的実務において知られている標準的な方法によって、ヘテロ二環式メタロプロテアーゼ阻害性化合物を含む経口、直腸、局所、静脈、非経口（筋肉、静脈など（これらに限定されるものではない。）、点眼（眼球）、経皮、吸入（肺、エアロゾル吸入など（これらに限定されるものではない。）、経鼻、舌下、皮下または関節内投与製剤など（これらに限定されるものではない。）の製剤を投与することで、メタロプロテアーゼを阻害する方法を提供する。ただし、いずれかの特定の用途で最も好適な経路は、処置対象となる状態の性質および重度ならびに有効成分の性質によって決まる。本発明からの化合物は簡便には、単位製剤で提供され、製薬業界で公知のいずれかの方法によって製造される。

40

【0020】

本発明のヘテロ二環式メタロプロテアーゼ阻害性化合物は、予防維持性抗リウマチ薬、非ステロイド系抗炎症薬、COX-2選択的阻害薬、COX-1阻害薬、炎症抑制剤、ス

50

テロイド、生物反応修飾物質または他の抗炎症剤あるいはケモカイン介在疾患の治療において有用な治療薬と併用することができる。

【発明を実施するための形態】

【0021】

単独または別の基の一部として本明細書で使用される「アルキル」または「アルク」という用語は、置換されていても良い、直鎖および分岐の飽和炭化水素基を指し、好ましくは直鎖において1から10個の炭素を有し、最も好ましくは低級アルキル基である。未置換のそのような基の例には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*t*-ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、4, 4-ジメチルペンチル、オクチル、2, 2, 4-トリメチルペンチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシルなどがある。置換基の例には、次の基：ハロ、アルコキシ、アルキルチオ、アルケニル、アルキニル、アリール（例：ベンジル基を形成するため）、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヒドロキシまたは保護ヒドロキシ、カルボキシル（-COOH）、アルキルオキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニル、カルバモイル（NH₂-CO-）、置換カルバモイル（（R^{1 0}）（R^{1 1}）N-CO-（R^{1 0}またはR^{1 1}のうちの少なくとも1個が水素以外であることを除き、R^{1 0}またはR^{1 1}は下記で定義の通りである）、アミノ、複素環、モノもしくはジアルキルアミノまたはチオール（-SH）のうちの1以上などがあり得るが、これらに限定されるものではない。

10

【0022】

本明細書で使用される「低級アルク」または「低級アルキル」という用語は、直鎖において1から4個の炭素原子を有するアルキルについて上記で記載のそのような置換されていても良い基を指す。

20

【0023】

「アルコキシ」という用語は、酸素連結（-O-）を介して結合した上記で記載のアルキル基を指す。

【0024】

単独でまたは別の基の一部として本明細書で使用される「アルケニル」という用語は、鎖中に少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を含み、好ましくは直鎖において2から10個の炭素を有する置換されていても良い、直鎖および分岐の炭化水素基を指す。未置換のそのような基の例には、エテニル、プロペニル、イソブテニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニルなどがある。置換基の例には、ハロ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヒドロキシもしくは保護ヒドロキシ、カルボキシル（-COOH）、アルキルオキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニル、カルバモイル（NH₂-CO-）、置換カルバモイル（（R^{1 0}）（R^{1 1}）N-CO-；R^{1 0}またはR^{1 1}は、R^{1 0}もしくはR^{1 1}のうちの少なくとも一方が水素ではない以外は、下記で定義の通りである）、アミノ、複素環、モノもしくはジアルキルアミノまたはチオール（-SH）の基のうちの1以上などがあり得るが、これらに限定されるものではない。

30

【0025】

単独でまたは別の基の一部として本明細書で使用される「アルキニル」という用語は、鎖中に少なくとも1個の炭素-炭素三重結合を含み、好ましくは直鎖において2から10個の炭素を有する置換されていても良い、直鎖および分岐の炭化水素基を指す。未置換のそのような基の例には、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニルなどがあるが、これらに限定されるものではない。置換基の例には、ハロ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキル、アルケニル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヒドロキシもしくは保護ヒドロキシ、カルボキシル（-COOH）、アルキルオキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニル、カルバモイル（NH₂-CO-）、置換カルバモイル（（R^{1 0}）（R^{1 1}）N-CO-（R^{1 0}またはR^{1 1}は、R^{1 0}もしくはR^{1 1}のうちの少なくとも一方

40

50

が水素ではない以外は、下記で定義の通りである。) 、アミノ、複素環、モノもしくはジアルキルアミノまたはチオール (—SH) の基のうちの1以上などがあり得るが、これらに限定されるものではない。

【0026】

単独でまたは別の基の一部として本明細書で使用される「シクロアルキル」という用語は、3から9個の炭素を有する1個の環を含む置換されていても良い飽和環状炭化水素環系を指す。未置換のそのような基の例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロデシルおよびシクロドデシルなどがあるが、これらに限定されるものではない。置換基の例には、上記で記載の1以上のアルキル基またはアルキル置換基として前述した1以上の基などがあるが、これらに限定されるものではない。

10

【0027】

単独でまたは別の基の一部として本明細書で使用される「ビスシクロアルキル」という用語は、望ましくは2もしくは3個の環および環当たり3から9個の炭素を含む置換されていても良い飽和環状架橋炭化水素環系を指す。未置換のそのような基の例には、アダマンチル、ビスシクロ[2. 2. 2]オクタン、ビスシクロ[2. 2. 1]ヘプタンおよびクバンなどがあるが、これらに限定されるものではない。置換基の例には、上記で記載の1以上のアルキル基またはアルキル置換基として前述した1以上の基などがあるが、これらに限定されるものではない。

【0028】

単独でまたは別の基の一部として本明細書で使用される「スピロアルキル」という用語は、炭素が環当たり3から9個の2つの環が1個の炭素原子を介して架橋されている置換されていても良い飽和炭化水素環系を指す。未置換のそのような基の例には、スピロ[3. 5]ノナン、スピロ[4. 5]デカンまたはスピロ[2. 5]オクタンなどがあるが、これらに限定されるものではない。置換基の例には、上記で記載の1以上のアルキル基またはアルキル置換基として前述した1以上の基などがあるが、これらに限定されるものではない。

20

【0029】

単独でまたは別の基の一部として本明細書で使用される「スピロヘテロアルキル」という用語は、炭素が環当たり3から9個の2つの環が1個の炭素原子を介して架橋しており、少なくとも1個の炭素原子が、独立にN、OおよびSから選択されるヘテロ原子によって置き換わっている置換されていても良い飽和炭化水素環系を指す。その窒素および硫黄ヘテロ原子は酸化されていても良い。未置換のそのような基の例には、1, 3-ジアザスピロ[4. 5]デカン-2, 4-ジオンなどがあるが、これらに限定されるものではない。置換基の例には、上記で記載の1以上のアルキル基またはアルキル置換基として前述した1以上の基などがあるが、これらに限定されるものではない。

30

【0030】

単独でまたは別の基の一部として本明細書で使用される「アル」または「アリール」という用語は、好ましくは1または2個の環および6から12個の環炭素を含む置換されていても良い単素環芳香族基を指す。未置換のそのような基の例には、フェニル、ビフェニルおよびナフチルなどがあるが、これらに限定されるものではない。置換基の例には、1以上のニトロ基、上記で記載のアルキル基またはアルキル置換基として前述した基などがあるが、これらに限定されるものではない。

40

【0031】

「複素環」または「複素環系」という用語は、炭素原子および独立にN、OおよびSから選択される1から4個のヘテロ原子を含む本明細書で記載の複素環、ヘテロサイクレニル(heterocyclenyl)またはヘテロアリール基を指し、これらには上記で定義の複素環のいずれかが1以上の複素環、アリールまたはシクロアルキル基に縮合した二環式または三環式の基が含まれる。窒素および硫黄ヘテロ原子は酸化されていても良い。その複素環は、いずれかのヘテロ原子または炭素原子でその懸垂基に結合していることで、安定な構

50

造となっても良い。本明細書に記載の複素環は、炭素原子または窒素原子上で置換されていても良い。

【0032】

複素環の例には、1H-インダゾール、2-ピロリドニル、2H, 6H-1, 5, 2-ジチアジニル、2H-ピロリル、3H-インドリル、4-ピペリドニル、4aH-カルバゾール、4H-キノリジニル、6H-1, 2, 5-チアジアジニル、アクリジニル、アゾシニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾテトラゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンズイミダザロニル (benzimidazolonyl)、カルバゾリル、4aH-カルバゾリル、b-カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、デカヒドロキノリニル、2H, 6H-1, 5, 2-ジチアジニル、ジヒドロフロ[2, 3-b]テトラヒドロフラン、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1H-インダゾリル、インドレニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、イサチノイル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 5-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニルペリミジニル、オキシインドリル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナルサジニル (phenarsazinyll)、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチイニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、プテリジニル、ピペリドニル、4-ピペリドニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾール、ピリドイミダゾール、ピリドチアゾール、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、4H-キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、カルボリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラゾリル、6H-1, 2, 5-チアジアジニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 2, 5-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、チアントレニル、チアゾリル、チエニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオフェニル、トリアジニル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、1, 2, 5-トリアゾリル、1, 3, 4-トリアゾリル、キサンテニルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0033】

複素環の別の例には、7-オキサ-ビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン、7-アザ-ビシクロ[2. 2. 1]ヘプタンおよび1-アザ-ビシクロ[2. 2. 2]オクタンなどの「ヘテロビシクロアルキル」基などがあるが、これらに限定されるものではない。

【0034】

「ヘテロサイクレニル」とは、環系中の1以上の炭素原子が、例えば窒素、酸素または硫黄原子などのヘテロ元素であり、少なくとも1個の炭素-炭素二重結合または炭素-窒素二重結合を含む約3から約10個の原子、望ましくは約4から約8個の原子の非芳香族の単環式または多環式炭化水素環系を指す。これらの環系の環の大きさは、5から6個の環原子を含むことができる。ヘテロサイクレニルの前の接頭語としてのアザ、オキサまたはチアの名称は、環原子として、それぞれ少なくとも1個の窒素、酸素または硫黄原子が存在することを定義するものである。ヘテロサイクレニルは、本明細書で定義の1以上の置換基によって置換されていても良い。ヘテロサイクレニルの窒素または硫黄原子は、酸化されていることで相当するN-オキサイド、S-オキサイドまたはS, S-ジオキシドとなっても良い。本明細書で使用される「ヘテロサイクレニル」には、例を挙げると、文献 (Paquette, Leo A.; "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W. A. Benjamin, New York, 1968)、特には1, 3, 4, 6, 7および9章: "The Chemistry

10

20

30

40

50

of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs " (John Wiley & Sons, New York, 1950 to present)、特には13、14、16、19および28巻；および" J. Am. Chem. Soc. ", 82:5566 (1960)；これらの内容はいずれも参照によって本明細書に組み込まれる。)に記載のものなどがあるが、これらに限定されるものではない。単環式アザヘテロサイクレニル基の例には、1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリジン、1, 2-ジヒドロピリジル、1, 4-ジヒドロピリジル、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン、1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン、2-ピロリニル、3-ピロリニル、2-イミダゾリニル、2-ピラゾリニルなどがあるが、これらに限定されるものではない。オキサヘテロサイクレニル基の例には、3, 4-ジヒドロ-2H-ピラン、ジヒドロフラニル、およびフルオロジヒドロフラニルなどがあるが、これらに限定されるものではない。多環オキサヘテロサイクレニル基の1例として、7-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプテニルがある。

10

【0035】

「複素環」または「複素環アルキル」は、約3から約10個の炭素原子、望ましくは4から8個の炭素原子の非芳香族飽和単環式または多環式環系であって、環系中の1以上の炭素原子が炭素以外のヘテロ元素、例えば窒素、酸素または硫黄であるものを指す。これらの環系の環の大きさは、5から6個の環原子を含むことができる。複素環の前の接頭語としてのアザ、オキサまたはチアの名称は、環原子として、それぞれ少なくとも1個の窒素、酸素または硫黄原子が存在することを定義するものである。複素環は、本明細書で定義の同一でも異なっても良い1以上の置換基によって置換されていても良い。複素環の窒素または硫黄原子は、酸化されていることで相当するN-オキサイド、S-オキサイドまたはS, S-ジオキシドとなっても良い。

20

【0036】

本明細書で使用される「複素環」には、例を挙げると、文献(Paquette, Leo A.; " Principles of Modern Heterocyclic Chemistry " (W. A. Benjamin, New York, 1968)、特には1、3、4、6、7および9章：" The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs " (John Wiley & Sons, New York, 1950 to present)、特には13、14、16、19および28巻；および" J. Am. Chem. Soc. ", 82:5566 (1960))に記載のものなどがあるが、これらに限定されるものではない。単環式複素環の例には、ピペリジル、ピロリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チアゾリジニル、1, 3-ジオキサニル、1, 4-ジオキサニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロチオピラニルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

30

【0037】

「ヘテロアリアル」は、約5から約10個の原子の芳香族単環式または多環式環系であって、環系中の1以上の原子が炭素以外のヘテロ元素、例えば窒素、酸素または硫黄であるものを指す。これらの環系の環の大きさは、5から6個の環原子を含む。「ヘテロアリアル」は、本明細書で定義の同一でも異なっても良い1以上の置換基によって置換されていても良い。ヘテロアリアルの中の接頭語としてのアザ、オキサまたはチアの名称は、環原子として、それぞれ少なくとも1個の窒素、酸素または硫黄原子が存在することを定義するものである。ヘテロアリアルの中の窒素原子は、酸化されていることで相当するN-オキサイドとなっても良い。本明細書で使用されるヘテロアリアルには、例を挙げると、文献(Paquette, Leo A.; " Principles of Modern Heterocyclic Chemistry " (W. A. Benjamin, New York, 1968)、特には1、3、4、6、7および9章：" The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs " (John Wiley & Sons, New York, 1950 to present)、特には13、14、16、19および28巻；および" J. Am. Chem. Soc. ", 82:5566 (1960))に記載のものなどがあるが、これらに限定されるものではない。ヘテロアリアルおよび置換ヘテロアリアル基の例には、ピラジニル、チエニル、イソチアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、フラザニル、ピロリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、ピリダジニル、キノキサリニル、フタラジニル、イミダゾ[1, 2-a]ピ

40

50

リジン、イミダゾ〔2, 1-b〕チアゾリル、ベンゾフラザニル、アザインドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチエニル、チエノピリジル、チエノピリミジル、ピロロピリジル、イミダゾピリジル、ベンゾアザインドール、1, 2, 3-トリアジニル、1, 2, 4-トリアジニル、1, 3, 5-トリアジニル、ベンゾチアゾリル、ジオキソリル、フラニル、イミダゾリル、インドリル、インドリジニル、イソオキサゾリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、オキサジニル、オキシラニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピラニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリル、ピロリジニル、キナゾリニル、キノリニル、テトラジニル、テトラゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 2, 5-チアジアゾリル、チアトリアゾリル、チアジニル、チアゾリル、チエニル、5-チオキソ-1, 2, 4-ジアゾリル、チオモルホリノ、チオフエニル、チオピラニル、トリアゾリルおよびトリアゾロニルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

10

【0038】

「縮合」という表現は、「縮合」の前に言及されている基が、「縮合」の後に言及されている環系に2個の隣接する原子を関して連結されていることで、二環式系を形成していることを意味する。例えば、「複素環アルキル縮合アリール」には、2, 3-ジヒドロベンゾ〔1, 4〕ジオキシン、4H-ベンゾ〔1, 4〕オキサジン-3-オン、3H-ベンゾオキサゾール-2-オンおよび3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ〔f〕〔1, 4〕オキサゼピン-5-オンなどがあるが、これらに限定されるものではない。

20

【0039】

「アミノ」という用語は、1個または両方の水素原子が置換されていても良い炭化水素基によって置き換わっていても良い基-NH₂を指す。アミノ基の例には、n-ブチルアミノ、tert-ブチルアミノ、メチルプロピルアミノおよびエチルジメチルアミノなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0040】

「シクロアルキルアルキル」という用語は、上記で記載のシクロアルキルが上記で定義のアルキルを介して結合しているシクロアルキル-アルキル基を指す。シクロアルキルアルキル基は、低級アルキル部分を含むことができる。シクロアルキルアルキル基の例には、シクロプロピルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロプロピルエチル、シクロペンチルエチル、シクロヘキシルプロピル、シクロプロピルプロピル、シクロペンチルプロピルおよびシクロヘキシルプロピルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

30

【0041】

「アリールアルキル」という用語は、上記で定義のアルキルを介して結合した上記で記載のアリール基を指す。

【0042】

「ヘテロアリールアルキル」という用語は、上記で定義のアルキルを介して結合した上記で記載のヘテロアリール基を指す。

【0043】

「複素環アルキル」または「複素環アルキルアルキル」という用語は、上記で定義のアルキルを介して結合した上記で記載の複素環基を指す。

40

【0044】

単独または別の基の一部として本明細書で使用される「ハロゲン」、「ハロ」または「hal」という用語は、塩素、臭素、フッ素およびヨウ素を指す。

【0045】

「ハロアルキル」という用語は、上記で定義のアルキルを介して結合した上記で記載のハロ基を指す。フルオロアルキルは1例の基である。

【0046】

「アミノアルキル」という用語は、上記で定義のアルキルを介して結合した上記で定義

50

のアミノ基を指す。

【0047】

「少なくとも1個の環が部分飽和である二環式縮合環系」という表現は、環のうちの少なくとも1個が非芳香族系である8から13員の縮合二環式環基を指す。この環基は、炭素原子ならびに適宜に独立にN、OおよびSから選択される1から4個のヘテロ原子を有する。例を挙げると、インダニル、テトラヒドロナフチル、テトラヒドロキノリルおよびベンゾシクロヘプチルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0048】

「少なくとも1個の環が部分飽和である三環式縮合環系」という表現は、環のうちの少なくとも1個が非芳香族系である9から18員の縮合三環式環基を指す。この環基は、炭素原子ならびに適宜に独立にN、OおよびSから選択される1から7個のヘテロ原子を有する。例を挙げると、フルオレン、10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a, d]シクロヘプテンおよび2, 2a, 7, 7a-テトラヒドロ-1H-シクロブタ[a]インデンなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0049】

「製薬上許容される塩」という用語は、酸塩または塩基塩を形成することで親化合物が修飾されている開示の化合物の誘導体を指す。製薬上許容される塩の例には、アミン類などの塩基性残基の鉱酸塩または有機酸塩；カルボン酸類などの酸性残基のアルカリ塩もしくは有機塩などがあるが、これらに限定されるものではない。これらの例には、ナトリウム、カリウム、コリン、リジン、アルギニンまたはN-メチル-グルカミン塩などがあり得るが、これらに限定されるものではない。

【0050】

製薬上許容される塩には、例えば無毒性の無機または有機酸から形成された親化合物の従来の無毒性塩または4級アンモニウム塩などがある。例えば、そのような従来の無毒性塩には、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、硝酸など（これらに限定されるものではない。）の無機酸から誘導されるもの；ならびに酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、コハク酸、アスコルビン酸、パモ酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、2-アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、シュウ酸、イセチオン酸など（これらに限定されるものではない。）の有機酸から製造される塩などがある。

【0051】

本発明の製薬上許容される塩は、従来の化学的方法によって、塩基性もしくは酸性部分を含む親化合物から合成することができる。一般に、このような塩は、水もしくは有機溶媒中または両者の混合物中にて、化学量論量の適切な塩基または酸と遊離の酸型もしくは塩基型のこれら化合物を反応させることで製造することができる。有機溶媒には、エーテル類、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノールまたはアセトニトリルなどの非水系媒体などがあるが、これらに限定されるものではない。好適な塩のリストが、文献(Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1990, p. 1445；この開示内容は参照によって本明細書に組み込まれる。)にある。

【0052】

「製薬上許容される」という表現は、妥当な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー応答その他の問題もしくは合併症を生じることなく、ヒトおよび動物と接触しての使用に好適で、妥当な利益／危険比を有する化合物、材料、組成物および／または製剤を指す。

【0053】

「製薬上許容される担体」という表現は、例えばヒトなどの哺乳動物に対する生理活性薬の送達を行う上で当業界で一般に許容されている媒体を指す。そのような担体は、決定および説明する上で当業者の範囲内にある多くの要素に従って調合される。その要素には、製剤される活性薬剤の種類および性質；薬剤含有組成物を投与される対象者；組成物の

10

20

30

40

50

所期の投与経路；ならびに標的となる治療適応症などがあるが、これらに限定されるものではない。製薬上許容される担体には、水系および非水系の両方の媒体、ならびに各種の固体および半固体製剤などがある。そのような担体は、活性薬剤以外に多くの異なる成分および添加剤を含むことができ、そのような追加成分は、当業者には公知の各種理由（例えば、活性薬剤の安定化）のために製剤中に含まれるものである。製薬上許容される担体の例には、ヒアルロン酸およびその塩、ならびにミクロスフィア類（ポリ（D、L）-ラクチド-コグリコール酸コポリマー（PLGA）、ポリ（L-乳酸）（PLA）、ポリ（カプロラクトン）（PCL）およびウシ血清アルブミン（BSA）など（これらに限定されるものではない））などがあるが、これらに限定されるものではない。好適な製薬上許容される担体およびそれらの選択に関する要素についての説明は、例えばレミングトンの著作（Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985；この内容は参照によって本明細書に組み込まれる）などの容易に入手可能な各種文献にある。

【0054】

錠剤と組み合わせての使用に特に好適な製薬上許容される担体には、例えば、セルロース類、炭酸カルシウムもしくはナトリウム、乳糖、リン酸カルシウムもしくはナトリウムなどの不活性希釈剤；クロスカルメロースナトリウム、架橋ポビドン、トウモロコシデンプンまたはアルギン酸などの崩壊剤；ポビドン、デンプン、ゼラチンまたはアカシアなどの結合剤；ならびにステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルクなどの潤滑剤などがある。錠剤は、未コートであることができるか、マイクロカプセル化などの公知の方法によってコーティングすることで、消化管中での崩壊および吸着を遅延させることで長期間にわたって持続的作用を得ることが可能である。例えば、モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルなどの遅延材料を、単独またはロウとの併用での用いることができる。

【0055】

経口用途用の製剤は、有効成分を例えばセルロース類、乳糖、リン酸カルシウムもしくはカオリンなどの不活性固体希釈剤と混合した硬ゼラチンカプセルとして、あるいは有効成分をグリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、落花生油、液体パラフィンもしくはオリーブ油などの非水系もしくはオイル媒体と混合する軟ゼラチンカプセルとして提供することもできる。

【0056】

本発明の組成物は、懸濁液の製造に好適な少なくとも1種類の製薬上許容される賦形剤との混合で本発明の化合物を含む懸濁液として製剤することもできる。さらに別の実施形態では、本発明の医薬組成物は、好適な賦形剤を加えることで懸濁液を調製する上で好適な分散性の粉末および顆粒として製剤することができる。

【0057】

懸濁液との関連での使用に好適な担体には、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントガム、アカシアガムなどの懸濁剤；天然ホスファチド（例：レシチン）、アルキレンオキサイドと脂肪酸の縮合生成物（例：ポリステアリン酸オキシエチレン）、エチレンオキサイドと長鎖脂肪族アルコールの縮合生成物（例：ヘプタデカエチレンオキシセタノール）、エチレンオキサイドと脂肪酸および無水ヘキシトールから誘導された部分エステルの縮合生成物（例：ポリモノオレイン酸オキシエチレンソルビタン）などの分散剤および湿展剤；ならびにカルボマー、蜜ロウ、硬パラフィンまたはセチルアルコールなどの増粘剤などがある。懸濁液は、酢酸、p-ヒドロキシ安息香酸メチルおよび／またはn-プロピルなどの1以上の保存剤；1以上の着色剤；1以上の香味剤；ならびにショ糖またはサッカリンなどの1以上の甘味剤を含むこともできる。

【0058】

シクロデキストリン類を、水系溶解度向上剤として添加することができる。好ましいシクロデキストリン類には、 α -、 β -および γ -シクロデキストリンのヒドロキシプロピ

ル、ヒドロキシエチル、グルコシル、マルトシルおよびマルトトリオシル誘導体などがある。使用される溶解度向上剤の量は、組成物中の本発明の化合物の量によって決まる。

【0059】

「製剤」という用語は、有効成分および担体を構成する不活性成分を含む製造物、ならびにいずれか2以上の成分の組み合わせ、錯形成もしくは凝集、または1以上の成分の解離、または1以上の成分の他の種類の反応もしくは相互作用によって直接または間接に生じる製造物を指す。従って、本発明の医薬製剤は、本発明の化合物および医薬担体を混合することで製造されるあらゆる組成物を包含するものである。

【0060】

「N-オキサイド」という用語は、塩化メチレンなどの不活性溶媒中、約-10から80℃、望ましくは約0℃の温度で窒素原子（ピリジル基におけるものなど）を含む本発明の化合物を過酸化水素または3-クロロ過安息香酸などの過酸と反応させることで、公知の方法で得ることができる化合物を指す。

【0061】

「多形」という用語は、特定の結晶配列での化合物の形態を指す。ある種の多形は、高い熱力学的安定性を示す場合があり、医薬製剤中に包含させる上で他の多形型より好適な場合がある。

【0062】

本発明の化合物は、1以上のキラル中心および／または二重結合を有することができることから、二重結合異性体（すなわち、幾何異性体）、エナンチオマーまたはジアステレオマーなどの立体異性体として存在することができる。本発明によれば、本明細書に示された化学構造、従って本発明の化合物は、全ての相当するエナンチオマーおよび立体異性体、すなわち立体化学的に純粋な形（例：幾何的に純粋な、エナンチオマー的に純粋な、またはジアステレオマー的に純粋なもの）ならびにエナンチオマーおよび立体異性体の混合物の両方を包含するものである。

【0063】

「ラセミ混合物」という用語は、分子中のあらゆるキラル中心に関して一方のエナンチオマー約50%および相当するエナンチオマー約50%である混合物を指す。従って本発明は、式(I)から(VI)の化合物のエナンチオマー的に純粋なもの、エナンチオマー的に豊富なもの、ならびにラセミ混合物を全て包含するものである。

【0064】

本発明の化合物のエナンチオマーおよび立体異性体混合物は、公知の方法によって、その成分のエナンチオマーまたは立体異性体に分割することができる。例としては、キラル塩の形成およびキラルもしくは高速液体クロマトグラフィー「HPLC」の使用およびキラル塩の形成と結晶化などがあるが、これらに限定されるものではない（例えば、Jacques, J., et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley-Interscience, New York, 1981); Wilen, S. H., et al., *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E. L., *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S. H., *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E. L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, hid., 1972); *Stereochemistry of Organic Compounds*, Ernest L. Eliel, Samuel H. Wilen and Lewis N. Manda (1994 John Wiley & Sons, Inc.); および *Stereoselective Synthesis A Practical Approach*, Mihaly Nogradi (1995 VCH Publishers, Inc., NY, N.Y.を参照する)。エナンチオマーおよび立体異性体は、公知の不斉合成法によって、立体異性体的またはエナンチオマー的に純粋な中間体、試薬および触媒から得ることもできる。

【0065】

「置換」は、「置換」を用いる表現において示されている原子上の1以上の水素が、示された原子の通常の価数を超えない限りにおいて示された基からの選択肢によって置き換わっていること、ならびにその置換によって安定な化合物が生じることを示すものである。置換基がケト（すなわち=O）基である場合、その原子上の2個の水素が置き換わって

10

20

30

40

50

いる。

【0066】

本発明の化合物の部分が未置換であると定義されていない限り、化合物のその部分は置換されていても良い。上記で提供した置換基以外に、本発明の化合物の部分は、独立に

$C_1 - C_4$ アルキル；

$C_2 - C_4$ アルケニル；

$C_2 - C_4$ アルキニル；

CF_3 ；

ハロ；

OH；

$O - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ ；

OCH_2F ；

$OCHF_2$ ；

OCF_3 ；

ONO_2 ；

$OC(O) - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ ；

$OC(O) - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ ；

$OC(O)NH - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ ；

$OC(O)N(C_1 - C_4 \text{ アルキル})_2$ ；

$OC(S)NH - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ ；

$OC(S)N(C_1 - C_4 \text{ アルキル})_2$ ；

SH；

$S - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ ；

$S(O) - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ ；

$S(O)_2 - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ ；

$SC(O) - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ ；

$SC(O)O - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ ；

NH_2 ；

$N(H) - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ ；

$N(C_1 - C_4 \text{ アルキル})_2$ ；

$N(H)C(O) - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ ；

$N(CH_3)C(O) - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ ；

$N(H)C(O) - CF_3$ ；

$N(CH_3)C(O) - CF_3$ ；

$N(H)C(S) - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ ；

$N(CH_3)C(S) - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ ；

$N(H)S(O)_2 - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ ；

$N(H)C(O)NH_2$ ；

$N(H)C(O)NH - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ ；

$N(CH_3)C(O)NH - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ ；

$N(H)C(O)N(C_1 - C_4 \text{ アルキル})_2$ ；

$N(CH_3)C(O)N(C_1 - C_4 \text{ アルキル})_2$ ；

$N(H)S(O)_2NH_2$ ；

$N(H)S(O)_2NH - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ ；

$N(CH_3)S(O)_2NH - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ ；

$N(H)S(O)_2N(C_1 - C_4 \text{ アルキル})_2$ ；

$N(CH_3)S(O)_2N(C_1 - C_4 \text{ アルキル})_2$ ；

$N(H)C(O)O - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ ；

$N(CH_3)C(O)O - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ ；

$N(H)S(O)_2O - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ ；

10

20

30

40

50

$\text{N}(\text{CH}_3)\text{S}(\text{O})_2\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ アルキル})$;
 $\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{S})\text{NH}-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ アルキル})$;
 $\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ アルキル})_2$;
 $\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{S})\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ アルキル})$;
 $\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$;

NO_2 ;

CO_2H ;

$\text{CO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ アルキル})$;

$\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{OH}$;

$\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{OH}$;

$\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{OH}$;

$\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ アルキル})$;

$\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ アルキル})$;

$\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ アルキル})_2$;

$\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{H})-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ アルキル})$;

$\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ アルキル})_2$;

$\text{C}(\text{NH})\text{N}(\text{H})-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ アルキル})$;

$\text{C}(\text{NH})\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ アルキル})_2$;

$\text{C}(\text{NCH}_3)\text{N}(\text{H})-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ アルキル})$;

$\text{C}(\text{NCH}_3)\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ アルキル})_2$;

$\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ アルキル})$;

$\text{C}(\text{NH})-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ アルキル})$;

$\text{C}(\text{NCH}_3)-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ アルキル})$;

$\text{C}(\text{NOH})-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ アルキル})$;

$\text{C}(\text{NOCH}_3)-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ アルキル})$;

CN ;

CHO ;

CH_2OH ;

$\text{CH}_2\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ アルキル})$;

CH_2NH_2 ;

$\text{CH}_2\text{N}(\text{H})-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ アルキル})$;

$\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ アルキル})_2$;

アリール ;

ヘテロアリール ;

シクロアルキル ; および

複素環

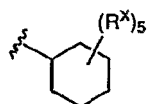
から選択される 1 以上の基で置換されていても良い。

【0067】

場合によっては、環置換基が環の中心から延びた結合によって環に連結されたように示されていることがある。環上に存在するそのような置換基の和は、数字によって上付きで示してある。さらに、その置換基はいずれか使用可能な環原子上に存在することができ、その使用可能な環原子は、環置換基が置き換わることが可能な水素を有する環原子である。例を挙げると、可変要素 R^x が

【0068】

【化 2】



と定義されるとした場合、これは 5 個の R^x 置換基を有するシクロヘキシル環を示すこと

10

20

30

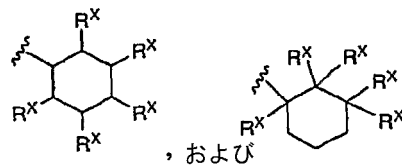
40

50

になると考えられる。R^x置換基は、いずれか使用可能な環原子に結合していることができる。例えば、これによって包含される配置の中には、下記の配置がある。

【0069】

【化3】



10

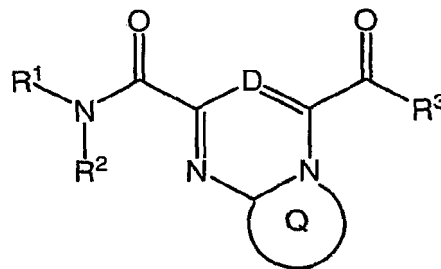
これらの配置は例示的なものであり、いかなる形でも本発明の範囲を限定するものではない。

【0070】

本発明の1実施形態において、アミド含有ヘテロ二環式メタロプロテアーゼ化合物は下記一般式(I)ならびにそのN-オキサイド、製薬上許容される塩、プロドラッグ、製剤、多形体、ラセミ混合物および立体異性体によって表すことができる。

【0071】

【化4】



20

式 (I)

式中、

R¹は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環アルキル、ビスシクロアルキル、ヘテロビスシクロアルキル、スピロアルキル、スピロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル縮合アリール、複素環アルキル縮合アリール、シクロアルキル縮合ヘテロアリール、複素環アルキル縮合ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、複素環アルキルアルキル、ビスシクロアルキルアルキル、ヘテロビスシクロアルキルアルキル、スピロアルキルアルキル、スピロヘテロアルキルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル縮合アリールアルキル、複素環アルキル縮合アリールアルキル、シクロアルキル縮合ヘテロアリールアルキルおよび複素環アルキル縮合ヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、

30

R¹は、1回以上置換されていても良く、または

R¹は、1個のR¹⁶基によって置換されていても良くおよび1以上のR⁹基によって置換されていても良く；

40

R²は、水素およびアルキルからなる群から選択され、アルキルは1回以上置換されていても良く、またはR¹およびR²はこれらが結合している窒素と一体となった場合、炭素原子を含み、O、S(O)_xもしくはNR⁵⁰から選択されるヘテロ原子を含んでいても良く、1回以上置換されていても良い3から8員環を形成しており；

R³はNR²⁰R²¹であり；

R⁴は各場合独立に、R¹⁰、水素、アルキル、シクロアルキル、複素環アルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、CF₃、(C₀-C₆)-アルキル-COR¹⁰、(C₀-C₆)-アルキル-OR¹⁰、(C₀-C₆)-アルキル-NR¹⁰R¹¹、(C₀-C₆)-アルキル-NO₂、(C₀-C₆)-アルキル-CN、(C₀

50

$-C_6)$ - アルキル - $S(O)_y OR^{10}$ 、 $(C_0 - C_6)$ - アルキル - $S(O)_y R^{10}$
 R^{11} 、 $(C_0 - C_6)$ - アルキル - $NR^{10} CONR^{11} SO_2 R^{30}$ 、 $(C_0 - C_6)$ - アルキル - $S(O)_x R^{10}$ 、 $(C_0 - C_6)$ - アルキル - $OC(O) R^{10}$ 、 $(C_0 - C_6)$ - アルキル - $OC(O) NR^{10} R^{11}$ 、 $(C_0 - C_6)$ - アルキル - $C(=NR^{10}) NR^{10} R^{11}$ 、 $(C_0 - C_6)$ - アルキル - $NR^{10} C(=NR^{11}) NR^{10} R^{11}$ 、 $(C_0 - C_6)$ - アルキル - $C(O) OR^{10}$ 、 $(C_0 - C_6)$ - アルキル - $C(O) NR^{10} R^{11}$ 、 $(C_0 - C_6)$ - アルキル - $C(O) NR^{10} SO_2 R^{11}$ 、 $(C_0 - C_6)$ - アルキル - $C(O) - NR^{11} - CN$ 、 $O - (C_0 - C_6)$ - アルキル - $C(O) NR^{10} R^{11}$ 、 $S(O)_x - (C_0 - C_6)$ - アルキル - $C(O) OR^{10}$ 、 $S(O)_x - (C_0 - C_6)$ - アルキル - $C(O) NR^{10} R^{11}$ 、 $(C_0 - C_6)$ - アルキル - $C(O) NR^{10} - (C_0 - C_6)$ - アルキル - $NR^{10} R^{11}$ 、 $(C_0 - C_6)$ - $NR^{10} - C(O) R^{10}$ 、 $(C_0 - C_6)$ - アルキル - $NR^{10} - C(O) OR^{10}$ 、 $(C_0 - C_6)$ - アルキル - $NR^{10} - C(O) - NR^{10} R^{11}$ 、 $(C_0 - C_6)$ - アルキル - $NR^{10} - S(O)_y NR^{10} R^{11}$ 、 $(C_0 - C_6)$ - アルキル - $NR^{10} - S(O)_y R^{10}$ 、 $O - (C_0 - C_6)$ - アルキル - アリールおよび $O - (C_0 - C_6)$ - アルキル - ヘテロアリールからなる群から選択され、

10

各 R^4 基は 1 回以上置換されていても良く；

各 R^4 基は 1 以上の R^{14} 基によって置換されていても良く；

R^5 は各場合、独立に水素、アルキル、 $C(O) NR^{10} R^{11}$ 、アリール、アリールアルキル、 $SO_2 NR^{10} R^{11}$ および $C(O) OR^{10}$ からなる群から選択され、アルキル、アリールおよびアリールアルキルは、1 回以上置換されていても良く；

20

R^9 は各場合、独立に R^{10} 、水素、アルキル、シクロアルキル、複素環アルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、 CHF_2 、 CF_3 、 OR^{10} 、 SR^{10} 、 $COOR^{10}$ 、 $CH(CH_3) CO_2 H$ 、 $(C_0 - C_6)$ - アルキル - COR^{10} 、 $(C_0 - C_6)$ - アルキル - OR^{10} 、 $(C_0 - C_6)$ - アルキル - $NR^{10} R^{11}$ 、 $(C_0 - C_6)$ - アルキル - NO_2 、 $(C_0 - C_6)$ - アルキル - CN 、 $(C_0 - C_6)$ - アルキル - $S(O)_y OR^{10}$ 、 $(C_0 - C_6)$ - アルキル - $P(O)_2 OH$ 、 $(C_0 - C_6)$ - アルキル - $S(O)_y NR^{10} R^{11}$ 、 $(C_0 - C_6)$ - アルキル - $NR^{10} CONR^{11} SO_2 R^{30}$ 、 $(C_0 - C_6)$ - アルキル - $S(O)_x R^{10}$ 、 $(C_0 - C_6)$ - アルキル - $OC(O) R^{10}$ 、 $(C_0 - C_6)$ - アルキル - $OC(O) NR^{10} R^{11}$ 、 $(C_0 - C_6)$ - アルキル - $C(=NR^{10}) NR^{10} R^{11}$ 、 $(C_0 - C_6)$ - アルキル - $NR^{10} (C=NR^{11}) NR^{10} R^{11}$ 、 $(C_0 - C_6)$ - アルキル - $NR^{10} C(=N - CN) NR^{10} R^{11}$ 、 $(C_0 - C_6)$ - アルキル - $C(=N - CN) NR^{10} R^{11}$ 、 $(C_0 - C_6)$ - アルキル - $NR^{10} C(=N - NO_2) NR^{10} R^{11}$ 、 $(C_0 - C_6)$ - アルキル - $C(=N - NO_2) NR^{10} R^{11}$ 、 $(C_0 - C_6)$ - アルキル - $C(O) OR^{10}$ 、 $(C_0 - C_6)$ - アルキル - $C(O) NR^{10} R^{11}$ 、 $(C_0 - C_6)$ - アルキル - $C(O) NR^{10} SO_2 R^{11}$ 、 $C(O) NR^{10} - (C_0 - C_6)$ - アルキル - ヘテロアリール、 $C(O) NR^{10} - (C_0 - C_6)$ - アルキル - アリール、 $S(O)_2 NR^{10} - (C_0 - C_6)$ - アルキル - アリール、 $S(O)_2 NR^{10} - (C_0 - C_6)$ - アルキル - ヘテロアリール、 $S(O)_2 NR^{10} -$ アルキル、 $S(O)_2 - (C_0 - C_6)$ - アルキル - アリール、 $S(O)_2 - (C_0 - C_6)$ - アルキル - ヘテロアリール、 $(C_0 - C_6)$ - アルキル - $C(O) - NR^{11} - CN$ 、 $O - (C_0 - C_6)$ - アルキル - $C(O) NR^{10} R^{11}$ 、 $S(O)_x - (C_0 - C_6)$ - アルキル - $C(O) OR^{10}$ 、 $S(O)_x - (C_0 - C_6)$ - アルキル - $C(O) NR^{10} R^{11}$ 、 $(C_0 - C_6)$ - アルキル - $C(O) NR^{10} - (C_0 - C_6)$ - アルキル - $NR^{10} R^{11}$ 、 $(C_0 - C_6)$ - アルキル - $NR^{10} - C(O) R^{10}$ 、 $(C_0 - C_6)$ - アルキル - $NR^{10} - C(O) OR^{10}$ 、 $(C_0 - C_6)$ - アルキル - $NR^{10} - C(O) - NR^{10} R^{11}$ 、 $(C_0 - C_6)$ - アルキル - $NR^{10} - S(O)_y NR^{10} R^{11}$ 、 $(C_0 - C_6)$ - アルキル - $NR^{10} - S(O)_y R^{11}$ 、 $O - (C_0 - C_6)$ - アルキル - アリールおよび $O - (C_0 - C_6)$ - アルキル - ヘテロアリールからなる群から選択され；

30

40

50

各 R^9 基は置換されていても良く、または

各 R^9 基は、1 以上の R^{14} 基によって置換されていても良く；

R^{10} および R^{11} は各場合独立に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、複素環アルキル、ビスシクロアルキル、ヘテロビスシクロアルキル、スピロアルキル、スピロヘテロアルキル、フルオロアルキル、複素環アルキルアルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルおよびアミノアルキルからなる群から選択され、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ビスシクロアルキル、ヘテロビスシクロアルキル、スピロアルキル、スピロヘテロアルキル、複素環アルキル、フルオロアルキル、複素環アルキルアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルおよびアミノアルキルは、1 回以上置換されていても良く、または R^{10} および R^{11} はこれらが結合している窒素と一体となった場合、炭素原子を含み、O、S (O)_x もしくは NR^{50} から選択されるヘテロ原子を含んでいても良く、1 回以上置換されていても良い 3 から 8 員環を形成しており；

10

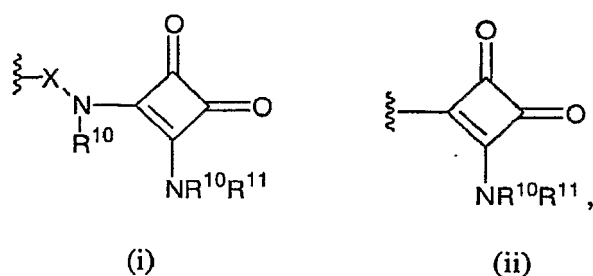
R^{14} は独立に、水素、アルキル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキル、複素環アルキルおよびハロからなる群から選択され、アルキル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキルおよび複素環アルキルは、1 回以上置換されていても良く；

R^{16} は、シクロアルキル、複素環アルキル、ビスシクロアルキル、ヘテロビスシクロアルキル、スピロアルキル、スピロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル縮合アリール、複素環アルキル縮合アリール、シクロアルキル縮合ヘテロアリール、複素環アルキル縮合ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、複素環アルキルアルキル、ビスシクロアルキルアルキル、ヘテロビスシクロアルキルアルキル、スピロアルキルアルキル、スピロヘテロアルキルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル縮合アリールアルキル、複素環アルキル縮合アリールアルキル、シクロアルキル縮合ヘテロアリールアルキル、複素環アルキル縮合ヘテロアリールアルキル、(i) および (ii)

20

【0072】

【化5】



30

からなる群から選択され；

シクロアルキル、複素環アルキル、ビスシクロアルキル、ヘテロビスシクロアルキル、スピロアルキル、スピロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル縮合アリール、複素環アルキル縮合アリール、シクロアルキル縮合ヘテロアリール、複素環アルキル縮合ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、複素環アルキルアルキル、ビスシクロアルキルアルキル、ヘテロビスシクロアルキルアルキル、スピロアルキルアルキル、スピロヘテロアルキルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル縮合アリールアルキル、複素環アルキル縮合アリールアルキル、シクロアルキル縮合ヘテロアリールアルキルおよび複素環アルキル縮合ヘテロアリールアルキルは、1 回以上置換されていても良く；

40

R^{20} は、水素およびアルキルからなる群から選択され、アルキルは、1 回以上置換されていても良く；

50

$R^{2\ 1}$ は、二環式または三環式縮合環系であり、少なくとも 1 個の環は部分不飽和であり、

$R^{2\ 1}$ は、1 回以上置換されていても良く、または

$R^{2\ 1}$ は、1 以上の R^9 基によって置換されていても良く；

$R^{2\ 2}$ は、水素、ヒドロキシ、ハロ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、 NO_2 、 $NR^{1\ 0}R^{1\ 1}$ 、 CN 、 $SR^{1\ 0}$ 、 $SSR^{1\ 0}$ 、 $PO_3R^{1\ 0}$ 、 $NR^{1\ 0}NR^{1\ 0}R^{1\ 1}$ 、 $NR^{1\ 0}N=CR^{1\ 0}R^{1\ 1}$ 、 $NR^{1\ 0}SO_2R^{1\ 1}$ 、 $C(O)OR^{1\ 0}$ 、 $C(O)NR^{1\ 0}R^{1\ 1}$ 、 $SO_2R^{1\ 0}$ 、 $SO_2NR^{1\ 0}R^{1\ 1}$ およびフルオロアルキルからなる群から選択され、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニルおよびフルオロアルキルは、1 回以上置換されていても良く；

10

$R^{3\ 0}$ は、アルキルおよび (C_0-C_6) -アルキル-アリールからなる群から選択され、アルキルおよびアリールは置換されていても良く；

$R^{5\ 0}$ は各場合独立に、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $C(O)R^{8\ 0}$ 、 $C(O)NR^{8\ 0}R^{8\ 1}$ 、 $SO_2R^{8\ 0}$ および $SO_2NR^{8\ 0}R^{8\ 1}$ からなる群から選択され、アルキル、アリールおよびヘテロアリールは、1 回以上置換されていても良く；

$R^{8\ 0}$ および $R^{8\ 1}$ は各場合独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、複素環アルキル、フルオロアルキル、複素環アルキルアルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルおよびアミノアルキルからなる群から選択され、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、複素環アルキル、フルオロアルキル、複素環アルキルアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルおよびアミノアルキルは置換されていても良く、または $R^{8\ 0}$ および $R^{8\ 1}$ はこれらが結合している窒素と一体となった場合、炭素原子を含み、 O 、 $S(O)_x$ 、 $-NH$ および $-N$ (アルキル) から選択されるヘテロ原子を含んでいても良く、1 回以上置換されていても良い 3 から 8 員環を形成しており；

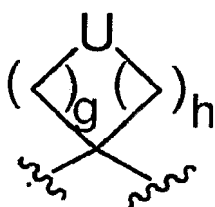
20

E は、結合、 $CR^{1\ 0}R^{1\ 1}$ 、 O 、 NR^5 、 S 、 $S=O$ 、 $S(=O)_2$ 、 $C(=O)$ 、 $N(R^{1\ 0})(C=O)$ 、 $(C=O)N(R^{1\ 0})$ 、 $N(R^{1\ 0})S(=O)_2$ 、 $S(=O)_2N(R^{1\ 0})$ 、 $C=N-OR^{1\ 1}$ 、 $-C(R^{1\ 0}R^{1\ 1})C(R^{1\ 0}R^{1\ 1})-$ 、 $-CH_2-W^1-$ および

【0073】

30

【化 6】



からなる群から選択され；

Q は、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択される 5 または 6 員環であり、アリールおよびヘテロアリールは、 R^4 で 1 回以上置換されていても良く；

40

D は、 $CR^{2\ 2}$ および N からなる群から選択される構成員であり；

U は、 $C(R^5R^{1\ 0})$ 、 NR^5 、 O 、 S 、 $S=O$ および $S(=O)_2$ からなる群から選択され；

W^1 は、 O 、 NR^5 、 S 、 $S=O$ 、 $S(=O)_2$ 、 $N(R^{1\ 0})(C=O)$ 、 $N(R^{1\ 0})S(=O)_2$ および $S(=O)_2N(R^{1\ 0})$ からなる群から選択され；

X は、結合および $(CR^{1\ 0}R^{1\ 1})_wE(CR^{1\ 0}R^{1\ 1})_w$ からなる群から選択され；

g および h は独立に、0 から 2 から選択され；

w は独立に、0 から 4 から選択され；

50

x は 0 から 2 から選択され；

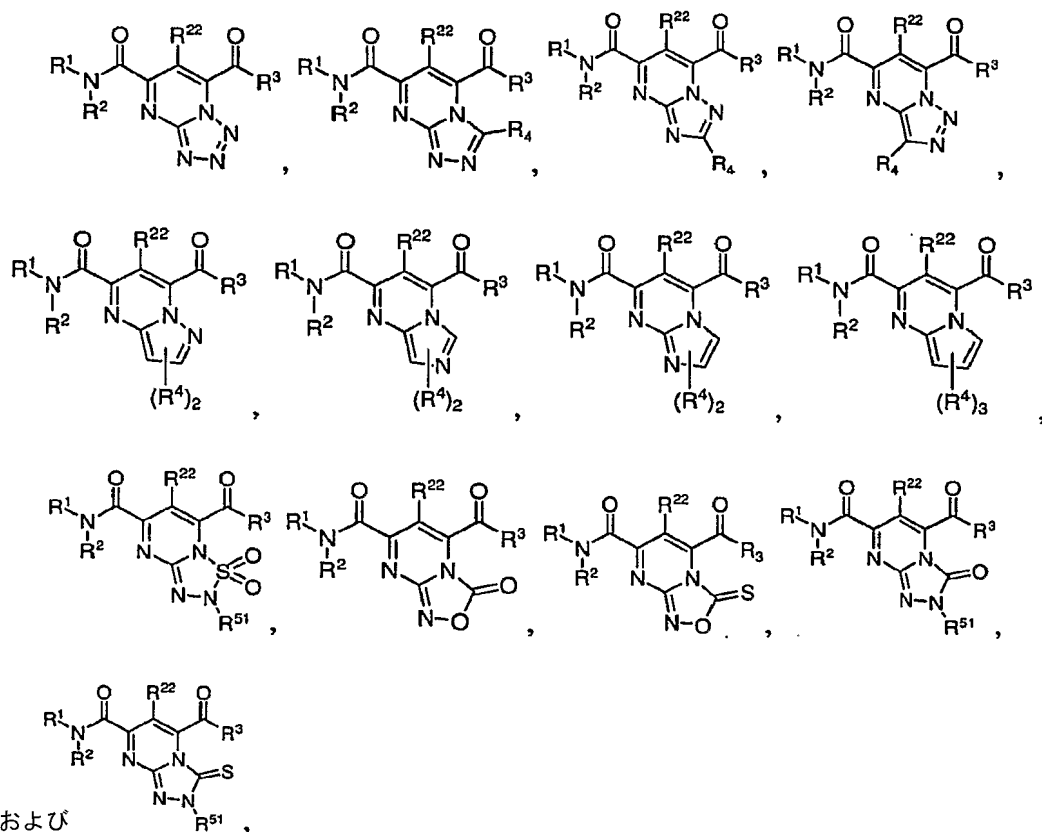
y は 1 および 2 から選択される。

【0074】

別の実施形態において、式（I）の化合物は、下記の群 I（a）から選択することができる。

【0075】

【化7】



式中、

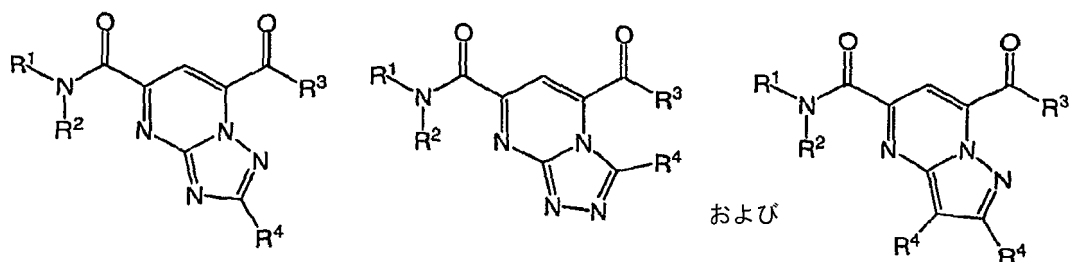
R⁵¹ は独立に、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキルおよびハロアルキルからなる群から選択され、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキルおよびハロアルキルは、1 回以上置換されていても良い。

【0076】

さらに別の実施形態において、式（I）の化合物は、

【0077】

【化8】



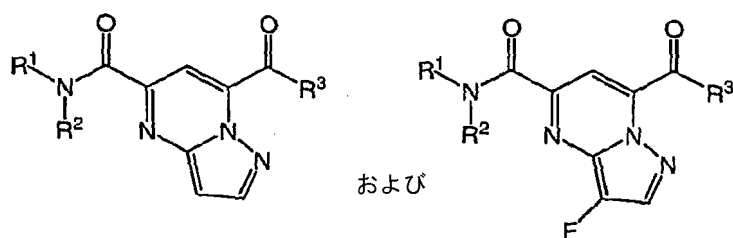
から選択することができる。

【0078】

さらに別の実施形態において、式（I）の化合物は、

【0079】

【化9】



10

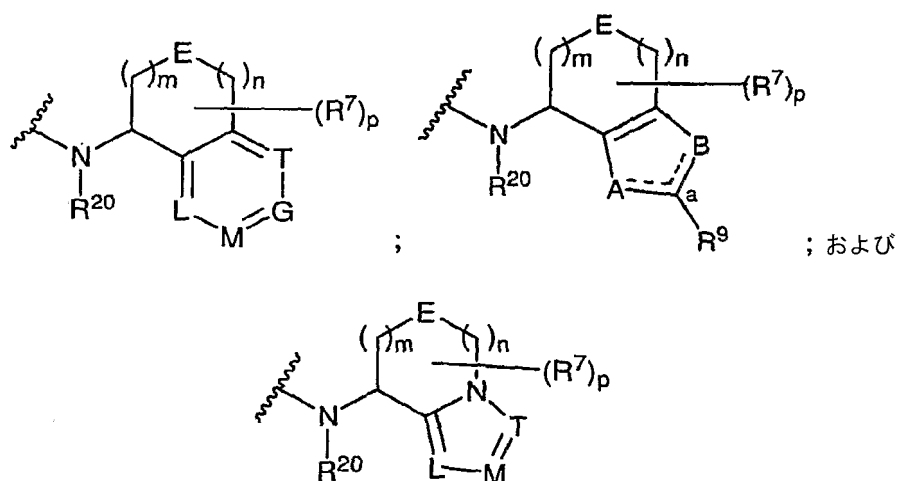
から選択することができる。

【0080】

一部の実施形態において、式（I）の化合物の R^3 は、置換基群 1：

【0081】

【化10】



20

から選択することができ、

30

R^7 は独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、ハロ、 R^4 および $NR^{10}R^{11}$ からなる群から選択され、アルキルおよびシクロアルキルは、1 回以上置換されていても良くまたは同一炭素原子での 2 個の R^7 基が一体となって $=O$ 、 $=S$ または $=NR^{10}$ を形成していても良く；

A および B は独立に CR^9 、 CR^9R^{10} 、 NR^{10} 、N、O および $S(O)_x$ からなる群から選択され；

G、L、M および T は独立に CR^9 および N からなる群から選択され；

m および n は独立に、0 から 3 から選択され、ただし、

（1）E が存在する場合、m および n は両方が 3 であることはなく；

（2）E が $-CH_2-W^1-$ である場合、m および n は 3 ではなく；

（3）E が結合である場合、m および n は 0 ではなく；

p は 0 から 6 から選択され；

点線は、炭素「a」と A、または炭素「a」と B のいずれかの間の二重結合を表す。

40

【0082】

例えば一部の実施形態では、群 I（a）の化合物の R^3 は、本明細書で上記にて定義の置換基群 1 から選択することができる。

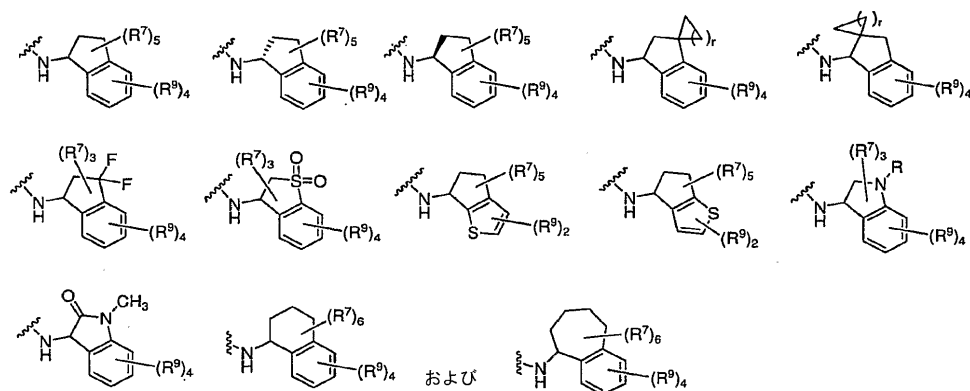
【0083】

一部の実施形態において、式（I）の R^3 は下記の置換基群 I（2）から選択することができる。

【0084】

50

【化 1 1】



10

式中、

Rは、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 COR^{10} 、 $SO_2NR^{10}R^{11}$ 、 SO_2R^{10} 、 $CONHCH_3$ および $CON(CH_3)_2$ からなる群から選択され、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 COR^{10} 、 $SO_2NR^{10}R^{11}$ 、 SO_2R^{10} 、 $CONHCH_3$ および $CON(CH_3)_2$ は1回以上置換されていても良く；
r は1から4から選択される。

【0085】

例えば、一部の実施形態では、群 I (a) の化合物の R^3 は、本明細書で上記で定義の置換基群 2 から選択することができる。

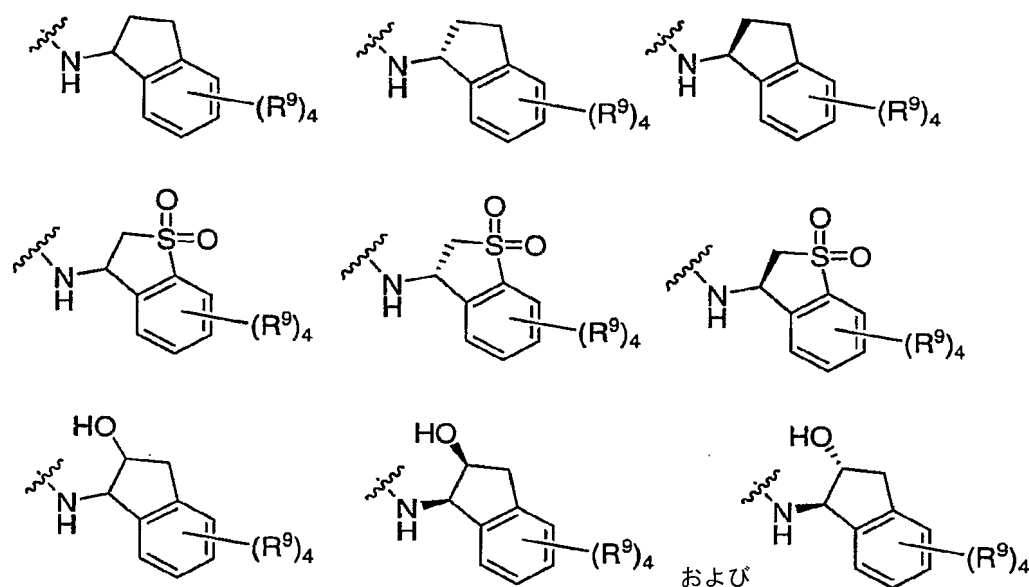
20

【0086】

さらに別の実施形態において、式 (I) の R^3 は、下記の置換基群 3 から選択することができる。

【0087】

【化 1 2】



30

40

【0088】

例えば、一部の実施形態において、群 I (a) の構造の R^3 は、本明細書で上記で定義の置換基群 3 から選択することができる。

【0089】

別の実施形態において、 R^9 は、下記の置換基群 4 から選択することができる。

【0090】

[illegible]

R^{5 2}は、水素、ハロ、CN、ヒドロキシ、アルコキシ、フルオロアルコキシ、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキル、ハロアルキル、C(O)NR^{1 0}R^{1 1}およびSO₂NR^{1 0}R^{1 1}からなる群から選択され、アルコキシ、フルオロアルコキシ、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキルおよびハロアルキルは、1回以上置換されていても良い。

例えば、一部の実施形態において、置換基群 3 の R⁹ は、本明細書で上記で定義の置換基群 4 から選択することができる。

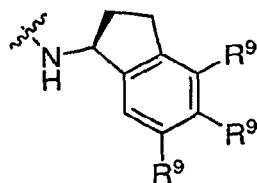
さらに別の実施形態において、式 (I) の構造の R^3 は、下記の置換基群 16 であることができる。

【 0 0 9 3 】

20

30

【化 1 4】



【0094】

例えば、一部の実施形態において、群 I (a) の構造の R^3 は本明細書で上記で定義の置換基群 16 から選択することができる。

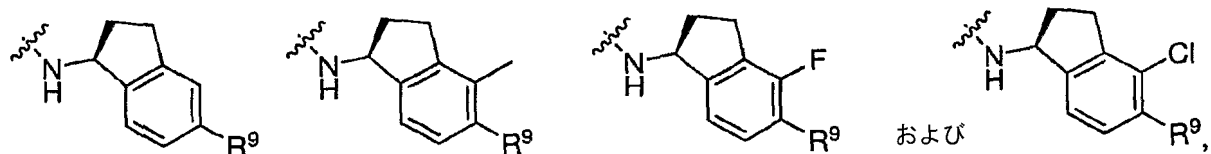
10

【0095】

さらに別の実施形態において、式 (I) の R^3 は、下記の置換基群 5 から選択することができる。

【0096】

【化 1 5】



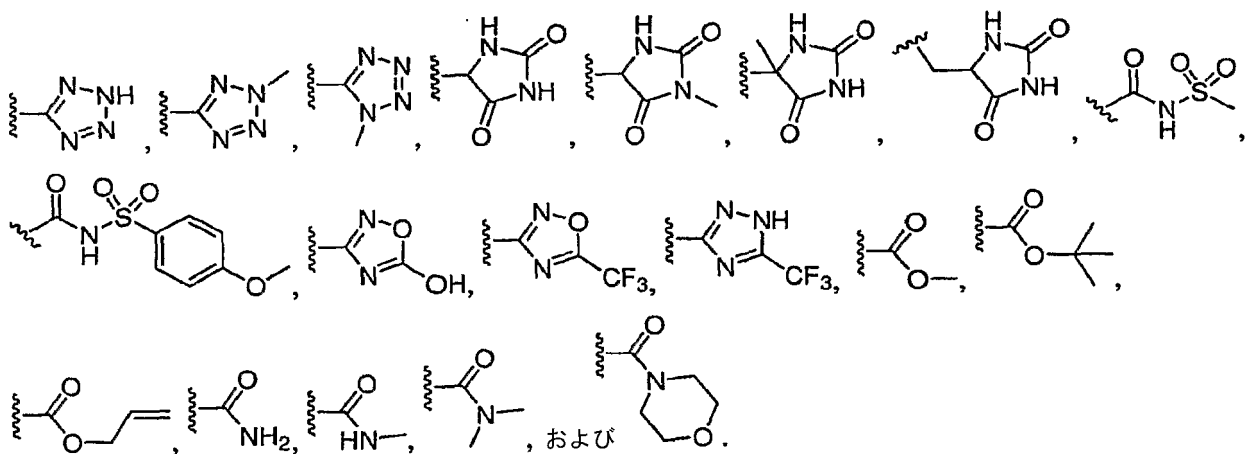
20

式中、

R^9 は、水素、フルオロ、ハロ、CN、アルキル、 CO_2H 、

【0097】

【化 1 6】



30

からなる群から選択される。

【0098】

例えば、一部の実施形態において、群 I (a) の構造の R^3 は、本明細書で上記で定義の置換基群 5 から選択することができる。

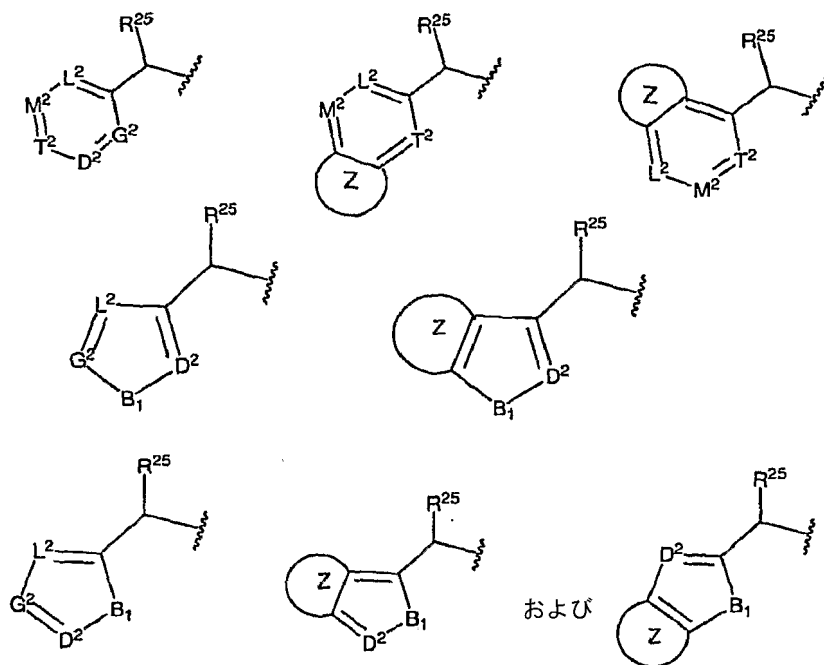
40

【0099】

別の実施形態において、式 (I) の R^1 は、下記の置換基群 6 から選択することができる。

【0100】

【化 17】



10

20

式中、

R^{18} は独立に、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、複素環アルキル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、OH、ハロ、CN、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 CO_2R^{10} 、 OR^{10} 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $NR^{10}CONR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}COR^{11}$ 、 $NR^{10}SO_2R^{11}$ 、 $NR^{10}SO_2NR^{10}R^{11}$ 、 $SO_2NR^{10}R^{11}$ および $NR^{10}R^{11}$ からなる群から選択され、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、複素環アルキル、アルキニル、アリール、ヘテロアリールは、1回以上置換されていても良く；

R^{25} は、水素、アルキル、シクロアルキル、 CO_2R^{10} 、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ およびハロアルキルからなる群から選択され、アルキル、シクロアルキルおよびハロアルキルは、1回以上置換されていても良く；

30

B_1 は NR^{10} 、O および S からなる群から選択され；

D^2 、 G^2 、 L^2 、 M^2 および T^2 は独立に、 CR^{18} および N からなる群から選択され；

Z は、シクロアルキル、複素環アルキルからなる群から選択される5から8員環でありまたはアリールおよびヘテロアリールからなる群から選択される5から6員環であり、シクロアルキル、複素環アルキル、アリールおよびヘテロアリールは1回以上置換されていても良い。

【0101】

例えば、別の実施形態において、群 I (a) の構造の R^1 は、本明細書で上記で定義の置換基群 6 から選択することができる。

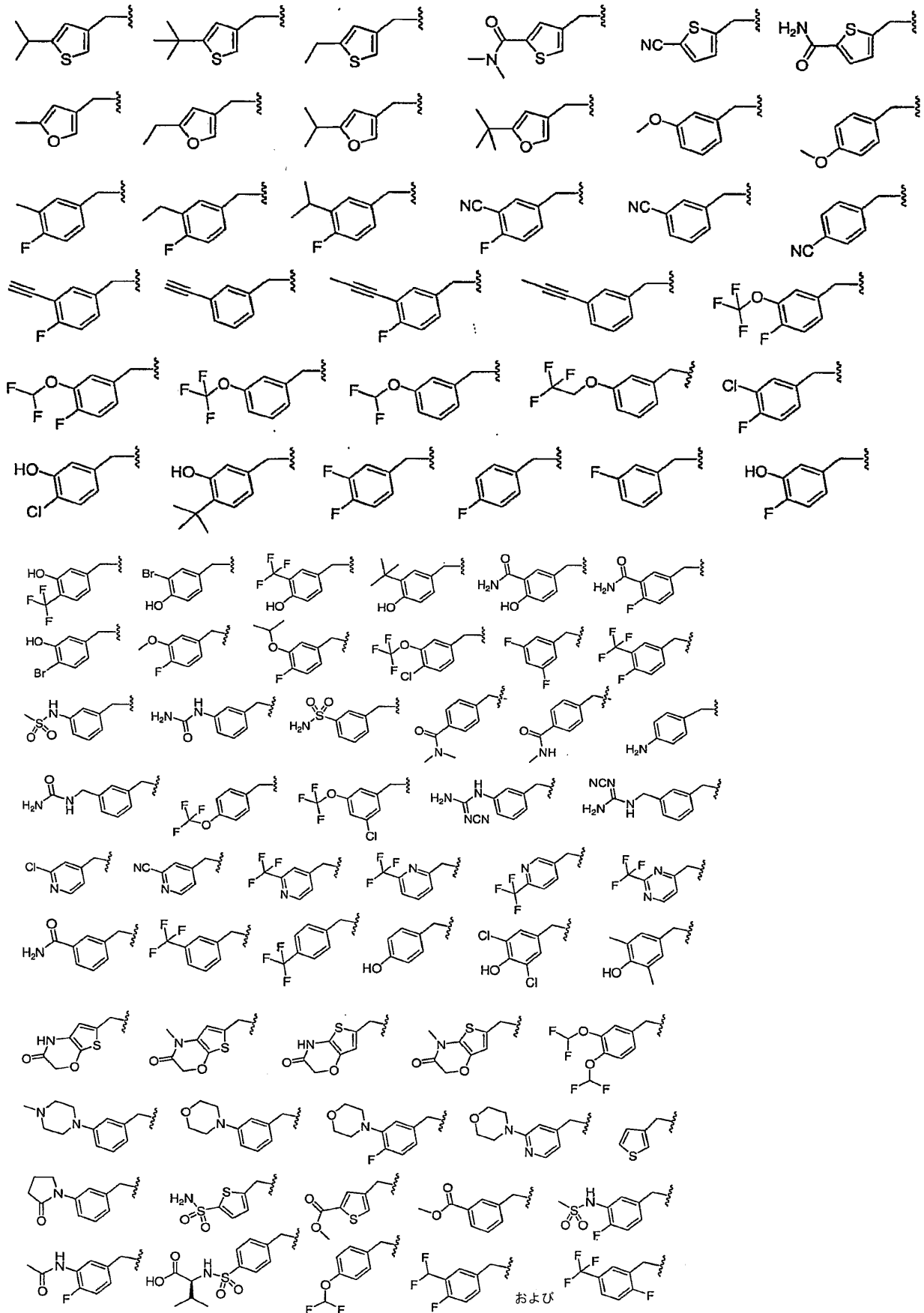
40

【0102】

さらに別の実施形態において、群 I (a) の構造の R^1 は、下記の置換基群 7 から選択することができる。

【0103】

【化 18】



【0104】

例えば、一部の実施形態において、群 I (a) の構造の R¹ は、本明細書で上記で定義

10

20

30

40

50

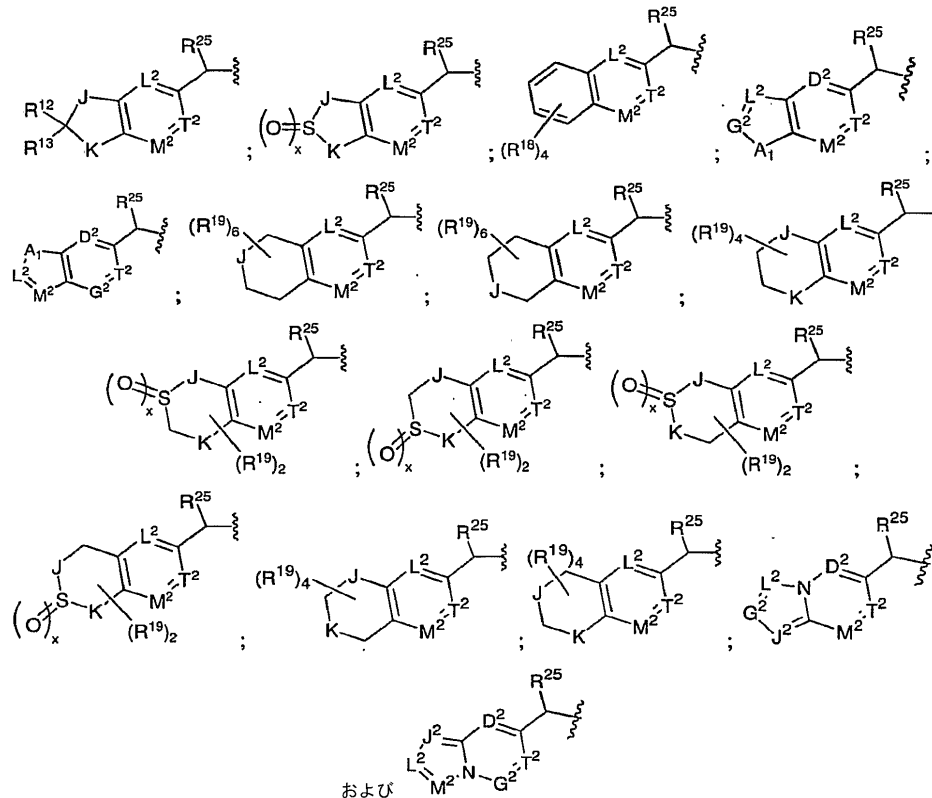
の置換基群 7 から選択することができる。

【0105】

さらに別の実施形態において、式 (I) の R^1 は、下記の置換基群 8 から選択することができる。

【0106】

【化 19】



式中、

R^{12} および R^{13} は独立に、水素、アルキルおよびハロからなる群から選択され、アルキルは 1 回以上置換されていても良くまたは R^{12} および R^{13} は一体となって = O、= S または = NR¹⁰ を形成していても良く；

R^{18} は独立に、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、複素環アルキル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、OH、ハロ、CN、C(O)NR¹⁰R¹¹、CO₂R¹⁰、OR¹⁰、OCF₃、OCHF₂、NR¹⁰CONR¹⁰R¹¹、NR¹⁰COR¹¹、NR¹⁰SO₂R¹¹、NR¹⁰SO₂NR¹⁰R¹¹、SO₂NR¹⁰R¹¹ および NR¹⁰R¹¹ からなる群から選択され、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、複素環アルキル、アルキニル、アリールおよびヘテロアリールは、1 回以上置換されていても良く；

R^{19} は独立に、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、複素環アルキル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、OH、ハロ、CN、C(O)NR¹⁰R¹¹、CO₂R¹⁰、OR¹⁰、OCF₃、OCHF₂、NR¹⁰CONR¹⁰R¹¹、NR¹⁰COR¹¹、NR¹⁰SO₂R¹¹、NR¹⁰SO₂NR¹⁰R¹¹、SO₂NR¹⁰R¹¹ および NR¹⁰R¹¹ からなる群から選択され、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、複素環アルキル、アルキニル、アリールおよびヘテロアリールは、1 回以上置換されていても良く、または 2 個の R^{19} 基が 1 個の炭素原子で一体となって = O、= S または = NR¹⁰ を形成していても良く；

R^{25} は、水素、アルキル、シクロアルキル、CO₂R¹⁰、C(O)NR¹⁰R¹¹ およびハロアルキルからなる群から選択され、アルキル、シクロアルキルおよびハロアルキルは 1 回以上置換されていても良く；

JおよびKは独立に、 $CR^{10}R^{18}$ 、 NR^{10} 、Oおよび $S(O)_x$ からなる群から選択され；

A_1 は、 NR^{10} 、Oおよび $S(O)_x$ からなる群から選択され；

D^2 、 G^2 、 J^2 、 L^2 、 M^2 および T^2 は独立に、 CR^{18} およびNからなる群から選択される。

【0107】

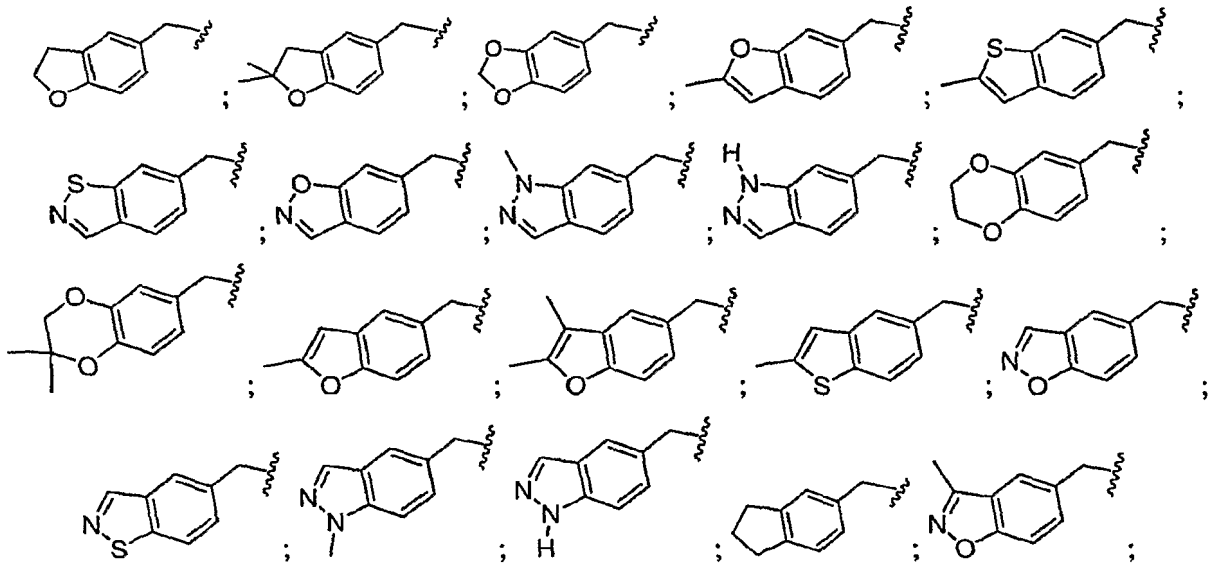
例えば、一部の実施形態において、群I(a)の構造の R^1 は、本明細書で上記で定義の置換基群8から選択することができる。

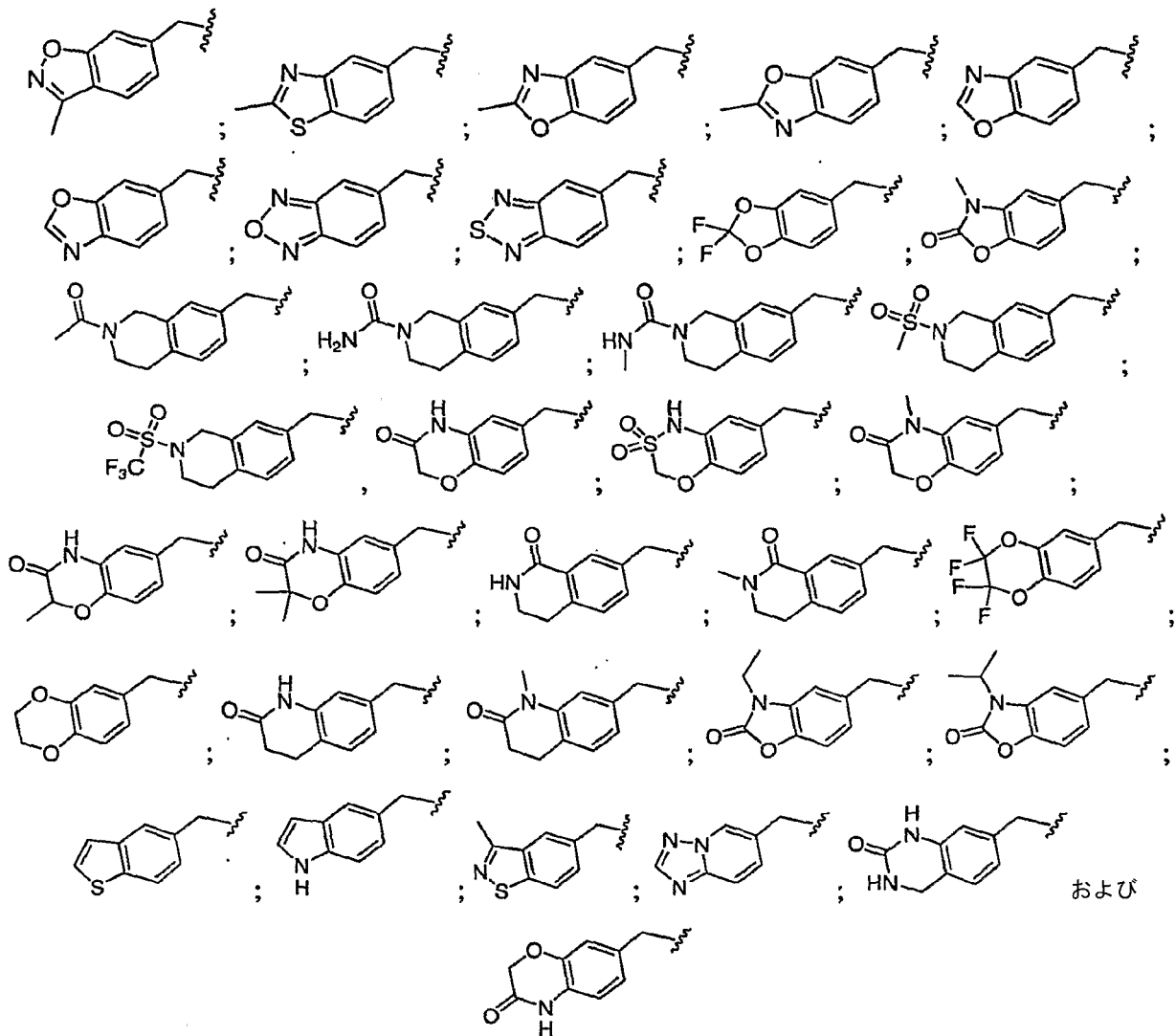
【0108】

別の実施形態において、式(I)の R^1 は、下記の置換基群9から選択することができる。

【0109】

【化20】





10

20

【0110】

30

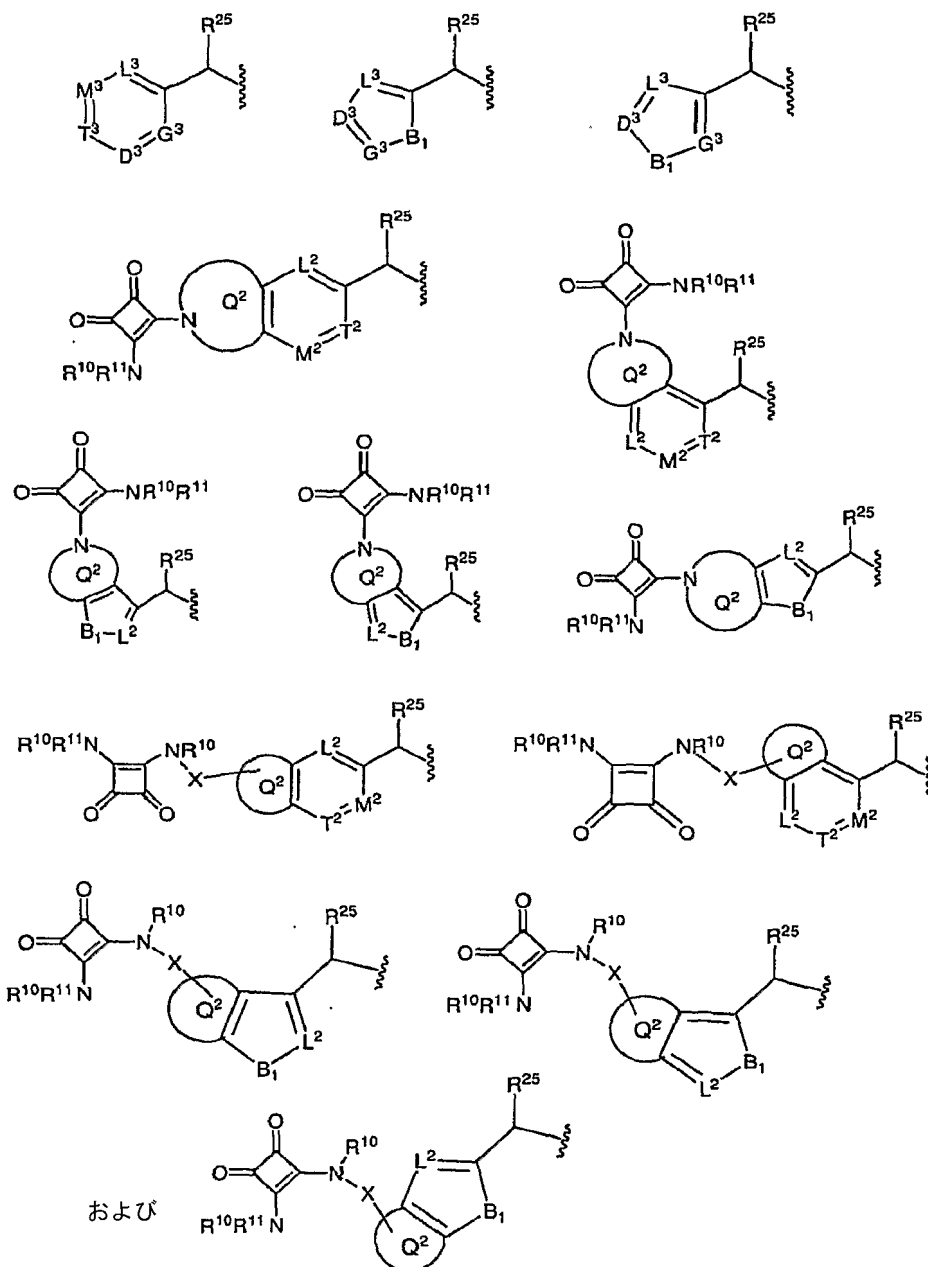
例えば、一部の実施形態において、群 I (a) の構造の R^1 は、本明細書で上記で定義の置換基群 9 から選択することができる。

【0111】

さらに別の実施形態において、式 (I) の R^1 は、下記の置換基群 10 から選択することができる。

【0112】

【化 2 1】



式中、

R^{18} は独立に、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、複素環アルキル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、OH、ハロ、CN、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 CO_2R^{10} 、 OR^{10} 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $NR^{10}CONR^{10}R^{11}$ 、 $N^{10}COR^{11}$ 、 $NR^{10}SO_2R^{11}$ 、 $NR^{10}SO_2NR^{10}R^{11}$ 、 $SO_2NR^{10}R^{11}$ および $NR^{10}R^{11}$ からなる群から選択され、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、複素環アルキル、アルキニル、アリールおよびヘテロアリールは、1 回以上置換

R^{19} は独立に、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、複素環アルキル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、OH、ハロ、CN、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 CO_2R^{10} 、 OR^{10} 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $NR^{10}CONR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}COR^{11}$ 、 $NR^{10}SO_2R^{11}$ 、 $NR^{10}SO_2NR^{10}R^{11}$ 、 $SO_2NR^{10}R^{11}$ および $NR^{10}R^{11}$ からなる群から選択され、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、複素環アルキル、アルキニル、アリールおよびヘテロアリールは、1 回以上置換

されていても良く、または 1 個の炭素原子において 2 個の R^{19} 基が一体となって $=O$

、 $=S$ または $=NR^{10}$ を形成していても良く；

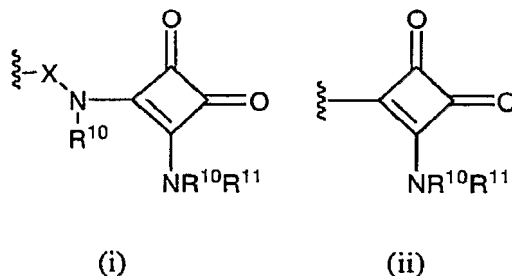
R^{25} は、水素、アルキル、シクロアルキル、 $CONR^{10}R^{11}$ およびハロアルキルからなる群から選択され、アルキル、シクロアルキルおよびハロアルキルは、1回以上置換されていていても良く；

L^2 、 M^2 および T^2 は独立に、 CR^{18} および N からなる群から選択され；

D^3 、 G^3 、 L^3 、 M^3 および T^3 は独立に、 N 、 CR^{18} 、(i) または (ii)

【0113】

【化22】



10

から選択され；

ただし、 L^3 、 M^3 、 T^3 、 D^3 および G^3 のうちの 하나가 (i) または (ii) であり；

B_1 は、 NR^{10} 、 O および $S(O)_x$ からなる群から選択され；

20

Q^2 は、 R^{19} で1回以上置換されていていても良い、シクロアルキル、複素環アルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択される5から8員環である。

【0114】

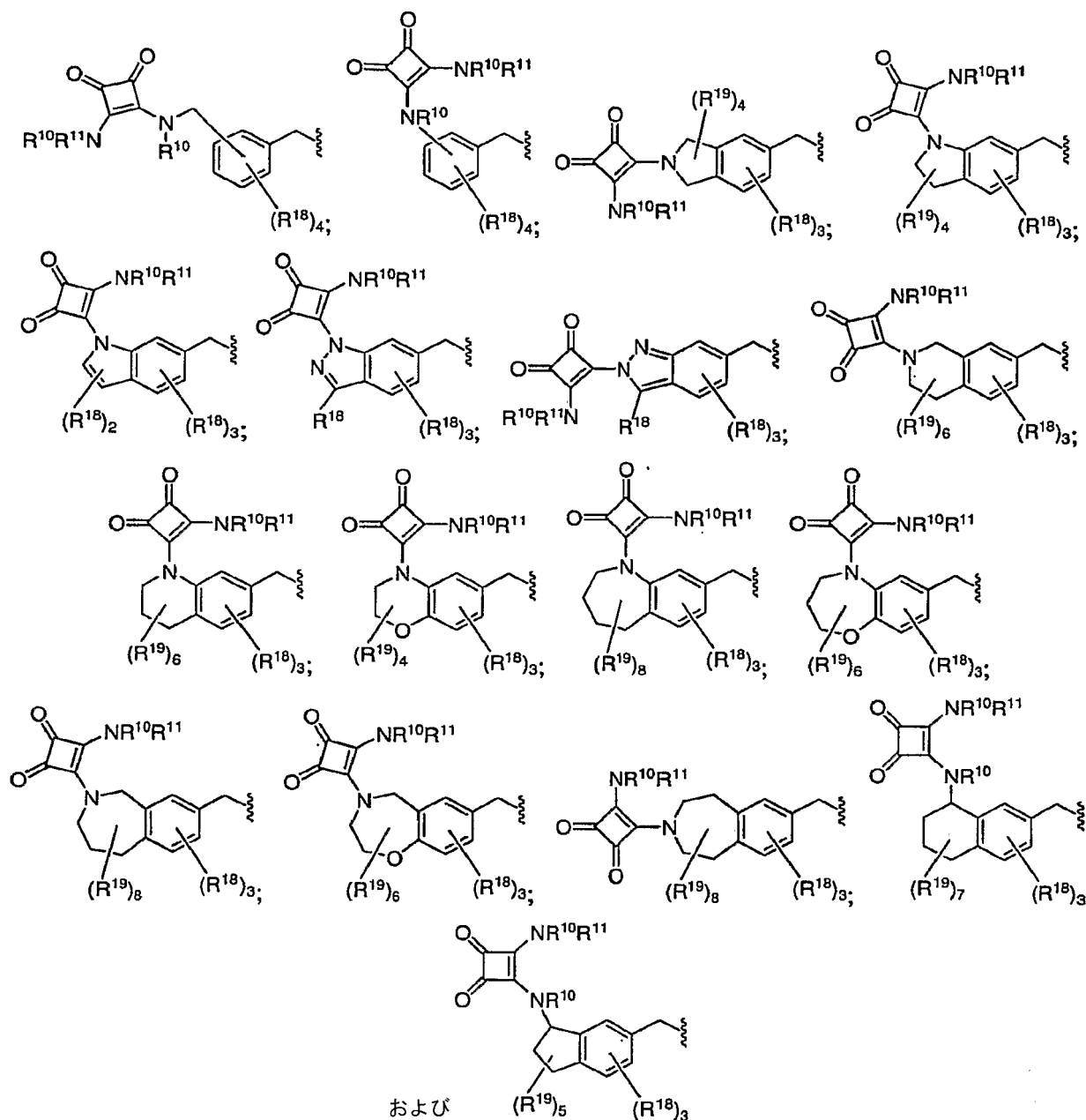
例えば、一部の実施形態において、群 I (a) の構造の R^1 は、本明細書で上記で定義の置換基群 10 から選択することができる。

【0115】

さらに別の実施形態において、式 (I) の R^1 は、下記の置換基群 11 から選択することができる。

【0116】

【化 2 3】



10

20

30

【0117】

例えば、一部の実施形態において、群 I (a) の構造の R^1 は、本明細書で上記で定義の置換基群 11 から選択することができる。

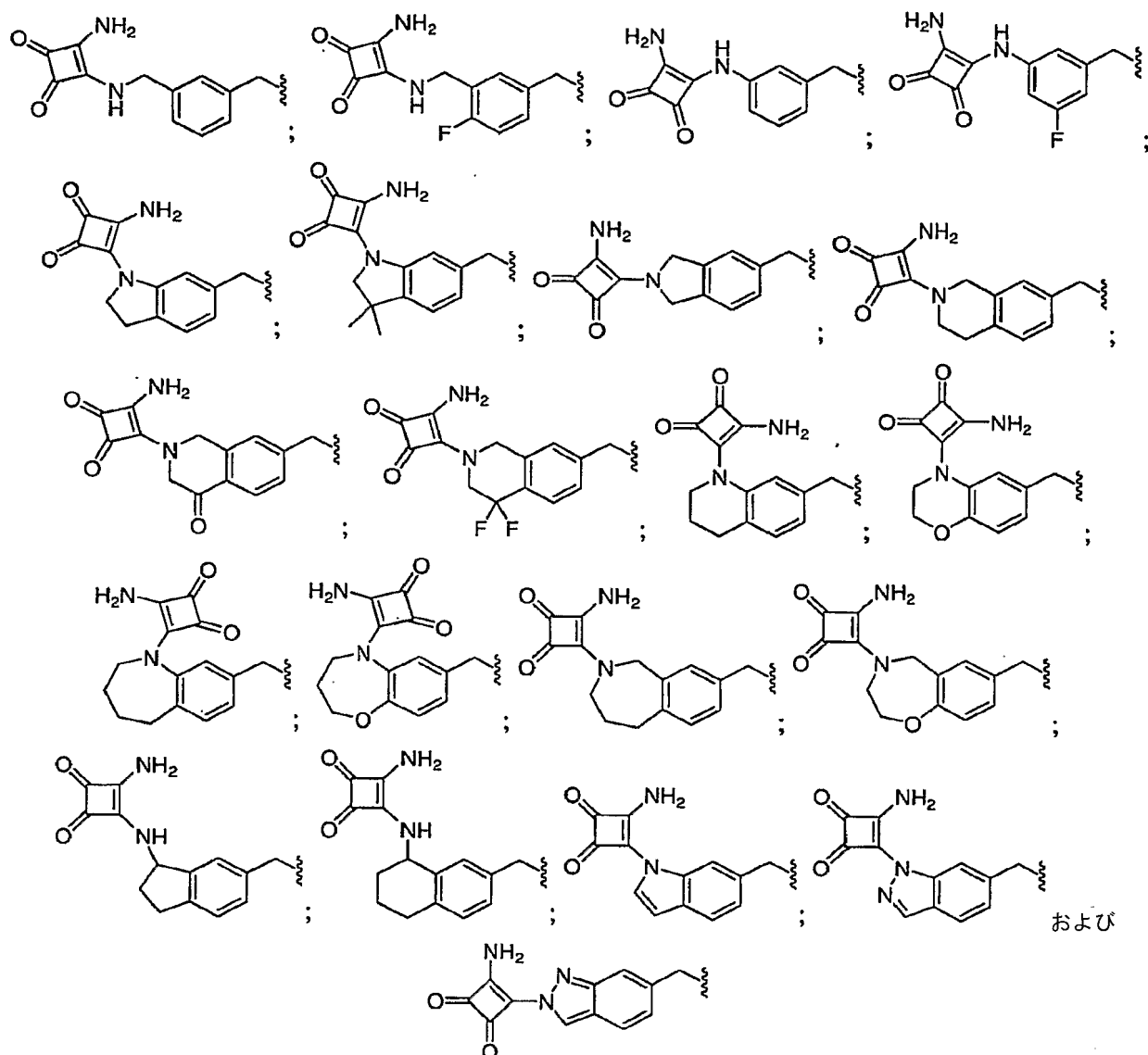
【0118】

別の実施形態において、式 (I) の R^1 は、下記の置換基群 12 から選択することができる。

40

【0119】

【化 2 4】



10

20

30

【 0 1 2 0 】

例えば、一部の実施形態において、群 I (a) の構造の R^1 は、本明細書で上記で定義の置換基群 12 から選択することができる。

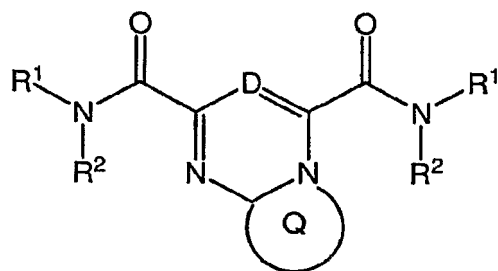
【 0 1 2 1 】

さらに別の実施形態において、前記アミド含有ヘテロ二環式メタロプロテアーゼ化合物は、下記一般式（II）ならびにそのN-オキサイド、製薬上許容される塩、プロドラッグ、製剤、多形体、ラセミ混合物および立体異性体によって表すことができる。

【 0 1 2 2 】

40

【化 2 5】



式 (II)

10

式中、

R^1 は各場合、同一であるまたは異なっていることができ、本明細書で上記で定義の通りであり；

R^2 は各場合、同一であるまたは異なっていることができ、本明細書で上記で定義の通りであり；

残りの可変要素はいずれも本明細書で上記で定義の通りである。

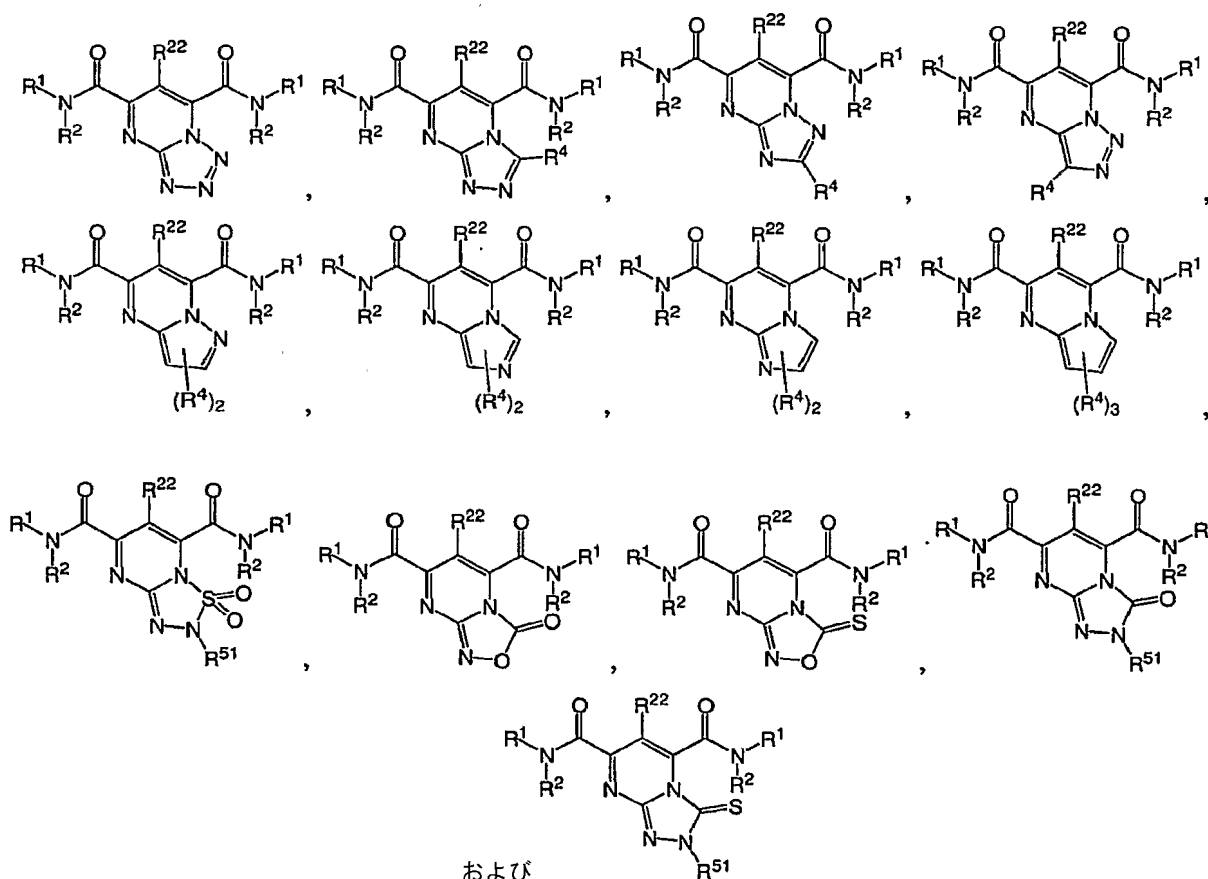
【0123】

さらに別の実施形態において、式 (II) の化合物は、下記の群 II (a) から選択することができる。

20

【0124】

【化 2 6】



30

40

式中、可変要素はいずれも本明細書で上記で定義の通りである。

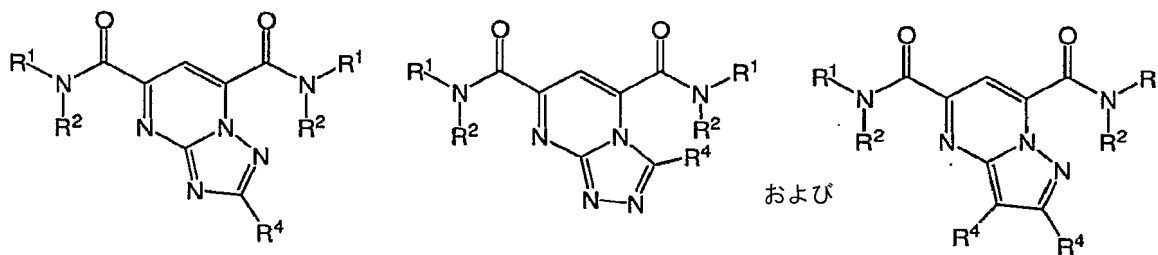
【0125】

別の実施形態において、式 (II) の化合物は下記のものから選択することができる。

【0126】

50

【化 2 7】



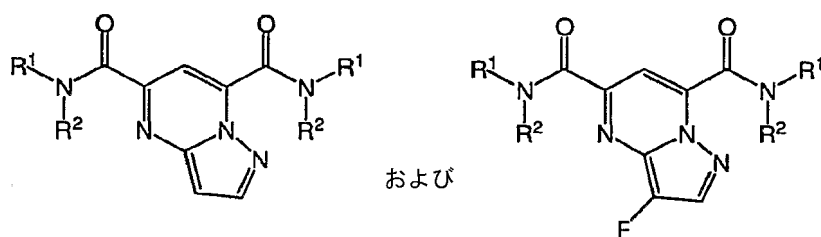
【0 1 2 7】

10

さらに別の実施形態において、式（I I）の化合物は下記のものから選択することができる。

【0 1 2 8】

【化 2 8】



20

【0 1 2 9】

さらに別の実施形態において、式（I I）の少なくとも 1 個の R¹ は、下記の置換基群 1 3 から選択することができる。

【0 1 3 0】

10



30

40

50

$O - (C_0 - C_6) - \text{アルキル} - C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $S(O)_x - (C_0 - C_6) - \text{アルキル} - C(O)OR^{10}$ 、 $S(O)_x - (C_0 - C_6) - \text{アルキル} - C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $(C_0 - C_6) - \text{アルキル} - C(O)NR^{10} - (C_0 - C_6) - \text{アルキル} - NR^{10}R^{11}$ 、 $(C_0 - C_6) - \text{アルキル} - NR^{10} - C(O)R^{10}$ 、 $(C_0 - C_6) - \text{アルキル} - NR^{10} - C(O)OR^{10}$ 、 $(C_0 - C_6) - \text{アルキル} - NR^{10} - C(O) - NR^{10}R^{11}$ 、 $(C_0 - C_6) - \text{アルキル} - NR^{10} - S(O)_yNR^{10}R^{11}$ 、 $(C_0 - C_6) - \text{アルキル} - NR^{10} - S(O)_yR^{11}$ 、 $O - (C_0 - C_6) - \text{アルキル} - \text{アリーール}$ および $O - (C_0 - C_6) - \text{アルキル} - \text{ヘテロアリーール}$ からなる群から選択され、各 R^6 基は1以上の R^{14} 基によって置換されていても良く；

R^9 は独立に、水素、アルキル、ハロ、 CHF_2 、 CF_3 、 OR^{10} 、 $NR^{10}R^{11}$ 、 NO_2 および CN からなる群から選択され、アルキルは、1回以上置換されていても良く；

D^4 、 G^4 、 L^4 、 M^4 および T^4 独立に、 CR^6 または N から選択され；

残りの可変要素はいずれも本明細書で上記で定義の通りである。

【0131】

例えば、一部の実施形態において、群 $II(a)$ の構造の少なくとも1個の R^1 は独立に、本明細書で上記で定義の置換基群13から選択することができる。

【0132】

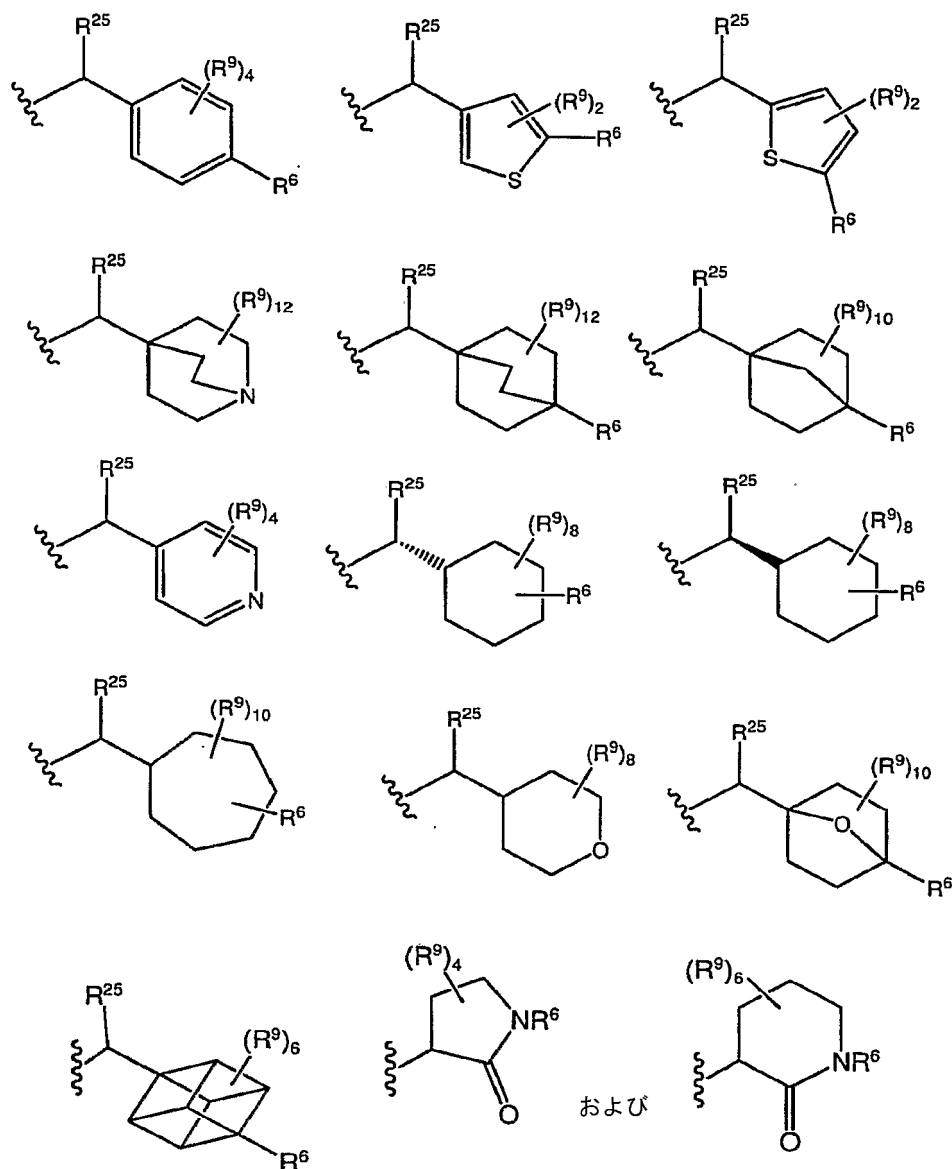
別の実施形態において、式 (II) の少なくとも1個の R^1 は、下記の置換基群14から選択することができる。

【0133】

10

20

【化 30】



10

20

30

【0134】

例えば、一部の実施形態において、群 I I (a) の少なくとも 1 個の R¹ は、独立に本明細書で上記で定義の置換基群 14 から選択することができる。

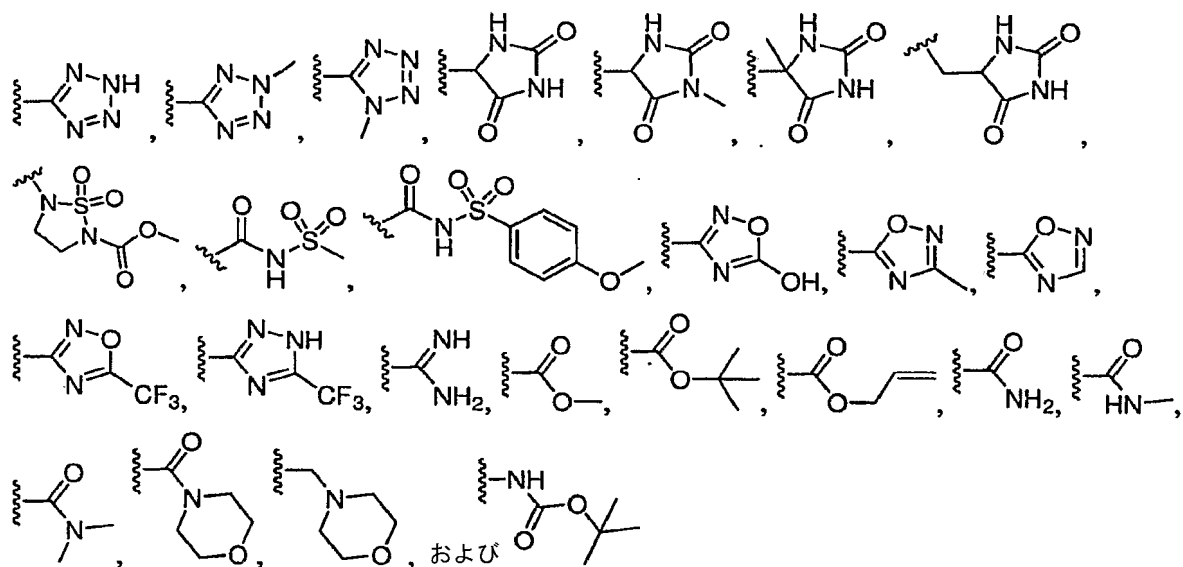
【0135】

さらに別の実施形態において、置換基群 14 の R⁶ は、水素、ハロ、CN、OH、CH₂OH、CF₃、CHF₂、OCF₃、OCHF₂、COCH₃、SO₂CH₃、SO₂CF₃、SO₂NH₂、SO₂NHCH₃、SO₂N(CH₃)₂、NH₂、NHCOCH₃、N(COCH₃)₂、NHCONH₂、NHCO₂CH₃、アルコキシ、アルキル、シクロアルキル、複素環アルキル、ビスシクロアルキル、CO₂H、

40

【0136】

【化 3 1】



から選択することができ；

R⁹ は独立に、水素、フルオロ、クロロ、CH₃、CF₃、CHF₂、OCF₃ および OCHF₂ からなる群から選択され；

R²⁵ は、水素、CH₃、COOCH₃、COOHおよびCONH₂ からなる群から選
 択される。

【 0 1 3 7 】

さらに別の実施形態において、式 (I I) の少なくとも 1 個の R^1 は、下記の置換基群 15 から選択することができる。

【 0 1 3 8 】

This image displays a large number of chemical structures, likely representing a library of compounds. The structures are arranged in a grid-like pattern and include a wide variety of chemical motifs:

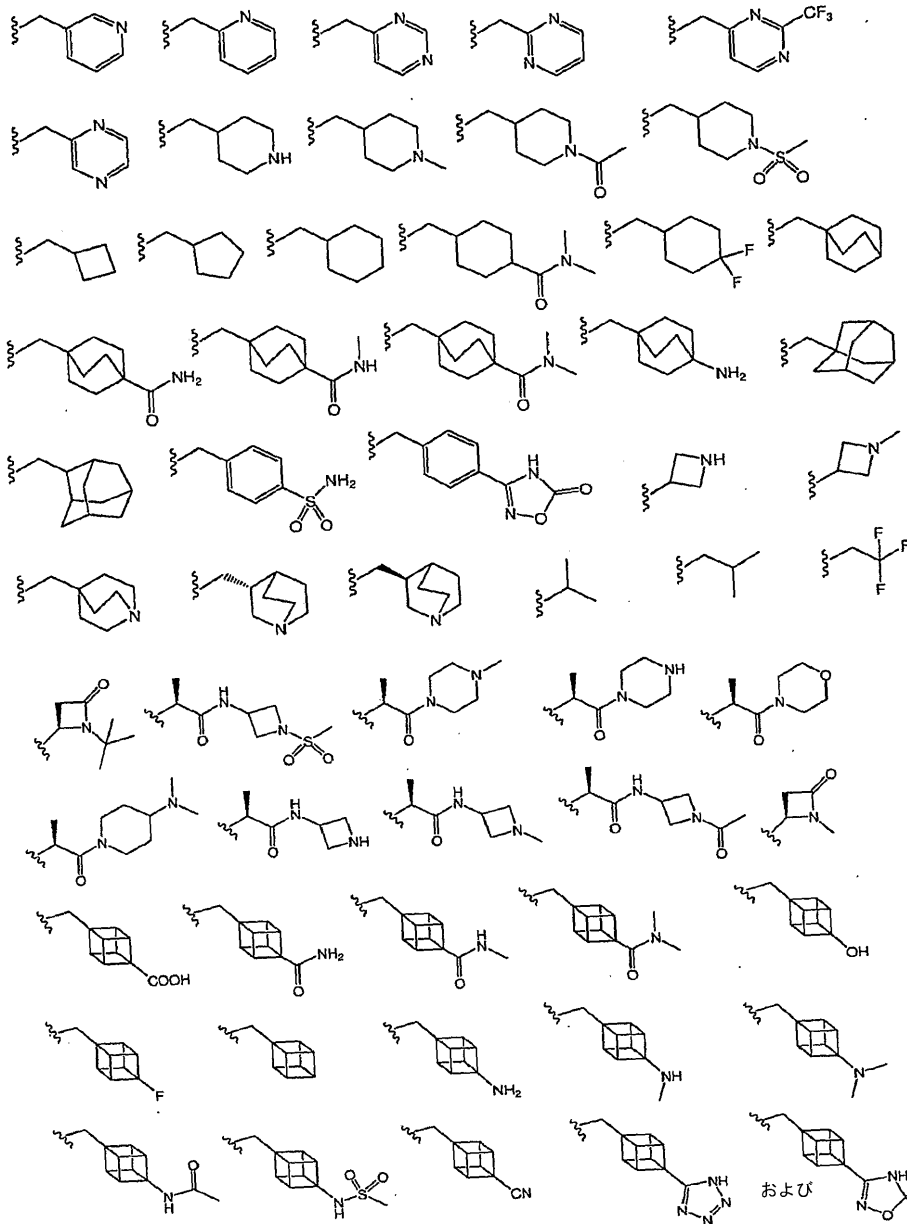
- Aromatic Compounds:** Numerous substituted benzene rings are shown, often with wavy lines indicating attachment points. Substituents include fluorine, cyano, nitrile, amide, and various heterocyclic groups.
- Heterocycles:** Structures featuring five- and six-membered rings with oxygen, nitrogen, and sulfur atoms are prevalent. Examples include morpholine, pyrrolidine, and various thienothiopyran derivatives.
- Functional Groups:** A wide range of functional groups are present, such as carboxylic acids, amides, nitriles, alcohols, and sulfonamides.
- Complex Molecules:** Some structures are more complex, featuring multiple fused or linked rings, including indole, naphthalene, and various polycyclic systems.

The overall composition suggests a comprehensive set of chemical building blocks or a collection of potential drug candidates.

30







10

20

30

【0139】

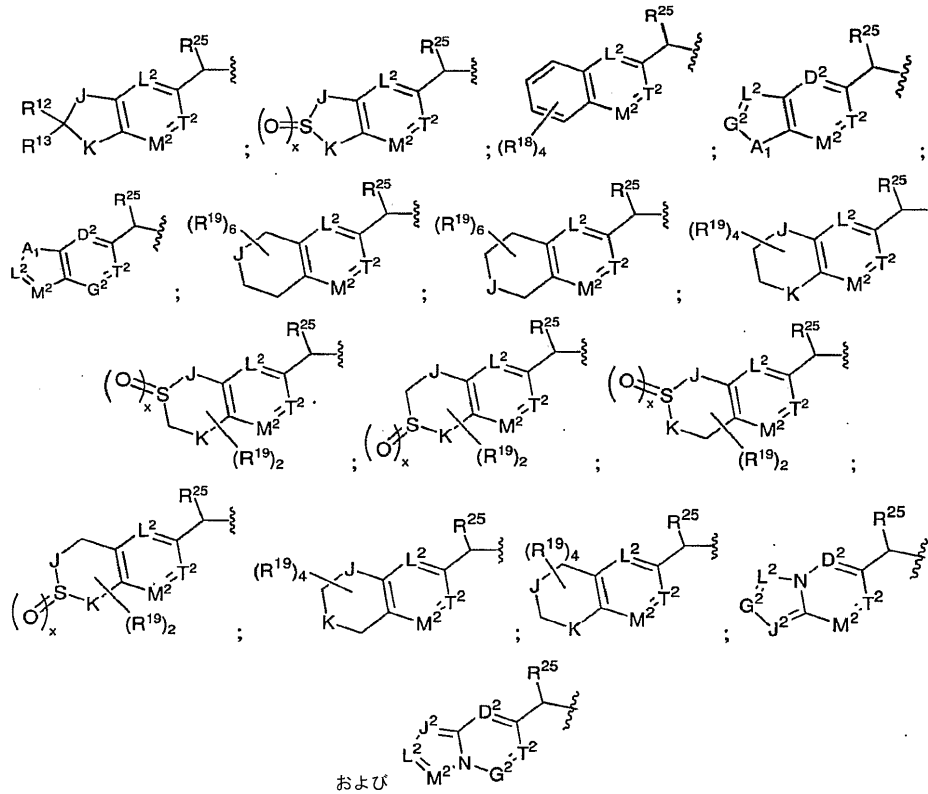
例えば、一部の実施形態において、群 I I (a) の少なくとも 1 個の R^1 は、本明細書で上記で定義の置換基群 15 から選択することができる。

【0140】

さらに別の実施形態において、式 (I I) の少なくとも 1 個の R^1 は、下記の置換基群 8 から選択することができる。

【0141】

【化 3 3】



10

20

式中、いずれの可変要素も本明細書で上記で定義の通りである。

【0142】

例えば、一部の実施形態において、群 I I (a) の少なくとも 1 個の R^1 は、本明細書で上記で定義の置換基群 8 から選択することができる。

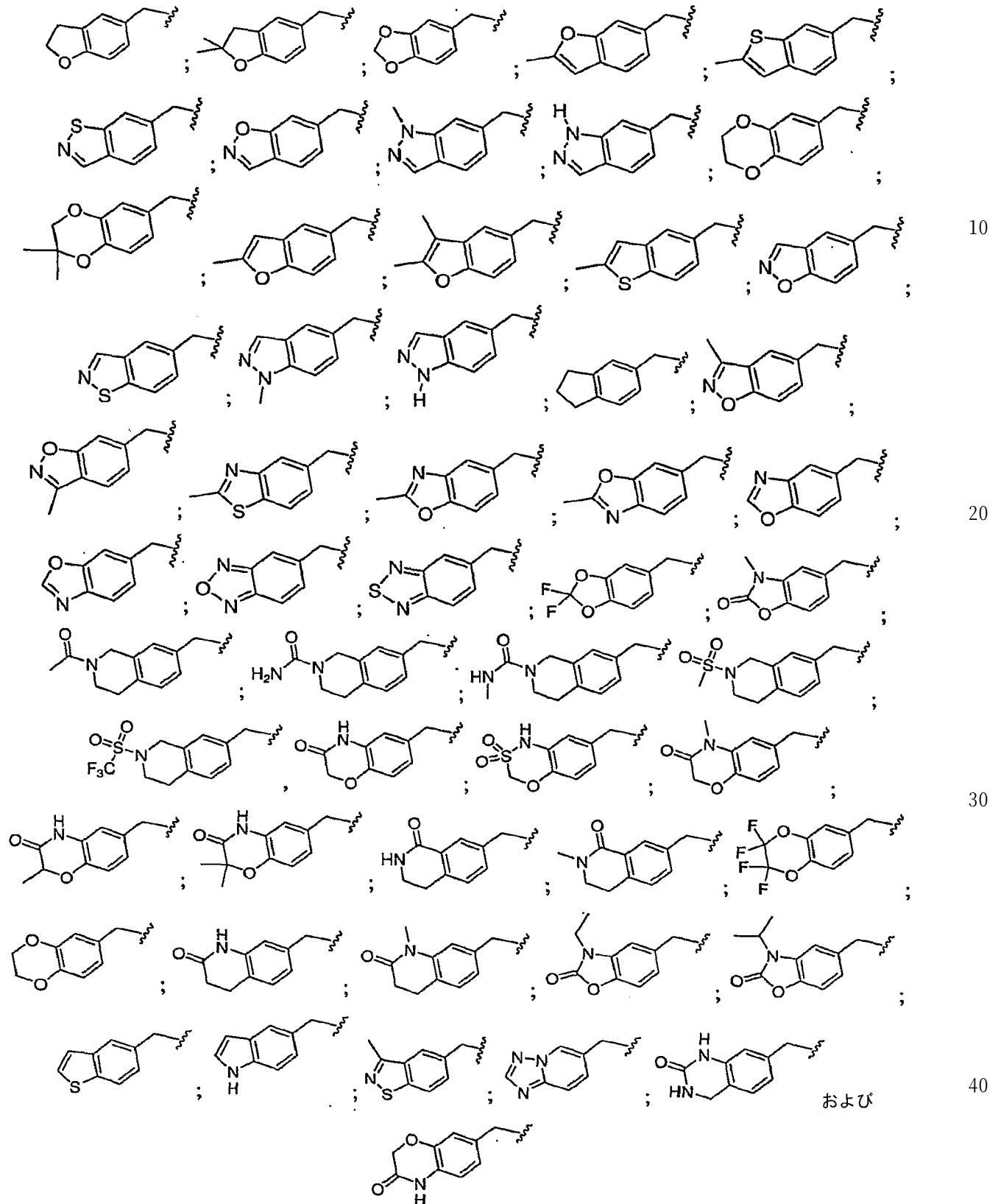
【0143】

別の実施形態において、式 (I I) の少なくとも 1 個の R^1 は、下記の置換基群 9 から選択することができる。

【0144】

30

【化 3 4】



【0145】

例えば、一部の実施形態において、群 I I (a) の少なくとも 1 個の R^1 は、本明細書で上記で定義の置換基群 9 から選択することができる。

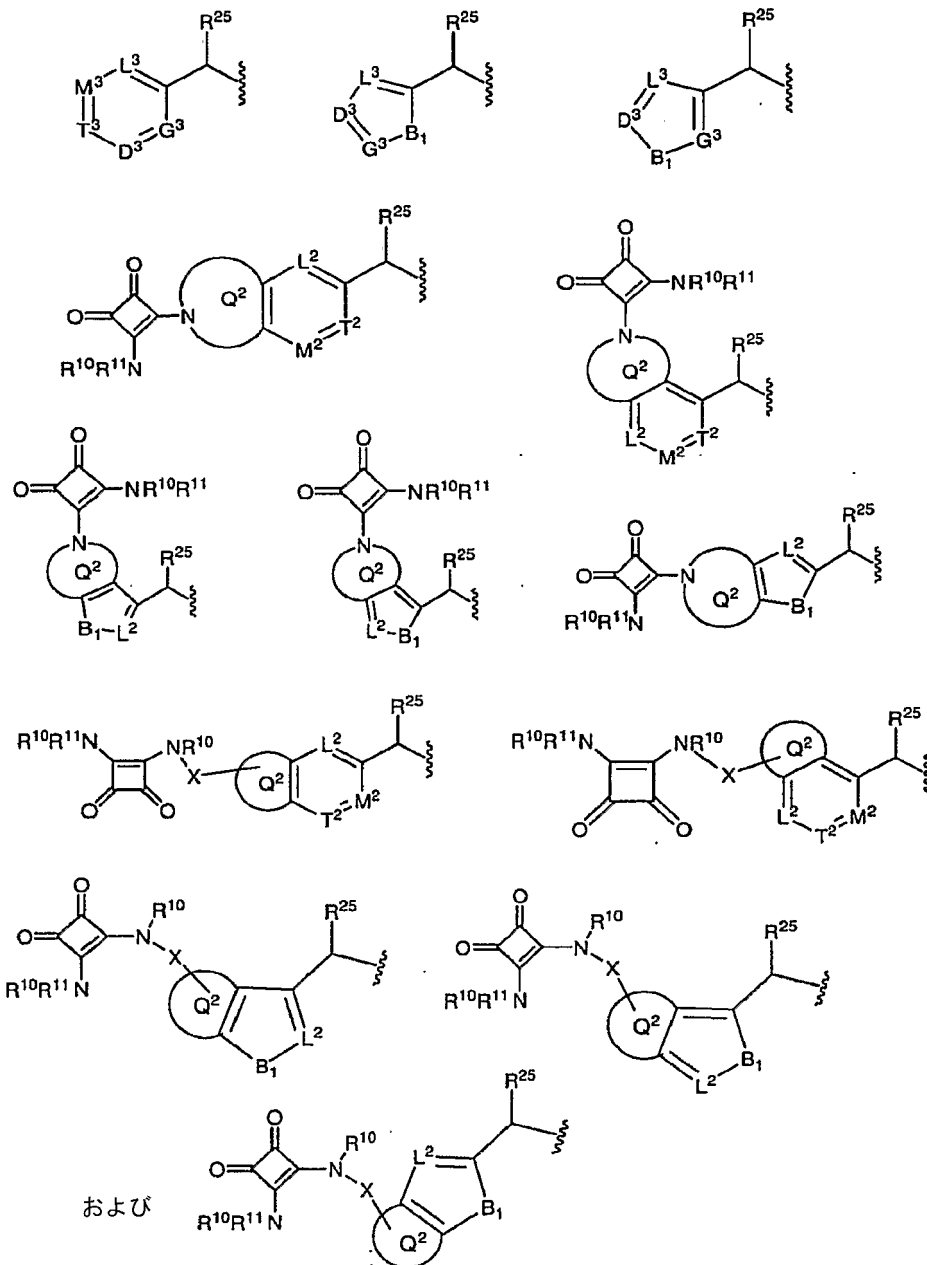
【0146】

さらに別の実施形態において、式 (I I) の 1 個の R^1 は、下記の置換基群 10 から選

択することができる。

【0147】

【化35】



10

20

30

式中、いずれの可変要素も本明細書で上記で定義の通りである。

【0148】

例えば、一部の実施形態において、群 I I (a) の 1 個の R¹ は、本明細書で上記で定義の置換基群 10 から選択することができる。

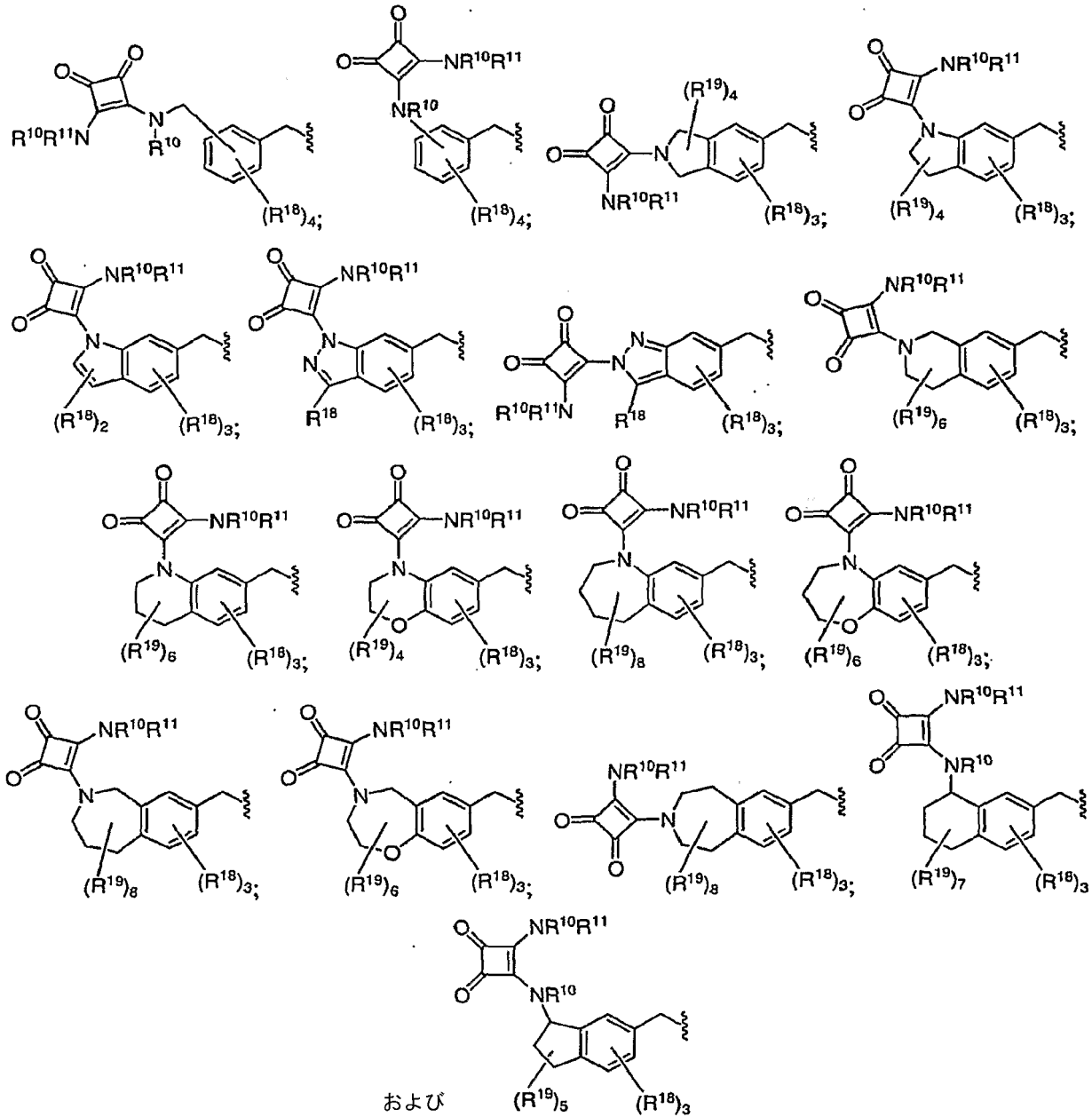
40

【0149】

さらに別の実施形態において、式 (I I) の 1 個の R¹ は独立に、下記の置換基群 11 から選択することができる。

【0150】

【化 3 6】



10

20

30

【0151】

例えば、一部の実施形態において、群 I I (a) の 1 個の R^1 は、本明細書で上記で定義の置換基群 11 から選択することができる。

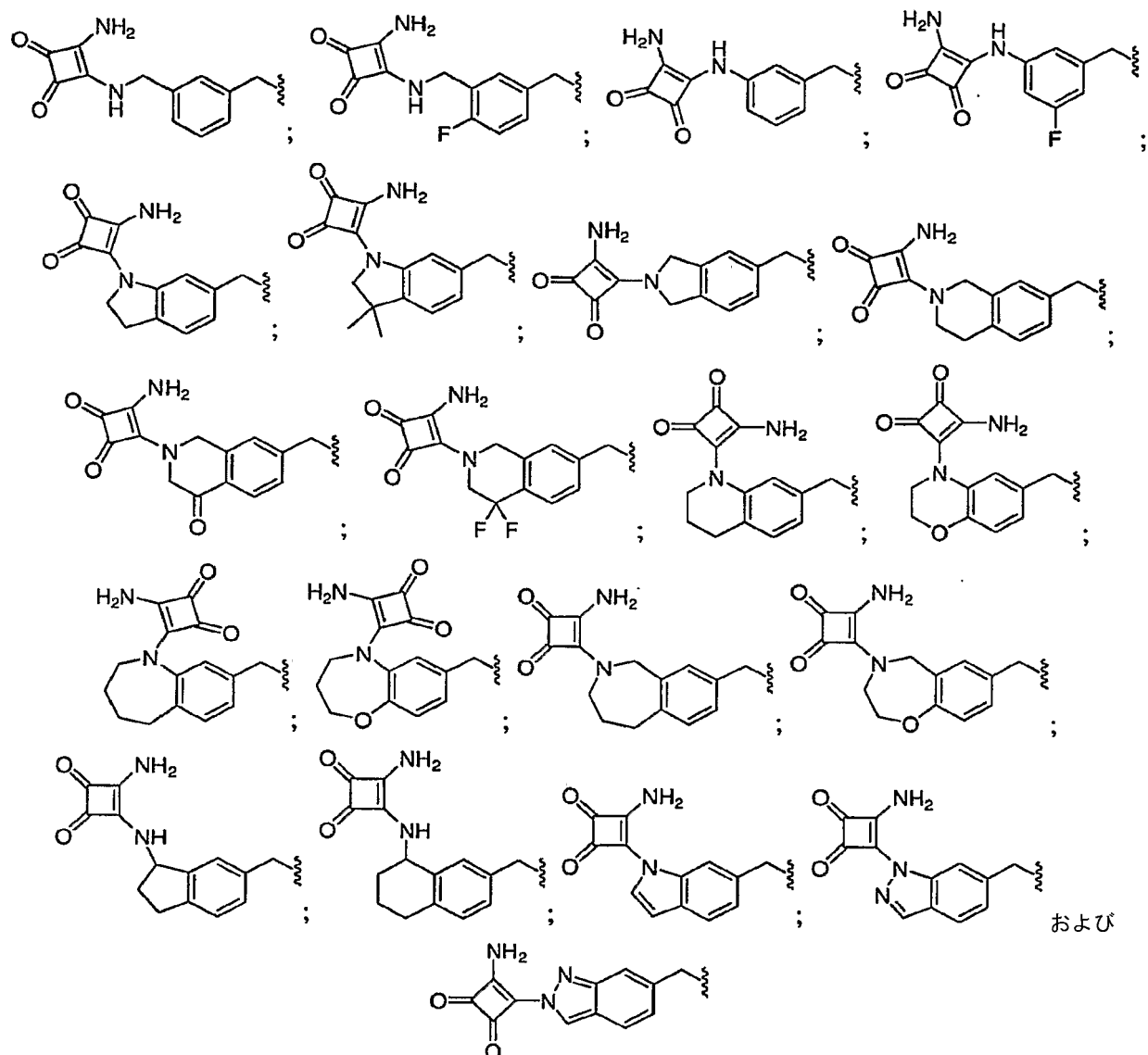
【0152】

1 実施形態において、式 (I I) の 1 個の R^1 は、下記の置換基群 12 から選択することができる。

【0153】

40

【化 3 7】



【 0 1 5 4 】

例えば、一部の実施形態において、群 I I (a) の 1 個の R^1 は、本明細書で上記で定義の置換基群 12 から選択することができる。

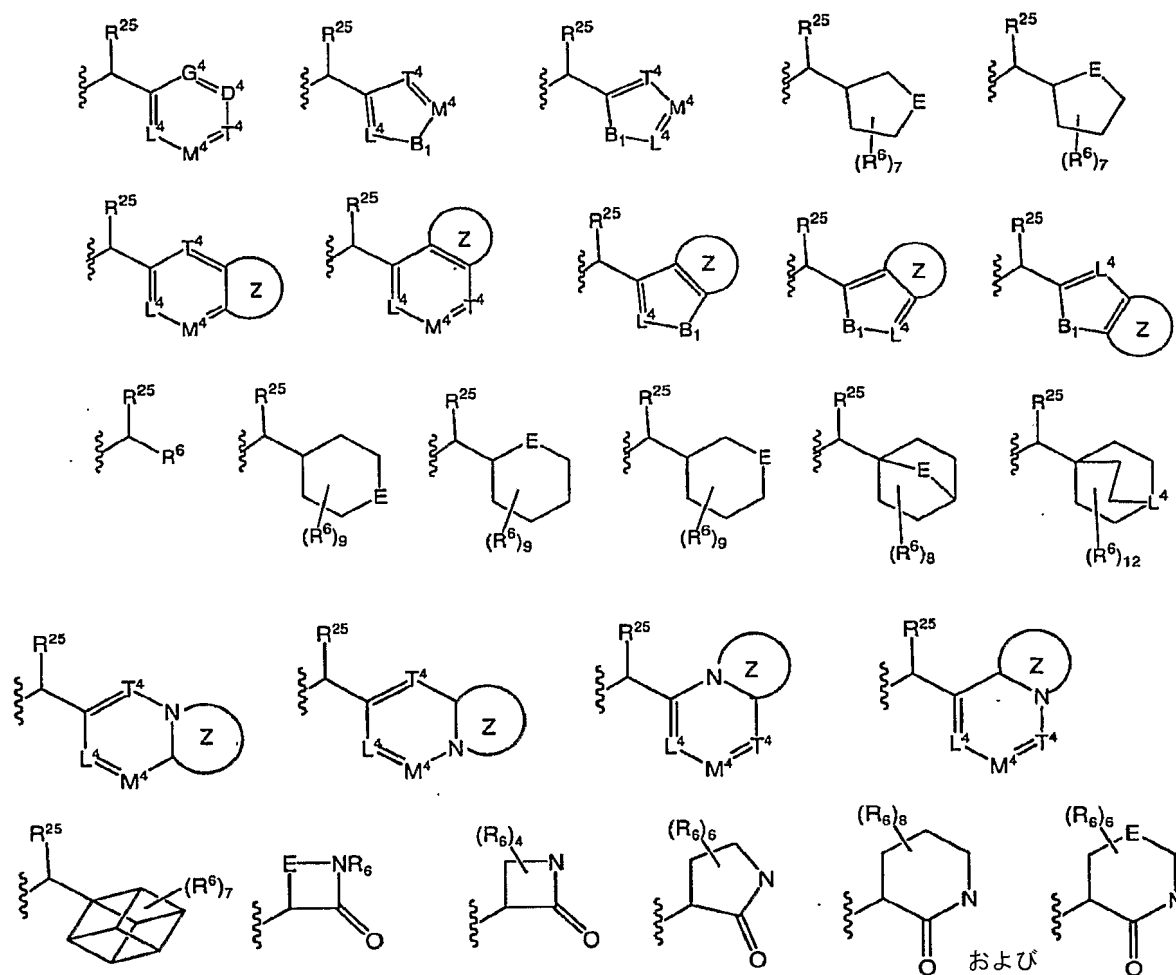
【 0 1 5 5 】

一部の実施形態において、

A) 式 (I I) の R^1 の第 1 のものは、下記の置換基群 13 :

【 0 1 5 6 】

【化 3 8】



10

20

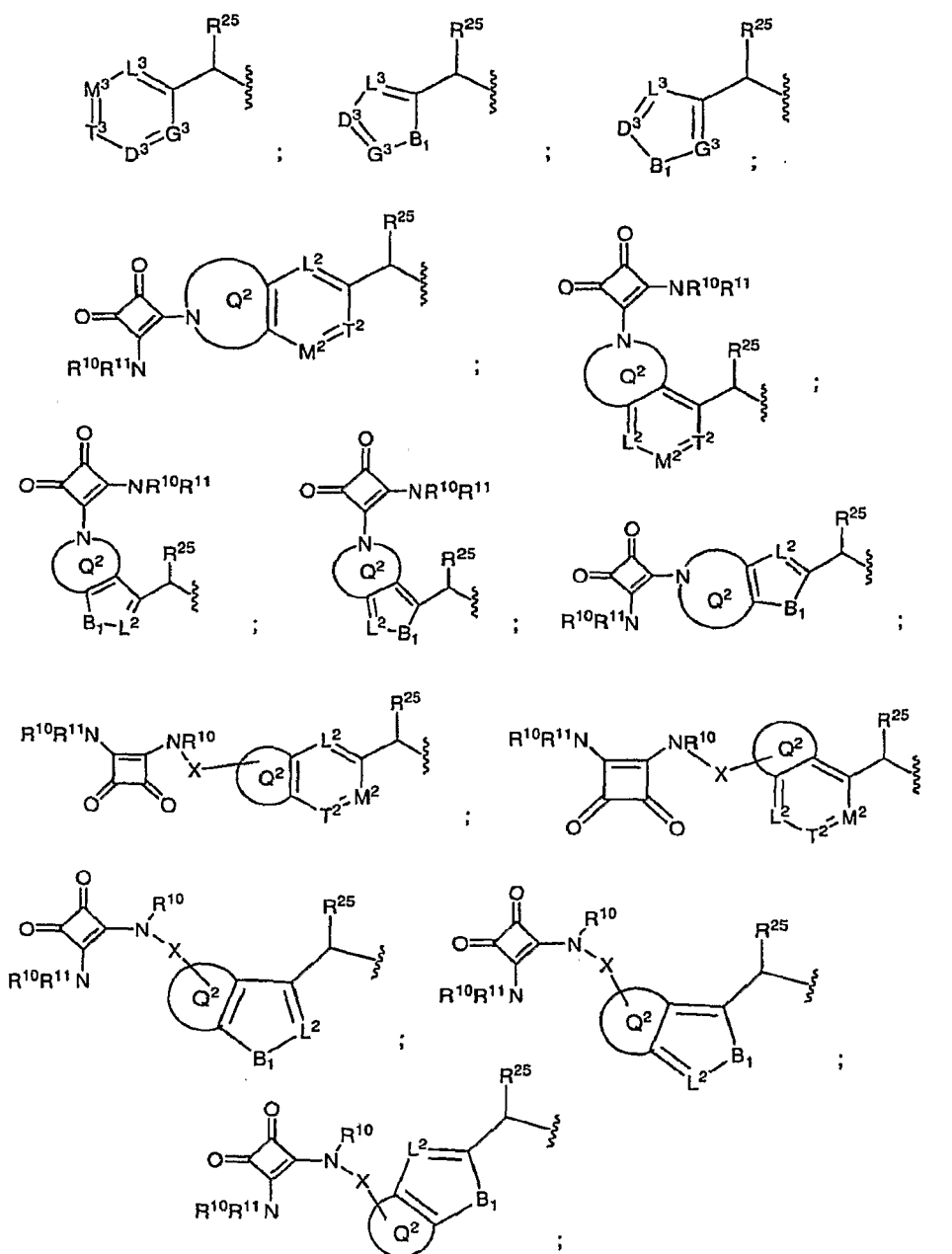
から選択され；

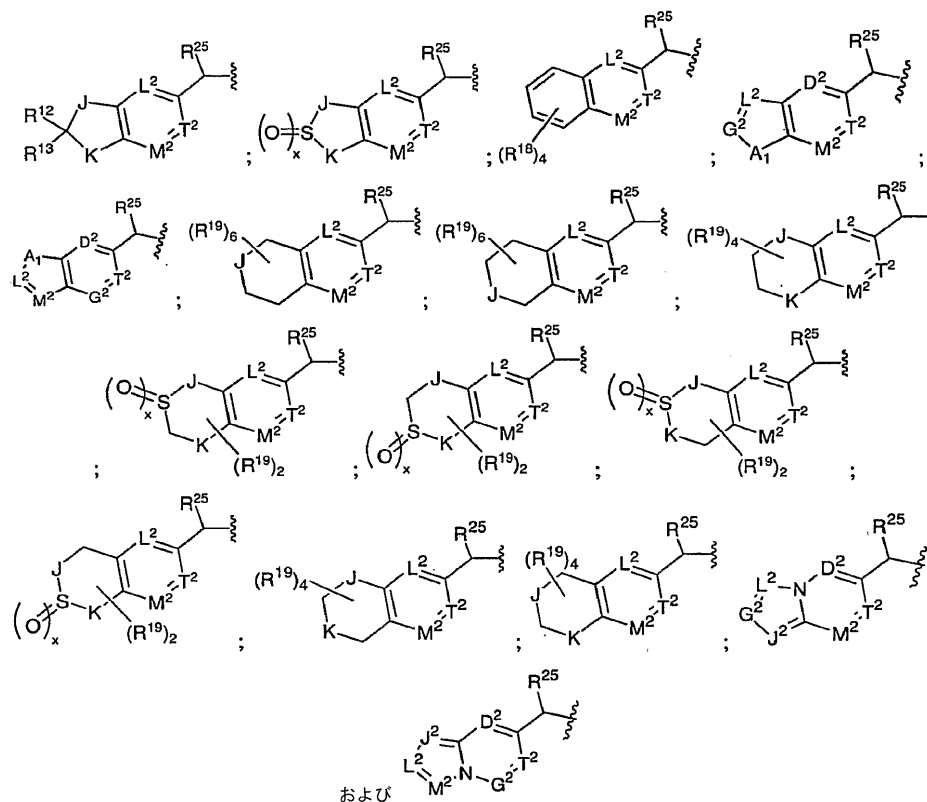
B) 式 (I I) の R^1 の第 2 のものは、下記の置換基群 8 および置換基群 10：

30

【0157】

【化 3 9】





10

20

から選択され；

いずれの可変要素も本明細書で上記で定義の通りである。

【 0 1 5 8 】

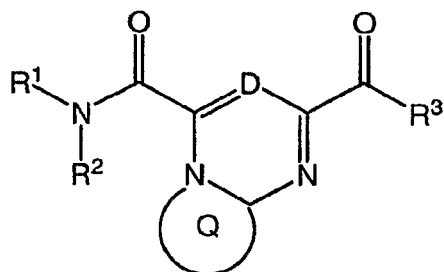
例えば一部の実施形態において、群 I I (a) の構造の R¹ の第 1 のものは本明細書で上記で定義の置換基群 13 から選択することができ、R¹ の第 2 のものは本明細書で上記で定義の置換基群 10 から選択することができる。

【 0 1 5 9 】

本発明の別の実施形態において、アミド含有ヘテロ二環式メタロプロテアーゼ化合物は、下記一般式（I I I）ならびにそのN-オキサイド、製薬上許容される塩、プロドラッグ、製剤、多形体、ラセミ混合物および立体異性体によって表すことができる。

【 0 1 6 0 】

【化 4 0】



式 (III)

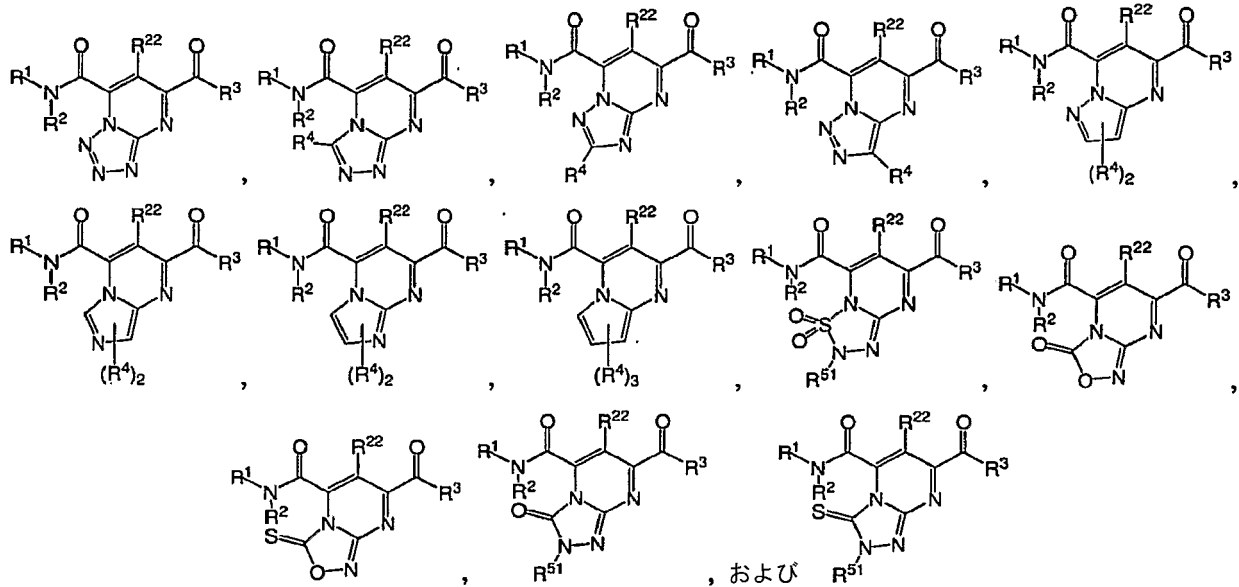
式中、いずれの可変要素も本明細書で上記で定義の通りである。

【 0 1 6 1 】

さらに別の実施形態において、式 (I I I) の化合物は、下記の群 I I I (a) から選択することができる。

【 0 1 6 2 】

【化 4 1】



10

式中、いずれの可変要素も、本明細書で上記で定義の通りである。

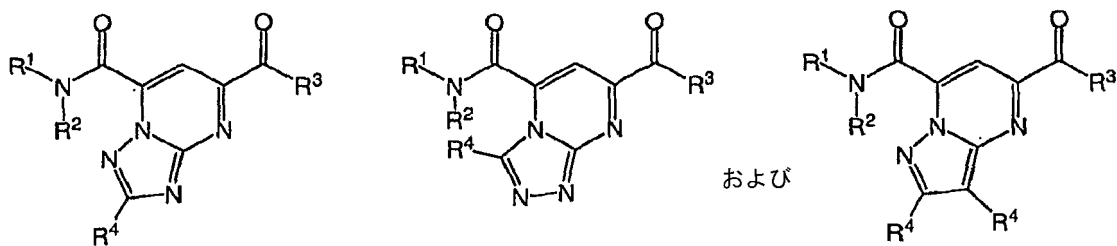
【0163】

さらに別の実施形態において、式（III）の化合物は、下記のものから選択することができる。

20

【0164】

【化 4 2】

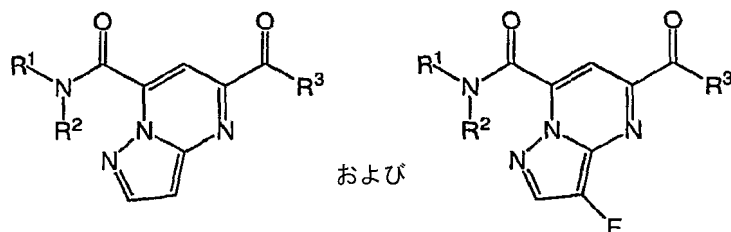


30

別の実施形態において、式（III）の化合物は、下記のものから選択することができる。

【0165】

【化 4 3】



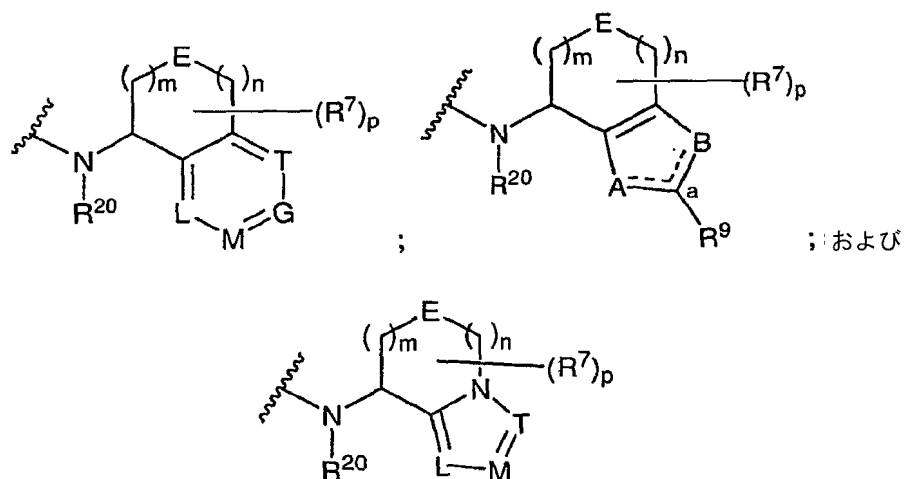
40

【0166】

さらに別の実施形態において、式（III）の R³ は、下記の置換基群 1 から選択することができる。

【0167】

【化 4 4】



10

式中、いずれの可変要素も、本明細書で上記で定義の通りである。

【0168】

例えば、一部の実施形態において、群 I I I (a) の構造の R^3 は、本明細書で上記で定義の置換基群 1 から選択することができる。

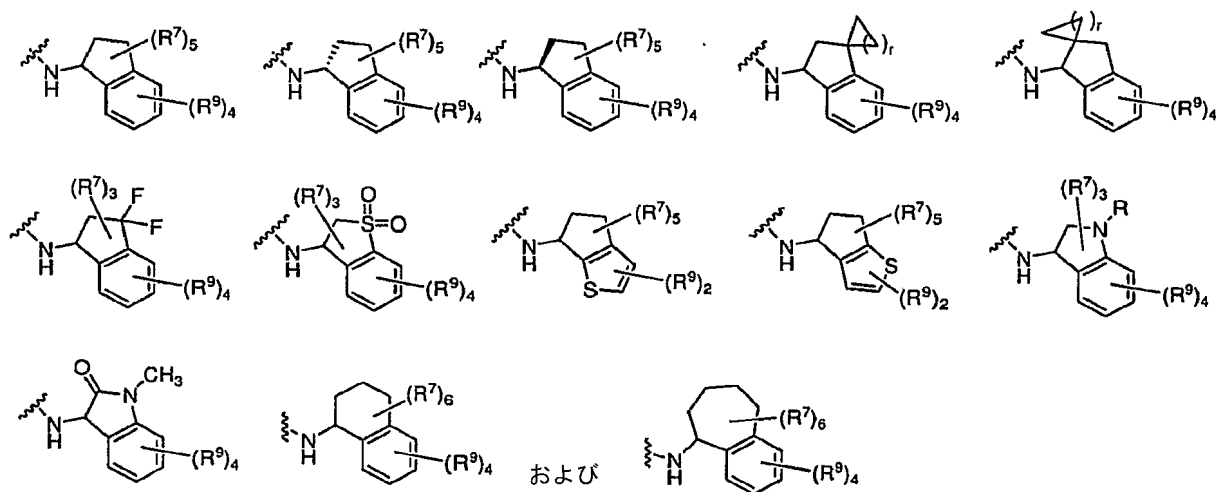
【0169】

20

さらに別の実施形態において、式 (I I I) の R^3 は、下記の置換基群 2 から選択することができる。

【0170】

【化 4 5】



30

式中、いずれの可変要素も、本明細書で上記で定義の通りである。

【0171】

40

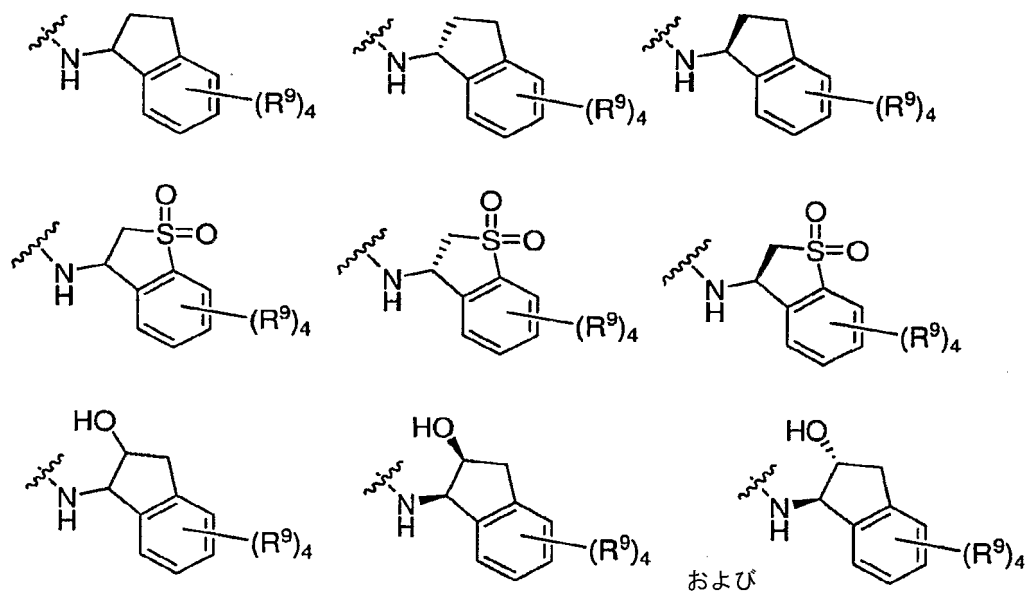
さらに別の実施形態において、群 I I I (a) の構造の R^3 は、本明細書で上記で定義の置換基群 2 から選択することができる。

【0172】

1 実施形態において、式 (I I I) の R^3 は、下記の置換基群 3 から選択することができる。

【0173】

【化 4 6】



【 0 1 7 4 】

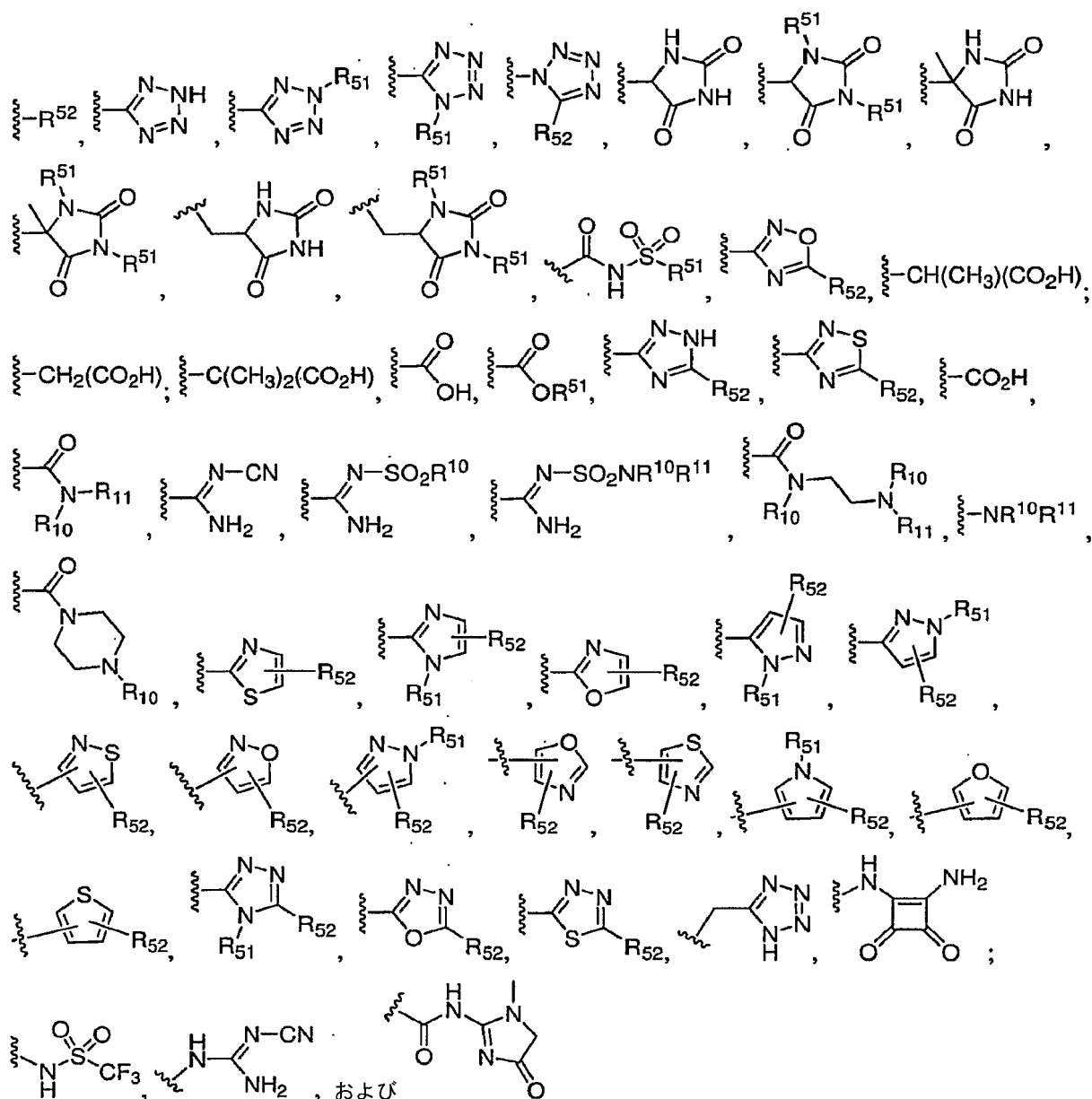
例えば、一部の実施形態において、群 I I I (a) の構造の R^3 は、本明細書で上記で定義の置換基群 3 から選択することができる。

【 0 1 7 5 】

1 実施形態において、置換基群 3 の構造の R⁹ は、下記のものから選択することができる。

【 0 1 7 6 】

【化 4 7】



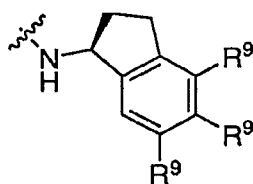
式中、いずれの可変要素も、本明細書で上記で定義の通りである。

【0177】

別の実施形態において、式 (III) の R³ は、下記の置換基群 16 であることができる。

【0178】

【化 4 8】



【0179】

例えば、一部の実施形態において、群 III (a) の構造の R³ は、本明細書で上記で定義の置換基群 16 であることができる。

【0180】

10

20

30

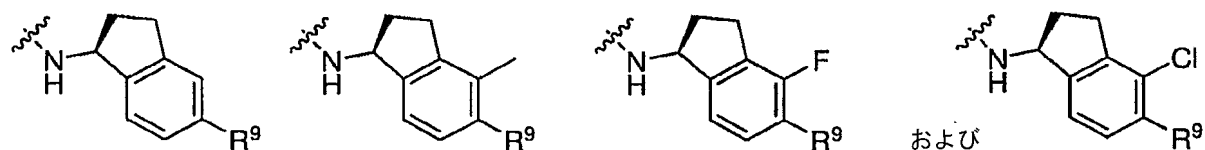
40

50

さらに別の実施形態において、式 (I I I) の R^3 は、下記の置換基群 5 から選択することができる。

【 0 1 8 1 】

【化 4 9】

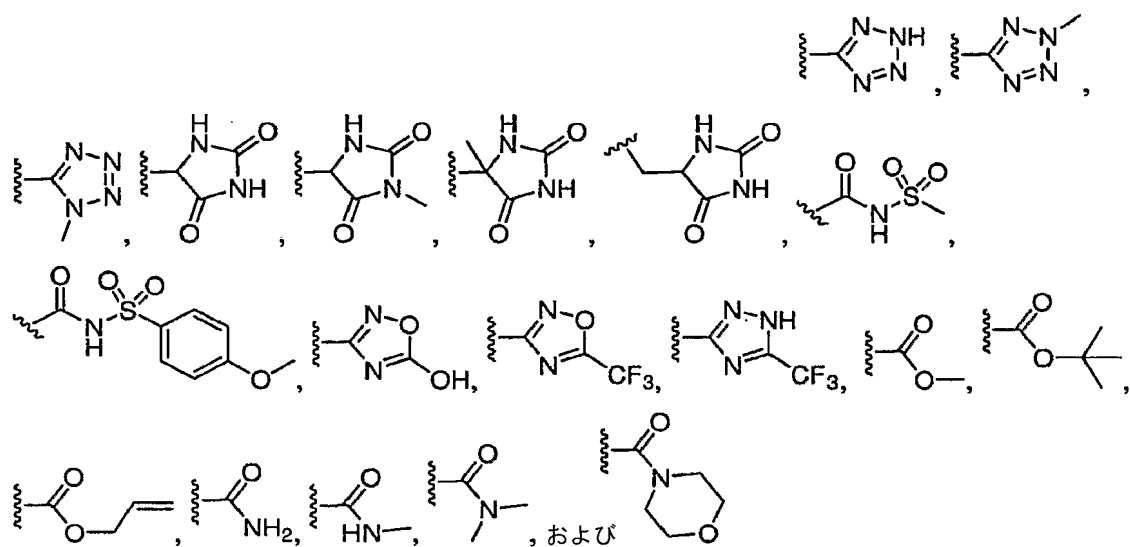


10

式中、R⁹は、水素、フルオロ、ハロ、CN、アルキル、CO₂H、

【 0 1 8 2 】

【化 5 0】



20

から選択される。

30

【 0 1 8 3 】

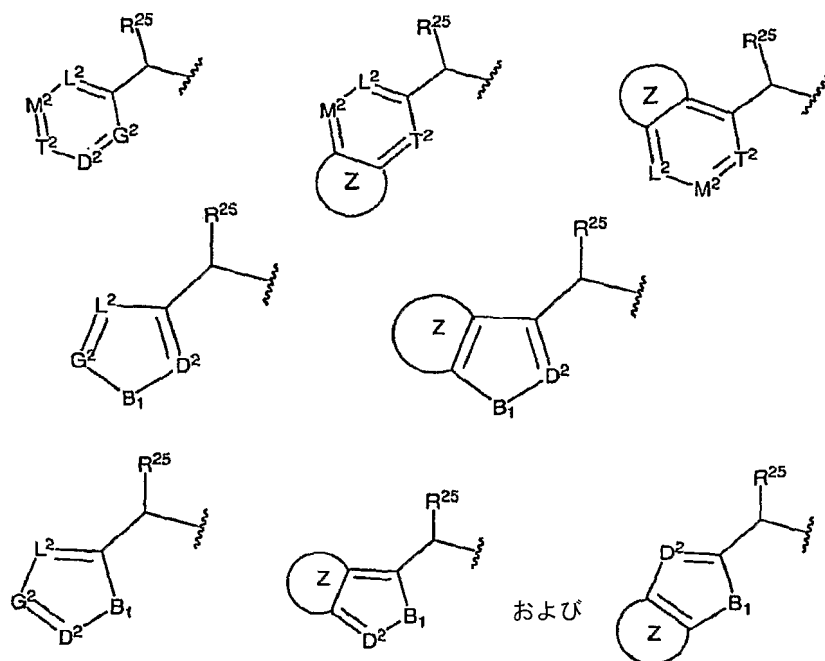
例えば、一部の実施形態において、群 I I I (a) の構造の R^3 は、本明細書で上記で定義の置換基群 5 から選択することができる。

【 0 1 8 4 】

さらに別の実施形態において、式 (I I I) の構造の R^1 は、下記の置換基群 6 から選択することができる。

【 0 1 8 5 】

【化 5 1】



10

20

式中、いずれの可変要素も、本明細書で上記で定義の通りである。

【0186】

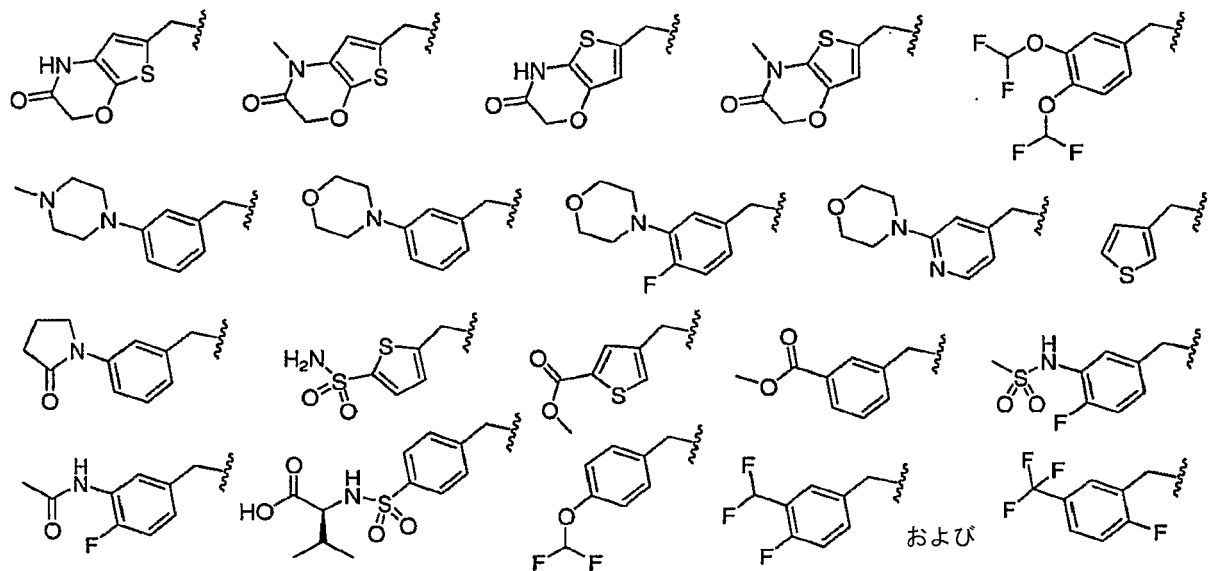
例えば、一部の実施形態において、群 I I I (a) の構造の R^1 は、本明細書で上記で定義の置換基群 6 から選択することができる。

【0187】

別の実施形態において、式 (I I I) の R^1 は、下記の置換基群 7 から選択することができる。

【0188】

40



10

【0189】

例えば、一部の実施形態において、群 I I I (a) の構造の R^1 は、本明細書で上記で定義の置換基群 7 から選択することができる。

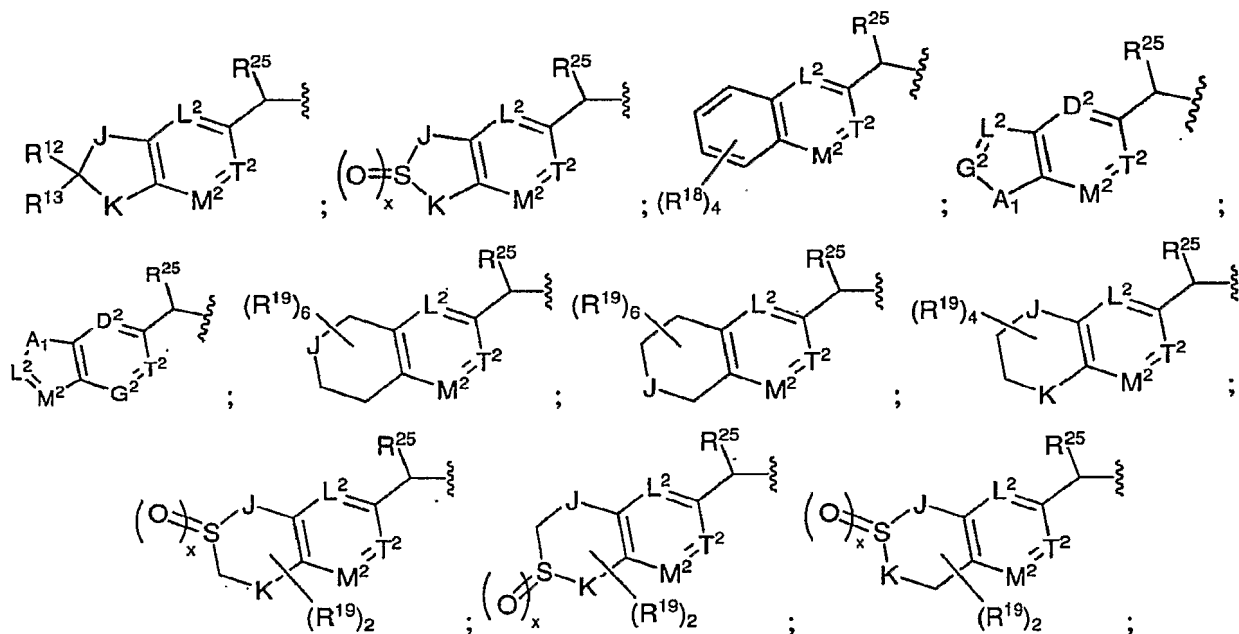
【0190】

20

さらに別の実施形態において、式 (I I I) の R^1 は、下記の置換基群 8 から選択することができる。

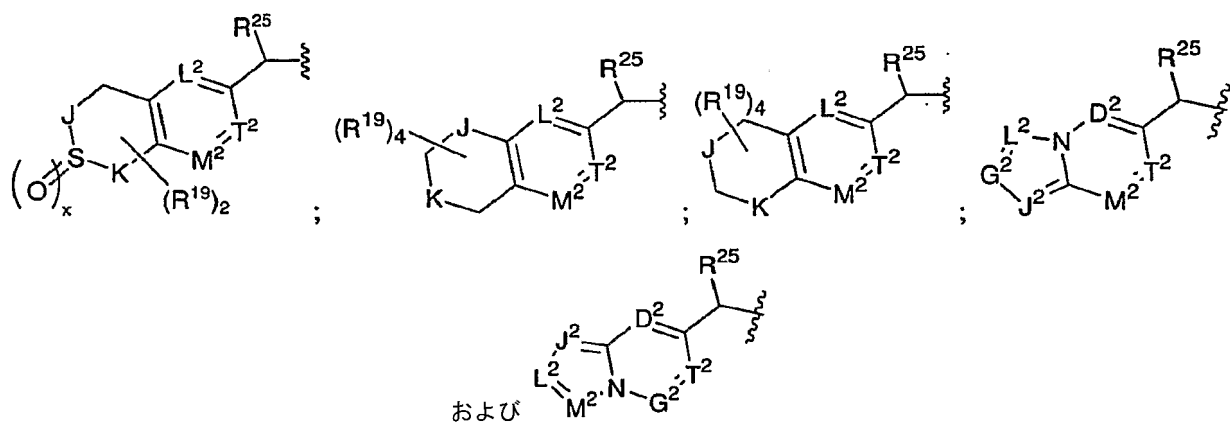
【0191】

【化 5 3】



30

40



式中、いずれの可変要素も、本明細書で上記で定義の通りである。

【 0 1 9 2 】

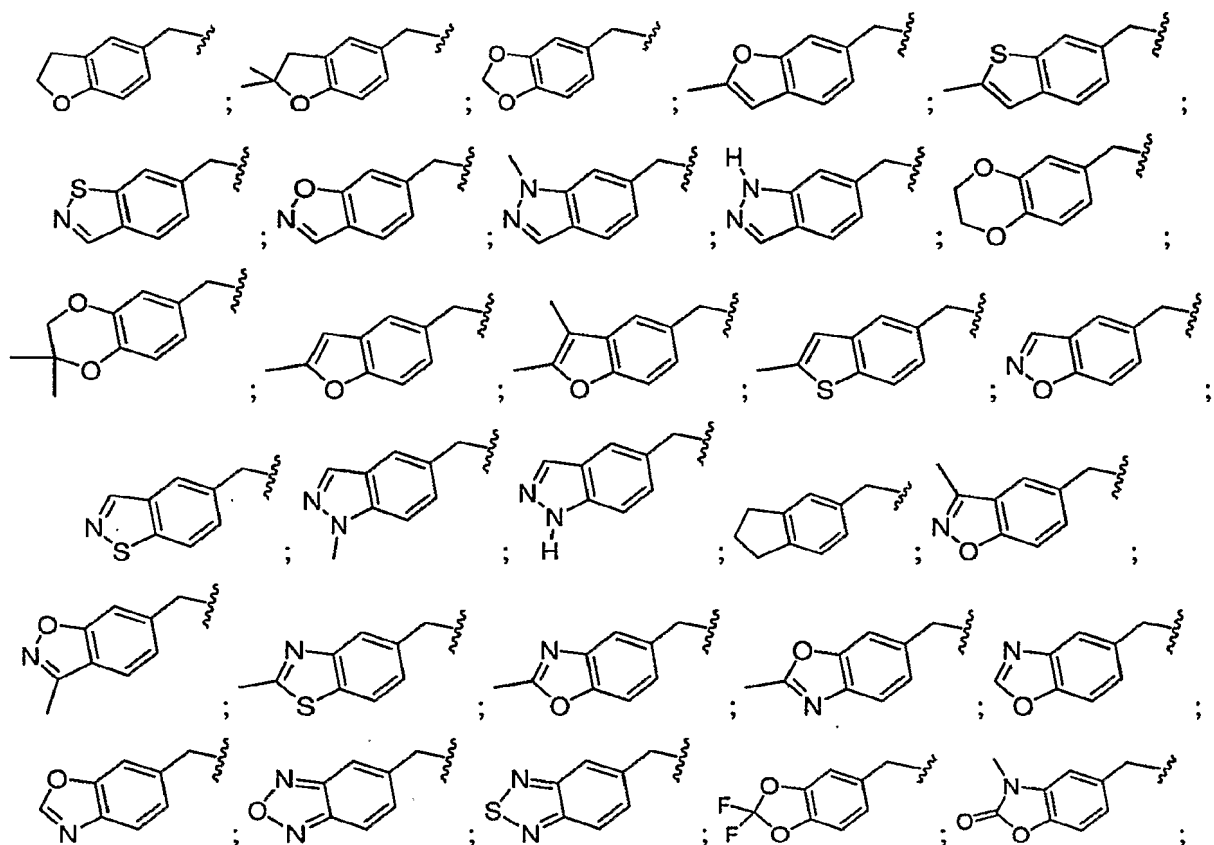
例えば、一部の実施形態において、群 I I I (a) の構造の R^1 は、本明細書で上記で定義の置換基群 8 から選択することができる。

【 0 1 9 3 】

さらに別の実施形態において、式 (I I I) の R^1 は、下記の置換基群 9 から選択することができる。

【 0 1 9 4 】

【化 5 4】

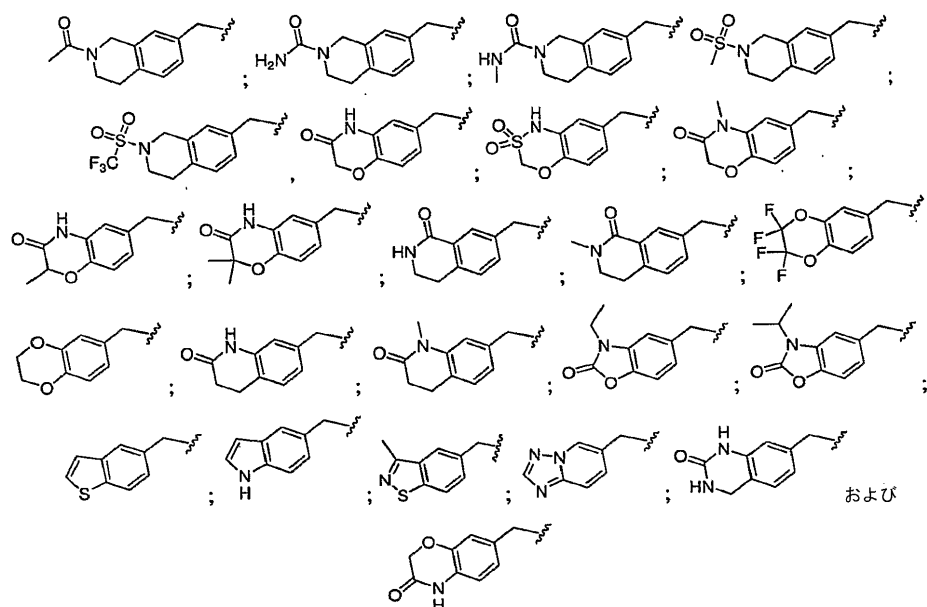


10

20

30

40



10

【0195】

例えば、一部の実施形態において、群 I I I (a) の構造の R^1 は、本明細書で上記で定義の置換基群 9 から選択することができる。

20

【0196】

1 実施形態において、群 I I I (a) の R^1 は、下記の置換基群 10 から選択することができる。

【0197】

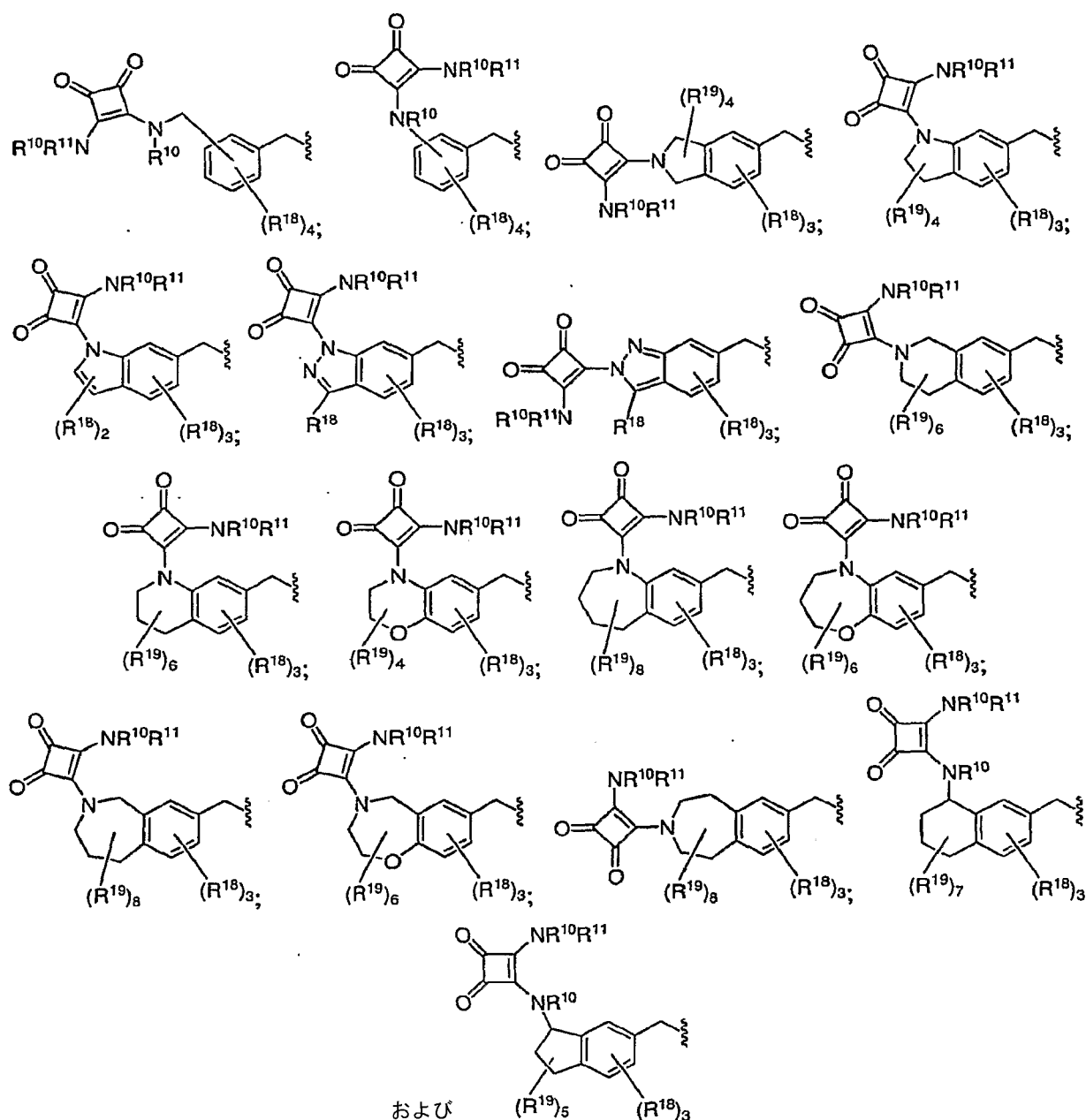
【 0 1 9 8 】

【 0 1 9 9 】

【 0 2 0 0 】

30

【化 5 6】



式中、いずれの可変要素も、本明細書で上記で定義の通りである。

【0201】

例えば、一部の実施形態において、群 I I I (a) の構造の R^1 は、本明細書で上記で定義の置換基群 11 から選択することができる。

【0202】

さらに別の実施形態において、式 (I I I) の R^1 は、下記の置換基群 12 から選択することができる。

【0203】

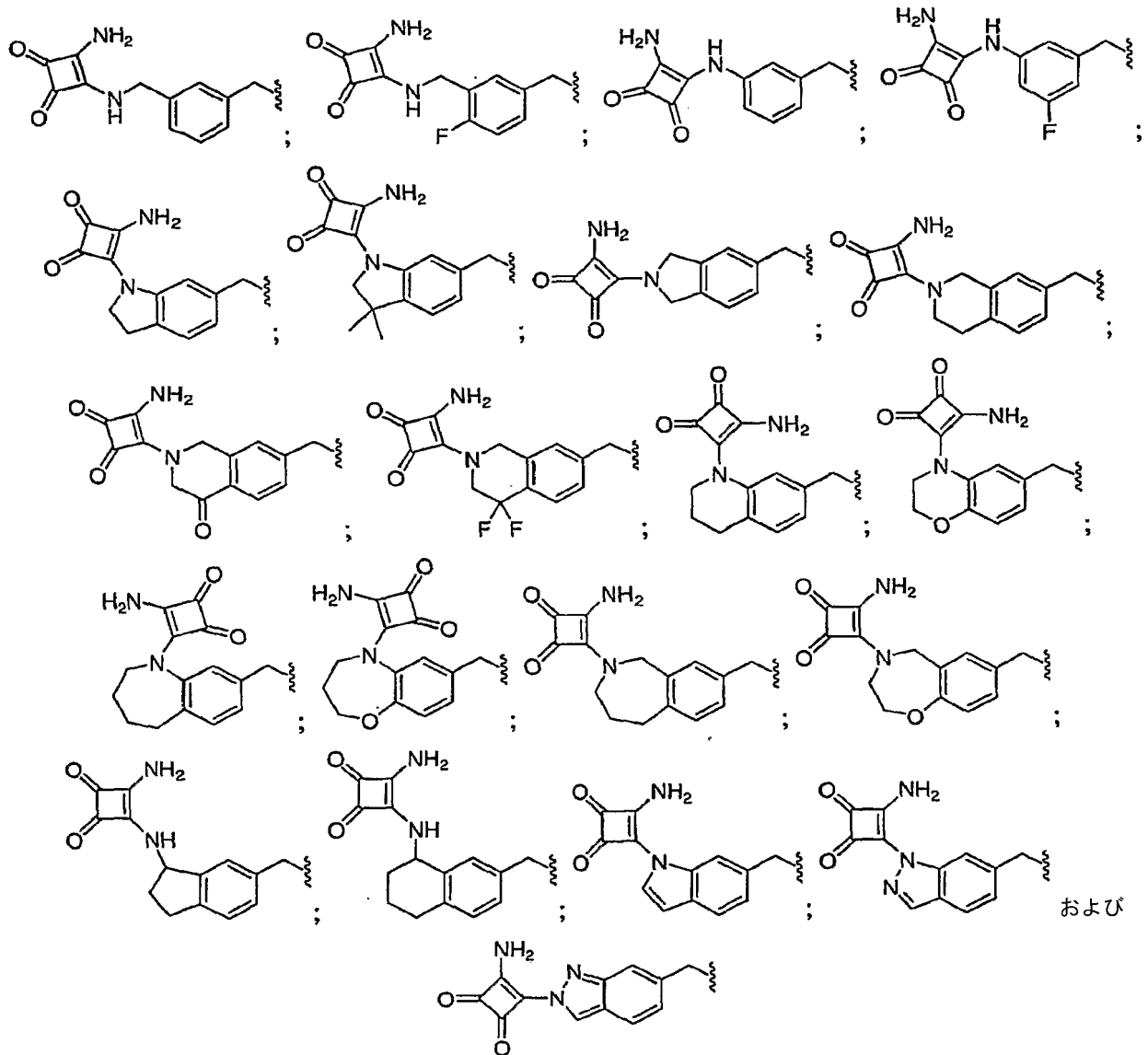
10

20

30

40

【化 5 7】



【0204】

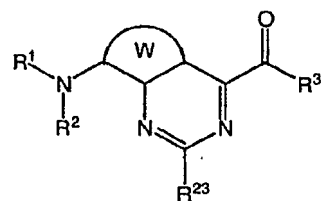
例えば、一部の実施形態において、群 I I I (a) の構造の R^1 は、本明細書で上記で定義の置換基群 12 から選択することができる。

【0205】

本発明の 1 実施形態において、アミド含有ヘテロ二環式メタロプロテアーゼ化合物は、下記一般式 (I V) ならびにその N-オキサイド、製薬上許容される塩、プロドラッグ、製剤、多形体、ラセミ混合物および立体異性体によって表すことができる。

【0206】

【化 5 8】



式 (IV)

式中、

10

20

30

40

50

R^{23} は、水素、ヒドロキシ、ハロ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、 NO_2 、 $NR^{10}R^{11}$ 、CN、 SR^{10} 、 SSR^{10} 、 PO_3R^{10} 、 $NR^{10}NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}N=CR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}SO_2R^{11}$ 、 $C(O)OR^{10}$ およびフルオロアルキルからなる群から選択され、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニルおよびフルオロアルキルは、1回以上置換されていても良く；

Wは、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択される5または6員環であり、アリールおよびヘテロアリールは R^4 で1回以上置換されていても良く；

残りの可変要素はいずれも本明細書で上記で定義の通りである。

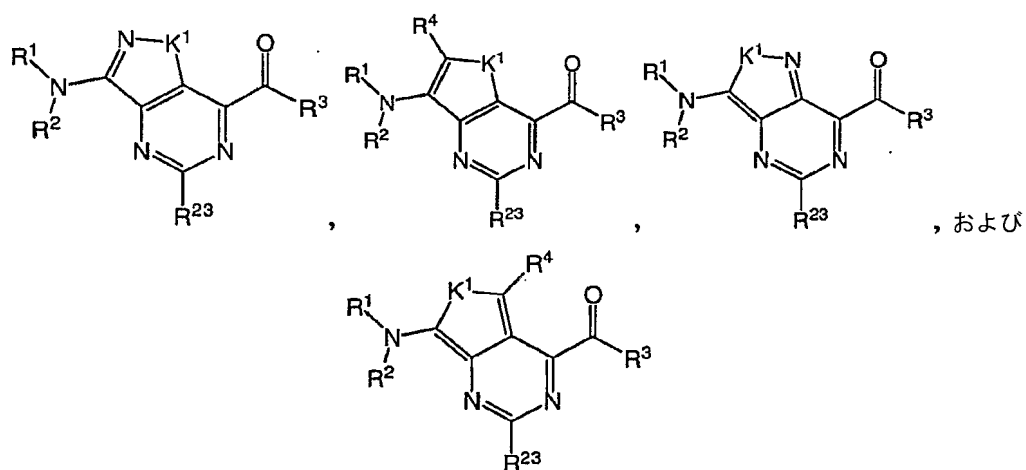
【0207】

10

別の実施形態において、式(I V)の化合物は、下記の群I V (a)から選択することができる。

【0208】

【化59】



20

式中、

R^{51} は独立に、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキルおよびハロアルキルからなる群から選択され、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキルおよびハロアルキルは、1回以上置換されていても良く；

30

K^1 はO、Sまたは NR^{51} であり；

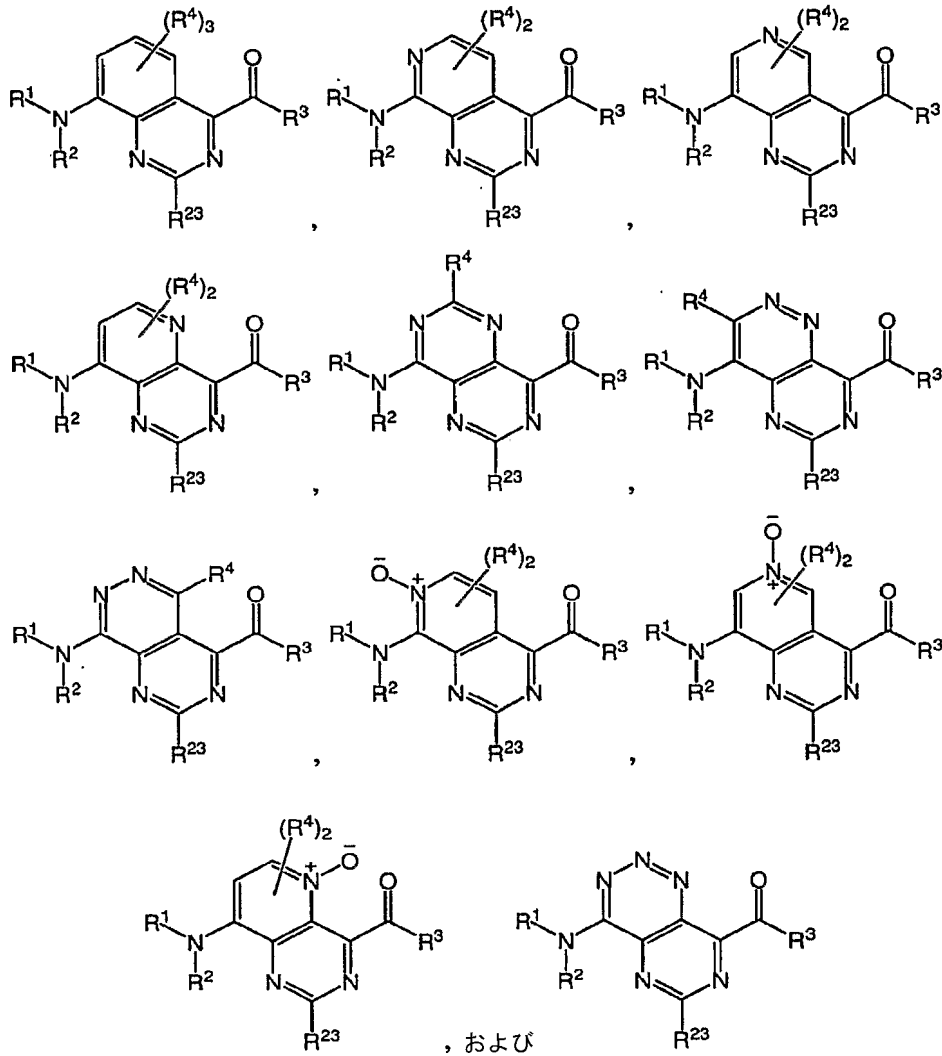
残りの可変要素はいずれも本明細書で上記で定義の通りである。

【0209】

さらに別の実施形態において、式(I V)の化合物は、下記の群I V (b)から選択することができる。

【0210】

【化 6 0】



10

20

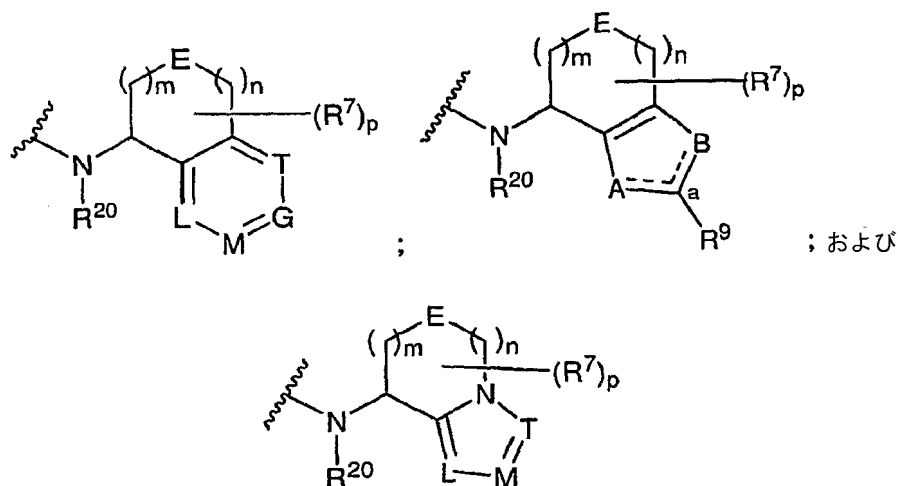
30

【0211】

さらに別の実施形態において、式（IV）の R^3 は、下記の置換基群 1 から選択することができる。

【0212】

【化 6 1】



40

式中、いずれの可変要素も、本明細書で上記で定義の通りである。

50

【0213】

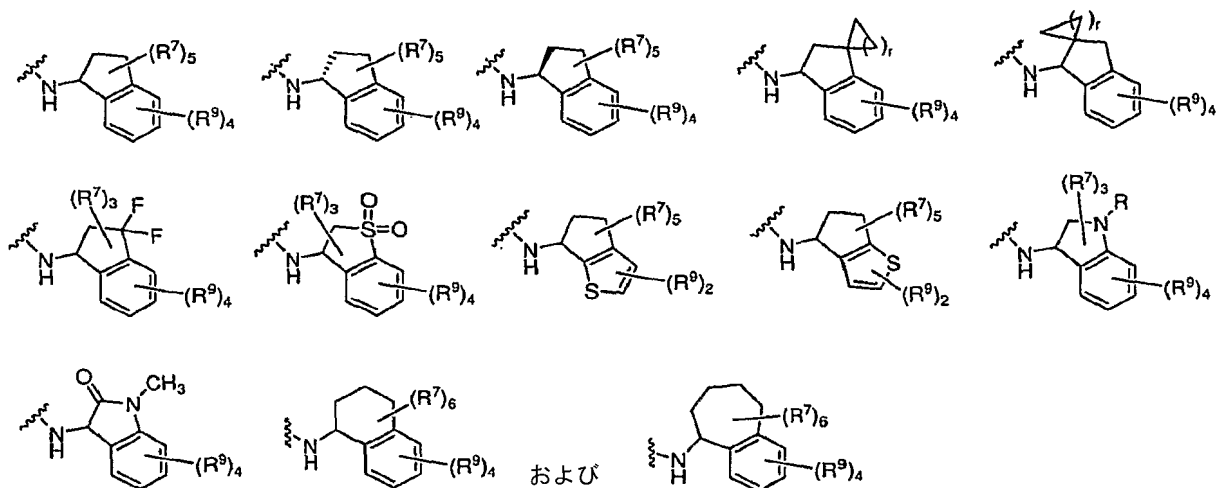
例えば、一部の実施形態において、群 I V (a) および (b) の構造の R^3 は、本明細書で上記で定義の置換基群 1 から選択することができる。

【0214】

別の実施形態において、式 (I V) の R^3 は、下記の置換基群 2 から選択することができる。

【0215】

【化 6 2】



10

20

式中、いずれの可変要素も、本明細書で上記で定義の通りである。

【0216】

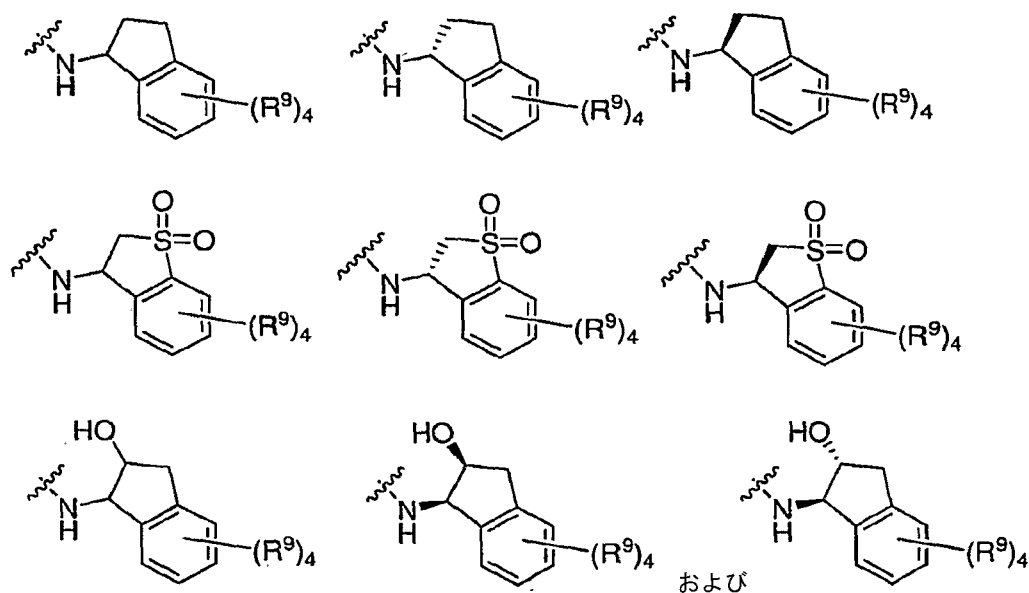
例えば、一部の実施形態において、群 I V (a) および (b) の構造の R^3 は、本明細書で上記で定義の置換基群 2 から選択することができる。

【0217】

さらに別の実施形態において、式 (I V) の R^3 は、下記の置換基群 3 から選択することができる。

【0218】

【化 6 3】



30

40

【0219】

例えば、一部の実施形態において、群 I V (a) および (b) の構造の R^3 は、本明細書で上記で定義の置換基群 3 から選択することができる。

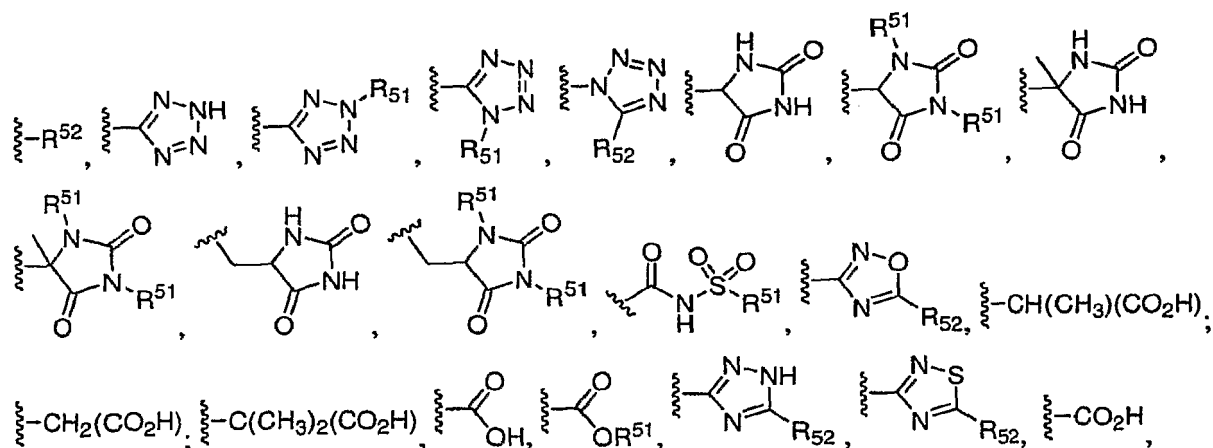
50

【0220】

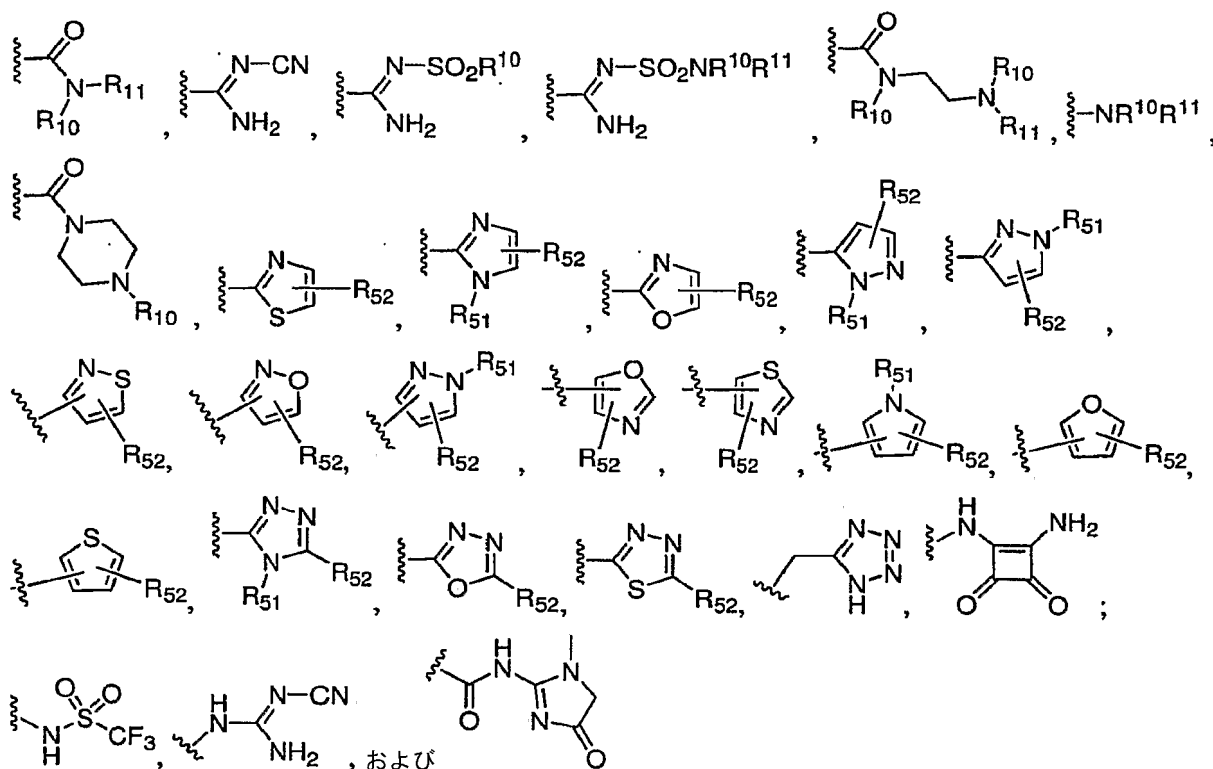
さらに別の実施形態において、置換基群3のR⁹は、

【0221】

【化64】



10



20

30

から選択することができ；

40

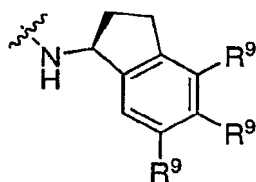
いずれの可変要素も、本明細書で上記で定義の通りである。

【0222】

1実施形態において、式(IV)のR³は、下記の置換基群16から選択することができる。

【0223】

【化 6 5】



【 0 2 2 4 】

例えば、一部の実施形態において、群 I V (a) および (b) の構造の R^3 は、本明細書で上記で定義の置換基群 16 から選択することができる。

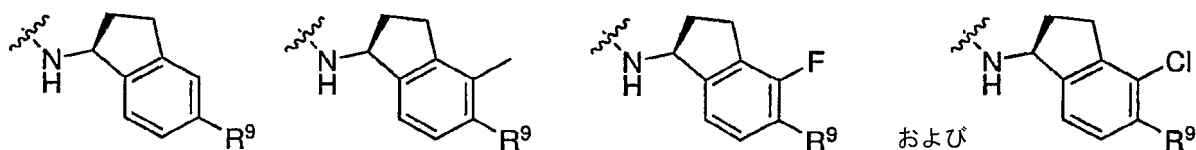
10

【 0 2 2 5 】

別の実施形態において、式（I V）の R^3 は、下記の置換基群 5 から選択することができる。

【 0 2 2 6 】

【化 6 6】



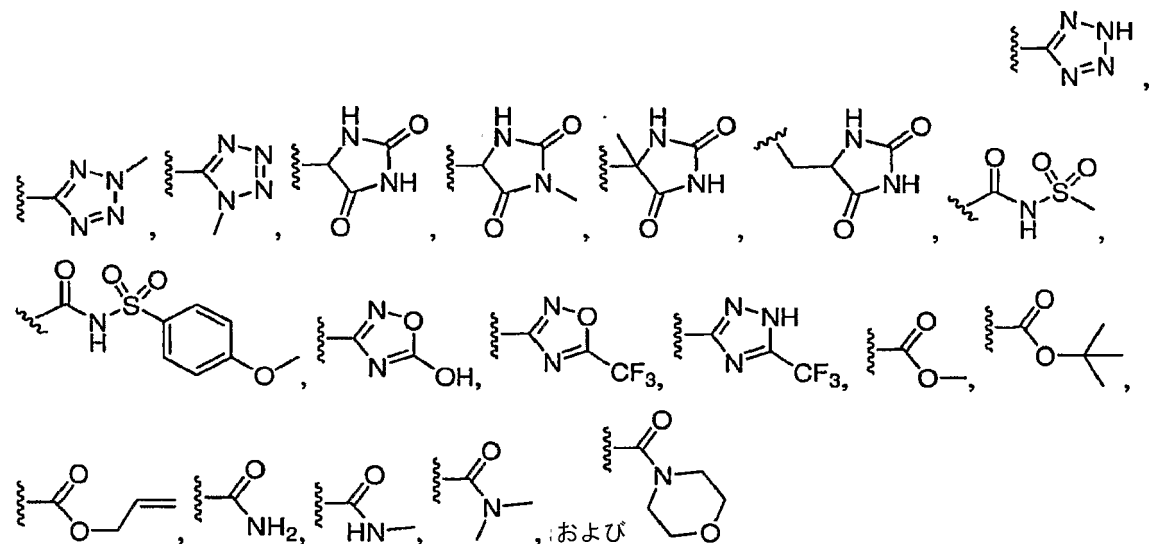
および

20

式中、R⁹は水素、フルオロ、ハロ、CN、アルキル、CO、H、

【 0 2 2 7 】

【化 6 7】



30

から選択される。

【 0 2 2 8 】

例えば、一部の実施形態において、群 I V (a) および (b) の構造の R³ は、本明細書で上記で定義の置換基群 5 から選択することができる。

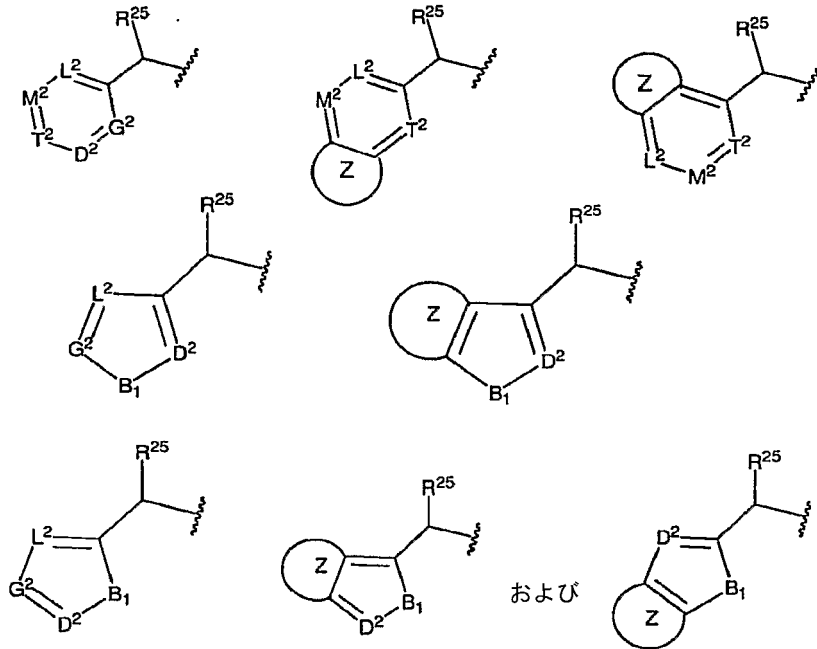
【 0 2 2 9 】

さらに別の実施形態において、式 (I V) の R^1 は、下記の置換基群 6 から選択することができる。

【 0 2 3 0 】

40

【化 6 8】



10

式中、いずれの可変要素も、本明細書で上記で定義の通りである。

20

【0231】

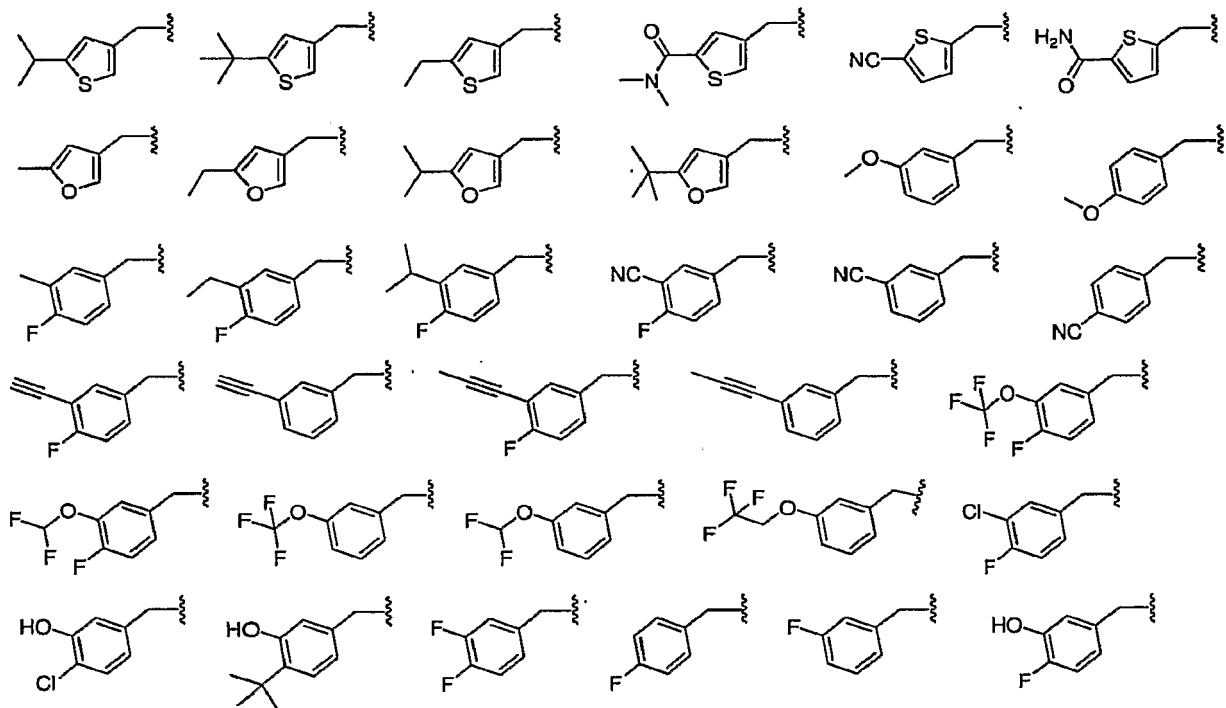
例えば、一部の実施形態において、群 IV (a) および (b) の構造の R^1 は、本明細書で上記で定義の置換基群 6 から選択することができる。

【0232】

さらに別の実施形態において、式 (IV) の R^1 は、下記の置換基群 7 から選択することができる。

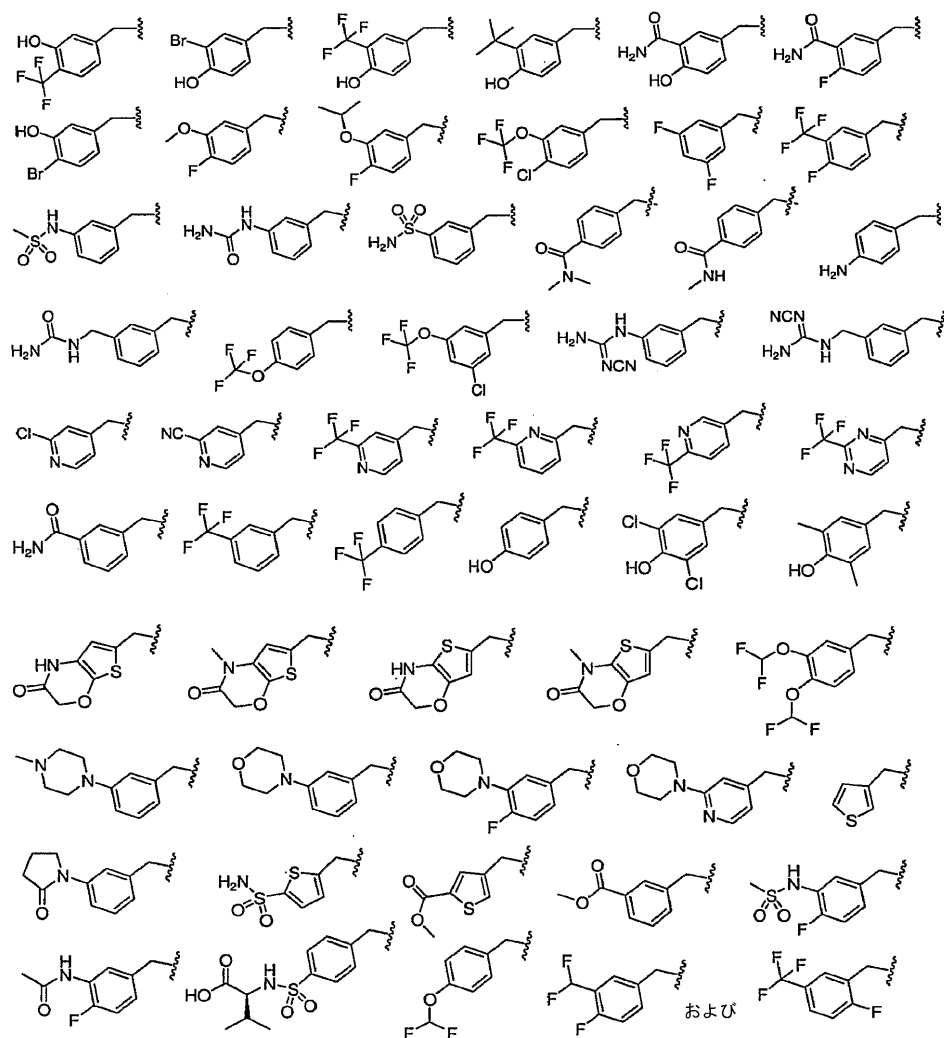
【0233】

【化 6 9】



30

40



10

20

【0234】

例えば、一部の実施形態において、群 I V (a) および (b) の構造の R¹ は、本明細書で上記で定義の置換基群 7 から選択することができる。

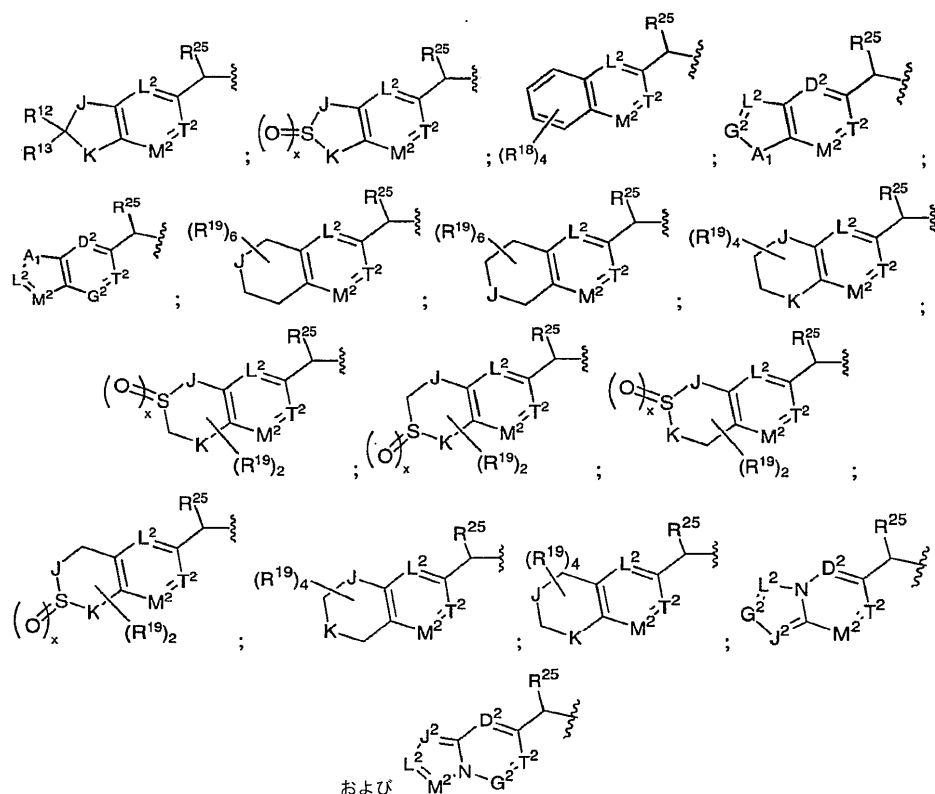
30

【0235】

別の実施形態において、式 (I V) の R¹ は、下記の置換基群 8 から選択することができる。

【0236】

【化 7 0】



式中、いずれの可変要素も、本明細書で上記で定義の通りである。

【 0 2 3 7 】

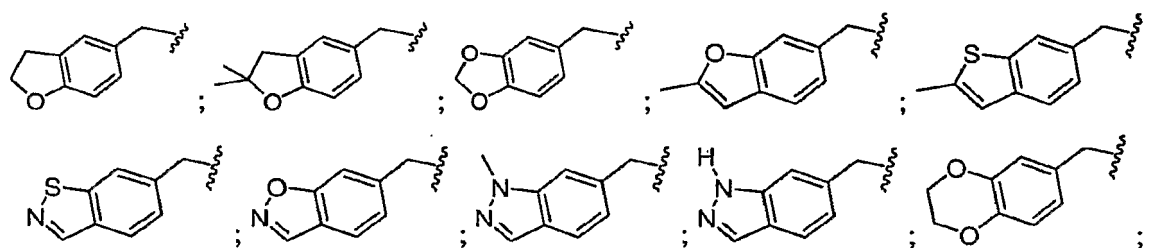
例えば、一部の実施形態において、群 I V (a) および (b) の構造の R¹ は、本明細書で上記で定義の置換基群 8 から選択することができる。

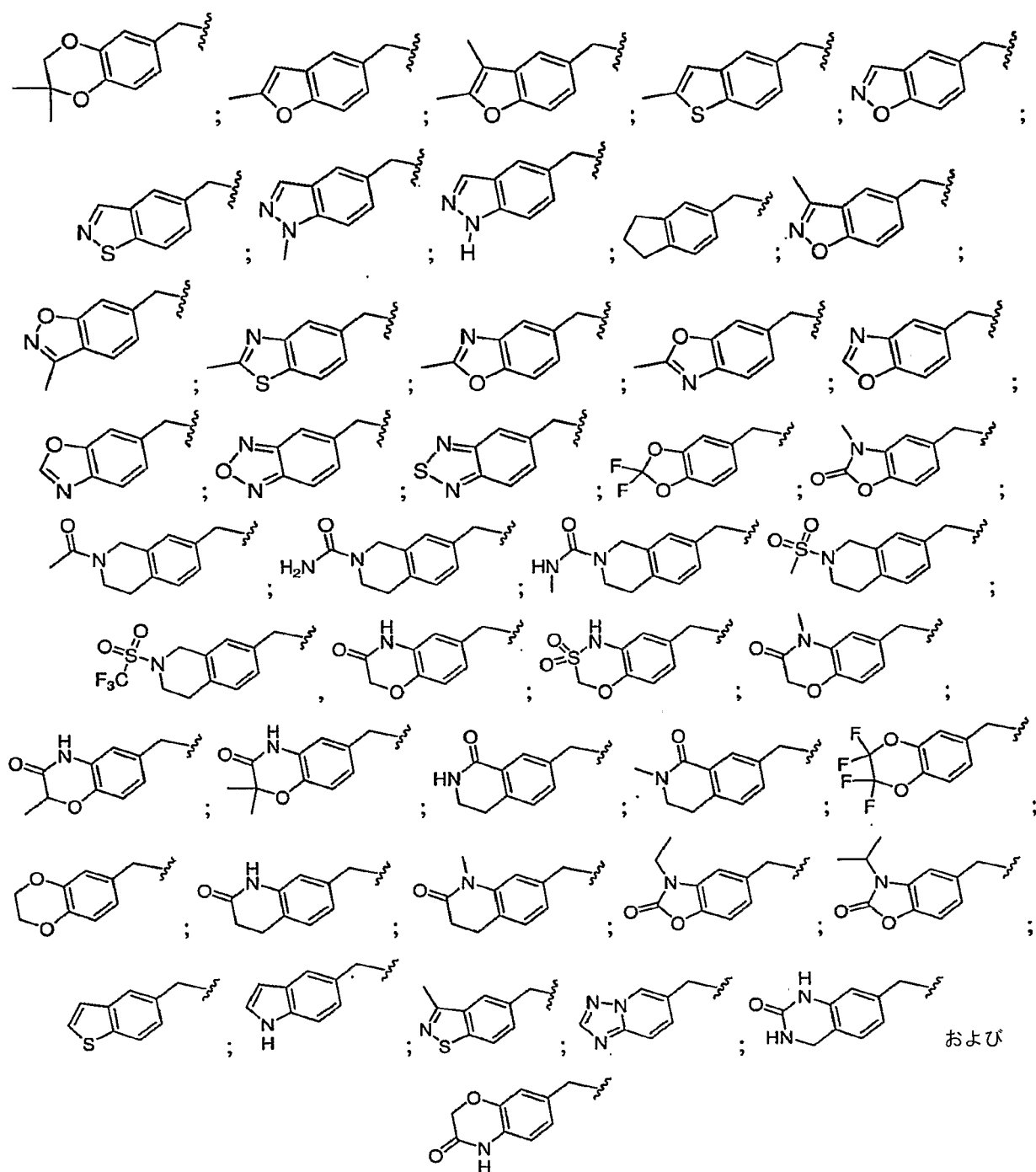
【 0 2 3 8 】

さらに別の実施形態において、式 (I V) の R^1 は、下記の置換基群 9 から選択することができる。

【 0 2 3 9 】

【化 7 1】





【0240】

例えば、一部の実施形態において、群IV(a)および(b)の構造の R^1 は、本明細書で上記で定義の置換基群9から選択することができる。

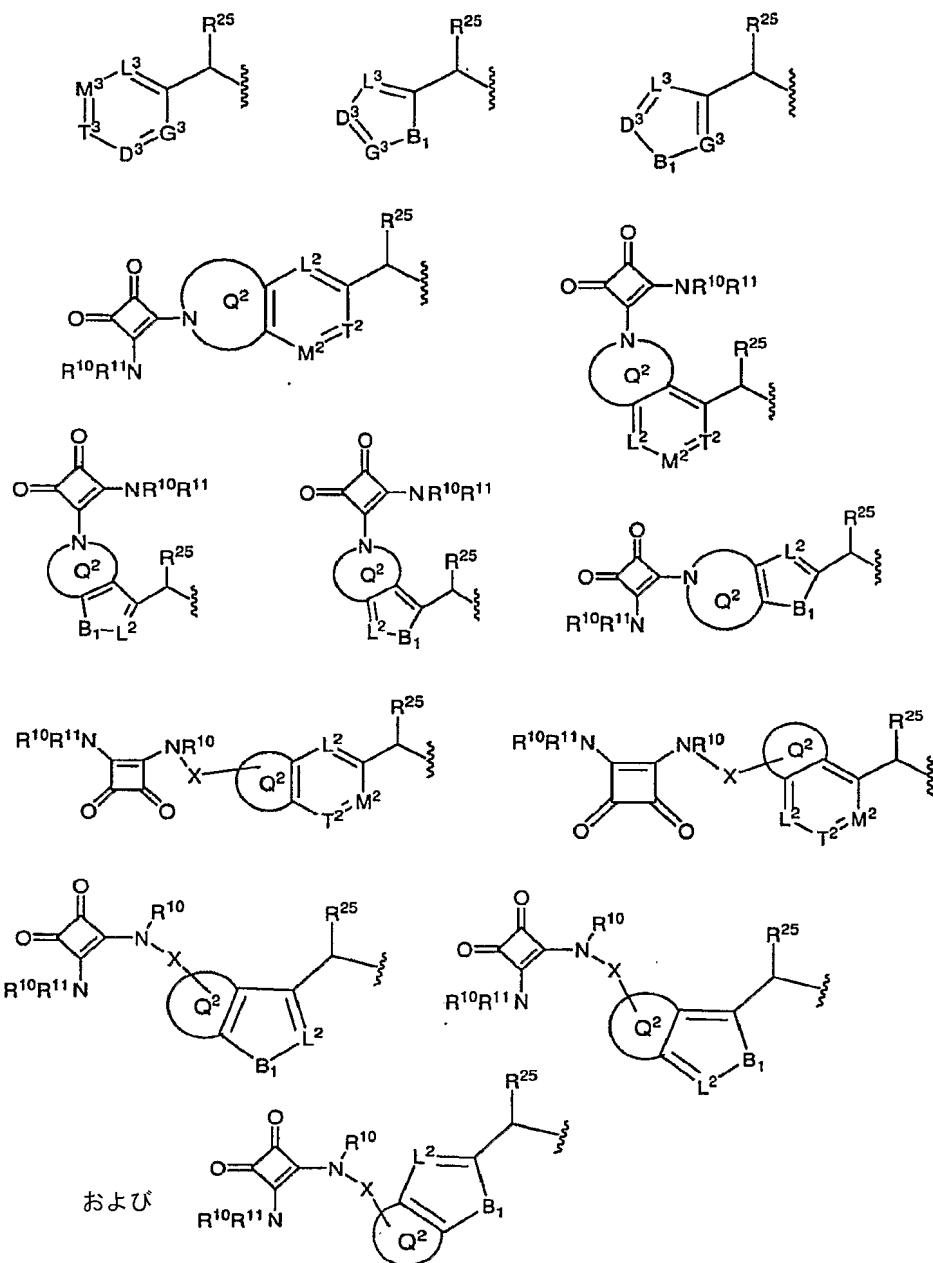
40

【0241】

さらに別の実施形態において、式(IV)の R^1 は、下記の置換基群10から選択することができる。

【0242】

【化 7 2】



式中、いずれの可変要素も、本明細書で上記で定義の通りである。

【0243】

例えば、一部の実施形態において、群IV(a)および(b)の構造の R^1 は、本明細書で上記で定義の置換基群10から選択することができる。

【0244】

1実施形態において、式(IV)の R^1 は、下記の置換基群11から選択することができる。

【0245】

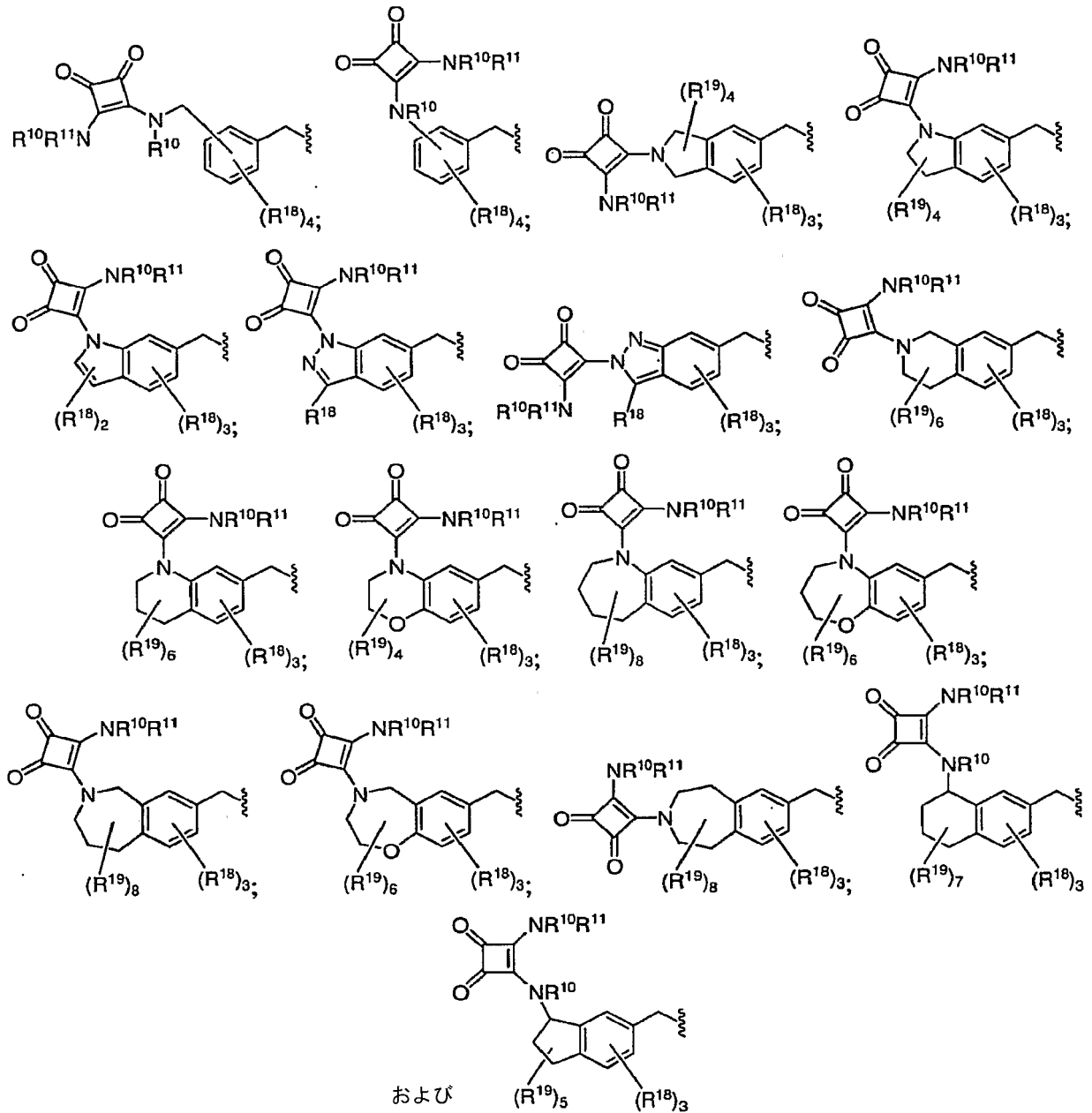
10

20

30

40

【化 7 3】



【0246】

例えば、一部の実施形態において、群IV(a)および(b)の構造の R^1 は、本明細書で上記で定義の置換基群11から選択することができる。

【0247】

別の実施形態において、式(IV)の R^1 は、下記の置換基群12から選択することができる。

【0248】

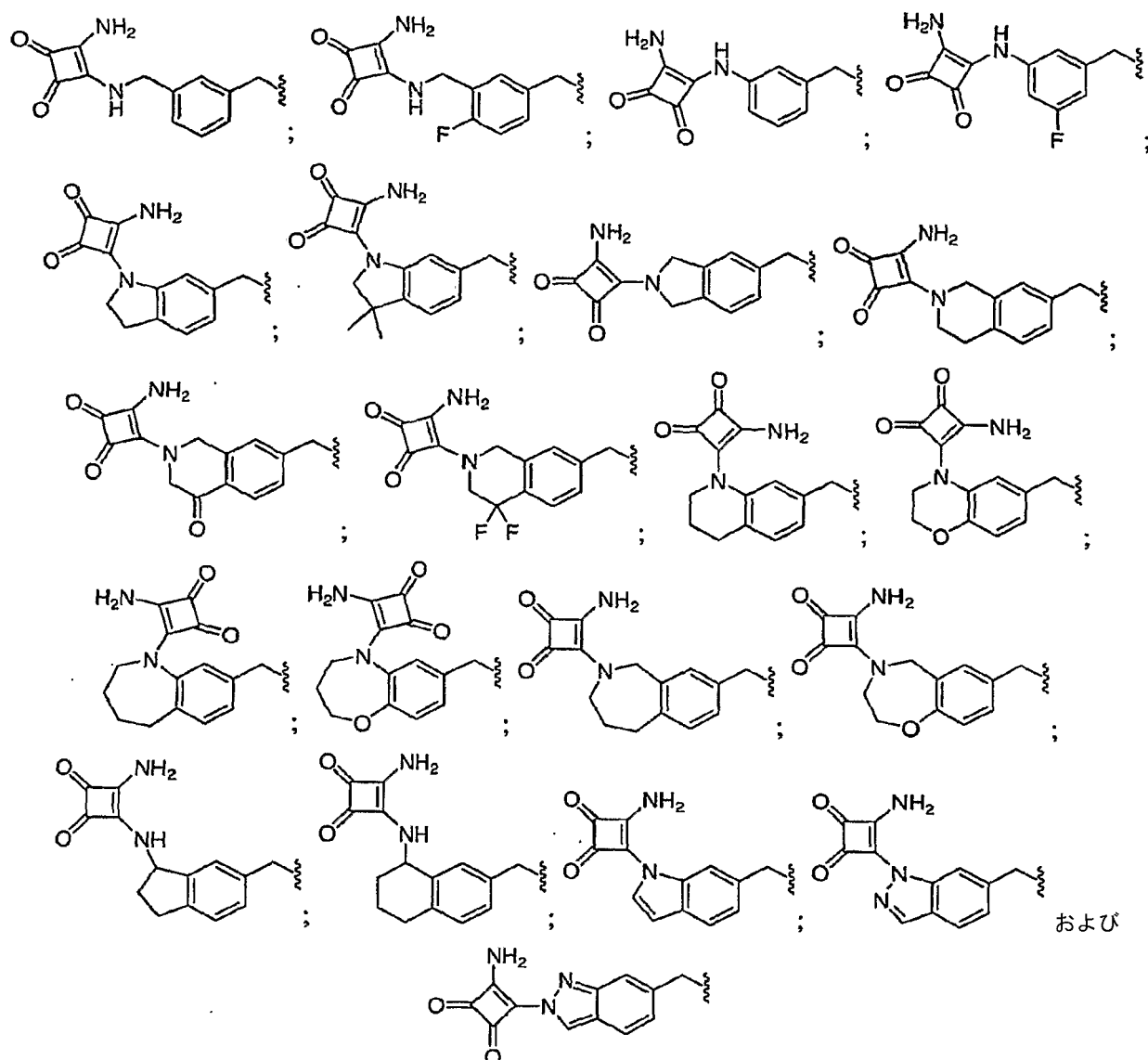
10

20

30

40

【化 7 4】



【0249】

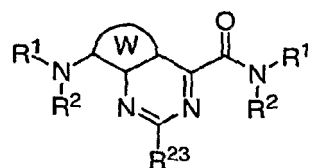
例えば、一部の実施形態において、群 I V (a) および (b) の構造の R^1 は、本明細書で上記で定義の置換基群 12 から選択することができる。

【0250】

本発明のさらに別の実施形態において、アミド含有ヘテロ二環式メタロプロテアーゼ化合物は、下記一般式 (V) ならびにその N-オキサイド、製薬上許容される塩、プロドラッグ、製剤、多形体、ラセミ混合物および立体異性体によって表すことができる。

【0251】

【化 7 5】



式 (V)

式中、

R^1 は各場合で同一であるか異なっていることができ、本明細書で上記で定義の通りで

10

20

30

40

50

あり；

R² は各場合で同一であるか異なっていることができ、本明細書で上記で定義の通りであり；

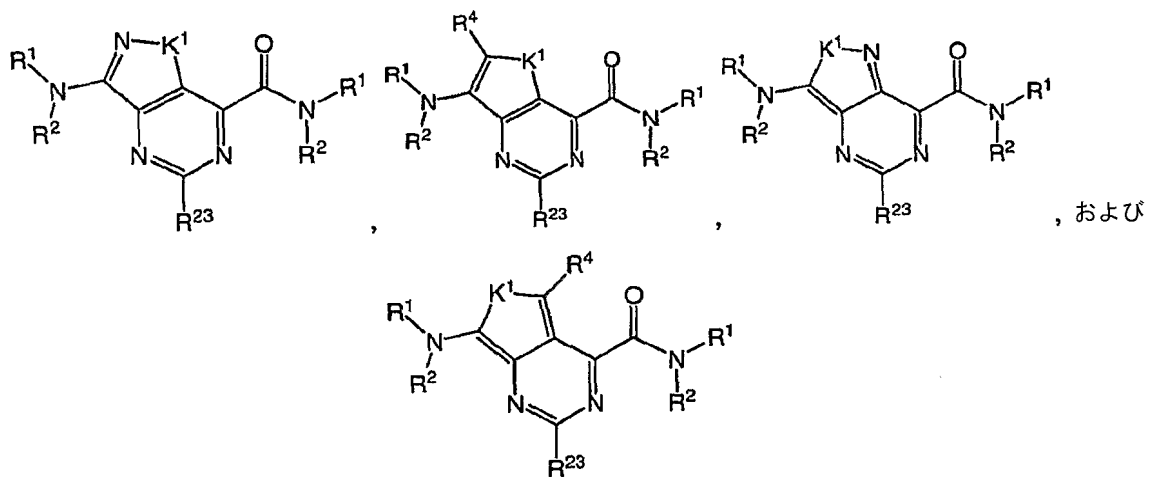
残りの可変要素はいずれも本明細書で上記で定義の通りである。

【0252】

別の実施形態において、式（V）の化合物は、下記の群 V（a）から選択することができる。

【0253】

【化76】



10

20

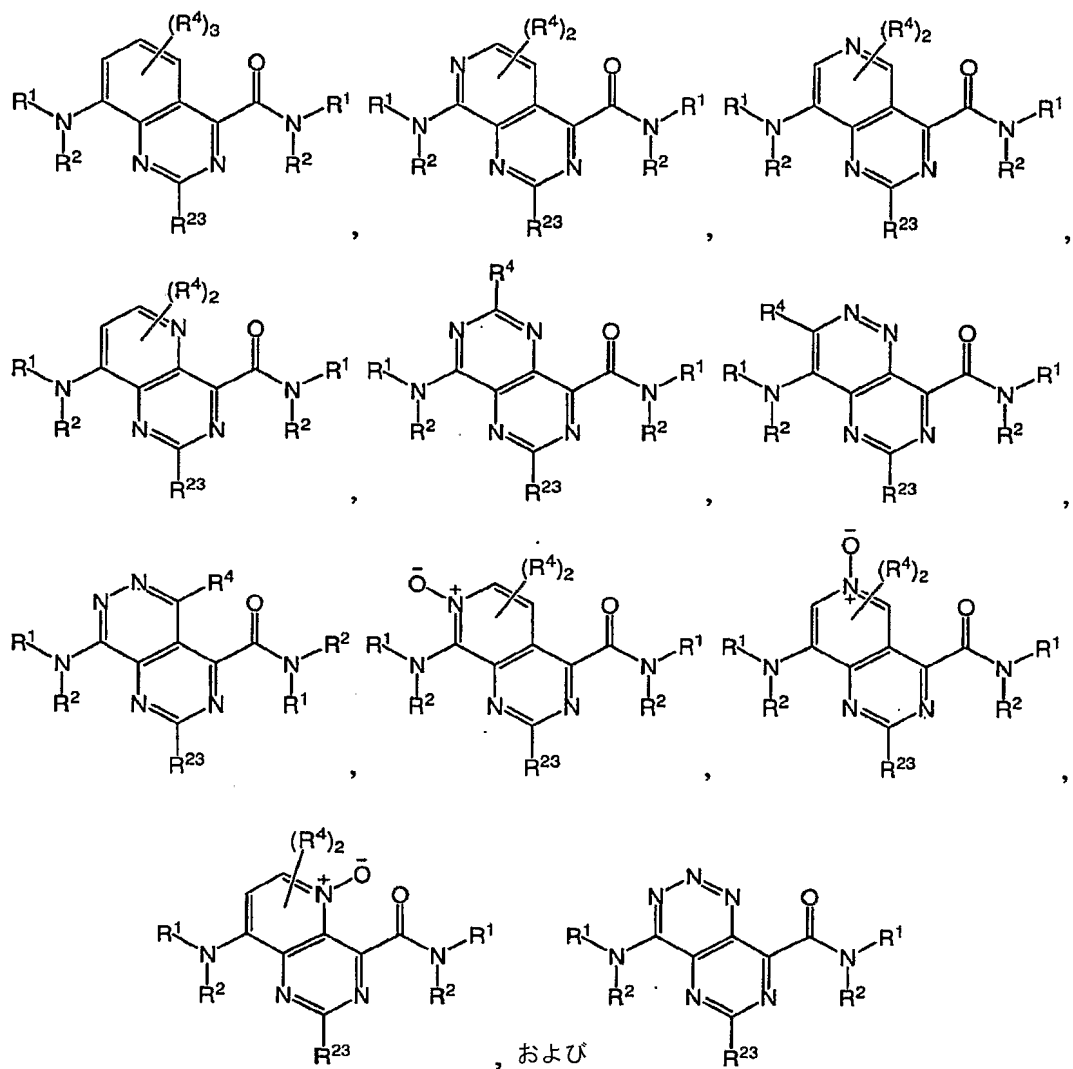
式中、いずれの可変要素も、本明細書で上記で定義の通りである。

【0254】

さらに別の実施形態において、式（V）の化合物は、下記の群 V（b）から選択することができる。

【0255】

【化 7 7】



10

20

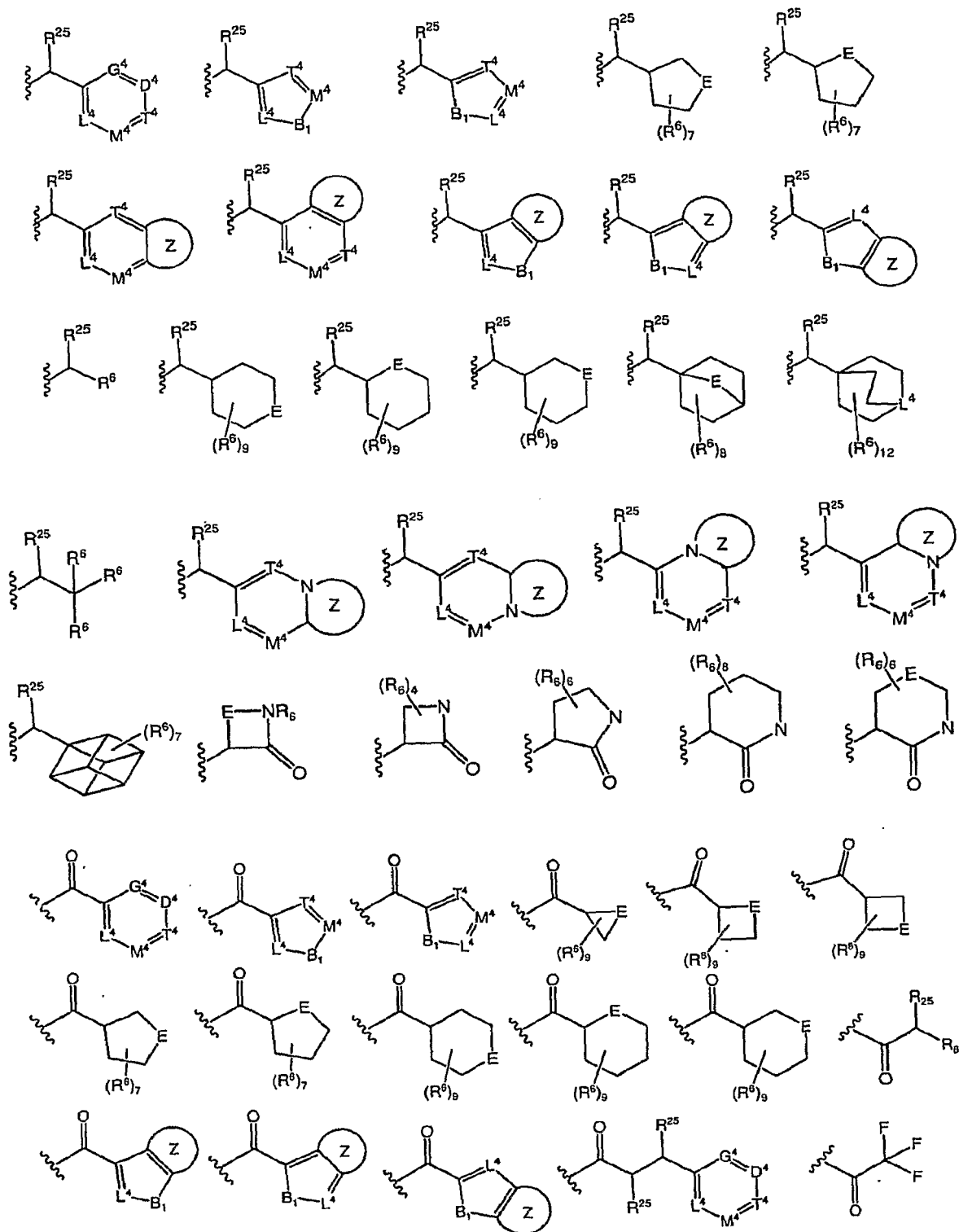
30

【0256】

さらに別の実施形態において、式(V)の少なくとも1個の R^1 は、下記の置換基群13から選択することができる。

【0257】

【化 78】

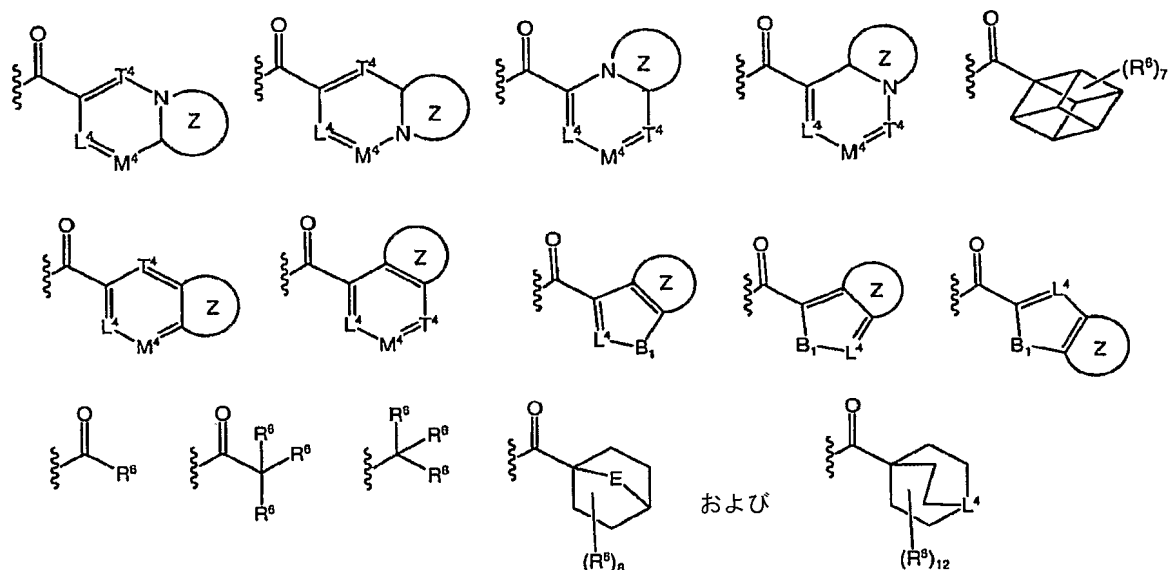


10

20

30

40



10

式中、いずれの可変要素も、本明細書で上記で定義の通りである。

【0258】

例えば、一部の実施形態において、群 V (a) および (b) の構造の少なくとも 1 個の R^1 は、本明細書で上記で定義の置換基群 13 から選択することができる。

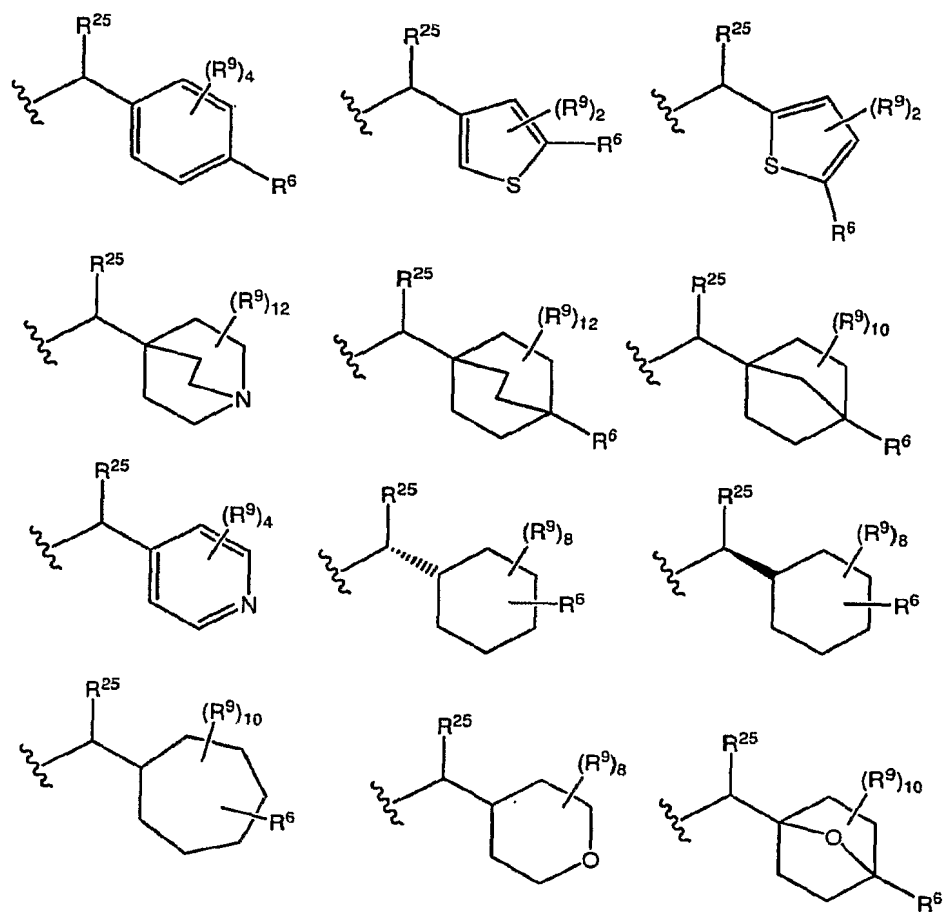
20

【0259】

1 実施形態において、式 (V) の少なくとも 1 個の R^1 は、下記の置換基群 14 から選択することができる。

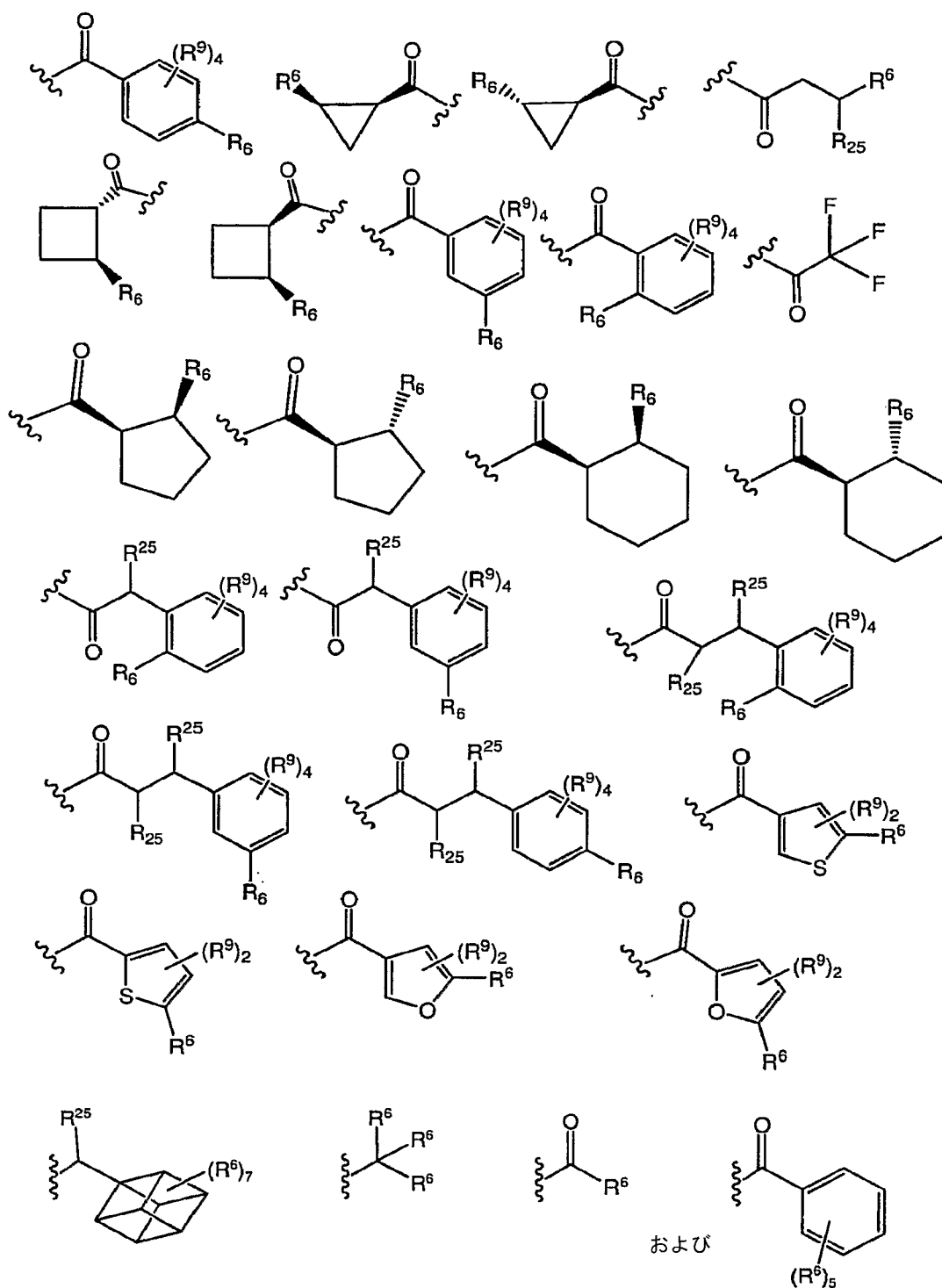
【0260】

【化 7 9】



10

20



10

20

30

40

【 0 2 6 1 】

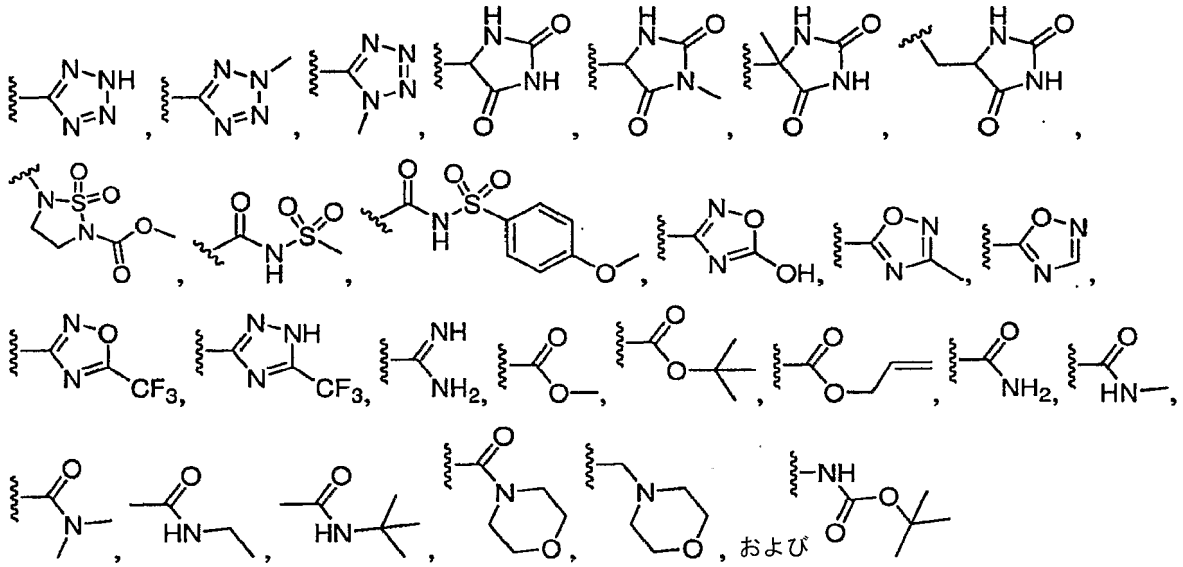
例えば、一部の実施形態において、群 V (a) および (b) の構造の少なくとも 1 個の R^1 は、本明細書で上記で定義の置換基群 14 から選択することができる。

【 0 2 6 2 】

別の実施形態において、置換基群14のR⁶は、水素、ハロ、CN、OH、CH₂OH、CF₃、CHF₂、OCF₃、OCHF₂、COCH₃、SO₂CH₃、SO₂CF₃、SO₂NH₂、SO₂NHCH₃、SO₂N(CH₃)₂、NH₂、NHCOCH₃、N(COCH₃)₂、NHCONH₂、NH₂SO₂CH₃、アルコキシ、アルキル、CO₂H、

【 0 2 6 3 】

【化 8 0】



10

から選択することができ；

R^9 は独立に、水素、フルオロ、クロロ、 CH_3 、 CF_3 、 CHF_2 、 OCF_3 および $OCHF_2$ から選択され；

20

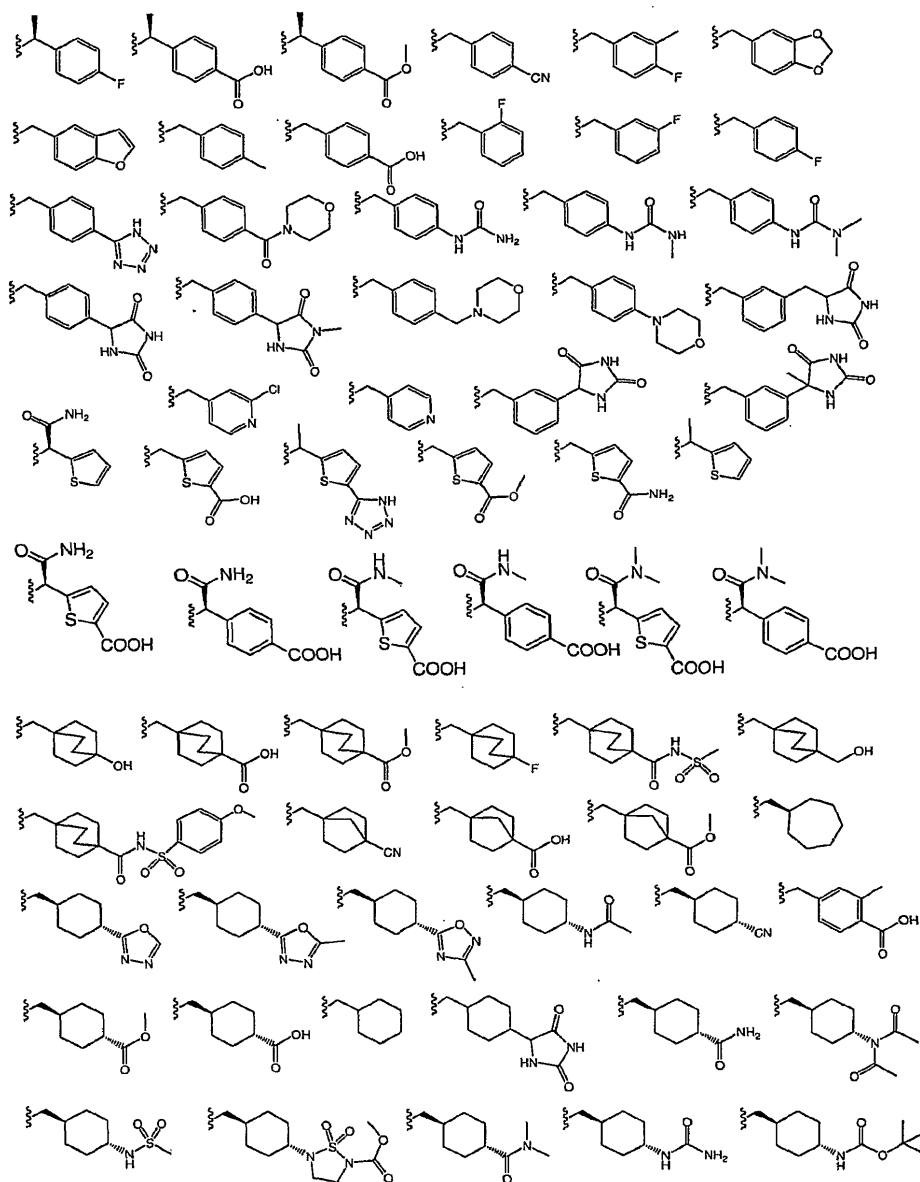
R^{2-5} は、水素、 CH_3 、 $COOCH_3$ 、 $COOH$ および $CONH_2$ から選択される。

【0264】

さらに別の実施形態において、式 (V) の少なくとも 1 個の R^1 は、下記の置換基群 15 から選択することができる。

【0265】

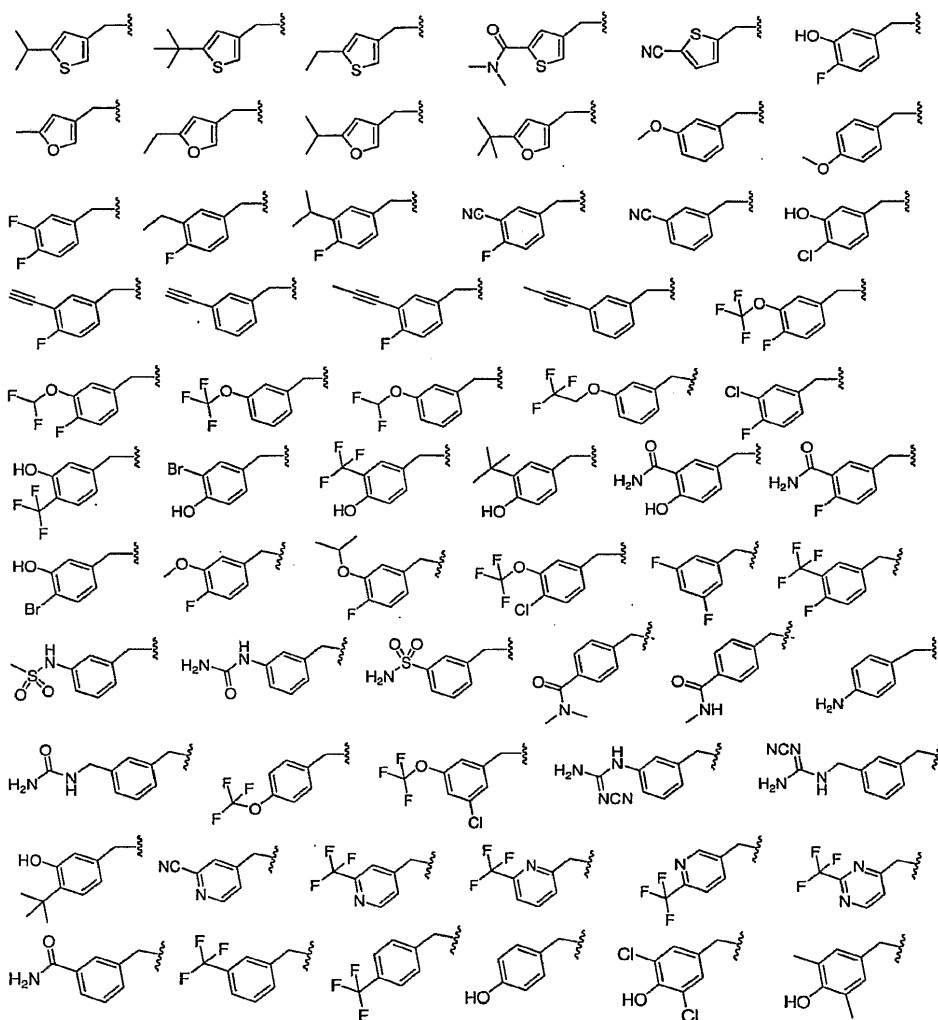
【化 8 1】



10

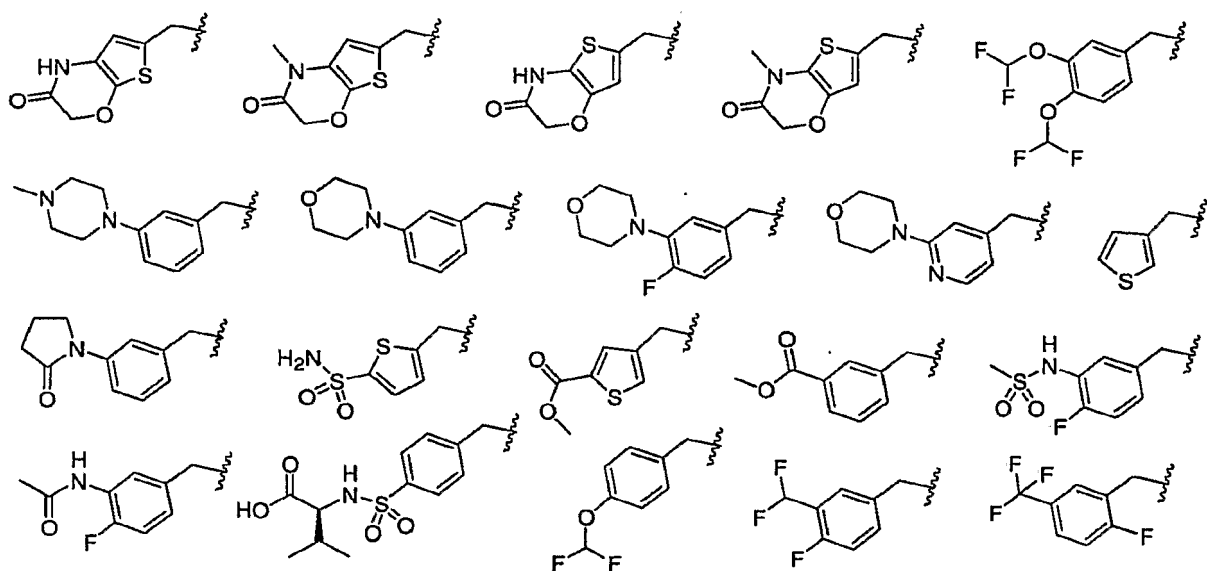
20

30



10

20



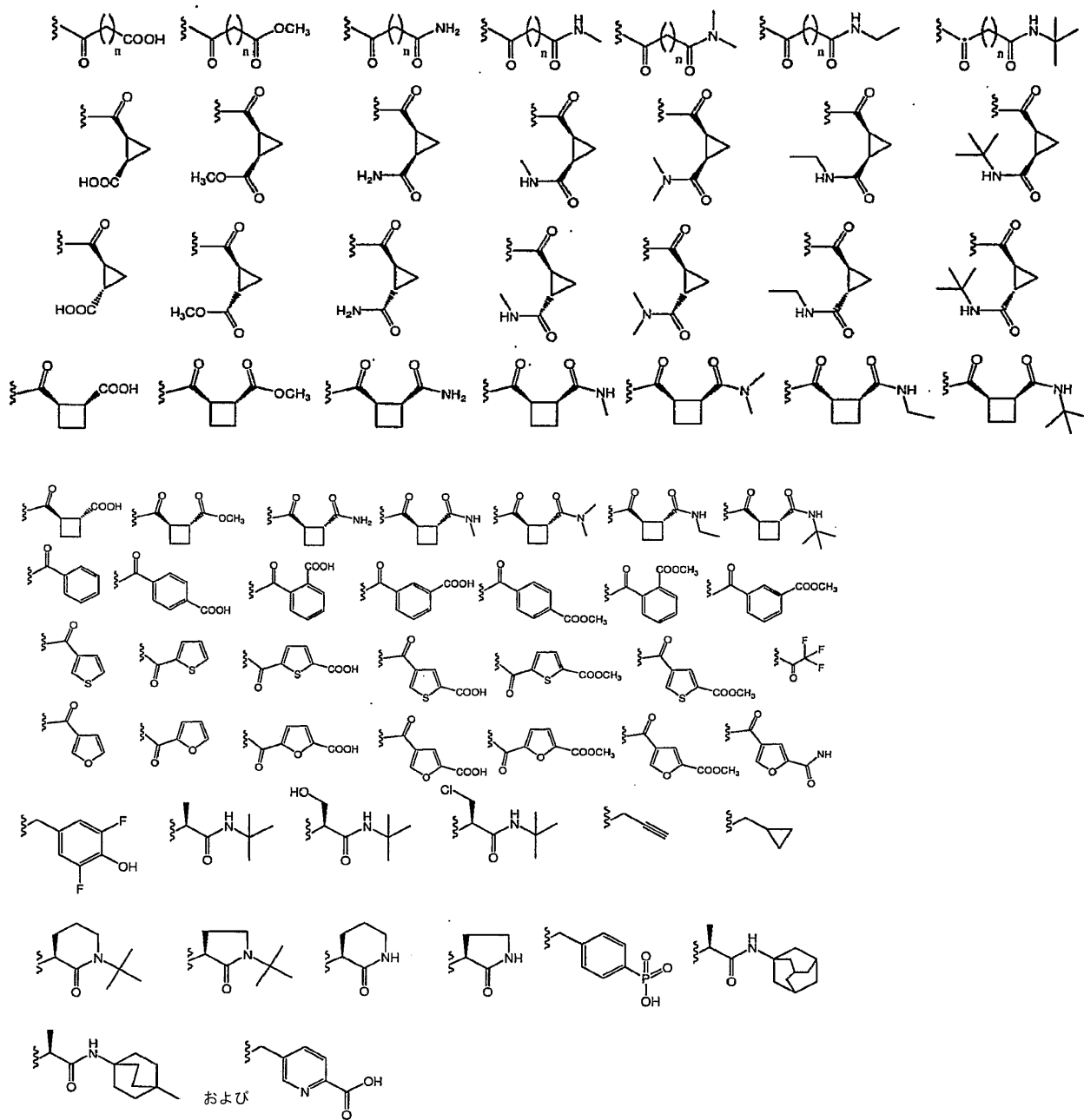
10

20

30

40

50



【0266】

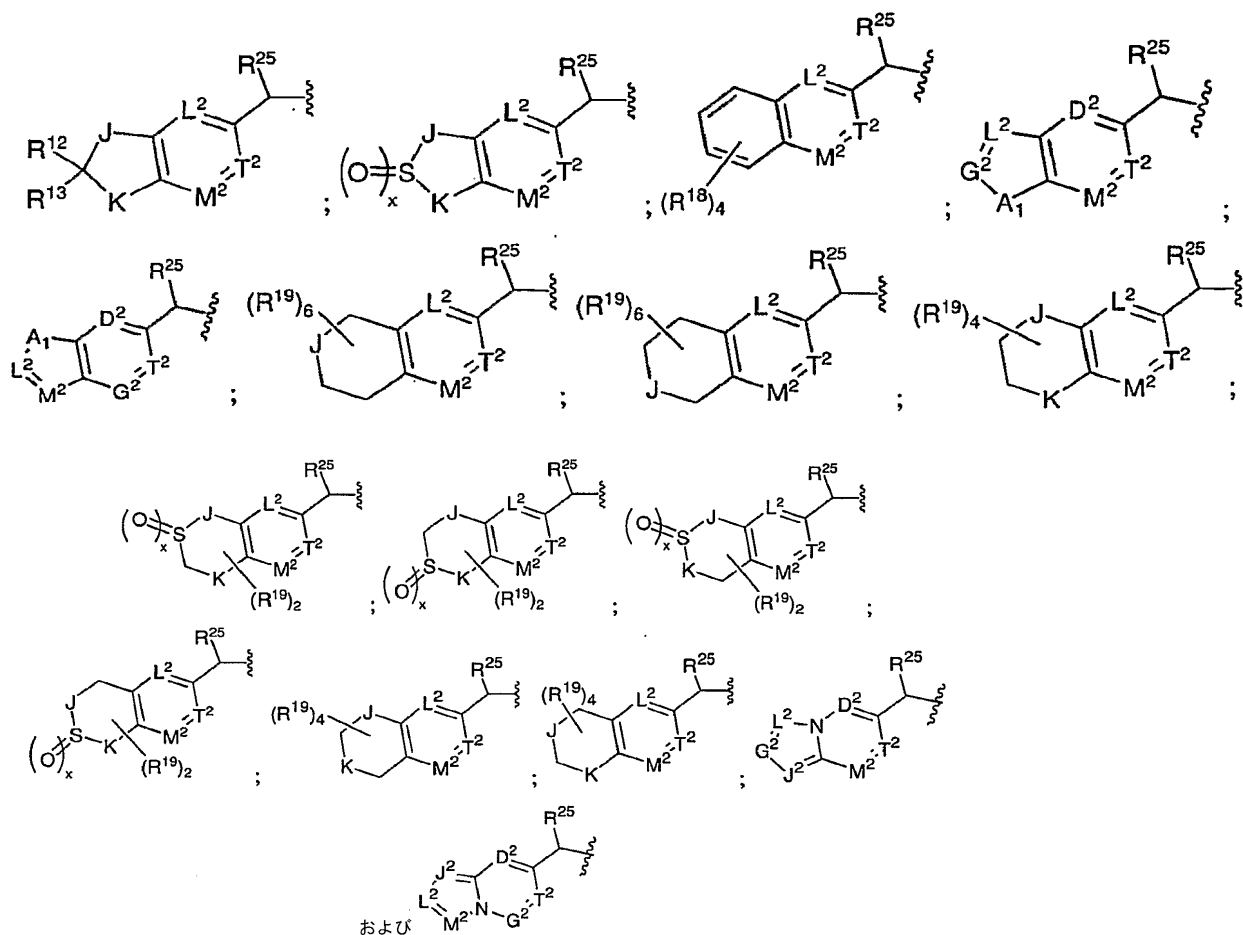
例えば、一部の実施形態において、群 V (a) および (b) の構造の少なくとも 1 個の R^1 は、本明細書で上記で定義の置換基群 15 から選択することができる。

【0267】

さらに別の実施形態において、式 (V) の少なくとも 1 個の R^1 は、下記の置換基群 8 から選択することができる。

【0268】

【化 82】



式中、いずれの可変要素も、本明細書で上記で定義の通りである。

【0269】

例えば、一部の実施形態において、群 V (a) および (b) の構造の少なくとも 1 個の R^1 は、本明細書で上記で定義の置換基群 8 から選択することができる。

【0270】

別の実施形態において、式 (V) の少なくとも 1 個の R^1 は、下記の置換基群 9 から選択することができる。

【0271】

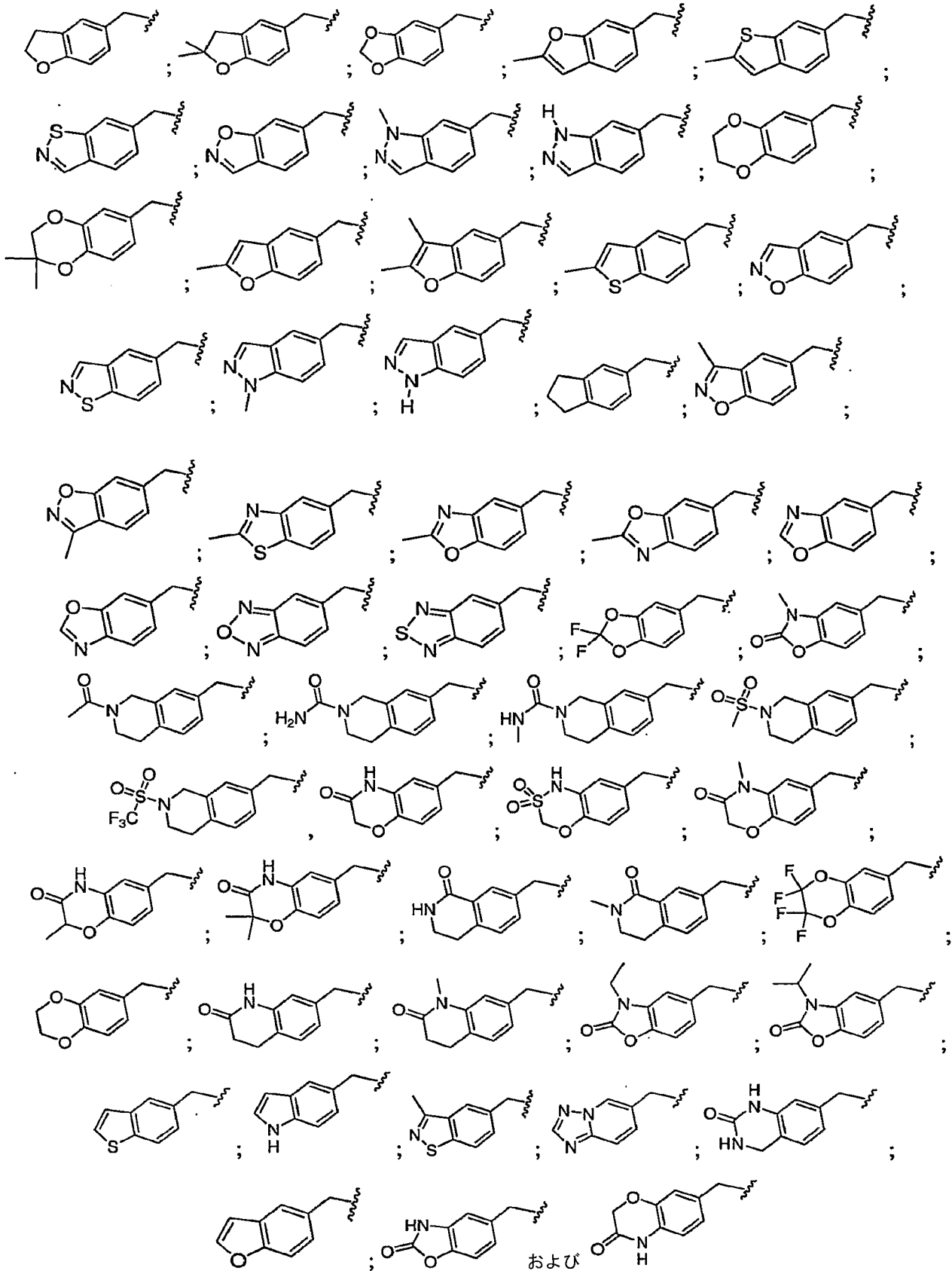
10

20

30

40

【化 8 3】



【0272】

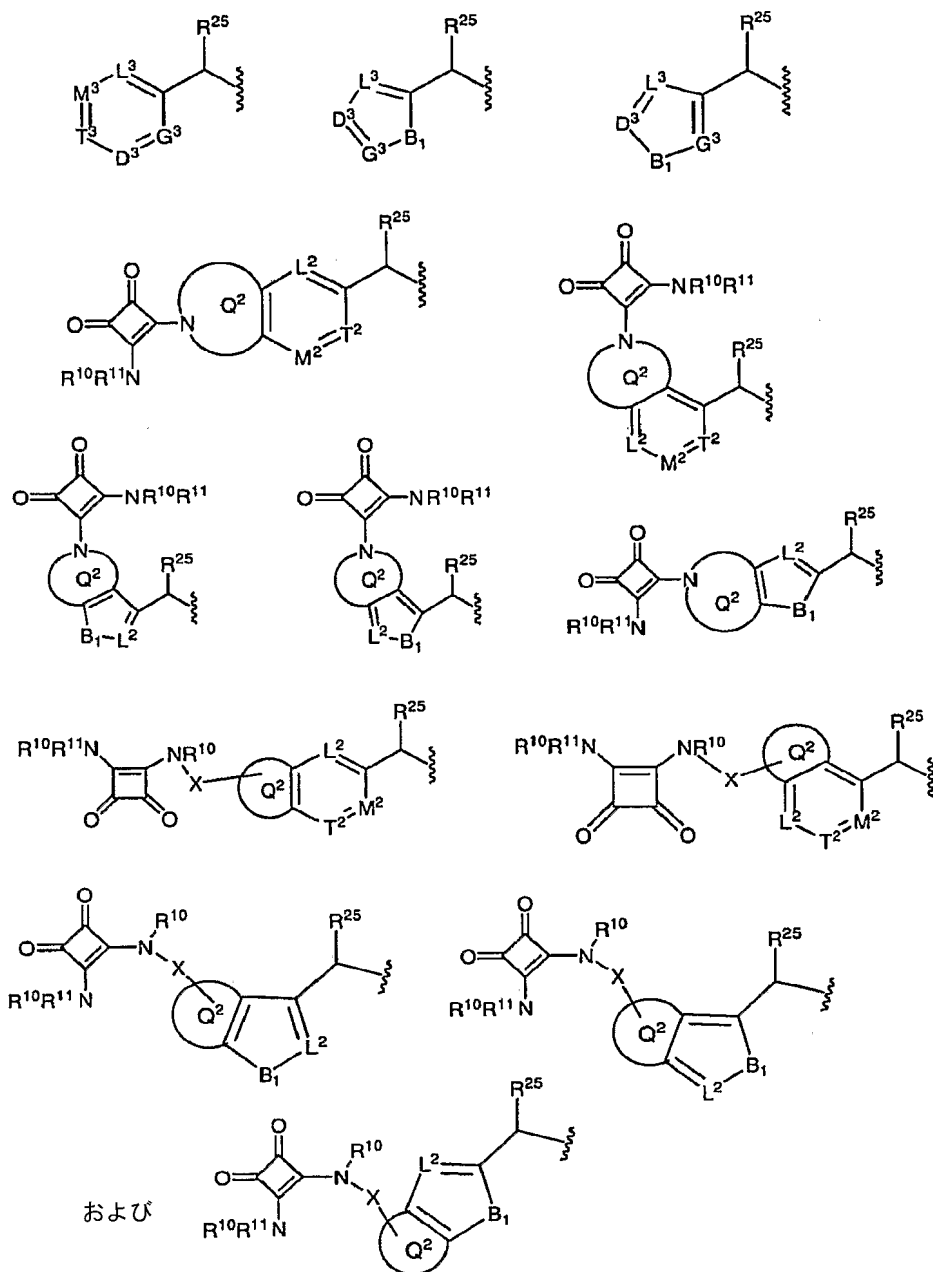
例えば、一部の実施形態において、群 V (a) および (b) の構造の少なくとも 1 個の R^1 は、本明細書で上記で定義の置換基群 9 から選択することができる。

【0273】

さらに別の実施形態において、式（V）の1個の R^1 は、下記の置換基群10から選択することができる。

【 0 2 7 4 】

【化 8 4】



式中、いずれの可変要素も、本明細書で上記で定義の通りである。

【 0 2 7 5 】

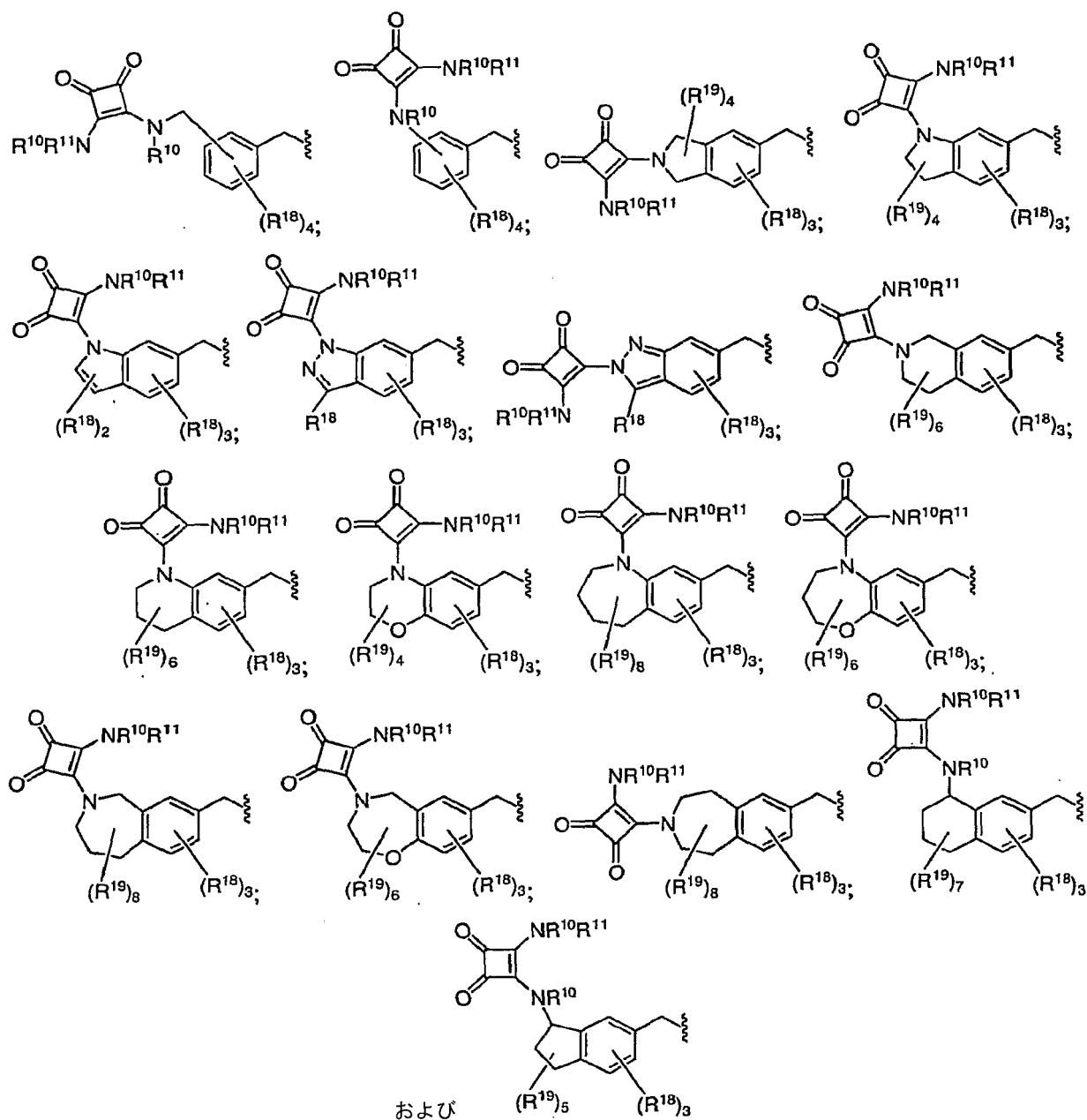
例えば、一部の実施形態において、群 V (a) および (b) の構造の少なくとも 1 個の R^1 は、本明細書で上記で定義の置換基群 10 から選択することができる。

【 0 2 7 6 】

さらに別の実施形態において、式 (V) の各 R^1 は、独立に下記の置換基群 11 から選択することができる。

【 0 2 7 7 】

【化 8 5】



10

20

30

【0278】

例えば、一部の実施形態において、群 V (a) および (b) の構造の 1 個の R^1 は、本明細書で上記で定義の置換基群 11 から選択することができる。

【0279】

1 実施形態において、式 (V) の 1 個の R^1 は、下記の置換基群 12 から選択することができる。

40

【0280】

10



および

30

例えば、一部の実施形態において、群 V (a) および (b) の構造の 1 個の R¹ は、本明細書で上記で定義の置換基群 12 から選択することができる。

一部の実施形態において：

A) 式 (V) の R^1 の第 1 のものは下記の置換基群 13 :

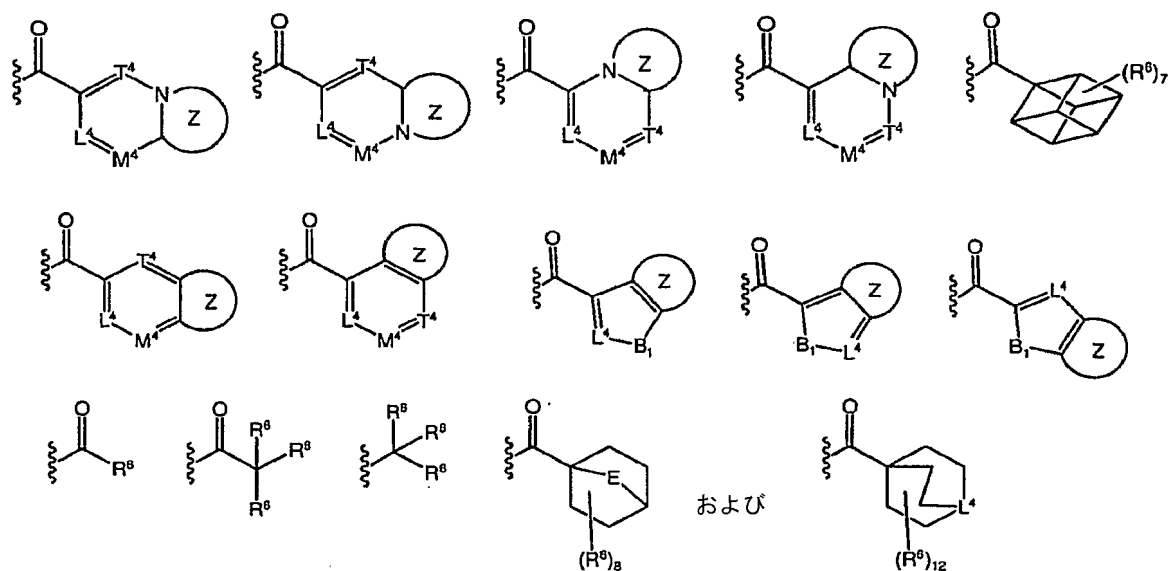
【 0 2 8 3 】

Chemical structures 1-30 are shown, representing various substituted rings and systems. The structures include:

- 1. A 6-membered ring with substituents R^{25} , G^4 , D^4 , L^4 , M^4 , and T^4 .
- 2. A 5-membered ring with substituents R^{25} , T^4 , M^4 , B_1 , and L^4 .
- 3. A 5-membered ring with substituents R^{25} , T^4 , M^4 , B_1 , and L^4 .
- 4. A 5-membered ring with substituents R^{25} , E , and $(R^6)_7$.
- 5. A 5-membered ring with substituents R^{25} , E , and $(R^6)_7$.
- 6. A 6-membered ring with substituents R^{25} , T^4 , M^4 , L^4 , and a substituent Z .
- 7. A 6-membered ring with substituents R^{25} , T^4 , M^4 , L^4 , and a substituent Z .
- 8. A 5-membered ring with substituents R^{25} , T^4 , M^4 , B_1 , and L^4 .
- 9. A 5-membered ring with substituents R^{25} , T^4 , M^4 , B_1 , and L^4 .
- 10. A 5-membered ring with substituents R^{25} , E , and $(R^6)_9$.
- 11. A 5-membered ring with substituents R^{25} , E , and $(R^6)_9$.
- 12. A 5-membered ring with substituents R^{25} , E , and $(R^6)_9$.
- 13. A 5-membered ring with substituents R^{25} , E , and $(R^6)_8$.
- 14. A 5-membered ring with substituents R^{25} , E , and $(R^6)_{12}$.
- 15. A 6-membered ring with substituents R^{25} , R^6 , R^6 , R^6 , and R^6 .
- 16. A 6-membered ring with substituents R^{25} , T^4 , M^4 , L^4 , and a substituent Z .
- 17. A 6-membered ring with substituents R^{25} , T^4 , M^4 , L^4 , and a substituent Z .
- 18. A 6-membered ring with substituents R^{25} , T^4 , M^4 , L^4 , and a substituent Z .
- 19. A 6-membered ring with substituents R^{25} , T^4 , M^4 , L^4 , and a substituent Z .
- 20. A 6-membered ring with substituents R^{25} , E , and $(R^6)_4$.
- 21. A 6-membered ring with substituents R^{25} , E , and $(R^6)_6$.
- 22. A 6-membered ring with substituents R^{25} , E , and $(R^6)_8$.
- 23. A 6-membered ring with substituents R^{25} , E , and $(R^6)_6$.
- 24. A 6-membered ring with substituents R^{25} , E , and $(R^6)_9$.
- 25. A 6-membered ring with substituents R^{25} , E , and $(R^6)_9$.
- 26. A 6-membered ring with substituents R^{25} , E , and $(R^6)_9$.
- 27. A 6-membered ring with substituents R^{25} , E , and $(R^6)_9$.
- 28. A 6-membered ring with substituents R^{25} , E , and $(R^6)_9$.
- 29. A 6-membered ring with substituents R^{25} , E , and $(R^6)_9$.
- 30. A 6-membered ring with substituents R^{25} , E , and $(R^6)_9$.

20

40

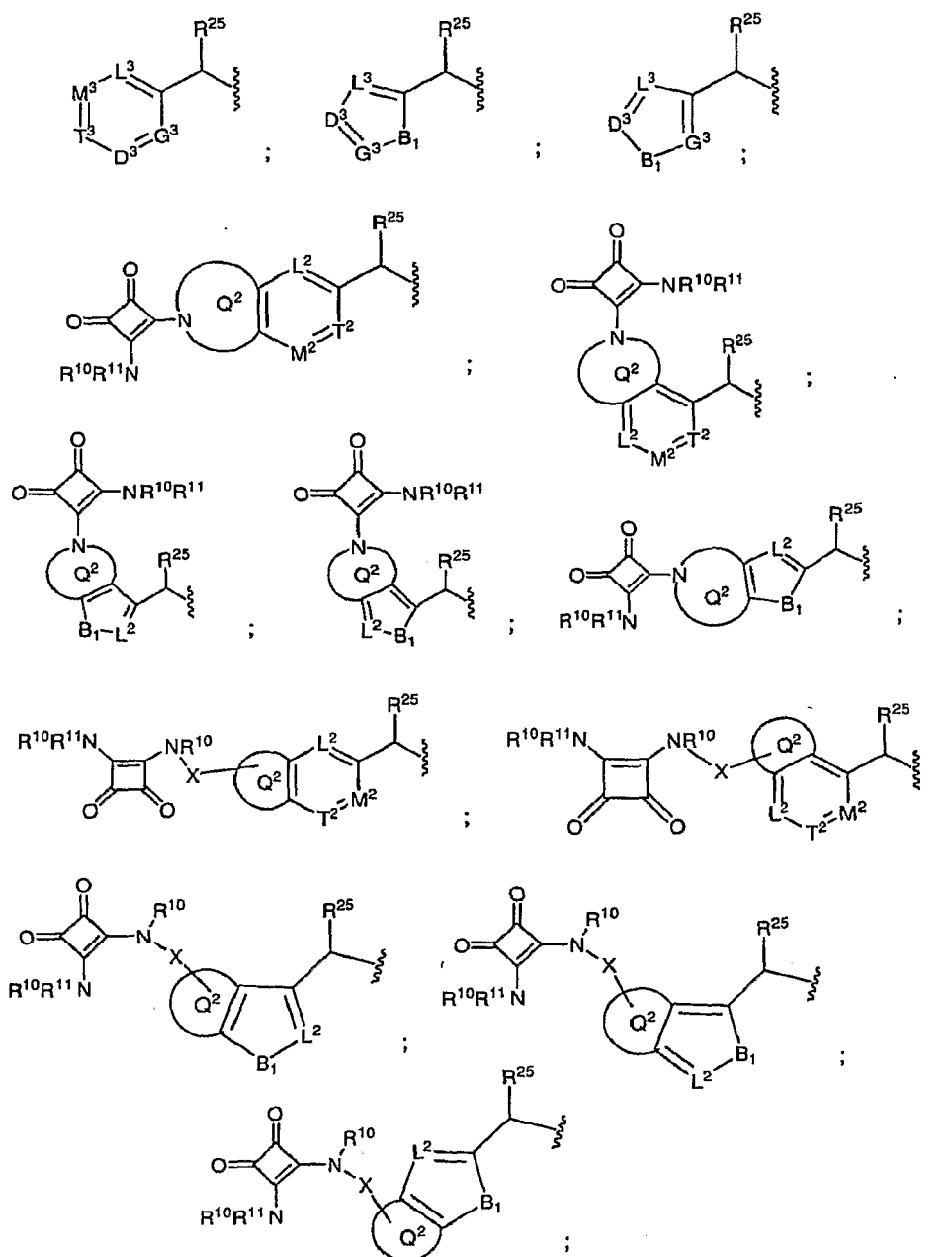


から選択され；

B) 式 (V) の R^1 の第 2 のものは下記の置換基群 10：

【 0 2 8 4 】

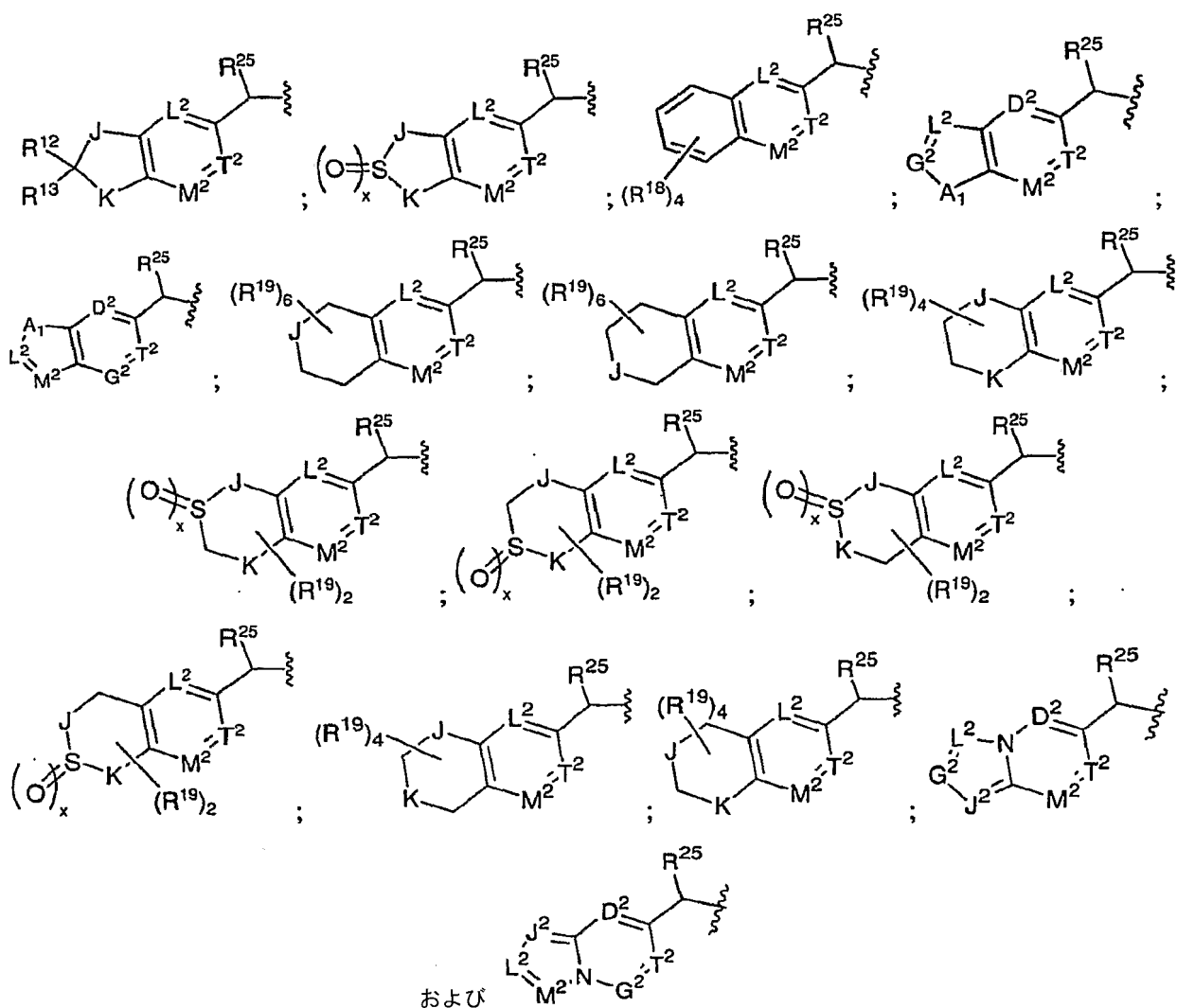
【化 8 8】



10

20

30



10

20

30

から選択され、

いずれの可変要素も、本明細書で上記で定義の通りである。

【0285】

例えば一部の実施形態において、群 V (a) および (b) の構造の R¹ の第 1 のものは、本明細書で上記で定義の置換基群 13 から選択することができ、群 V (a) および (b) の構造の R¹ の第 2 のものは、本明細書で上記で定義の置換基群 10 から選択することができる。

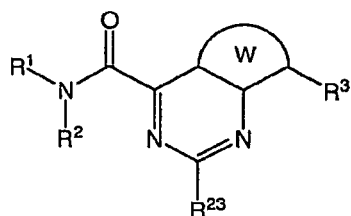
【0286】

本発明の別の実施形態において、アミド含有ヘテロ二環式メタロプロテアーゼ化合物は、下記一般式 (VI) ならびにその N-オキサイド、製薬上許容される塩、プロドラッグ、製剤、多形体、ラセミ混合物および立体異性体によって表すことができる。

40

【0287】

【化 8 9】



式 (VI)

10

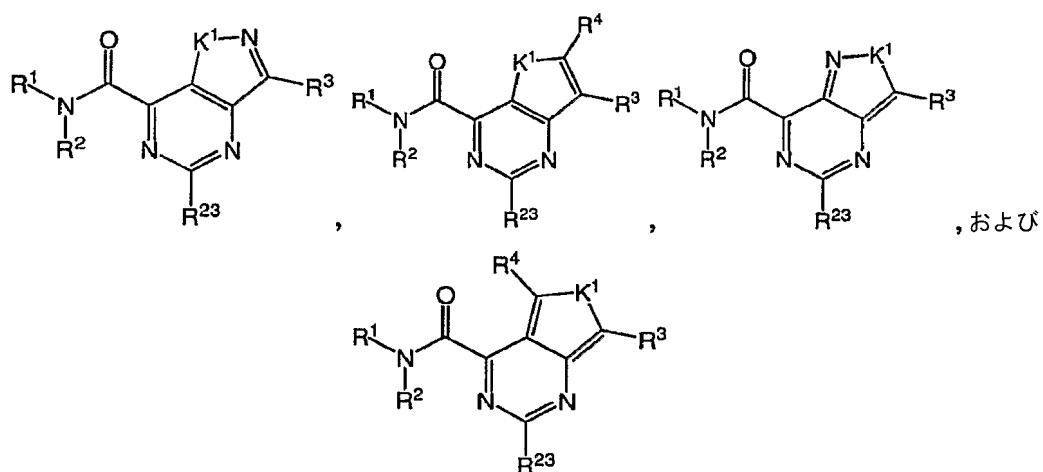
式中、いずれの可変要素も、本明細書で上記で定義の通りである。

【 0 2 8 8】

さらに別の実施形態において、式 (VI) の化合物は、下記の群 VI (a) から選択することができる。

【 0 2 8 9】

【化 9 0】



20

30

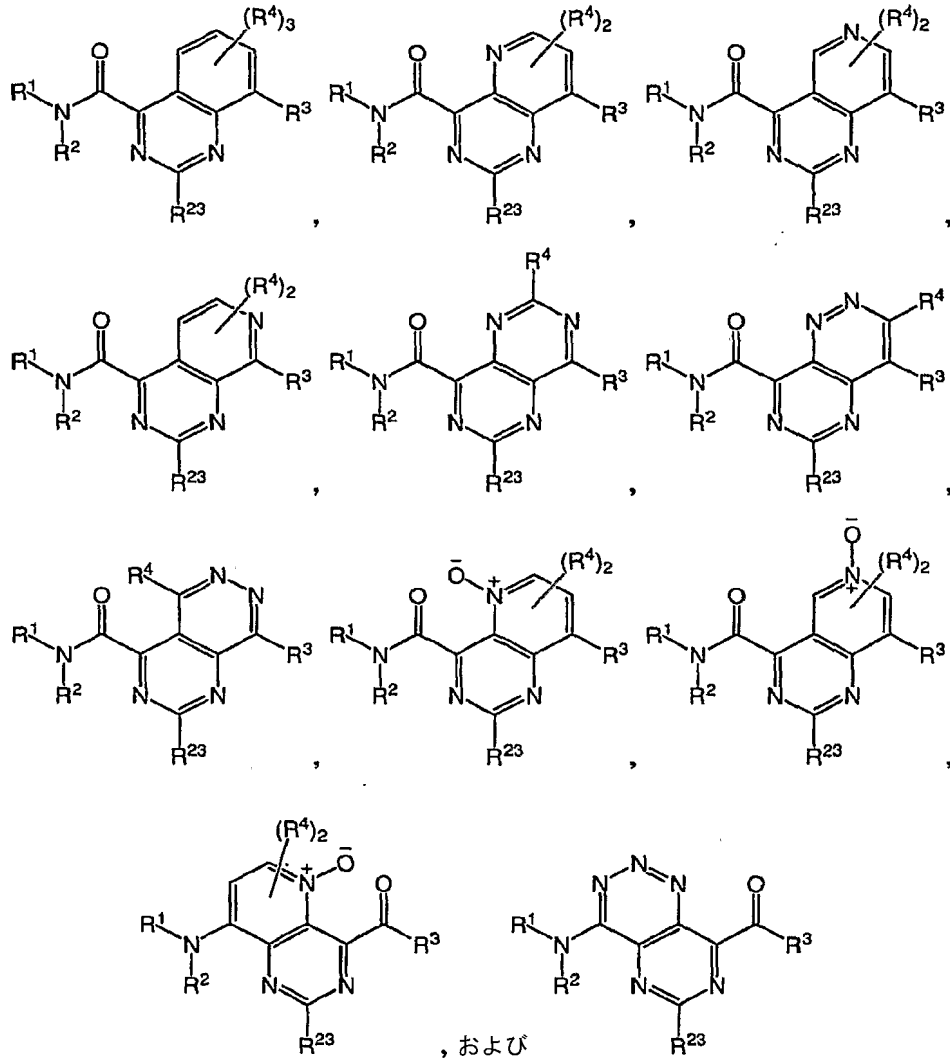
式中、いずれの可変要素も、本明細書で上記で定義の通りである。

【 0 2 9 0】

さらに別の実施形態において、式 (VI) の化合物は、下記の群 VI (b) から選択することができる。

【 0 2 9 1】

【化 9 1】



10

20

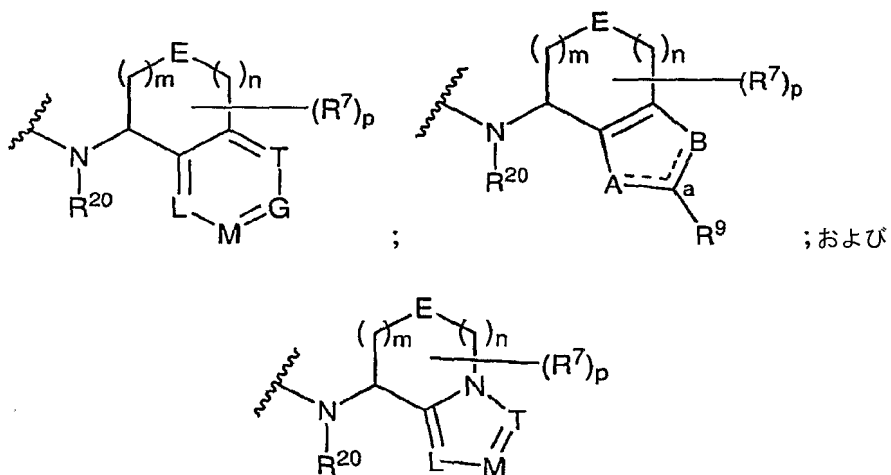
30

【0292】

別の実施形態において、式(VI)の R^3 は、下記の置換基群1から選択することができる。

【0293】

【化 9 2】



40

式中、いずれの可変要素も、本明細書で上記で定義の通りである。

50

【0294】

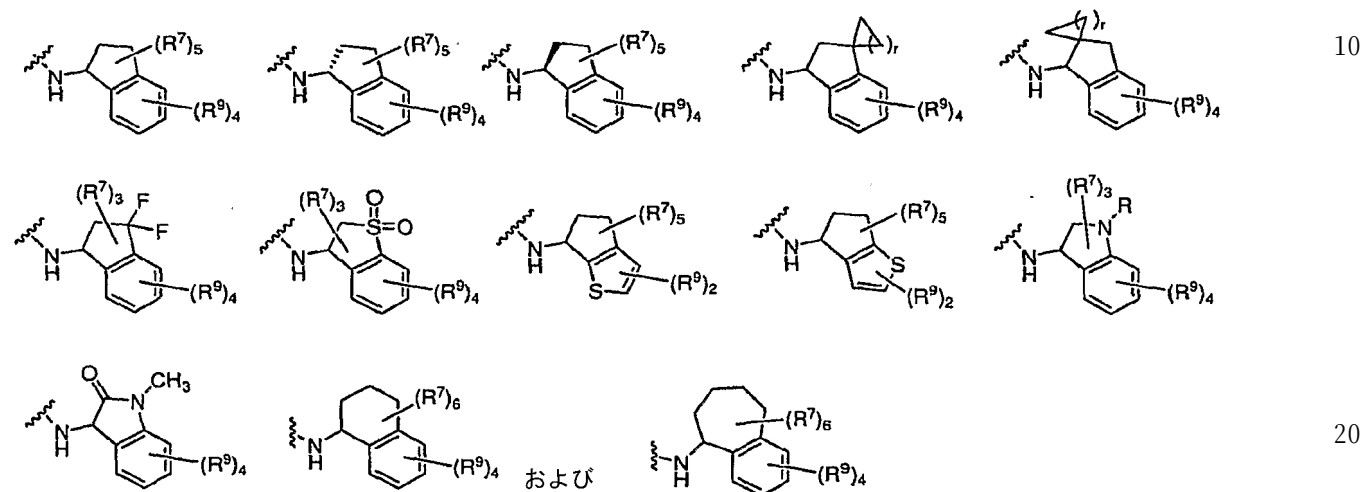
例えば、一部の実施形態において、群VI (a) および (b) の構造の R^3 は、本明細書で上記で定義の置換基群1から選択することができる。

【0295】

さらに別の実施形態において、式(VI)の R^3 は、下記の置換基群2から選択することができる。

【0296】

【化93】



式中、いずれの可変要素も、本明細書で上記で定義の通りである。

【0297】

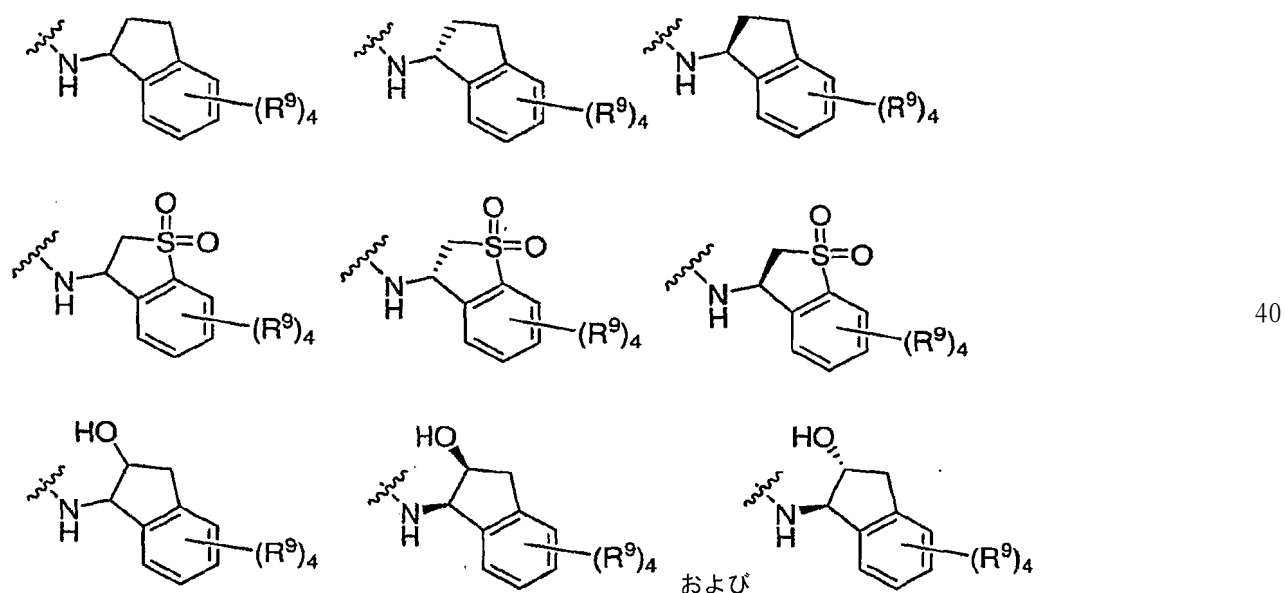
例えば、一部の実施形態において、一部の実施形態において、群VI (a) および (b) の構造の R^3 は、本明細書で上記で定義の置換基群2から選択することができる。

【0298】

さらに別の実施形態において、式(VI)の R^3 は、下記の置換基群3から選択することができる。

【0299】

【化94】



【0300】

例えば、一部の実施形態において、群VI (a) および (b) の構造の R^3 は、本明細

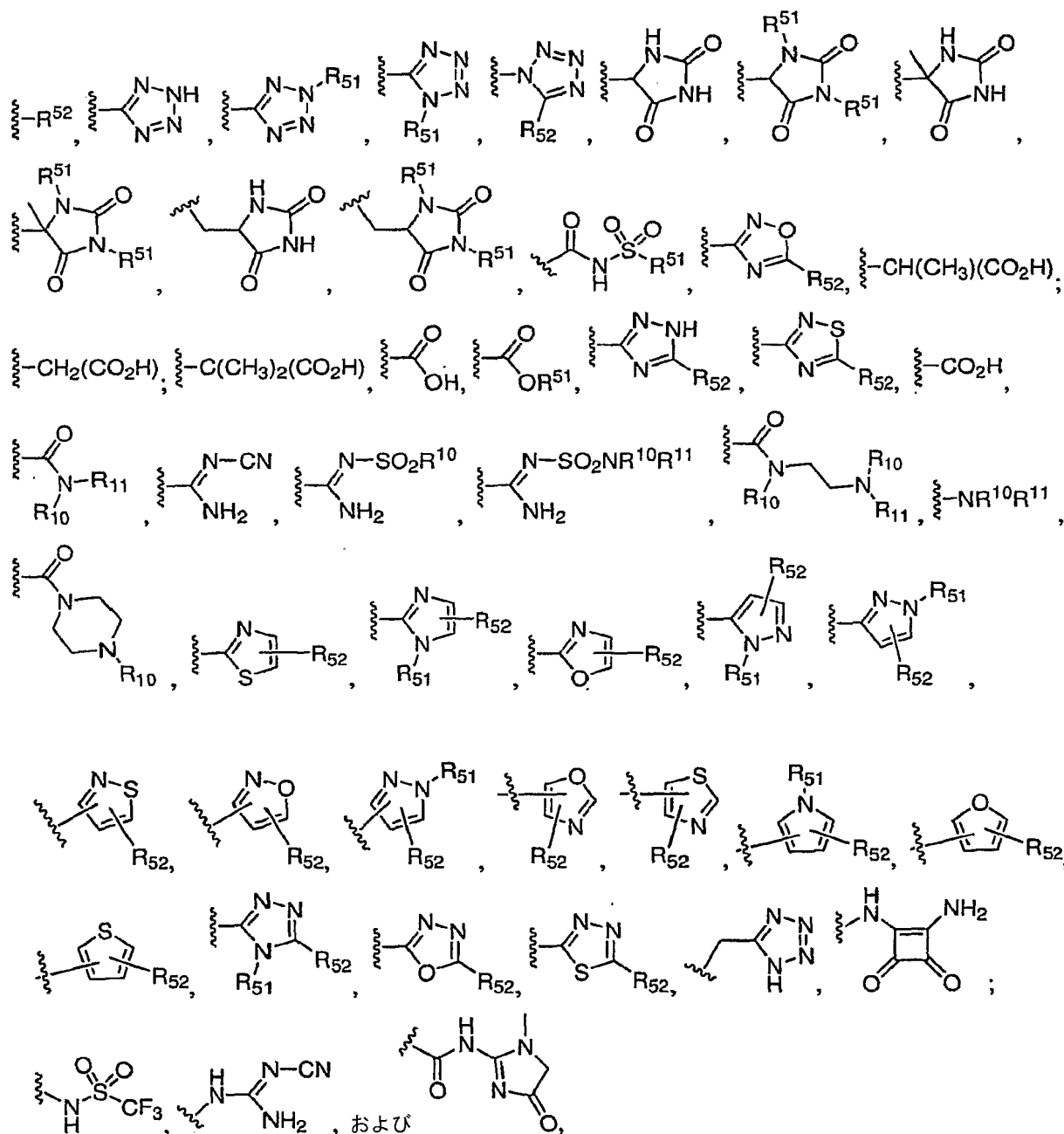
書で上記で定義の置換基群 3 から選択することができる。

【 0 3 0 1 】

1 実施形態において、置換基群 3 の各 R⁹ は独立に、下記のものから選択することができる。

【 0 3 0 2 】

【化 9 5】



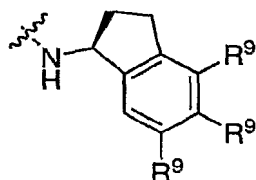
式中、いずれの可変要素も、本明細書で上記で定義の通りである。

【 0 3 0 3 】

別の実施形態において、式 (V I) の R^3 は、下記の置換基群 16 であることができる

【 0 3 0 4 】

【化 9 6】



【 0 3 0 5 】

例えば、一部の実施形態において、群 V I (a) および (b) の構造の R^3 は、本明細書で上記で定義の置換基群 16 から選択することができる。

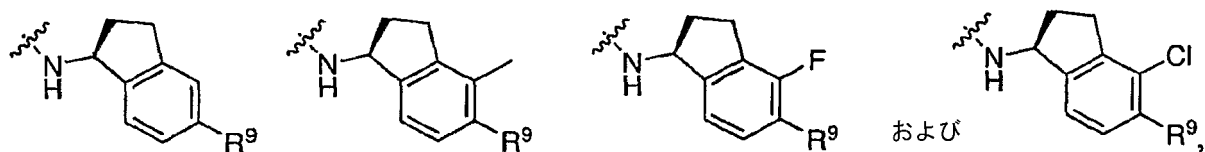
10

【 0 3 0 6 】

さらに別の実施形態において、式 (V I) の R^3 は、下記の置換基群 5 から選択することができる。

【 0 3 0 7 】

【化 9 7】

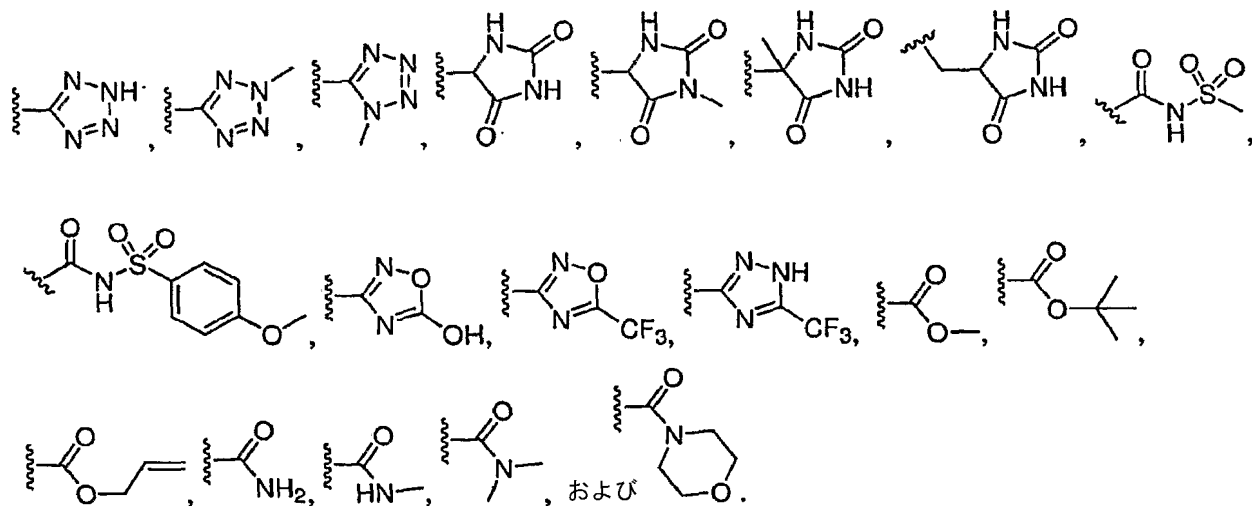


20

式中、R⁹は、水素、フルオロ、ハロ、CN、アルキル、CO₂H、

【 0 3 0 8 】

【化 9 8】



30

から選択される。

【 0 3 0 9 】

例えば、一部の実施形態において、群 V I (a) および (b) の構造の R^3 は、本明細書で上記で定義の置換基群 5 から選択することができる。

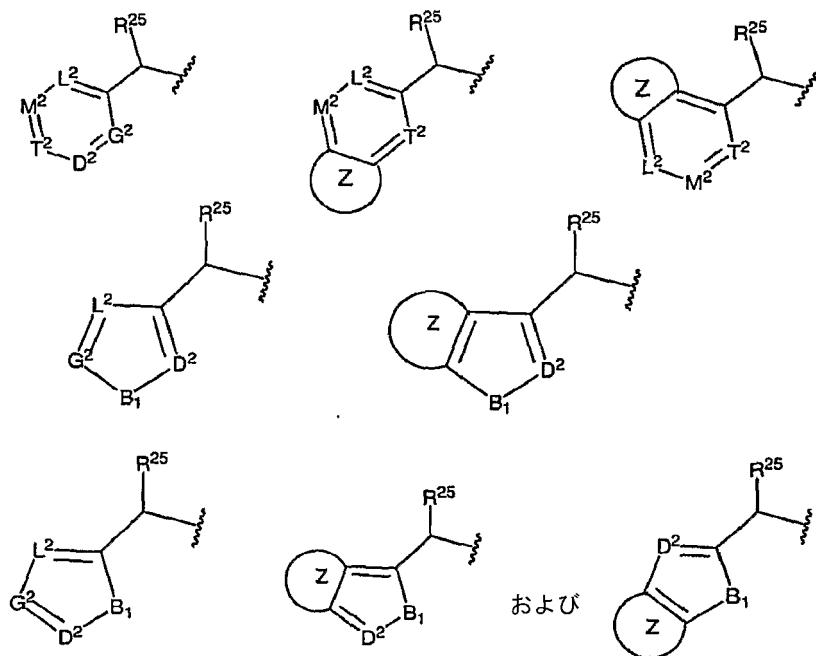
【 0 3 1 0 】

さらに別の実施形態において、式 (V I) の化合物の R^1 は、下記の置換基群 6 から選択することができる。

【 0 3 1 1 】

40

【化 9 9】



10

式中、いずれの可変要素も、本明細書で上記で定義の通りである。

20

【0312】

例えば、一部の実施形態において、群VI(a)および(b)の構造の R^1 は、本明細書で上記で定義の置換基群6から選択することができる。

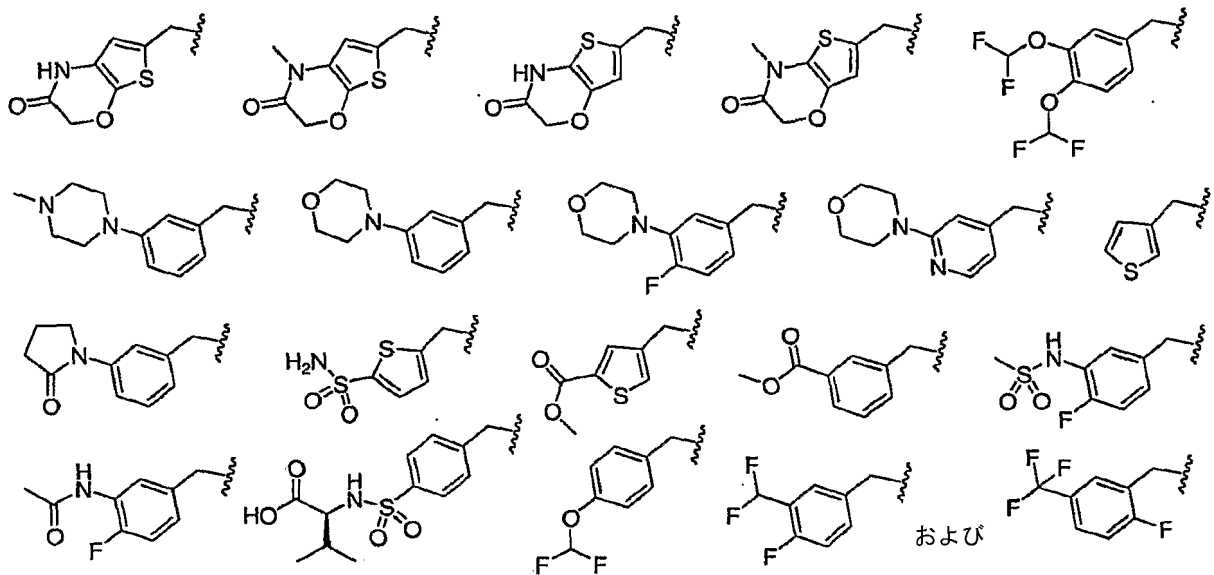
【0313】

別の実施形態において、式(VI)の R^1 は、下記の置換基群7から選択することができる。

【0314】

This image displays a large collection of 100 chemical structures, each featuring a central benzene ring with various substituents and a wavy line indicating a point of attachment. The substituents include thiophene, furan, pyridine, nitrile, amine, amide, alcohol, halogen, and various fluorinated and trifluoromethyl groups.

40



10

【0315】

例えば、一部の実施形態において、群VI(a)および(b)の構造の R^1 は、本明細書で上記で定義の置換基群7から選択することができる。

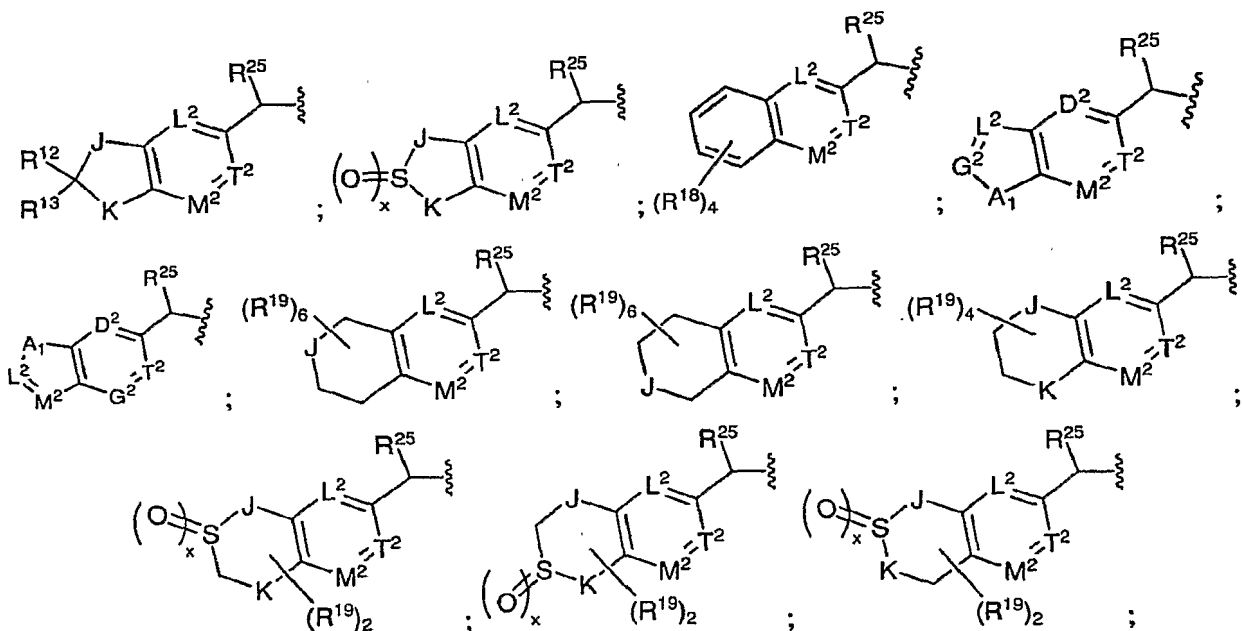
【0316】

さらに別の実施形態において、式(VI)の R^1 は、下記の置換基群8から選択することができる。

20

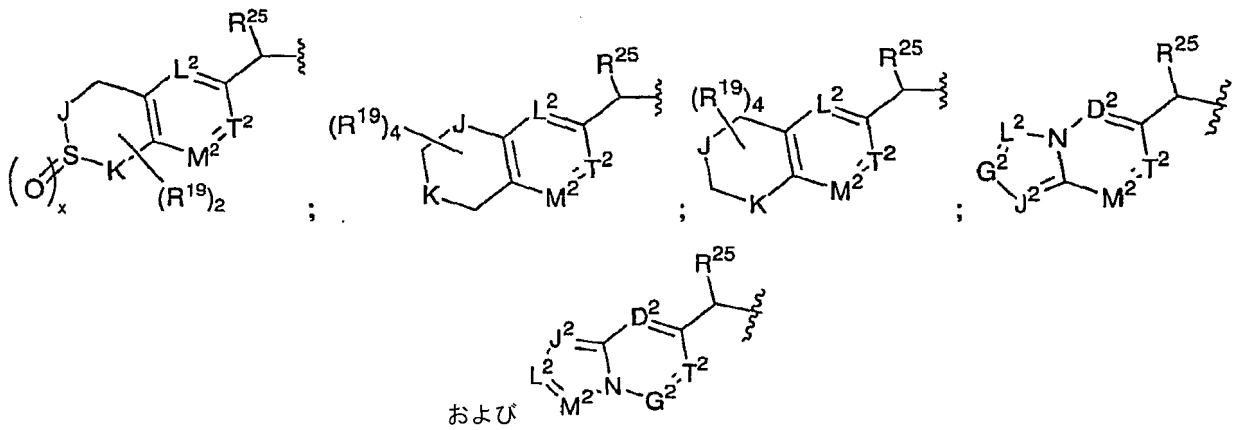
【0317】

【化101】



30

40



10

式中、いずれの可変要素も、本明細書で上記で定義の通りである。

【0318】

例えば、例えば、一部の実施形態において、群VI (a) および (b) の構造の R^1 は、本明細書で上記で定義の置換基群8から選択することができる。

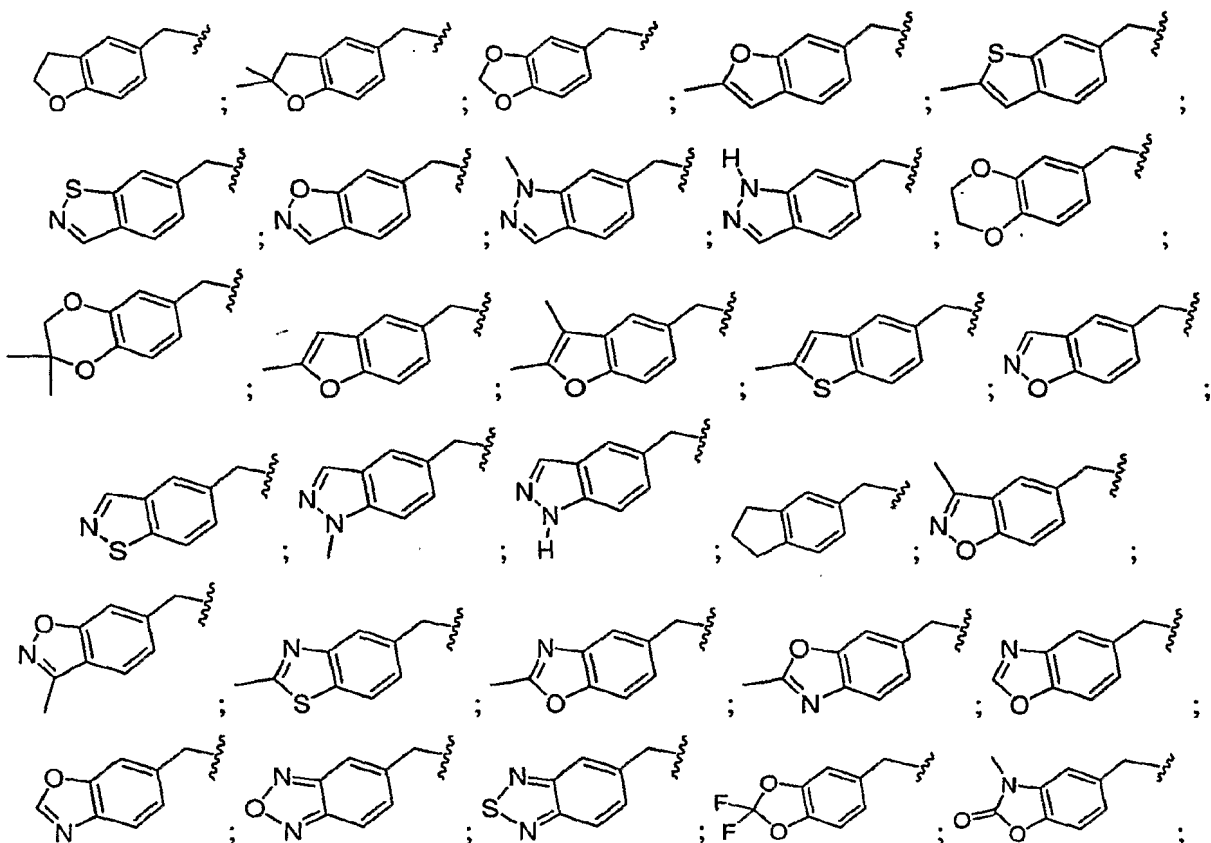
【0319】

さらに別の実施形態において、式(VI)の R^1 は、下記の置換基群9から選択することができる。

【0320】

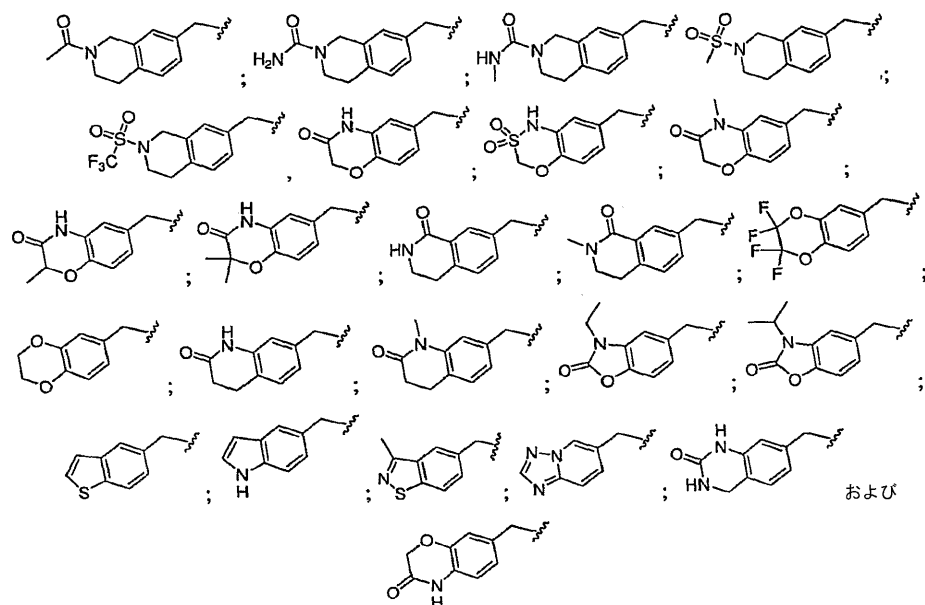
【化102】

20



30

40



10

【0321】

例えば、一部の実施形態において、群VI(a)および(b)の構造の R^1 は、本明細書で上記で定義の置換基群9から選択することができる。

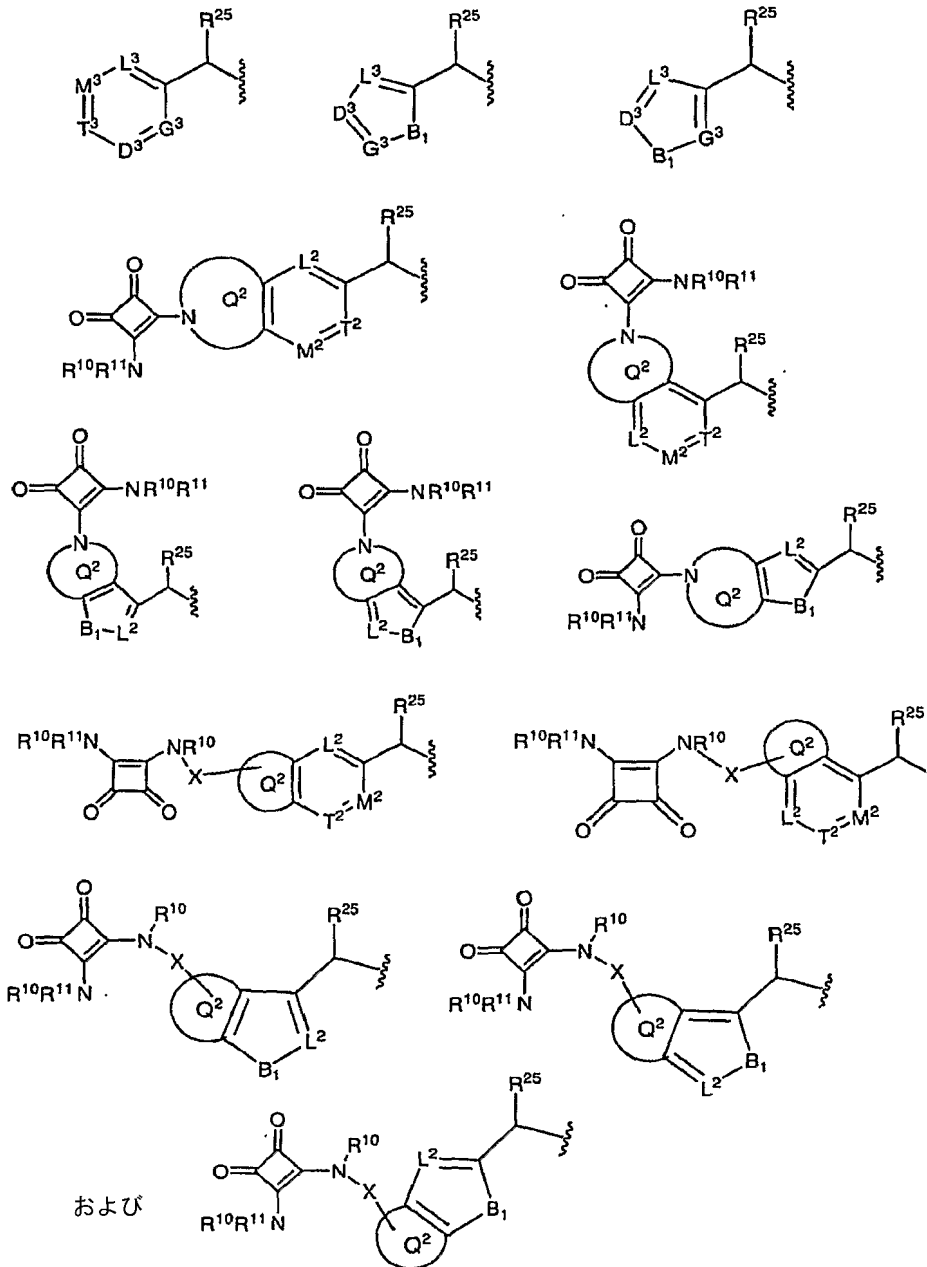
20

【0322】

1実施形態において、式(VI)の R^1 は、下記の置換基群10から選択することができる。

【0323】

【化 1 0 3】



式中、いずれの可変要素も、本明細書で上記で定義の通りである。

【0324】

例えば、一部の実施形態において、群 VI (a) および (b) の構造の R^1 は、本明細書で上記で定義の置換基群 10 から選択することができる。

【0325】

別の実施形態において、式 (VI) の R^1 は、下記の置換基群 11 から選択することができる。

【0326】

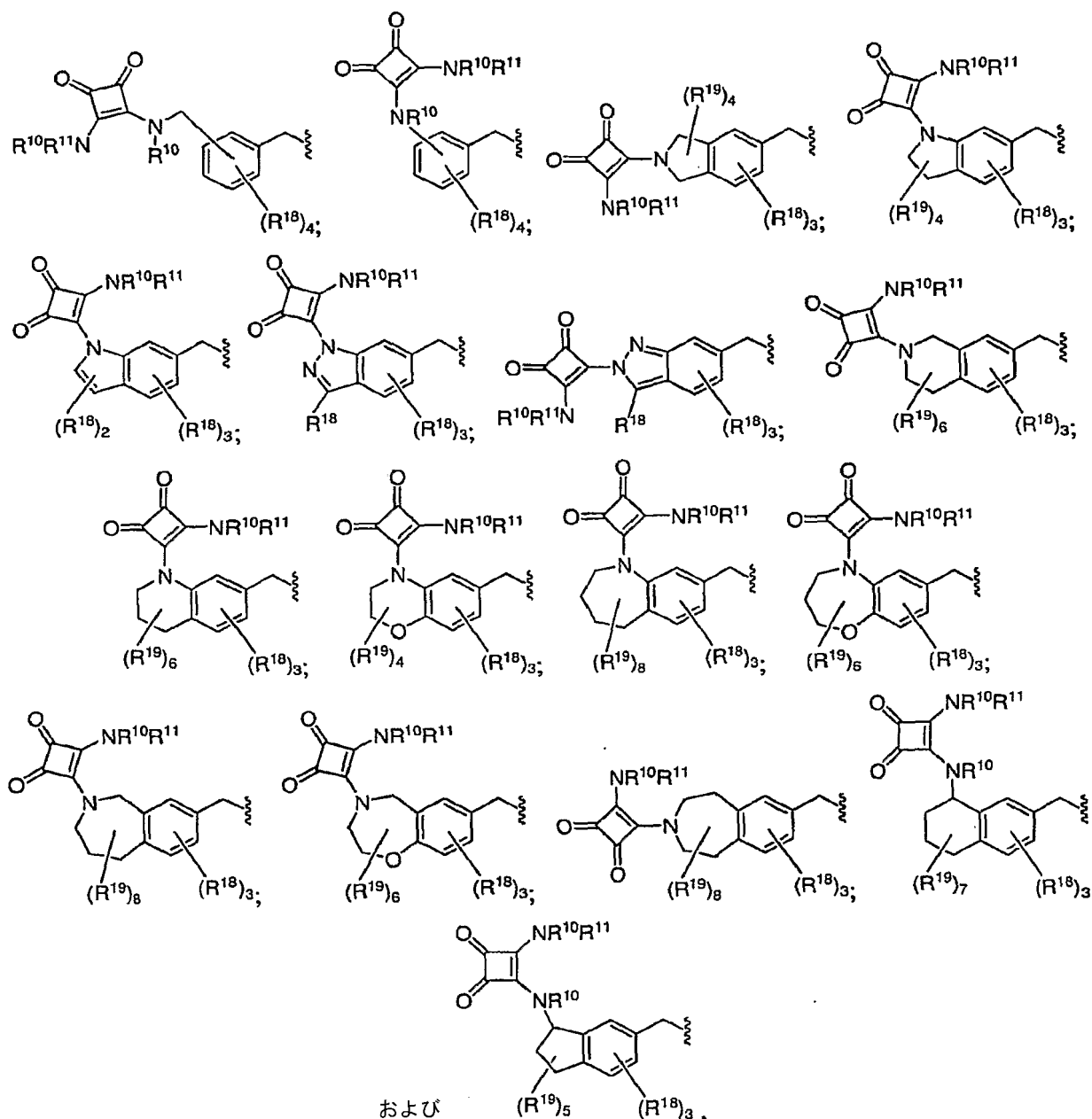
10

20

30

40

【化 1 0 4】



【0327】

例えば、一部の実施形態において、群VI(a)および(b)の構造のR¹は、本明細書で上記で定義の置換基群11から選択することができる。

【0328】

さらに別の実施形態において、式(VI)のR¹は、下記の置換基群12から選択することができる。

【0329】

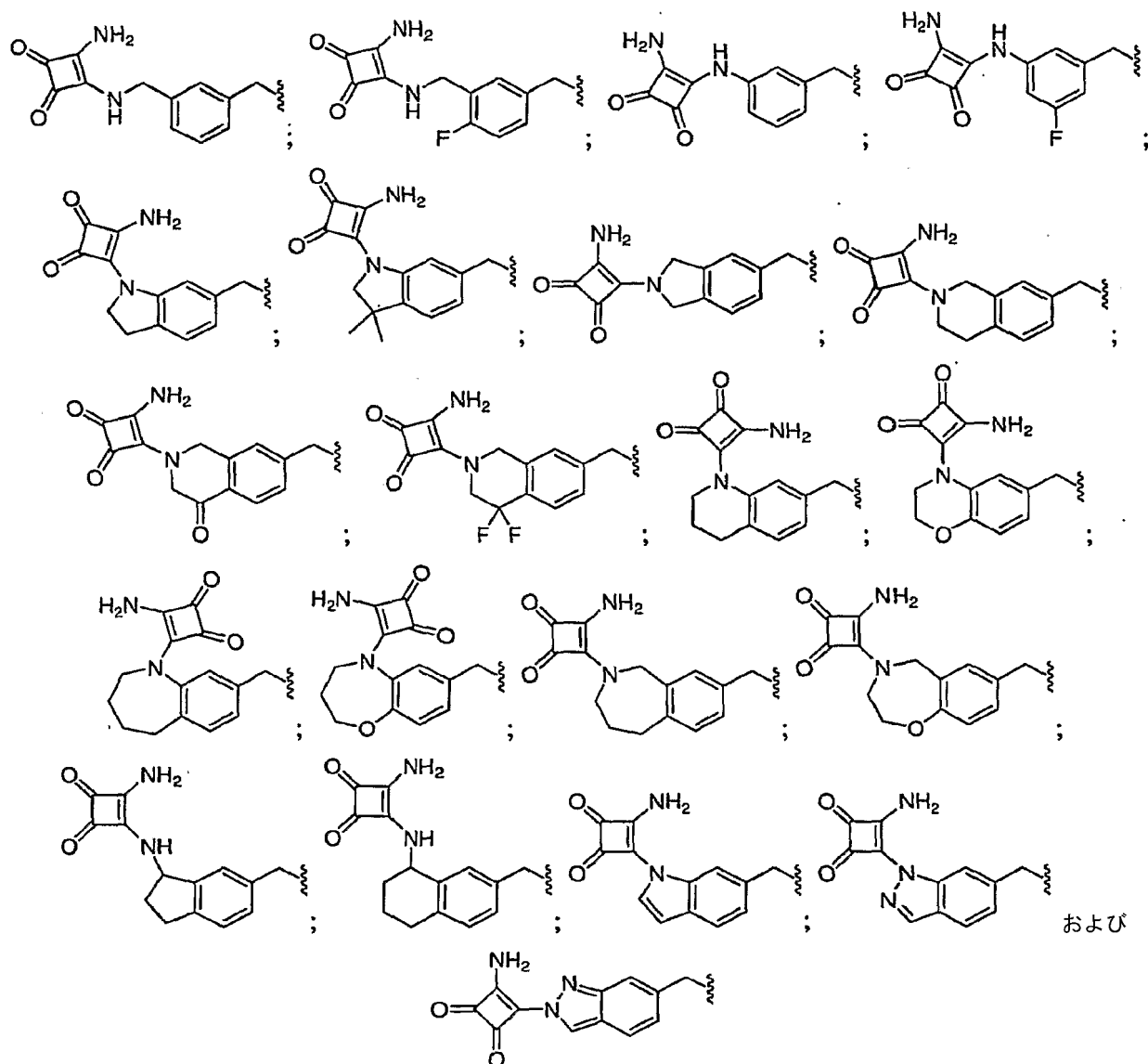
10

20

30

40

【化 105】



10

20

30

【0330】

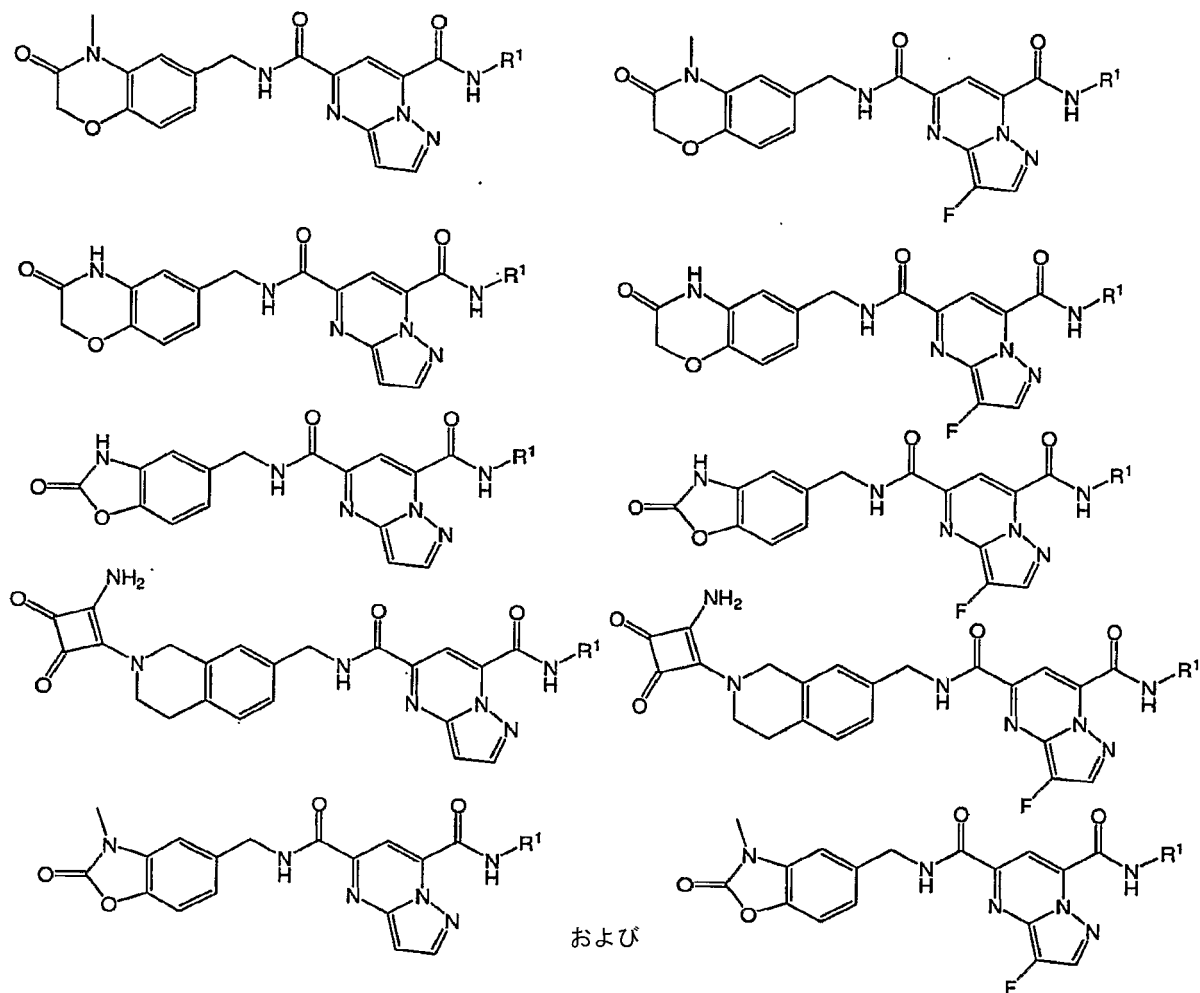
例えば、一部の実施形態において、群VI(a)および(b)の構造の R^1 は、本明細書で上記で定義の置換基群12から選択することができる。

【0331】

別の実施形態において、本発明は、下記のものから選択される化合物を提供する。

【0332】

【化 1 0 6】



10

20

式中、いずれの可変要素も、本明細書で上記で定義の通りである。

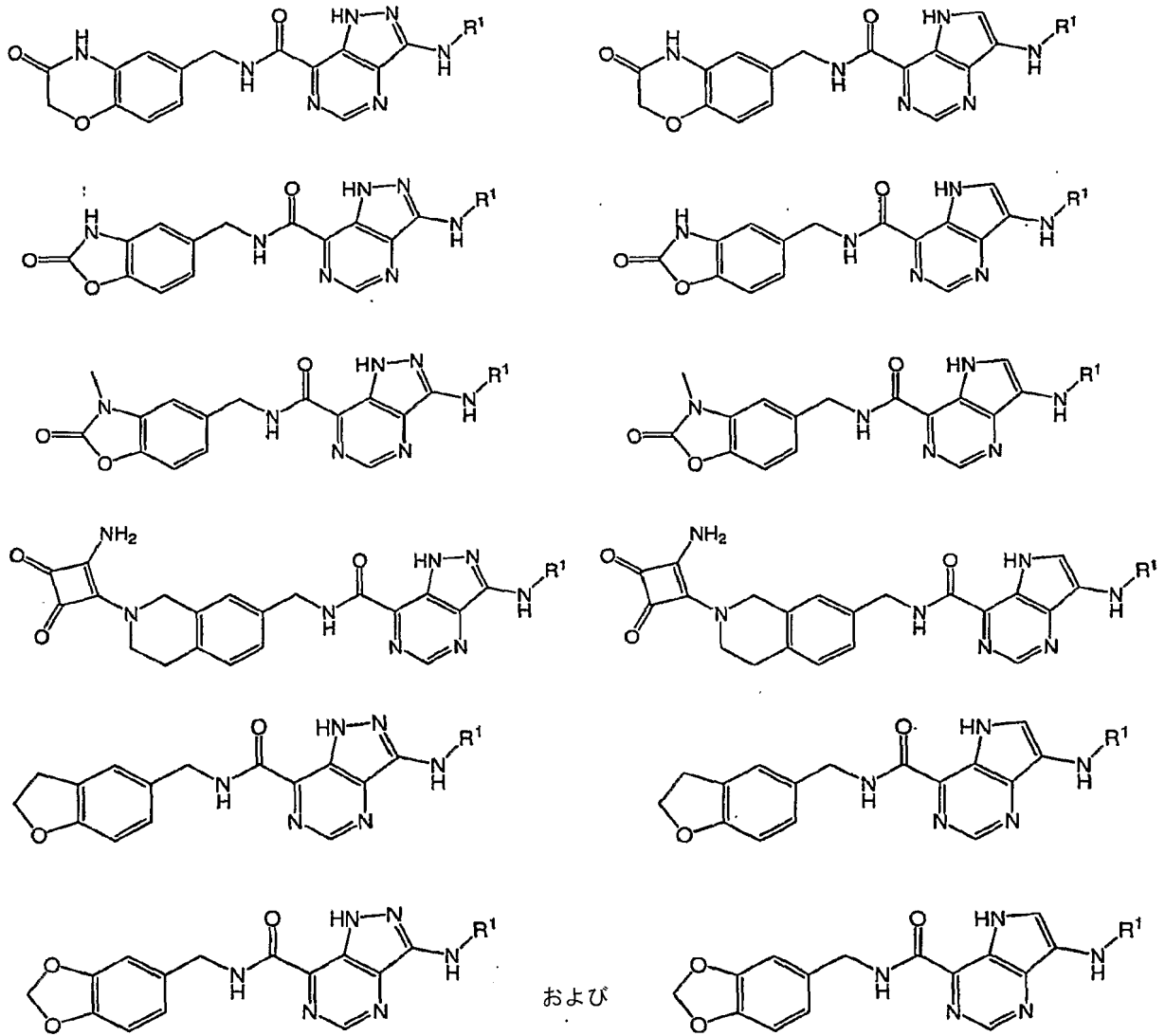
【 0 3 3 3】

30

さらに別の実施形態において、本発明は、下記のものから選択される化合物を提供する。

【 0 3 3 4】

【化 1 0 7】



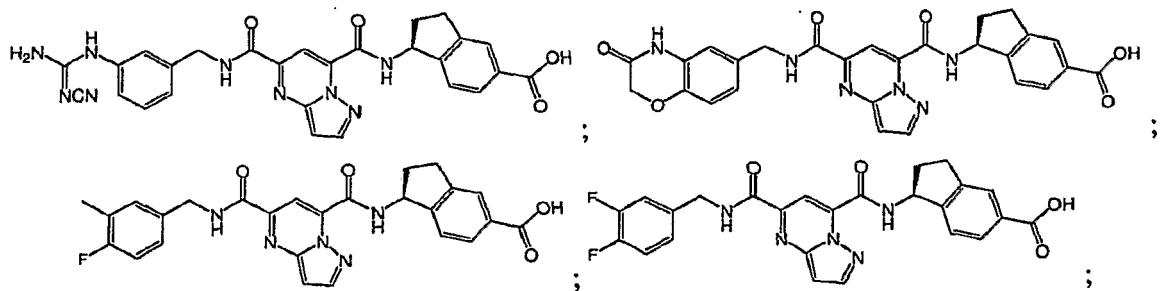
式中、いずれの可変要素も、本明細書で上記で定義の通りである。

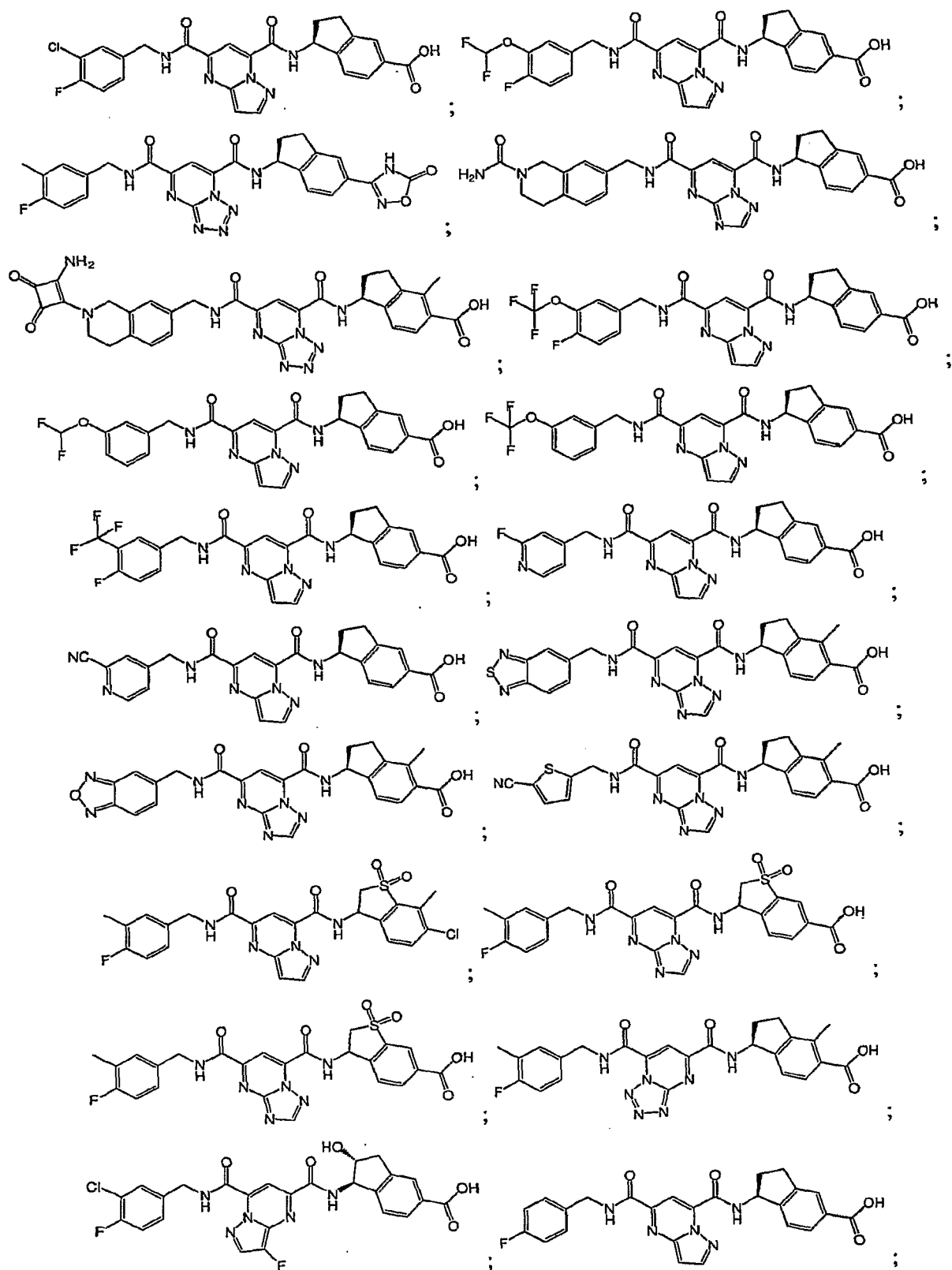
【 0 3 3 5】

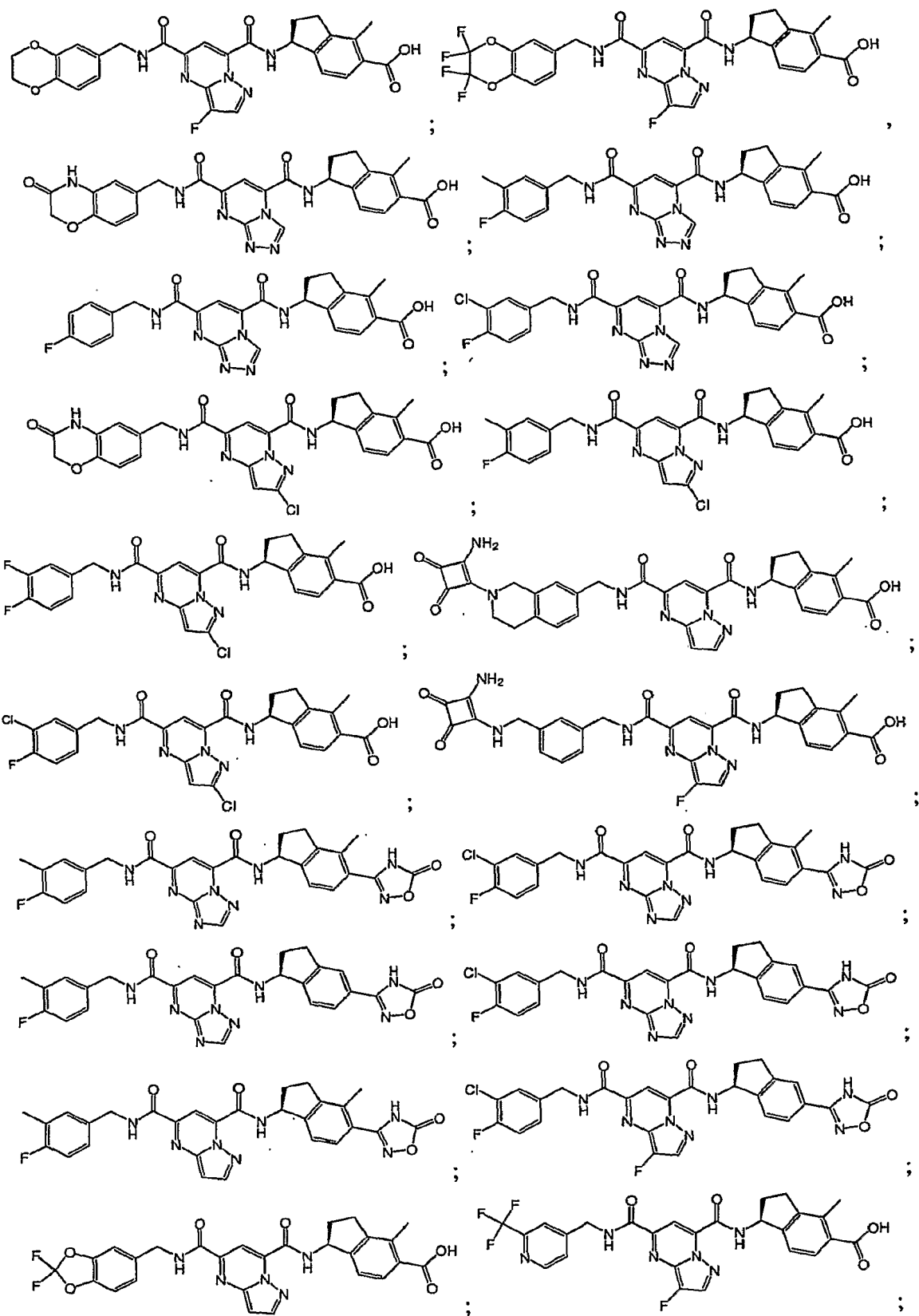
さらに別の実施形態において、本発明は、

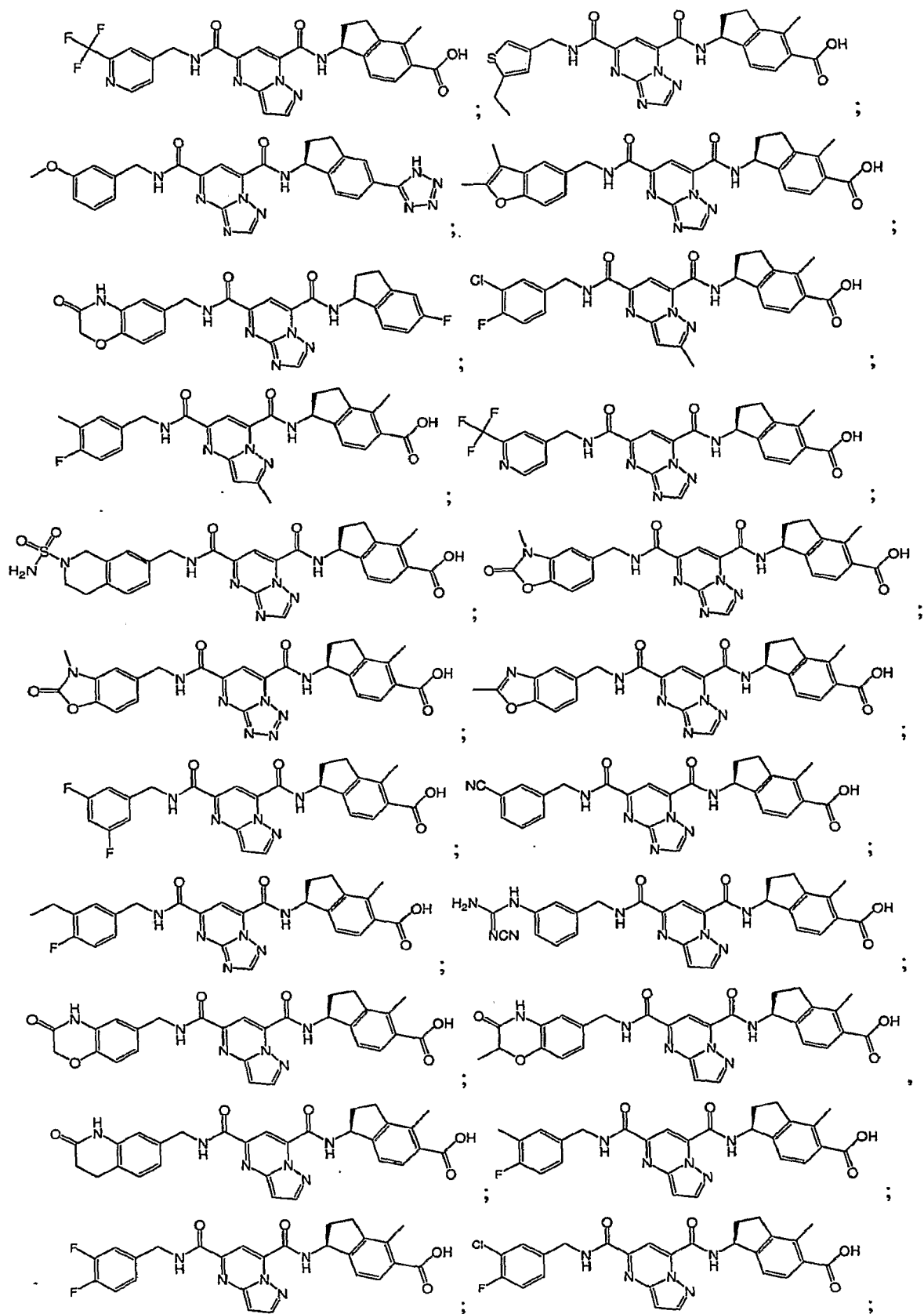
【 0 3 3 6】

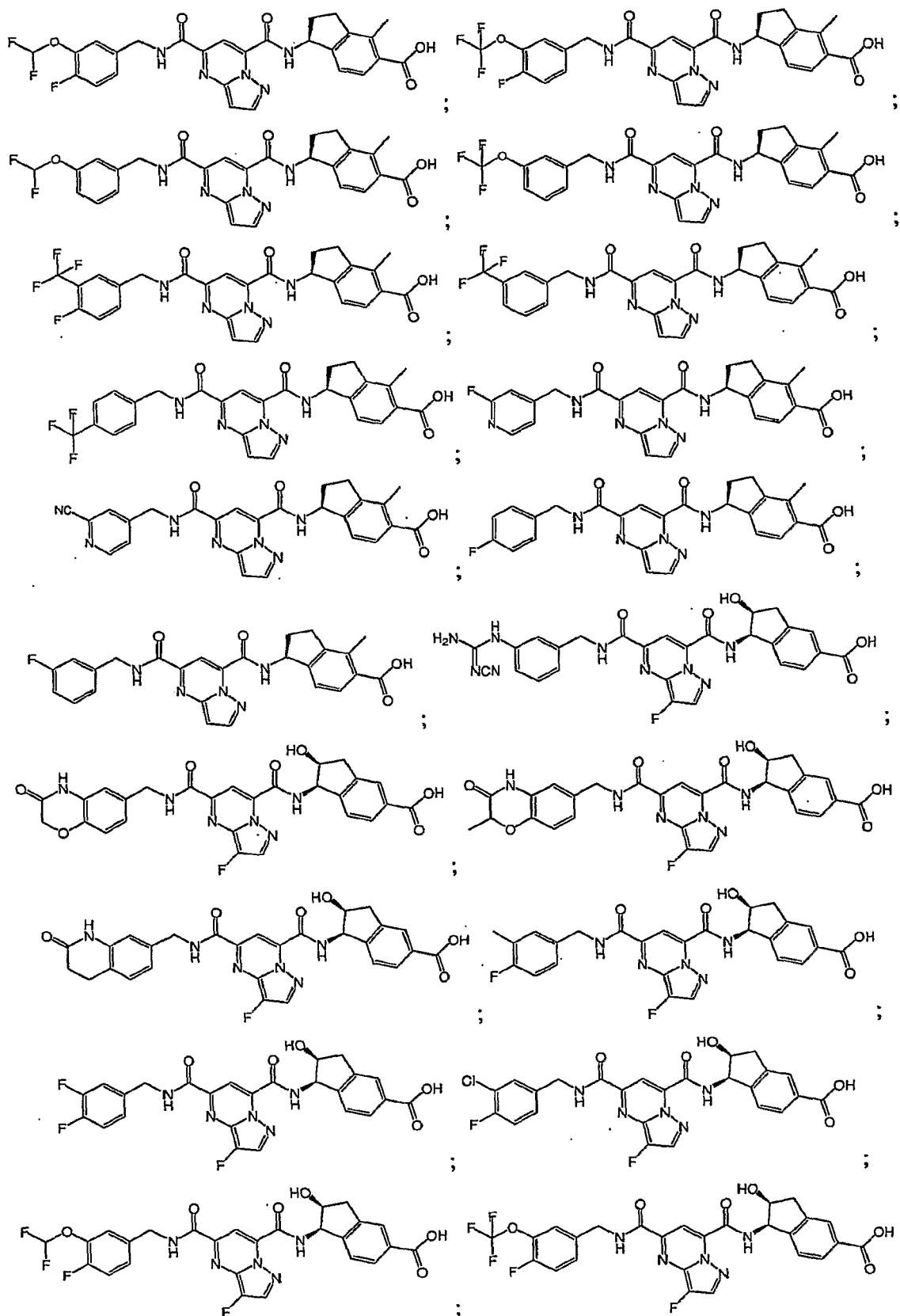
【化 1 0 8】

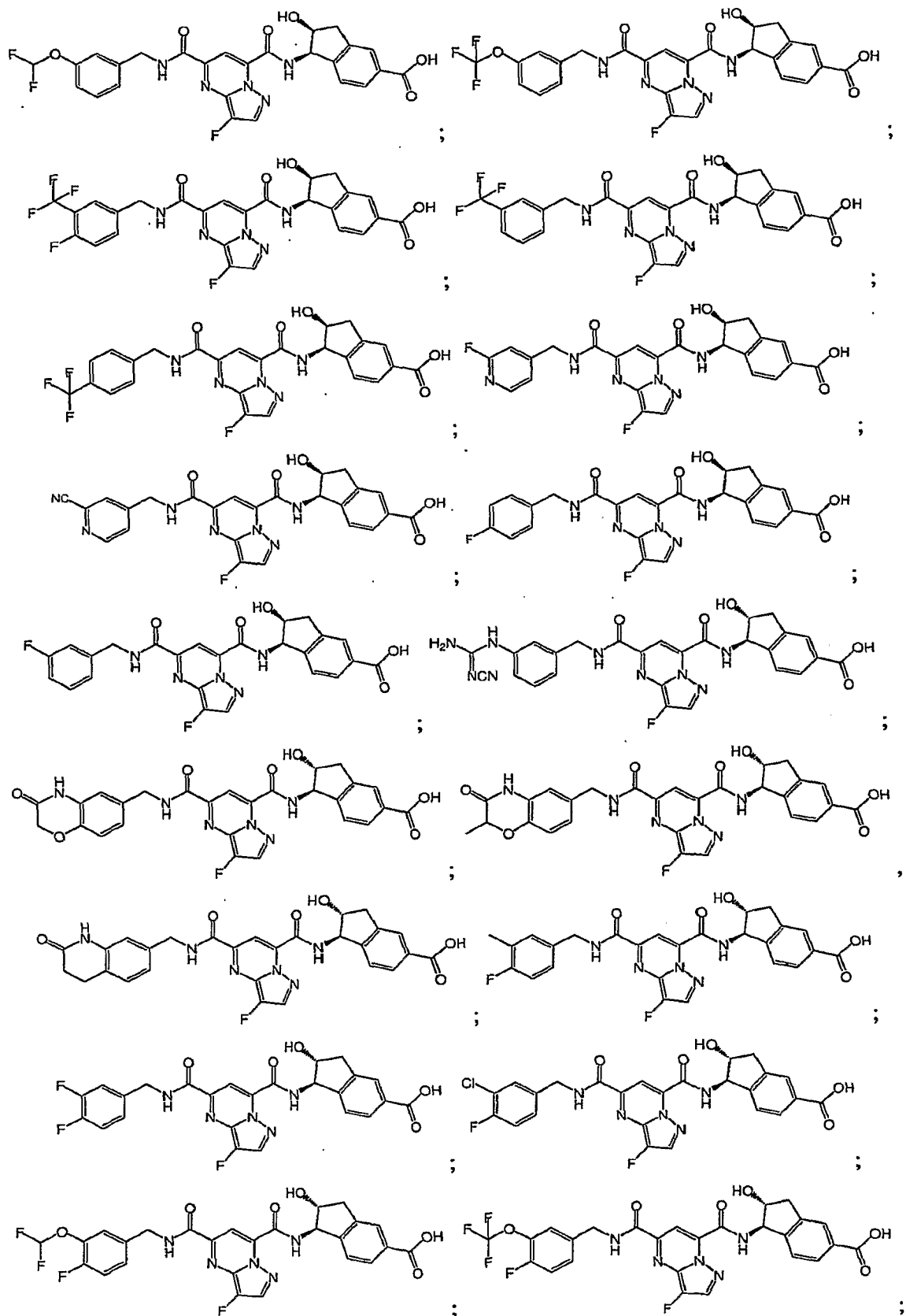


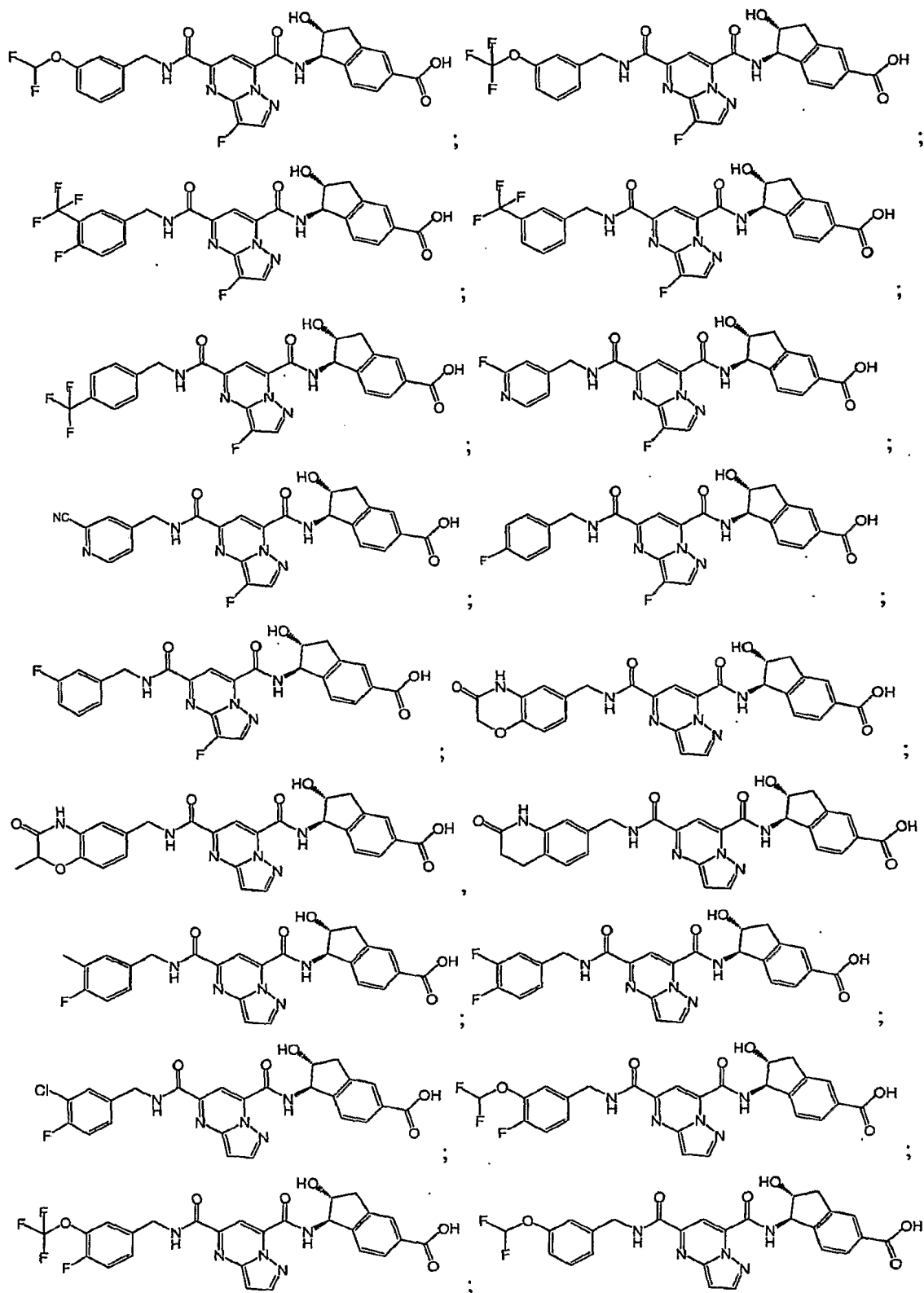


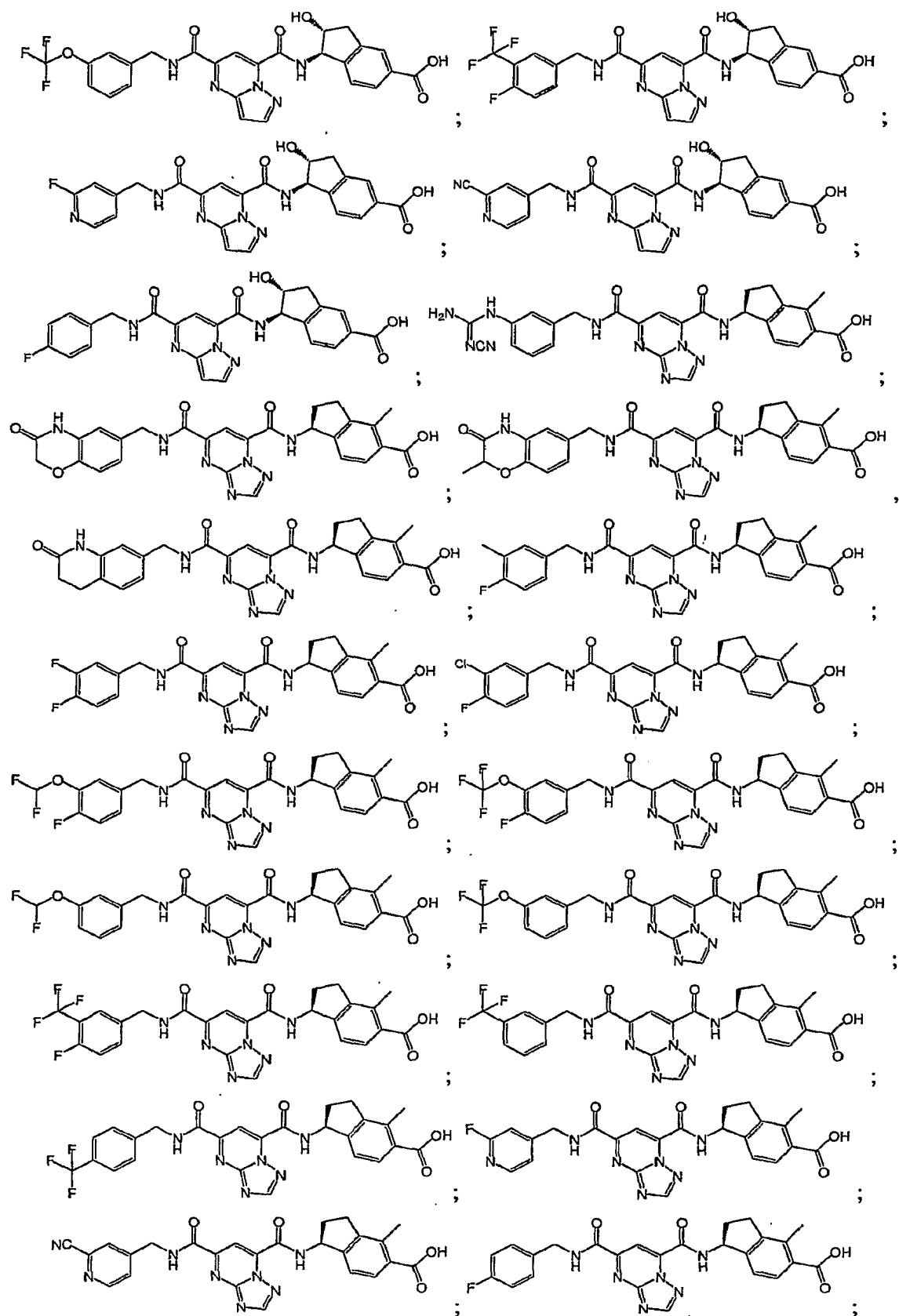










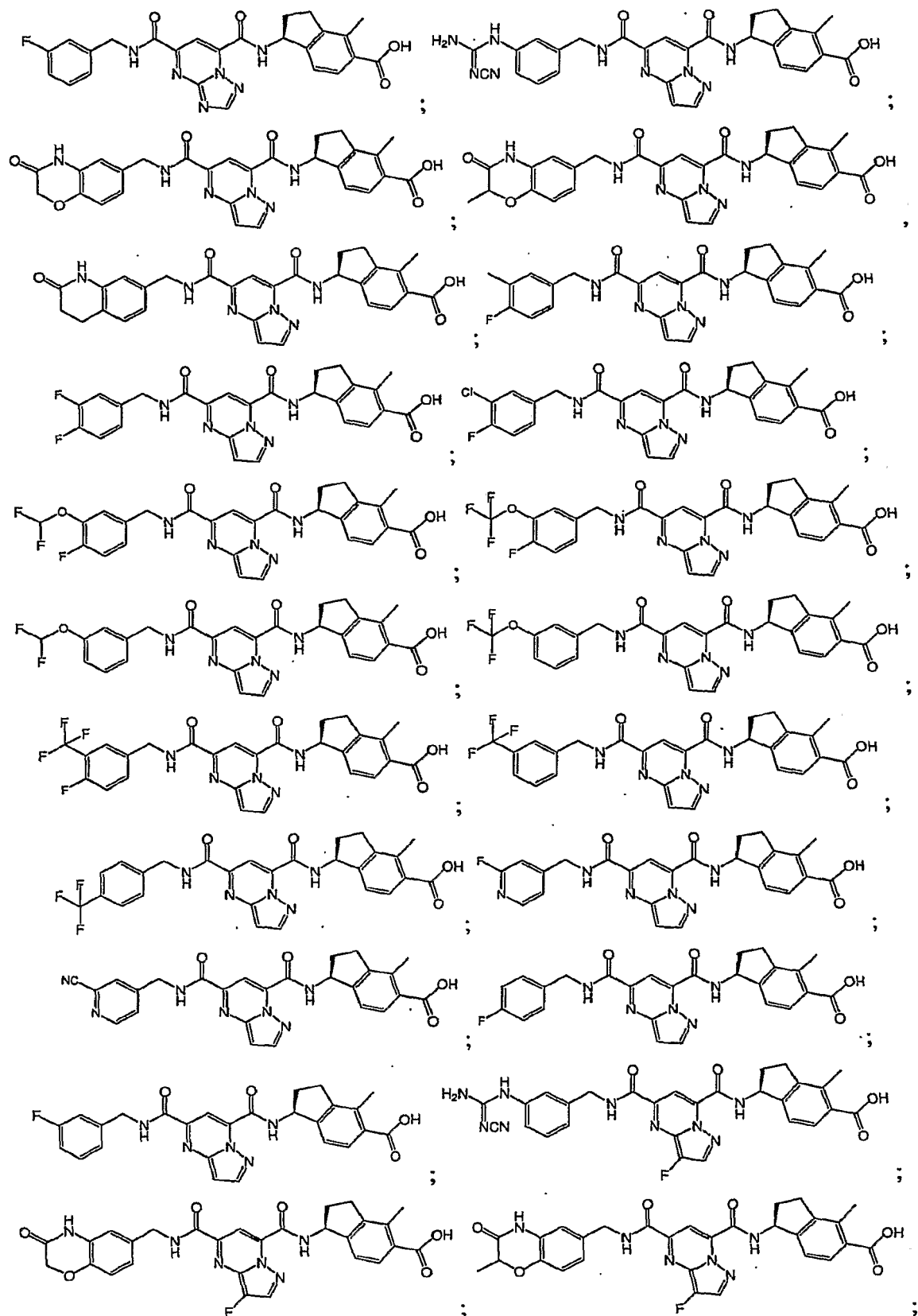


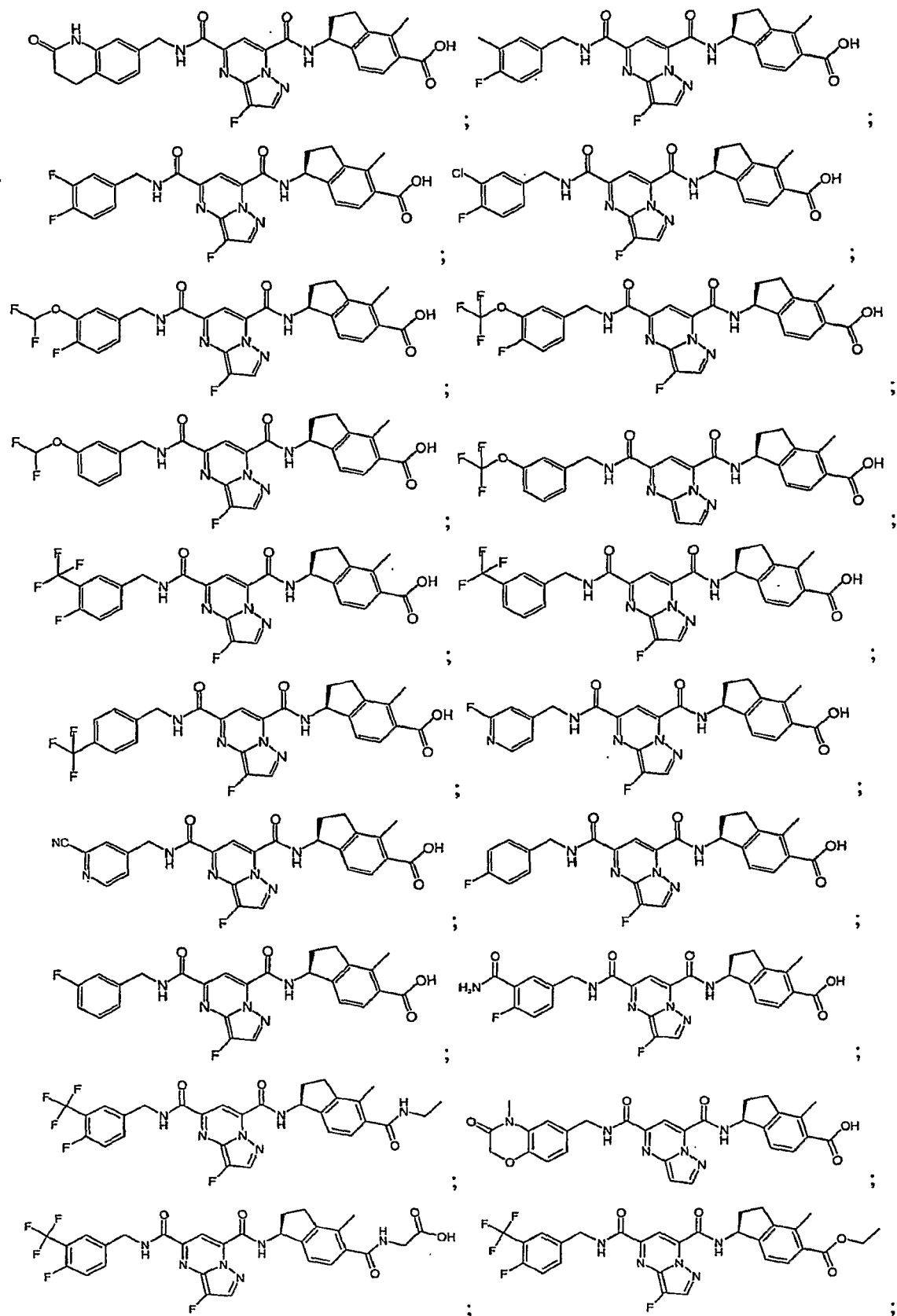
10

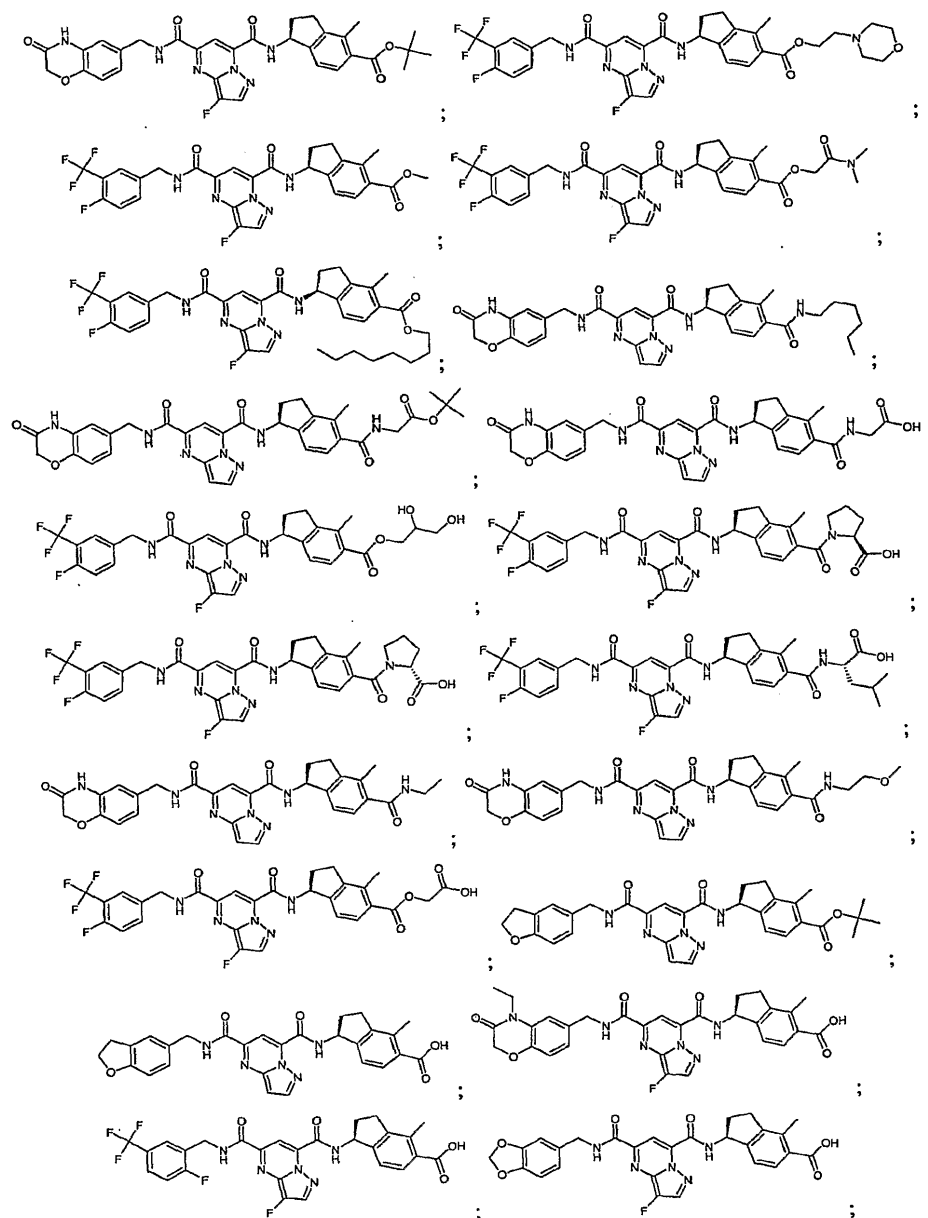
20

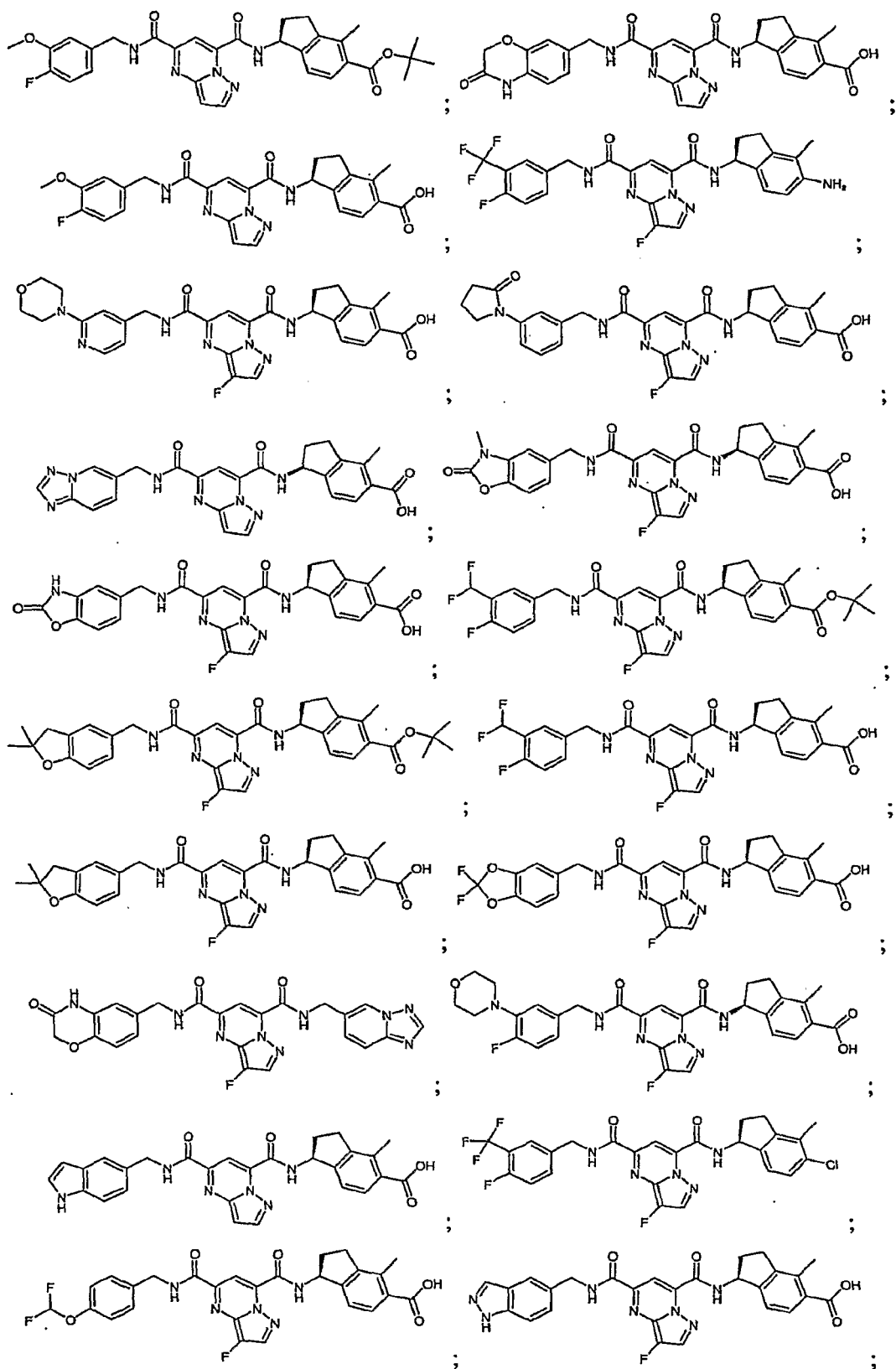
30

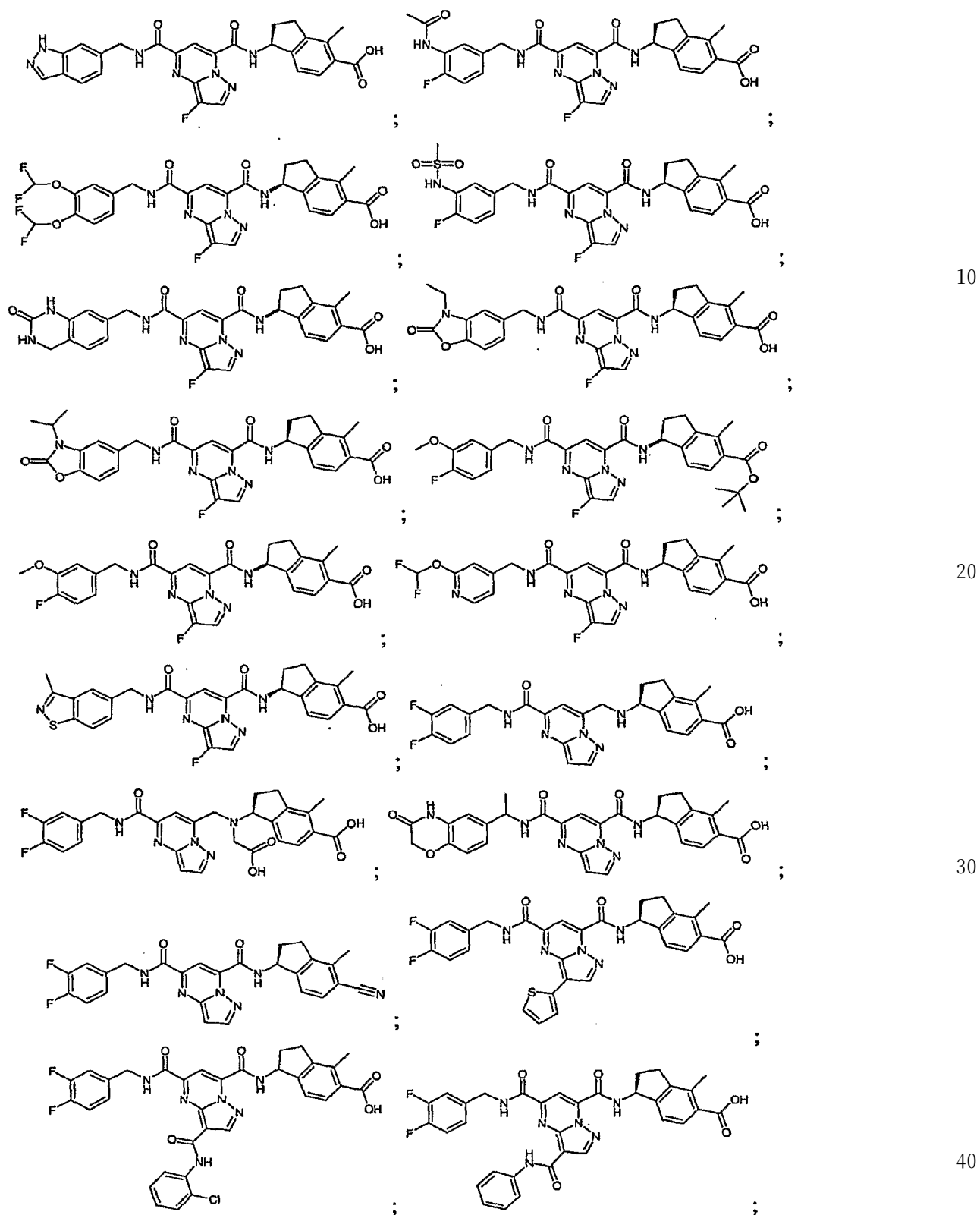
40

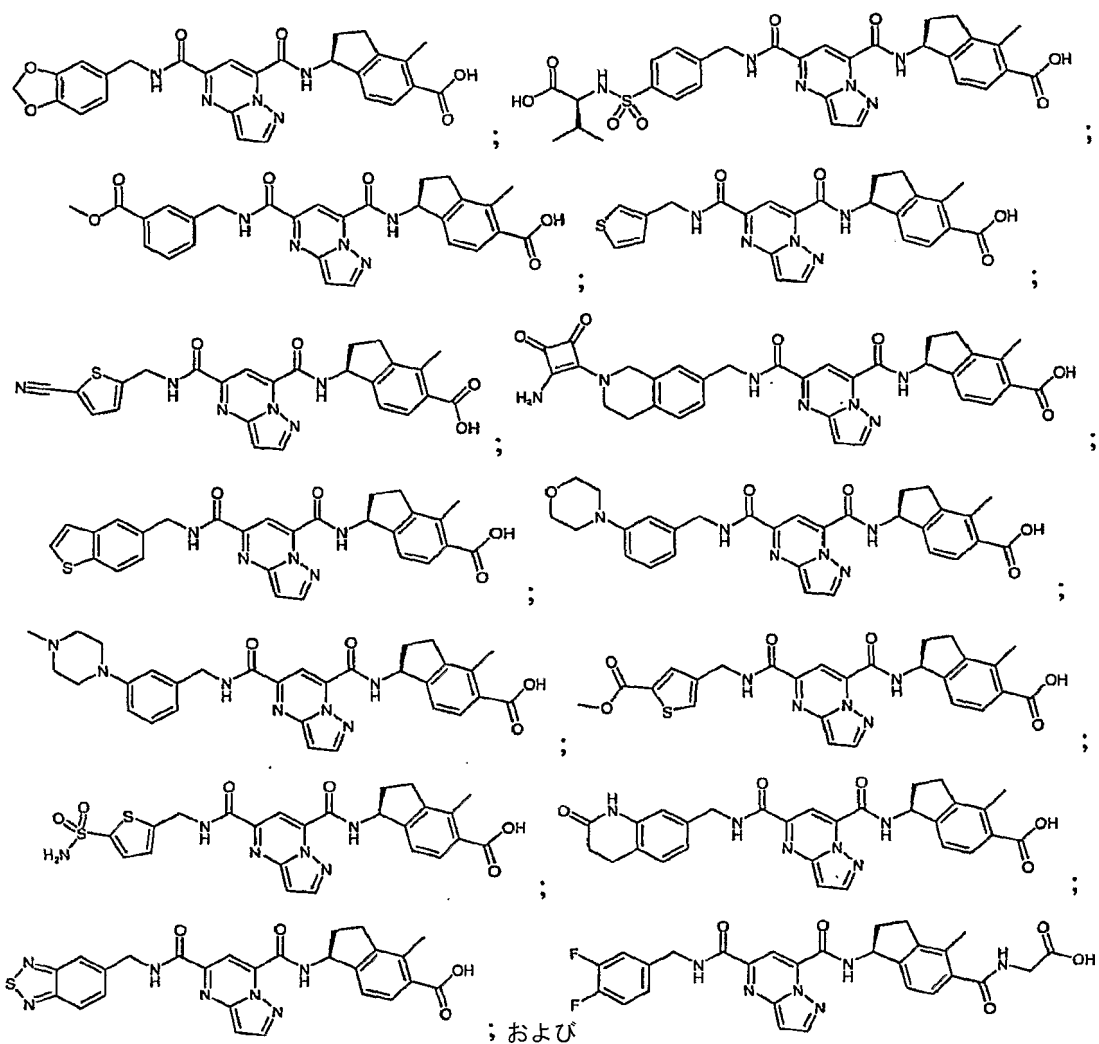












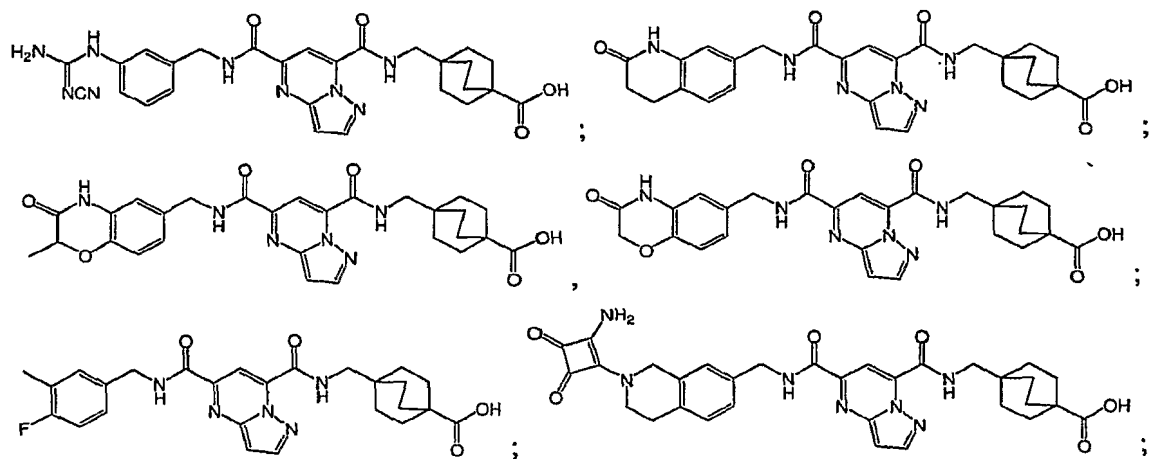
から選択される化合物またはその製薬上許容される塩を提供する。

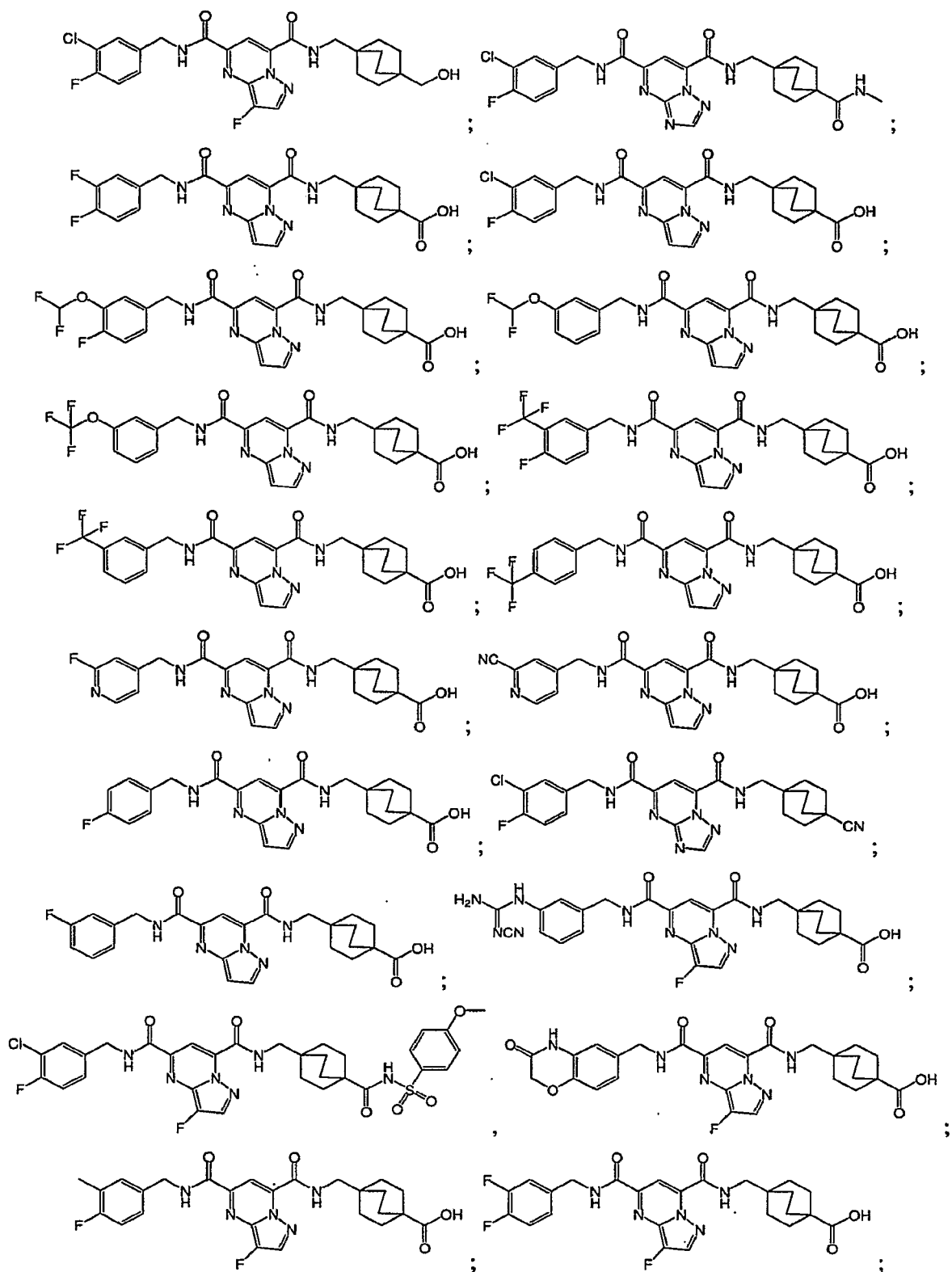
【0337】

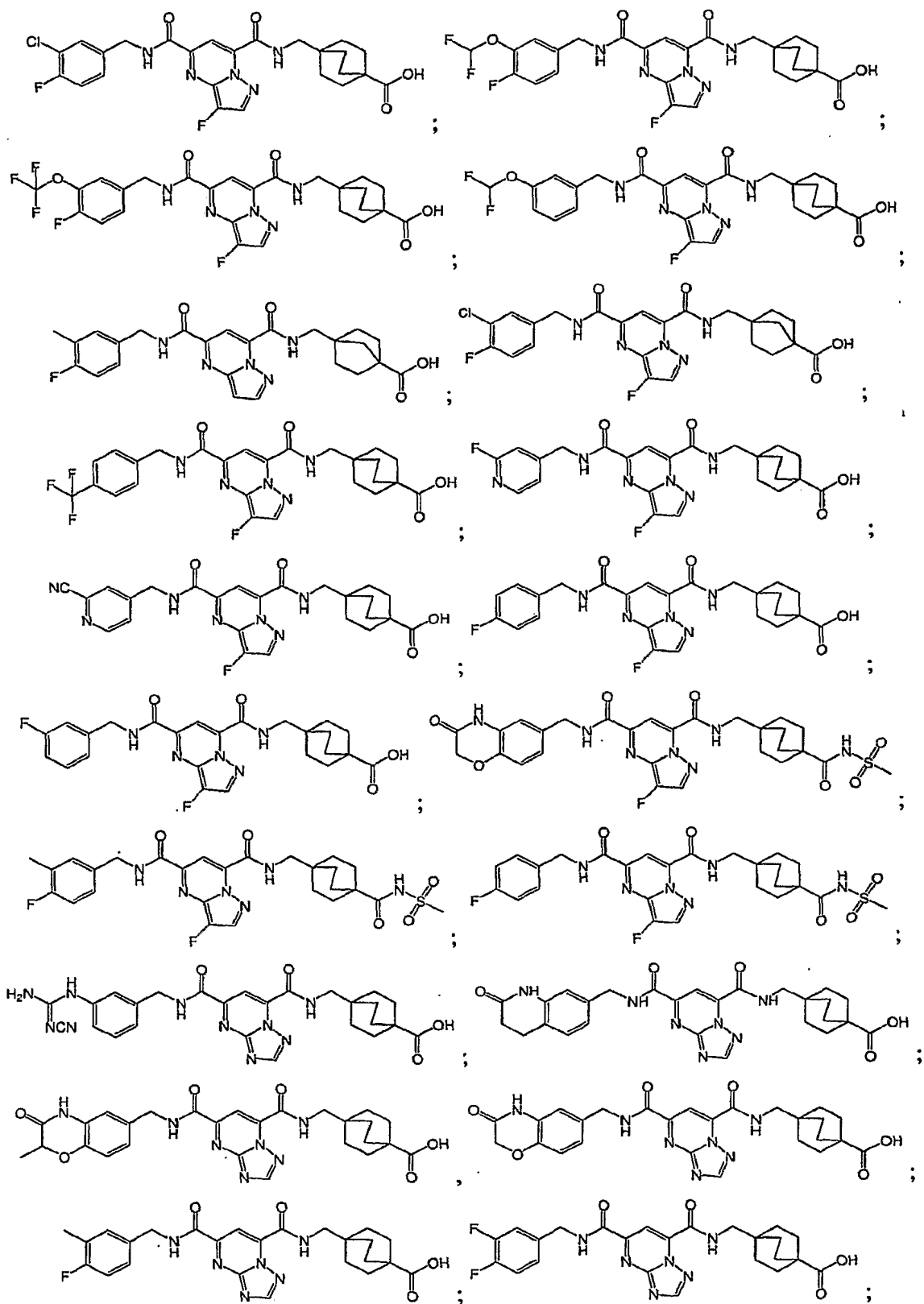
さらに別の実施形態において、本発明は、

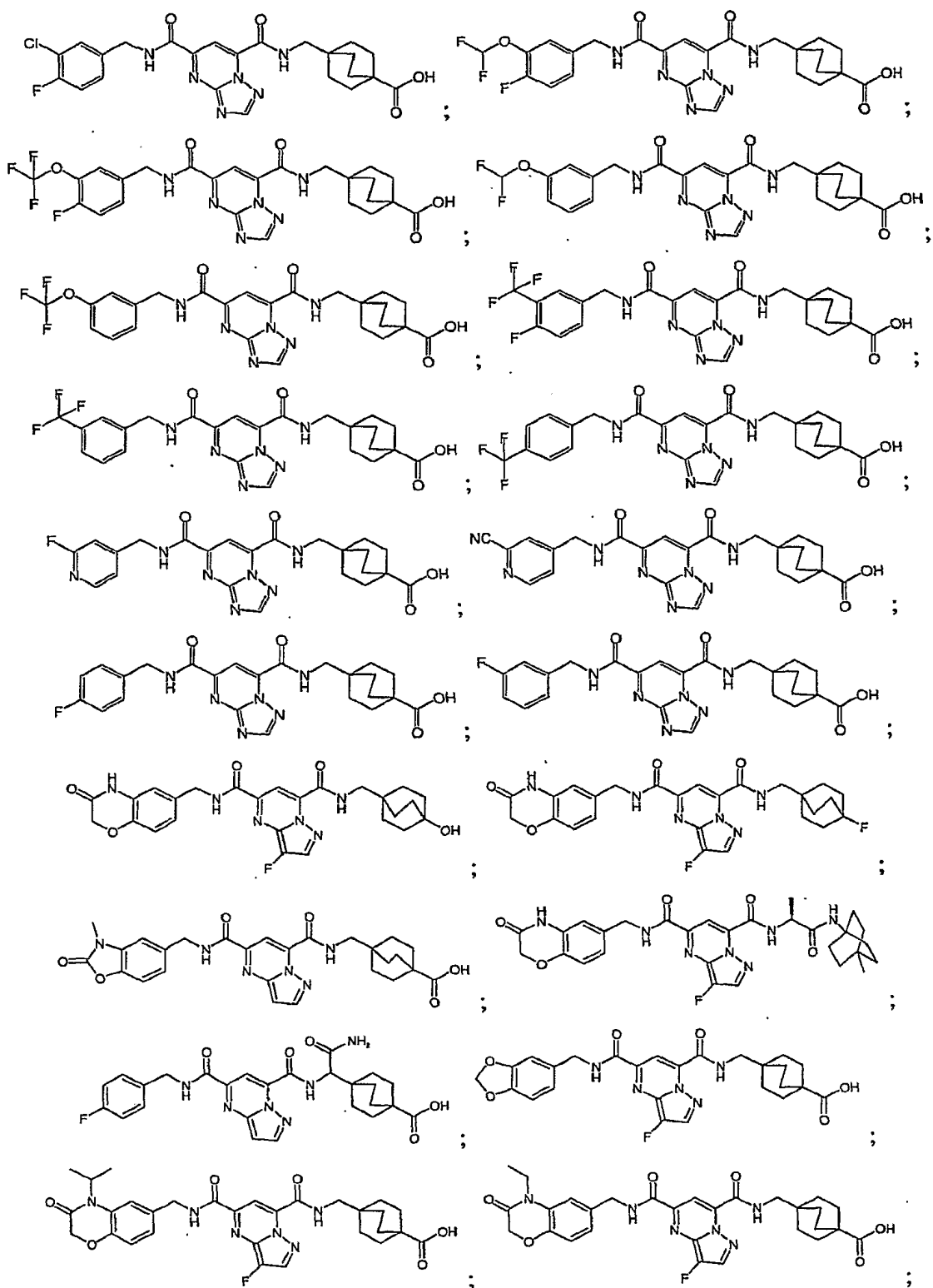
【0338】

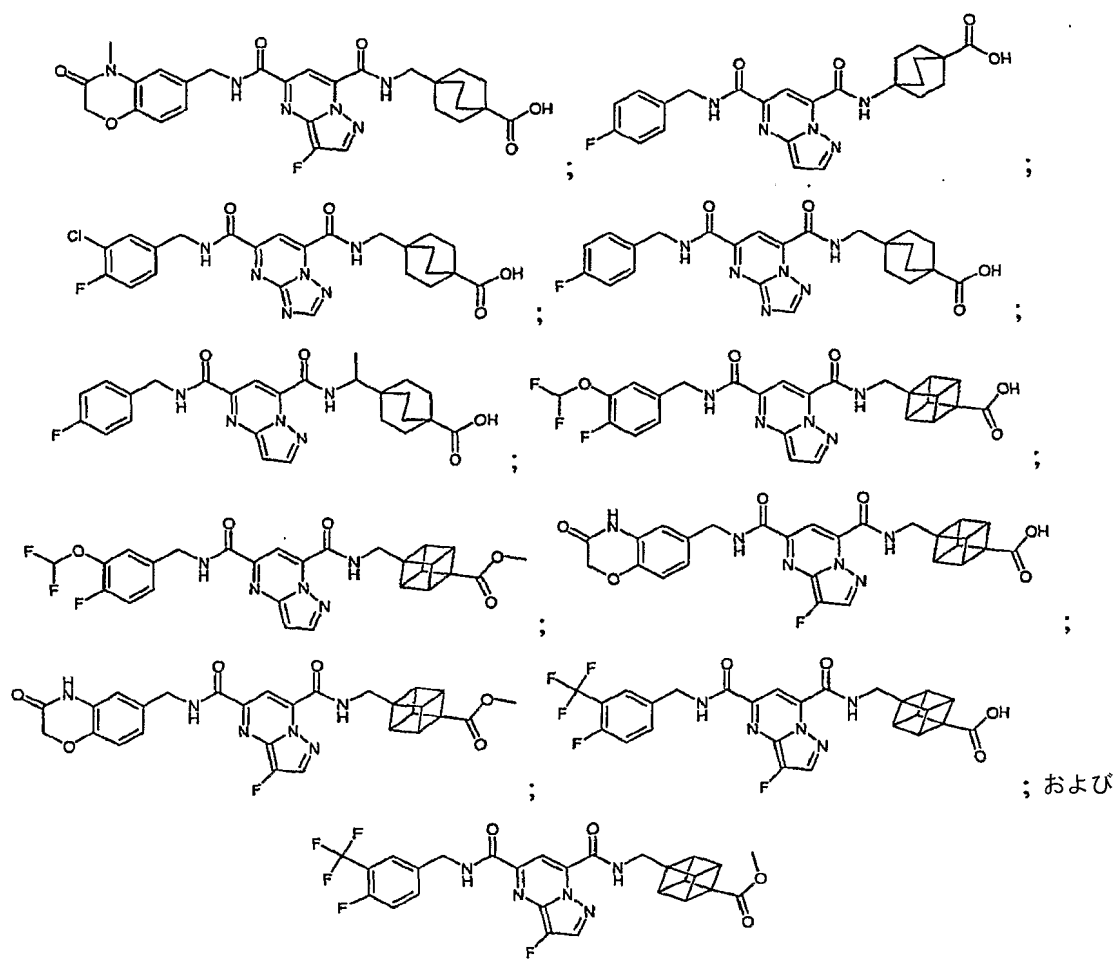
【化109】











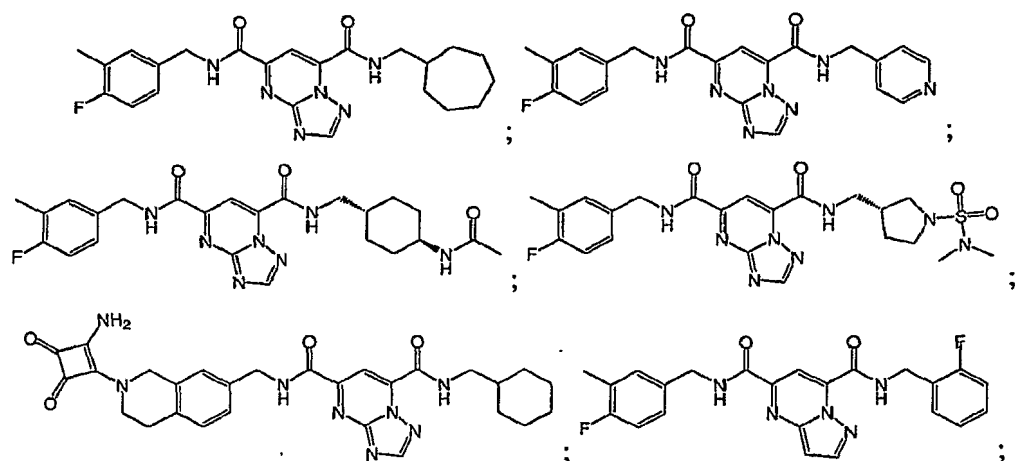
から選択される化合物またはその製薬上許容される塩を提供する。

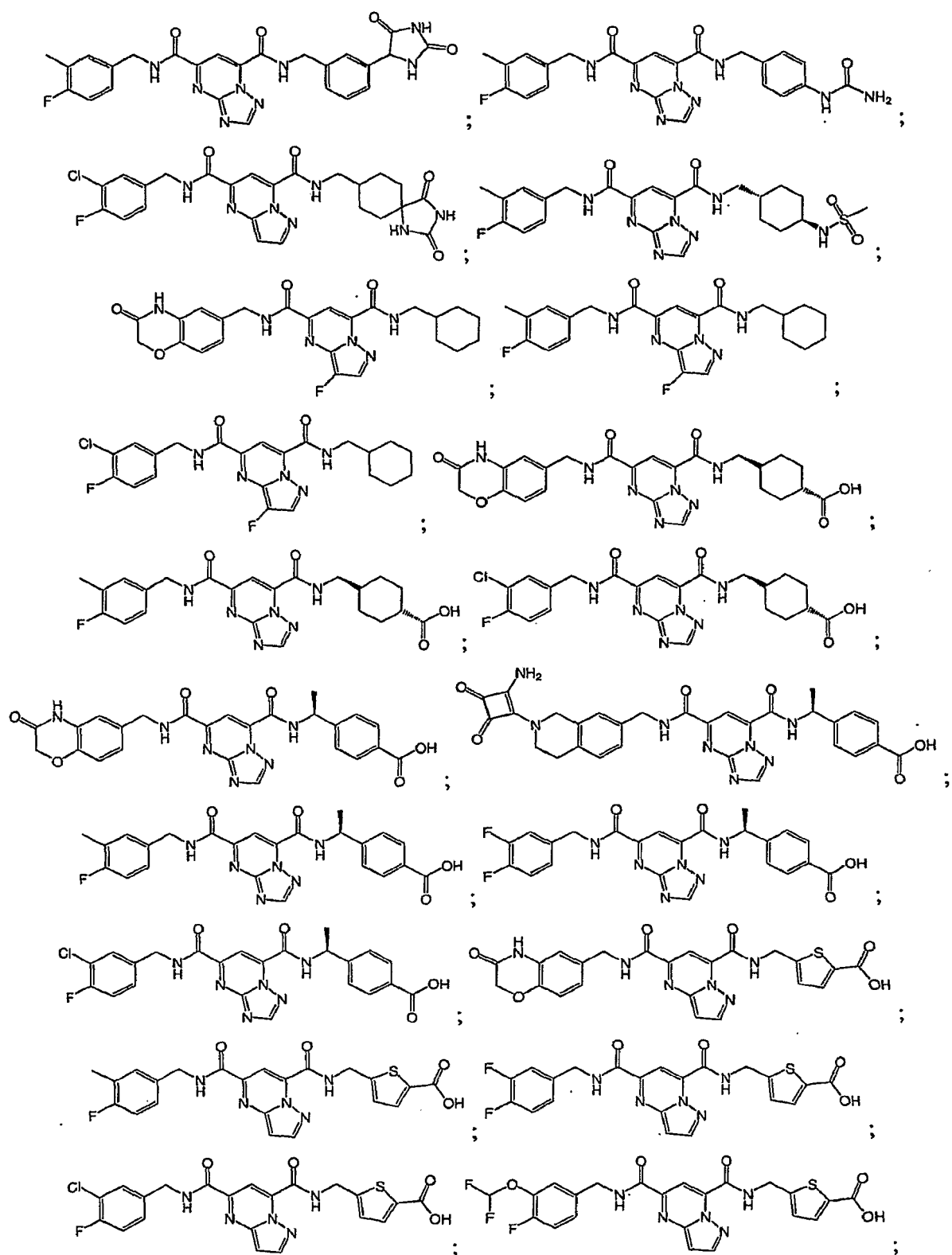
【 0 3 3 9 】

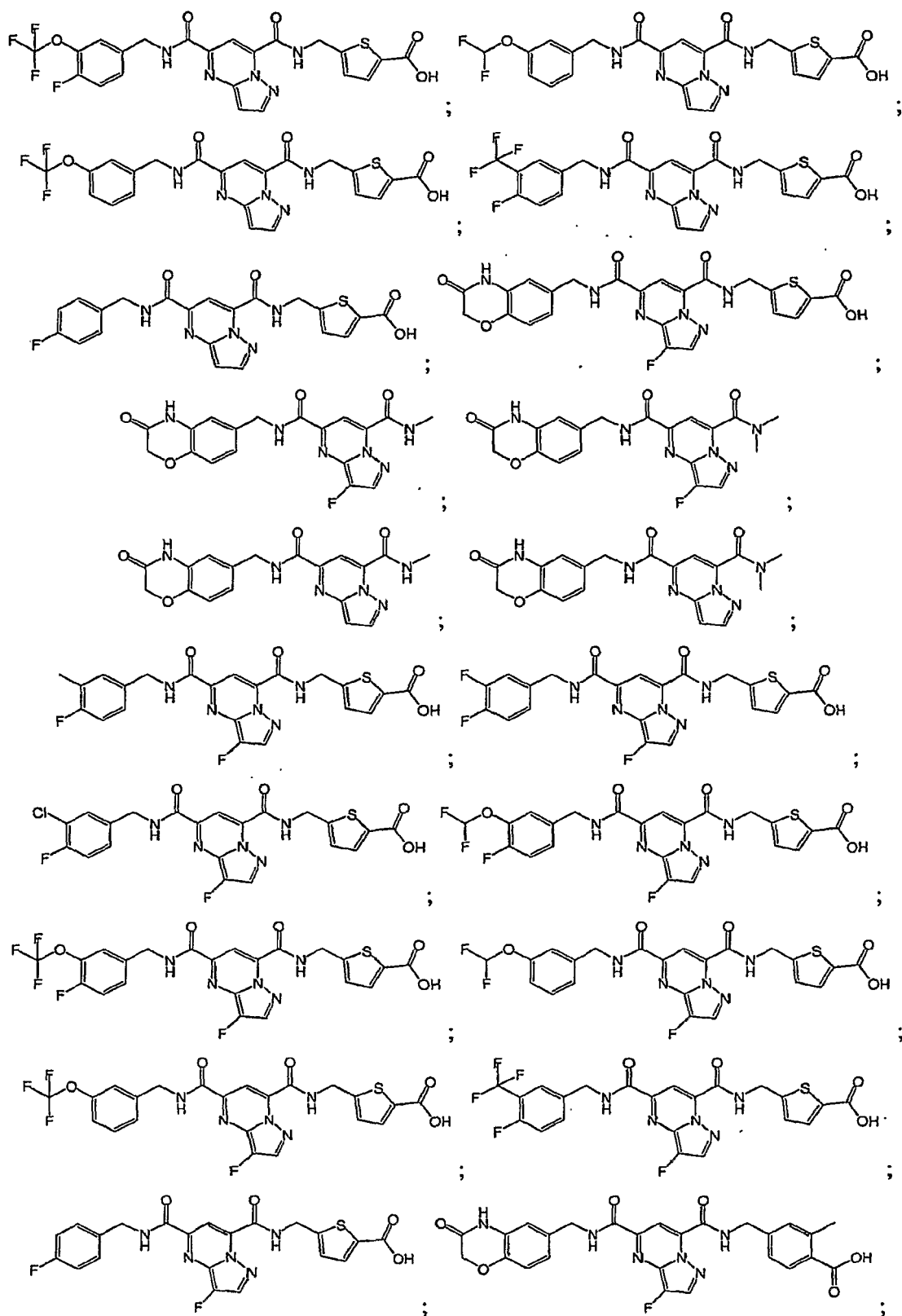
さらに別の実施形態において、本発明は、

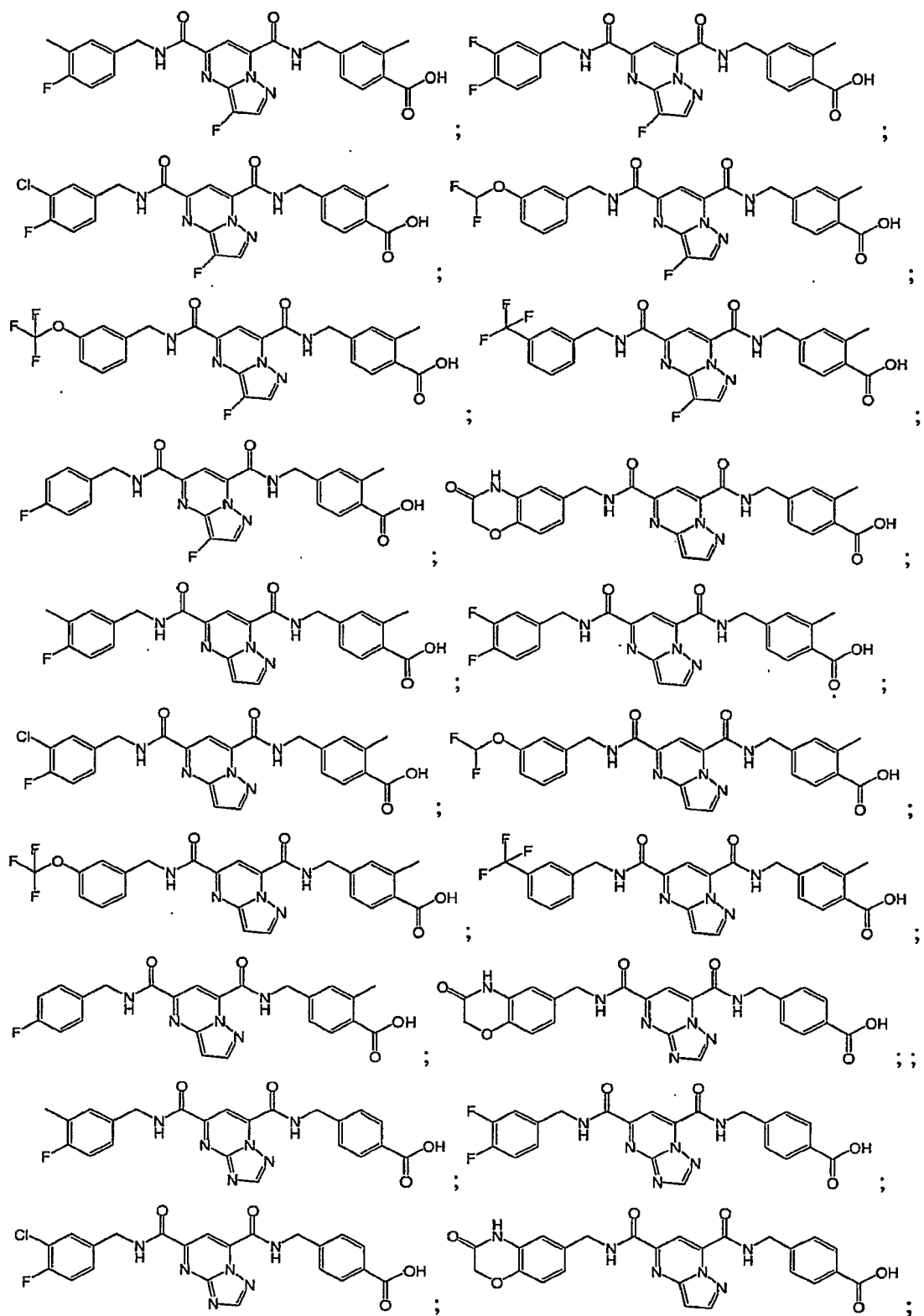
【 0 3 4 0 】

【化 1 1 0】







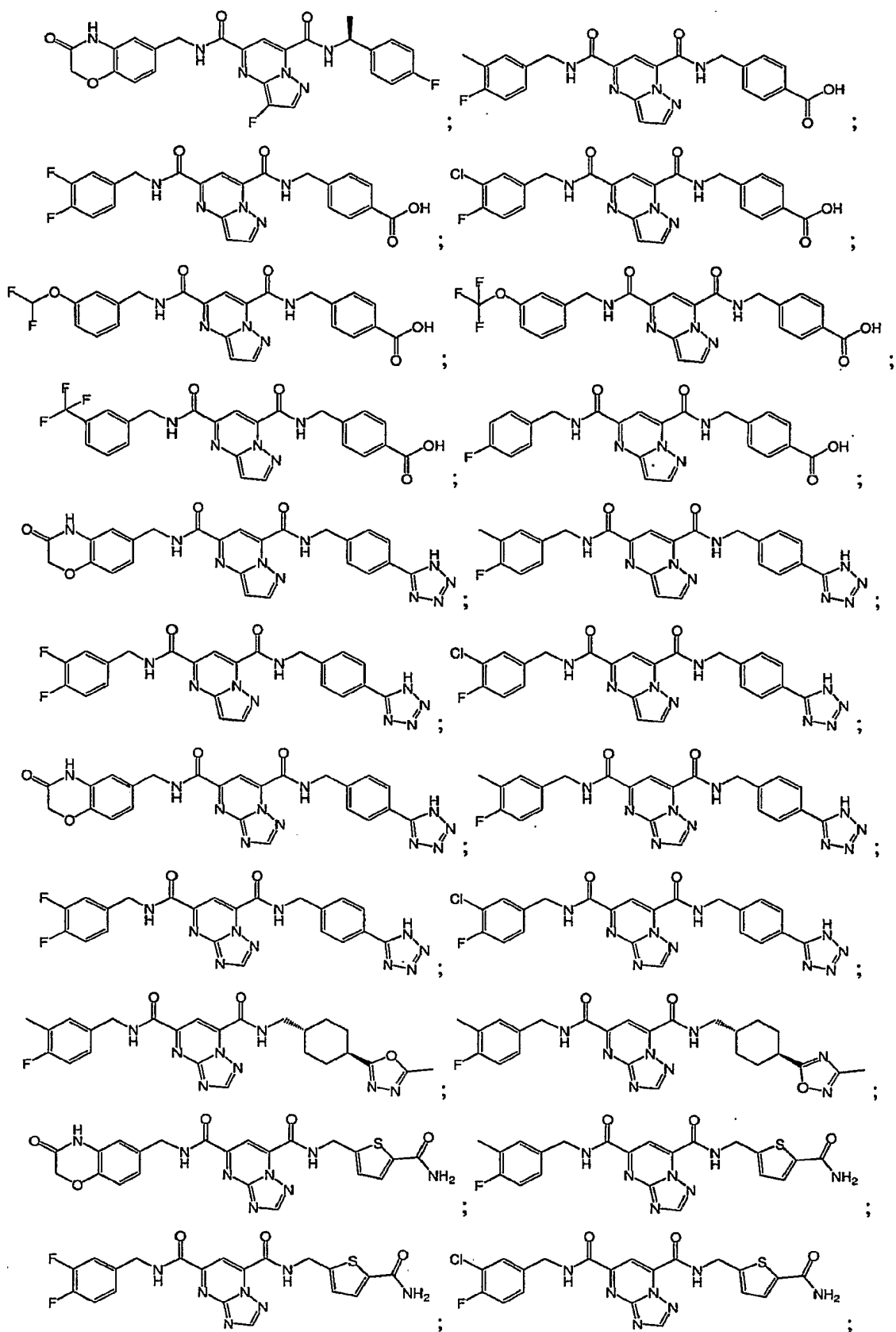


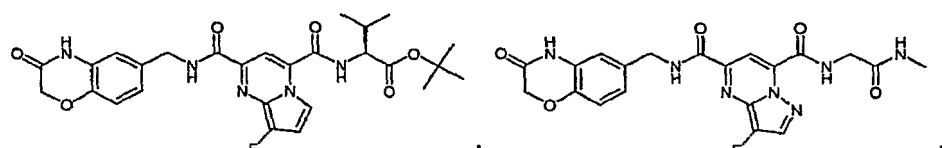
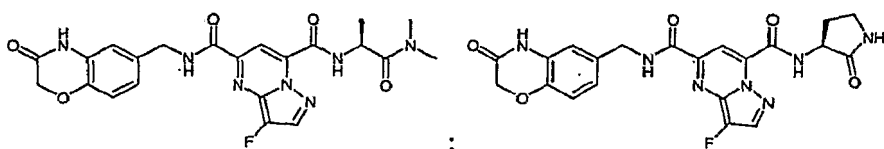
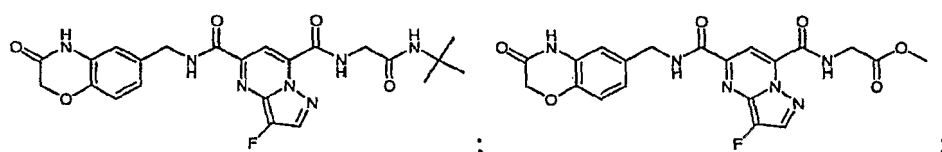
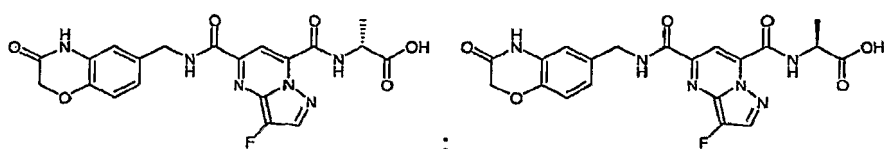
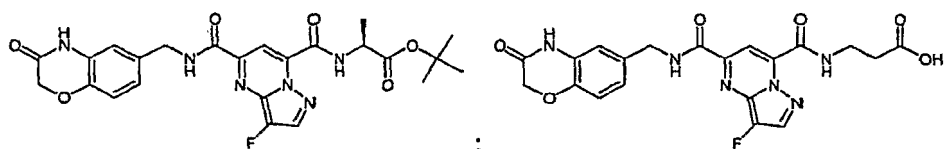
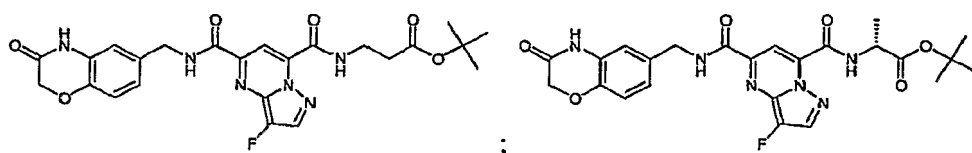
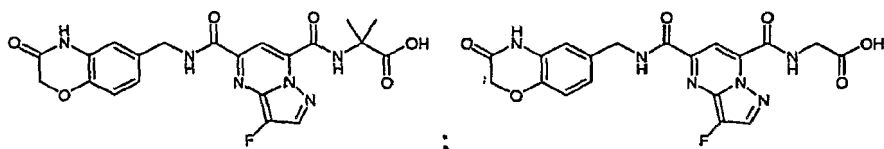
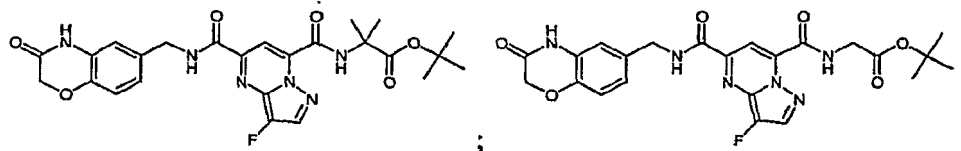
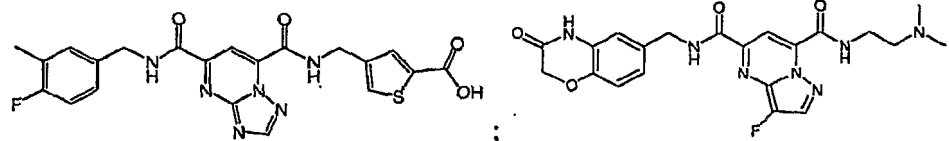
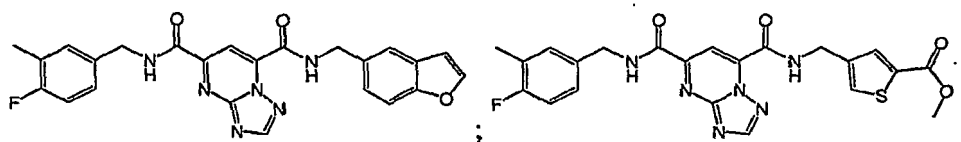
10

20

30

40



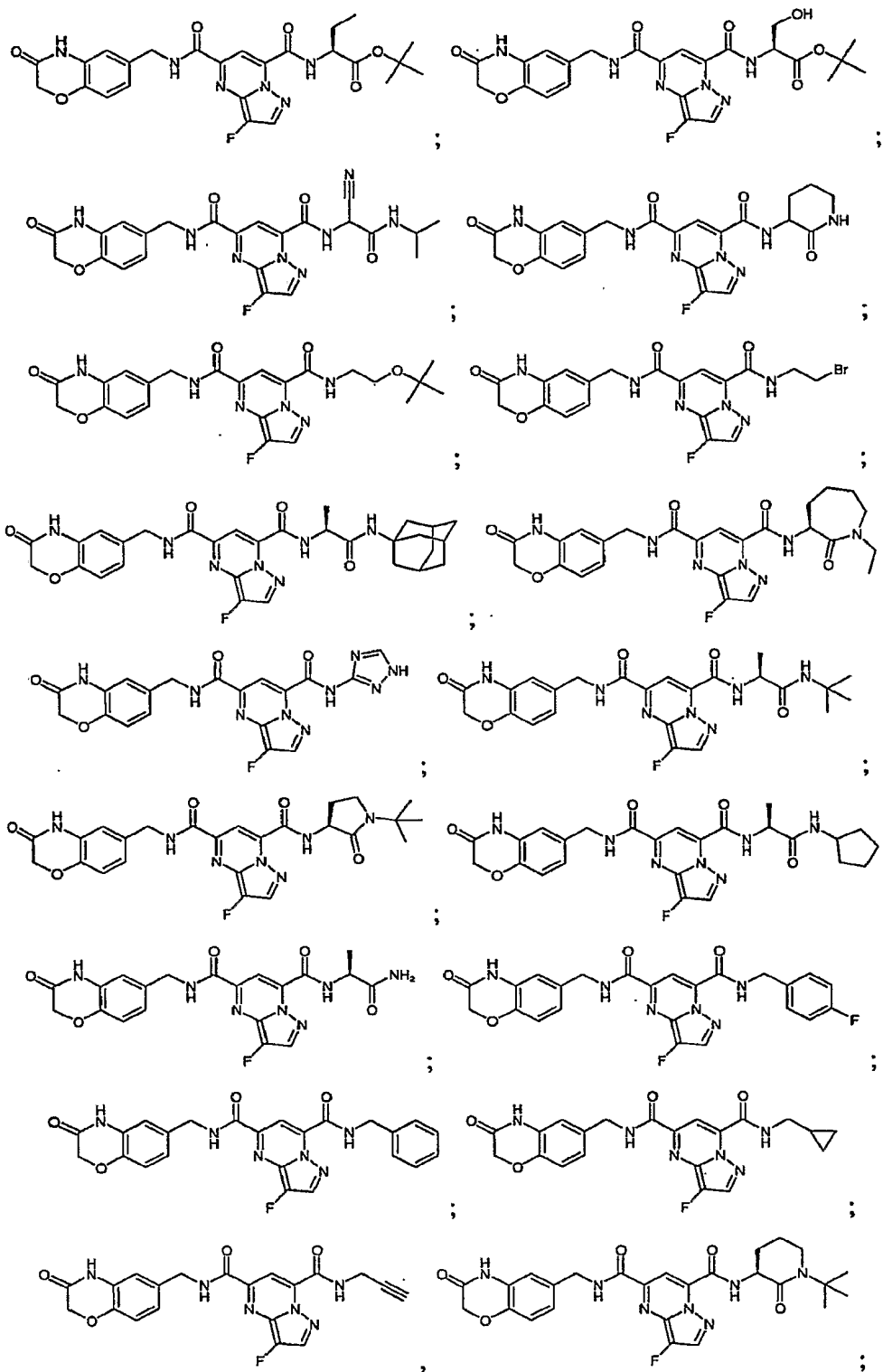


10

20

30

40

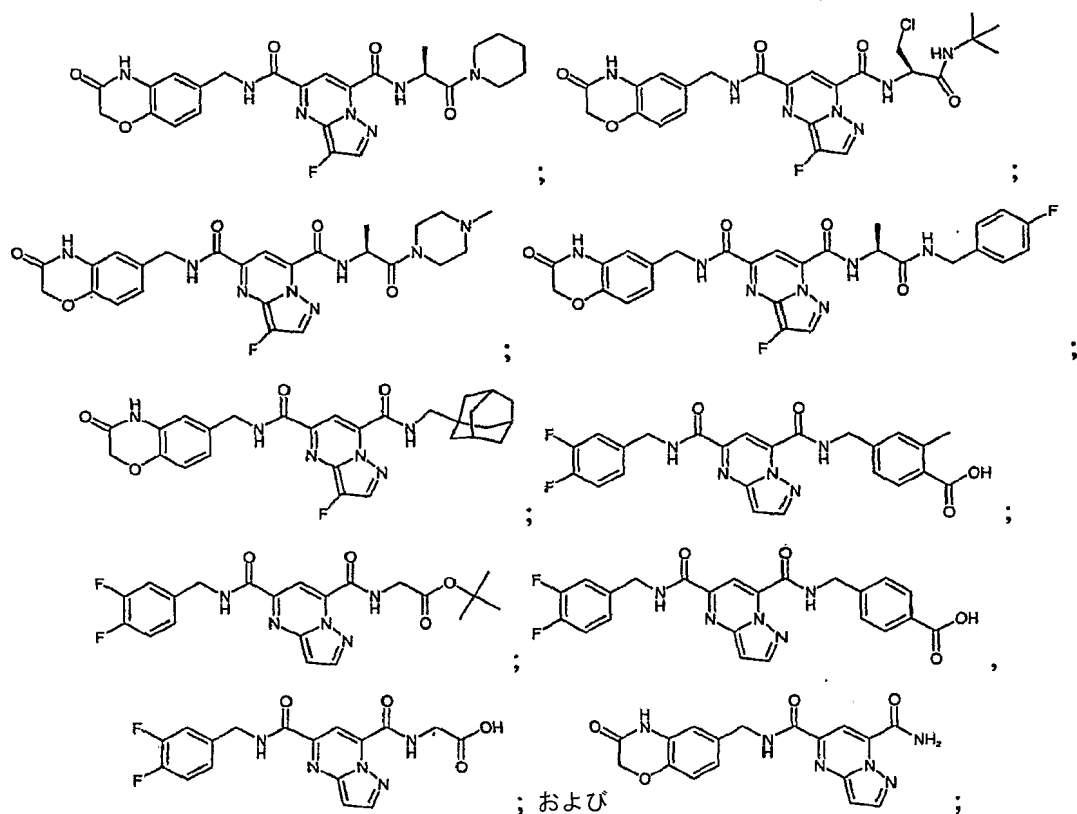


10

20

30

40



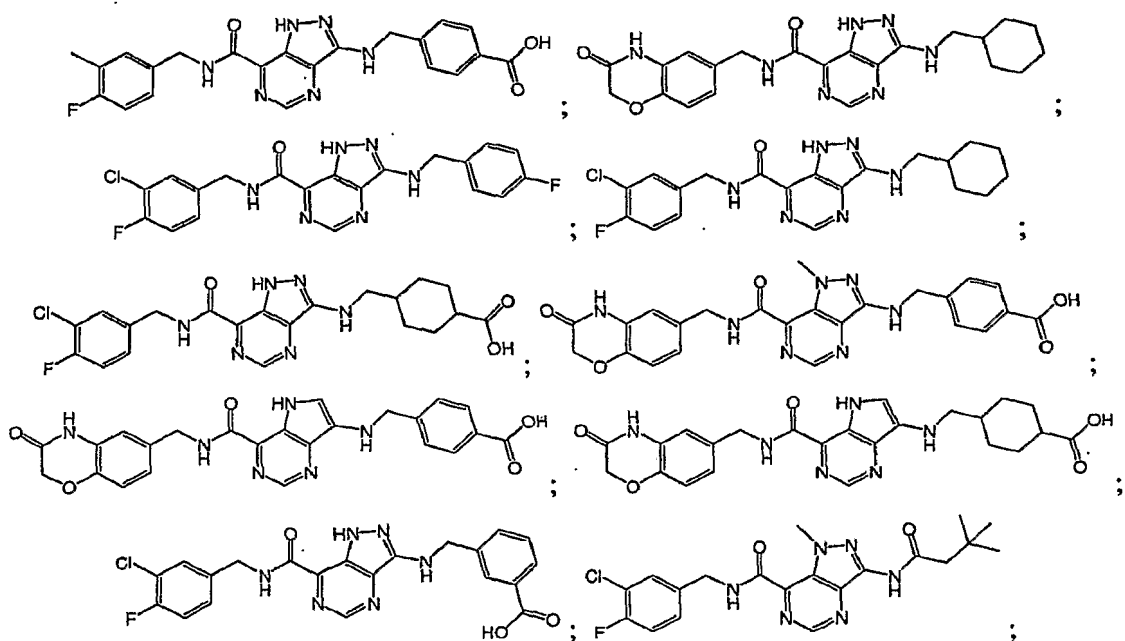
から選択される化合物またはその製薬上許容される塩を提供する。

【0341】

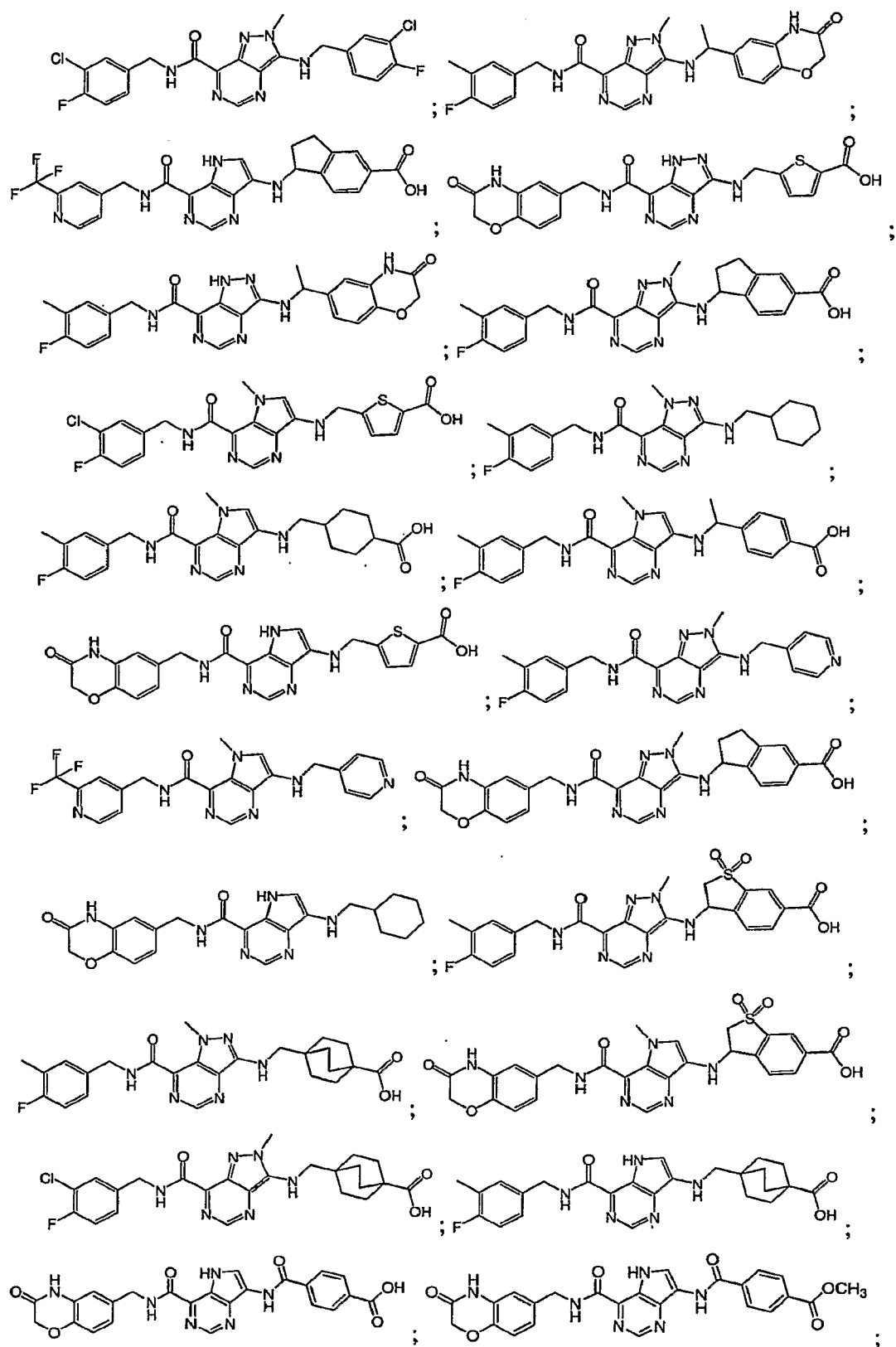
さらに別の実施形態において、本発明は、

【0342】

【化111】





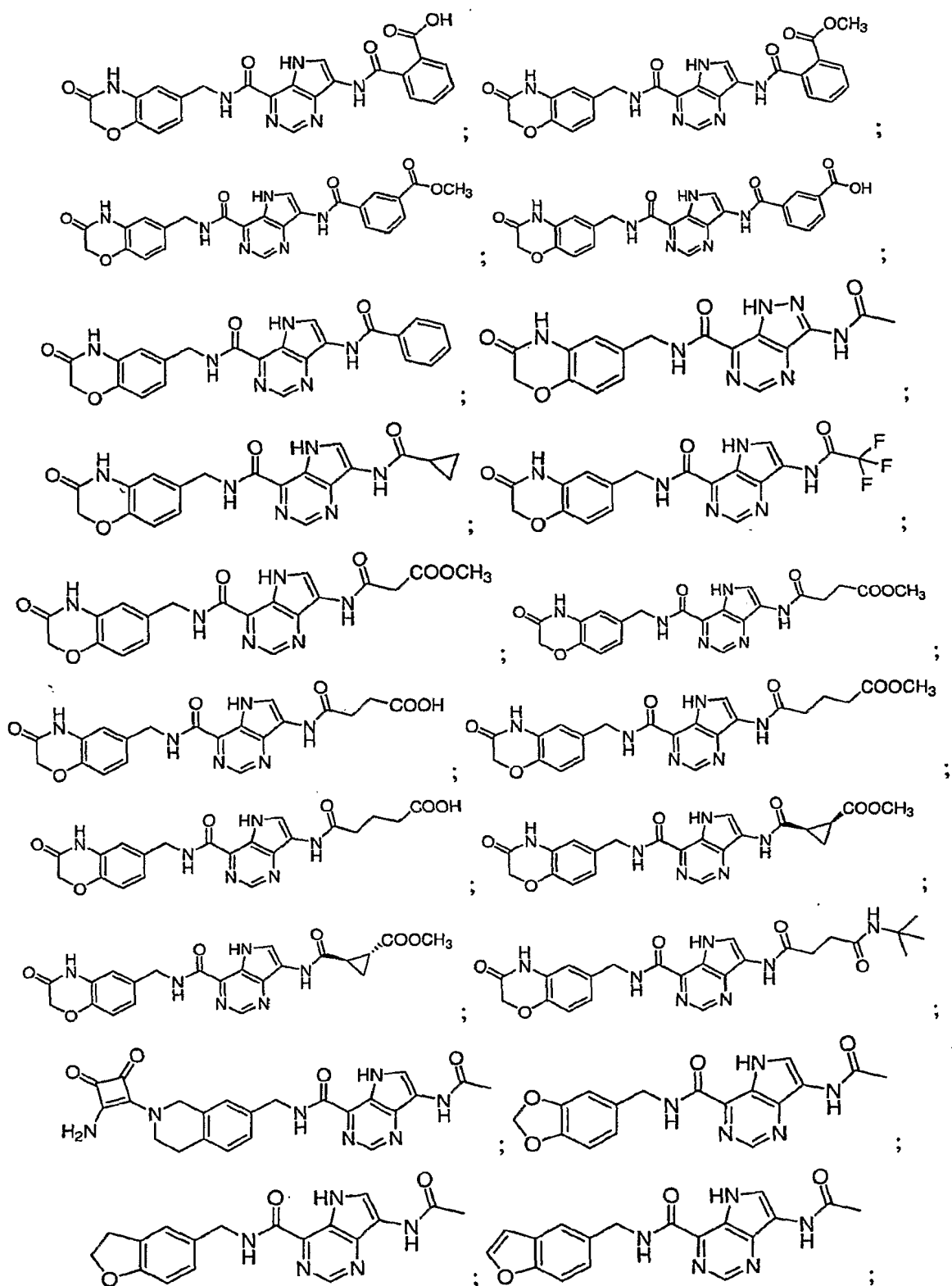


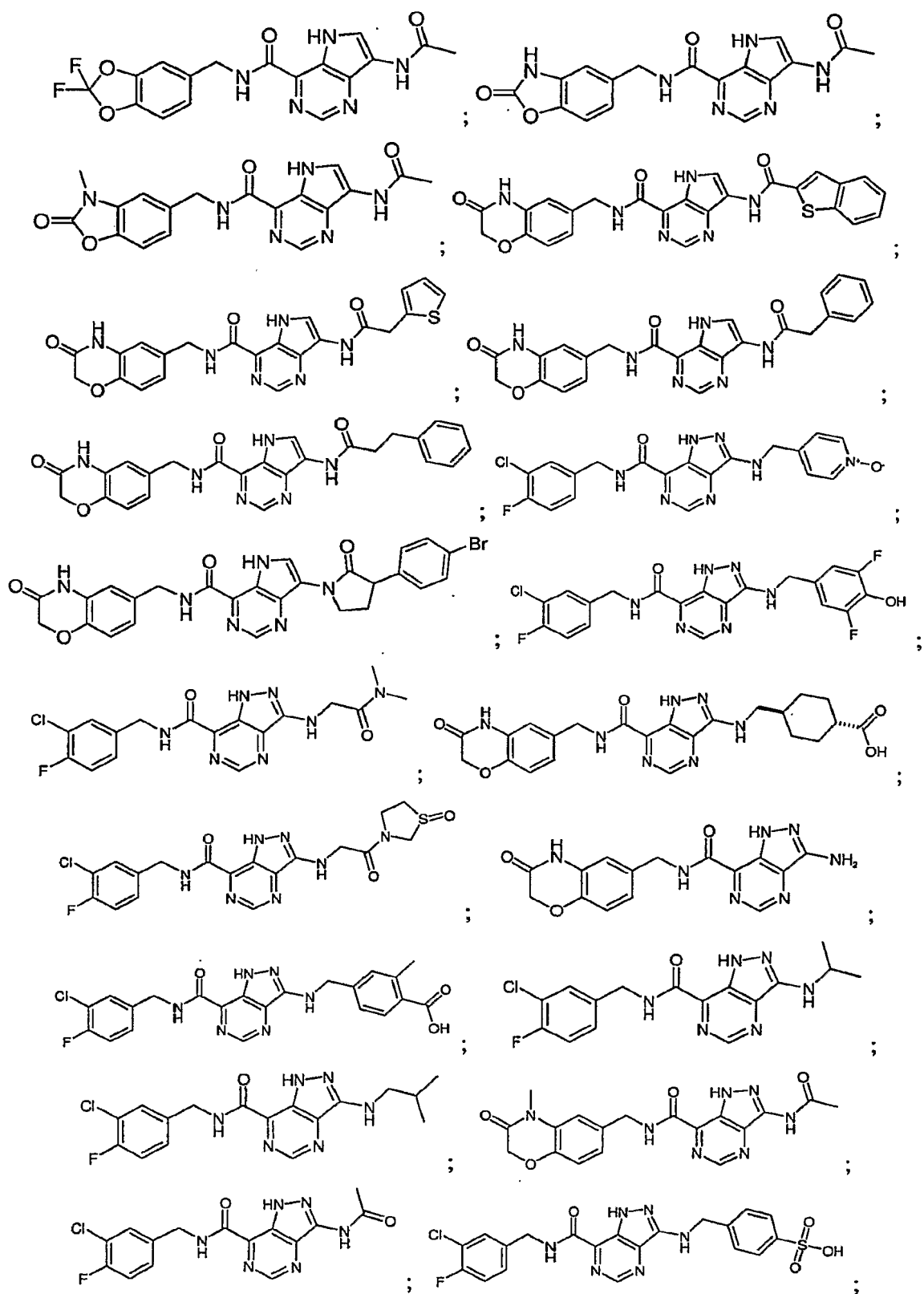
10

20

30

40



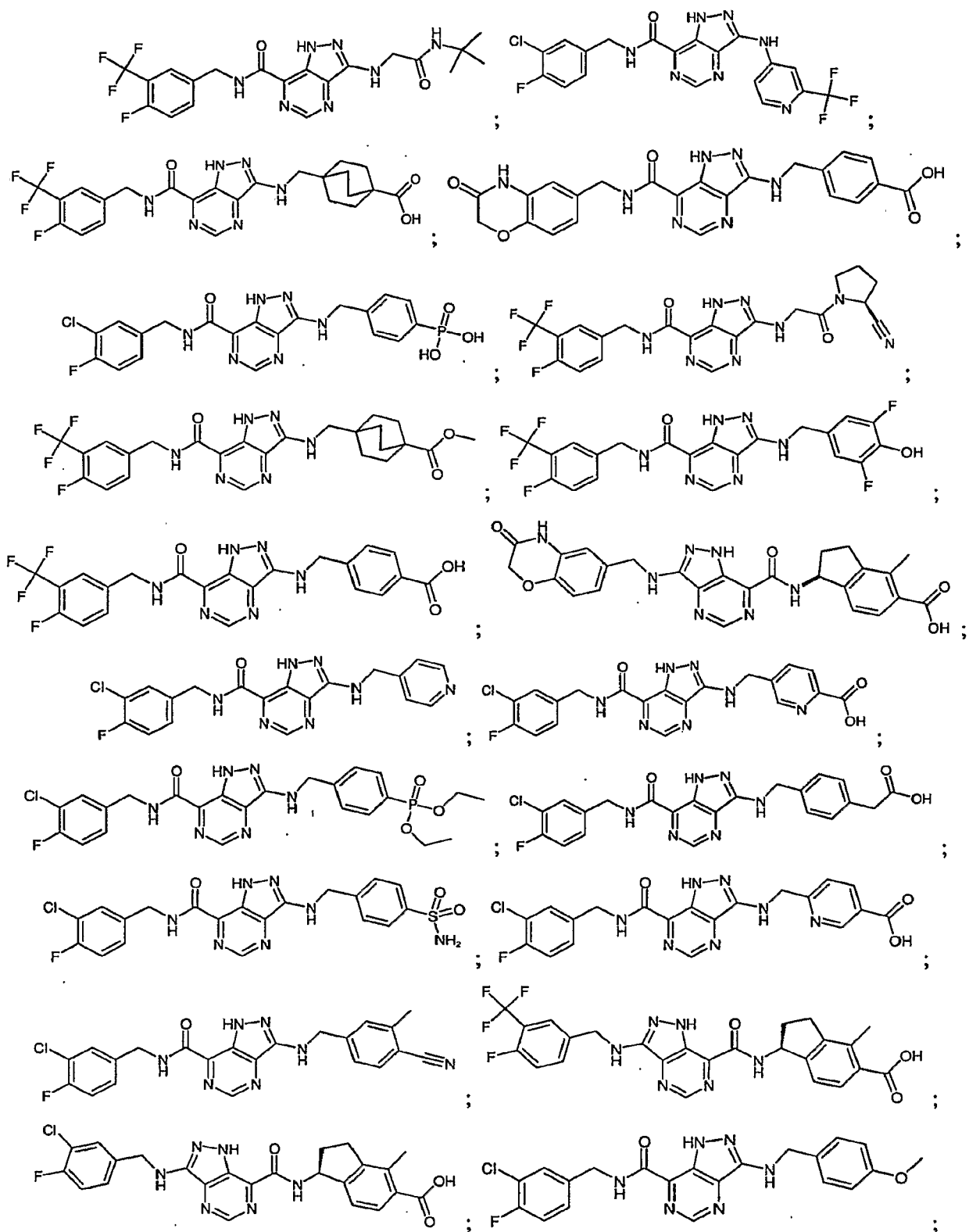


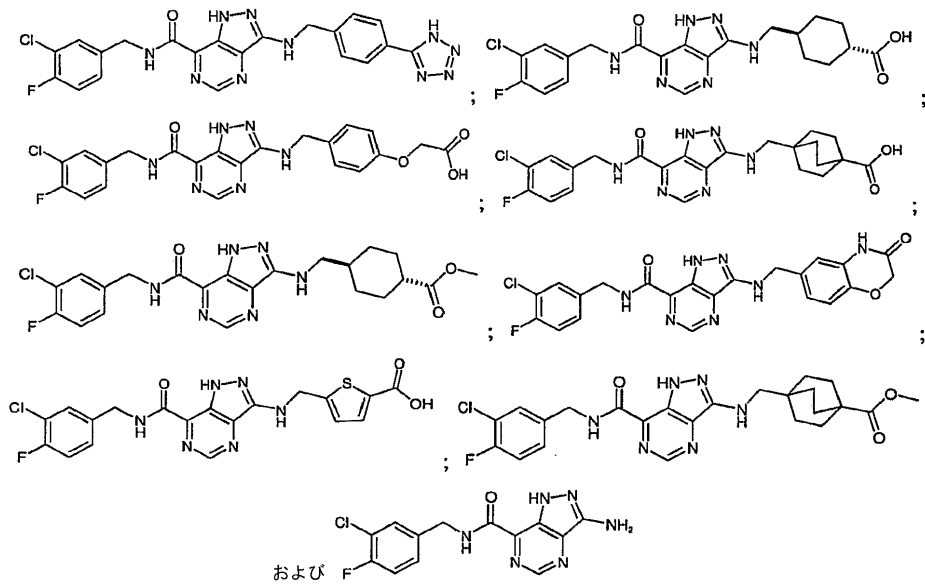
10

20

30

40





10

から選択される化合物またはその製薬上許容される塩を提供する。

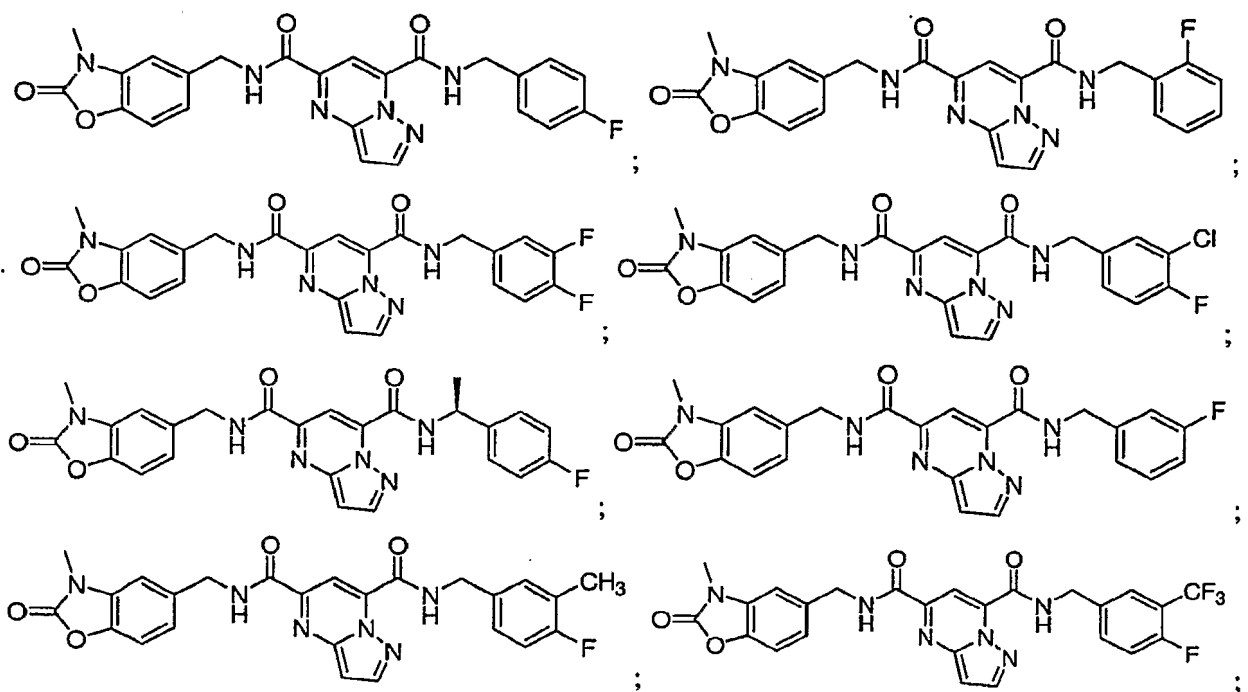
【0343】

別の実施形態において、本発明は、

【0344】

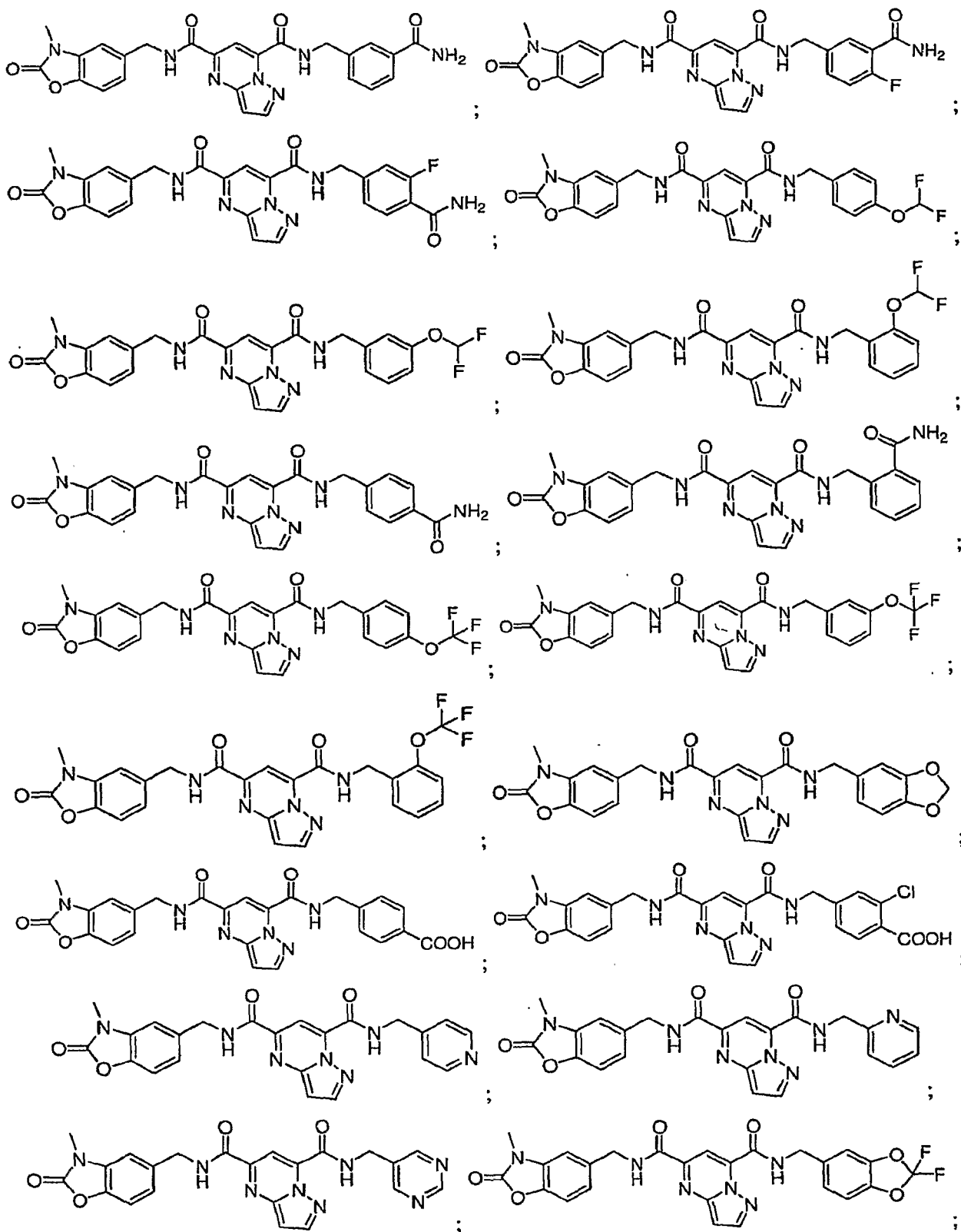
【化112】

20



30

40

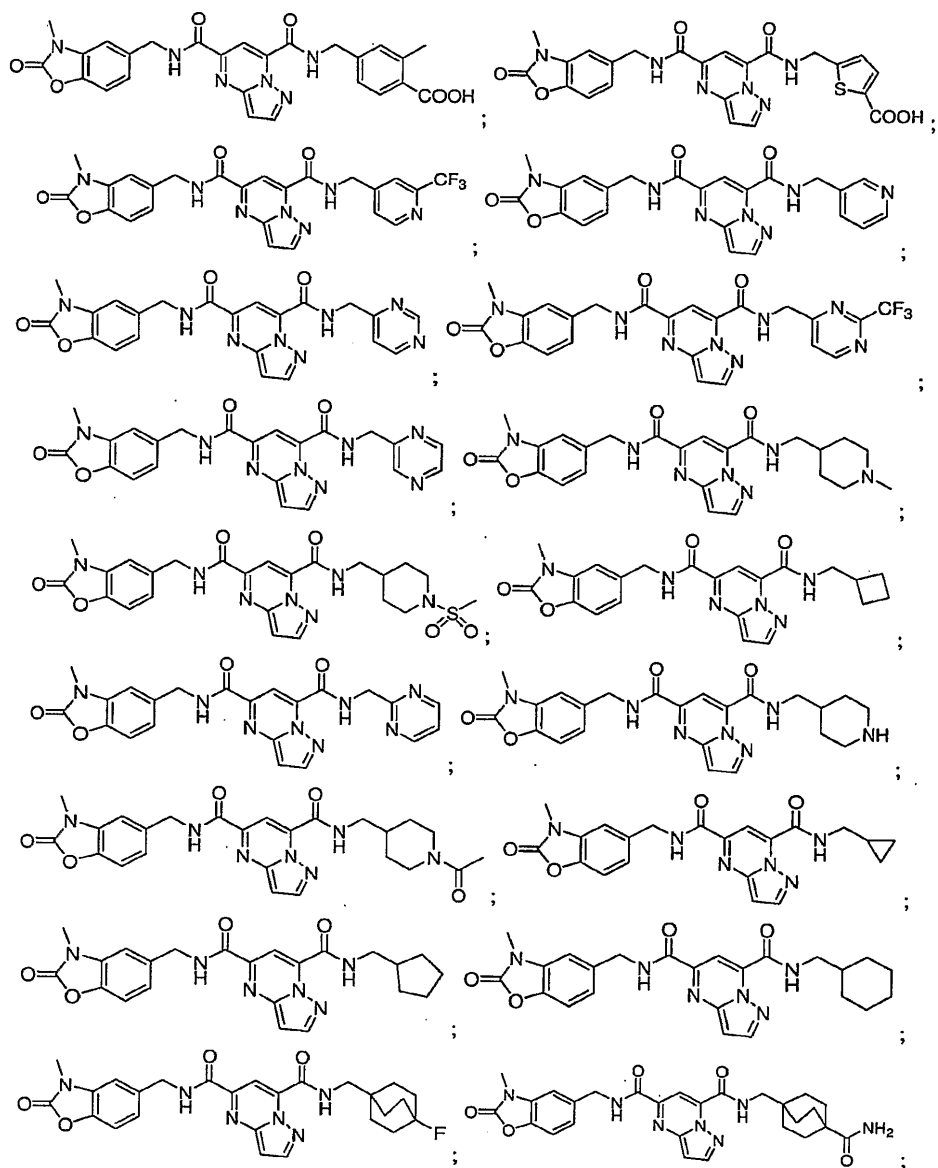


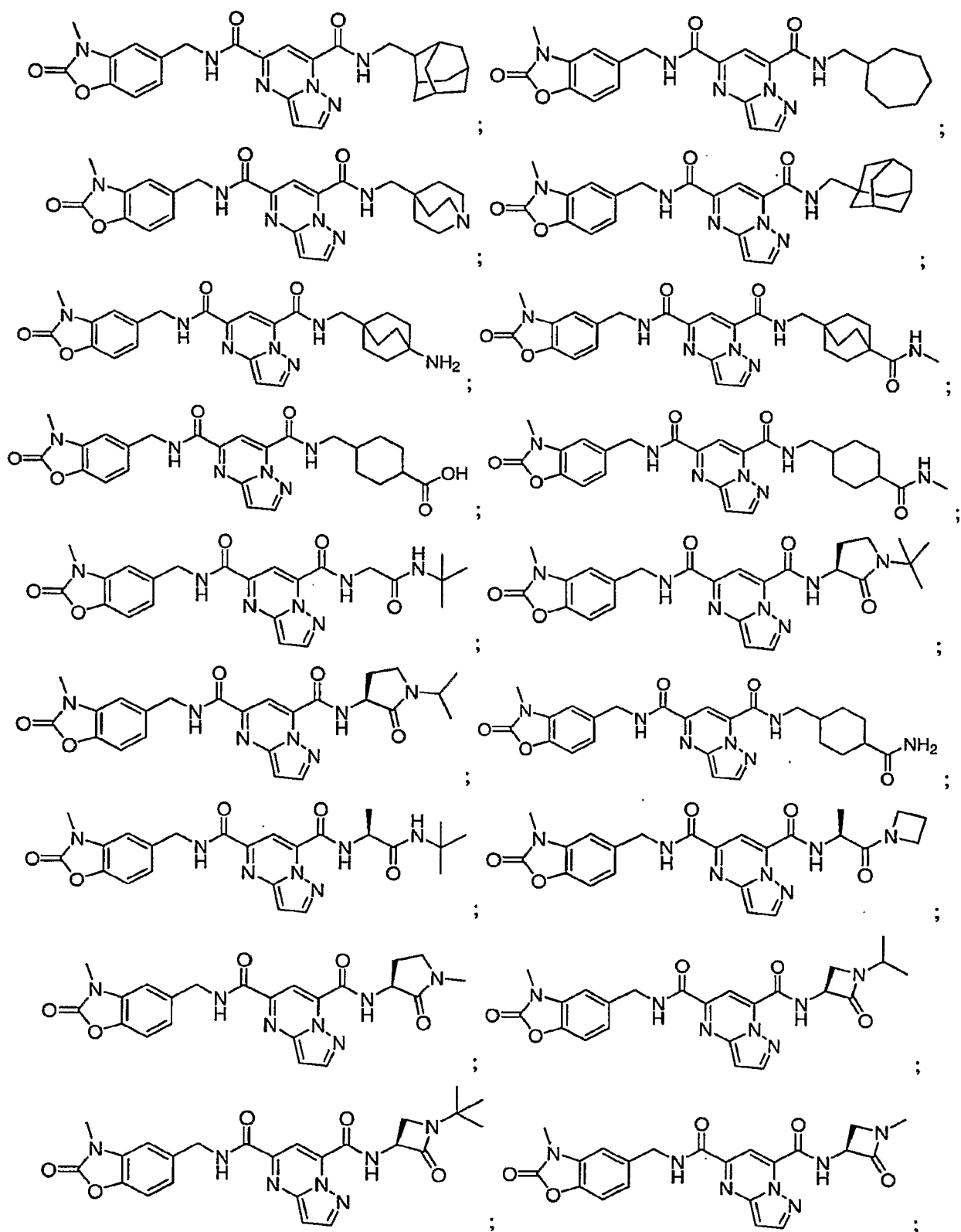
10

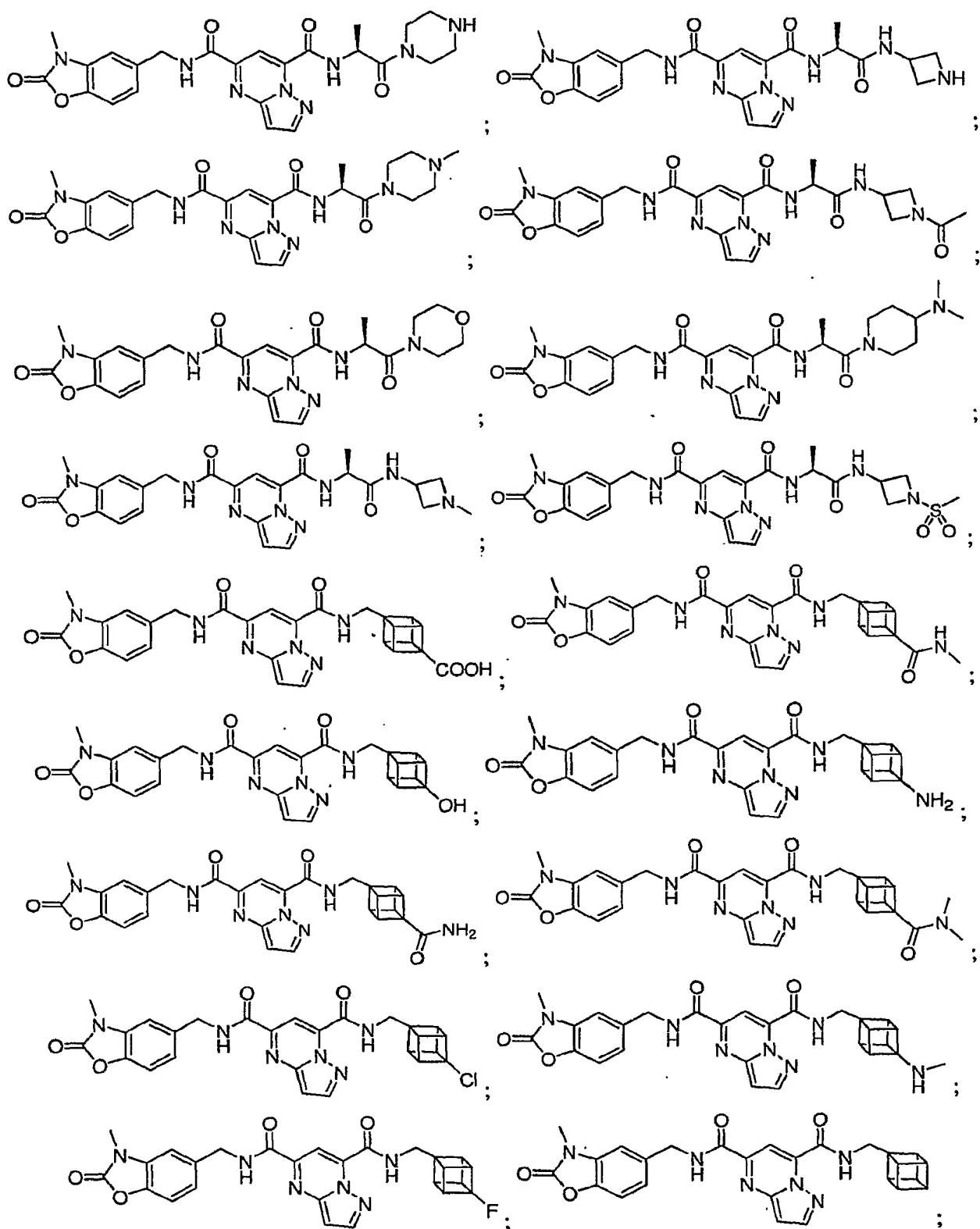
20

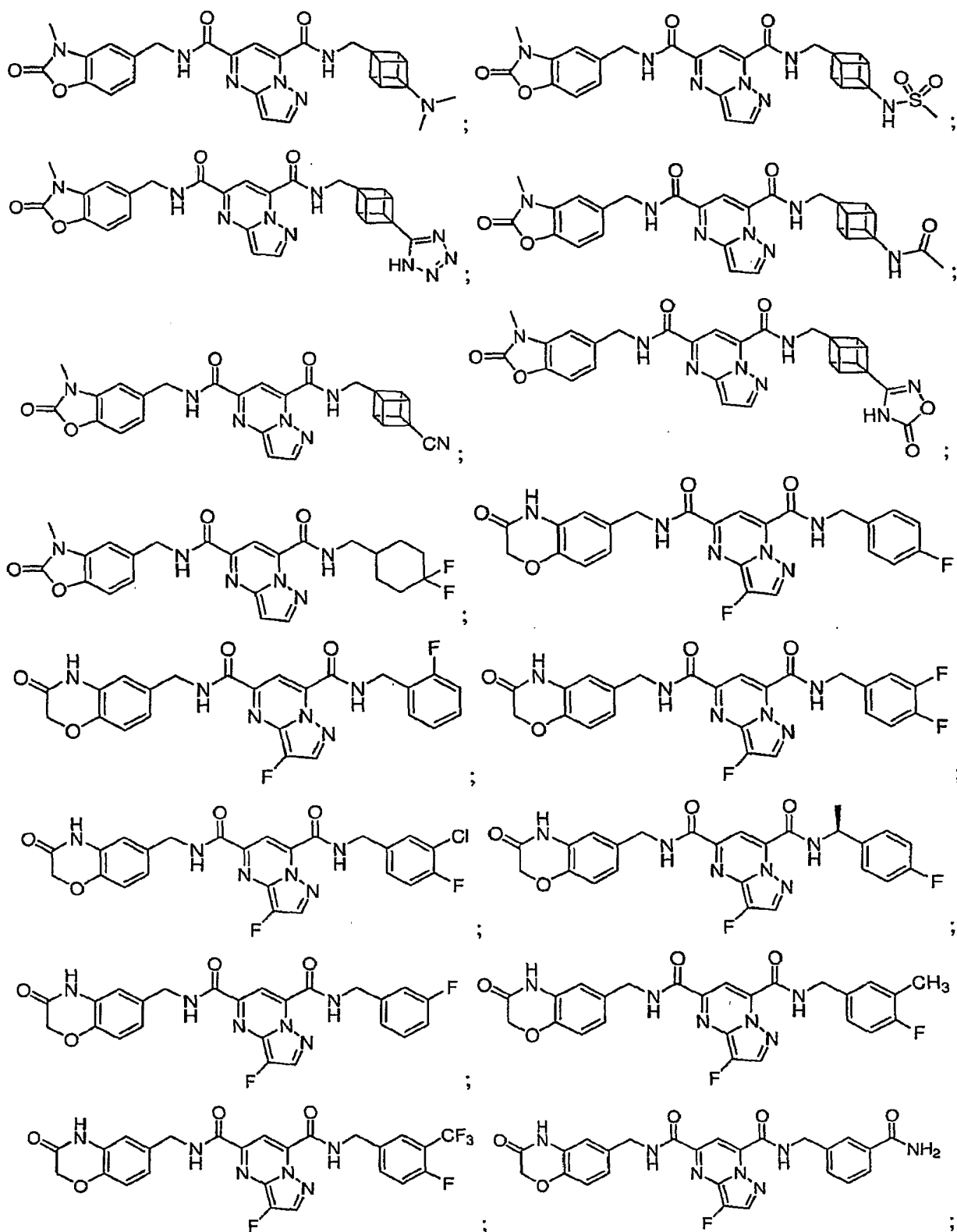
30

40







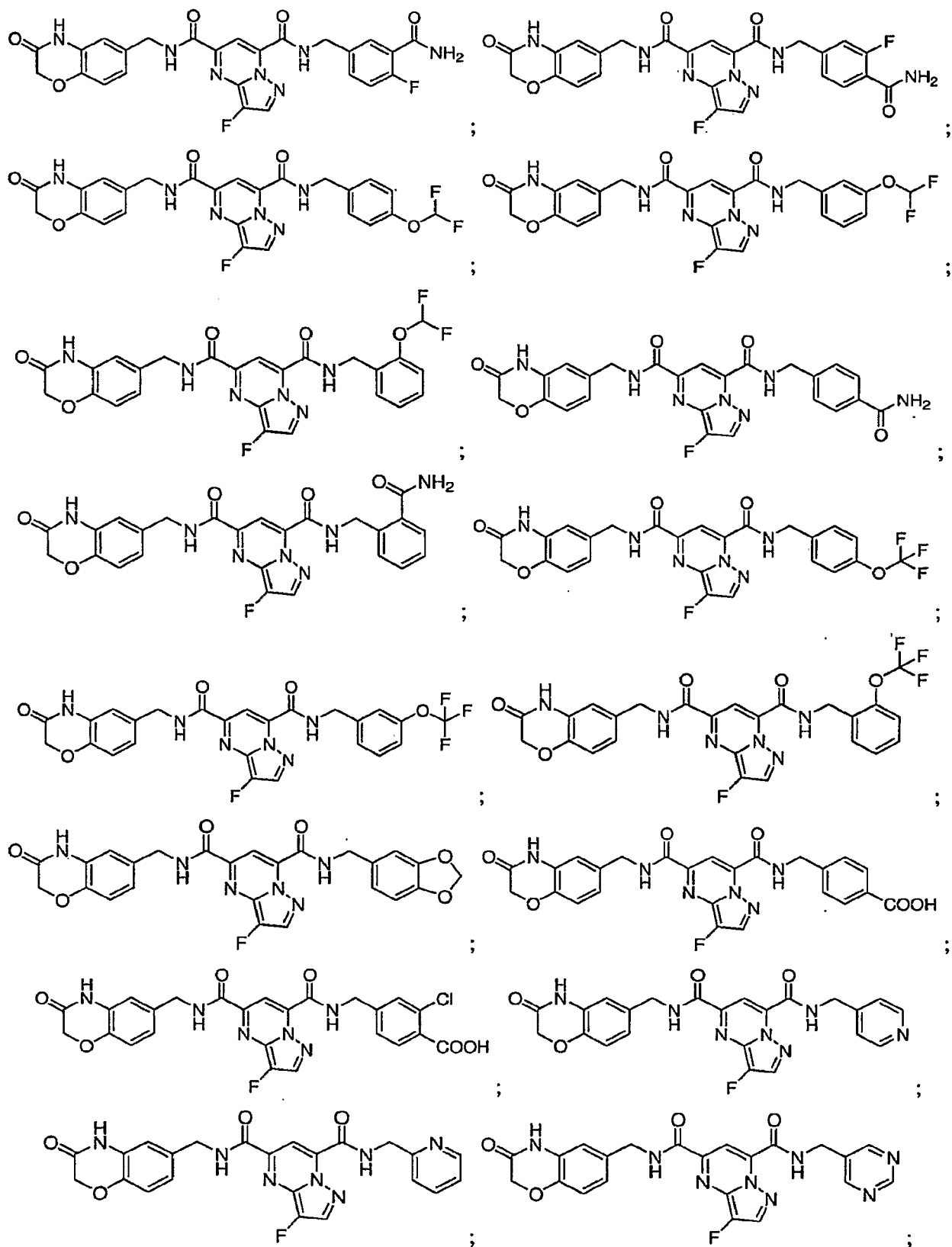


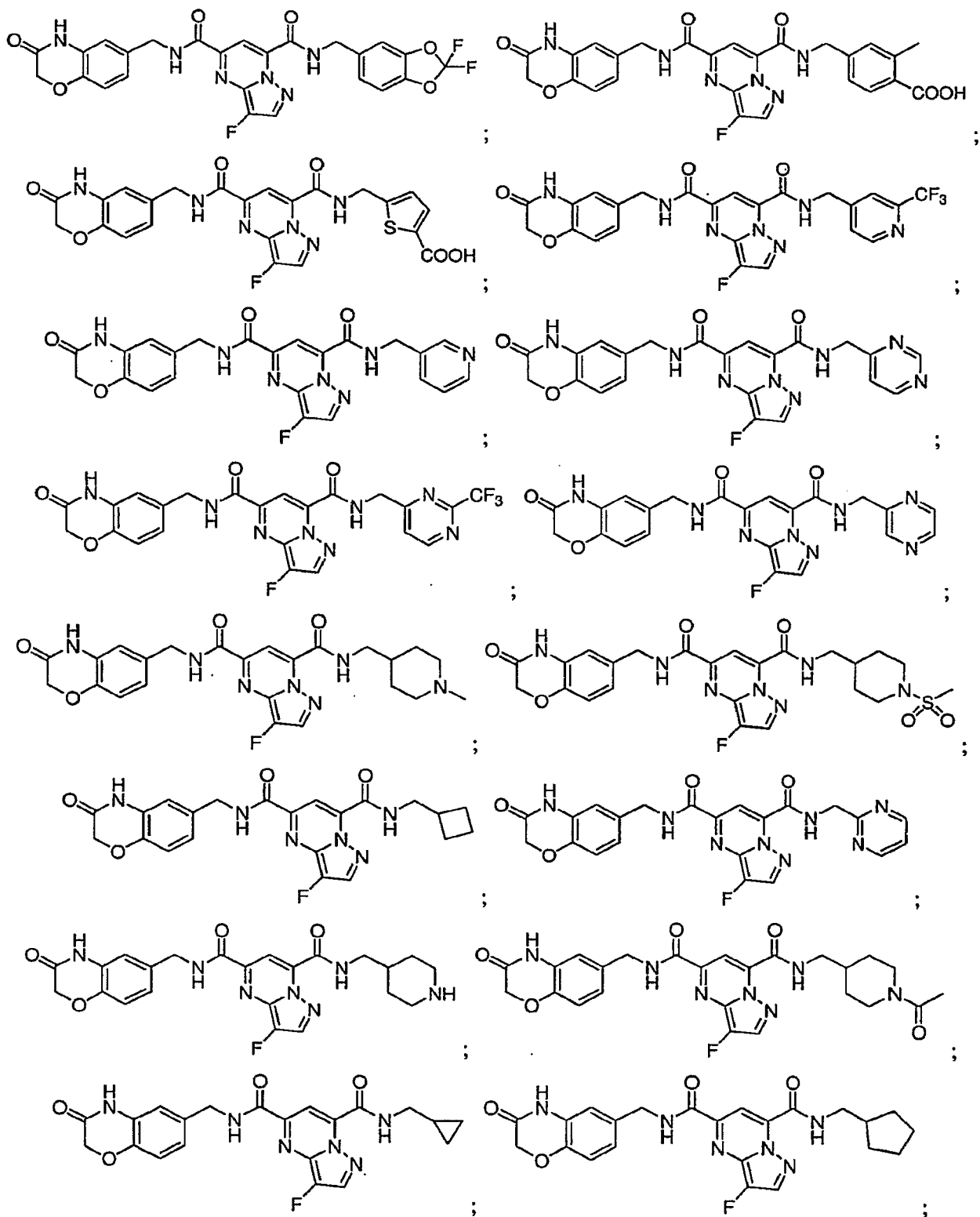
10

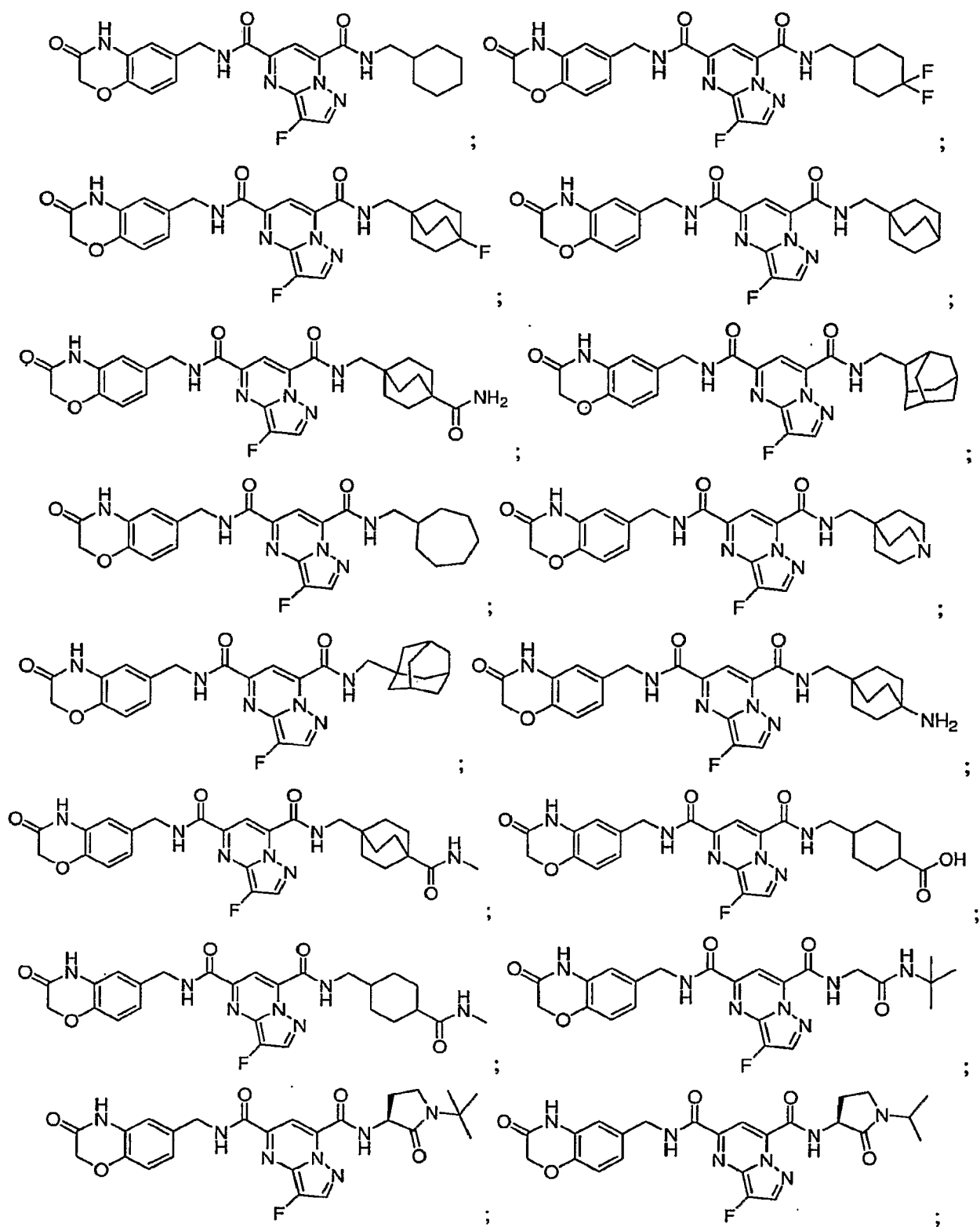
20

30

40





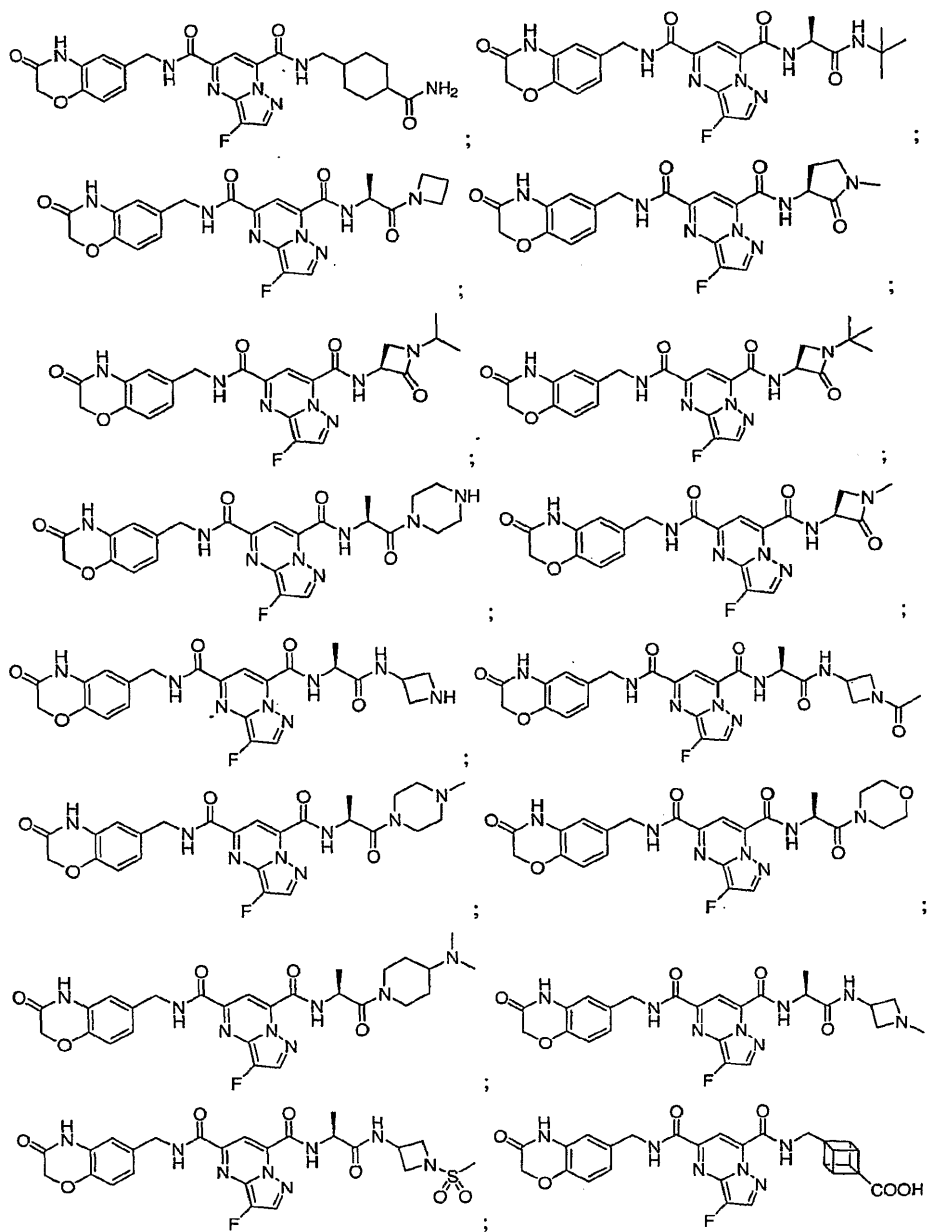


10

20

30

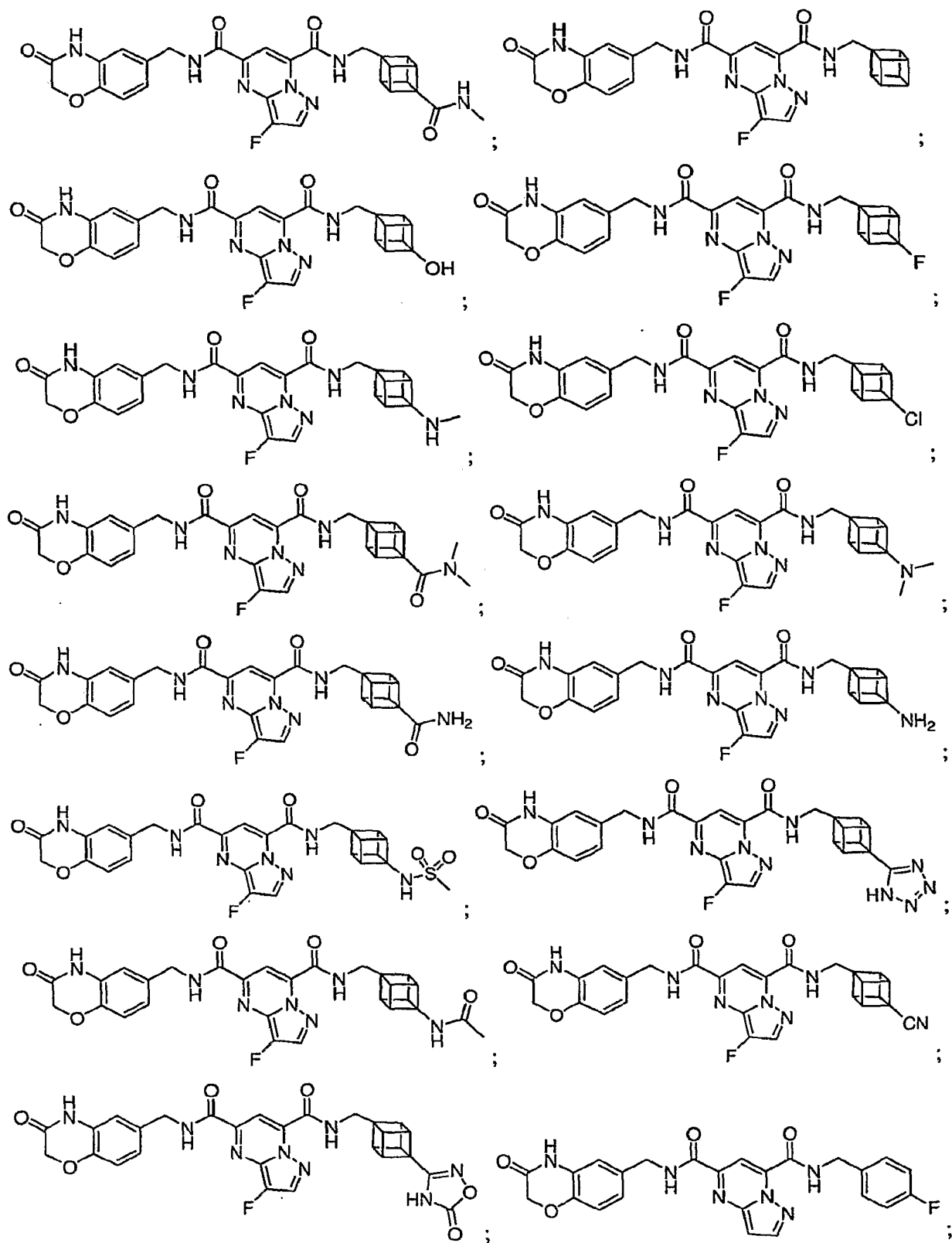
40

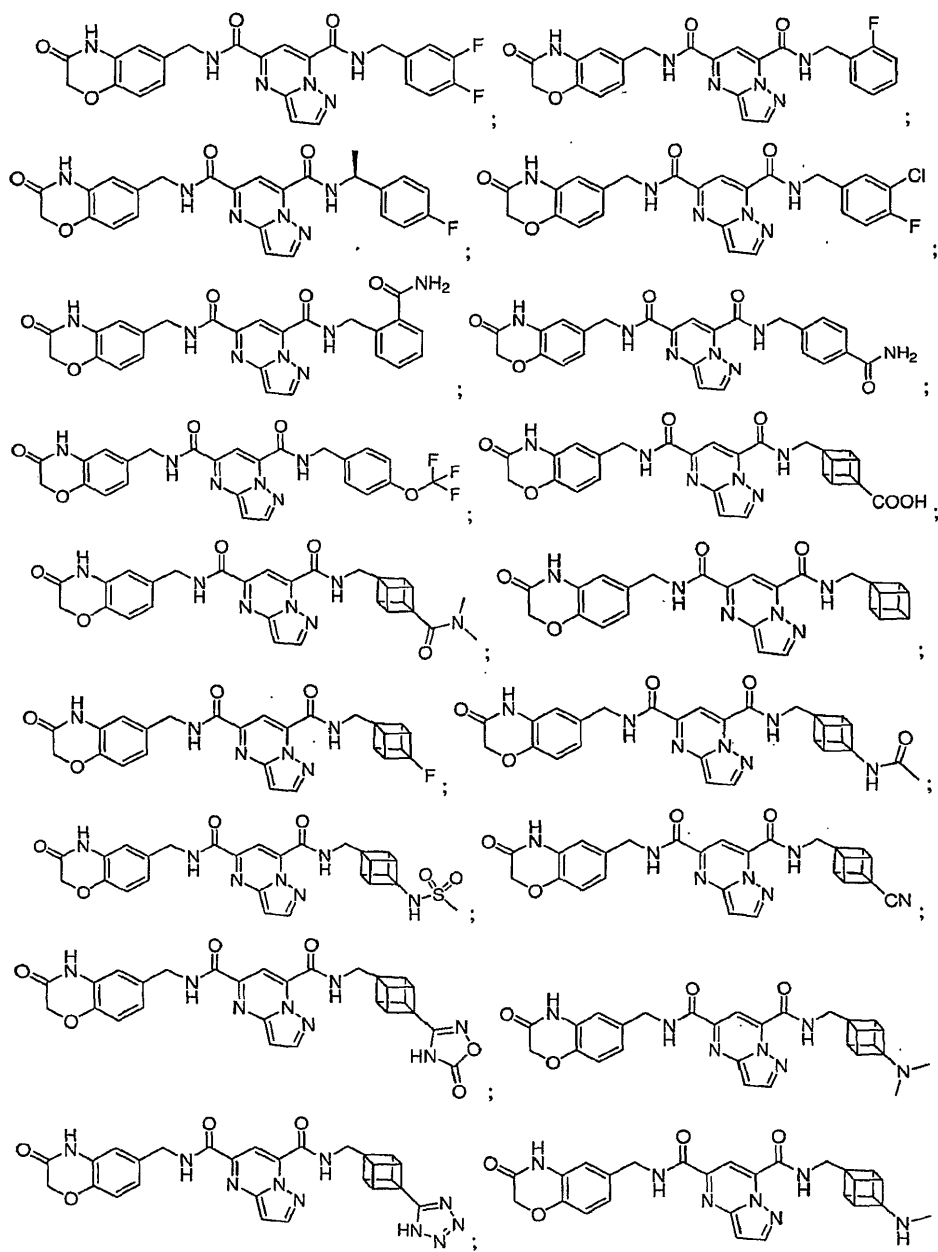


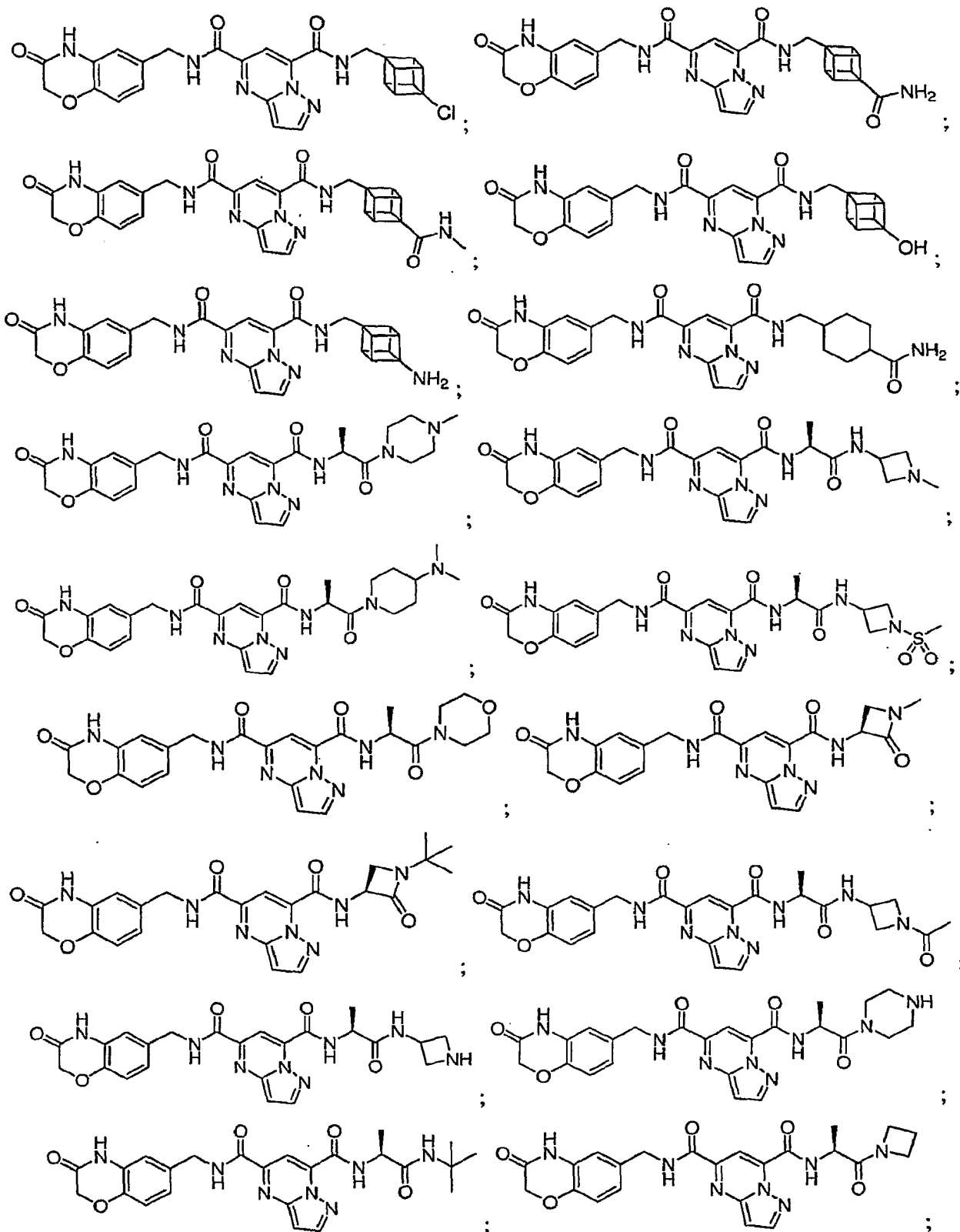
10

20

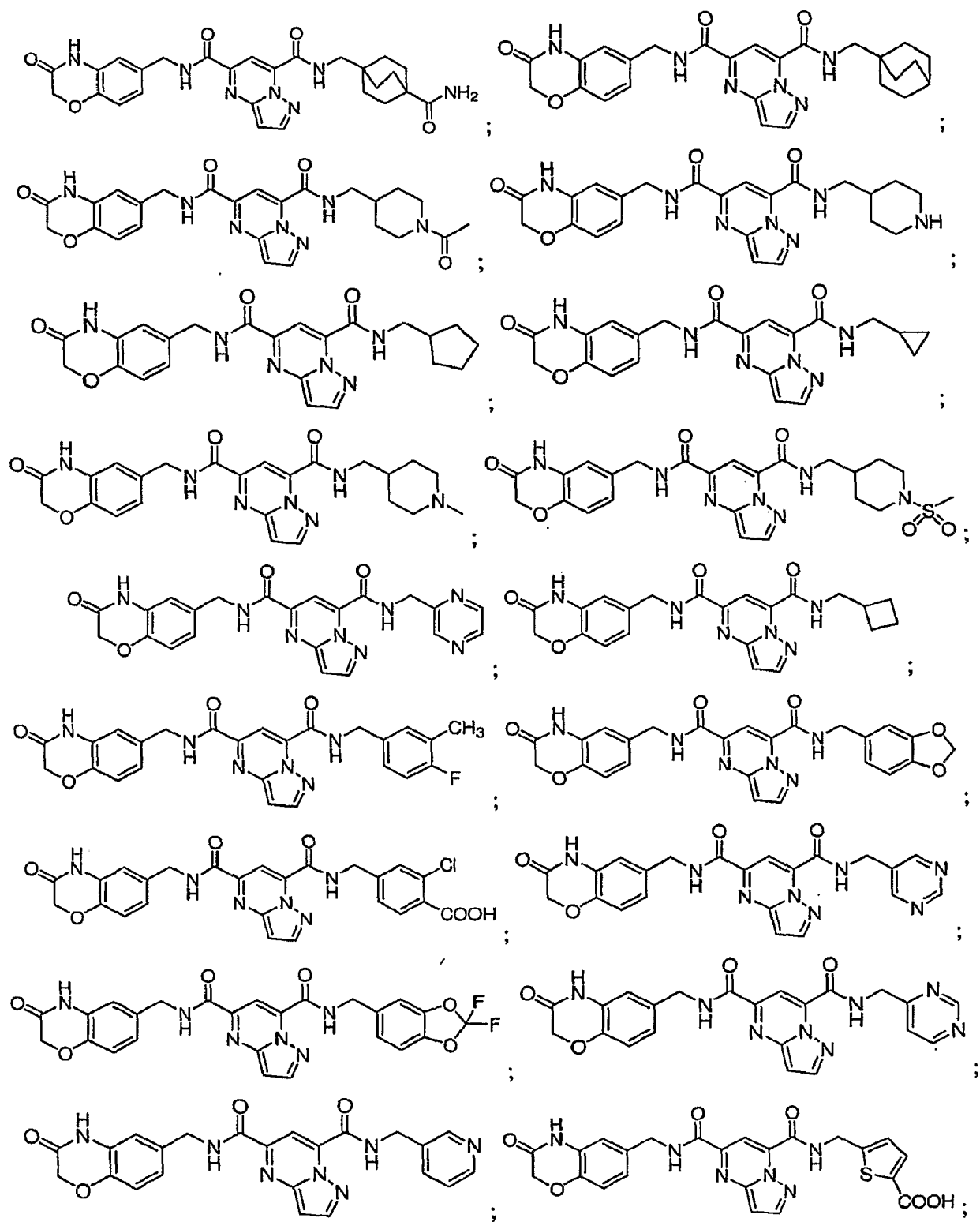
30









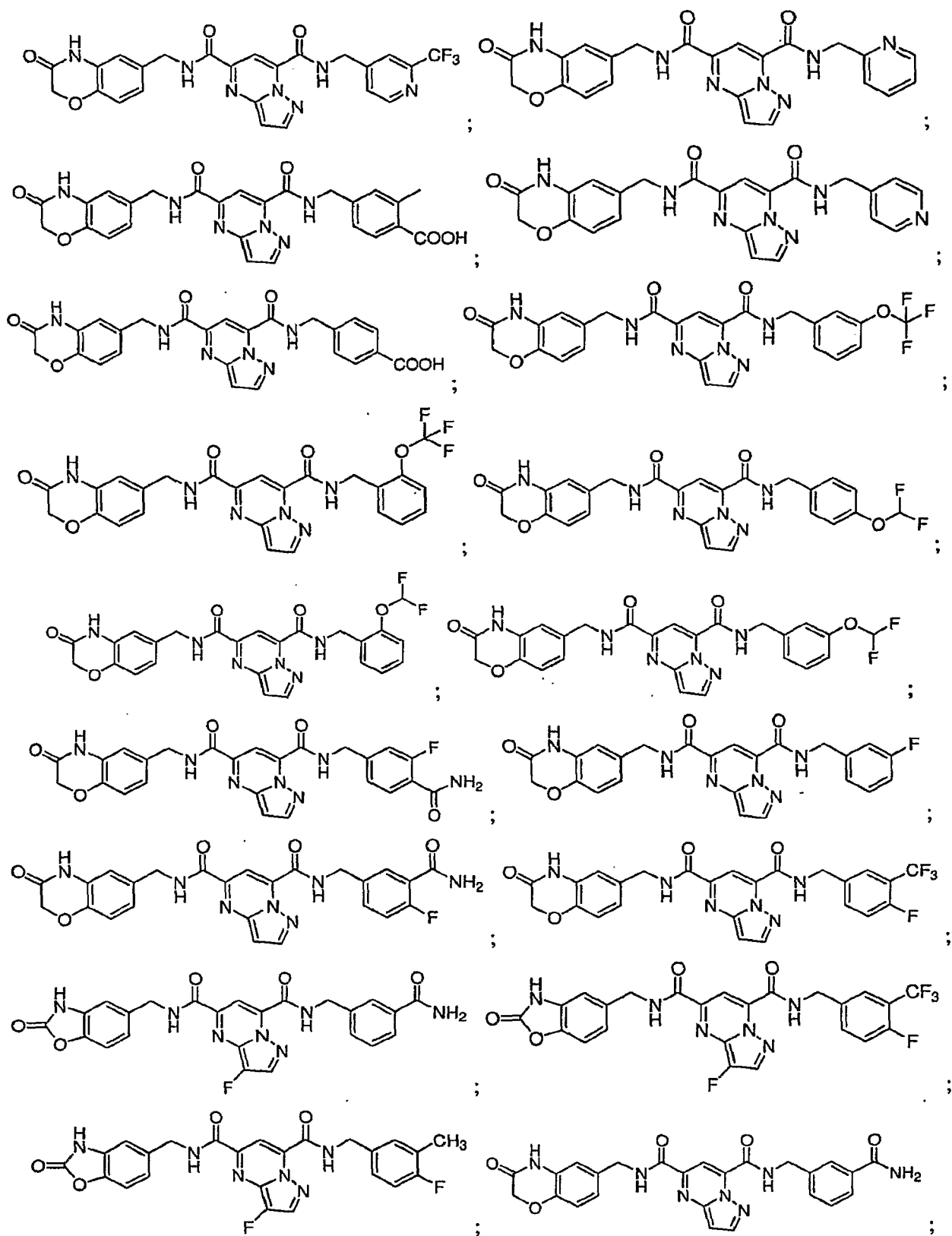


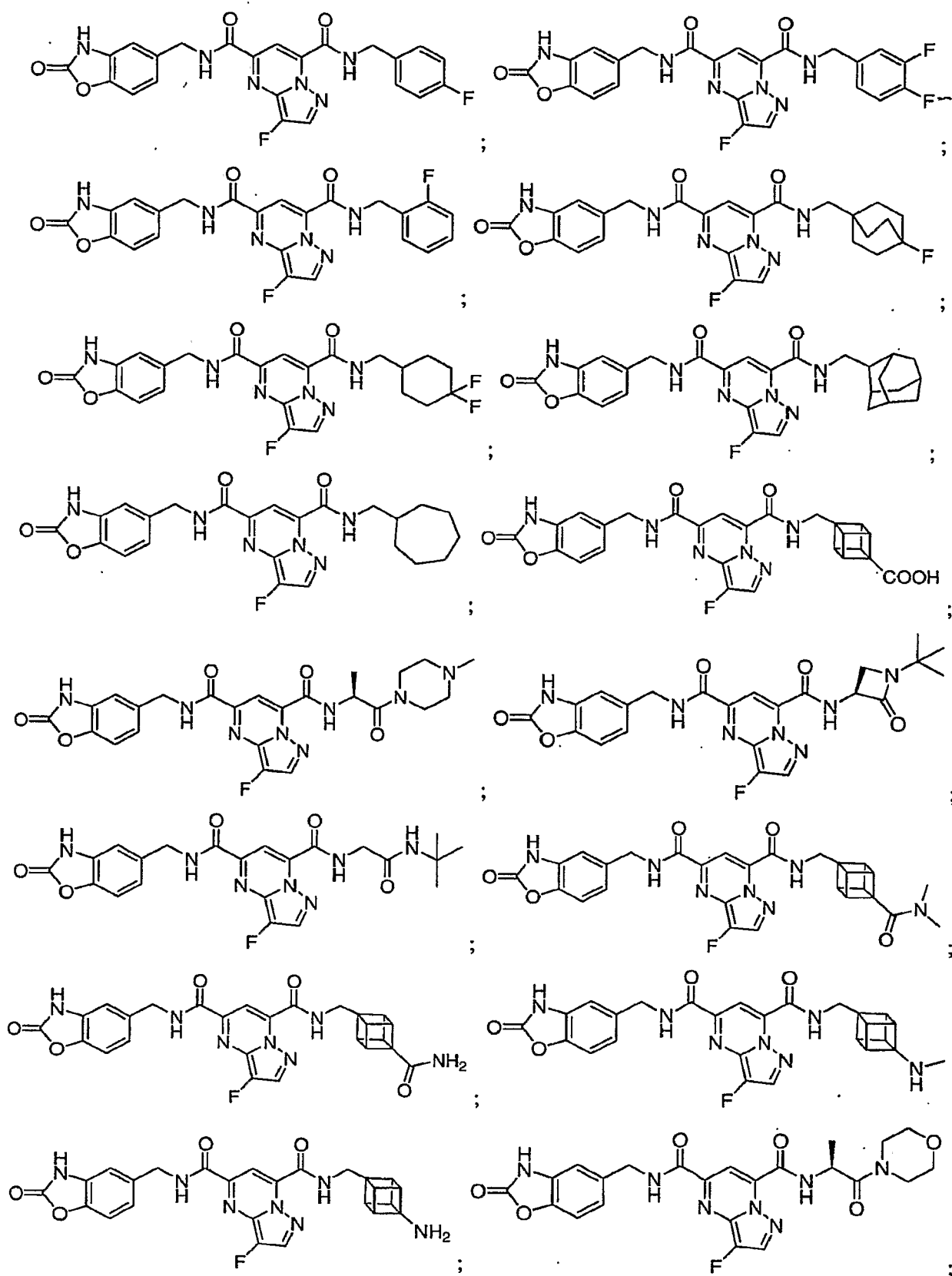
10

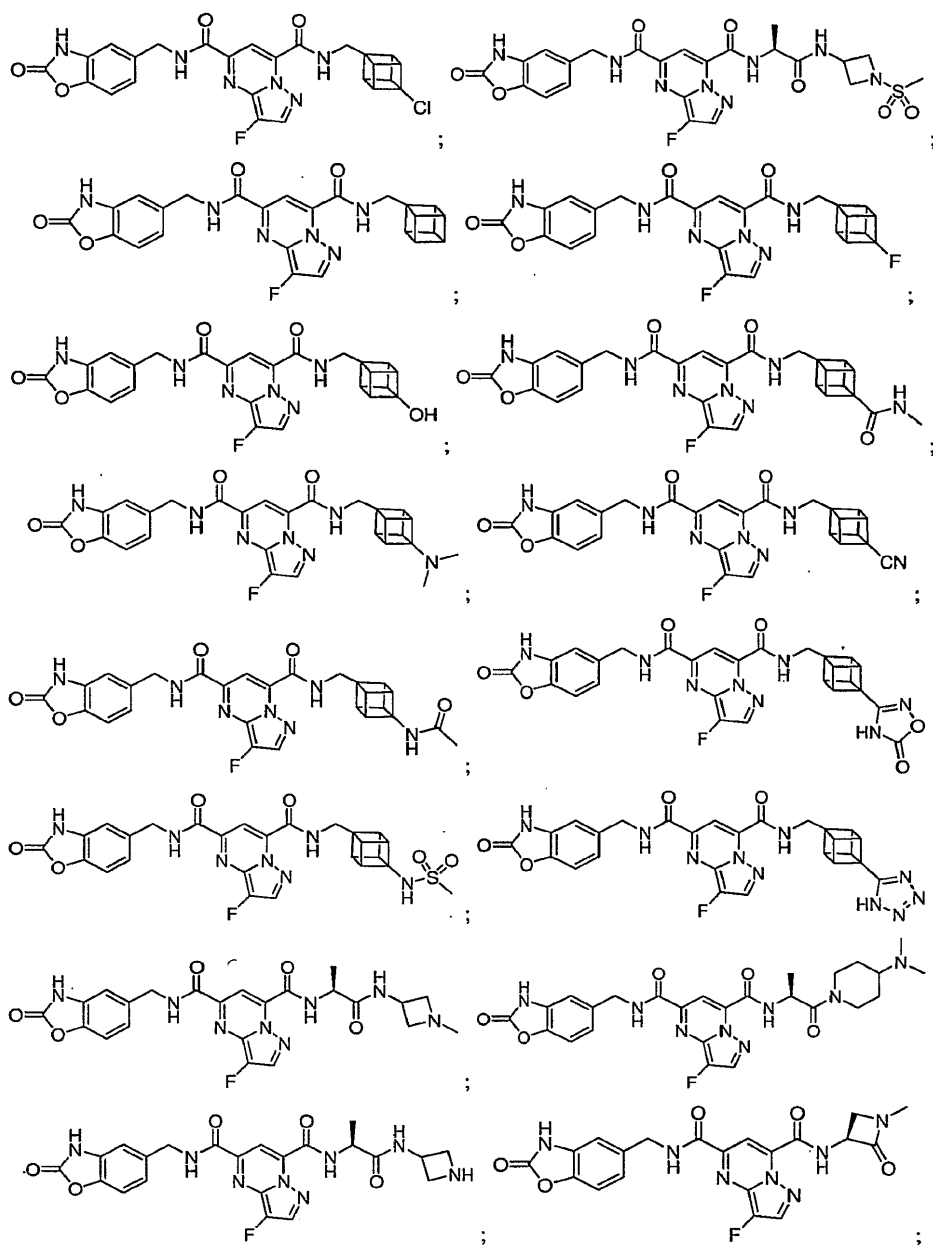
20

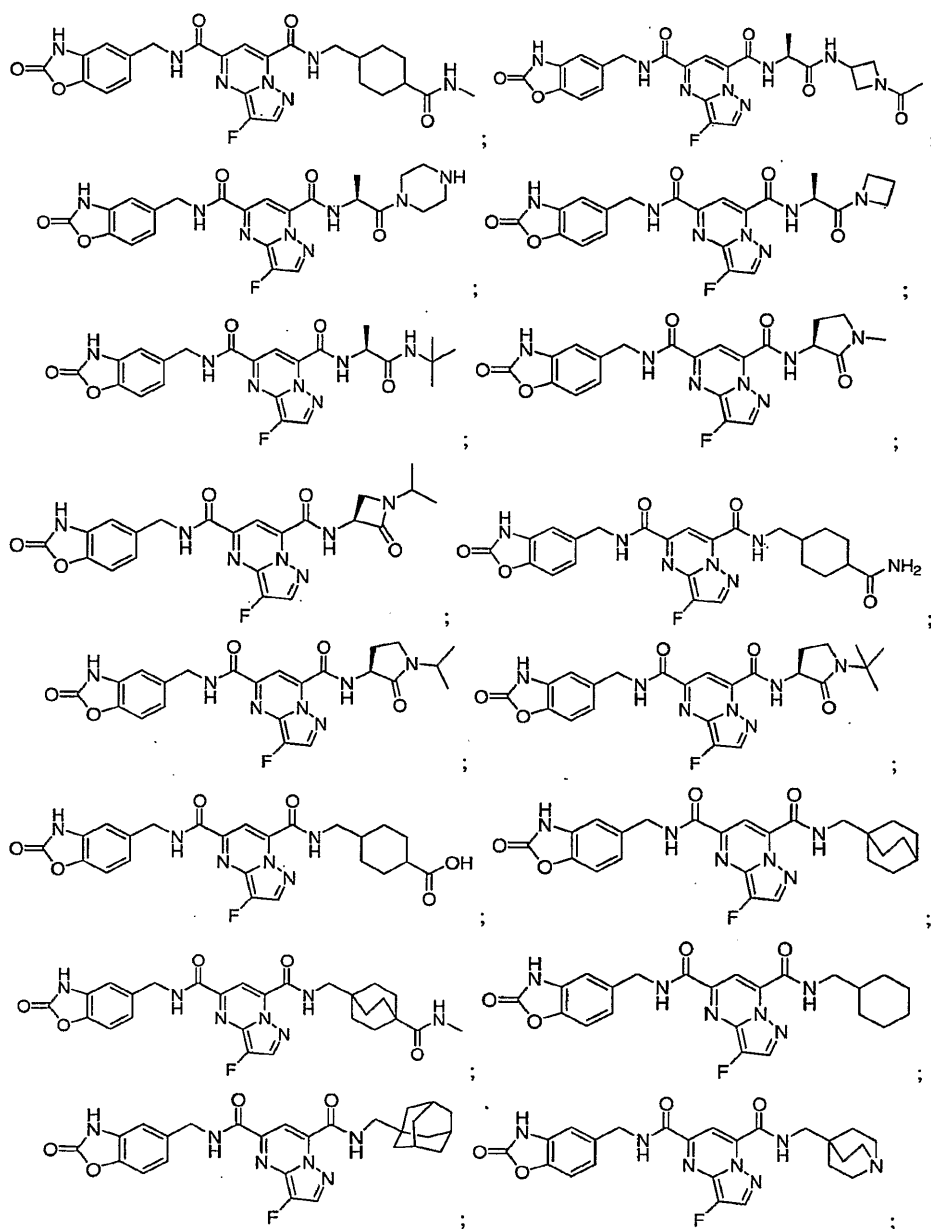
30

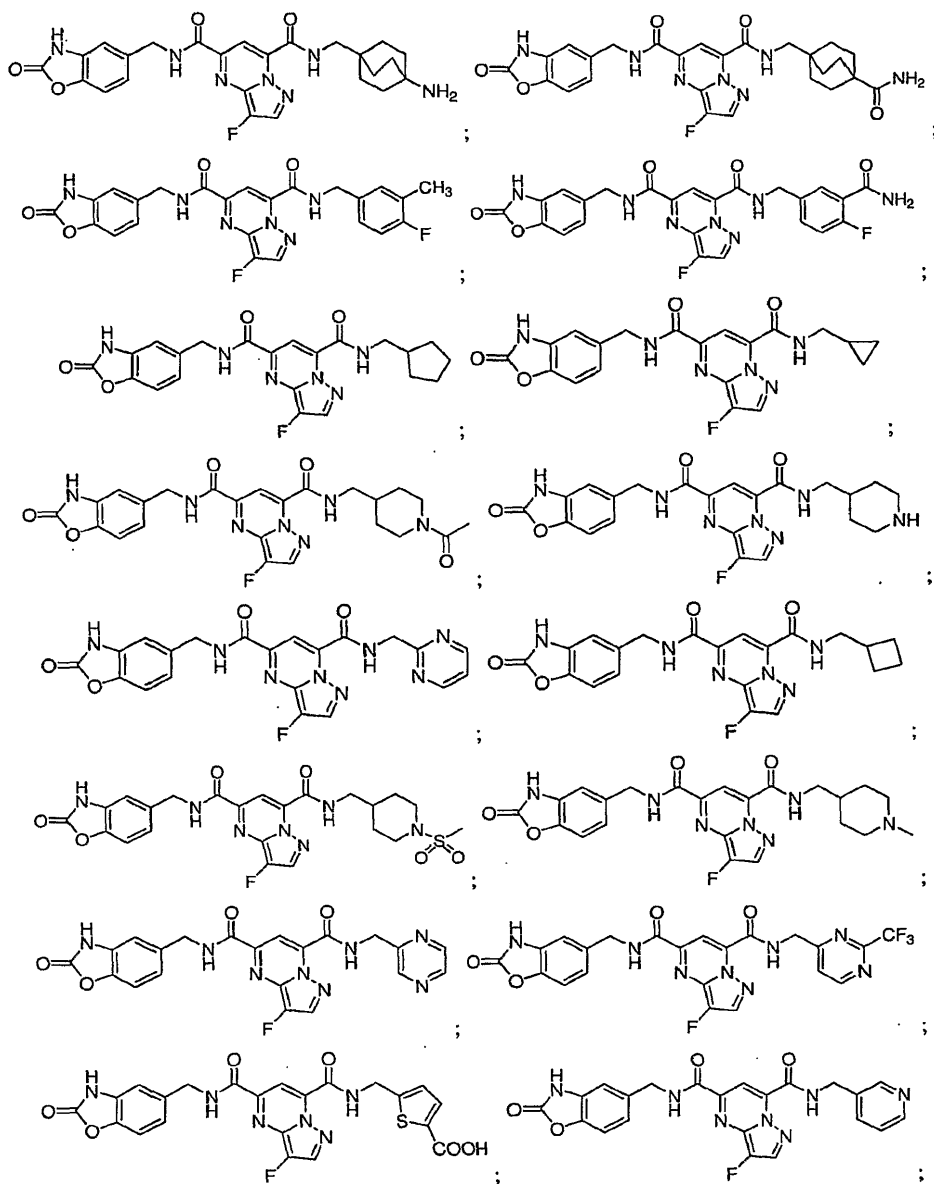
40







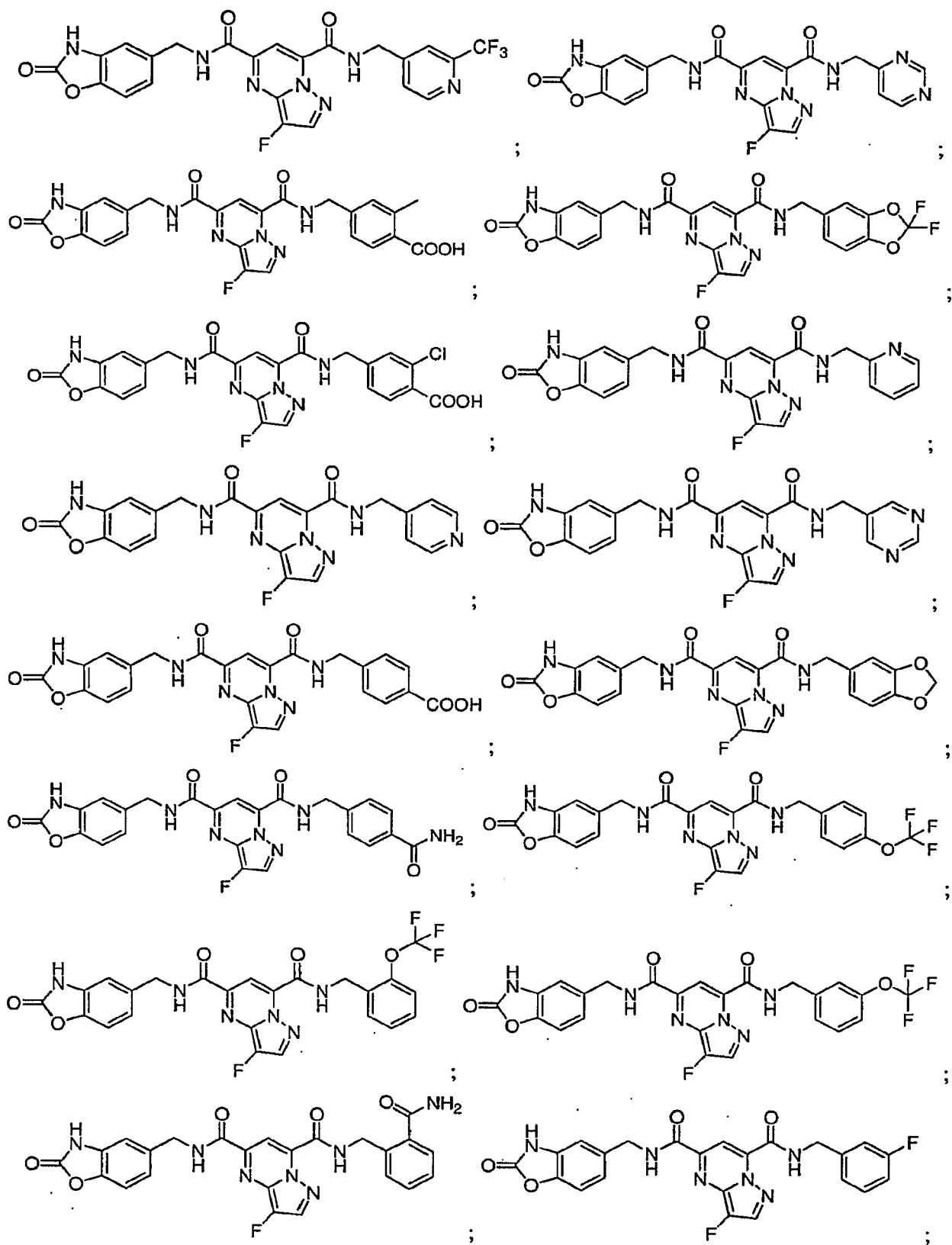


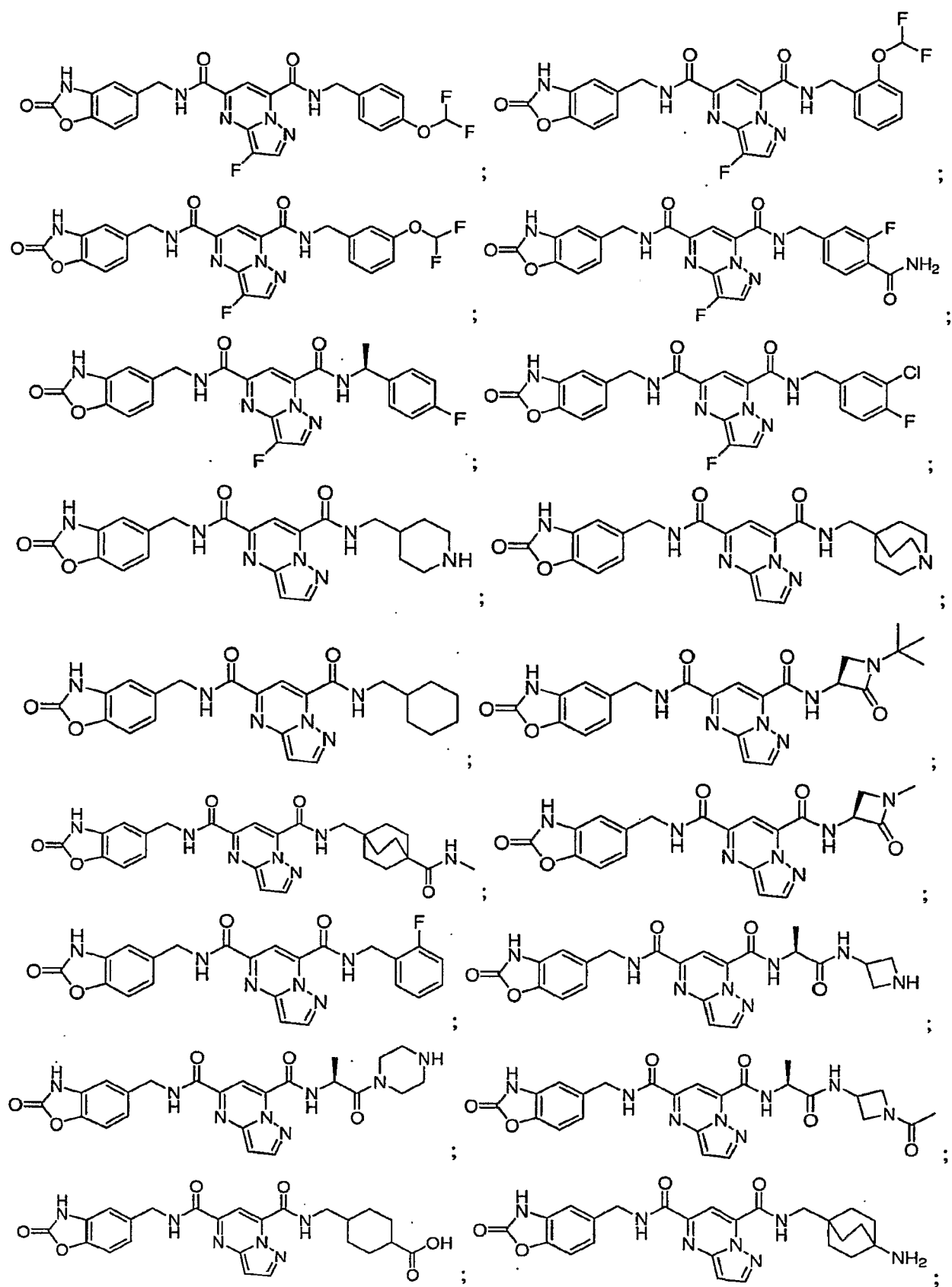


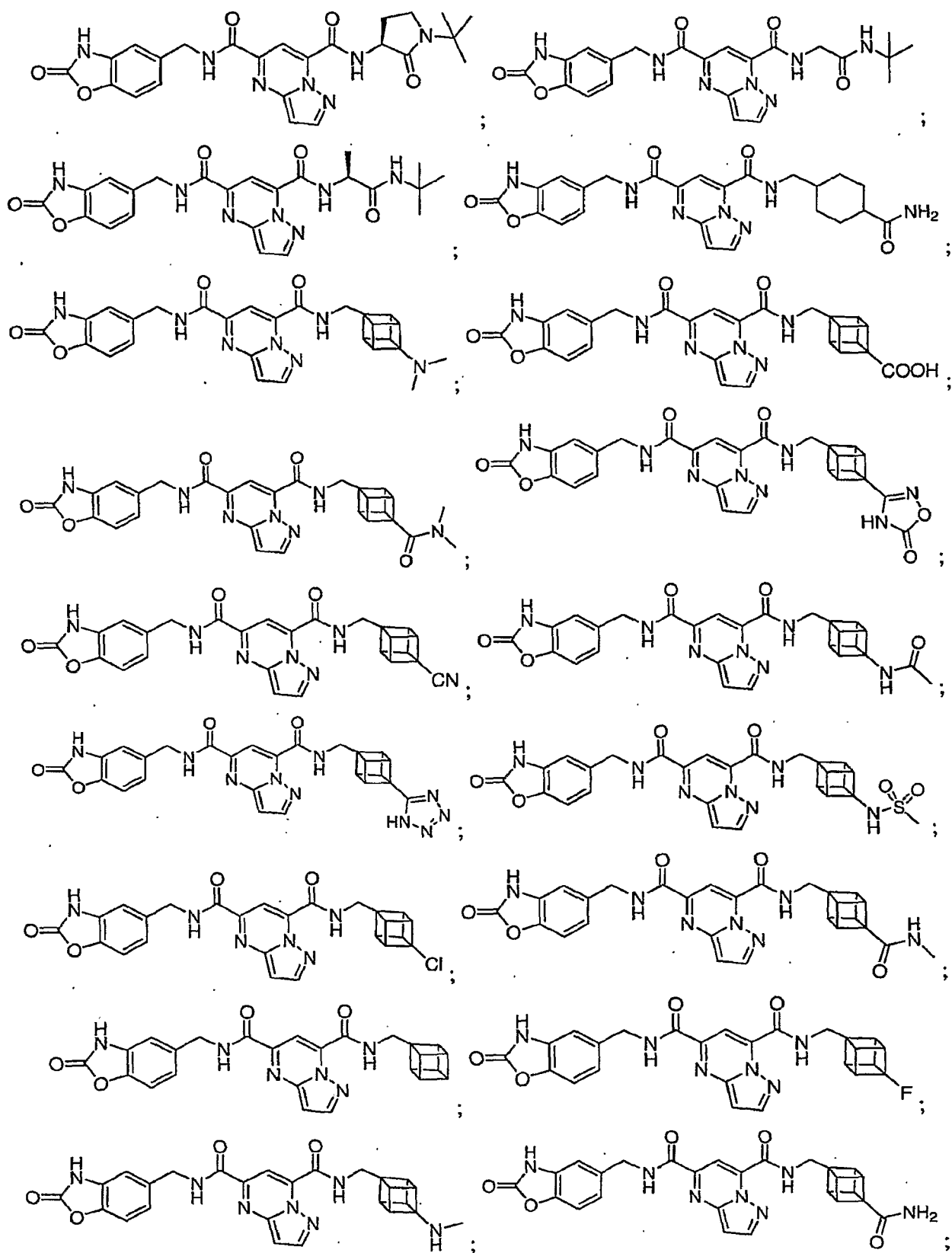
10

20

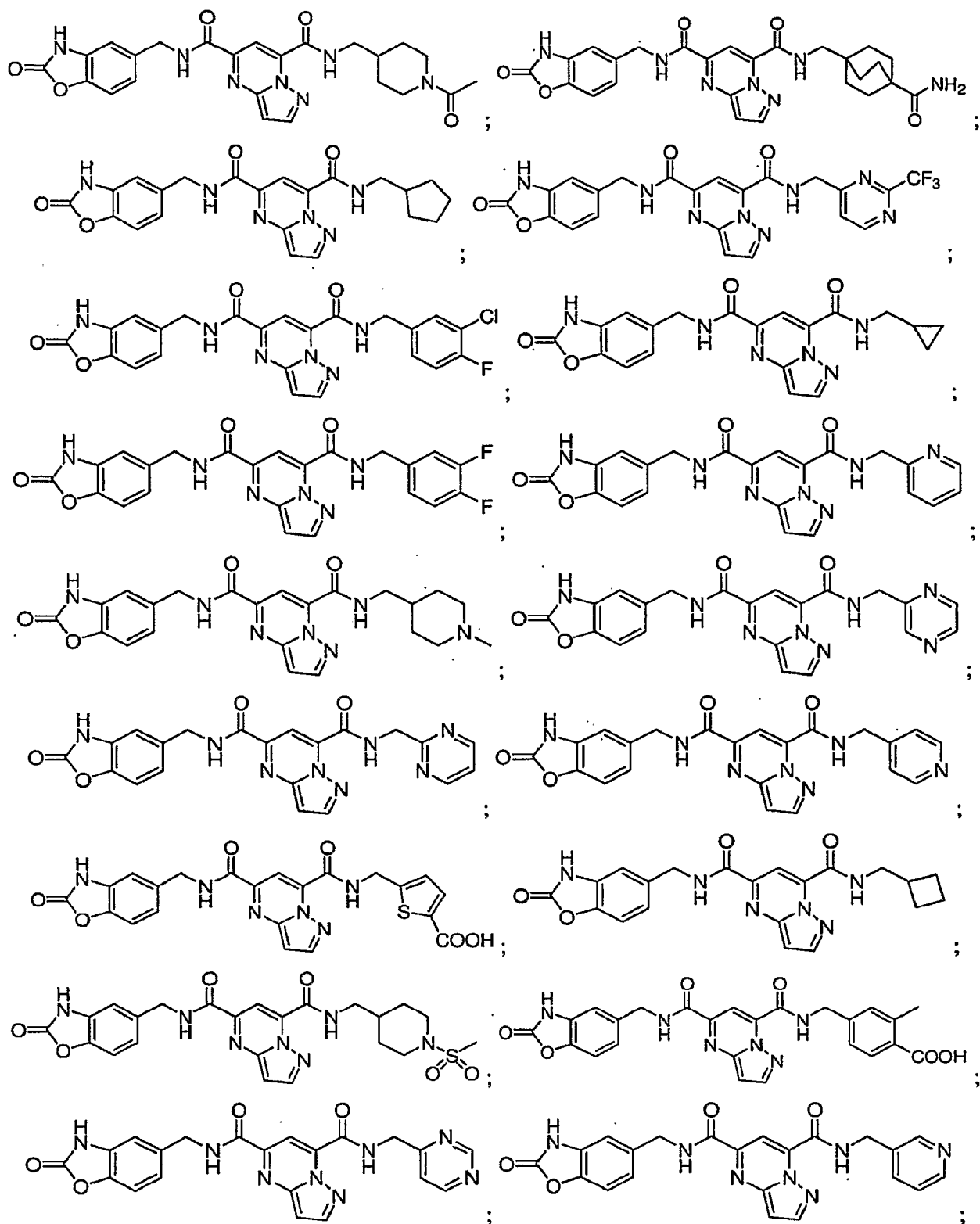
30

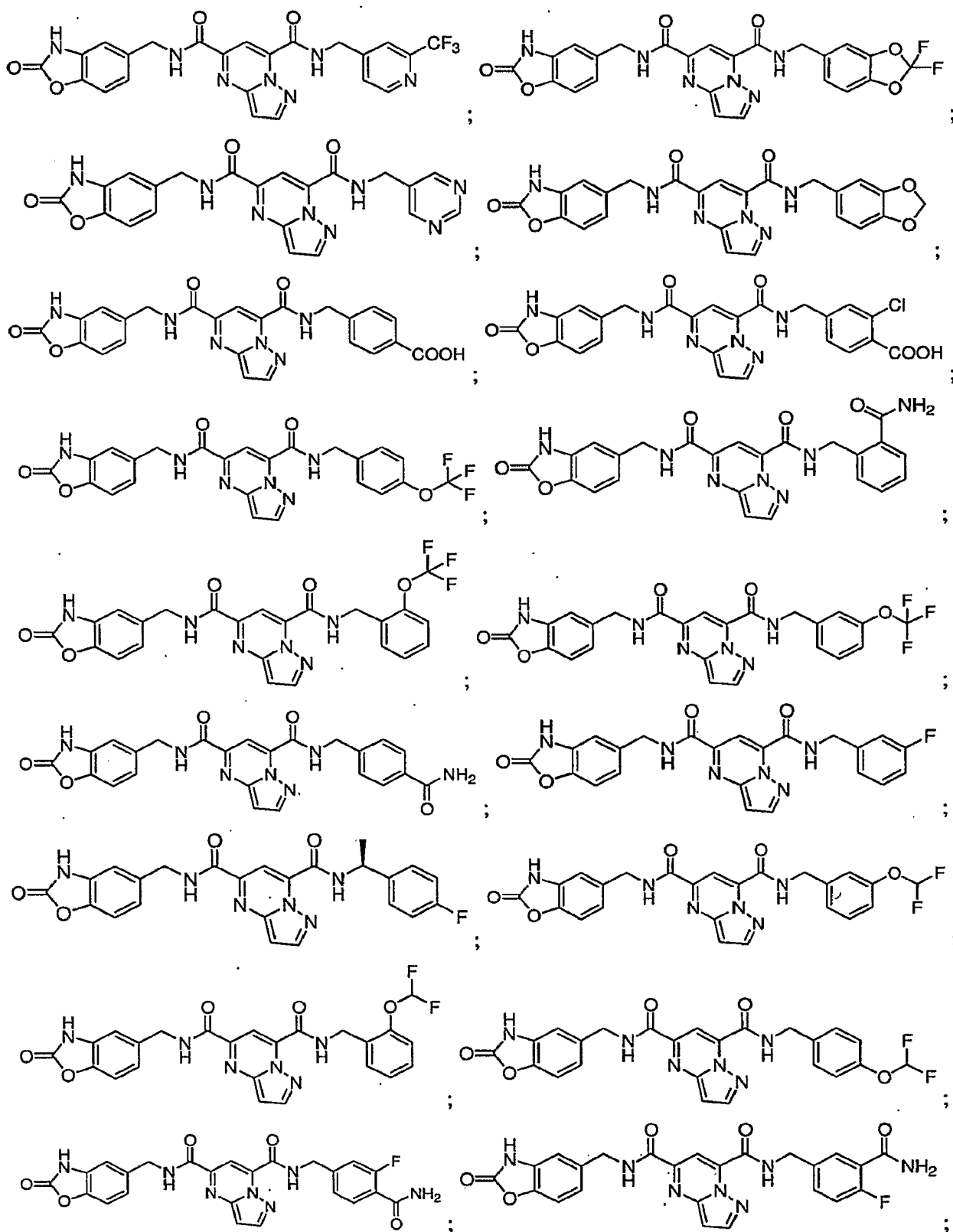


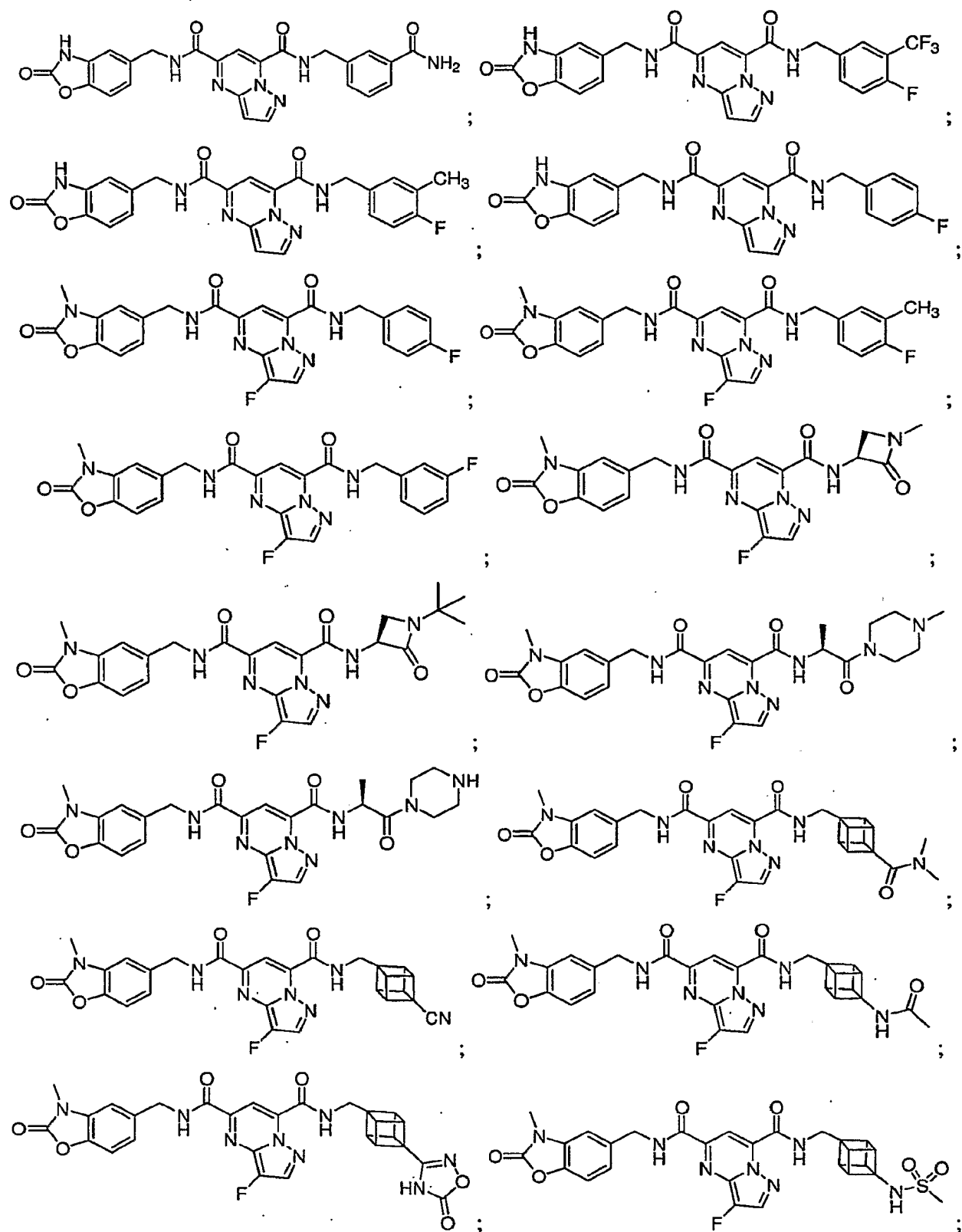


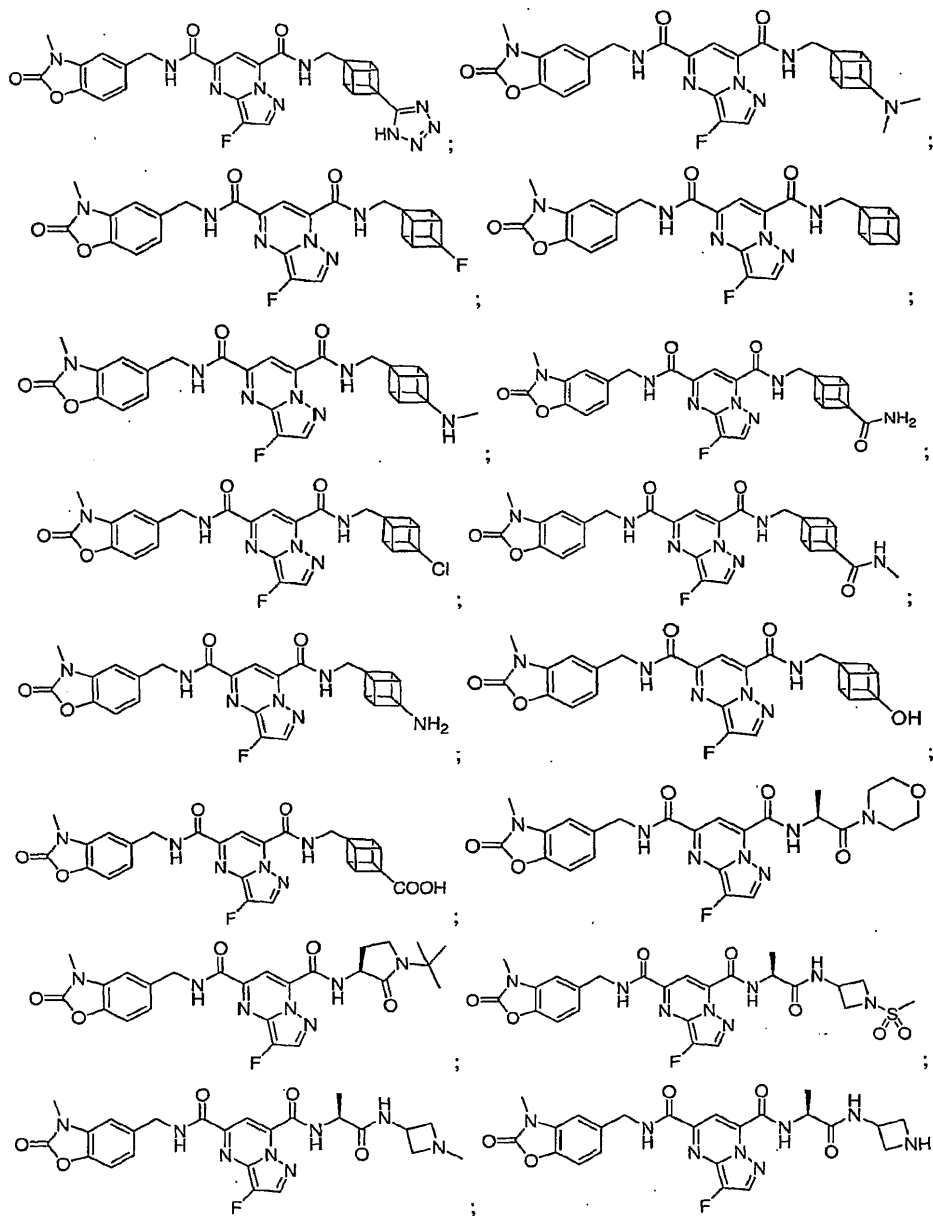


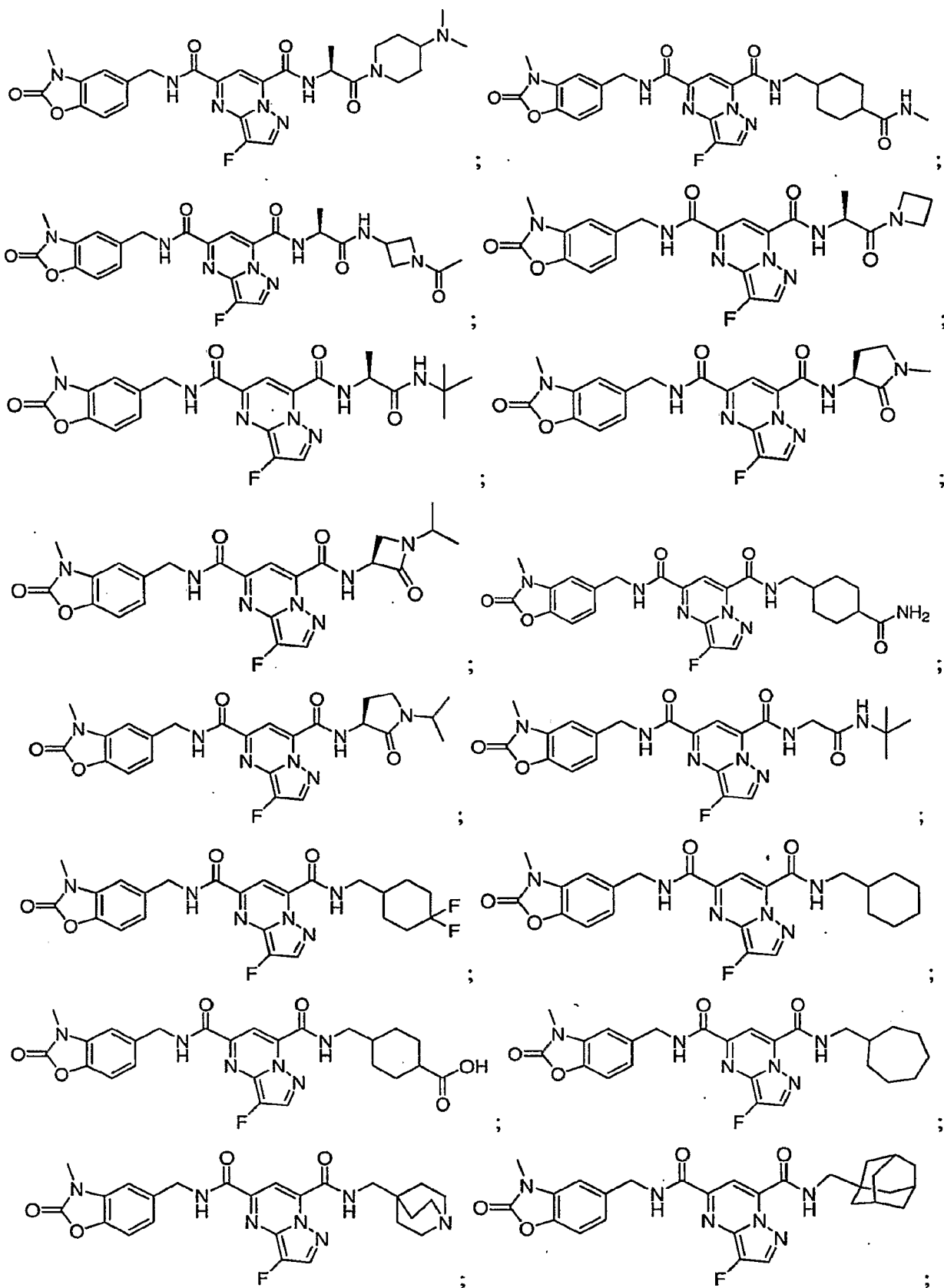












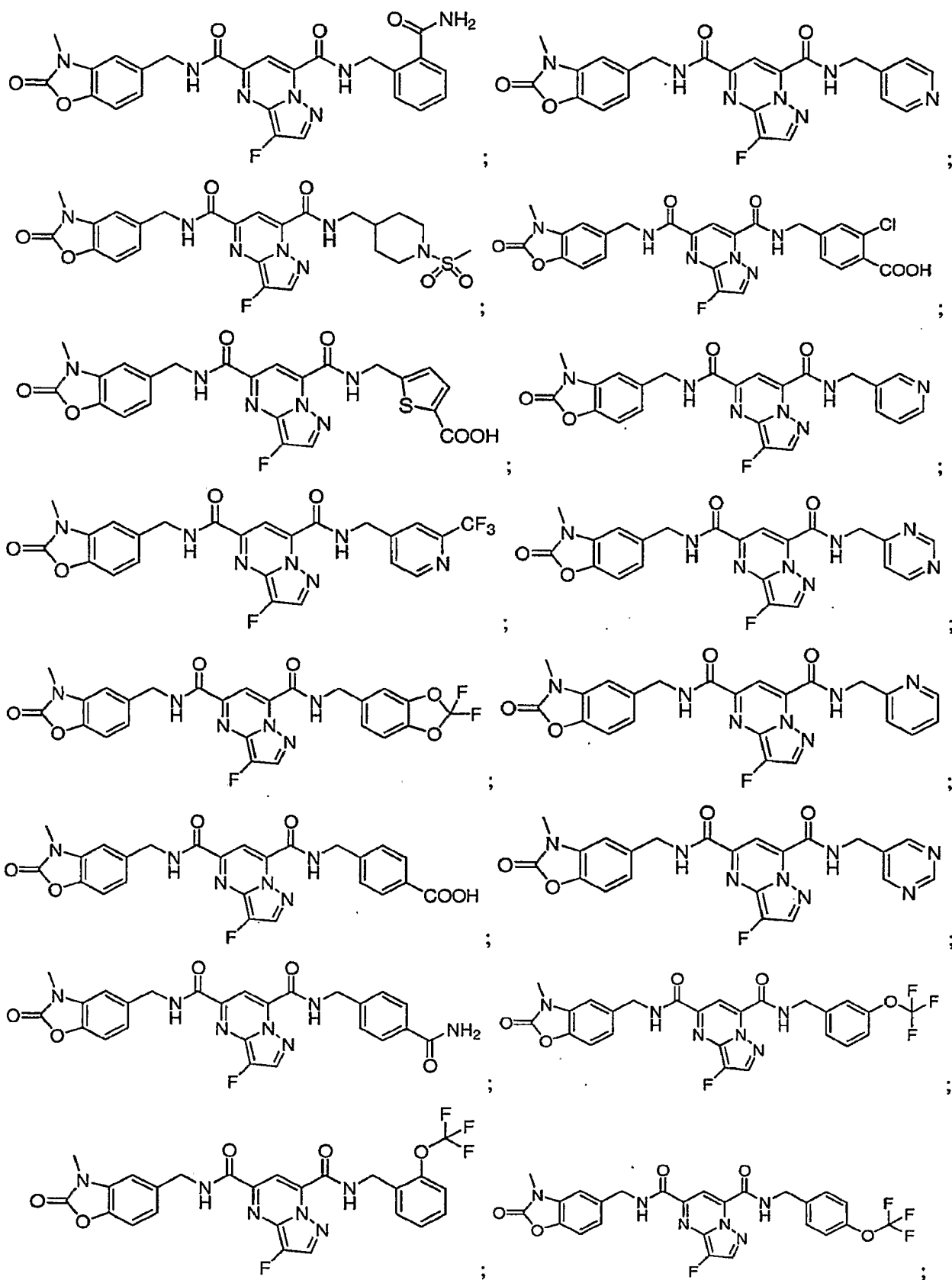
10

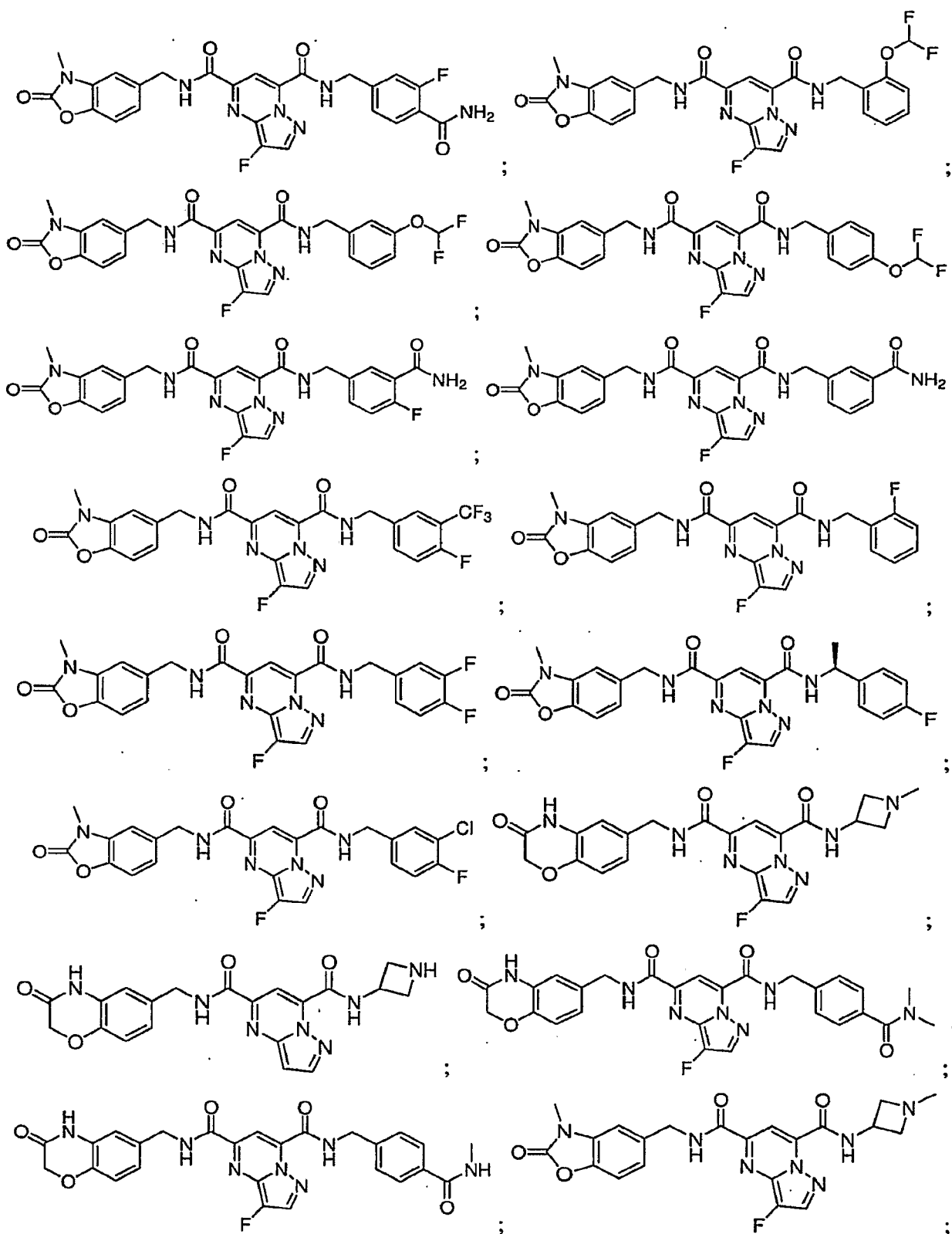
20

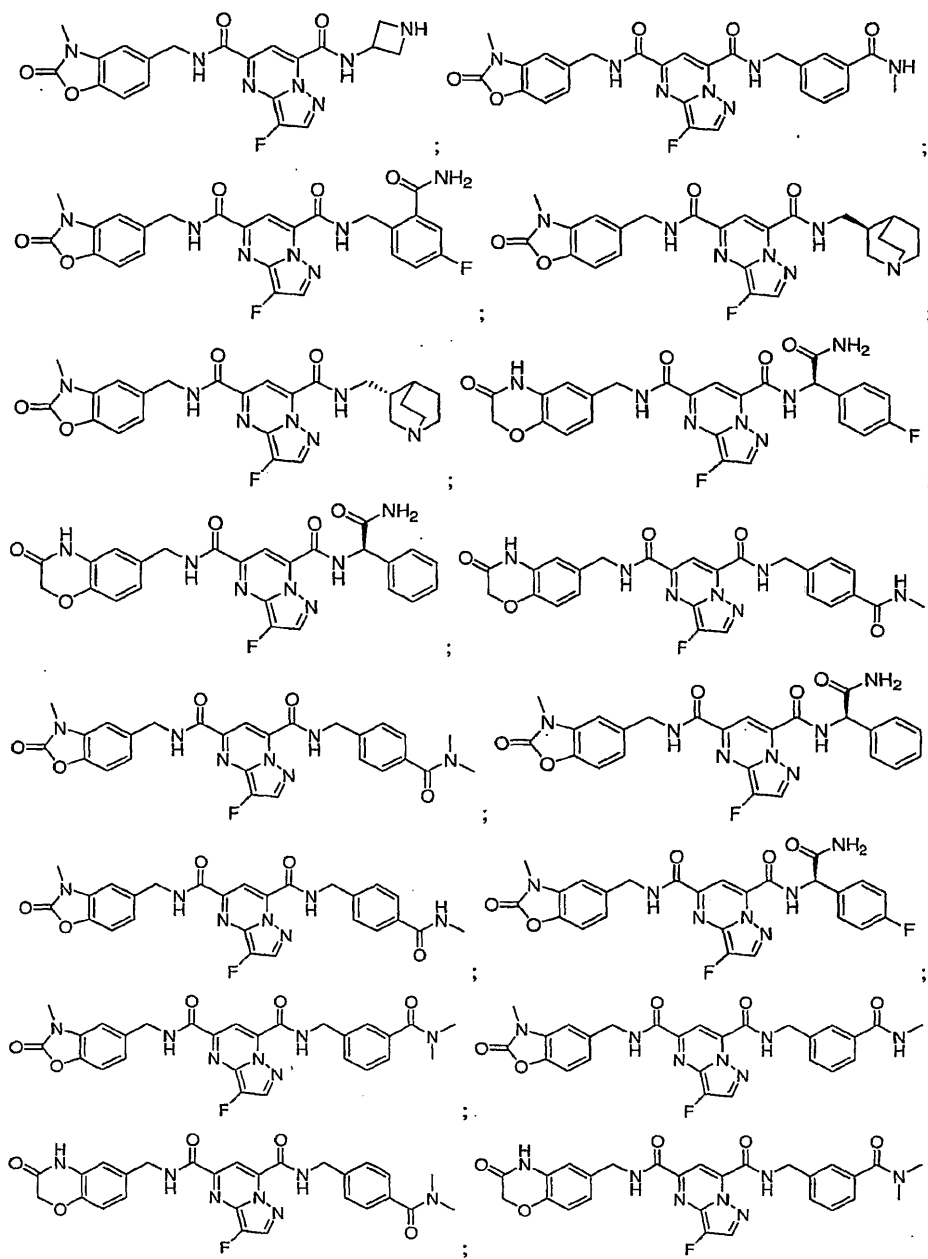
30

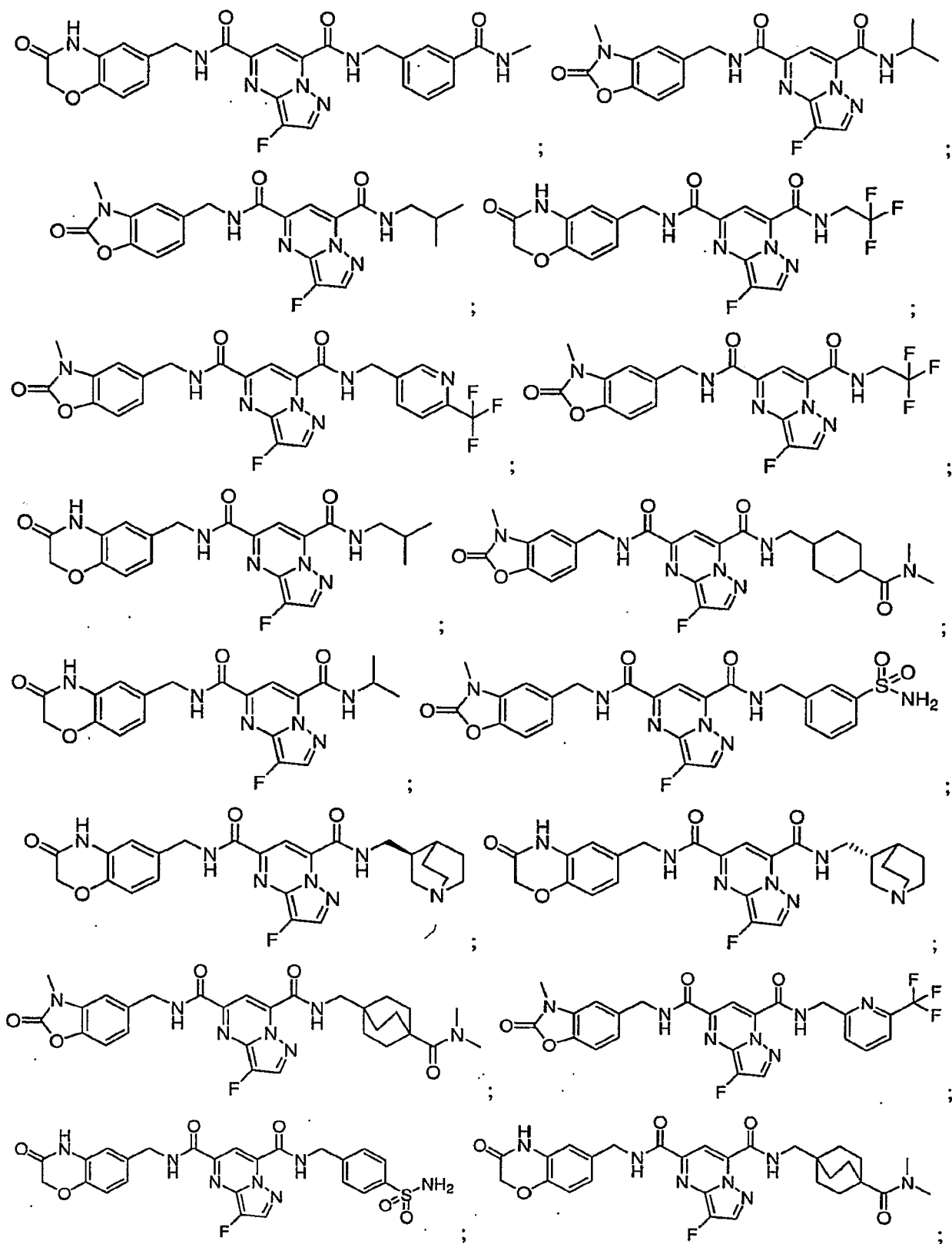
40

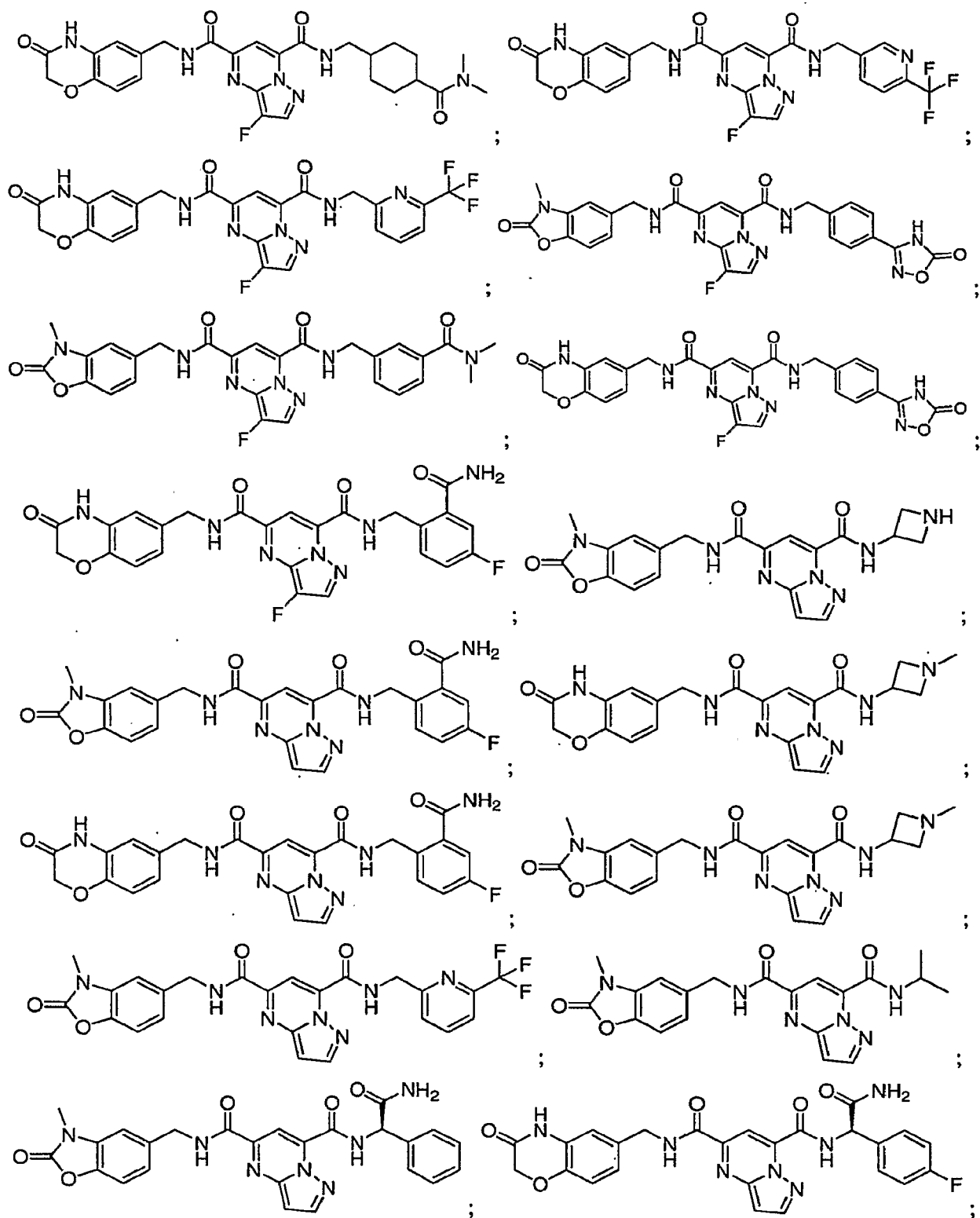


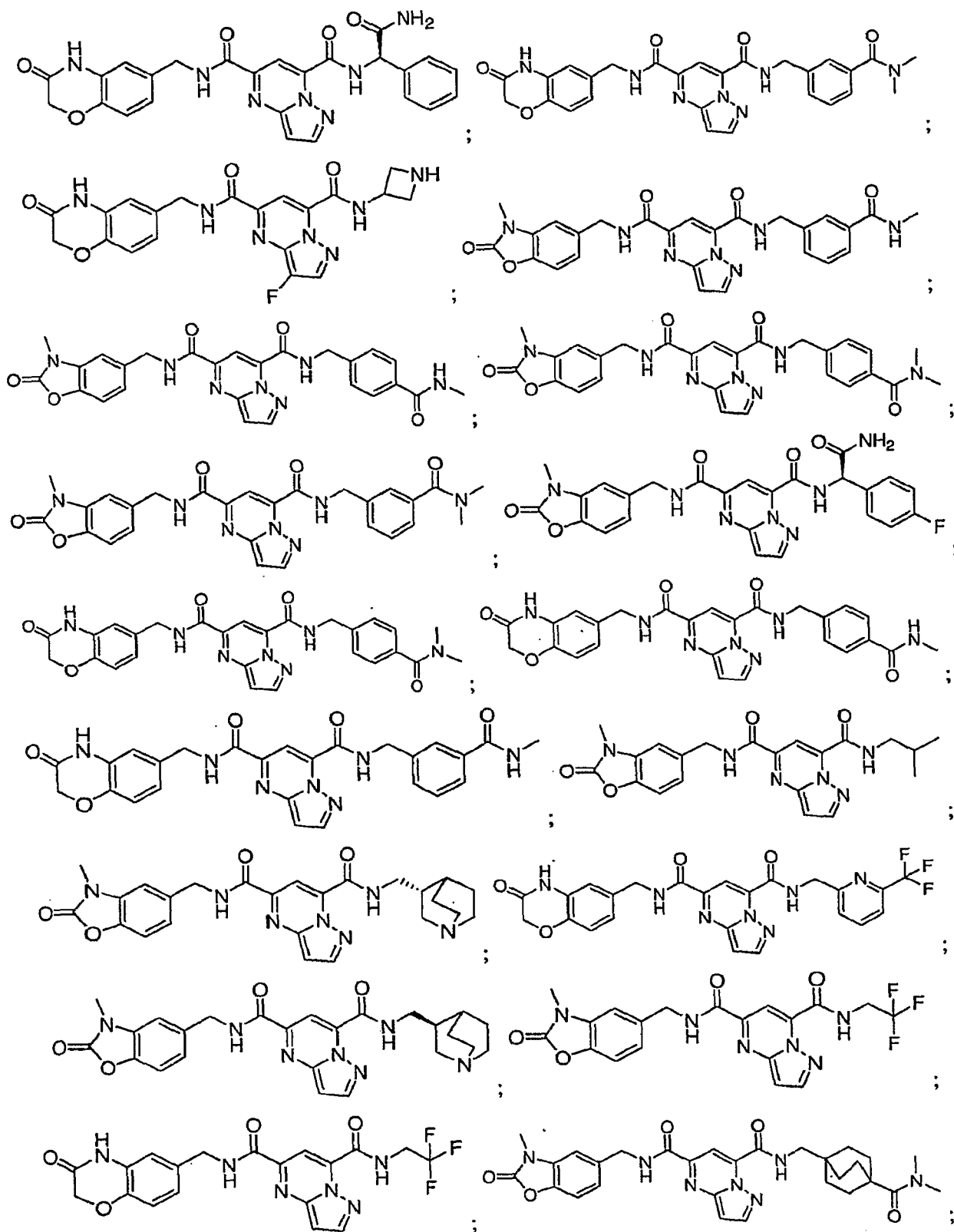


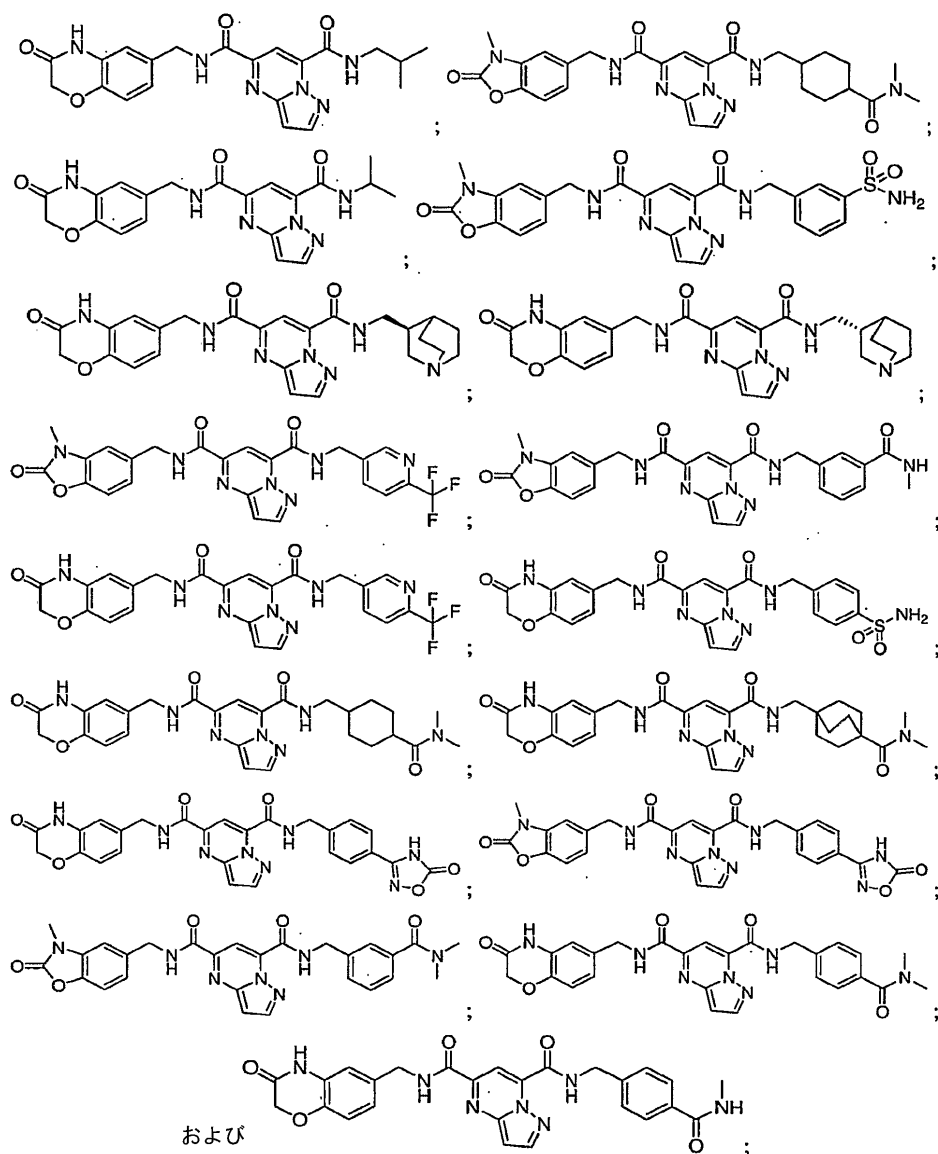












10

20

30

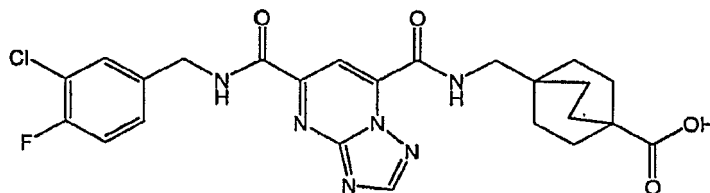
から選択される化合物またはその製薬上許容される塩を提供する。

【0345】

1実施形態において、本発明は、下記の構造を有する化合物またはその製薬上許容される塩を提供する。

【0346】

【化113】



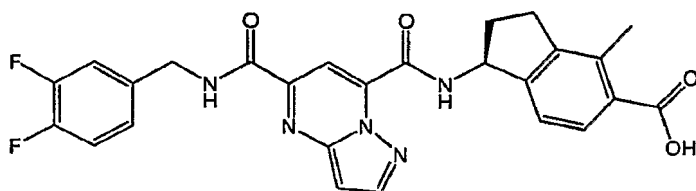
40

【0347】

別の実施形態において、本発明は、下記の構造を有する化合物またはその製薬上許容される塩を提供する。

【0348】

【化 1 1 4】



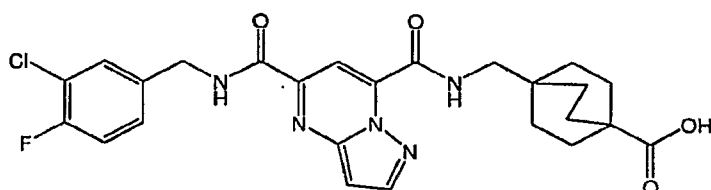
【0 3 4 9】

さらに別の実施形態において、本発明は、下記の構造を有する化合物またはその製薬上許容される塩を提供する。

10

【0 3 5 0】

【化 1 1 5】



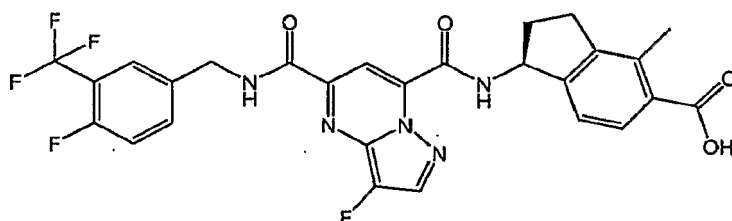
【0 3 5 1】

さらに別の実施形態において、本発明は、下記の構造を有する化合物またはその製薬上許容される塩を提供する。

20

【0 3 5 2】

【化 1 1 6】



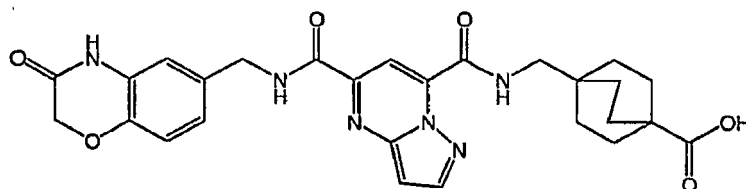
30

【0 3 5 3】

別の実施形態において、本発明は、下記の構造を有する化合物またはその製薬上許容される塩を提供する。

【0 3 5 4】

【化 1 1 7】



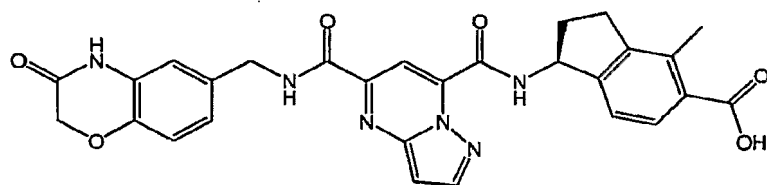
40

【0 3 5 5】

さらに別の実施形態において、本発明は、下記の構造を有する化合物またはその製薬上許容される塩を提供する。

【0 3 5 6】

【化 1 1 8】



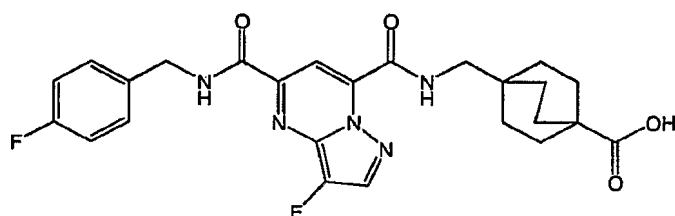
【0 3 5 7】

さらに別の実施形態において、本発明は、下記の構造を有する化合物またはその製薬上許容される塩を提供する。

10

【0 3 5 8】

【化 1 1 9】



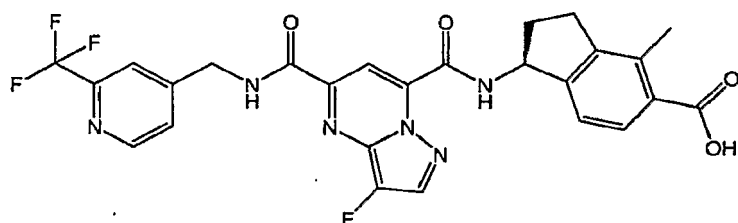
【0 3 5 9】

20

別の実施形態において、本発明は、下記の構造を有する化合物またはその製薬上許容される塩を提供する。

【0 3 6 0】

【化 1 2 0】



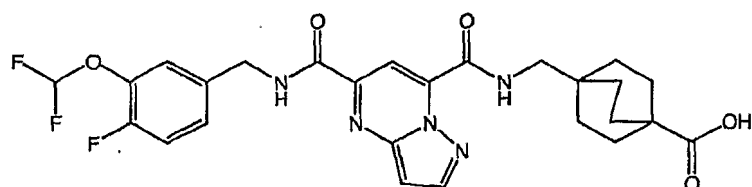
30

【0 3 6 1】

さらに別の実施形態において、本発明は、下記の構造を有する化合物またはその製薬上許容される塩を提供する。

【0 3 6 2】

【化 1 2 1】



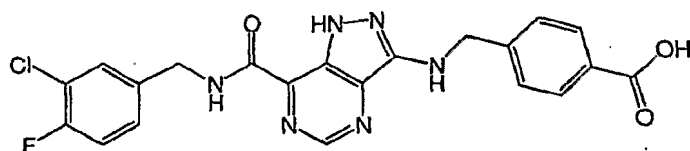
40

【0 3 6 3】

さらに別の実施形態において、本発明は、下記の構造を有する化合物またはその製薬上許容される塩を提供する。

【0 3 6 4】

【化 1 2 2】



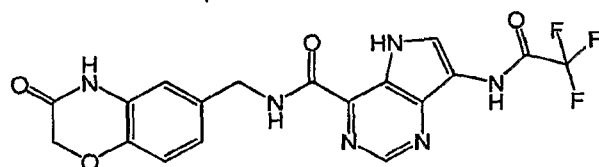
【0 3 6 5】

1 実施形態において、本発明は、下記の構造を有する化合物またはその製薬上許容される塩を提供する。

10

【0 3 6 6】

【化 1 2 3】



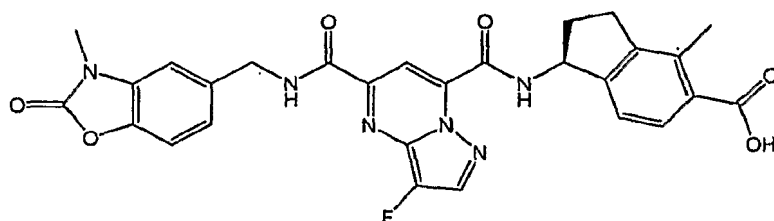
【0 3 6 7】

別の実施形態において、本発明は、下記の構造を有する化合物またはその製薬上許容される塩を提供する。

20

【0 3 6 8】

【化 1 2 4】



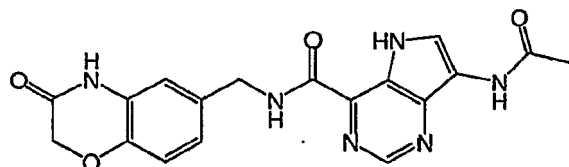
30

【0 3 6 9】

さらに別の実施形態において、本発明は、下記の構造を有する化合物またはその製薬上許容される塩を提供する。

【0 3 7 0】

【化 1 2 5】



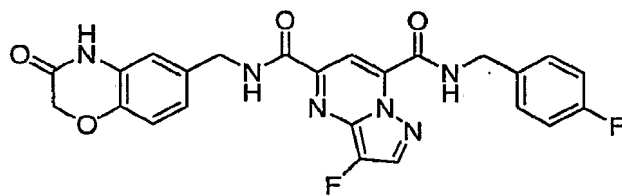
40

【0 3 7 1】

さらに別の実施形態において、本発明は、下記の構造を有する化合物またはその製薬上許容される塩を提供する。

【0 3 7 2】

【化 1 2 6】



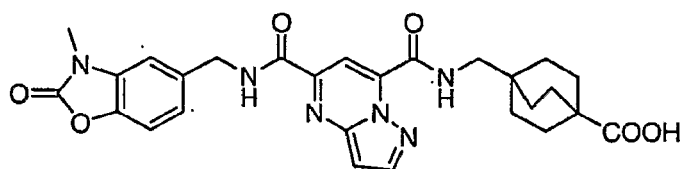
【0 3 7 3】

別の実施形態において、本発明は、下記の構造を有する化合物またはその製薬上許容される塩を提供する。

10

【0 3 7 4】

【化 1 2 7】



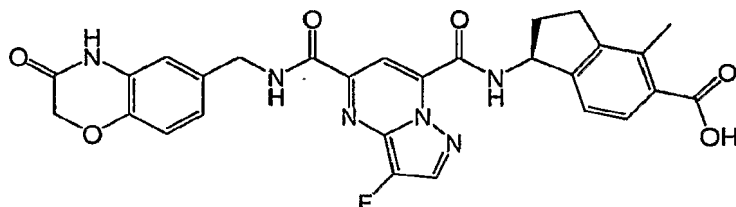
【0 3 7 5】

さらに別の実施形態において、本発明は、下記の構造を有する化合物またはその製薬上許容される塩を提供する。

20

【0 3 7 6】

【化 1 2 8】



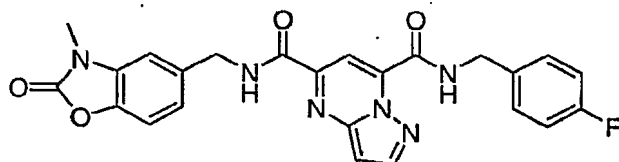
30

【0 3 7 7】

さらに別の実施形態において、本発明は、下記の構造を有する化合物またはその製薬上許容される塩を提供する。

【0 3 7 8】

【化 1 2 9】



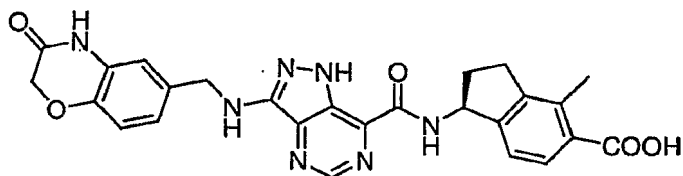
40

【0 3 7 9】

別の実施形態において、本発明は、下記の構造を有する化合物またはその製薬上許容される塩を提供する。

【0 3 8 0】

【化 1 3 0】

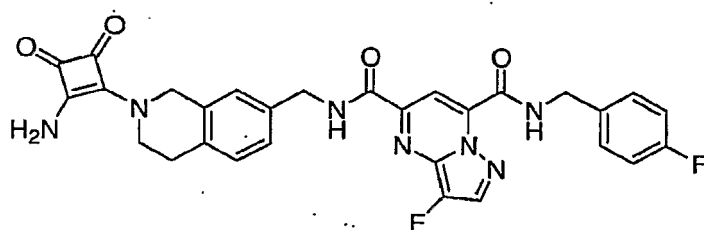


【0 3 8 1】

さらに別の実施形態において、本発明は、下記の構造を有する化合物またはその製薬上許容される塩を提供する。

【0 3 8 2】

【化 1 3 1】

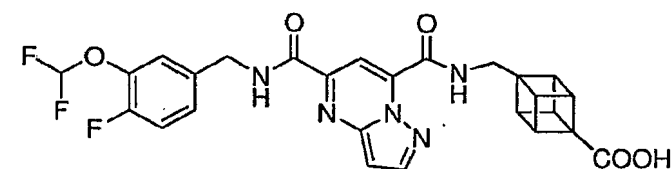


【0 3 8 3】

さらに別の実施形態において、本発明は、下記の構造を有する化合物またはその製薬上許容される塩を提供する。

【0 3 8 4】

【化 1 3 2】



【0 3 8 5】

本発明は、本明細書で前述の本発明のいずれかのアミド含有ヘテロ二環式メタロプロテアーゼを含む医薬組成物に関するものでもある。それによれば、本発明の一部の実施形態は、有効量の本発明のアミド含有ヘテロ二環式メタロプロテアーゼ化合物および製薬上許容される担体を含むことができる医薬組成物を提供する。

【0 3 8 6】

1 実施形態において本発明は、有効量の式 (I) の化合物およびその N-オキシサイド、製薬上許容される塩、プロドラッグ、製剤、多形体、ラセミ混合物および立体異性体ならびに製薬上許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

【0 3 8 7】

さらに別の実施形態において本発明は、有効量の式 (II) の化合物およびその N-オキシサイド、製薬上許容される塩、プロドラッグ、製剤、多形体、ラセミ混合物および立体異性体ならびに製薬上許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

【0 3 8 8】

別の実施形態において本発明は、有効量の式 (III) の化合物およびその N-オキシサイド、製薬上許容される塩、プロドラッグ、製剤、多形体、ラセミ混合物および立体異性体ならびに製薬上許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

【0 3 8 9】

さらに別の実施形態において本発明は、有効量の式 (IV) の化合物およびその N-オキシサイド、製薬上許容される塩、プロドラッグ、製剤、多形体、ラセミ混合物および立

10

20

30

40

50

体異性体ならびに製薬上許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

【0390】

別の実施形態において本発明は、有効量の式（V）の化合物およびそのN-オキサイド、製薬上許容される塩、プロドラッグ、製剤、多形体、ラセミ混合物および立体異性体ならびに製薬上許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

【0391】

さらに別の実施形態において本発明は、式（VI）の化合物およびそのN-オキサイド、製薬上許容される塩、プロドラッグ、製剤、多形体、ラセミ混合物および立体異性体ならびに製薬上許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

【0392】

本発明はまた、メタロプロテアーゼ類を阻害する方法ならびにメタロプロテアーゼ酵素、特にMMP-13、MMP-8、MMP-3、MMP-12および／またはADAMTS-4酵素、さらに詳細にはMMP-13酵素および／またはMMP-3酵素が介在する疾患または症状の治療方法に関するものでもある。そのような方法には、本発明の二環式メタロプロテアーゼ阻害性化合物またはその製薬上許容される塩を投与する段階がある。メタロプロテアーゼ介在酵素が介在する疾患または症状の例には、関節リウマチ、骨関節炎、腹部大動脈瘤、癌（例えば、メラノーマ、胃癌または非小細胞肺癌などがあるが、これらに限定されるものではない。）、炎症、アテローム性動脈硬化、多発性硬化症、慢性閉塞性肺疾患、眼疾患（例えば、眼の炎症、未熟児網膜症、好ましくは浸出型の黄斑変性および角膜血管新生などがあるが、これらに限定されるものではない。）、神経系疾患、精神病、血栓症、細菌感染、パーキンソン病、疲労、振戦、糖尿病性網膜症、網膜の血管性疾患、加齢、認知症、心筋症、尿細管障害、糖尿病、精神疾患、運動異常、色素異常症、難聴、炎症性および線維性症候群、腸症候群、アレルギー、アルツハイマー病、動脈プラーク形成、腫瘍、歯周病、ウィルス感染、卒中、アテローム性動脈硬化、心血管疾患、再灌流傷害、外傷、組織に対する化学薬品曝露または酸化的損傷、創傷治癒、痔、皮膚美容、疼痛、炎症性疼痛、骨痛および関節痛、アクネ、急性アルコール性肝炎、急性炎症、急性膵炎、急性呼吸促迫症候群、成人呼吸器疾患、気道閉塞、気道過敏性、アルコール性肝臓疾患、同種移植拒否反応、血管新生、血管新生性眼球疾患、関節炎、喘息、アトピー性皮膚炎、気管支拡張症、細気管支炎、閉塞性細気管支炎、熱傷治療、心臓および腎臓再灌流損傷、セリアック病、脳虚血および心虚血、CNS腫瘍、CNS脈管炎、風邪、挫傷、肺性心、咳、クローン病、慢性気管支炎、慢性炎症、慢性膵炎、慢性副鼻腔炎、結晶誘発性関節炎、嚢胞性線維症、遅発型超過敏反応、十二指腸潰瘍、呼吸困難、早期移植拒絶、肺気腫、脳炎、内毒素性ショック、食道炎、胃潰瘍、歯肉炎、糸球体腎炎、舌炎、痛風、移植片対宿主反応、グラム陰性菌敗血症、顆粒球性エーリキア症、肝炎ウイルス、ヘルペス、ヘルペスウイルス、HIV、高炭酸血症、高度膨脹、過酸素症誘発炎症、低酸素症、過敏症、低酸素血症、炎症性腸疾患、間質性肺炎、虚血性再灌流傷害、カポジ肉腫関連ウィルス、狼瘡、マラリア、髄膜炎、多臓器不全、壊死性腸炎、骨粗鬆症、歯周病、持続的携帯型腹膜透析（CAPD）関連の腹膜炎、早期陣痛、多発性筋炎、術後外傷、掻痒症、乾癬、乾癬性関節炎、肺線維症、肺高血圧、腎臓再灌流傷害、呼吸器系ウイルス、再狭窄、右室肥大、サルコイドーシス、敗血症ショック、末梢気道病変、捻挫、筋違い、クモ膜下出血、手術性肺容量減少、血栓症、毒素性ショック症候群、移植片再灌流傷害、外傷性脳損傷、潰瘍性大腸炎、脈管炎、換気血流不均等、喘鳴などがあるが、これらに限定されるものではない。

【0393】

1実施形態において、本発明は、処置を必要とする対象者に対して、式（I）の化合物ならびにそのN-オキサイド、製薬上許容される塩、プロドラッグ、製剤、多形体、ラセミ混合物および立体異性体を投与する段階を有するメタロプロテアーゼ、特にMMP-13、MMP-8、MMP-3、MMP-12および／またはADAMTS-4、より詳細にはMMP-13の阻害方法を提供する。

【0394】

1 実施形態において、本発明は、処置を必要とする対象者に対して、式（I I）の化合物ならびにそのN-オキサイド、製薬上許容される塩、プロドラッグ、製剤、多形体、ラセミ混合物および立体異性体を投与する段階を有するメタロプロテアーゼ、特にMMP-13、MMP-8、MMP-3、MMP-12および／またはADAMTS-4、より詳細にはMMP-13の阻害方法を提供する。

【0395】

さらに別の実施形態において、本発明は、処置を必要とする対象者に対して、式（I I）の化合物ならびにそのN-オキサイド、製薬上許容される塩、プロドラッグ、製剤、多形体、ラセミ混合物および立体異性体を投与する段階を有するメタロプロテアーゼ、特にMMP-13、MMP-8、MMP-3、MMP-12および／またはADAMTS-4、より詳細にはMMP-13の阻害方法を提供する。

10

【0396】

さらに別の実施形態において、本発明は、処置を必要とする対象者に対して、式（I V）の化合物ならびにそのN-オキサイド、製薬上許容される塩、プロドラッグ、製剤、多形体、ラセミ混合物および立体異性体を投与する段階を有するメタロプロテアーゼ、特にMMP-13、MMP-8、MMP-3、MMP-12および／またはADAMTS-4、より詳細にはMMP-13および／またはMMP-3の阻害方法を提供する。

【0397】

別の実施形態において、本発明は、処置を必要とする対象者に対して、式（V）の化合物ならびにそのN-オキサイド、製薬上許容される塩、プロドラッグ、製剤、多形体、ラセミ混合物および立体異性体を投与する段階を有するメタロプロテアーゼ、特にMMP-13、MMP-8、MMP-3、MMP-12および／またはADAMTS-4、より詳細にはMMP-13および／またはMMP-3の阻害方法を提供する。

20

【0398】

さらに別の実施形態において、本発明は、処置を必要とする対象者に対して、式（V I）の化合物ならびにそのN-オキサイド、製薬上許容される塩、プロドラッグ、製剤、多形体、ラセミ混合物および立体異性体を投与する段階を有するメタロプロテアーゼ、特にMMP-13、MMP-8、MMP-3、MMP-12および／またはADAMTS-4、より詳細にはMMP-13および／またはMMP-3の阻害方法を提供する。

【0399】

さらに別の実施形態において、本発明は、処置を必要とする対象者に対して、式（I）の化合物ならびにそのN-オキサイド、製薬上許容される塩、プロドラッグ、製剤、多形体、ラセミ混合物および立体異性体を投与する段階を有するメタロプロテアーゼ介在疾患、特にMMP-13介在疾患、MMP-8介在疾患、MMP-3介在疾患、MMP-12介在疾患および／またはADAMTS-4介在疾患、より詳細にはMMP-13介在疾患の治療方法を提供する。

30

【0400】

1 実施形態において、本発明は、処置を必要とする対象者に対して、式（I I）の化合物ならびにそのN-オキサイド、製薬上許容される塩、プロドラッグ、製剤、多形体、ラセミ混合物および立体異性体を投与する段階を有するメタロプロテアーゼ介在疾患、特にMMP-13介在疾患、MMP-8介在疾患、MMP-3介在疾患、MMP-12介在疾患および／またはADAMTS-4介在疾患、より詳細にはMMP-13介在疾患の治療方法を提供する。

40

【0401】

別の実施形態において、本発明は、処置を必要とする対象者に対して、式（I I I）の化合物ならびにそのN-オキサイド、製薬上許容される塩、プロドラッグ、製剤、多形体、ラセミ混合物および立体異性体を投与する段階を有するメタロプロテアーゼ介在疾患、特にMMP-13介在疾患、MMP-8介在疾患、MMP-3介在疾患、MMP-12介在疾患および／またはADAMTS-4介在疾患、より詳細にはMMP-13介在疾患の治療方法を提供する。

50

【0402】

別の実施形態において、本発明は、処置を必要とする対象者に対して、式（I V）の化合物ならびにそのN-オキサイド、製薬上許容される塩、プロドラッグ、製剤、多形体、ラセミ混合物および立体異性体を投与する段階を有するメタロプロテアーゼ介在疾患、特にMMP-13介在疾患、MMP-8介在疾患、MMP-3介在疾患、MMP-12介在疾患および／またはADAMTS-4介在疾患、より詳細にはMMP-13介在疾患および／またはMMP-3介在疾患の治療方法を提供する。

【0403】

別の実施形態において、本発明は、処置を必要とする対象者に対して、式（V）の化合物ならびにそのN-オキサイド、製薬上許容される塩、プロドラッグ、製剤、多形体、ラセミ混合物および立体異性体を投与する段階を有するメタロプロテアーゼ介在疾患、特にMMP-13介在疾患、MMP-8介在疾患、MMP-3介在疾患、MMP-12介在疾患および／またはADAMTS-4介在疾患、より詳細にはMMP-13介在疾患および／またはMMP-3介在疾患の治療方法を提供する。

【0404】

別の実施形態において、本発明は、処置を必要とする対象者に対して、式（V I）の化合物ならびにそのN-オキサイド、製薬上許容される塩、プロドラッグ、製剤、多形体、ラセミ混合物および立体異性体を投与する段階を有するメタロプロテアーゼ介在疾患、特にMMP-13介在疾患、MMP-8介在疾患、MMP-3介在疾患、MMP-12介在疾患および／またはADAMTS-4介在疾患、より詳細にはMMP-13介在疾患および／またはMMP-3介在疾患の治療方法を提供する。

【0405】

そのような方法で治療可能な疾患の例には、関節リウマチ、骨関節炎、腹部大動脈瘤、癌、炎症、アテローム性動脈硬化、多発性硬化症、慢性閉塞性肺疾患、眼疾患、神経系疾患、精神病、血栓症、細菌感染、パーキンソン病、疲労、振戦、糖尿病性網膜症、網膜の血管性疾患、加齢、認知症、心筋症、尿細管障害、糖尿病、精神疾患、運動異常、色素異常症、難聴、炎症性および線維性症候群、腸症候群、アレルギー、アルツハイマー病、動脈プラーク形成、腫瘍、歯周病、ウィルス感染、卒中、アテローム性動脈硬化、心血管疾患、再灌流損傷、外傷、組織に対する化学薬品曝露または酸化的損傷、創傷治癒、痔、皮膚美容、疼痛、炎症性疼痛、骨痛および関節痛がある。

【0406】

本発明の一部の実施形態において、上記で定義のアミド含有ヘテロ二環式メタロプロテアーゼ化合物を、MMP酵素、特にMMP-13、MMP-8、MMP-3、MMP-12および／またはADMTS-4酵素、より詳細にはMMP-13酵素および／またはMMP-3酵素が介在する疾患または症状の治療用の医薬製造に用いる。

【0407】

一部の実施形態において、上記で定義のアミド含有ヘテロ二環式メタロプロテアーゼ化合物は、（a）メトトレキセート、アザチオプトリンフルノミド（azathioptrineluflumide）、ペニシラミン、金塩、マイコフェノレート、モフェチルおよびシクロホスファミドなどの（これらに限定されるものではない。）疾患改善抗リウマチ剤；（b）ピロキシカム、ケトプロフェン、ナプロキセン、インドメタシンおよびイブプロフェンなどの（これらに限定されるものではない。）非ステロイド系抗炎症薬；（c）ロフェコキシブ、セレコキシブおよびバルデコキシブなどの（これらに限定されるものではない。）COX-2選択的阻害薬；（d）ピロキシカムなどの（これらに限定されるものではない。）COX-1阻害薬；（e）メトトレキセート、シクロスポリン、レフルニミド（leflunimide）、タクロリムス、ラパマイシンおよびスルファサラジンなどの（これらに限定されるものではない。）免疫抑制薬；（f）p-メタゾン、プレドニゾン、コルチゾン、プレドニゾロンおよびデキサメタゾンなどの（これらに限定されるものではない。）ステロイド；（g）抗TNF抗体、TNF- α 拮抗薬、IL-1拮抗薬、抗CD40、抗CD28、IL-10および抗接着分子などの（これらに限定されるものではない。）生物反応修飾

物質；および（h）p38キナーゼ阻害薬、PDE4阻害薬、TACE阻害薬、ケモカイン受容体拮抗薬、サリドマイド、ロイコトリエン阻害薬および他の小分子炎症性サイトカイン産生阻害薬などの（これらに限定されるものではない。）ケモカイン介在疾患の治療に有用な他の抗炎症剤または治療薬などの（これらに限定されるものではない。）医薬、活性薬剤または治療剤と併用することができる。

【0408】

1 実施形態において本発明は、

A) 有効量の式（I）の化合物ならびにそのN-オキサイド、製薬上許容される塩、プロドラッグ、製剤、多形体、ラセミ混合物および立体異性体；

B) 製薬上許容される担体；および

C) (a) 疾患改善抗リウマチ薬；(b) 非ステロイド系抗炎症薬；(c) COX-2選択的阻害薬；(d) COX-1阻害薬；(e) 免疫抑制剤；(f) ステロイド；(g) 生物反応修飾物質；および(h) 小分子炎症性サイトカイン産生阻害薬から選択される構成員

を含む医薬組成物を提供する。

【0409】

別の実施形態において本発明は、

A) 有効量の式（II）の化合物ならびにそのN-オキサイド、製薬上許容される塩、プロドラッグ、製剤、多形体、ラセミ混合物および立体異性体；

B) 製薬上許容される担体；および

C) (a) 疾患改善抗リウマチ薬；(b) 非ステロイド系抗炎症薬；(c) COX-2選択的阻害薬；(d) COX-1阻害薬；(e) 免疫抑制剤；(f) ステロイド；(g) 生物反応修飾物質；および(h) 小分子炎症性サイトカイン産生阻害薬から選択される構成員

を含む医薬組成物を提供する。

【0410】

さらに別の実施形態において本発明は、

A) 有効量の式（III）の化合物ならびにそのN-オキサイド、製薬上許容される塩、プロドラッグ、製剤、多形体、ラセミ混合物および立体異性体；

B) 製薬上許容される担体；および

C) (a) 疾患改善抗リウマチ薬；(b) 非ステロイド系抗炎症薬；(c) COX-2選択的阻害薬；(d) COX-1阻害薬；(e) 免疫抑制剤；(f) ステロイド；(g) 生物反応修飾物質；および(h) 小分子炎症性サイトカイン産生阻害薬から選択される構成員

を含む医薬組成物を提供する。

【0411】

別の実施形態において本発明は、

A) 有効量の式（IV）の化合物ならびにそのN-オキサイド、製薬上許容される塩、プロドラッグ、製剤、多形体、ラセミ混合物および立体異性体；

B) 製薬上許容される担体；および

C) (a) 疾患改善抗リウマチ薬；(b) 非ステロイド系抗炎症薬；(c) COX-2選択的阻害薬；(d) COX-1阻害薬；(e) 免疫抑制剤；(f) ステロイド；(g) 生物反応修飾物質；および(h) 小分子炎症性サイトカイン産生阻害薬から選択される構成員

を含む医薬組成物を提供する。

【0412】

さらに別の実施形態において本発明は、

A) 有効量の式（V）の化合物ならびにそのN-オキサイド、製薬上許容される塩、プロドラッグ、製剤、多形体、ラセミ混合物および立体異性体；

B) 製薬上許容される担体；および

C) (a) 疾患改善抗リウマチ薬; (b) 非ステロイド系抗炎症薬; (c) COX-2 選択的阻害薬; (d) COX-1 阻害薬; (e) 免疫抑制剤; (f) ステロイド; (g) 生物反応修飾物質; および (h) 小分子炎症性サイトカイン産生阻害薬から選択される構成員

を含む医薬組成物を提供する。

【0413】

さらに別の実施形態において本発明は、

A) 有効量の式 (VI) の化合物ならびにその N-オキサイド、製薬上許容される塩、プロドラッグ、製剤、多形体、ラセミ混合物および立体異性体;

B) 製薬上許容される担体; および

C) (a) 疾患改善抗リウマチ薬; (b) 非ステロイド系抗炎症薬; (c) COX-2 選択的阻害薬; (d) COX-1 阻害薬; (e) 免疫抑制剤; (f) ステロイド; (g) 生物反応修飾物質; および (h) 小分子炎症性サイトカイン産生阻害薬から選択される構成員

を含む医薬組成物を提供する。

【0414】

生理活性

本発明のヘテロ二環式メタロプロテアーゼ阻害性化合物の各種メタロプロテアーゼに対する阻害活性は、当業界で公知の好適なアッセイを用いて測定することができる。メタロプロテアーゼ阻害活性測定のための標準的なイン・ビトロアッセイは、実施例 1700 から 1704 に記載されている。ヘテロ二環式メタロプロテアーゼ阻害性化合物は、MMP-3、MMP-8、MMP-12、MMP-13、ADAMTS-4 および/または ADAMTS-5 に対して活性を示す。

【0415】

本発明のヘテロ二環式メタロプロテアーゼ阻害性化合物は、0.1 nM 以下から約 20 μ M、代表的には約 0.2 nM から約 2 μ M の範囲の MMP-13 阻害活性 (IC_{50} MMP-13) を有する。本発明のヘテロ二環式メタロプロテアーゼ阻害性化合物は望ましくは、約 0.2 nM から約 20 nM の範囲の MMP 阻害活性を有する。表 1 に、5 nM より低い MMP-13 活性 (グループ A) および 5 nM から 20 μ M の MMP-13 活性 (グループ B) を有する本発明のヘテロ二環式メタロプロテアーゼ阻害性化合物の代表例を

【0416】

【表 1】

表 1

化合物のMMP-13活性のまとめ

群	実施例番号
A	32, 37, 49, 63, 66, 73, 115, 159, 235, 317, 318, 319, 322, 328, 332, 337, 339, 340, 341, 343, 346, 348, 349, 351, 358, 359, 365, 379, 395, 397, 398, 399, 402, 403, 418, 419, 423, 425, 428, 430, 440, 442, 443, 449, 453, 459, 469, 476, 480, 1748, 1749, 1751, 1758, 1759, 1768, 1778, 1782, 1820, 1861, 1864, 1865, 1875, 1876, 1878, 1880, 1887, 1890, 1894, 1912, 1920, 1922, 1948, 1949, 2065, 2081, 2093, 2095, 2100, 2182, 2188, 2206, 2207, 2212, 2221, 2244, 2328, 2341.
B	3, 4, 36, 71, 86, 93, 113, 126, 156, 158, 161, 231, 244, 246, 280, 308, 323, 347, 355, 363, 367, 400, 411, 420, 432, 461, 464, 466, 467, 479, 483, 1767, 1779, 1780, 1787, 1805, 1821, 1829, 1872, 1884, 1881, 1891, 1893, 1895, 1911, 1913, 1917, 1921, 1923, 1943, 1951, 1952, 2146, 2163, 2165, 2183, 2222, 2225, 2227, 2253, 2256, 2258, 2261, 2263, 2267, 2268, 2269, 2283, 2284, 2285, 2288, 2291, 2294, 2295, 2297, 2299, 2321, 2324, 2332, 2333, 2336, 2338, 2339, 2343, 2346, 2389, 2390, 2392.

10

20

【0417】

本発明のヘテロ二環式メタロプロテアーゼ阻害性化合物、特に式(V)の化合物は、5 nM以下から約20 μM、代表的には約3 nMから約2 μMの範囲のMMP-3阻害活性(IC₅₀ MMP-3)を有する。本発明のヘテロ二環式メタロプロテアーゼ阻害性化合物は、約0.2 nMから約20 nMの範囲のMMP阻害活性を有する。表2には、100 nMより低く(群A)、100 nMから20 μM(群B)のMMP-3活性を有する本発明のヘテロ二環式メタロプロテアーゼ阻害性化合物の代表例を挙げてある。

【0418】

本発明のメタロプロテアーゼ阻害性化合物の合成およびそれらの生理活性アッセイについて、下記の実施例で説明するが、これらの実施例はいかなる形でも本発明を限定するものではない。

30

【0419】

図式

下記に、本発明の化合物を提供することができる図式を示してある。本明細書に記載の図式において、R^A R^BおよびR^C R^Dはそれぞれ同一であることまたは異なっていることができ、それぞれ独立に本明細書で上記で定義のR¹ R²およびR²⁰ R²¹から選択することができる。下記の図式に示したX^a、Y^aおよびZ^aはそれぞれ、同一であることまたは異なっていることができ、それぞれ独立にNおよびCR⁴から選択することができる。下記の図式に示したX^bは各場合で、同一であることまたは異なっていることができ、独立にO、SおよびNR⁵¹から選択される。下記の図式に示したY^bは各場合で、同一であることができ、独立にCR⁴およびNから選択される。

40

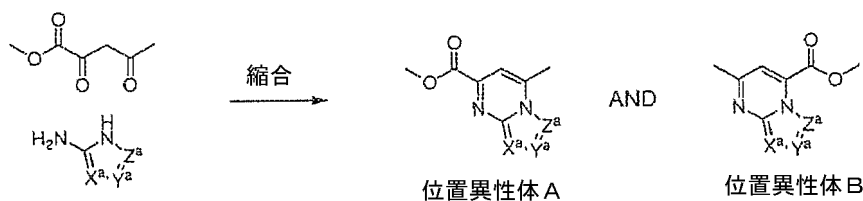
【0420】

一部の実施形態において、式(I)から(III)の化合物は、図式1から図式3に示した一般的方法によって合成される。

【0421】

【化 1 3 3】

図式 1



【0 4 2 2】

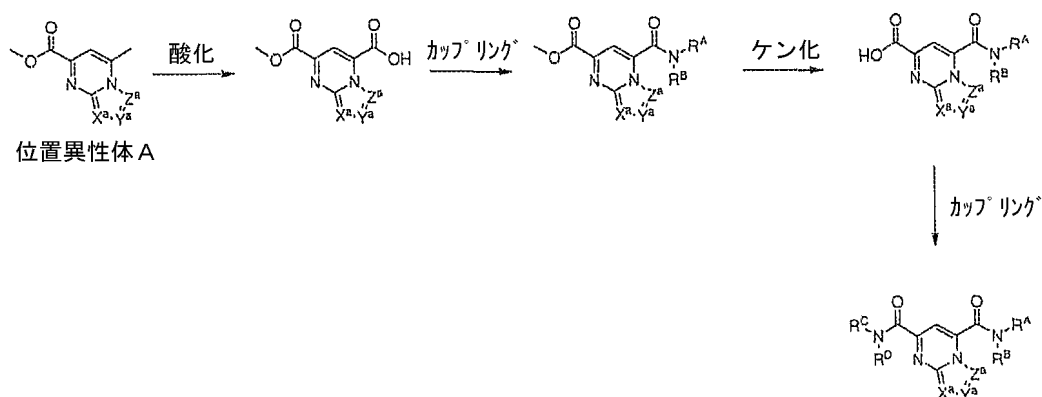
10

アセトピルビン酸メチルを、アミノ置換 5 員複素環（例：1 H-ピラゾール-5-アミン）と縮合させて（例：MeOH/還流、HCl 水溶液/100℃または氷 AcOH/95℃）、位置異性体 A および位置異性体 B の分離可能な混合物としての二環式環系を得る（図式 1）。

【0 4 2 3】

【化 1 3 4】

図式 2



20

【0 4 2 4】

30

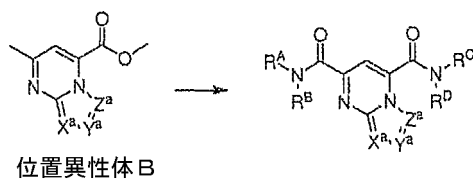
図式 1 からの二環式環系の位置異性体 A（例：7-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-カルボン酸メチルエステル）を酸化して（例：二酸化セレン/120 から 130℃と次にオキソン（登録商標）/室温）、相当するカルボン酸を得る（図式 2）。好適な溶媒中での $R^A R^B NH$ （例：4-フルオロ-3-メチル-ベンジルアミン）との活性化酸カップリング（例：オキサリクロライド、PyBOP、PyBOP、EDCI/HOAt または HATU/HOAt）によって、精製後に所望のアミドが得られる。ケン化（例：LiOH 水溶液/ジオキサン、NaOH/MeOH または TMSnOH/80℃）およびさらなる $R^C R^D NH$ との活性化酸カップリング（例：オキサリクロライド、PyBOP、PyBOP、EDCI/HOAt、HATU/HOAt、N-シクロヘキシル-カルボジイミド-N'-メチル-ポリスチレンまたはポリスチレン-IDDQ）によって、精製後に所望の二環式ビスアミド阻害薬が得られる。必要に応じて、R 基をさらに操作することができる（例：R における COOMe 基のケン化）。

40

【0 4 2 5】

【化 1 3 5】

図式 3



【0 4 2 6】

10

図式 1 からの二環式環系の位置異性体 B (例：5-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-カルボン酸メチルエステル) を、図式 2 に示した方法と同様にして処理して、精製後に所望の二環式ビスアミド阻害薬を得る (図式 3)。必要に応じて、R 基をさらに操作することができる (例：R における COOMe 基のケン化)。

【0 4 2 7】

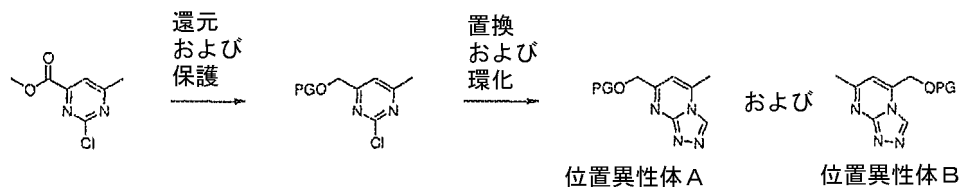
一部の実施形態において、式 (I) から (I I I) の化合物は、図式 4 から図式 8 に示した一般的方法によって合成される。

【0 4 2 8】

【化 1 3 6】

図式 4

20



【0 4 2 9】

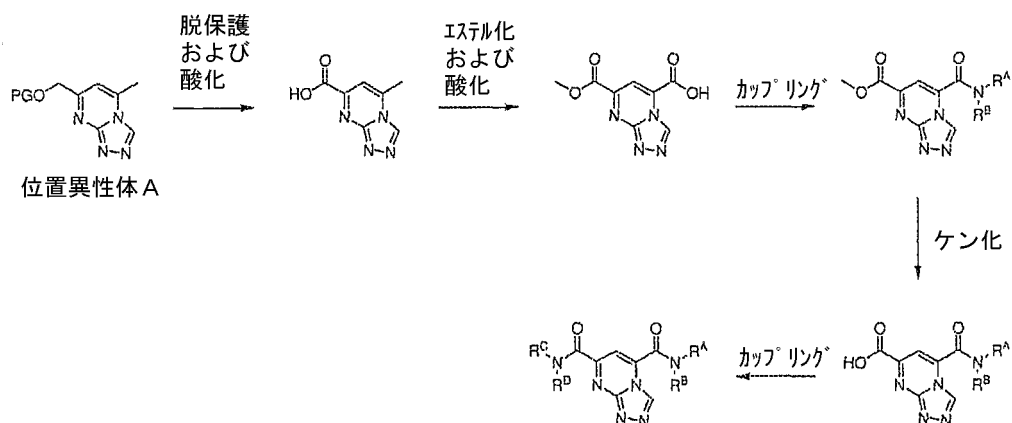
30

2-クロロ-6-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸メチルエステルを還元して (例：NaBH₄/MeOH) 相当するアルコールとし、好適な保護基 [PG、例えば (2-メトキシエトキシ) メチル] で保護する (図式 4)。得られた中間体を 70 °C でヒドラジン水和物と攪拌することで、濃縮後に相当するヒドラジノピリミジンが得られる。好適な試薬 (例：オルトギ酸トリエチル) との環化によって、位置異性体 A および位置異性体 B の分離可能な混合物としての保護ヒドロキシメチル置換二環式環系が得られる。

【0 4 3 0】

【化 1 3 7】

図式 5



40

50

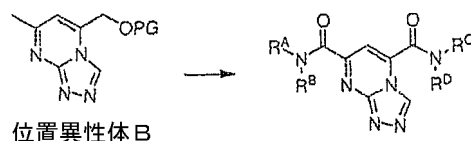
【0431】

図式4からの保護ヒドロキシメチル置換二環式環系の位置異性体A（例：7-（2-メトキシエトキシメチル）-5-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリミジン）を脱保護し（例：HCl/THF）、次に酸化して（例：KMnO₄のNa₂CO₃水溶液/50℃）、相当するカルボキシ置換二環式環系を得る（図式5）。この中間体のエステル化（例：塩化チオニル/MeOH）および酸化（例：二酸化セレン/70℃）によって相当するカルボン酸を得る。好適な溶媒中でのR^AR^BNH（例：4-フルオロ-3-メチル-ベンジルアミン）との活性化酸カップリング（例：オキサリルクロライド、PyBOP、PyBrOP、EDCI/HOAtまたはHATU/HOAt）によって、精製後に所望のアミドが得られる。ケン化（例：LiOH水溶液/ジオキサン、NaOH/MeOHまたはTMSnOH/80℃）およびR^CR^DNHとのさらなる活性化酸カップリング（例：オキサリルクロライド、PyBOP、PyBrOP、EDCI/HOAt、HATU/HOAt）によって、精製後に所望の二環式ビスアミド阻害薬を得る。必要に応じて、R基をさらに操作することができる（例：RにおけるCOOMe基のケン化）。

【0432】

【化138】

図式6



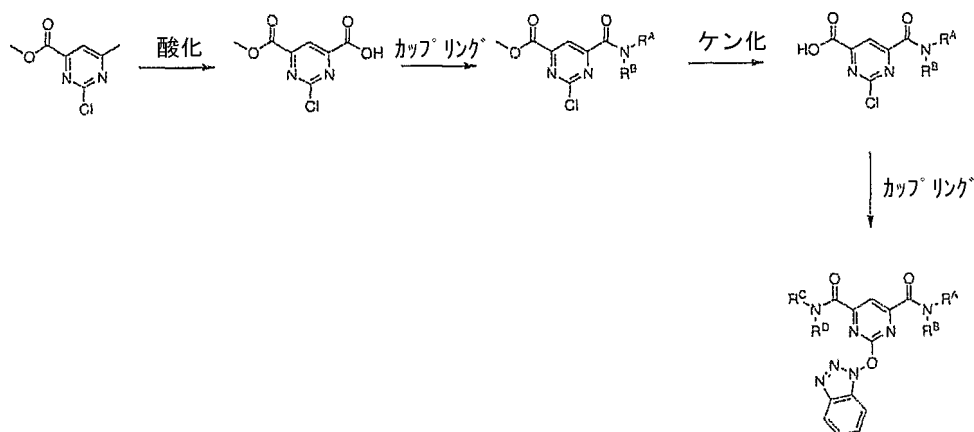
【0433】

図式4からの保護ヒドロキシメチル置換二環式環系の位置異性体B（例：5-（2-メトキシエトキシメチル）-7-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリミジン）を、図式5に示した方法と同様にして処理して、精製後に所望の二環式ビスアミド阻害薬を得る（図式6）。必要に応じて、R基をさらに操作することができる（例：RにおけるCOOMe基のケン化）。

【0434】

【化139】

図式7



【0435】

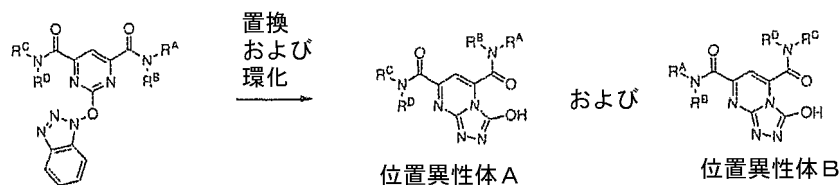
2-クロロ-6-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸メチルエステルを酸化して（例：二酸化セレン/105℃）、相当するカルボン酸とする（図式7）。好適な溶媒中でのR^AR^BNH（例：4-フルオロ-3-メチル-ベンジルアミン）との活性化酸カップリング（例：オキサリルクロライド）によって、精製後に所望のアミドを得る。ケン化（例：LiOH水溶液/THF）およびR^CR^DNH（例：4-アミノメチル-安息香酸メチ

ルエステル)とのさらなる活性化酸カップリング(例:PyBOP)によって、相当するベンゾトリアゾール-1-イルオキシ置換ピリミジンビスアミドが得られる。

【0436】

【化140】

図式8



10

【0437】

図式7からのベンゾトリアゾール-1-イルオキシ置換ピリミジンビスアミド(例:4-({[2-(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)-6-(4-フルオロ-3-メチルベンジルカルバモイル)-ピリミジン-4-カルボニル]-アミノ}-メチル)-安息香酸メチルエステル)を室温でヒドラジン水和物とともに攪拌して、濃縮後に相当するヒドラジノピリミジンビスアミドを得る(図式8)。好適な試薬(例:ホスゲン)との環化によって、位置異性体Aおよび位置異性体Bの混合物としての相当する二環式ビスアミド阻害薬が得られる。必要に応じて、R基をさらに操作することができる(例:RにおけるCOOMe基のケン化)。

20

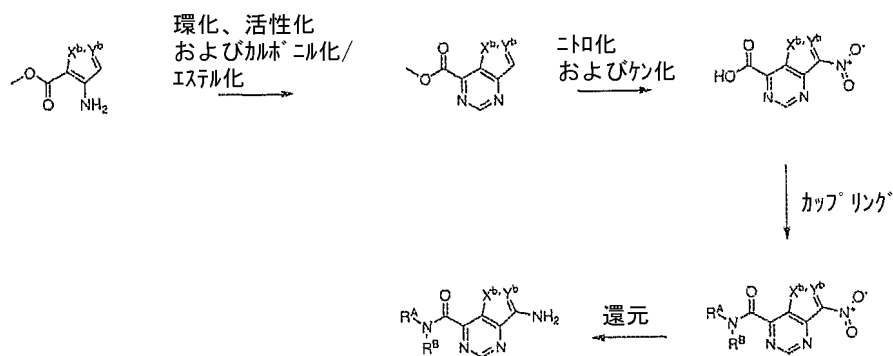
【0438】

一部の実施形態において、式(IV)から(VI)の化合物が図式9から図式12に示した一般法によって合成される。

【0439】

【化141】

図式9



30

【0440】

エステルおよびアミノ置換複素環(例:3-アミノ-1H-ピロール-2-カルボン酸エチルエステル)をホルムアミドと縮合させて(例:EtOH/還流)、ヒドロキシ置換二環式環系を得る(図式9)。次に、この中間体を、好適な試薬を用いて相当するプロモ誘導体に変換する(例:POBr₃/80℃)。得られた臭化物を好適な溶媒(例:MeOH)中に一酸化炭素雰囲気下に好適な触媒(例:Pd(OAc)₂、dppf)および塩基(例:Et₃N)とともに加熱して(例:80℃)、精製後に相当する二環式メチルエステルを得る。ニトロ化(例:濃HNO₃/0℃から室温)およびケン化(例:LiOH水溶液)によって、相当するニトロ置換二環式カルボン酸が得られる。好適な溶媒中のR^AR^BNH(例:6-アミノメチル-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン)との活性化酸カップリング(例:EDCI/HOAt)によって所望のアミドを得る。この中間体を、水素雰囲気下に好適な触媒(例:Pd/C)および酸(例:AcOH)

40

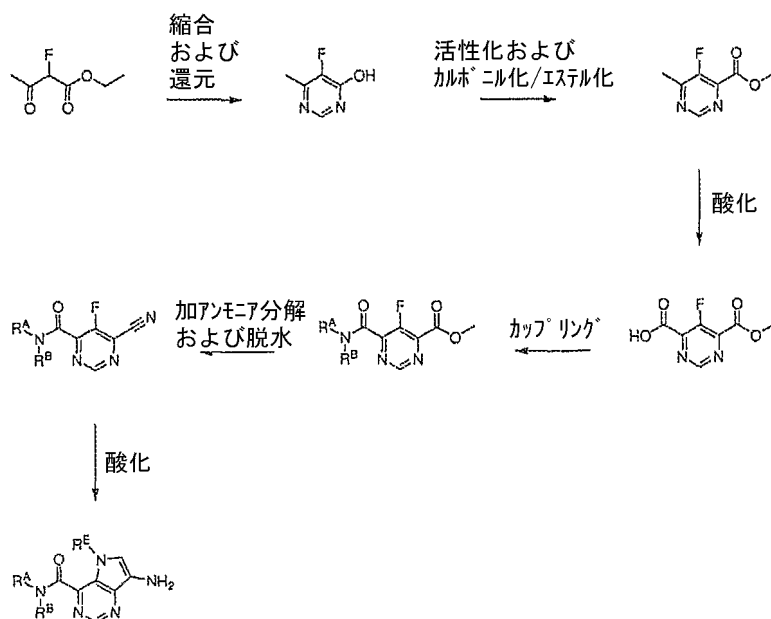
50

とともに攪拌して、精製後に相当するアミノ置換二環式アミドを得る。

【0441】

【化142】

図式10



10

20

【0442】

市販の2-フルオロ-3-オキソ-酪酸エチルエステルを、チオ尿素と縮合させて（例：MeOH／還流）、相当するフルオロピリミジノン誘導体（図式10）を得る。好適な溶媒（例：H₂O）中にて高温（例：100℃）で触媒（例：ラネーニッケル）を用いて硫黄を脱離させることで、相当するフルオロピリミジン誘導体を得る。この中間体を、好適な溶媒（例：CH₃CN）中塩基（例：K₂CO₃）および好適な試薬（例：POBr₃）とともに加熱することで、相当する臭素誘導体に変換する。得られた臭化物を、好適な溶媒（例：MeOH）中、一酸化炭素雰囲気下に好適な触媒（例：Pd(OAc)₂、dppf）および塩基（例：Et₃N）とともに加熱することで（例：80℃）、精製後に相当するフルオロピリミジカルボン酸メチルエステルを得る。密閉容器中にて高温（例：120℃）で好適な溶媒（例：1,4-ジオキサン）中、好適な試薬（例：二酸化セレン）でメチル基を酸化することで、相当するフルオロピリミジン・モノ酸・モノエステルを得る。活性化酸法（例：EDCI、HOAt、DMF、塩基）を用いる前記酸誘導体のR^AR^BNH（例：3-クロロ-4-フルオロベンジルアミン）とのカップリングによって、精製後に所望の生成物を得る。残ったエステル部分を塩基（例：KOH水溶液）でケン化することで、相当する遊離酸誘導体を得られる。この誘導体を、好適な条件（例：オキサリルクロライド、DMF、0から5℃）を用いる酸塩化物の形成と、それに続く無水NH₃（例：0.5Mの1,4-ジオキサン溶液）による処理および次に精製によって、相当するアミドに変換する。好適な条件（例：オキサリルクロライド、DMF、ピリジン、0から5℃）下での脱水によって、後処理後に相当するニトリルが得られる。これらの誘導体を、好適な溶媒（例：1,4-ジオキサン）中にて好適な試薬（例：ヒドラジン）で環化させることで、相当する3-ヒドロキシ-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン誘導体を得られる（図式10）。

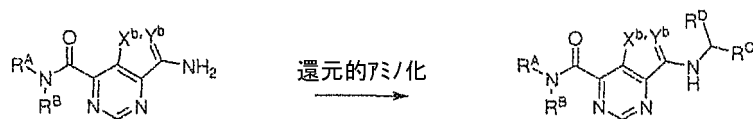
30

40

【0443】

【化 1 4 3】

図式 1 1



【0 4 4 4】

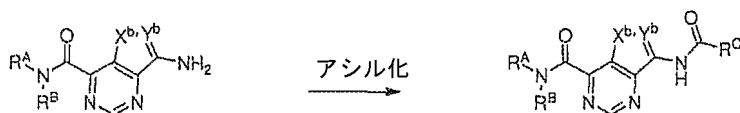
図式 9 からのアミノ置換二環式アミド（例：3-アミノ-1H-ピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-7-カルボン酸 3-クロロ-4-フルオロ-ベンジルアミド）およびカルボニル化合物（CO）R^C R^D（例：4-フルオロベンズアルデヒド）を好適な還元剤（例：NaCNBH₃）および少量の酸（例：AcOH）とともに好適な溶媒（例：MeOH）中で攪拌して、精製後に相当する二環式阻害薬を得る（図式 1 1）。必要に応じて、R 基をさらに操作することができる（例：R における COOMe 基のケン化）。

10

【0 4 4 5】

【化 1 4 4】

図式 1 2



20

【0 4 4 6】

図式 9 からのアミノ置換二環式アミド（例：7-アミノ-5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-4-カルボン酸（3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメチル）-アミドを、好適な溶媒（例：ピリジン）中にて酸塩化物 R^C O C l または酸無水物（R^C C O）₂ O（例：無水酢酸）とともに攪拌して、精製後に相当する二環式阻害薬を得る（図式 1 2）。必要に応じて、R 基をさらに操作することができる（例：R における COOMe 基のケン化）。

30

【0 4 4 7】

実施例および方法

試薬および溶媒は全て、商業的入手先から得たものであり、それ以上精製せずに用いた。プロトンスペクトラム（¹H-NMR）は、重水素化溶媒中にて 400 MHz および 250 MHz の NMR スペクトル装置で記録した。カラムクロマトグラフィーによる精製は、等級 60 の 0.06 から 0.2 mm シリカゲル（クロマトグラフィー用）または等級 60 の 0.04 から 0.063 mm シリカゲル（フラッシュクロマトグラフィー用）および具体的な実施例に示した好適な有機溶媒を用いて行った。分取薄層クロマトグラフィーは、UV 検出を用いてシリカゲルでのプレートで行った。

40

【0 4 4 8】

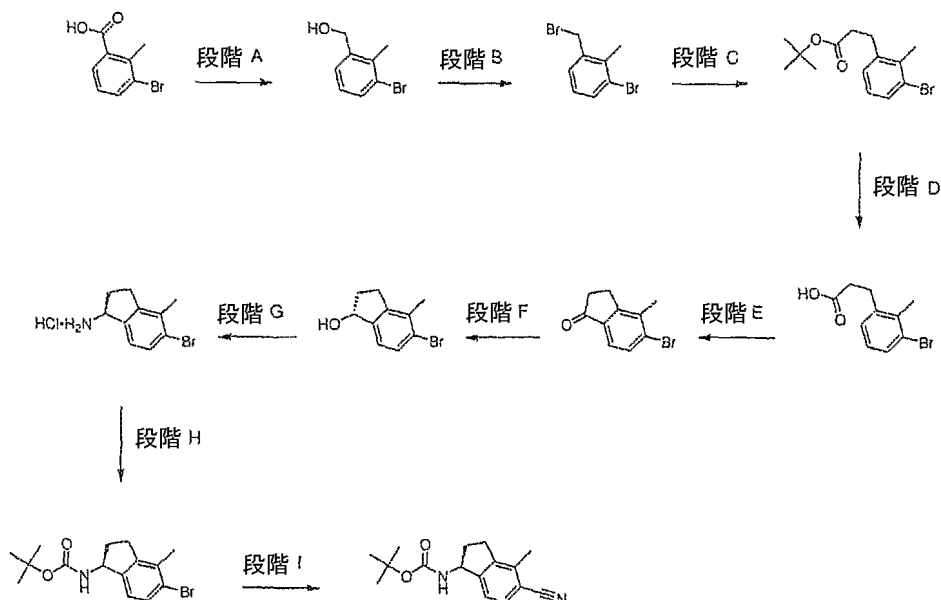
準備実施例 1 から 395、805 および 836 から 1051 は、本発明の化合物を製造する上で有用な中間体化合物に関するものである。

【0 4 4 9】

（準備実施例 1）

【0 4 5 0】

【化 1 4 5】



10

【0 4 5 1】

段階 A

窒素雰囲気下に、1 M $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ 錯体の THF 溶液 (140 mL) を、3 時間かけて氷冷した市販の 3-ブロモ-2-メチル-安息香酸 (20.0 g) の脱水 THF (200 mL) 溶液に滴下した。ガス発生が休止してから、冷却浴を外し、混合物を室温で 12 時間攪拌した。混合物を 1 N HCl 水溶液 (500 mL) および水の混合物に投入し、 Et_2O で抽出した (150 mL で 3 回)。合わせた有機相を脱水し (MgSO_4)、濾過し、濃縮して、標題化合物を無色固体として得た (18.1 g、97%)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) $\delta = 7.50$ (d、1H)、7.30 (d、1H)、7.10 (t、1H)、4.70 (s、2H)、2.40 (s、3H)。

20

【0 4 5 2】

段階 B

窒素雰囲気下に、 PBr_3 (5.52 mL) を、氷冷した上記段階 A からの標題化合物 (18.1 g) の脱水 CH_2Cl_2 (150 mL) 溶液に 10 分間かけて加えた。冷却浴を外し、混合物を室温で 12 時間攪拌した。混合物を冷却し (0 から 5℃)、 MeOH (20 mL) を滴下することで反応停止し、飽和 NaHCO_3 水溶液で洗浄し (150 mL で 2 回)、脱水し (MgSO_4)、濾過し、濃縮して、標題化合物を粘稠油状物として得た (23.8 g、97%)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) $\delta = 7.50$ (d、1H)、7.25 (d、1H)、7.00 (t、1H)、4.50 (s、2H)、2.50 (s、3H)。

30

【0 4 5 3】

段階 C

窒素雰囲気下に、1.5 M リチウムジイソプロピルアミドのシクロヘキサン溶液 (63 mL) を、冷却した (-78℃、アセトン/ドライアイス) $^t\text{BuOAc}$ の脱水 THF (200 mL) 溶液に滴下した。混合物を -78℃ で 1 時間攪拌し、上記段階 B からの標題化合物 (23.8 g) の THF (30 mL) 溶液を加え、混合物を昇温させて室温としながら 12 時間攪拌した。混合物を濃縮し、 Et_2O (300 mL) で希釈し、0.5 N HCl 水溶液で洗浄し (100 mL で 2 回)、脱水し (MgSO_4)、濾過し、濃縮して、標題化合物を淡黄色粘稠油状物として得た (21.5 g、80%)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) $\delta = 7.50$ (d、1H)、7.25 (d、1H)、7.00 (t、1H)、3.00 (t、2H)、2.50 (t、2H)、2.40 (s、3H)、1.50 (s、9H)。

40

【0 4 5 4】

50

段階 D

上記段階 C からの標題化合物 (21.5 g) およびポリリン酸 (250 g) の混合物を、時々スパーテルで粘稠スラリーを混合しながら、予め加熱しておいた油浴 (140 °C) に 10 分間入れた。油浴を外し、氷および H_2O (1 リットル) を加え、混合物を 2 時間攪拌した。沈澱を濾過によって単離し、 H_2O で洗浄し (100 mL で 2 回)、乾燥させて、標題化合物を得た (16.7 g、96%)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 7.50 (d、1H) 37.20 (d、1H)、7.00 (t、1H)、3.00 (t、2H)、2.65 (t、2H)、2.40 (s、3H)。

【0455】

段階 E

窒素雰囲気下に、オキサリルクロライド (12.0 mL) を、氷冷した上記段階 D からの標題化合物 (11.6 g) の脱水 CH_2Cl_2 (100 mL) 溶液に滴下した。得られた混合物を 3 時間攪拌し、濃縮した。残った暗色残留物を脱水 CH_2Cl_2 (300 mL) に溶かしおよび AlCl_3 (6.40 g) を加えた。混合物を 4 時間加熱還流し、冷却し、氷水 (500 mL) に投入した。水相を分離し、 CH_2Cl_2 で抽出した (100 mL で 2 回)。合わせた有機相を脱水し (MgSO_4)、濾過し、濃縮して、標題化合物を明褐色固体として得た (10.6 g、98%)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 7.65 (d、1H)、7.50 (d、1H)、3.05 (t、2H)、2.70 (t、2H)、2.40 (s、3H)。

【0456】

段階 F

シリンジポンプを用い、上記段階 E からの標題化合物 (9.66 g) の脱水 CH_2Cl_2 (70 mL) の溶液を、10 時間かけて冷却した (-20°C 、内部温度) 1 M (S) - (一) - 2 - メチル - C B S - オキサザボロリジンのトルエン溶液 (8.6 mL) および 1 M $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ 錯体の CH_2Cl_2 溶液 (43.0 mL) の CH_2Cl_2 (200 mL) 中混合物に加えた。混合物を MeOH (100 mL) を加えることで -20°C で反応停止し、昇温させて室温とし、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (シリカ、 $\text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) によって精製して、標題化合物を無色固体として得た (8.7 g、90%)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 7.50 (d、1H)、7.20 (d、1H)、5.25 (m、1H)、3.10 (m、1H)、2.90 (m、1H)、2.50 (m、1H)、2.35 (s、3H)、2.00 (m、1H)。

【0457】

段階 G

次に、窒素雰囲気下に、 NEt_3 (15.9 mL) およびメタンスルホニルクロライド (4.5 mL) を順次、冷却した (-78°C 、アセトン/ドライアイス) 上記段階 F からの標題化合物 (8.7 g) の脱水 CH_2Cl_2 (200 mL) 溶液に加えた。混合物を -78°C で 90 分間攪拌し、 NH_3 (約 150 mL) をドライアイス凝縮装置を用いて約 3 mL/分の速度で混合物中に凝縮させ、 -78°C で攪拌を 2 時間続けた。次に、混合物を徐々に昇温させて室温として、 NH_3 を蒸発させた。1 N NaOH 水溶液 (200 mL) を加え、有機相を分離し、水相を CH_2Cl_2 で抽出した (100 mL で 2 回)。合わせた有機相を脱水し (MgSO_4)、濾過し、濃縮した。残った明褐色油状物を Et_2O (200 mL) に溶かし、4 M HCl の 1, 4 - ジオキサン溶液 (10 mL) を加えた。生成した沈澱を回収し、乾燥させて、標題化合物を得た (9.0 g、90%)。[$\text{M-NH}_3\text{Cl}$] $^+ = 209/211$ 。

【0458】

段階 H

氷冷した上記段階 G からの標題化合物 (5.2 g) の脱水 CH_2Cl_2 (50 mL) 溶液に、ジ - t e r t - ブチルジカーボネート (5.0 g) および NEt_3 (9.67 mL) を順次加えた。得られた混合物を 3 時間攪拌し、濃縮し、 Et_2O (250 mL) で希釈し、飽和 NaHCO_3 水溶液 (100 mL) および飽和 NaCl 水溶液 (100 mL)

で洗浄し、脱水し (MgSO_4)、濾過し、濃縮して、標題化合物を無色固体として得た (7.28 g、97%)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 、遊離塩基) $\delta = 7.40$ (m、H)、7.00 (d、1H)、4.30 (t、1H)、2.90 (m、1H)、2.80 (m、1H)、2.60 (m、1H)、2.30 (s、3H)、1.80 (m、1H)。

【0459】

段階 I

窒素雰囲気下、上記段階 H からの標題化合物 (7.2 g)、 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (5.2 g) および $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (2.6 g) の脱水 DMF (80 mL) 中混合物を加熱して 100°C として 18 時間経過させ、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (シリカ、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$) によって精製して、標題化合物をオフホワイト固体として得た (4.5 g、75%)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) $\delta = 7.50$ (d、1H)、7.20 (d、1H)、5.15 (m、1H)、4.75 (m、1H)、2.95 (m、1H)、2.80 (m、1H)、2.70 (m、1H)、2.40 (s、3H)、1.90 (m、1H)、1.50 (s、9H)。

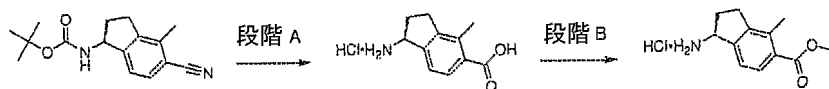
10

【0460】

(準備実施例 2)

【0461】

【化 146】



20

【0462】

段階 A

準備実施例 1 段階 I からの標題化合物 (1.0 g) を、6N HCl 水溶液 (20 mL) に懸濁させ、加熱して 100°C として 12 時間経過させ、濃縮して、標題化合物を無色固体として得た (834 mg、>99%)。 $[\text{M}-\text{NH}_3\text{Cl}]^+ = 175$ 。

【0463】

段階 B

無水 HCl ガスを、氷冷した上記段階 A からの標題化合物 (1.0 g) の脱水 MeOH (20 mL) 溶液に 2 から 3 分間に吹き込んだ。冷却浴を外し、混合物を加熱して 12 時間還流し、冷却して室温とし、濃縮して、標題化合物を無色固体として得た (880 mg、83%)。 $[\text{M}-\text{NH}_3\text{Cl}]^+ = 189$ 。

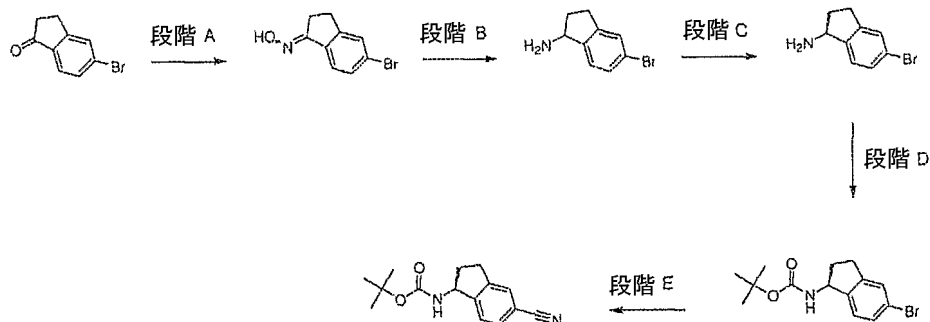
30

【0464】

(準備実施例 3)

【0465】

【化 147】



40

【0466】

段階 A

市販の 5-ブロモインダン-1-オン (1.76 g)、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (

50

636 mg) および NaOAc (751 mg) の MeOH (40 mL) 中混合物を、室温で16時間攪拌し、H₂O (100 mL) で希釈した。生成した沈澱を濾過によって回収し、H₂O で洗浄し (20 mL で3回)、乾燥させて、標題化合物を無色固体として得た (1.88 g、>99%)。[MH]⁺ = 226/228。

【0467】

段階 B

アルゴン雰囲気下に 1 M LiAlH₄ の Et₂O 溶液 (42.4 mL) を、冷却した (-78℃、アセトン/ドライアイス) 上記段階 A からの標題化合物 (1.88 g) の Et₂O (20 mL) 溶液にゆっくり加えた。次に、冷却浴を外し、混合物を加熱して5時間還流した。混合物を冷却し (0 から 5℃)、H₂O (1.6 mL)、15% NaOH 水溶液 (1.6 mL) および H₂O (4.8 mL) を注意深く、順次加えた。得られた混合物をセライト (登録商標) 層で濾過し、濃縮して、標題化合物を透明油状物として得た (1.65 g、94%)。[MH]⁺ = 212/214。

【0468】

段階 C

沸騰した上記段階 B からの標題化合物 (1.13 g) の MeOH (2.3 mL) 溶液に、市販の N-アセチル-L-ロイシン (924 mg) の熱 MeOH (3 mL) 溶液を加えた。その溶液を放冷して室温としたところ、白色沈澱が得られた。沈澱を濾過によって回収し、MeOH (2 mL) で洗浄し、MeOH から再結晶させた (2回)。得られた固体を 10% NaOH 水溶液 (20 mL) および Et₂O (20 mL) の混合物に溶かし、有機相を分離し、水相を Et₂O で抽出した。合わせた有機相を脱水し (MgSO₄)、濾過し、濃縮して、標題化合物を透明油状物として得た (99 mg、18%)。[MH]⁺ = 212/214。

【0469】

段階 D

上記段階 C からの標題化合物 (300 mg) の THF (10 mL) 溶液に、ジ-tert-ブチルジカーボネート (370 mg) および NEt₃ (237 μL) を順次加えた。得られた混合物を室温で16時間攪拌し、濃縮し、クロマトグラフィー (シリカ、ヘキサン/EtOAc) によって精製して、標題化合物を透明油状物として得た (460 mg、>99%)。[MNa]⁺ = 334/336。

【0470】

段階 E

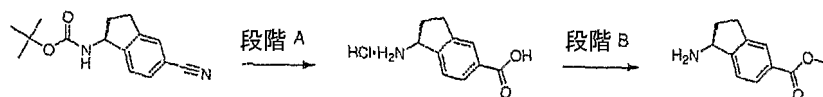
アルゴン雰囲気下に、上記段階 D からの標題化合物 (460 mg)、Zn(CN)₂ (200 mg) および Pd(PPh₃)₄ (89 mg) の脱水 DMF (5 mL) 中混合物を、密閉バイアル中で加熱して 110℃ として 18 時間経過させた。混合物を冷却して室温とし、Et₂O (20 mL) および H₂O (20 mL) で希釈した。有機相を分離し、水相を Et₂O で抽出した (10 mL で4回)。合わせた有機相を H₂O (10 mL で3回) および飽和 NaCl 水溶液 (10 mL) で洗浄し、脱水し (MgSO₄)、濾過し、濃縮し、クロマトグラフィー (シリカ、ヘキサン/EtOAc) によって精製して、標題化合物を透明油状物として得た (170 mg、47%)。[MH]⁺ = 259。

【0471】

(準備実施例 4)

【0472】

【化148】



【0473】

段階 A

10

20

30

40

50

準備実施例 3 段階 E からの標題化合物 (1.0 g) を 6 N HCl 水溶液 (50 mL) に懸濁させ、密閉雰囲気下に加熱して 110 から 112 °C として 20 時間経過させ、濃縮して、標題化合物を得た (827 mg、>99%)。[M-C1]⁺ = 178。

【0474】

段階 B

上記段階 A からの標題化合物 (827 mg) を脱水 MeOH (150 mL) に溶かし、無水 HCl ガスで飽和させた。得られた混合物を 20 時間加熱還流し、冷却して室温とし、濃縮した。残った油状物を CH₂Cl₂ に取り、飽和 NaHCO₃ 水溶液で洗浄し、脱水し (MgSO₄)、濾過し、濃縮して、標題化合物を油状物として得て、それは徐々に結晶化して明褐色固体となった (660 mg、89%)。[MH]⁺ = 192。

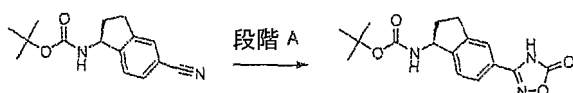
10

【0475】

(準備実施例 5)

【0476】

【化149】



【0477】

段階 A

ヒドロキシルアミン塩酸塩 (2.78 g) の脱水 MeOH (100 mL) 溶液に、30 重量% NaOMe の MeOH 溶液 (7.27 mL) を加えた。得られた白色懸濁液を室温で 15 分間攪拌し、準備実施例 3 段階 E からの標題化合物 (5.17 g) の脱水 MeOH (100 mL) 溶液を加えた。混合物を 20 時間加熱還流し (変換の完了は HPLC/MS によって調べた。[MH]⁺ = 292)、冷却して室温とした。炭酸ジエチル (48.2 g) および 30 重量% NaOMe の MeOH 溶液 (7.27 mL) をその順に加え、得られた混合物を 24 時間加熱還流した。混合物を濃縮し、1 M NH₄Cl 水溶液 (200 mL) で希釈し、CH₂Cl₂/MeOH (60:40、500 mL) および CH₂Cl₂ (200 mL で 3 回) で抽出した。合わせた有機層を脱水し (MgSO₄)、濾過し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (シリカ、CH₂Cl₂/MeOH) によって精製して、標題化合物を白色固体として得た (3.89 g、61%) [MNa]⁺ = 340。

20

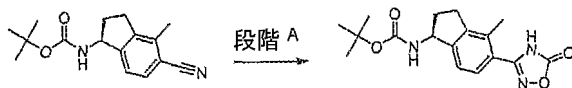
30

【0478】

(準備実施例 6)

【0479】

【化150】



40

【0480】

段階 A

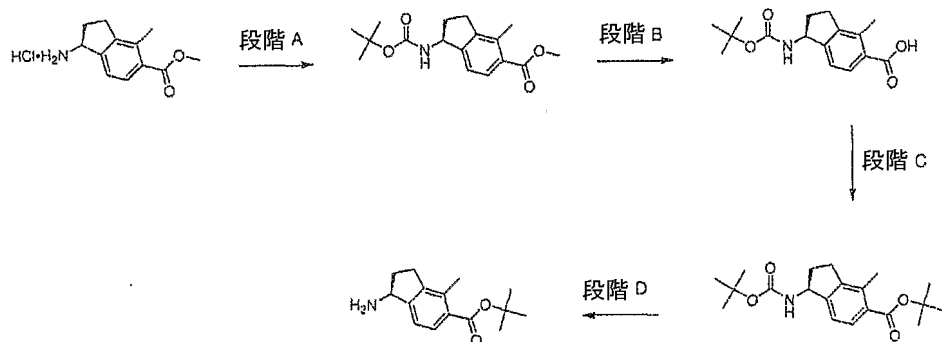
準備実施例 1 段階 I からの標題化合物 (1.37 mg) を、準備実施例 5 段階 A に記載の方法と同様にして処理して、標題化合物を白色固体として得た (845 mg、51%)。[MNa]⁺ = 354。

【0481】

(準備実施例 7)

【0482】

【化 1 5 1】



10

【0 4 8 3】

段階 A

氷冷した準備実施例 2 段階 B からの標題化合物 (5.94 g) の脱水 CH_2Cl_2 (50 mL) 溶液に、ジ-tert-ブチルジカーボネート (1.6 g) および NEt_3 (1 mL) を順次加えた。混合物を 3 時間攪拌し、濃縮し、 Et_2O で希釈し (250 mL)、飽和 NaHCO_3 水溶液 (100 mL) および飽和 NaCl 水溶液 (100 mL) で洗浄し、脱水し (MgSO_4)、濾過し、濃縮して、標題化合物を無色固体として得た (7.28 g、97%)。[MNa]⁺ = 328。

【0 4 8 4】

段階 B

上記段階 A からの標題化合物 (7.28 g) の THF (60 mL) の中化合物に、1 M LiOH 水溶液 (60 mL) を加えた。混合物を 50 °C で 2 時間攪拌し、濃縮し、 H_2O で希釈し、HCl で pH 5 に調節し、 EtOAc で抽出した。合わせた有機相を脱水し (MgSO_4)、濾過し、濃縮して、標題化合物をとして無色固体得た (1.87 g、27%)。[MNa]⁺ = 314。

20

【0 4 8 5】

段階 C

80 °C で、N, N-ジメチルホルムアミドジ-tert-ブチルアセタール (6.2 mL) を、上記段階 B からの標題化合物 (1.87 g) の脱水トルエン (15 mL) 溶液に加えた。混合物を 80 °C で 3 時間攪拌し、冷却して室温とし、濃縮し、クロマトグラフィー (シリカ、 CH_2Cl_2) によって精製して、標題化合物を無色固体として得た (820 mg、38%)。[MNa]⁺ = 370。

30

【0 4 8 6】

段階 D

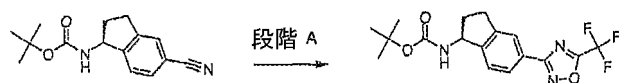
上記段階 C からの標題化合物 (820 mg) の tBuOAc (40 mL) 溶液に、濃 H_2SO_4 (0.65 mL) を加えた。得られた混合物を室温で 5 時間攪拌し、濃縮し、 EtOAc で希釈し、飽和 NaHCO_3 水溶液および飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、脱水し (MgSO_4)、濾過し、濃縮して、標題化合物を無色固体として得た (640 mg、99%)。[M-NH₂]⁺ = 231。

40

(準備実施例 8)

【0 4 8 7】

【化 1 5 2】



【0 4 8 8】

段階 A

準備実施例 3 段階 E からの標題化合物 (153 mg) の EtOH (10 mL) 溶液に N

50

Et₃ (0.16 mL) およびヒドロキシルアミン塩酸塩 (81 mg) を加えた。混合物を4時間加熱還流し、濃縮し、THF (5 mL) およびピリジン (0.19 mL) に溶かし、冷却して0℃とした。無水トリフルオロ酢酸 (0.25 mL) を加え、混合物を16時間攪拌した。濃縮およびクロマトグラフィー (シリカ、ヘキサン/EtOAc) による精製によって、標題化合物を白色固体として得た (217 mg、>99%)。[MNa]⁺ = 392。

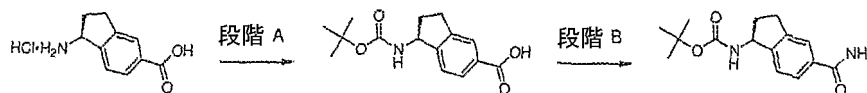
【0489】

(準備実施例9)

【0490】

【化153】

10



【0491】

段階 A

準備実施例4段階Aからの標題化合物 (33.7 mg) の1,4-ジオキサン/H₂O (1:1、2 mL) 溶液に、NaOH (97.4 mg) およびジ-tert-ブチルジカーボネート (68.7 mg) を加えた。得られた混合物を室温で終夜攪拌し、EtOAcで希釈し、1N HCl水溶液および飽和NaCl水溶液で洗浄し、脱水し (MgSO₄)、濃縮して、白色固体を得た (34.6 mg、71%)。[MNa]⁺ = 300。

20

【0492】

段階 B

上記段階Aからの標題化合物 (34.6 mg) のCH₂Cl₂ (1 mL) 溶液に、オキサリクロライド (33 μL) およびDMF (2 μL) を加えた。混合物を室温で2時間攪拌し、濃縮した。残った残留物をCH₂Cl₂ (1 mL) に溶かし、冷やした (-78℃) 飽和NH₃のCH₂Cl₂溶液 (1 mL) に加えた。混合物を-78℃で1時間攪拌し、昇温させて室温とし、濃縮し、CH₂Cl₂ (5 mL) に再溶解させ、濾過し、濃縮して、白色固体を得た (25.9 mg、75%)。[MNa]⁺ = 299。

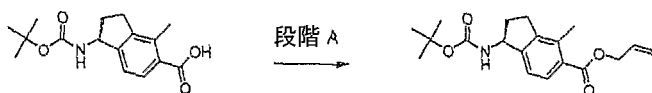
30

【0493】

(準備実施例10)

【0494】

【化154】



【0495】

段階 A

準備実施例7段階Bからの標題化合物 (536 mg) および臭化アリル (1.6 mL) のCHCl₃/THF (1:1、20 mL) 中混合物に、Bu₄NHSO₄ (70 mg) および1M LiOHのH₂O溶液 (10 mL) を加え、得られた2相混合物を40℃で終夜攪拌した。有機相を分離し、濃縮し、CHCl₃で希釈し、H₂Oで洗浄し、脱水し (MgSO₄)、濾過し、濃縮し、クロマトグラフィー (シリカ、シクロヘキサン/EtOAc) によって精製して、標題化合物を得た (610 mg、>99%)。[MNa]⁺ = 354。

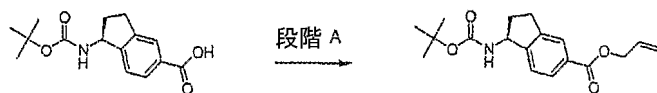
40

【0496】

(準備実施例11)

【0497】

【化 1 5 5】



【0 4 9 8】

段階 A

準備実施例 9 段階 A からの標題化合物 (97 mg) の脱水 DMF (5 mL) 溶液に、 K_2CO_3 (97 mg) および臭化アリル (22 μ L) を加えた。混合物を終夜攪拌し、濃縮し、クロマトグラフィー (シリカ、シクロヘキサン / EtOAc) によって精製して、

10

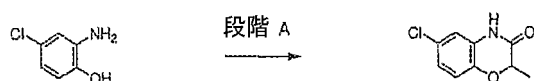
標題化合物を得た (81 mg、68%)。[MNa]⁺ = 340。

【0 4 9 9】

(準備実施例 12)

【0 5 0 0】

【化 1 5 6】



【0 5 0 1】

20

段階 A

市販の 2-アミノ-4-クロロフェノール (5.0 g) および $NaHCO_3$ (7.7 g) のアセトン / H_2O 溶液に、2-ブロモプロピオニルブロマイド (4 mL) を室温でゆっくり加えてから、混合物を 3 時間加熱還流した。アセトンを留去し、生成した沈澱を濾過によって単離し、 H_2O で洗浄し、脱水して、標題化合物を褐色結晶として得た (6.38 g、93%)。[MH]⁺ = 198。

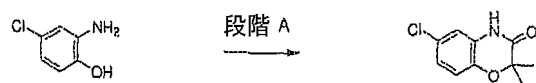
【0 5 0 2】

(準備実施例 13)

【0 5 0 3】

【化 1 5 7】

30



【0 5 0 4】

段階 A

市販の 2-アミノ-4-クロロフェノール (5.0 g) および $NaHCO_3$ (7.7 g) のアセトン / H_2O (4 : 1、200 mL) 溶液に、2-ブロモ-2-メチルプロピオニルブロマイド (8.3 mL) を室温でゆっくり加えてから、混合物を約 90 °C で終夜加熱した。アセトンを留去し、生成した沈澱を濾過し、 H_2O (100 mL) で洗浄し、アセトン / H_2O (1 : 1) から再結晶させて、標題化合物を淡褐色固体として得た (4.8 g、33%)。[MH]⁺ = 212。

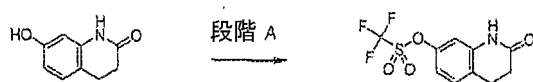
40

【0 5 0 5】

(準備実施例 14)

【0 5 0 6】

【化 1 5 8】



50

【0507】

段階 A

市販の 7-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン (1.63 g) の THF (20 mL) 溶液に、NaH (95%、0.28 g) を加えた。混合物を室温で 5 分間攪拌し、N-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド) (4.0 g) を加え、攪拌を室温で 2 時間続けた。混合物を冷却して 0℃とし、H₂O (40 mL) で希釈し、EtOAc で抽出した (30 mL で 3 回)。合わせた有機層を飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、脱水し (MgSO₄)、濾過し、濃縮し、クロマトグラフィー (シリカ、CH₂Cl₂/MeOH) によって精製して、標題化合物を得た (2.29 g、78%)。[MH]⁺ = 296。

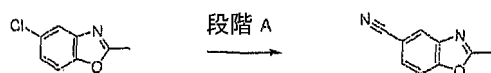
10

【0508】

(準備実施例 15)

【0509】

【化 159】



【0510】

段階 A

市販の 5-クロロ-2-メチルベンゾオキサゾール (1.5 g)、KCN (612 mg)、ジピペリジノメタン (720 μL)、Pd(OAc)₂ (80 mg) および 1, 5-ビス-(ジフェニルホスフィノ)ペンタン (315 mg) を脱水トルエン (20 mL) に溶かし、脱気し、160℃で密閉圧力管中にてアルゴン雰囲気下で 24 時間加熱した。混合物を EtOAc で希釈し、飽和 NH₄Cl 水溶液および飽和 NaCl 水溶液で順次洗浄し、脱水し (MgSO₄)、濾過し、濃縮し、クロマトグラフィー (シリカ、シクロヘキサン/EtOAc) によって精製して、標題化合物を無色固体として得た (372 mg、26%)。¹H-NMR (CDCl₃) δ = 7.90 (s、1H)、7.48 から 7.58 (s、2H)、2.63 (s、3H)。

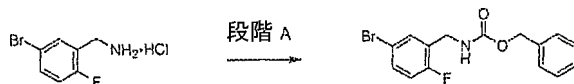
20

【0511】

(準備実施例 16)

【0512】

【化 160】



30

【0513】

段階 A

5-ブロモ-2-フルオロベンジルアミン塩酸塩 (5.39 g)、K₂CO₃ (7.74 g) およびクロルギ酸ベンジル (3.8 mL) の THF/H₂O 溶液を室温で 90 分間攪拌した。得られた混合物を濃縮し、EtOAc で希釈、10% クエン酸水溶液、飽和 NaHCO₃ 水溶液および飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、脱水し (MgSO₄)、濾過し、濃縮し、ペンタン中でスラリーとした。生成した沈澱を濾過によって回収して、標題化合物を無色針状物として得た (7.74 g、>99%)。[MH]⁺ = 338/340。

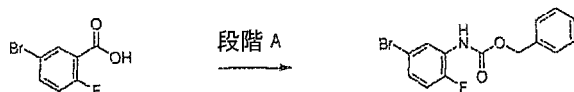
40

【0514】

(準備実施例 17)

【0515】

【化 1 6 1】



【0 5 1 6】

段階 A

市販の 5-ブロモ-2-フルオロ安息香酸 (4.52 g) の脱水トルエン (200 mL) 懸濁液に、NEt₃ (3.37 mL) およびジフェニルホスホリルアジド (5.28 mL) を加えた。得られた透明溶液を 16.5 時間加熱還流し、ベンジルアルコール (2.51 mL) を加え、加熱還流を 3 時間続けた。混合物を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (シリカ、シクロヘキサン/EtOAc) によって精製して、標題化合物を得た (2.96 g、46%)。[MH]⁺ = 324/326。

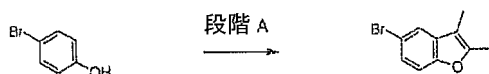
10

【0 5 1 7】

(準備実施例 18)

【0 5 1 8】

【化 1 6 2】



20

【0 5 1 9】

段階 A

市販の 4-ブロモフェノール (3.36 g)、3-クロロブタン-2-オン (2.2 mL) および K₂CO₃ (4 g) のアセトン (40 mL) 溶液を 3 時間加熱還流した。次に、追加量の 3-クロロブタン-2-オンおよび K₂CO₃ を加え、加熱還流を終夜続けた。混合物を濃縮し、EtOAc に溶かし、H₂O、10% クエン酸水溶液および飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、脱水し (MgSO₄)、濾過し、濃縮した。得られた無色油状物を 100 °C でオキシ塩化リン (4.7 mL) に滴下した。得られた混合物を 100 °C で 1 時間攪拌し、冷却して室温とし、水、次に EtOAc を加えた。有機層を分離し、飽和 NaCl 水溶液および飽和 NaHCO₃ 水溶液で順次洗浄し、濃縮し、クロマトグラフィー (シリカ、シクロヘキサン) によって精製して、標題化合物を明黄色固体として得た (2.55 g、58%)。¹H-NMR (CDCl₃) δ = 7.50 (s, 1H)、7.20 から 7.30 (m, 2H)、2.33 (s, 3H)、2.10 (s, 3H)。

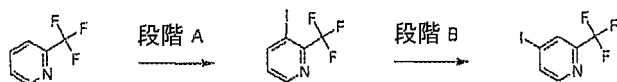
30

【0 5 2 0】

(準備実施例 19)

【0 5 2 1】

【化 1 6 3】



40

【0 5 2 2】

段階 A

2.5 M BuLi のヘキサン溶液 (13.6 mL) を THF (50 mL) で希釈し、冷却して -78 °C (ドライアイス/アセトン) とした。この溶液に、2,2,6,6-テトラメチルピペリジン (4.8 g) および市販の 2-(トリフルオロメチル)ピリジン (5 g) を順次加えた。混合物を -78 °C で 2 時間攪拌し、ヨウ素 (17.3 g) の THF (50 mL) 溶液を加えた。冷却浴を外し、混合物を室温で終夜攪拌した。混合物を 1 M Na₂S₂O₃ 水溶液 (50 mL) で反応停止し、有機相を分離し、水相を EtOAc で抽出した。合わせた有機相を脱水し (MgSO₄)、濾過し、濃縮し、クロマトグラフ

50

ィー（シリカ、 CH_2Cl_2 ）によって精製して、標題化合物を淡黄色固体として得た（6.3 g、68%）。 $^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 ） $\delta = 8.63$ （dd、1H）、8.36（d、1H）、7.20（dd、1H）。

【0523】

段階 B

2.5M BuLiのヘキサン溶液（7.2 mL）をTHF（30 mL）で希釈し、冷却して -78°C （ドライアイス／アセトン）とした。この溶液に、 $^i\text{Pr}_2\text{NH}$ （2.5 mL）および上記段階Aからの標題化合物（4.9 g）を順次滴下した。混合物を -78°C で2時間攪拌し、MeOH（2 mL）によって -78°C で反応停止し、濃縮し、クロマトグラフィー（シリカ、シクロヘキサン／EtOAc）によって精製して、標題化合物を黄色針状物として得た（1.6 g、32%）。 $^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 ） $\delta = 8.40$ （d、1H）、8.06（s、1H）、7.90（d、1H）。

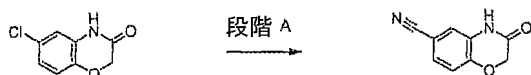
10

【0524】

（準備実施例20）

【0525】

【化164】



【0526】

20

段階 A

市販の6-クロロ-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン（3.2 g）およびCuCN（2.9 g）の脱水N-メチルピロリジン-2-オン（15 mL）懸濁液を予め加熱しておいた油浴（約 250°C ）に入れた。この温度で終夜攪拌後、混合物を濃縮し、 H_2O （200 mL）で希釈し、EtOAcで抽出した（200 mLで3回）。合わせた有機層を H_2O （200 mLで2回）および飽和NaCl水溶液（200 mL）で洗浄し、脱水し（ MgSO_4 ）、濾過し、濃縮した。残った残留物をEtOAc／トルエンから結晶化させて、標題化合物を黄褐色固体として得た（720 mg、24%）。 $[\text{MH}]^+ = 175$ 。

【0527】

30

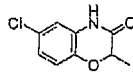
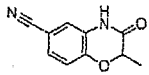
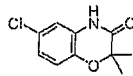
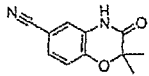
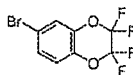
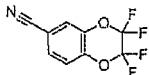
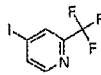
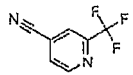
（準備実施例21から24）

下記の表I-1に示した中間体を用いた以外は実施例20に記載のものと同様の手順に従って、下記の化合物を製造した。

【0528】

【表 2】

表 I - 1

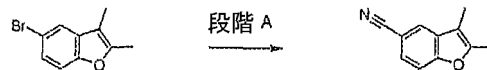
準備実施例番号	中間体	生成物	収率
21			39% [MH] ⁺ = 189
22			45% [MH] ⁺ = 203
23			74% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ = 7.30 (d, 1 H), 7.06 (s, 1 H), 7.03 (d, 1 H).
24			64% [MH] ⁺ = 173

【0529】

(準備実施例 25)

【0530】

【化165】



【0531】

段階 A

準備実施例 18 段階 A からの標題化合物 (2.55 g)、Zn(CN)₂ (1.0 g) および Pd(PPh₃)₄ (653 mg) の脱水 DMF (10 mL) 中混合物を脱気し、85℃でアルゴン雰囲気下に 40 時間加熱した。混合物を濃縮し、EtOAc で希釈し、10% クエン酸水溶液および飽和 NaCl 水溶液で順次洗浄し、脱水し (MgSO₄)、濃縮し、クロマトグラフィー (シリカ、シクロヘキサン/EtOAc) によって精製して、標題化合物を無色結晶として得た (1.05 g、54%)。¹H-NMR (CDCl₃) δ = 7.72 (s、1 H)、7.35 から 7.50 (m、2 H)、2.40 (s、3 H)、2.18 (s、3 H)。

【0532】

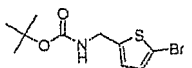
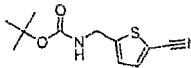
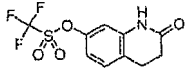
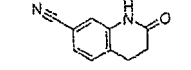
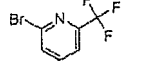
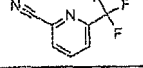
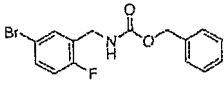
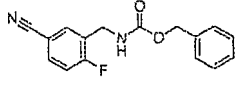
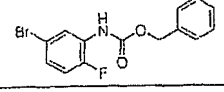
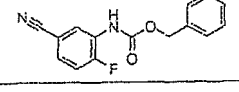
(準備実施例 26 から 30)

下記の表 I - 2 に示した中間体を用いた以外は実施例 25 に記載のものと同様の手順に従って、下記の化合物を製造した。

【0533】

【表 3】

表 I - 2

準備実施例番号	中間体	生成物	収率
26			>99% [MNa] ⁺ = 261
27			94% [MH] ⁺ = 173
28			86% [MH] ⁺ = 173
29			98% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ = 7.10-7.75 (m, 8 H), 5.22 (br s, 1 H), 5.13 (s, 2 H), 4.42 (d, 2 H).
30			56% [MH] ⁺ = 271

【0534】

(準備実施例 31)

【0535】

【化166】



【0536】

段階 A

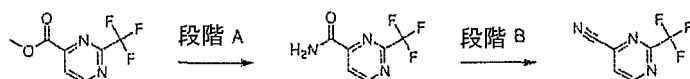
市販の 3-シアノーベンゼンスルホニルクロライド (1.07 g) の 33% NH₃ / H₂O 溶液 (40 mL) 中の溶液を室温で 1 時間攪拌し、次に濃縮して約 20 mL とし、氷浴に入れた。生成した沈澱を濾過によって分離し、H₂O で洗浄し、真空乾燥して、標題化合物を無色固体として得た (722 mg、75%)。[MH]⁺ = 183。

【0537】

(準備実施例 32)

【0538】

【化167】



【0539】

段階 A

市販の 2-トリフルオロメチルピリミジン-4-カルボン酸メチルエステル (1.0 g) を 7M NH₃ の MeOH 溶液に溶かし、密閉圧力管中加熱して 50℃ として 16 時間経過させた。冷却して室温とし、濃縮することによって、標題化合物を得た (941 mg、>99%)。[MH]⁺ = 192。

【0540】

段階 B

10

20

30

40

50

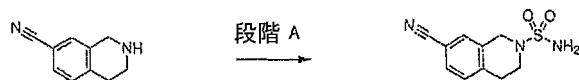
2 M オキサリクロライドの CH_2Cl_2 溶液 ($520\ \mu\text{L}$) を DMF ($3\ \text{mL}$) で希釈し、冷却して 0°C とした。ピリジン ($168\ \mu\text{L}$) および上記段階 A からの標題化合物 ($100\ \text{mg}$) の DMF ($1\ \text{mL}$) 溶液を加え、混合物を 0°C で 3 時間、次に室温で終夜攪拌した。混合物を濃縮し、EtOAc で希釈し、飽和 NaHCO_3 水溶液で洗浄し、脱水し (MgSO_4)、濾過し、濃縮して、標題化合物を得た ($60\ \text{mg}$ 、 65%)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) $\delta = 9.20$ (d、1H)、 7.85 (d、1H)。

【0541】

(準備実施例 33)

【0542】

【化168】



【0543】

段階 A

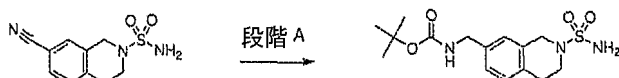
市販の 7-シアノ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン ($103\ \text{mg}$) およびスルファミド ($69\ \text{mg}$) の脱水 $1,2$ -ジメトキシエタン ($10\ \text{mL}$) 溶液を終夜加熱還流し、濃縮し、EtOAc で希釈し、 10% クエン酸水溶液および飽和 NaCl 水溶液で順次洗浄し、脱水し (MgSO_4)、濾過し、濃縮して、標題化合物を無色固体として得た ($165\ \text{mg}$ 、 $>99\%$)。 $[\text{MH}]^+ = 238$ 。

【0544】

(準備実施例 34)

【0545】

【化169】



【0546】

段階 A

氷冷した準備実施例 33 段階 A からの標題化合物 ($165\ \text{mg}$) の脱水 MeOH ($20\ \text{mL}$) 溶液に、ジ-tert-ブチルジカーボネート ($300\ \text{mg}$) および $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ($20\ \text{mg}$) を加え、次に NaBH_4 ($220\ \text{mg}$) を注意深く少量ずつ加えた。得られた黒色混合物を 0 から 5°C (氷浴) で 20 分間攪拌し、氷浴を外し、室温で攪拌を終夜続けた。ジエチレントリアミンを加え、混合物を濃縮して乾固させた。残った残留物を EtOAc に懸濁させ、 10% クエン酸水溶液、飽和 NaHCO_3 水溶液および飽和 NaCl 水溶液で順次洗浄し、脱水し (MgSO_4)、濾過し、濃縮し、クロマトグラフィー (シリカ、シクロヘキサン/EtOAc) によって精製して、標題化合物を無色固体として得た ($109\ \text{mg}$ 、 46%)。 $[\text{MNa}]^+ = 364$ 。

【0547】

(準備実施例 35)

【0548】

【化170】



【0549】

段階 A

市販の 7-シアノ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン ($407\ \text{mg}$) の脱水 CH_2Cl_2 ($10\ \text{mL}$) の溶液に、ヨードソベンゼン (iodosobenzene) ($1.13\ \text{g}$

10

20

30

40

50

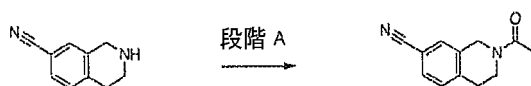
）を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌し、 CH_2Cl_2 で希釈し、10%クエン酸水溶液および飽和 NaCl 水溶液で順次洗浄し、脱水し(MgSO_4)、濾過し、シリカに吸収させ、クロマトグラフィー(シリカ、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$)によって精製した。得られた中間体(240mg)を脱水DMF(7mL)に溶かし、冷却して0℃とした。過剰の NaH およびヨウ化メチルを順次加え、混合物を2時間攪拌しながら昇温させて室温とした。混合物をEtOAcで希釈し、1N HCl 水溶液および飽和 NaCl 水溶液で順次洗浄し、脱水し(MgSO_4)、濾過し、濃縮し、クロマトグラフィー(シリカ、シクロヘキサン/EtOAc)によって精製して、標題化合物をゆっくり結晶化する油状物として得た(104mg、22%)。[MH]⁺ = 187。

【0550】

(準備実施例36)

【0551】

【化171】



【0552】

段階A

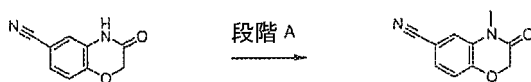
市販の7-シアノ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(158mg)の無水酢酸(5mL)溶液に、ピリジン(0.2mL)を加えた。混合物を終夜攪拌し、濃縮して、粗標題化合物を得た。[MNa]⁺ = 223。

【0553】

(準備実施例37)

【0554】

【化172】



【0555】

段階A

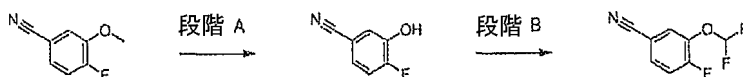
準備実施例20段階Aからの標題化合物(549mg)を脱水DMF(7mL)に溶かし、冷却して0℃とした。過剰の NaH およびヨウ化メチルを順次加え、混合物を2時間攪拌しながら昇温させて室温とした。混合物をEtOAcで希釈し、1N HCl 水溶液および飽和 NaCl 水溶液で順次洗浄し、脱水し(MgSO_4)、濾過し、シリカに吸収させ、クロマトグラフィー(シリカ、シクロヘキサン/EtOAc)によって精製して、標題化合物を無色針状物として得た(311mg、52%)。[MH]⁺ = 189。

【0556】

(準備実施例38)

【0557】

【化173】



【0558】

段階A

アルゴン雰囲気下に市販の4-フルオロ-3-メトキシベンズニトリル(5.0g)、 AlCl_3 (8.8g)および NaCl (1.94g)の混合物を加熱して(溶融)19

10

20

30

40

50

0℃として45分間経過させ、冷却し、水(200 mL)に注ぎ、CHCl₃で抽出した(3回)。合わせた有機相をH₂Oで洗浄し、脱水し(MgSO₄)、濾過し、濃縮し、クロマトグラフィー(シリカ、シクロヘキサン/EtOAc)によって精製して、標題化合物を無色針状物として得た(3.45 g、76%)。[MH]⁺=138。

【0559】

段階 B

上記段階Aからの標題化合物(883 mg)およびK₂CO₃(980 mg)の脱水DMF(15 mL)懸濁液を加熱して50℃として10分間経過させ、冷却して-40℃とした。クロロジフルオロメタン(50 g)を混合物中に凝縮させ、得られたスラリーを80℃でドライアイス凝縮装置を用いて6時間攪拌し、次に凝縮装置なしで室温で終夜攪拌した。混合物を濃縮し、EtOAcで希釈し、1N HCl水溶液および飽和NaCl水溶液で順次洗浄し、脱水し(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。クロマトグラフィー(シリカ、シクロヘキサン/EtOAc)による精製によって、粗標題化合物を無色油状物として得た(1.31 g)。[MH]⁺=188。

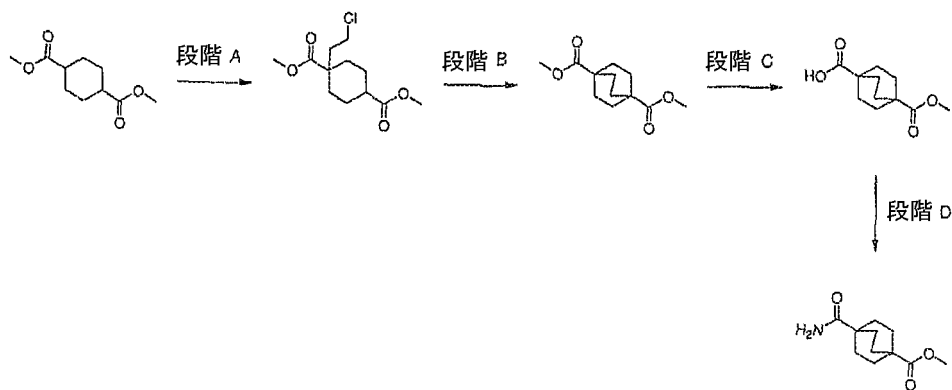
10

【0560】

(準備実施例39)

【0561】

【化174】



20

【0562】

段階 A

冷却した(-30℃) ⁱPr₂NH(16.9 mL)のTHF(140 mL)溶液に、2.5M BuLiのヘキサン溶液(43.2 mL)を滴下した。混合物を-20℃から-30℃で20分間攪拌し、冷却して-78℃とした。この溶液に、混合物の温度が-70℃を超えないようにしながら、脱水HMPA(72 mL)を滴下した。得られた混合物を再度冷却して-78℃とし、市販のシクロヘキサン-1,4-ジカルボン酸ジメチル(20 g)のTHF(20 mL)溶液を約10分間かけて滴下した。-78℃での攪拌を40分間続け、1-ブロモ-2-クロロエタン(10 mL)を5分間かけて加え、冷却浴を外し、混合物を昇温させて室温とした。混合物を飽和NH₄Cl水溶液で反応停止し、揮発分を留去によって除去し、混合物をシクロヘキサンおよびH₂Oで希釈した。水相を分離し、シクロヘキサンで抽出した(2回)。合わせた有機相をH₂Oおよび飽和NaCl水溶液で洗浄し、脱水し(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。残った残留物を蒸留して(10⁻³ kPa(10⁻² ミリバール)、100℃)、標題化合物を淡黄色油状物として得た(17 g、65%)。[MH]⁺=263。

40

【0563】

段階 B

冷却した(-30℃) ⁱPr₂NH(18.7 mL)のTHF(180 mL)溶液に、2.5M BuLiのヘキサン溶液(53.6 mL)を滴下した。混合物を-20℃から-30℃で20分間攪拌し、冷却して-78℃とした。この溶液を、冷却した(-78℃)上記段階Aからの標題化合物(32 g)およびHMPA(90 mL)のTHF(440

50

m L) 中混合物に、混合物の温度が -70°C を超えないようにしながら、カニューレで30分間かけて加えた。 -78°C での攪拌を25分間続け、混合物を1.5時間かけて昇温させて室温とした。混合物を1.5時間室温で維持し、飽和 NH_4Cl 水溶液で反応停止した。揮発分を留去によって除去し、混合物をシクロヘキサンおよび H_2O で希釈した。水相を分離し、シクロヘキサンで抽出した(3回)。合わせた有機相を H_2O および飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、脱水し(MgSO_4)、濾過し、濃縮した。残った残留物をシクロヘキサンから再結晶させて、標題化合物を得た(13.8 g、50%)。[MH] $^{+} = 227$ 。

【0564】

段階C

上記段階Bからの標題化合物(20 g)および KOH (5.5 g)の $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (10:1、106 mL)中混合物を終夜加熱還流し、冷却して室温とし、濃縮した。残留物を EtOAc で希釈し、1N NaOH 水溶液で抽出した(100 mLで2回)。有機相を脱水し(MgSO_4)、濾過し、濃縮して、原料を白色固体として得た。合わせた水相を2N HCl 水溶液でpH 1から2に調節し、 EtOAc で抽出した(250 mLで4回)。合わせた濁った有機相を溝付きフィルターで濾過し、飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、脱水し(MgSO_4)、濾過し、濃縮して、標題化合物を無色固体として得た(13.1 g、70%)。[MH] $^{+} = 213$ 。

【0565】

段階D

冷却した(-40°C)上記段階Cからの標題化合物(500 mg)および NEt_3 (1.23 mL)の THF (50 mL)溶液に、クロルギ酸エチル(0.67 mL)をゆっくり加えた。混合物を昇温させて -25°C とし、この温度で1時間攪拌した。7N NH_3 の MeOH 溶液(10 mL)を加え、混合物を -20°C で30分間攪拌した。冷却浴を外し、混合物を室温で15分間攪拌してから、それを濃縮した。残った残留物に、 H_2O (10 mL)および CH_2Cl_2 (20 mL)を加え、有機相を分離し、水相を CH_2Cl_2 で抽出した(10 mLで2回)。合わせた有機相を1N KOH 水溶液(10 mL)で洗浄し、脱水し(MgSO_4)、濾過し、濃縮して、標題化合物を得た(458 mg、92%)。[MH] $^{+} = 212$ 。

【0566】

(準備実施例40)

【0567】

【化175】



【0568】

段階A

冷却した(0°C)準備実施例39段階Aからの標題化合物(228 mg)およびイミダゾール(147 mg)のピリジン(10 mL)中混合物に、 POCl_3 (0.40 mL)をゆっくり加えた。混合物を 0°C で1時間攪拌し、水、 NaCl および EtOAc の混合物に加えた。有機相を分離し、残った水相が酸性となるまで1N HCl 水溶液で洗浄した。脱水(MgSO_4)、濾過および濃縮によって、標題化合物を得た(137 mg、72%)。[MH] $^{+} = 194$ 。

【0569】

(準備実施例41)

【0570】

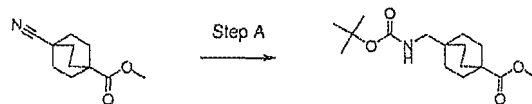
10

20

30

40

【化 1 7 6】



【0 5 7 1】

段階 A

準備実施例 4 0 段階 A からの標題化合物 (1 3 7 m g) を、準備実施例 3 4 段階 A に記載の方法と同様にして処理して、標題化合物を得た (1 6 3 m g、7 7 %)。[M N a]⁺ = 3 2 0。

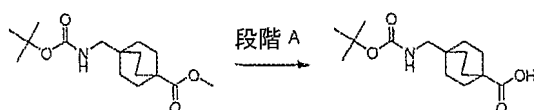
10

【0 5 7 2】

(準備実施例 4 2)

【0 5 7 3】

【化 1 7 7】



【0 5 7 4】

段階 A

20

準備実施例 4 1 段階 A からの標題化合物 (2. 0 g) の M e O H (1 0 m L) 溶液に、K O H (7 5 3 m g) の H₂ O (2 m L) 溶液を加えた。混合物を 1 5 時間加熱還流し、濃縮して体積を約半量とし、H₂ O (5 0 m L) で希釈した。E t O A c (1 0 0 m L) を加え、有機相を分離した。水相を、p H 4. 5 の酸性とし、E t O A c で抽出した (4 0 m L で 3 回)。合わせた有機相を飽和 N a C l 水溶液 (5 0 m L) で洗浄し、脱水し (M g S O₄)、濾過し、濃縮して、標題化合物を得た (1. 1 g、5 6 %)。[M N a]⁺ = 3 0 6。

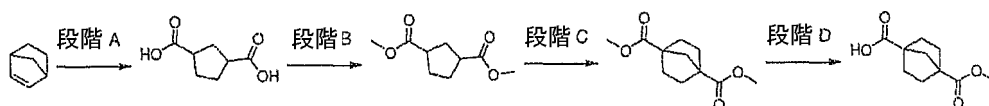
【0 5 7 5】

(準備実施例 4 3)

【0 5 7 6】

30

【化 1 7 8】



【0 5 7 7】

段階 A

40

市販のノルボルネン (1 5 g) および R u C l₃ (0. 3 g) の C H C l₃ (1 0 0 m L) 中混合物を室温で 5 分間攪拌した。N a I O₄ (1 6 3 g) の H₂ O (1 2 0 0 m L) 溶液を加え、混合物を室温で 2 日間攪拌した。混合物をセライト (登録商標) 層で濾過し、有機相を分離した。水相を N a C l で飽和させ、E t O A c で抽出した (5 0 0 m L で 3 回)。合わせた有機相を M g S O₄ および活性炭で処理し、濾過し、濃縮して、粗標題化合物を粘稠なやや紫色の液体として得た (1 3. 5 g、5 3 %)。[M H]⁺ = 1 5 9。

【0 5 7 8】

段階 B

上記段階 A からの標題化合物 (1 1. 2 g) の M e O H (2 5 0 m L) 溶液に、濃 H₂ S O₄ (0. 5 m L) を室温に加えた。混合物を 1 5 時間加熱還流し、冷却して室温とし、濾過し、濃縮した。残った残留物を E t O A c (1 0 0 m L) で希釈し、飽和 N a H C

50

O₃ 水溶液 (50 mL で 3 回) および飽和 NaCl 水溶液 (50 mL) で洗浄し、脱水し (MgSO₄)、濾過し、濃縮し、クロマトグラフィー (シリカ、シクロヘキサン/EtOAc) によって精製して、標題化合物を無色固体として得た (8.43 g、64%)。[MH]⁺ = 187。

【0579】

段階 C

冷却した (-20 °C) ⁱPr₂NH (17.3 mL) の THF (230 mL) 溶液に、2.5 M BuLi のヘキサン溶液 (45.3 mL) を滴下した。混合物を -20 °C から -30 °C で 20 分間攪拌し、冷却して -78 °C とした。この溶液に、混合物の温度が -70 °C を超えないようにしながら、脱水 HMPA (63.2 mL) を滴下した。得られた混合物を再度冷却して -78 °C とし、上記段階 B からの標題化合物 (8.43 g) の THF (40 mL) 溶液を 20 分間かけて滴下した。次に、混合物を 0 °C で 20 分間攪拌し、再度冷却して -78 °C とした。1-ブロモ-2-クロロエタン (6.32 mL) を 40 分間かけて加え、冷却浴を外し、混合物を 2 時間かけて昇温させて室温とした。混合物を飽和 NH₄Cl 水溶液 (60 mL) で反応停止し、濃縮して 1/5 容量とし、H₂O (120 mL) で希釈した。水相を分離し、シクロヘキサンで抽出した (100 mL で 3 回)。合わせた有機相を H₂O (100 mL) および飽和 NaCl 水溶液 (100 mL) で洗浄し、脱水し (MgSO₄)、濾過し、濃縮し、クロマトグラフィー (シリカ、シクロヘキサン/EtOAc) によって精製して、標題化合物を無色固体として得た (7.86 g、82%)。[MH]⁺ = 213。

【0580】

段階 D

上記段階 C からの標題化合物 (3.5 g) の MeOH (15 mL) 溶液に、KOH (1.6 g) の H₂O (1.75 mL) 溶液を加えた。マイクロ波を用いて、混合物を 140 °C で 25 分間加熱してから、H₂O (30 mL) を加えた。水系混合物をシクロヘキサンで洗浄し (30 mL で 2 回)、1 N HCl 水溶液で pH 1 に調節し、CH₂Cl₂ で抽出した (30 mL で 2 回)。合わせた有機相を飽和 NaCl 水溶液 (15 mL) で洗浄し、脱水し (MgSO₄)、濾過し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (シリカ、CH₂Cl₂/MeOH) によって精製して、標題化合物を得た (2.3 g、70%)。[MH]⁺ = 199。

【0581】

(準備実施例 44)

【0582】

【化 179】



【0583】

段階 A

市販のトランス-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ-メチル)-シクロヘキサンカルボン酸 (262 mg) の脱水 THF (5 mL) 溶液に、1, 1'-カルボニルジイミダゾール (243 mg) を加えた。得られた透明無色溶液を室温で 1 時間攪拌し、0.5 M NH₃ の 1, 4-ジオキサン溶液 (20 mL) を加え、攪拌を室温で 5 時間続けた。混合物を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (シリカ、CH₂Cl₂/MeOH) によって精製して、標題化合物を得た (250 mg、97%)。[MNa]⁺ = 279。

【0584】

(準備実施例 45)

【0585】

【化 1 8 0】



【0 5 8 6】

段階 A

準備実施例 7 段階 B からの標題化合物 (35 mg) の DMF (3 mL) 溶液に、HATU (60 mg)、HOAt (20 mg) および 2 M MeNH₂ の THF 溶液 (150 μL) を加えた。混合物を 16 時間攪拌し、濃縮し、EtOAc で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液および飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、脱水し (MgSO₄)、濾過し、濃縮し、クロマトグラフィー (シリカ、CH₂Cl₂ / アセトン) によって精製して、標題化合物を得た (35 mg、95%)。[MH]⁺ = 291。

10

【0 5 8 7】

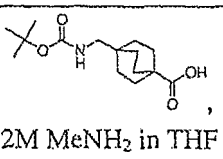
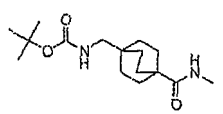
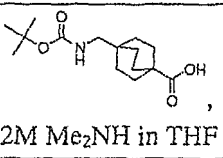
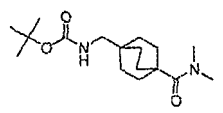
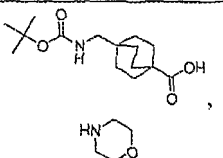
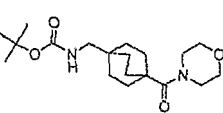
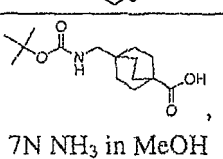
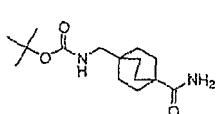
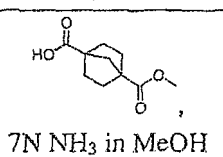
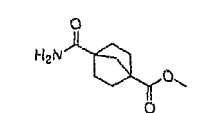
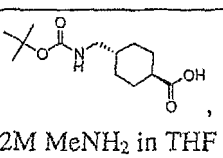
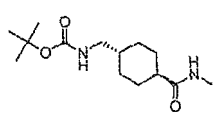
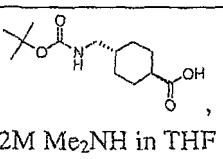
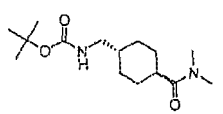
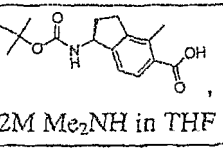
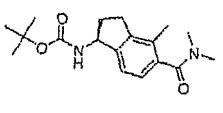
(準備実施例 46 から 53)

下記の表 I-3 に示した酸およびアミンを用いた以外は準備実施例 39 (方法 A)、44 (方法 B) または 45 (方法 C) に記載のものと同様の手順に従って、下記の化合物を製造した。

【0 5 8 8】

【表 4】

表 I - 3

準備実施例番号	酸、アミン	生成物	方法、収率
46	 2M MeNH ₂ in THF		A, 79% [MH] ⁺ = 297
47	 2M Me ₂ NH in THF		B, 90% [MH] ⁺ = 311
48	 HN(CH ₂) ₂ O		B, 44% [MH] ⁺ = 353
49	 7N NH ₃ in MeOH		A, 51% [MH] ⁺ = 283
50	 7N NH ₃ in MeOH		A, 37% [MH] ⁺ = 198
51	 2M MeNH ₂ in THF		B, 99% [MNa] ⁺ = 293
52	 2M Me ₂ NH in THF		B, 98% [MNa] ⁺ = 307
53	 2M Me ₂ NH in THF		C, 60% [MH] ⁺ = 305

【0589】

(準備実施例 54)

【0590】

【化181】



【0591】

段階 A

準備実施例 50 からの標題化合物 (300 mg) を、準備実施例 40 段階 A に記載の方法と同様にして処理し、標題化合物を得た (250 mg、92%)。[MH]⁺ = 180

10

20

30

40

50

【0592】

(準備実施例55)

【0593】

【化182】



【0594】

段階A

10

準備実施例39段階Cからの標題化合物(1.0g)のアセトン(7.5mL)懸濁液に、フェノールフタレイン(結晶1個)を加えた。この混合物に、溶液の色が赤色に変化するまで(pH約8.5)、1M NaOH水溶液を加えた。次に、AgNO₃(850mg)のH₂O(1.25mL)溶液を加えた。生成した沈澱(Ag塩)を濾過によって回収し、H₂O、アセトンおよびEt₂Oで洗浄し、減圧下に室温で6時間および100℃で18時間乾燥させた。得られた固体(1.28g)をヘキサン(15mL)に懸濁させ、臭素(643mg)を滴下し、混合物を室温で30分間攪拌した。次に、混合物を予め加熱しておいた油浴(80℃)に入れ、その温度でさらに30分間攪拌した。混合物を濾過し、フィルターケーキをEt₂Oで洗浄した(30mLで2回)。合わせた濾液を飽和NaHCO₃水溶液で洗浄し(25mLで2回)、脱水し(MgSO₄)、濾過し、濃縮して、標題化合物を得た(817mg、70%)。[M]⁺ = 247/249。

20

【0595】

(準備実施例56)

【0596】

【化183】



【0597】

段階A

30

準備実施例55段階Aからの標題化合物(600mg)に、1% NaOH水溶液(65mL)を加えた。混合物を100℃(油浴温度)で18時間攪拌し、濃縮して15mLとし、1N HCl水溶液(20mL)で希釈した。得られた混合物を、12N HCl水溶液でpH1の酸性とし、EtOAcで抽出した(75mLで2回)。合わせた有機相を脱水し(MgSO₄)、濾過し、濃縮して粗標題化合物を得て、それはそれ以上精製しなかった(340mg、82%)。[M-CO₂]⁺ = 188/190。

【0598】

(準備実施例57)

【0599】

【化184】

40



【0600】

段階A

冷却した(-30℃)準備実施例56段階Aからの標題化合物(540mg)およびNEt₃(375μL)のTHF(25mL)溶液に、クロルギ酸エチル(200μL)を加えた。混合物を-30℃で1時間攪拌し、濾過した。沈澱した塩をTHF(15mL)で洗浄した。合わせた濾液を冷却して-20℃とし、33% NH₃のH₂O溶液(7mL

50

）を加えた。混合物を -20°C で20分間攪拌し、冷却浴を外し、混合物を室温で40分間攪拌した。混合物を濃縮し、THF（12 mL）に溶かした。ピリジン（690 μL ）を加え、混合物を冷却して 0°C とした。無水トリフルオロ酢酸（600 μL ）を加え、混合物を 0°C で2時間攪拌した。混合物を濃縮して5 mLとし、MeOH（10 mL）および10% K_2CO_3 水溶液（5 mL）で希釈し、室温で2.5時間攪拌した。MeOHを留去し、Et₂O/EtOAc（9：1、80 mL）、H₂O（10 mL）、飽和NaCl水溶液（10 mL）および飽和NH₄Cl水溶液（15 mL）を加えた。有機相を分離し、0.1 N HCl水溶液（30 mL）で洗浄し、脱水し（MgSO₄）、濾過し、濃縮して粗標題化合物を得て、それをそれ以上精製しなかった（222 mg、86%）。 $[\text{MH}]^+ = 214/216$ 。

10

【0601】

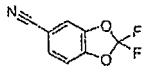
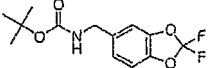
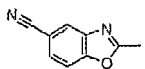
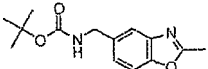
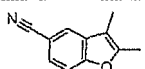
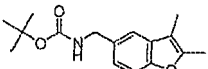
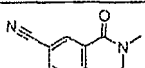
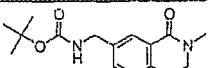
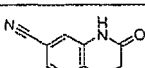
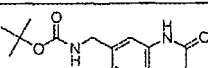
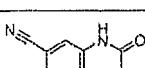
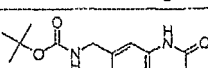
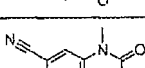
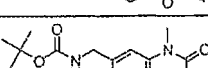
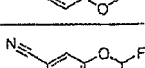
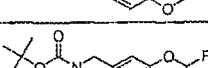
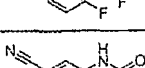
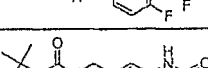
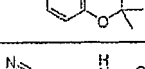
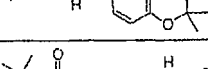
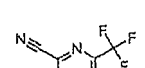
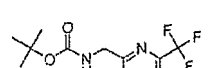
（準備実施例58から80）

下記の表I-4に示したニトリルを用いた以外は実施例34に記載のものと同様の手順に従って、下記の化合物を製造した。

【0602】

【表5】

表I-4

準備実施例 番号	ニトリル	生成物	収率
58			68% $[\text{MNa}]^+ = 310$
59			73% $[\text{MNa}]^+ = 285$
60			68% $[\text{MNa}]^+ = 298$
61			69% $[\text{MNa}]^+ = 313$
62			41% $[\text{MNa}]^+ = 301$
63			51% $[\text{MNa}]^+ = 315$
64			62% $[\text{MNa}]^+ = 315$
65			n.d. $[\text{MNa}]^+ = 314$
66			98% $[\text{MH}]^+ = 307$
67			67% $[\text{MH}]^+ = 277$
68			18% $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) $\delta = 8.80$ (d, 1 H), 7.50 (d, 1 H), 5.40 (br s, 1 H), 4.50 (br d, 2 H), 1.40 (s, 9 H)

20

30

40

50

69			n.d. [MNa] ⁺ = 309
70			67% [MH] ⁺ = 292
71			74% [MH] ⁺ = 243
72			38% [M-イソブテン] ⁺ = 282
73			24% [M-イソブテン] ⁺ = 262
74			57% [MH] ⁺ = 284
75			61% [MH] ⁺ = 226
76			n.d. [MNa] ⁺ = 305
77			75% [MNa] ⁺ = 299
78			79% [MH] ⁺ = 277
79			>99% [MNa] ⁺ = 411
80			89% [MNa] ⁺ = 397

10

20

30

【0603】

(準備実施例81)

【0604】

【化185】



【0605】

段階A

40

準備実施例55段階Aからの標題化合物(677mg)に、10%NaOH水溶液(65mL)を加えた。混合物を100℃(油浴の温度)で42時間攪拌し、濃縮して15mLとし、1N HCl水溶液(30mL)で希釈した。得られた混合物を、12N HCl水溶液でpH1の酸性とし、EtOAcで抽出した(70mLで5回)。合わせた有機相を脱水し(MgSO₄)、濾過し、濃縮して、標題化合物を得た(540mg、89%)。[MH]⁺ = 171。

【0606】

(準備実施例82)

【0607】

【化 1 8 6】



【0 6 0 8】

段階 A

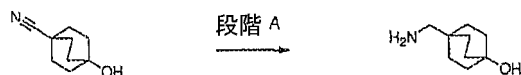
冷却した（ -30°C ）準備実施例 8 1 段階 A からの標題化合物（ 540 mg ）および NEt_3 （ $590\text{ }\mu\text{L}$ ）の THF（ 35 mL ）溶液に、クロルギ酸エチル（ $320\text{ }\mu\text{L}$ ）を加えた。混合物を -30°C で 1 時間攪拌し、濾過した。沈澱した塩を THF（ 20 mL ）で洗浄した。合わせた濾液を冷却して -20°C とし、 33% NH_3 の H_2O 溶液（ 10 mL ）を加えた。混合物を -20°C で 20 分間攪拌し、冷却浴を外し、混合物を室温で 40 分間攪拌した。混合物を濃縮し、THF/ CH_3CN （ $4:1$ 、 25 mL ）に溶かした。ピリジン（ 1.26 mL ）を加え、混合物を冷却して 0°C とした。無水トリフルオロ酢酸（ 1.10 mL ）を加え、混合物を 0°C で 2 時間攪拌した。混合物を濃縮して 5 mL とし、 MeOH （ 18 mL ）および 10% K_2CO_3 水溶液（ 9 mL ）で希釈し、室温で終夜攪拌し、濃縮して 10 mL とし、 1 N HCl 水溶液で $\text{pH} 1$ とし、 CH_2Cl_2 で抽出した（ 75 mL で 4 回）。合わせた有機相を脱水し（ MgSO_4 ）、濾過し、濃縮し、クロマトグラフィー（シリカ、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ）によって精製して、標題化合物を得た（ 433 mg 、 90% ）。 $[\text{MH}]^+ = 152$ 。

【0 6 0 9】

（準備実施例 8 3）

【0 6 1 0】

【化 1 8 7】



【0 6 1 1】

段階 A

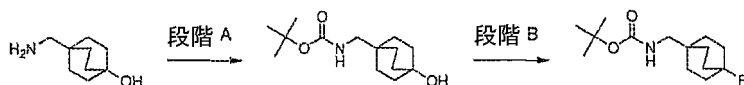
LiAlH_4 （ 219 mg ）の THF（ 12 mL ）懸濁液に、準備実施例 8 2 段階 A からの標題化合物（ 433 mg ）の THF（ 35 mL ）溶液を 20 分間かけて加えた。混合物を 36 時間加熱還流し、冷却して 0°C とした。 1 N NaOH 水溶液（ 1 mL ）を加え、混合物を終夜攪拌しながら昇温させて室温とした。混合物をセライト（登録商標）層で濾過し、フィルターケーキを Et_2O （ 250 mL ）で洗浄した。合わせた濾液を濃縮して、標題化合物を得た（ 410 mg 、 92% ）。 $[\text{MH}]^+ = 156$ 。

【0 6 1 2】

（準備実施例 8 4）

【0 6 1 3】

【化 1 8 8】



【0 6 1 4】

段階 A

準備実施例 8 3 段階 A からの標題化合物（ 390 mg ）の THF（ 80 mL ）溶液に、 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ （ 0.66 mL ）およびジ-*t*-ブチルジカーボネート（ 740 mg ）をその順で加えた。混合物を室温で 3 日間攪拌し、濃縮し、 EtOAc （ 100 mL ）で希釈し、 H_2O （ 15 mL ）、 0.1 N HCl 水溶液および飽和 NaCl 水溶液で

順次洗浄し、脱水し (MgSO_4)、濃縮し、クロマトグラフィー (シリカ、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) によって精製して、標題化合物を得た (196 mg、30%)。[MNa]⁺ = 278。

【0615】

段階 B

冷却した (-78°C) 上記段階 A からの標題化合物 (85 mg) の CH_2Cl_2 (4 mL) 溶液に、ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド (73 μL) の CH_2Cl_2 (4 mL) 溶液を加えた。混合物を -78°C で 15 分間攪拌し、飽和 NaHCO_3 水溶液 (40 mL) に注いだ。有機相を分離し、水相を CH_2Cl_2 で抽出した (40 mL で 3 回)。合わせた有機相を飽和 NaCl 水溶液 (30 mL) で洗浄し、 MgSO_4 で脱水し、濾過し、濃縮し、クロマトグラフィー (シリカ、シクロヘキサン/ EtOAc) によって精製して、標題化合物を得た (28 mg、32%)。[MNa]⁺ = 280。

10

【0616】

(準備実施例 85)

【0617】

【化189】



20

【0618】

段階 A

準備実施例 42 段階 A からの標題化合物 (50 mg) の DMF (1.6 mL) 溶液に、HATU (67 mg)、 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (68 μL) および N-ヒドロキシアセトアミジン (約 60%、22 mg) を加えた。マイクロ波を用い、混合物を封管中にて加熱して 130°C として 30 分間経過させた。追加の HATU (130 mg) および N-ヒドロキシアセトアミジン (50 mg) を加え、混合物を再度加熱して 130°C (マイクロ波) として 30 分間経過させた。追加の HATU (130 mg) および N-ヒドロキシアセトアミジン (59 mg) を加え、混合物を加熱して 140°C (マイクロ波) として 30 分間経過させた。混合物を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (シリカ、シクロヘキサン/ EtOAc) によって精製して、標題化合物を得た (18 mg、32%)。[MNa]⁺ = 322。

30

【0619】

(準備実施例 86)

【0620】

【化190】



40

【0621】

段階 A

準備実施例 49 からの標題化合物 (150 mg) の THF (6 mL) 溶液に、メチル N-(トリエチルアンモニオスルホニル) カーバメート [「バージェス試薬」] (316 mg) を加えた。混合物を室温で 15 時間攪拌し、 EtOAc (15 mL) で希釈し、濾過し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (シリカ、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) によって精製して、標題化合物を得た (77 mg、55%)。[MH]⁺ = 265。

【0622】

(準備実施例 87)

【0623】

50

【化 1 9 1】



【0 6 2 4】

段階 A

冷却した (-40°C) 準備実施例 4 2 段階 A からの標題化合物 (60 mg) および NEt_3 ($40\text{ }\mu\text{L}$) の THF (5 mL) 溶液に、クロルギ酸エチル ($24\text{ }\mu\text{L}$) を加えた。混合物を -40°C で 1 時間攪拌し、濾過した。沈澱した塩を THF (30 mL) で洗浄した。合わせた濾液を冷却して 0°C とし、 NaBH_4 (24 mg) の H_2O ($430\text{ }\mu\text{L}$) 溶液を加えた。混合物を 0°C で 1 時間攪拌し、冷却浴を外し、混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物を飽和 NaHCO_3 水溶液 (5 mL) および飽和 NaCl 水溶液 (5 mL) で希釈し、 EtOAc で抽出した (20 mL で 3 回)。合わせた有機相を飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、脱水し (MgSO_4)、濾過し、濃縮し、クロマトグラフィー (シリカ、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) によって精製して、標題化合物を得た (22 mg 、 39%)。 $[\text{MH}]^+ = 292$ 。

10

【0 6 2 5】

(準備実施例 8 8)

【0 6 2 6】

20

【化 1 9 2】



【0 6 2 7】

段階 A

氷冷した準備実施例 4 2 段階 A からの標題化合物 (95 mg) の CH_2Cl_2 (5 mL) 溶液に、 DMAP (61 mg)、 EDCI (96 mg) およびメタンスルホンアミド (32 mg) の順に加えた。冷却浴を外し、混合物を室温で 24 時間攪拌した。混合物を CH_2Cl_2 (20 mL) で希釈し、 1 M クエン酸水溶液 (15 mL) および飽和 NaCl 水溶液 (15 mL) で洗浄し、脱水し (MgSO_4)、濾過し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (シリカ、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) によって精製して、標題化合物を得た (63 mg 、 51%)。 $[\text{MNa}]^+ = 383$ 。

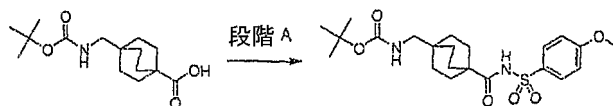
30

【0 6 2 8】

(準備実施例 8 9)

【0 6 2 9】

【化 1 9 3】



40

【0 6 3 0】

段階 A

準備実施例 4 2 段階 A からの標題化合物 (95 mg) を、4-メトキシフェニルスルホンアミド (64 mg) を用いた以外は準備実施例 8 8 段階 A に記載の方法と同様にして処理して、標題化合物を得た (58 mg 、 38%)。 $[\text{MH}]^+ = 453$ 。

【0 6 3 1】

(準備実施例 9 0)

【0 6 3 2】

50

【化 1 9 4】



【0 6 3 3】

段階 A

市販の（４－アミノ－ベンジル）－カルバミン酸 *tert*－ブチルエステル（２２９ｍｇ）の脱水 CH_2Cl_2 （１ｍＬ）溶液に、 $i\text{PrOH}$ （１００ μL ）およびトリメチルシリルイソシアネート（１５４ μL ）をその順で加えた。得られた反応混合物を室温で 17.5 時間攪拌した。追加のトリメチルシリルイソシアネート（１５４ μL ）を加え、攪拌を室温で 7.5 時間続けた。得られた反応混合物を MeOH （５ｍＬ）で希釈し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（シリカ、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ）によって精製して、標題化合物を得た（２６３ｍｇ、９９％）。 $[\text{MH}]^+ = 266$ 。

10

【0 6 3 4】

（準備実施例 9 1）

【0 6 3 5】

【化 1 9 5】



20

【0 6 3 6】

段階 A

市販の（４－アミノ－ベンジル）－カルバミン酸 *tert*－ブチルエステル（２２９ｍｇ）の脱水 CH_2Cl_2 （１ｍＬ）溶液に、 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ （３４９ μL ）および *N*-スクシニミジル *N*-メチルカーバメート（３５５ｍｇ）をその順で加えた。得られた反応混合物を室温で 7.2 時間攪拌し、 EtOAc （２０ｍＬ）で希釈し、０．１ M NaOH 水溶液で洗浄し（１０ｍＬで 3 回）、脱水し（ MgSO_4 ）、濾過し、濃縮して、標題化合物を得た（２６９ｍｇ、９６％）。 $[\text{MH}]^+ = 280$ 。

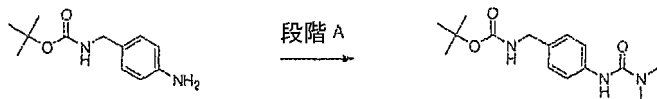
30

【0 6 3 7】

（準備実施例 9 2）

【0 6 3 8】

【化 1 9 6】



【0 6 3 9】

段階 A

市販の（４－アミノ－ベンジル）－カルバミン酸 *tert*－ブチルエステル（２２２ｍｇ）の脱水ピリジン（１ｍＬ）溶液に、*N,N*-ジメチルカルバモイルクロライド（１０３ μL ）を加えた。得られた暗赤色反応混合物を室温で 17.5 時間攪拌し、 H_2O （１０ｍＬ）および EtOAc （２０ｍＬ）で希釈した。有機相を分離し、１ $\text{M NH}_4\text{Cl}$ 水溶液で洗浄した（１０ｍＬで 2 回）。水相を合わせ、 EtOAc で抽出した（１０ｍＬで 2 回）。合わせた有機相を脱水し（ MgSO_4 ）、濾過し、濃縮して、標題化合物を得た（２８４ｍｇ、９７％）。 $[\text{MH}]^+ = 294$ 。

40

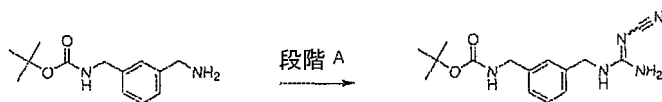
【0 6 4 0】

（準備実施例 9 3）

【0 6 4 1】

50

【化 1 9 7】



【0 6 4 2】

段階 A

市販の（3-アミノメチルベンジル）-カルバミン酸tert-ブチルエステル（236mg）のDMF（3mL）溶液に、ジメチル-N-シアノ-ジチオイミノカーボネート（146mg）を加えた。混合物を室温で終夜攪拌し、7M NH₃のMeOH溶液（5mL）およびHgCl₂（300mg）を加え、攪拌を室温で2日間続けた。濃縮およびクロマトグラフィー（シリカ、CHCl₃/MeOH）による精製によって、標題化合物を白色固体として得た（260mg、85%）。[MH]⁺ = 304。

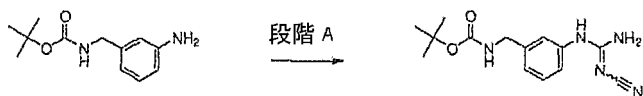
10

【0 6 4 3】

（準備実施例 9 4）

【0 6 4 4】

【化 1 9 8】



20

【0 6 4 5】

段階 A

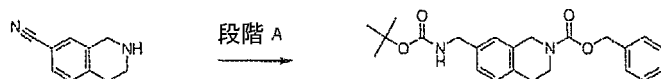
市販の（3-アミノベンジル）-カルバミン酸tert-ブチルエステル（97mg）のDMF（5mL）溶液に、N-シアノ-メチルチオイミノカーボネート（50mg）およびHgCl₂（120mg）を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌し、濃縮し、クロマトグラフィー（シリカ、CHCl₃/MeOH）によって精製して、標題化合物を淡黄色固体として得た（53mg、43%）。[MH]⁺ = 290。

【0 6 4 6】

（準備実施例 9 5）

【0 6 4 7】

【化 1 9 9】



【0 6 4 8】

段階 A

市販の7-シアノ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン（2.75g）、K₂CO₃（3.60g）およびクロルギ酸ベンジル（2.7mL）のTHF/H₂O溶液を終夜攪拌し、濃縮した。残留物をEtOAcで希釈し、10%クエン酸水溶液、飽和NaHCO₃水溶液および飽和NaCl水溶液で洗浄し、脱水し（MgSO₄）、濃縮した。残留物をMeOH（100mL）に溶かし、ジ-tert-ブチルジカーボネート（7.60g）およびNiCl₂・6H₂O（400mg）を加えた。溶液を冷却して0℃とし、NaBH₄（2.60g）を少量ずつ加えた。混合物を室温に到達させ、終夜高攪拌した。ジエチレントリアミン（2mL）を加えた後、混合物を濃縮し、EtOAcで希釈し、10%クエン酸水溶液、飽和NaHCO₃水溶液および飽和NaCl水溶液で順次洗浄し、脱水し（MgSO₄）、濃縮し、クロマトグラフィー（シリカ、CH₂Cl₂/MeOH）によって精製して、標題化合物を無色油状物として得た（1.81g、26%）。[MH]⁺ = 397。

40

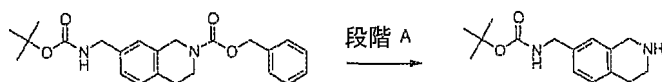
【0 6 4 9】

50

(準備実施例 96)

【0650】

【化200】



【0651】

段階 A

準備実施例 95 段階 A からの標題化合物 (1.4 g) および Pd/C (10 重量%、200 mg) の MeOH (40 mL) 中混合物を大気圧で終夜水素化し、濾過し、濃縮して、標題化合物をオフホワイト固体として得た (960 mg、>99%). $[MH]^+ = 263$ 。

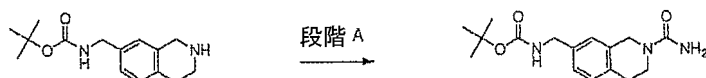
10

【0652】

(準備実施例 97)

【0653】

【化201】



20

【0654】

段階 A

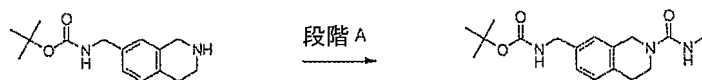
準備実施例 96 段階 A からの標題化合物 (100 mg) の脱水 CH_2Cl_2 (5 mL) 溶液に、 $iPrOH$ (500 μL) およびトリメチルシリルイソシアネート (100 μL) をその順で加えた。得られた混合物を室温で 70 時間攪拌し、MeOH (5 mL) で希釈し、濃縮し、クロマトグラフィー (シリカ、 CH_2Cl_2 / MeOH) によって精製して、標題化合物を無色固体として得た (80 mg、69%). $[MNa]^+ = 328$ 。

【0655】

(準備実施例 98)

【0656】

【化202】



30

【0657】

段階 A

準備実施例 96 段階 A からの標題化合物 (100 mg) の脱水 CH_2Cl_2 (5 mL) 溶液に、 iPr_2NEt (132 μL) および N-スクシニミジル N-メチルカーバメート (131 mg) をその順で加えた。得られた混合物を室温で 72 時間攪拌し、EtOAc (5 mL) で希釈し、0.1 M NaOH 水溶液で洗浄し (10 mL で 3 回)、脱水し ($MgSO_4$)、濾過し、濃縮し、クロマトグラフィー (シリカ、 CH_2Cl_2 / MeOH) によって精製して、標題化合物を得た (92 mg、76%). $[MNa]^+ = 342$ 。

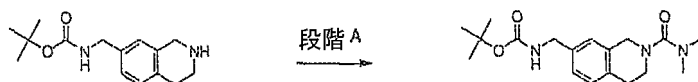
40

【0658】

(準備実施例 99)

【0659】

【化 2 0 3】



【0 6 6 0】

段階 A

準備実施例 9 6 段階 A からの標題化合物 (1 0 0 m g) の脱水ピリジン (2 m L) 溶液に、N, N-ジメチルカルバモイルクロライド (3 8 μ L) を加えた。得られた混合物を室温で 7 0 時間攪拌し、Me OH (5 m L) で希釈し、濃縮し、クロマトグラフィー (シリカ、CH₂Cl₂/Me OH) によって精製して、標題化合物を白色固体として得た (4 0 m g、3 2 %)。[MNa]⁺ = 3 5 6。

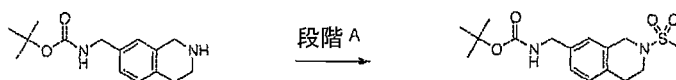
10

【0 6 6 1】

(準備実施例 1 0 0)

【0 6 6 2】

【化 2 0 4】



20

【0 6 6 3】

段階 A

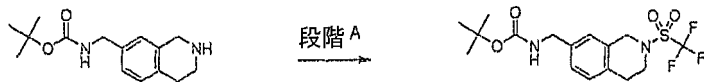
準備実施例 9 6 段階 A からの標題化合物 (1 0 0 m g) および N-メチルモルホリン (1 4 5 μ L) の脱水 CH₂Cl₂/THF (5 : 1、1 2 m L) 懸濁液に、メタンスルホニルクロライド (8 8 μ L) を加えた。混合物を 2 時間攪拌し、CH₂Cl₂ で希釈し、1 0 % クエン酸水溶液、飽和 NaHCO₃ 水溶液および飽和 NaCl 水溶液で順次洗浄し、脱水し (Mg SO₄)、濾過し、濃縮し、クロマトグラフィー (シリカ、シクロヘキサン/EtOAc) によって精製して、標題化合物を無色固体として得た (9 6 . 3 m g、7 4 %)。[MNa]⁺ = 3 6 3。

【0 6 6 4】

(準備実施例 1 0 1)

【0 6 6 5】

【化 2 0 5】



30

【0 6 6 6】

段階 A

準備実施例 9 6 段階 A からの標題化合物 (8 4 m g) および ⁱPr₂NEt (7 0 μ L) の脱水 THF (1 0 m L) 懸濁液に、アルゴン雰囲気下で -2 0 °C でトリフルオロメタンスルホニルクロライド (5 0 μ L) を加えた。冷却浴を外し、混合物を 4 時間攪拌し、EtOAc で希釈し、1 0 % クエン酸水溶液、飽和 NaHCO₃ 水溶液および飽和 NaCl 水溶液で順次洗浄し、脱水し (Mg SO₄)、濾過し、濃縮し、クロマトグラフィー (シリカ、シクロヘキサン/EtOAc) によって精製して、標題化合物を無色結晶として得た (4 7 m g、3 7 %)。[MNa]⁺ = 4 1 7。

40

【0 6 6 7】

(準備実施例 1 0 2)

【0 6 6 8】

【化 2 0 6】



【0 6 6 9】

段階 A

準備実施例 26 からの標題化合物 (242 mg) の MeOH/H₂O (2:1、30 mL) 溶液に、ペルオキソホウ酸ナトリウム・4水和物 (470 mg) を加えた。混合物を加熱して 50℃ として終夜経過させ、濃縮し、EtOAc で希釈し、10% クエン酸水溶液および飽和 NaCl 水溶液で順次洗浄し、脱水し (MgSO₄)、濾過し、濃縮して、

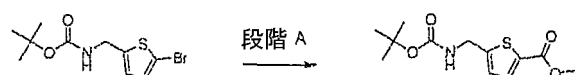
10

【0 6 7 0】

(準備実施例 103)

【0 6 7 1】

【化 2 0 7】



【0 6 7 2】

段階 A

市販の tert-ブチル-N-[(5-ブロモ-2-チエニル)メチル]カーバメート (2.0 g)、Pd(OAc)₂ (76 mg)、dppp (282 mg) および NEt₃ (2.9 mL) を脱水 DMSO/MeOH (3:1、60 mL) に溶かし、0.7 MPa (7 バール) の一酸化炭素雰囲気下に 80℃ で週末にかけて攪拌した。混合物を濃縮し、EtOAc で希釈し、1N HCl 水溶液、H₂O および飽和 NaCl 水溶液で順次洗浄し、脱水し (MgSO₄)、濾過し、濃縮した。クロマトグラフィー (シリカ、シクロヘキサン/EtOAc) による精製によって、標題化合物を無色結晶として得た (1.73 g、94%)。[MNa]⁺ = 294。

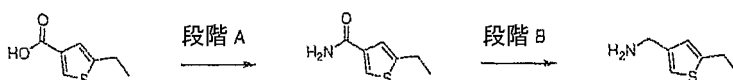
20

【0 6 7 3】

(準備実施例 104)

【0 6 7 4】

【化 2 0 8】



【0 6 7 5】

段階 A

氷冷した市販の 5-エチルチオフェン-3-カルボン酸 (3.0 g) の CH₂Cl₂ (50 mL) 溶液に、オキサリルクロライド (2.3 mL) および DMF (0.4 mL) を順次加えた。混合物を 0℃ で 1 時間、次に室温で 3 時間攪拌した。混合物を濃縮し、CH₂Cl₂ (3 mL) で希釈し、濃 NH₃ (約 30 mL) に約 -40℃ でゆっくり加えた。得られた混合物を約 -30℃ で 1 時間攪拌し、約 10 時間かけてゆっくり昇温させて室温とし、濃縮して、標題化合物を黄褐色固体として得た (2.0 g、68%)。[MH]⁺ = 156。

40

【0 6 7 6】

段階 B

上記段階 A からの標題化合物 (1.0 g) および Bu₄NBH₄ (4.9 g) の脱水 CH₂Cl₂ (30 mL) 中混合物を高攪拌したものを、55 から 62℃ で 24 時間加熱し、濃縮した。残った油状物を冷却して 0℃ とし、1N HCl 水溶液 (15 mL) をゆっ

50

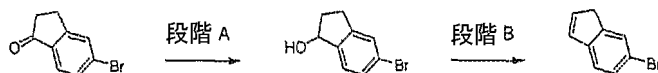
くり1時間かけて加えた。混合物を加熱して100℃として1時間経過させ、冷却して室温とし、Et₂O(100mL)で洗浄し、濃KOH水溶液でpH約10に調節し、Et₂O(100mL)で抽出した。有機抽出液を脱水し(MgSO₄)、濾過し、濃縮して、標題化合物を油状物として得た(0.25g、27%)。[MH]⁺=142。

【0677】

(準備実施例105)

【0678】

【化209】



10

【0679】

段階A

氷冷した市販の5-ブロモ-1-インダノン(29.84g)のMeOH(300mL)中混合物に、NaBH₄(2.67g)を加えた。10分後、混合物を昇温させて室温とした。混合物を1.5時間攪拌し、濃縮した。得られた油状物をEtOAc(300mL)に取り、1N NaOH水溶液(200mL)および飽和NaCl水溶液(200mL)で洗浄し、脱水し(MgSO₄)、濾過し、濃縮して、白色固体を得た(30.11g、>99%)。[M-OH]⁺=195。

【0680】

20

段階B

上記段階Aからの標題化合物(9.03g)および4-トルエンスルホン酸・1水和物(150mg)のベンゼン(300mL)溶液を、ディーン・スタークトラップを用いて1時間加熱還流した。冷却した後、反応溶液をH₂Oで洗浄し、脱水し(MgSO₄)、濾過し、濃縮して、透明油状物を得た(7.86g、95%)。¹H-NMR(CDC1₃) δ=7.60(s、1H)、7.40(dd、J=8.0、1.7Hz、1H)、7.26(d、J=8.0Hz、1H)、6.83(dtd、J=5.7、2.1、1.1Hz、1H)、6.55(dt、J=5.5、2.1Hz、1H)、3.39(brs、2H)。

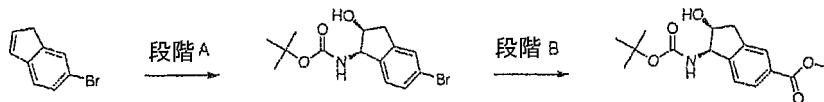
【0681】

30

(準備実施例106)

【0682】

【化210】



【0683】

段階A

氷冷高攪拌した準備実施例105段階Bからの標題化合物(9.99g)、(S,S)-(+) -N,N'-ビス(3,5-ジ-tert-ブチル-サリチジンデン)-1,2-シクロヘキサジアミノマンガ(III)クロライド(390mg)および4-フェニルピリジンN-オキサイド(526mg)のCH₂Cl₂(6.2mL)中混合物に、NaOH(425mg)の1.25M NaClO水溶液(53.2mL)中の溶液を、滴下漏斗によって2.5時間かけて加えた。添加完了後、0℃で攪拌をさらに3時間続けた。ヘキサン(30mL)を加え、得られた二相混合物をセライト(登録商標)で濾過し、フィルターケーキをCH₂Cl₂で洗浄した(20mLで3回)。上清を分液漏斗に入れ、水層を除去し、有機層を飽和NaCl水溶液で洗浄し、脱水し(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。得られた固体をEtOH(100mL)に溶かし、28%NH₃のH₂O溶液(200mL)を加えた。溶液を110℃で30分間攪拌し、冷却して室温とし、CH₂Cl₂で洗浄した(200mLで4回)。合わせた有機層を脱水し(MgSO₄)

40

50

、濾過し、濃縮して、暗色褐色固体を得た（7.50 g）。 $[M-NH_2]^+ = 211$ 。
この固体を CH_2Cl_2 （150 mL）に溶かし、 NEt_3 （5.5 mL）およびジ-tert-ブチルジカーボネート（7.87 g）を順次加えた。得られた溶液を室温で4時間攪拌し、シリカに吸収させ、クロマトグラフィー（シリカ、ヘキサン/EtOAc）によって精製して、オフホワイト固体を得た（6.87 g、41%）。 $[MNa]^+ = 350$ 。

【0684】

段階 B

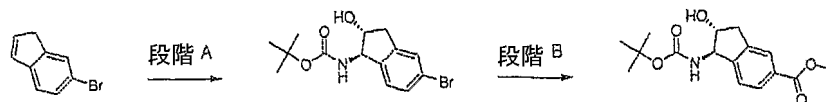
上記段階 A からの標題化合物（6.87 g）、 $Pd(PPh_3)_4$ （1.20 g）の MeOH（100 mL）、DMSO（100 mL）および NEt_3 （14 mL）溶液を、一酸化炭素雰囲気下（1 気圧）80℃で18時間攪拌した。混合物を冷却して室温としてから、それを分液漏斗に入れ、EtOAc（200 mL）および 1N HCl 水溶液（200 mL）を加えた。層を分離し、水層を EtOAc（200 mL）で洗浄した。有機層を合わせ、1N HCl 水溶液（200 mL）、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液（200 mL）および飽和 $NaCl$ 水溶液（200 mL）で洗浄し、脱水し（ $MgSO_4$ ）、濾過し、シリカに吸収させた。クロマトグラフィー（シリカ、ヘキサン/EtOAc）による精製によって、オフホワイト固体（1.45 g、23%）を得た。 $[MNa]^+ = 330$ 。

【0685】

（準備実施例 107）

【0686】

【化 211】



【0687】

段階 A

氷冷高攪拌した準備実施例 105 段階 B からの標題化合物（3.92 g）、(R,R)-(-)-N,N'-ビス（3,5-ジ-tert-ブチルサリチリデン）-1,2-シクロヘキサンジアミノマンガン（III）クロライド（76.2 mg）および 4-フェニルピリジン N-オキサイド（103 mg）の CH_2Cl_2 （2.4 mL）中混合物に、NaOH（122 mg）の 1.25M NaClO 水溶液（15.3 mL）中の溶液を滴下漏斗によって 2.5 時間かけて加えた。添加完了後、攪拌を 0℃でさらに 3 時間続けた。ヘキサン（20 mL）を加え、得られた二相混合物をセライト（登録商標）で濾過し、フィルターケーキを CH_2Cl_2 で洗浄した（20 mL で 3 回）。上清を分液漏斗に入れ、水層を除去し、有機層を飽和 $NaCl$ 水溶液で洗浄し、脱水し（ $MgSO_4$ ）、濾過し、濃縮した。残った褐色固体を -40℃で CH_3CN （10 mL）に懸濁させ、トリフルオロメタンスルホン酸（1.2 mL）を加え、得られた混合物を -40℃で 1.5 時間攪拌した。 H_2O （20 mL）を加え、混合物を 110℃で 5 時間攪拌しながら、 CH_3CN を留去した。反応混合物を冷却して室温としたら、水層を CH_2Cl_2 で洗浄した（50 mL で 2 回）。有機層を廃棄し、水層を 3N NaOH 水溶液で塩基性とし、EtOAc で洗浄した（50 mL で 3 回）。EtOAc 相を合わせ、脱水し（ $MgSO_4$ ）、濾過し、濃縮した。 $[M-NH_2]^+ = 211$ 。残った固体残留物を CH_2Cl_2 （30 mL）に溶かし、 NEt_3 （515 μ L）およびジ-tert-ブチルジカーボネート（707 g）を順次加えた。得られた溶液を室温で 6 時間攪拌し、シリカに吸収させ、クロマトグラフィー（シリカ、ヘキサン/EtOAc）によって精製して、オフホワイト固体を得た（774 mg、12%）。 $[MNa]^+ = 350$ 。

【0688】

段階 B

上記段階 A からの標題化合物（774 mg）、 $Pd(PPh_3)_4$ （136 mg）の M

eOH (10 mL)、DMSO (10 mL) および NEt₃ (1.6 mL) 溶液を、80℃で一酸化炭素雰囲気下に (1 気圧) 18 時間攪拌した。混合物を冷却して室温としたら、それを分液漏斗に入れ、EtOAc (30 mL) および 1 N HCl 水溶液 (30 mL) を加えた。層を分離し、水層を EtOAc (30 mL) で洗浄した。有機層を合わせ、1 N HCl 水溶液 (30 mL)、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (30 mL) および飽和 NaCl 水溶液 (30 mL) で洗浄し、脱水し (MgSO₄)、濾過し、シリカに吸収させた。クロマトグラフィー (シリカ、ヘキサン/EtOAc) による精製によって、オフホワイト固体を得た (333 mg、46%)。[MNa]⁺ = 330。

【0689】

(準備実施例 108)

10

【0690】

【化 212】



【0691】

段階 A

上記の準備実施例 107 段階 A からの標題化合物 (406 mg) を、溶媒として EtOH (10 mL) を用いた以外は準備実施例 107 段階 B に記載の方法と同様にして処理して、標題化合物を得た (353 mg、89%)。[MNa]⁺ = 344。

20

【0692】

(準備実施例 109)

【0693】

【化 213】



【0694】

段階 A

市販のトランス-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ-メチル)-シクロヘキサンカルボン酸 (262 mg) の脱水 THF (5 mL) 溶液に、1, 1'-カルボニルジイミダゾール (243 mg) を加えた。得られた透明無色溶液を室温で 1 時間攪拌し、ヒドラジン・1 水和物 (219 μL) を加え、攪拌を室温で 17 時間続けた。混合物を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (シリカ、CH₂Cl₂/MeOH) によって精製した。単離した白色固体を EtOAc (50 mL) に溶かし、0.01 M HCl 水溶液 (50 mL で 2 回) および飽和 NaCl 水溶液 (50 mL) で洗浄した。合わせた HCl 層を NaCl で飽和させ、EtOAc で抽出した (100 mL で 2 回)。合わせた EtOAc 層を脱水し (MgSO₄)、濾過し、濃縮して、標題化合物を得た (264 mg、97%)。[MNa]⁺ = 294。

30

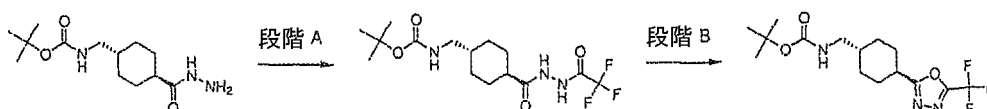
40

【0695】

(準備実施例 110)

【0696】

【化 214】



【0697】

50

段階 A

準備実施例 109 段階 A からの標題化合物 (136 mg) の脱水 MeOH (12.5 mL) 溶液に、無水トリフルオロ酢酸 (104 μ L) および i Pr₂NEt (130 μ L) をその順で加えた。得られた反応混合物を室温で 23 時間攪拌し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (シリカ、CH₂Cl₂/MeOH) によって精製して、標題化合物を得た (66 mg、43%)。[MNa]⁺ = 390。

【0698】

段階 B

上記段階 A からの標題化合物 (66 mg) の脱水 THF (3.6 mL) 溶液に、メチル N-(トリエチルアンモニオスルホニル) カーバメート [「バージェス試薬」] (88 mg) を加えた。得られた反応混合物を封管中にて加熱して 150 °C (マイクロ波) として 15 分間経過させ、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (シリカ、CH₂Cl₂/MeOH) によって精製して、標題化合物を得た (52 mg、83%)。[MNa]⁺ = 372。

10

【0699】

(準備実施例 111)

【0700】

【化 215】



20

【0701】

段階 A

準備実施例 109 段階 A からの標題化合物 (54.3 mg) のオルトギ酸トリメチル (2 mL) 懸濁液に、脱水 MeOH (200 μ L) を加えた。得られた透明溶液を封管中にて加熱して 150 °C (マイクロ波) として 24 時間経過させ、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (シリカ、CH₂Cl₂/MeOH) によって精製して、標題化合物を得た (45.6 mg、81%)。[MNa]⁺ = 304。

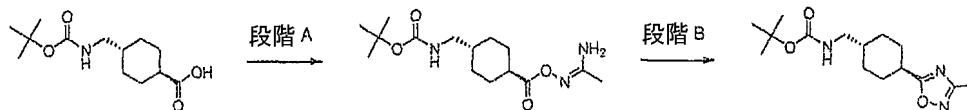
30

【0702】

(準備実施例 112)

【0703】

【化 216】



【0704】

段階 A

市販のトランス-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ-メチル)-シクロヘキサカルボン酸 (262 mg) および N-ヒドロキシアセトアミジン (19 mg) の DMF/CH₂Cl₂ (9:1、2 mL) 溶液に、N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド (33 mg) および HOBT (36 mg) を加えた。得られた混合物を室温で 2 時間攪拌し、濃縮し、EtOAc に溶かし、飽和 NaHCO₃ 水溶液、0.5 N HCl 水溶液および飽和 NaCl 水溶液で順次洗浄し、脱水し (MgSO₄)、濾過し、濃縮して、標題化合物を得た (255 mg、80%)。[MH]⁺ = 314。

40

【0705】

段階 B

上記段階 A からの標題化合物 (55 mg) の EtOH (3 mL) 溶液に、NaOAc (

50

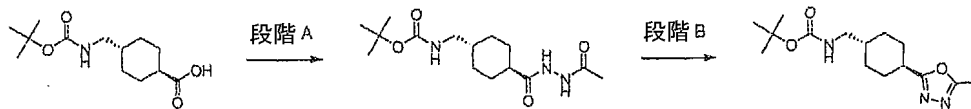
12 mg) の H_2O (270 μL) 溶液を加えた。マイクロ波を用いて、混合物を密閉バイアル中にて120℃で50分間加熱した。濃縮およびクロマトグラフィー(シリカ、シクロヘキサン/EtOAc)による精製によって、標題化合物を無色油状物として得た(24 mg、46%)。[MH]⁺ = 296。

【0706】

(準備実施例113)

【0707】

【化217】



10

【0708】

段階 A

市販のトランス-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-シクロヘキサンカルボン酸(520 mg)および酢酸ヒドラジド(178 mg)のDMF(10 mL)溶液に、N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(303 mg)およびHOBt(326 mg)を加えた。得られた混合物を室温で2時間攪拌し、濃縮し、EtOAcに溶かし、飽和NaHCO₃水溶液および飽和NaCl水溶液で洗浄し、脱水し(MgSO₄)、濾過し、濃縮し、クロマトグラフィー(シリカ、CH₂Cl₂/MeOH)によって精製して、標題化合物を得た(400 mg、64%)。[MH]⁺ = 314。

20

【0709】

段階 B

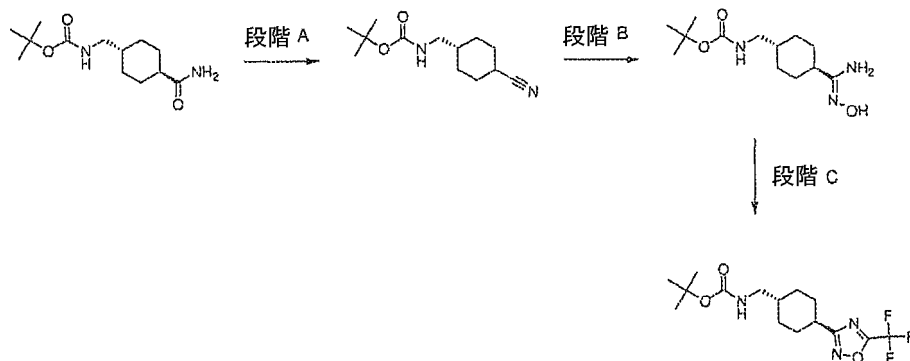
上記段階Aからの標題化合物(216 mg)の脱水THF(10 mL)溶液に、メチルN-(トリエチルアンモニオスルホニル)カーバメート[「バージェス試薬」](300 mg)を加えた。マイクロ波を用い、混合物を密閉バイアル中にて150℃で15分間加熱した。濃縮およびクロマトグラフィー(シリカ、CH₂Cl₂/MeOH)による精製によって、標題化合物を無色油状物として得た(143 mg、70%)。[MH]⁺ = 296。

【0710】

(準備実施例114)

【0711】

【化218】



40

【0712】

段階 A

準備実施例44段階Aからの標題化合物(552 mg)の脱水THF(11 mL)懸濁液に、メチルN-(トリエチルアンモニオスルホニル)カーバメート[「バージェス試薬」](375 mg)を加えた。混合物を室温で30分間攪拌し、濃縮し、クロマトグラフィー(シリカ、CH₂Cl₂/MeOH)によって精製して、標題化合物を無色固体とし

50

て得た (160 mg、31%)。[MH]⁺ = 239。

【0713】

段階 B

ヒドロキシルアミン塩酸塩の脱水 MeOH (1 mL) 溶液に、30 重量% NaOMe の MeOH 溶液 (250 μL) および上記段階 A からの標題化合物 (160 mg) の脱水 MeOH (3 mL) 溶液をその順で加えた。混合物を 24 時間加熱還流し、濃縮して粗標題化合物を得て、それをそれ以上精製せずに用いた (170 mg、93%)。[MH]⁺ = 272。

【0714】

段階 C

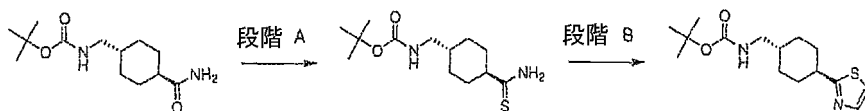
上記段階 B からの標題化合物 (170 mg) のトルエン (5 mL) 溶液に、ⁱPr₂NEt (132 μL) および無水トリフルオロ酢酸 (280 μL) をその順で加えた。混合物を 2.5 時間加熱還流し、濃縮し、EtOAc に溶かし、飽和 NaHCO₃ 水溶液および飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、脱水し (MgSO₄)、濾過し、濃縮し、クロマトグラフィー (シリカ、シクロヘキサン/EtOAc) によって精製して、標題化合物を得た (46 mg、20%)。[MH]⁺ = 350。

【0715】

(準備実施例 115)

【0716】

【化 219】



【0717】

段階 A

準備実施例 44 段階 A からの標題化合物 (266 mg) の THF (5 mL) 懸濁液に、2,4-ビス-(4-メトキシフェニル)-1,3-ジチア-2,4-ジホスフェタン 2,4-ジスルフィド [「ローソン試薬」] (311 mg) を加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌し、濃縮し、クロマトグラフィー (シリカ、CH₂Cl₂/MeOH) によって精製して、標題化合物を淡黄色固体として得た (190 mg、67%)。[MH]⁺ = 273。

【0718】

段階 B

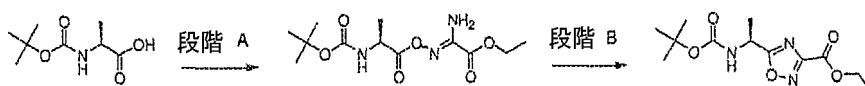
上記段階 A からの標題化合物 (190 mg) の DMF (5 mL) 溶液に、4M HCl の 1,4-ジオキサン溶液 (6 μL) および 2-ブロモ-1,1-ジエトキシエタン (323 μL) を加えた。マイクロ波を用いて、混合物を密閉バイアル中にて 100 °C で 25 分間加熱した。混合物を濃縮し、EtOAc に溶かし、飽和 NaHCO₃ 水溶液および飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、脱水し (MgSO₄)、濾過し、濃縮し、クロマトグラフィー (シリカ、シクロヘキサン/EtOAc) によって精製して、標題化合物を得た (50 mg、24%)。[MH]⁺ = 297。

【0719】

(準備実施例 116)

【0720】

【化 220】



10

20

30

40

50

【0721】

段階 A

市販の N-(tert-ブトキシカルボニル)アラニン (227 mg) の DMF (3 mL) 溶液に、2-オキイミノオキサミド酸エチル (158 mg) および HATU (684 mg) をその順で加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌し、濃縮し、EtOAc に溶かし、飽和 NaHCO₃ 水溶液、1 N HCl 水溶液および飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、脱水し (MgSO₄)、濾過し、濃縮して、標題化合物を無色固体として得た (163 mg、45%)。[MH]⁺ = 304。

【0722】

段階 B

上記段階 A からの標題化合物 (163 mg) の EtOH (15 mL) 溶液に、NaOAc (78 mg) の H₂O (1 mL) 溶液を加えた。マイクロ波を用い、混合物を密閉バイアル中にて 120℃ で 50 分間加熱した。濃縮およびクロマトグラフィー (シリカ、シクロヘキサン/EtOAc) による精製によって、標題化合物を無色油状物として得た (46 mg、30%)。[MH]⁺ = 286。

【0723】

(準備実施例 117)

【0724】

【化221】



【0725】

段階 A

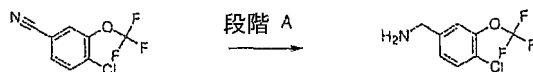
市販の 3-クロロ-5-トリフルオロメトキシベンズニトリル (263 mg) および Bu₄NBH₄ の CH₂Cl₂ (2 mL) 中混合物を 12 時間加熱還流した。1 M NaOH 水溶液で反応停止し、CH₂Cl₂ で抽出し、脱水し (MgSO₄)、濾過し、濃縮して、標題化合物を得た。[MH]⁺ = 226。

【0726】

(準備実施例 118)

【0727】

【化222】



【0728】

段階 A

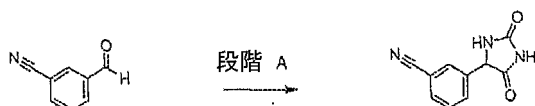
市販の 4-クロロ-3-トリフルオロメトキシベンズニトリル (227 mg) を、準備実施例 117 段階 A に記載の方法と同様にして処理して、標題化合物を得た。[MH]⁺ = 226。

【0729】

(準備実施例 119)

【0730】

【化223】



【0731】

10

20

30

40

50

段階 A

市販の 3-シアノベンズアルデヒド (263 mg)、KCN (130 mg) および (NH₄)₂CO₃ (769 mg) の EtOH/H₂O (1:1、12 mL) 中混合物を、加熱して 55℃ として終夜経過させ、冷却し、濾過し、濃縮した。残った水系混合物を Et₂O で抽出した (10 mL で 3 回)。合わせた有機相を飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、脱水し (MgSO₄)、濾過し、濃縮し、クロマトグラフィー (シリカ、ヘキサン/EtOAc) によって精製して、標題化合物を無色固体として得た (347 mg、86%)。[MH]⁺ = 202。

【0732】

(準備実施例 120 から 121)

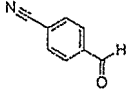
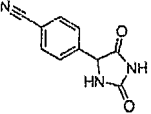
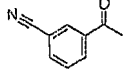
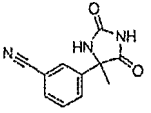
10

下記の表 I-5 に示したニトリルを用いた以外は、実施例 119 に記載のものと同様の手順に従って、下記の化合物を製造した。

【0733】

【表 6】

表 I-5

準備実施例 番号	保護アミン	生成物	収率
120			90% [MH] ⁺ = 202
121			n.d. [MH] ⁺ = 216

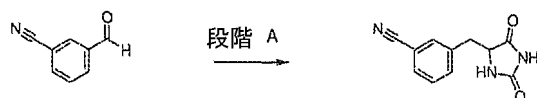
20

【0734】

(準備実施例 122)

【0735】

【化 224】



30

【0736】

段階 A

市販の 3-シアノベンズアルデヒド (262 mg)、ヒダントイン (220 mg) および KOAc (380 mg) の AcOH (2 mL) 中の混合物を 3 時間加熱還流し、水 (20 g) に注いだ。無色沈澱を濾過によって回収し、氷水で洗浄し、脱水して、標題化合物を黄色固体として得た。[MH]⁺ = 216。

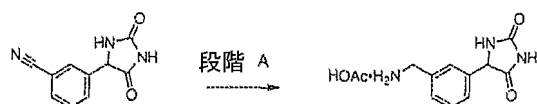
【0737】

40

(準備実施例 123)

【0738】

【化 225】



【0739】

段階 A

上記の準備実施例 119 段階 A からの標題化合物 (347 mg)、50% AcOH 水溶

50

液 (2 mL) および Pd/C (10 重量%、200 mg) の EtOH 中混合物を約 0.34 MPa (50 psi) で終夜水素化し、濾過し、濃縮して、標題化合物を無色固体として得た (458 mg、>99%)。[M-OAc]⁺ = 206。

【0740】

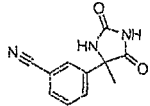
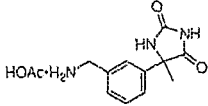
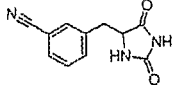
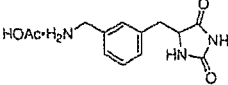
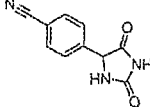
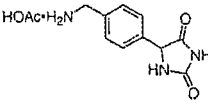
(準備実施例 124 から 126)

下記の表 I-6 に示したニトリルを用いた以外は実施例 123 に記載のものと同様の手順に従って、下記の化合物を製造した。

【0741】

【表 7】

表 I-6

準備実施例 番号	保護アミン	生成物	収率
124			50% (2 段階で) [M-OAc] ⁺ = 220
125			n.d. [M-OAc] ⁺ = 220
126			76% [M-OAc] ⁺ = 206

【0742】

(準備実施例 127)

【0743】

【化 226】



【0744】

段階 A

市販の 2-N-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)アセトアルデヒド (250 mg) の MeOH/H₂O (1:1、10 mL) 溶液に、KCN (130 mg) および (NH₄)₂CO₃ (650 mg) を加えた。混合物を 55℃ で終夜攪拌し、冷却して室温とし、3N HCl 水溶液で酸性とし (pH 2)、EtOAc で抽出した (10 mL で 2 回)。合わせた有機層を飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、脱水し (MgSO₄)、濃縮して、白色固体を得た (75 mg、21%)。[MH]⁺ = 230。

【0745】

(準備実施例 128)

【0746】

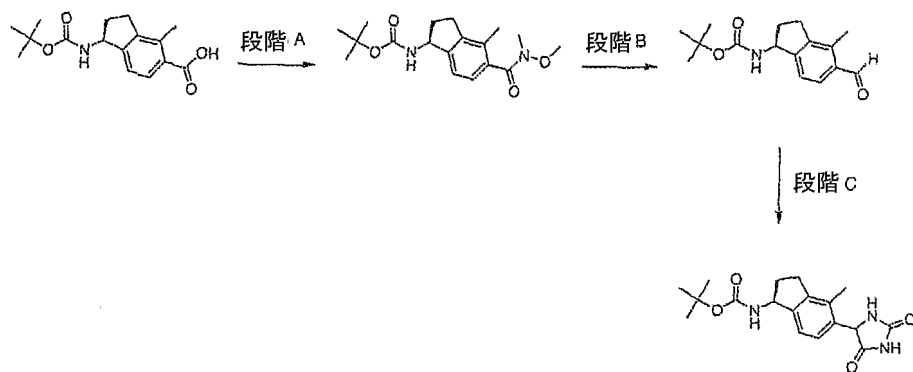
10

20

30

40

【化 2 2 7】



10

【0 7 4 7】

段階 A

準備実施例 7 段階 B からの標題化合物 (100 mg)、N-メチル-N-メトキシアミン塩酸塩 (42.2 mg) の CH_2Cl_2 (3 mL) および DMF (1 mL) 溶液に、EDCI (84.3 mg)、HOBT (58 mg) および NaHCO_3 (121 mg) を加えた。混合物を室温で終夜攪拌し、飽和 Na_2CO_3 水溶液 (5 mL) および 1 N HCl 水溶液 (5 mL) で洗浄し、濃縮して所望の生成物を得て、それをそれ以上精製せずに用いた (97 mg、84%)。[MH]⁺ = 321。

20

【0 7 4 8】

段階 B

上記段階 A からの標題化合物 (256 mg) の脱水 Et_2O (10 mL) 溶液に、1 M LiAlH₄ の Et_2O 溶液 (4 mL) を加えた。混合物を 20 分間攪拌し、冷却して 0 °C とした。1 M NaOH 水溶液 (5 mL) を滴下し、次に Et_2O (10 mL) を加えた。有機相を分離し、水相を Et_2O で抽出した (5 mL で 2 回)。合わせた有機層を飽和 NaCl 水溶液 (5 mL) で洗浄し、脱水し (MgSO_4)、濃縮し、クロマトグラフィー (シリカ、ヘキサン/ EtOAc) によって精製して、白色固体を得た (178 mg、85%)。[MH]⁺ = 262。

【0 7 4 9】

段階 C

上記段階 B からの標題化合物 (178 mg) の MeOH/ H_2O (1 : 1、10 mL) 溶液に、KCN (67 mg) および $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (262 mg) を加えた。混合物を 55 °C で終夜攪拌し、冷却して室温とし、3 N HCl 水溶液で酸性とし (pH 2)、 EtOAc で抽出した (10 mL で 2 回)。合わせた有機層を飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、脱水し (MgSO_4)、濃縮して、白色固体を得た (170 mg、73%)。[MH]⁺ = 346。

30

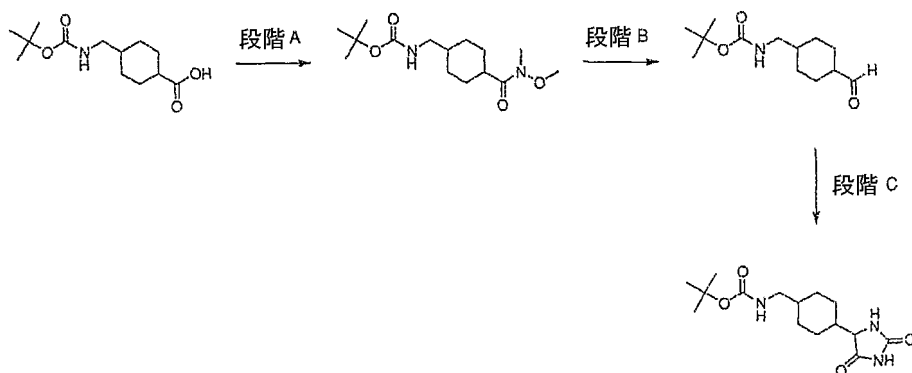
【0 7 5 0】

(準備実施例 129)

【0 7 5 1】

40

【化 2 2 8】



10

【0 7 5 2】

段階 A

市販の 4-(tert-butoxycarbonylamino)methylcyclohexanecarboxylic acid (515 mg)、N-methyl-N-methoxyamine hydrochloride (390 mg) の CH_2Cl_2 (20 mL) 溶液に、PyBOP (1.04 g) および NEt_3 (0.84 mL) を加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌し、飽和 Na_2CO_3 水溶液 (5 mL) および 1 N HCl 水溶液 (5 mL) で洗浄し、濃縮し、クロマトグラフィー (シリカ、ヘキサン/EtOAc) によって精製して、白色固体を得た (544 mg、91%)。[MH]⁺ = 323。

20

【0 7 5 3】

段階 B

上記段階 A からの標題化合物 (544 mg) の脱水 Et_2O (10 mL) 溶液に、1 M LiAlH_4 の Et_2O 溶液 (1.8 mL) を加えた。混合物を 20 分間攪拌し、冷却して 0 °C とした。1 M NaOH 水溶液 (5 mL) を滴下し、次に Et_2O (10 mL) を加えた。有機相を分離し、水相を Et_2O で抽出した (5 mL で 2 回)。合わせた有機層を飽和 NaCl 水溶液 (5 mL) で洗浄し、脱水し (MgSO_4)、濃縮し、クロマトグラフィー (シリカ、ヘキサン/EtOAc) によって精製して、白色固体を得た (440 mg、>99%)。[MH]⁺ = 242。

30

【0 7 5 4】

段階 C

上記段階 B からの標題化合物 (440 mg) の $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (1:1、12 mL) 溶液に、 KCN (178 mg) および $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (670 mg) を加えた。混合物を 55 °C で終夜攪拌し、冷却して室温とし、3 N HCl 水溶液で酸性とし (pH 2)、EtOAc で抽出した (10 mL で 2 回)。合わせた有機層を飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、脱水し (MgSO_4)、濃縮して、白色固体を得た (454 mg、81%)。[MH]⁺ = 312。

【0 7 5 5】

(準備実施例 130)

40

【0 7 5 6】

【化 2 2 9】



【0 7 5 7】

段階 A

市販の 4-N-(tert-butoxycarbonylamino)methylcyclohexanecarboxylic acid

50

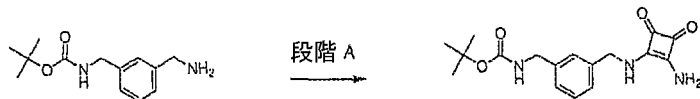
(0.26 g) の EtOH/H₂O (1:1、20 mL) 溶液に、NaCN (0.10 g) および (NH₄)₂CO₃ (0.56 g) を加えた。得られた混合物を終夜加熱還流し、部分濃縮し、H₂O で希釈し、濾過して、白色固体を得た (0.19 g、56%)。[MNa]⁺ = 320。

【0758】

(準備実施例 131)

【0759】

【化230】



10

【0760】

段階 A

3,4-ジエトキシ-3-シクロブテン-1,2-ジオン (1.3 mL) の EtOH (40 mL) 溶液に、市販の (3-アミノメチルベンジル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (1.39 g) を加えた。混合物を 2 時間攪拌し、28% NH₃ の H₂O 溶液 (40 mL) を加え、攪拌を 2 時間続けた。次に、混合物を濃縮し、MeOH (20 mL) 中でスラリーとした。生成した沈澱を濾過によって回収して、標題化合物を得た (1.6 g、82%)。[MNa]⁺ = 354。

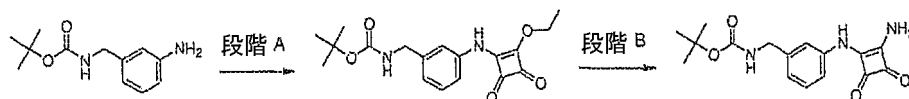
20

【0761】

(準備実施例 132)

【0762】

【化231】



【0763】

段階 A

市販の (3-アミノベンジル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (1.11 g) の EtOH (20 mL) 溶液に、3,4-ジエトキシ-3-シクロブテン-1,2-ジオン (1.30 g) を加えた。混合物を 2.5 時間加熱還流し、冷却して室温とし、濾過し、濃縮した。残った固体残留物を還流 EtOH から結晶化させて、標題化合物を得た (687 mg、40%)。[MNa]⁺ = 369。

30

【0764】

段階 B

上記段階 A からの標題化合物 (346 mg) を約 7 N NH₃ の MeOH 溶液 (14.3 mL) に溶かした。反応混合物を室温で 3 時間攪拌し、濃縮して、標題化合物を得た (316 mg、>99%)。[MNa]⁺ = 340。

40

【0765】

(準備実施例 133)

【0766】

【化232】



【0767】

50

段階 A

準備実施例 110 段階 B からの標題化合物 (52 mg) の EtOAc (600 μ L) 懸濁液に、4 M HCl の 1, 4-ジオキサン溶液 (600 μ L) を加えた。反応混合物を室温で 1.5 時間攪拌し、濃縮して、標題化合物を得た (43 mg、99%)。[M-C1]⁺ = 250。

【0768】

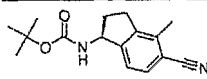
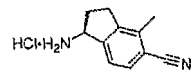
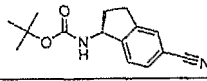
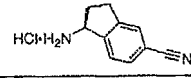
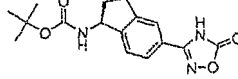
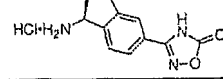
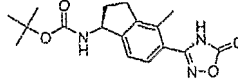
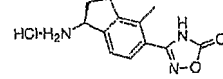
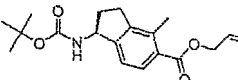
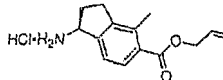
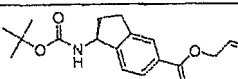
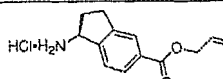
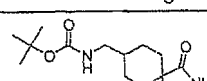
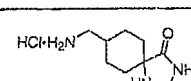
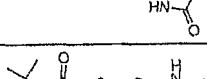
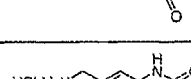
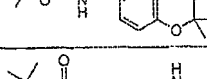
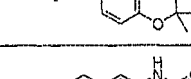
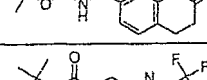
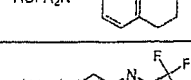
(準備実施例 134 から 207)

下記の表 I-7 に示した保護アミンを用いた以外は実施例 133 に記載のものと同様の手順に従って、下記の化合物を製造した。

【0769】

【表 8】

表 I-7

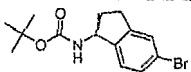
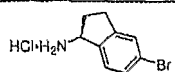
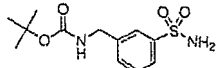
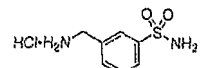
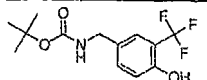
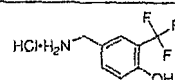
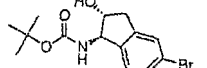
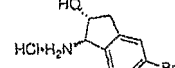
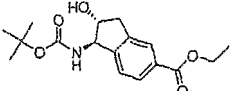
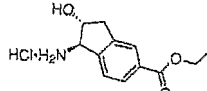
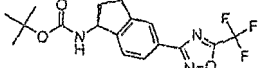
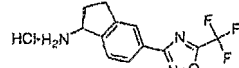
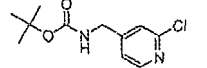
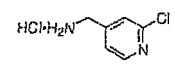
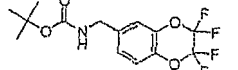
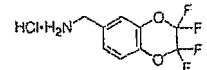
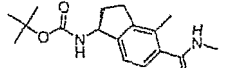
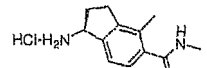
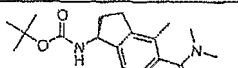
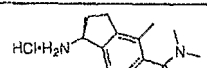
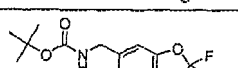
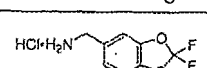
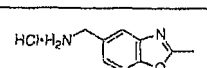
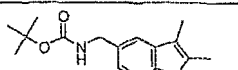
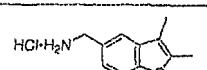
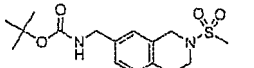
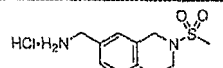
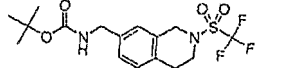
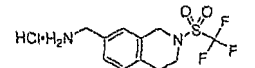
準備実施例 番号	保護アミン	生成物	収率
134			>99% [M-NH ₃ Cl] ⁺ = 156
135			>99% [M-Cl] ⁺ = 159
136			99% [M-Cl] ⁺ = 218
137			>99% [M-Cl] ⁺ = 232
138			>99% [M-NH ₃ Cl] ⁺ = 215
139			>99% [M-NH ₃ Cl] ⁺ = 201
140			>99% [M-Cl] ⁺ = 198
141			99% [M-Cl] ⁺ = 207
142			64% [M-Cl] ⁺ = 177
143			>99% [M-Cl] ⁺ = 178

10

20

30

40

144			>99% [M-NH ₃ Cl] ⁺ = 195/197
145			67% (over 2 steps) [M-Cl] ⁺ = 187
146			>99% [M-Cl] ⁺ = 192
147			n.d. [M-NH ₃ Cl] ⁺ = 210/212
148			81% [M-Cl] ⁺ = 222
149			77% [M-NH ₃ Cl] ⁺ = 253
150			>99% [M-Cl] ⁺ = 143
151			>99% [M-Cl] ⁺ = 238
152			>99% [M-Cl] ⁺ = 191
153			>99% [M-Cl] ⁺ = 205
154			>99% [M-NH ₃ Cl] ⁺ = 188
155			>99% [M-Cl] ⁺ = 163
156			>99% [M-NH ₃ Cl] ⁺ = 159
157			>99% [M-Cl] ⁺ = 241
158			>99% [M-Cl] ⁺ = 295

10

20

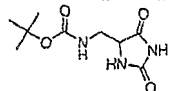
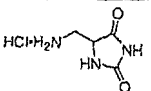
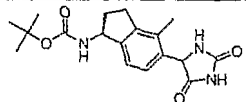
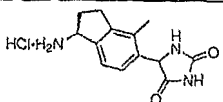
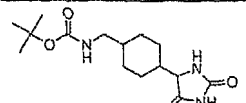
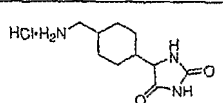
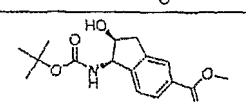
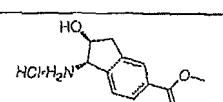
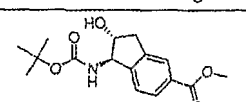
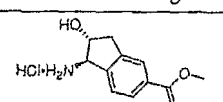
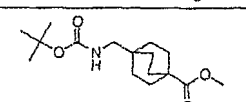
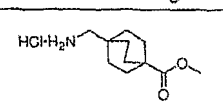
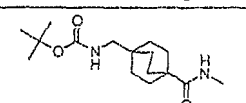
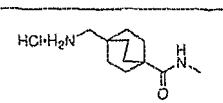
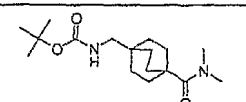
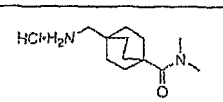
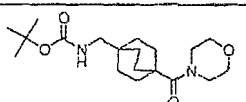
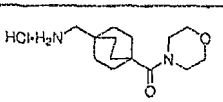
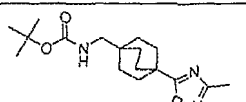
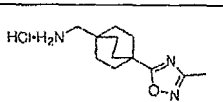
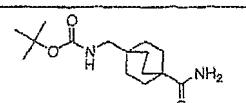
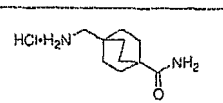
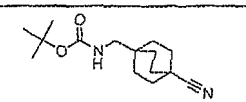
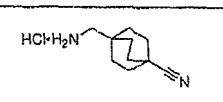
30

159			>99% [M-Cl] ⁺ = 242
160			>99% [M-Cl] ⁺ = 191
161			>99% [M-NH ₃ Cl] ⁺ = 162
162			>99% [M-NH ₃ Cl] ⁺ = 176
163			>99% [M-Cl] ⁺ = 193
164			96% [M-Cl] ⁺ = 139
165			>99% [M-Cl] ⁺ = 157
166			>99% [M-NH ₃ Cl] ⁺ = 155
167			>99% [M-Cl] ⁺ = 192
168			95% [M-Cl] ⁺ = 196
169			>99% [M-Cl] ⁺ = 182
170			99% [M-Cl] ⁺ = 157
171			99% [M-Cl] ⁺ = 171
172			98% [M-Cl] ⁺ = 185

10

20

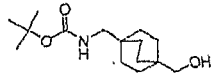
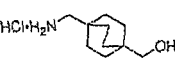
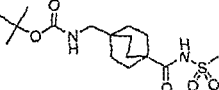
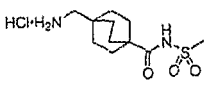
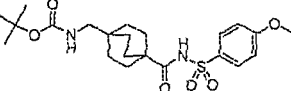
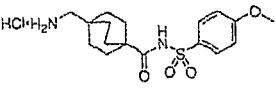
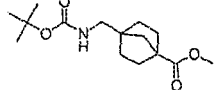
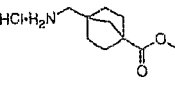
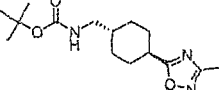
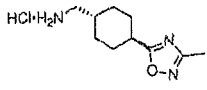
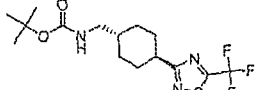
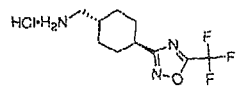
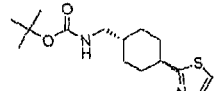
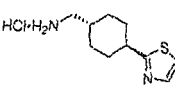
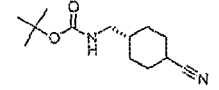
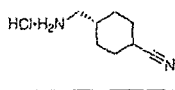
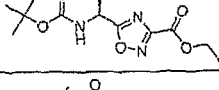
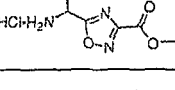
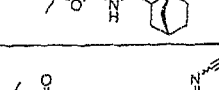
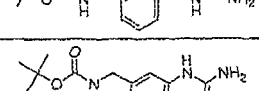
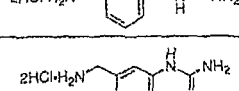
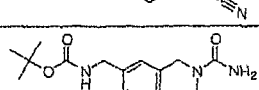
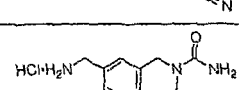
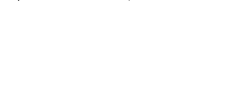
30

173			93% [M-Cl] ⁺ = 130
174			>99% [M-Cl] ⁺ = 246
175			>99% [M-Cl] ⁺ = 212
176			>99% [M-NH ₃ Cl] ⁺ = 191
177			>99% [M-NH ₃ Cl] ⁺ = 191
178			>99% [M-Cl] ⁺ = 198
179			>99% [M-Cl] ⁺ = 197
180			>99% [M-Cl] ⁺ = 211
181			>99% [M-Cl] ⁺ = 253
182			>99% [M-Cl] ⁺ = 223
183			>99% [M-Cl] ⁺ = 183
184			>99% [M-Cl] ⁺ = 165

10

20

30

185			>99% [M-Cl] ⁺ = 170
186			>99% [M-Cl] ⁺ = 261
187			>99% [M-Cl] ⁺ = 353
188			>99% [M-Cl] ⁺ = 184
189			n.d. [M-Cl] ⁺ = 196
190			n.d. [M-Cl] ⁺ = 250
191			n.d. [M-Cl] ⁺ = 197
192			n.d. [M-Cl] ⁺ = 139
193			n.d. [M-Cl] ⁺ = 286
194			n.d. [M-Cl] ⁺ = 286
195			>99% [M-HCl] ₂ ⁺ = 204
196			94% [M-HCl] ₂ ⁺ = 190
197			99% [M-Cl] ⁺ = 206

10

20

30

198			99% [M-Cl] ⁺ = 220
199			99% [M-Cl] ⁺ = 134
200			99% [M-Cl] ⁺ = 205
201			92% [M-HCl ₂] ⁺ = 177
202			>99% [M-HCl ₂] ⁺ = 177
203			99% [M-Cl] ⁺ = 166
204			99% [M-Cl] ⁺ = 180
205			99% [M-Cl] ⁺ = 194
206			98% [M-Cl] ⁺ = 232
207			>99% [M-NH ₃ Cl] ⁺ = 218

10

20

30

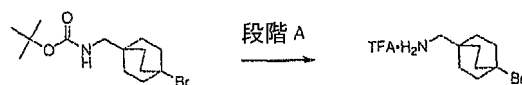
40

【0770】

(準備実施例208)

【0771】

【化233】



【0772】

段階A

氷冷した準備実施例73からの標題化合物(89mg)のCHCl₃(3mL)溶液に、トリフルオロ酢酸(1.5mL)のCHCl₃(1.5mL)溶液を加えた。混合物を0℃で5分間攪拌し、冷却浴を外し、混合物を室温で1.5時間攪拌した。混合物を濃縮し、CH₃CN(5mL)に溶かし、再度濃縮し、減圧下に脱水して、標題化合物を得た(93mg、>99%)。[M-TFA]⁺ = 218/220。

【0773】

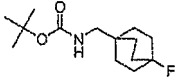
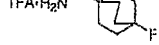
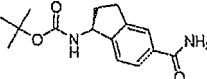
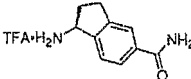
(準備実施例209から210)

下記の表I-8に示した保護アミンを用いた以外は実施例208に記載のものと同様の手順に従って、下記の化合物を製造した。

【0774】

【表 9】

表 I-8

準備実施例 番号	保護アミン	生成物	収率
209		$\text{TFA} \cdot \text{H}_2\text{N}$ 	>99% $[\text{M}-\text{TFA}]^+ = 158$
210		$\text{TFA} \cdot \text{H}_2\text{N}$ 	93% $[\text{M}-(\text{NH}_2 \cdot \text{TFA})]^+ = 160$

10

【0775】

(準備実施例 211)

【0776】

【化234】



【0777】

段階 A

20

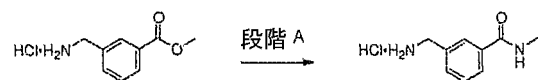
市販の 3-アミノメチル-安息香酸メチルエステル塩酸塩 (500 mg) を、33% NH_3 の H_2O 溶液 (50 mL) に溶かし、密閉圧力管中にて加熱して 90°C として 20 時間経過させた。冷却して室温とし、濃縮することで、標題化合物を得た (469 mg、>99%)。 $[\text{M}-\text{Cl}]^+ = 151$ 。

【0778】

(準備実施例 212)

【0779】

【化235】



30

【0780】

段階 A

市販の 3-アミノメチル-安息香酸メチルエステル塩酸塩 (100 mg) を 40% MeNH_2 の H_2O 溶液 (20 mL) に溶かし、密閉圧力管中にて加熱して 90°C として 20 時間経過させた。冷却して室温とし、濃縮することで、標題化合物を得た (107 mg、>99%)。 $[\text{M}-\text{Cl}]^+ = 165$ 。

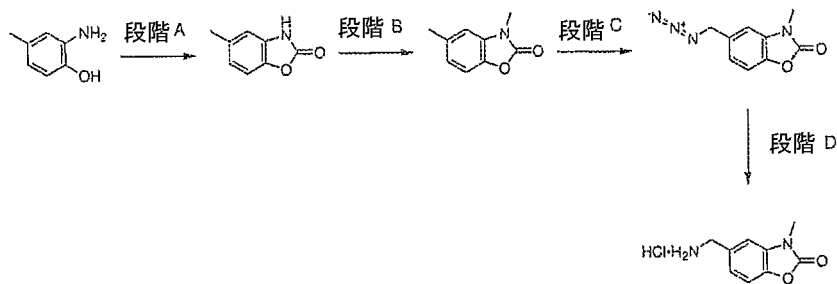
【0781】

(準備実施例 213)

40

【0782】

【化 2 3 6】



10

【0783】

段階 A

市販の2-ヒドロキシ-5-メチルアニリン（5.2 g）およびN,N'-カルボニルジイミダゾール（6.85 g）の脱水THF（60 mL）中混合物を6時間加熱還流し、冷却して室温とし、氷に注ぎ、6 N HCl水溶液でpH 4に調節した。生成した沈澱を濾過によって単離し、乾燥させ、トルエンから再結晶させて、標題化合物を灰色固体として得た（4.09 g、65%）。

【0784】

段階 B

上記段階Aからの標題化合物（1.5 g）、 K_2CO_3 （1.7 g）およびヨウ化メチル（6 mL）を脱水DMF（15 mL）に溶かした。混合物を50℃で2時間攪拌し、濃縮し、1 N HClでpH 4の酸性とした。沈澱を濾過によって単離し、乾燥させて、標題化合物をオフホワイト固体として得た（1.48 g、90%）。 ^1H-NMR （ $CDCl_3$ ） δ = 7.05（s、1H）、6.90（d、1H）、6.77（s、1H）、3.38（s、3H）、2.40（s、3H）。

20

【0785】

段階 C

上記段階Bからの標題化合物（1.1 g）、N-ブロモコハク酸イミド（1.45 g）および α, α' -アゾビスブチロニトリル（150 mg）を CCl_4 （50 mL）に懸濁させ、アルゴンで脱気し、1時間加熱還流した。混合物を冷却し、濾過し、濃縮し、脱水DMF（20 mL）に溶かした。 NaN_3 （1 g）を加え、混合物を3時間高攪拌し、EtOAcで希釈し、 H_2O および飽和NaCl水溶液で順次洗浄し、脱水し（ $MgSO_4$ ）、濾過し、濃縮し、クロマトグラフィー（シリカ、シクロヘキサン/EtOAc）によって精製して、標題化合物を無色針状物として得た（963 mg、70%）。 ^1H-NMR （ $CDCl_3$ ） δ = 7.07（s、1H）、6.98（d、1H）、6.88（s、1H）、4.25（s、2H）、3.36（s、3H）。

30

【0786】

段階 D

上記段階Cからの標題化合物（963 mg）および PPh_3 （1.36 g）のTHF（30 mL）中混合物を14時間攪拌し、 H_2O を加え、攪拌を2時間続けた。混合物を濃縮し、トルエンで2回共留去した。残った残留物を脱水ジオキサンで希釈し、4 M HClの1,4-ジオキサン溶液（1.5 mL）を加えた。生成した沈澱を濾過によって単離し、脱水して、標題化合物を無色固体として得た（529 mg、52%）。 $[M-C1]^+ = 179$ 。

40

【0787】

（準備実施例 214）

【0788】

【化 2 3 7】



【0 7 8 9】

段階 A

準備実施例 9 5 段階 A からの標題化合物 (1.81 g) および Pd/C (10 重量%、200 mg) の EtOH (50 mL) 中混合物を、大気圧下にて終夜水素化し、濾過し、濃縮して約 20 mL の容量とした。3, 4-ジエトキシ-3-シクロブテン-1, 2-ジオン (0.68 mL) および NEt₃ (0.5 mL) を加え、混合物を 4 時間加熱還流した。濃縮およびクロマトグラフィー (シリカ、シクロヘキサン/EtOAc) による精製によって、徐々に結晶化する無色油状物を得た。この油状物を EtOH (20 mL) に溶かし、28% NH₃ の H₂O 溶液 (100 mL) を加えた。混合物を 3 時間攪拌し、濃縮し、H₂O 中でスラリーとし、濾過し、減圧下に乾燥させた。残った残留物を 4M HCl の 1, 4-ジオキサン溶液 (20 mL) に溶かし、14 時間攪拌し、濃縮し、Et₂O に懸濁させ、濾過し、乾燥させて、標題化合物をオフホワイト固体として得た (1.08 g、92%)。[M-Cl]⁺ = 258。

【0 7 9 0】

(準備実施例 215 から 216)

下記の表 I-9 に示した中間体を用いた以外は実施例 214 に記載のものと同様の手順に従って、下記の化合物を製造した。

【0 7 9 1】

【表 1 0】

表 I-9

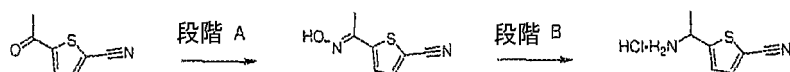
実施例番号	中間体	生成物	収率
215			n.d. [M-Cl] ⁺ = 250
216			67% [M-NH ₃ Cl] ⁺ = 236

【0 7 9 2】

(準備実施例 217)

【0 7 9 3】

【化 2 3 8】



【0 7 9 4】

段階 A

市販の 5-アセチルチオフェン-2-カルボニトリル (2.5 g) を、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (0.6 g) および NaOAc (0.6 g) とともに脱水 MeOH (30 mL) 中にて 1.5 時間攪拌した。混合物を濃縮し、EtOAc で希釈し、H₂O および飽和 NaCl 水溶液で順次洗浄し、脱水し (MgSO₄)、濾過し、シリカに吸収させた。クロマトグラフィー (シリカ、シクロヘキサン/EtOAc) による精製によって、標題化合物を無色固体として得た (844 mg、31%)。[MH]⁺ = 167。

【0 7 9 5】

段階 B

上記段階 A からの標題化合物 (844 mg) の AcOH (30 mL) 溶液に、亜鉛末 (1.7 g) を加えた。混合物を 5 時間攪拌し、濾過し、濃縮し、CHCl₃ で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液で洗浄し、脱水し (MgSO₄)、濾過した。4 M HCl の 1,4-ジオキサン溶液 (2 mL) での処理および濃縮によって、標題化合物をオフホワイト固体として得た (617 mg、64%)。[M-NH₃Cl]⁺ = 136。

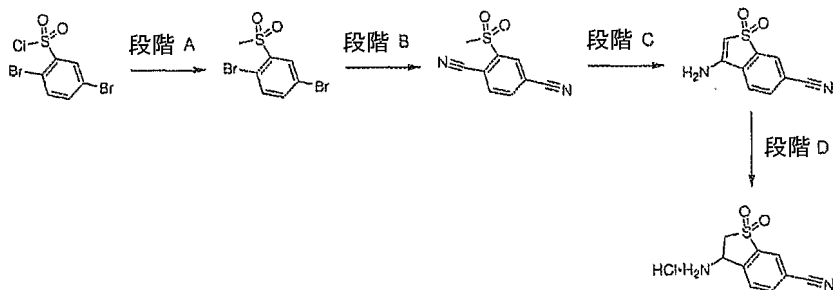
【0796】

(準備実施例 218)

【0797】

【化 239】

10



【0798】

20

段階 A

市販の 2,5-ジブロモベンゼンスルホニルクロライド (1.0 g)、Na₂SO₃ (0.46 g) および NaOH (0.27 g) の H₂O (10 mL) 懸濁液を、加熱して 70 °C として 5 時間経過させた。その冷却した溶液に、ヨウ化メチル (4 mL) および MeOH を加えた。得られた二相系を 50 °C で終夜高攪拌し、濃縮し、H₂O に懸濁させた。濾過によって、標題化合物を無色針状物として得た (933 mg、99%)。[MH]⁺ = 313 / 315 / 317。

【0799】

段階 B

アルゴン雰囲気下に封管中にて、上記段階 A からの標題化合物 (8.36 g) および CuCN (7.7 g) の脱気 N-メチルピロリドン (30 mL) 中混合物を加熱して 160 °C として終夜経過させた。濃縮、シリカでの吸収およびクロマトグラフィー (シリカ、シクロヘキサン / EtOAc) による精製によって、標題化合物をベージュ結晶 (1.08 g、20%) として得た。

30

【0800】

段階 C

上記段階 B からの標題化合物 (980 mg) および 1,8-ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデクー 7-エン (0.72 mL) の脱気 DMSO 中混合物を、アルゴン雰囲気下で 50 °C にて 45 分間加熱した。溶液を EtOAc で希釈し、10% クエン酸水溶液および飽和 NaCl 水溶液で順次洗浄し、脱水し (MgSO₄)、濃縮し、クロマトグラフィー (シリカ、シクロヘキサン / EtOAc) によって精製して、標題化合物を明黄色固体として得た (694 mg、71%)。¹H-NMR (CD₃CN) δ = 8.00 から 8.10 (m、2 H)、7.72 (d、1 H)、5.75 (br s、2 H)、5.70 (s、1 H)。

40

【0801】

段階 D

上記段階 C からの標題化合物 (892 mg) および Pd/C (10 重量%、140 mg) の DMF (10 mL) 中混合物を大気圧下に 2 時間水素化し、濾過した。ジ-tert-ブチルジカーボネート (440 mg) を加え、混合物を終夜攪拌した。混合物を濃縮し、EtOAc で希釈し、10% クエン酸水溶液および飽和 NaCl 水溶液で順次洗浄し、

50

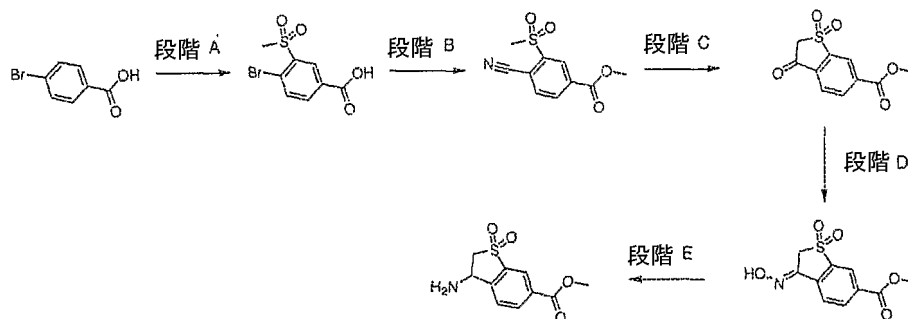
脱水し (MgSO_4)、濃縮した。クロマトグラフィー (シリカ、シクロヘキサン / EtOAc) による精製によって無色固体を得て、それを 4 M HCl の 1, 4-ジオキサン溶液 (20 mL) 中で終夜攪拌し、濃縮して、標題化合物を無色結晶として得た (69 mg、8%)。[M-C1]⁺ = 209。

【0802】

(準備実施例 219)

【0803】

【化240】



10

【0804】

段階 A

市販の 4-ブロモ安息香酸 (24 g) のクロルスルホン酸 (50 mL) 溶液を室温で 2 時間攪拌し、加熱して 150℃として 3 時間経過させた。混合物を冷却して室温とし、水 (600 mL) に注いだ。生成した沈澱を濾過によって回収し、H₂O で洗浄した。得られた固体材料に、H₂O (300 mL)、Na₂SO₃ (20 g) および NaOH (17 g) を加え、得られた混合物を 80℃で 5 時間攪拌した。次に、混合物を冷却して室温とし、MeOH (250 mL) で希釈した。ヨウ化メチル (100 mL) をゆっくり加え、混合物を終夜加熱還流した。濃縮、酸性化、冷却および濾過によって、標題化合物を白色粉末として得た (28.0 g、84%)。[MH]⁺ = 279 / 281。

20

【0805】

段階 B

上記段階 A からの標題化合物 (5.0 g) の脱水 MeOH (120 mL) 溶液に、SOCl₂ (4 mL) をゆっくり加えた。得られた混合物を 4 時間加熱還流し、濃縮し、NMP (20 mL) で希釈した。CuCN (1.78 g) を加え、得られた混合物を封管中にてアルゴン雰囲気下で加熱して 160℃として終夜経過させた。混合物を濃縮し、シリカに吸収させ、クロマトグラフィー (シリカ、シクロヘキサン / EtOAc) によって精製して、標題化合物を無色針状物として得た (976 mg、23%)。[MH]⁺ = 240。

30

【0806】

段階 C

上記段階 B からの標題化合物 (1.89 g) の MeOH (40 mL) 溶液に、NaOMe (1.3 g) を加えた。混合物を 90 分間加熱還流し、冷却して室温とし、濃 HCl (2 mL) および H₂O (10 mL) で希釈し、再度加熱して還流させて 30 分間経過させた。混合物を濃縮し、EtOAc で希釈し、飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、濃縮し、クロマトグラフィー (シリカ、シクロヘキサン / EtOAc) によって精製して、標題化合物を無色結晶として得た (682 mg、36%)。[MH]⁺ = 241。

40

【0807】

段階 D

上記段階 C からの標題化合物 (286 mg)、NaOAc (490 mg) およびヒドロキシルアミン塩酸塩 (490 mg) の脱水 MeOH (20 mL) 溶液を、2.5 時間加熱還流した。混合物を濃縮し、EtOAc に溶かし、飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、濃縮して、標題化合物をオフホワイト固体として得た (302 mg、99%)。¹H-NMR (

50

DMSO) : $\delta = 12.62$ (s, 1H)、 8.25 から 8.28 (m, 2H)、 8.04 (d, 1H)、 4.57 (s, 2H)、 3.90 (s, 3H)。

【0808】

段階 E

上記段階 D からの標題化合物 (170 mg) を MeOH (50 mL) に溶かし、加熱して 60°C とした。垂鉛末 (500 mg) および 6N HCl 水溶液 (5 mL) を、30 分間かけて少量ずつ加えた。混合物を冷却し、濾過し、濃縮し、EtOAc で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液および飽和 NaCl 水溶液で順次洗浄し、脱水し (MgSO₄)、濾過し、濃縮して、標題化合物を黄色油状物として得た (128 mg, 80%)。[MH]⁺ = 242。

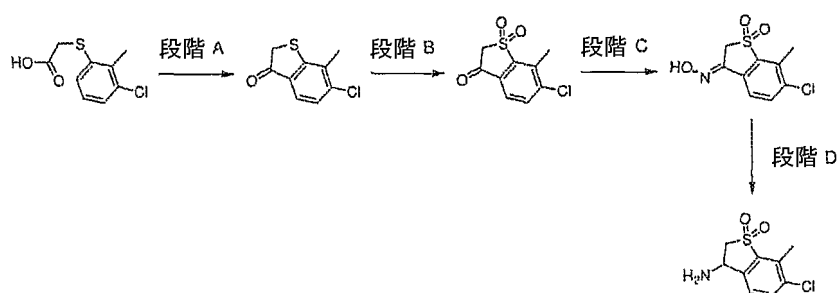
10

【0809】

(準備実施例 220)

【0810】

【化 241】



20

【0811】

段階 A

市販の 2-[(3-クロロ-2-メチルフェニル)チオ]酢酸 (2.1 g) の DMF (3 滴) 溶液に、オキサリルクロライド (5 mL) を滴下した。1.5 時間後、混合物を濃縮し、1,2-ジクロロエタン (20 mL) に再溶解させ、冷却して -10°C とした。AlCl₃ (1.6 g) を加え、冷却浴を外した。混合物を 1 時間攪拌し、水に注ぎ、CH₂Cl₂ で抽出して、粗標題化合物を褐色固体として得た (2.01 g)。[MH]⁺ = 199。

30

【0812】

段階 B

上記段階 A からの標題化合物 (1.01 g) の CH₂Cl₂ (40 mL) 溶液に、mCPBA (70 から 75%、1.14 g) を室温で加えた。混合物を 1 時間攪拌し、CH₂Cl₂ で希釈し、1N HCl 水溶液、飽和 NaHCO₃ 水溶液および飽和 NaCl 水溶液で順次洗浄し、脱水し (MgSO₄)、濾過し、濃縮した。による精製クロマトグラフィー (シリカ、シクロヘキサン/EtOAc) によって、標題化合物を無色固体として得た (668 mg)。[MH]⁺ = 231。

40

【0813】

段階 C

上記段階 B からの標題化合物 (430 mg)、NaOAc (800 mg) およびヒドロキシルアミン塩酸塩 (800 mg) の脱水 MeOH (20 mL) 中混合物を 2 時間加熱還流した。混合物を濃縮し、EtOAc に溶かし、飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、濃縮して、標題化合物を無色結晶として得た (426 mg, 93%)。[MH]⁺ = 246。

【0814】

段階 D

上記段階 C からの標題化合物 (426 mg) を MeOH (50 mL) に溶かし、加熱して 60°C とした。次に、垂鉛末 (1.3 g) および 6N HCl 水溶液 (20 mL) を 30 分間かけて少量ずつ加えた。混合物を冷却し、濾過し、濃縮し、CHCl₃ で希釈し、

50

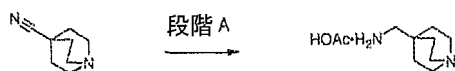
飽和 NaHCO_3 水溶液および飽和 NaCl 水溶液で順次洗浄し、脱水し (MgSO_4)、濾過し、濃縮して、標題化合物をオフホワイト固体として得た (313 mg、78%)。 $[\text{MH}]^+ = 232$ 。

【0815】

(準備実施例 221)

【0816】

【化242】



10

【0817】

段階 A

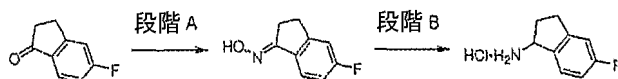
市販の 1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-4-カルボニトリル (0.5 g)、 AcOH (1 mL) および Pd/C (10 重量%、200 mg) の THF (20 mL) 中混合物を大気圧下に終夜水素化し、濾過し、濃縮して、粗標題化合物を褐色固体として得た。 $[\text{M-OAc}]^+ = 141$ 。

【0818】

(準備実施例 222)

【0819】

【化243】



20

【0820】

段階 A

市販の 5-フルオロインダノン (1.0 g) を、準備実施例 220 段階 C に記載の方法と同様にして処理して、標題化合物を無色固体として得た (1.3 g、>99%)。 $[\text{MH}]^+ = 166$ 。

【0821】

段階 B

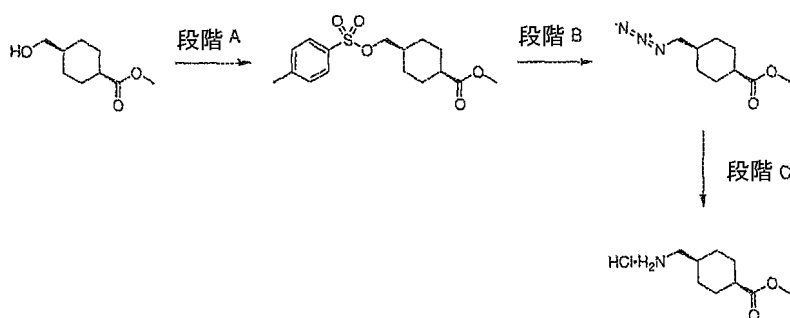
上記段階 A からの標題化合物 (1.35 g) を、準備実施例 217 段階 B に記載の方法と同様にして処理して、標題化合物を無色固体として得た (36.5 mg)。 $[\text{M-NH}_3\text{Cl}]^+ = 135$ 。

【0822】

(準備実施例 223)

【0823】

【化244】



40

【0824】

段階 A

50

氷冷した市販のシス-4-ヒドロキシメチル-シクロヘキサンカルボン酸メチルエステル (330 mg) の CH_2Cl_2 / ピリジン (3 : 1, 4 mL) 溶液に、4-トルエンスルホン酸クロライド (0.49 g) を加えた。混合物を室温で終夜攪拌し、冷却して 0°C とし、2N HCl 水溶液 (35 mL) で反応停止し、 CH_2Cl_2 で抽出した (40 mL で3回)。合わせた有機相を脱水し (MgSO_4)、濾過し、濃縮して、標題化合物を得た (643 mg、>99%)。[MH]⁺ = 327。

【0825】

段階 B

上記段階 A からの標題化合物 (643 mg) および NaN_3 (636 mg) の DMA (5 mL) 中混合物を 70°C で終夜攪拌した。混合物を濃縮し、EtOAc (25 mL)、 H_2O (5 mL) および飽和 NaCl 水溶液 (5 mL) で希釈した。有機相を分離し、脱水し (MgSO_4)、濾過し、濃縮し、クロマトグラフィー (シリカ、シクロヘキサン / EtOAc) によって精製して、標題化合物を得た (299 mg、77%)。[MNa]⁺ = 220。

10

【0826】

段階 C

上記段階 B からの標題化合物 (299 mg) および Pd / C (10 重量%、50 mg) の MeOH (10 mL) 中混合物を大気圧下に4時間水素化し、濾過し、濃縮した。残った残留物を MeOH (7 mL) に取り、1N HCl の Et₂O 溶液 (6 mL) で処理し、濃縮して、粗標題化合物を得た (248 mg、95%)。[MH]⁺ = 172。

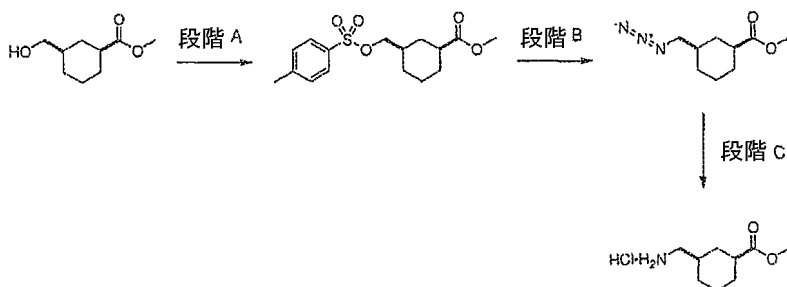
20

【0827】

(準備実施例 224)

【0828】

【化245】



30

【0829】

段階 A

市販のシス-3-ヒドロキシメチル-シクロヘキサンカルボン酸メチルエステル (330 mg) を、準備実施例 223 段階 A に記載の方法と同様にして処理して、標題化合物を得た (606 mg、97%)。[MH]⁺ = 327。

【0830】

段階 B

上記段階 A からの標題化合物 (606 mg) を、準備実施例 223 段階 B に記載の方法と同様にして処理して、標題化合物を得た (318 mg、87%)。[MNa]⁺ = 220。

40

【0831】

段階 C

上記段階 B からの標題化合物 (318 mg) を、準備実施例 223 段階 C に記載の方法と同様にして処理して、粗標題化合物を得た (345 mg、>99%)。[MH]⁺ = 172。

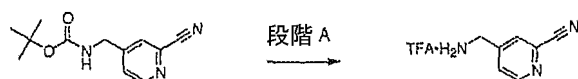
【0832】

(準備実施例 225)

50

【0833】

【化246】



【0834】

段階 A

市販の（3-シアノベンジル）-カルバミン酸tert-ブチルエステル（50mg）のCHCl₃（2mL）懸濁液に、トリエチルシラン（0.5mL）およびトリフルオロ酢酸（5mL）をその順に加えた。混合物を室温で2時間攪拌し、濃縮して、粗標題化合物を得た。[M-TFA]⁺ = 134。

10

【0835】

（準備実施例226）

【0836】

【化247】



20

【0837】

段階 A

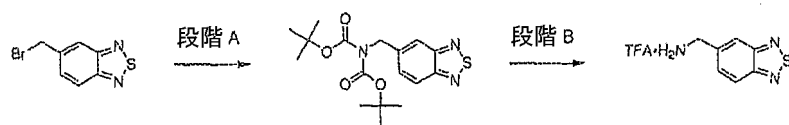
KOH（1.2g）のEtOH（10mL）溶液を攪拌しながら、それに市販のビス（tert-ブチルジカルボニル）アミン（4.5g）を加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、Et₂Oで希釈した。生成した沈澱を濾過によって回収し、Et₂Oで洗浄して（10mLで3回）、標題化合物を得た（3.4g、64%）。

【0838】

（準備実施例227）

【0839】

【化248】



30

【0840】

段階 A

準備実施例226段階Aからの標題化合物（160mg）のDMF（2mL）溶液を攪拌しながら、それに市販の5-ブロモメチルベンゾ[1,2,5]チアジアゾール（115mg）のDMF（1mL）溶液を加えた。混合物を50℃で2時間攪拌し、濃縮し、EtOAcで希釈し、飽和NaHCO₃水溶液で洗浄し、脱水し（MgSO₄）、濾過し、濃縮して、粗標題化合物を得た（180mg、71%）。[MH]⁺ = 366。

40

【0841】

段階 B

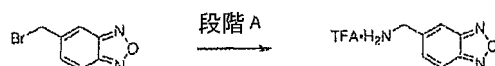
上記段階Aからの標題化合物（180mg）のトリフルオロ酢酸（2mL）溶液を室温で1時間攪拌し、濃縮して、標題化合物を得た（140mg、>99%）。[M-TFA]⁺ = 166。

【0842】

（準備実施例228）

【0843】

【化 2 4 9】



【0 8 4 4】

段階 A

市販の 5-ブロモメチルベンゾ [1, 2, 5] オキサジアゾールを、準備実施例 2 2 7 に記載の方法と同様にして処理して、標題化合物を得た。[M-TFA]⁺ = 150。

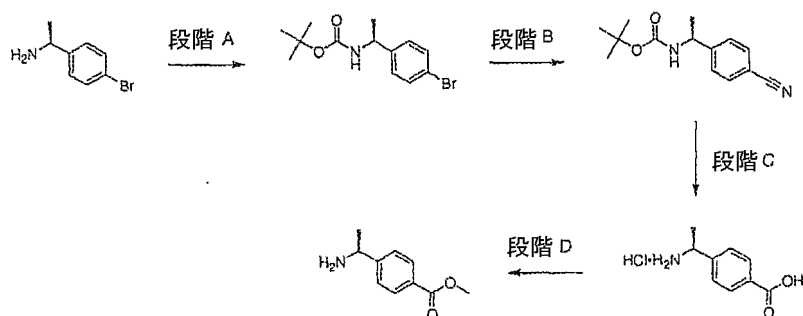
【0 8 4 5】

(準備実施例 2 2 9)

10

【0 8 4 6】

【化 2 5 0】



20

【0 8 4 7】

段階 A

市販の (S) - (-) - 1 - (4 - ブロモフェニル) エチルアミン (2 . 0 g) を、準備実施例 3 段階 D に記載の方法と同様にして処理して、標題化合物を白色固体として得た (2 . 5 g 、 9 2 %) 。 ¹ H - NMR (C D C l ₃) δ = 7 . 4 3 (d 、 2 H) 、 7 . 1 7 (d 、 2 H) 、 4 . 7 2 (b r s 、 2 H) 、 1 . 3 5 (b r s 、 1 2 H) 。

【0 8 4 8】

段階 B

30

上記段階 A からの標題化合物 (4 . 0 g) を、準備実施例 3 段階 E に記載の方法と同様にして処理して、標題化合物を得た (2 . 0 g 、 6 0 %) 。 [MH]⁺ = 247。

【0 8 4 9】

段階 C

上記段階 B からの標題化合物 (2 . 0 g) を、準備実施例 2 段階 A に記載の方法と同様にして処理して、標題化合物を得た (1 . 8 g 、 > 9 9 %) 。 [M-Cl]⁺ = 166。

【0 8 5 0】

段階 D

上記段階 C からの標題化合物 (1 . 0 g) を、準備実施例 2 段階 B に記載の方法と同様にして処理して、標題化合物を得た (3 1 0 m g 、 3 5 %) 。 [MH]⁺ = 180。

40

【0 8 5 1】

(準備実施例 2 3 0)

【0 8 5 2】

【化 2 5 1】



【0 8 5 3】

段階 A

50

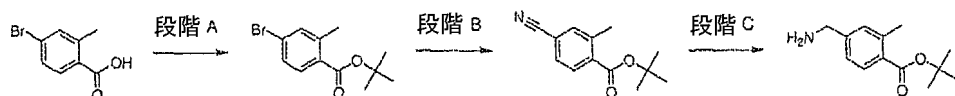
(S) - (-) - 1 - (4 - ブロモフェニル) エチルアミンに代えて市販の (R) - (+) - 1 - (4 - ブロモフェニル) エチルアミンを用いる以外は準備実施例 2 2 9 に記載のものと同様の手順に従った場合、標題化合物が得られるものと考えられる。

【 0 8 5 4 】

(準備実施例 2 3 1)

【 0 8 5 5 】

【 化 2 5 2 】



10

【 0 8 5 6 】

段階 A

市販の 4 - ブロモ - 2 - メチル - 安息香酸 (1 . 5 g) の脱水 CH_2Cl_2 (1 0 m L) 溶液に、2, 2, 2 - トリクロロアセトイミド酸 *tert* - ブチル (3 . 0 m L) を加えた。得られた混合物を 2 4 時間加熱還流し、冷却して室温とし、濃縮し、クロマトグラフィー (シリカ、 CH_2Cl_2) によって精製して、所望の標題化合物を得た (1 . 0 g、5 2 %) 。 $[\text{MH}]^+ = 2 7 1$ 。

【 0 8 5 7 】

段階 B

上記段階 A からの標題化合物 (1 . 0 g)、 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (1 . 0 g) および $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1 . 0 g) の脱水 DMF (1 5 m L) 中混合物を、1 1 0 °C で窒素雰囲気下に 1 8 時間加熱し、濃縮し、クロマトグラフィー (シリカ、ヘキサン / CH_2Cl_2) によって精製して、所望の標題化合物を得た (0 . 6 g、7 5 %) 。 $[\text{MH}]^+ = 2 1 8$ 。

20

【 0 8 5 8 】

段階 C

上記段階 B からの標題化合物 (0 . 5 5 g) の脱水 CH_2Cl_2 (3 0 m L) 溶液に、 Bu_4NBH_4 (1 . 3 0 g) を加えた。混合物を窒素雰囲気下に 1 2 時間加熱還流し、冷却して室温とした。1 N NaOH 水溶液 (5 m L) を加え、混合物を 2 0 分間攪拌してから、それを濃縮した。残った残留物を Et_2O (1 5 0 m L) に取り、1 N NaOH 水溶液 (2 5 m L) および飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、脱水し (MgSO_4)、濾過し、濃縮して、標題化合物を得た (0 . 5 0 g、8 9 %) 。 $[\text{MH}]^+ = 2 2 2$ 。

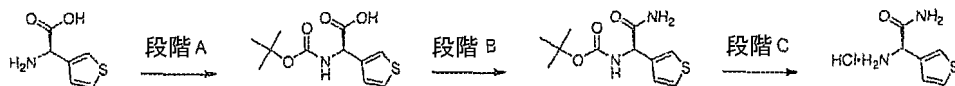
30

【 0 8 5 9 】

(準備実施例 2 3 2)

【 0 8 6 0 】

【 化 2 5 3 】



40

【 0 8 6 1 】

段階 A

市販の (R) - アミノ - チオフエン - 3 - イル - 酢酸 (0 . 5 0 g)、2 - (*tert* - ブトキシカルボニルオキシイミノ) - 2 - フェニルアセトニトリル (0 . 8 6 g) および NEt_3 (0 . 6 5 m L) の 1, 4 - ジオキサン / H_2O (3 : 2、7 m L) 溶液を 2 4 時間攪拌し、濃縮して 1 / 3 容量とし、 H_2O (1 0 0 m L) で希釈した。得られた水系混合物を Et_2O (1 0 0 m L) で抽出し、1 N HCl 水溶液で酸性とし、 Et_2O で抽出した (8 0 m L で 2 回)。合わせた有機層を脱水し (MgSO_4)、濾過し、濃縮して、所望の標題化合物を得た (0 . 7 g、8 6 %) 。 $[\text{MH}]^+ = 2 5 8$ 。

50

【0862】

段階 B

上記段階 A からの標題化合物 (0.43 g) および $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (0.48 g) の 1,4-ジオキサン/DMF (6:1、3.5 mL) 中混合物を攪拌しながら、それにピリジン (0.4 mL) およびジ-tert-ブチルジカーボネート (0.50 g) を加えた。混合物を 48 時間攪拌し、EtOAc (40 mL) で希釈し、1 N HCl 水溶液および飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、脱水し (MgSO_4)、濾過し、濃縮して、所望の標題化合物を得て、それをそれ以上精製しなかった (0.35 g、86%)。[MH]⁺ = 257。

【0863】

段階 C

上記段階 B からの標題化合物 (0.35 g) を 4 M HCl の 1,4-ジオキサン溶液 (10 mL) に取った。混合物を終夜攪拌し、濃縮して、標題化合物を得た (0.15 g、n.d.)。[MH]⁺ = 157。

【0864】

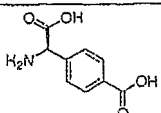
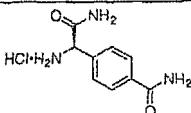
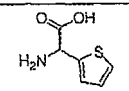
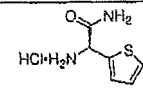
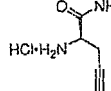
(準備実施例 233 から 235)

下記の表 I-10 に示したアミノ酸を用いた以外は実施例 232 に記載のものと同様の手順に従って、下記の化合物を製造した。

【0865】

【表 11】

表 I-10

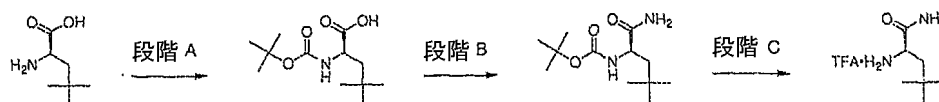
準備実施例 番号	アミノ酸	生成物	収率
233			n.d. [M-Cl] ⁺ = 194
234			n.d. [M-Cl] ⁺ = 157
235			n.d. [M-Cl] ⁺ = 113

【0866】

(準備実施例 236)

【0867】

【化 254】



【0868】

段階 A

市販の (R)-2-アミノ-4,4-ジメチルペンタン酸 (250 mg) を、準備実施例 232 段階 A に記載の方法と同様にして処理して、標題化合物を得た (370 mg、87%)。[MNa]⁺ = 268。

【0869】

段階 B

上記段階 A からの標題化合物 (370 mg) を、準備実施例 232 段階 B に記載の方法と同様にして処理して、標題化合物を得た。[MNa]⁺ = 267。

【0870】

段階C

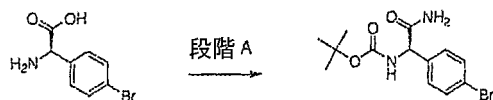
上記段階Bからの標題化合物を、準備実施例208段階Aに記載の方法と同様にして処理して、標題化合物を得た（30mg、2段階で14%）。 $[M-TFA]^+ = 145$ 。

【0871】

（準備実施例237）

【0872】

【化255】



10

【0873】

段階A

段階Aで（R）-アミノ-チオフエン-3-イル-酢酸に代えて市販の（R）-アミノ-（4-ブロモフェニル）-酢酸を用いた以外は準備実施例232段階Aおよび段階Bに記載のものと同様の手順に従った場合、標題化合物が得られるものと考えられる。

【0874】

（準備実施例238）

【0875】

【化256】



20

【0876】

段階A

（R）-アミノ-チオフエン-3-イル-酢酸に代えて準備実施例237段階Aからの標題化合物を用いた以外は準備実施例229段階Bから段階Dに記載のものと同様の手順に従った場合、標題化合物が得られるものと考えられる。

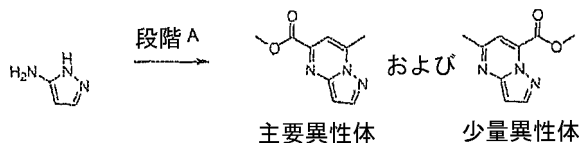
30

【0877】

（準備実施例239）

【0878】

【化257】



40

【0879】

段階A

市販の1H-ピラゾール-5-アミン（86.4g）のMeOH（1.80リットル）溶液に、市販のアセトピルビン酸メチル（50.0g）を加えた。混合物を5時間加熱還流し、終夜にて冷却して室温とした。沈澱黄色針状物を濾過によって回収し、上清を40℃で減圧下に濃縮して、追加の沈澱が生成し始めるまで約2/3の容量とした。混合物を冷却して室温とし、沈澱を濾過によって回収した。この濃縮／沈澱／濾過手順を繰り返して3つのバッチを得た。この取得物を合わせ、MeOHから再結晶させて、標題化合物の主要異性体を得た（81.7g、72%）。 $[MH]^+ = 192$ 。

残った上清を合わせ、濃縮し、クロマトグラフィー（シリカ、シクロヘキサン／EtOA

50

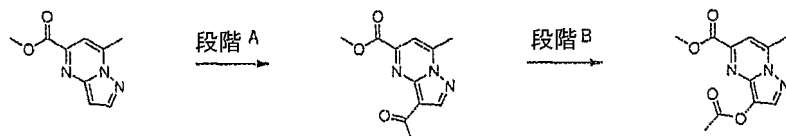
c) によって精製して、標題化合物の少量異性体を得た (6.8 g、6%)。[MH]⁺ = 192。

【0880】

(準備実施例 240)

【0881】

【化258】



10

【0882】

段階 A

準備実施例 239 段階 A からの標題化合物の主要異性体 (2.0 g) の CH₂Cl₂ (20 mL) 溶液に、アセチルクロライド (3.0 mL) および SnCl₄ (10.9 g) を加えた。得られた混合物を終夜加熱還流し、冷却し、H₂O (10 mL) で反応停止した。水相を分離し、CH₂Cl₂ で抽出した (2 回)。合わせた有機相を濃縮し、クロマトグラフィー (シリカ、シクロヘキサン/EtOAc) によって精製して、標題化合物を得た (1.2 g、49%)。[MH]⁺ = 234。

【0883】

段階 B

無水トリフルオロ酢酸 (4.6 mL) を、氷冷した過酸化尿素 (5.8 g) の CH₂Cl₂ (40 mL) 懸濁液に滴下した。混合物を 30 分間攪拌し、上記段階 A からの標題化合物 (1.8 g) の CH₂Cl₂ (20 mL) 溶液を加え、混合物を室温で終夜攪拌した。NaHSO₃ (1.0 g) を加え、得られた混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (40 mL) で希釈した。水相を分離し、CH₂Cl₂ で抽出した。合わせた有機相を濃縮し、クロマトグラフィー (シリカ、シクロヘキサン/EtOAc) によって精製して、標題化合物を得た (500 mg、26%)。¹H-NMR (CDCl₃) δ = 8.40 (s、1H)、7.47 (d、1H)、4.03 (s、3H)、2.84 (d、3H)、2.42 (s、3H)。

30

【0884】

(準備実施例 241)

【0885】

【化259】



【0886】

段階 A

市販の 5-アミノ-3-メチルピラゾール (1.44 g) およびアセトピルビン酸メチル (0.97 g) の MeOH (20 mL) 中混合物を 2 時間加熱還流し、冷却して 0℃ とした。生成した沈澱を濾過によって回収して、所望のエステルを得た (1.78 g、87%)。[MH]⁺ = 206。

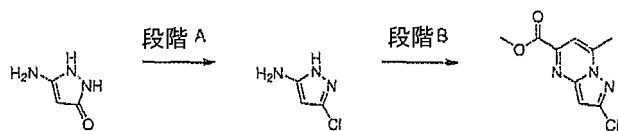
【0887】

(準備実施例 242)

【0888】

40

【化 2 6 0】



【0 8 8 9】

段階 A

市販の 5-アミノピラゾロン (5 g) および POCl_3 (50 mL) の混合物を加熱して 210°C として 5 時間経過させ、濃縮し、 MeOH (10 mL) で 0°C にて反応停止した。クロマトグラフィー (シリカ、ヘキサン/ EtOAc) による精製によって、所望の生成物 (293 mg、5%) を得た。 $[\text{MH}]^+ = 118$ 。

10

【0 8 9 0】

段階 B

上記段階 A からの標題化合物 (117 mg) およびアセトビルビン酸メチル (144 mg) の MeOH (5 mL) の混合物を 2 時間加熱還流し、冷却して 0°C とした。生成した沈澱を濾過によって回収して、所望のエステルを得た (200 mg、89%)。 $[\text{MH}]^+ = 226$ 。

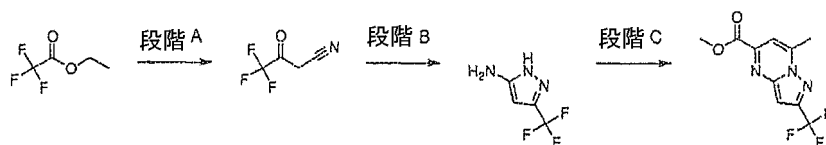
【0 8 9 1】

(準備実施例 243)

20

【0 8 9 2】

【化 2 6 1】



【0 8 9 3】

段階 A

窒素雰囲気下で 0°C で、1,4-ジオキサン (350 mL) を、 NaH (鉱油中 60% 品、9.6 g) にゆっくり加え、次に CH_3CN (12.6 mL) をゆっくり加えた。混合物を昇温させて室温としてから、トリフルオロ酢酸エチル (23.8 mL) を加えた。混合物を室温で 30 分間攪拌し、 100°C で 5 時間加熱し、冷却して室温とし、濃縮した。残った固体を H_2O (400 mL) に取り、 Et_2O (300 mL) で洗浄し、濃 HCl で pH 約 2 に調節し、 CH_2Cl_2 (300 mL) で抽出した。 CH_2Cl_2 抽出液を脱水し (MgSO_4)、濾過し、濃縮して褐色液体を得て、それをそれ以上精製しなかった (12.5 g、74%)。 $[\text{M}-\text{H}]^- = 136$ 。

30

【0 8 9 4】

段階 B

上記段階 A からの標題化合物 (12.5 g) およびヒドラジン・1水和物 (6.0 g) の純粋 EtOH (300 mL) 中混合物を、窒素雰囲気下で 8 時間にわたり加熱還流し、冷却して室温とし、濃縮した。残った油状物を CH_2Cl_2 (150 mL) に取り、飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、脱水し (MgSO_4)、濾過し、濃縮し、クロマトグラフィー (シリカ、 CH_2Cl_2 / MeOH) によって精製して、標題化合物を得た (0.25 g、2%)。 $[\text{MH}]^+ = 152$ 。

40

【0 8 9 5】

段階 C

マイクロ波を用い、上記段階 B からの標題化合物 (150 mg) および市販のアセトビルビン酸メチル (150 mg) の MeOH (1 mL) 中混合物を、密閉バイアル中にて 120°C で 12 分間加熱し、濃縮し、クロマトグラフィー (シリカ、 CH_2Cl_2) によ

50

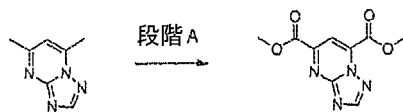
て精製して、標題化合物を得た（0.15 g、58%）。 $[MH]^+ = 260$ 。

【0896】

（準備実施例244）

【0897】

【化262】



【0898】

段階A

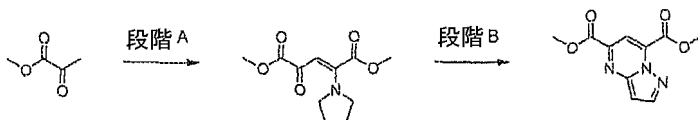
二酸化セレン（9 g）の1,4-ジオキサン（35 mL）懸濁液に、市販の5,7-ジメチルー[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン（3 g）を加えた。混合物を24時間加熱還流し、冷却して室温とし、セライト（登録商標）層で濾過し、濃縮した。残った固体残留物をMeOH（50 mL）に取り、オキソン（7 g）を加え、混合物を24時間加熱還流し、冷却して室温とし、 CH_2Cl_2 （50 mL）で希釈し、セライト（登録商標）層で濾過し、濃縮した。残った残留物を飽和HClのMeOH（150 mL）溶液に溶かし、窒素雰囲気下で24時間加熱還流し、中多孔性フリットガラス漏斗で濾過し、濃縮し、部分的にクロマトグラフィー（シリカ、 CH_2Cl_2 /MeOH）によって精製して、標題化合物を得て、それをそれ以上精製しなかった（0.2 g、4%）。 $[MH]^+ = 238$ 。

【0899】

（準備実施例245）

【0900】

【化263】



【0901】

段階A

ピルビン酸メチル（13.6 mL）の $tBuOMe$ （100 mL）溶液を、冷却した（ $-10^\circ C$ ）ピロリジン（12.6 mL）の $tBuOMe$ （100 mL）溶液に30分間かけて滴下した。混合物を $-10^\circ C$ で15分間攪拌し、ホウ酸トリメチル（8.0 mL）を2分間かけて滴下し、 $-10^\circ C$ で攪拌を2時間続けた。 NEt_3 （55 mL）を加え、次にメチルオキサリルクロライド（24.6 mL）の $tBuOMe$ （100 mL）溶液を30分間かけて滴下した。得られた粘稠スラリーを30分間攪拌し、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液（250 mL）および CH_2Cl_2 （200 mL）で希釈した。水相を分離し、 CH_2Cl_2 で抽出した（100 mLで2回）。合わせた有機相を濃縮して油状物を得て、それを $tBuOMe$ で磨砕して、標題化合物を黄色様固体として得た（15.75 g、45%）。 $[MH]^+ = 242$ 。

【0902】

段階B

上記段階Aからの標題化合物（6 g）および市販の2-アミノピラゾール（2.1 g）のMeOH（10 mL）中混合物に、3N HCl水溶液（3 mL）を加えた。混合物を終夜加熱還流し、冷却した。沈澱した標題化合物を濾過によって回収した。上清を濃縮し、クロマトグラフィー（シリカ、ヘキサン/EtOAc）によって精製して、追加の固体取得物を得て、それを上記の回収沈澱と合わせて、標題化合物を得た（3.7 g、60%）。 $[MH]^+ = 250$ 。

10

20

30

40

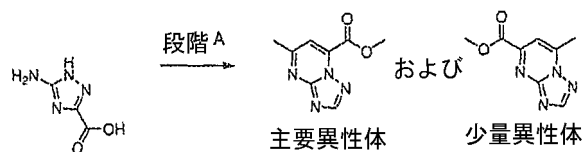
50

【0903】

(準備実施例246)

【0904】

【化264】



【0905】

10

段階 A

市販の5-アミノ-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-カルボン酸(20.3g)およびアセトピルビン酸メチル(20.0g)の水AcOH(250mL)中混合物を加熱して95℃として3時間経過させた。混合物を濃縮し、飽和NaHCO₃水溶液(200mL)およびCH₂Cl₂(500mL)で希釈した。有機相を分離し、脱水し(MgSO₄)、濾過し、濃縮して、淡橙赤色の位置異性体混合物(80:20、21.3g、80%)を得た。熱THF(110mL)からの粗取得物の再結晶によって、標題化合物の主要異性体を得た(13.0g、49%)。[MH]⁺=193。

【0906】

20

上清を濃縮し、クロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン/EtOAc)によって精製して、標題化合物の少量異性体を得た。[MH]⁺=193。

【0907】

(準備実施例247から248)

下記の表I-11に示したアミンを用いた以外は実施例246に記載のものと同様の手順に従って、下記の化合物を製造した。

【0908】

【表12】

表 I-11

準備実施例 番号	アミン	生成物	収率
247			96% [MH] ⁺ =208
248			92% [MH] ⁺ =236

30

【0909】

40

(準備実施例249)

【0910】

【化265】



【0911】

段階 A

準備実施例239段階Aからの標題化合物の少量異性体(500mg)のCH₃CN (

50

10 mL) 溶液に、AcOH (2 mL) および 1-クロロメチル-4-フルオロ-1, 4-ジアゾニアビシクロ [2. 2. 2] オクタンビス (テトラフルオロボレート) [セレクトフルオル (selectfluor; 登録商標)] (551 mg) を加えた。得られた混合物を 70 °C で 7 時間攪拌し、冷却して室温とし、濃縮し、クロマトグラフィー (シリカ、シクロヘキサン/EtOAc) によって精製して、標題化合物を得た (149 mg、27%)。[MH]⁺ = 210。

【0912】

(準備実施例 250)

【0913】

【化266】

10



【0914】

段階 A

準備実施例 239 段階 A からの標題化合物の主要異性体 (10.0 g) の H₂O (1.0 リットル) 懸濁液に、1-クロロメチル-4-フルオロ-1, 4-ジアゾニアビシクロ [2. 2. 2] オクタンビス (テトラフルオロボレート) [セレクトフルオル (登録商標)] (18.6 g) を加えた。得られた混合物を 50 °C で 18 時間攪拌し、冷却して室温とし、CH₂Cl₂ で抽出した (350 mL で 3 回)。合わせた有機相を脱水し (MgSO₄)、濾過し、濃縮し、クロマトグラフィー (シリカ、CH₂Cl₂/アセトン) によって精製して、標題化合物を得た (4.25 g、39%)。[MH]⁺ = 210。

20

【0915】

(準備実施例 251)

【0916】

【化267】



30

【0917】

段階 A

Bu₄N (NO₃) (1.39 g) の CH₂Cl₂ (10 mL) 溶液を攪拌しながら、それにトリフルオロ酢酸 (579 μL) を加えた。得られた混合物を冷却して 0 °C とし、氷冷した準備実施例 239 段階 A からの標題化合物の主要異性体 (796 mg) の CH₂Cl₂ (10 mL) 溶液に加えた。混合物を終夜で室温に到達させ、CHCl₃ で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液で洗浄し、脱水し (MgSO₄)、濾過し、濃縮し、クロマトグラフィー (シリカ、シクロヘキサン/EtOAc) によって精製して、標題化合物を得た (200 mg、20%)。[MH]⁺ = 237。

40

【0918】

(準備実施例 252)

【0919】

【化268】



50

【0920】

段階 A

準備実施例 239 段階 A からの標題化合物の少量異性体 (500 mg) の CHCl_3 (10 mL) 懸濁液に、N-プロモコハク酸イミド (465 mg) を加えた。得られた混合物を 1 時間加熱還流し、冷却して室温とし、濃縮し、クロマトグラフィー (シリカ、シクロヘキサン / EtOAc) によって精製して、標題化合物を得た (599 mg、85%)。[MH]⁺ = 270 / 272。

【0921】

(準備実施例 253)

【0922】

【化 269】



【0923】

段階 A

準備実施例 239 段階 A からの標題化合物の少量異性体 (100 mg) および N-クロコハク酸イミド (77 mg) の CCl_4 (5 mL) 中混合物を 24 時間加熱還流し、冷却し、濃縮し、クロマトグラフィー (シリカ、シクロヘキサン / EtOAc) によって精製して、標題化合物を得た (98 mg、83%)。[MH]⁺ = 226。

【0924】

(準備実施例 254)

【0925】

【化 270】



【0926】

段階 A

市販の 2H-ピラゾール-3-イルアミン (2.0 g) および 2-フルオロ-3-オキソ酪酸メチルエステル (4.4 g) の MeOH (15 mL) 中混合物を 80 °C で 16 時間加熱し、冷却して室温とした。生成した沈澱を濾過によって単離し、乾燥させて、標題化合物を得た (4.2 g、84%)。[MH]⁺ = 168。

【0927】

段階 B

上記段階 A からの標題化合物 (1.67 g) の CH_3CN (150 mL) 混合物に、 K_2CO_3 (4.15 g) および POBr_3 (8.58 g) を加えた。混合物を 16 時間加熱還流し、濃縮し、 CHCl_3 で希釈し、飽和 NaHCO_3 水溶液で洗浄し、脱水し (MgSO_4)、濾過し、濃縮し、クロマトグラフィー (シリカ、 CH_2Cl_2 / MeOH) によって精製して、標題化合物を無色固体として得た (690 mg、30%)。[MH]⁺ = 230 / 232。

【0928】

段階 C

上記段階 B からの標題化合物 (28 mg) を、準備実施例 103 段階 A に記載の方法と同様にして処理して、標題化合物を得た (295 mg、70%)。[MH]⁺ = 210。

【0929】

(準備実施例 255)

【0930】

10

20

30

40

50

【化 2 7 1】



【0 9 3 1】

段階 A

準備実施例 2 4 6 段階 A からの標題化合物の主要異性体 (1. 3 4 g) および二酸化セレン (1. 7 8 g) の 1, 4-ジオキサン (2 0 m L) 中混合物を、密閉雰囲気下に加熱して 1 2 0 °C として 1 2 時間経過させ、冷却し、セライト (登録商標) で濾過した。濾液に、オキソン (1. 7 0 g) および H₂O (4 0 0 μ L) を加え、得られた懸濁液を室温で終夜攪拌した。濃縮およびクロマトグラフィー (シリカ、CH₂Cl₂ / MeOH) による精製によって、標題化合物を得た (1 g、6 4 %)。[MH]⁺ = 2 2 3。

【0 9 3 2】

(準備実施例 2 5 6 から 2 7 0)

下記の表 I-1 2 に示した中間体を用いた以外は実施例 2 5 5 に記載のものと同様の手順に従って、下記の化合物を製造した。

【0 9 3 3】

【表 1 3】

表 I-1 2

準備実施例 番号	中間体	生成物	収率
256			69% [MH] ⁺ = 223
257			70% [MH] ⁺ = 238
258			77% [MH] ⁺ = 266
259			34% [MH] ⁺ = 222
260			24% [MH] ⁺ = 222
261			60% [MH] ⁺ = 240

262			71% [MH] ⁺ = 240
263			87% [MH] ⁺ = 280
264			46% [MH] ⁺ = 267
265			n.d. [MH] ⁺ = 300/302
266			80% [MH] ⁺ = 256
267			55% [MH] ⁺ = 236
268			82% [MH] ⁺ = 256
269			68% [MH] ⁺ = 290
270			80% [MH] ⁺ = 240

10

20

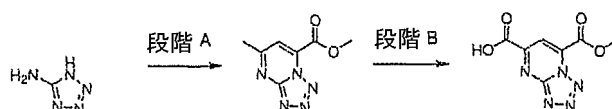
30

【0934】

(準備実施例271)

【0935】

【化272】



40

【0936】

段階A

市販のアセトピルビン酸メチル (3.60 g) の H₂O (10 mL) 懸濁液を加熱して 40℃ とし、市販の 1H-テトラゾール-5-アミン (2.10 g) および濃 HCl (2 mL) の H₂O (4 mL) 中混合物を加え、混合物を 1 時間加熱還流してから、それを冷却して 0℃ とした。生成した沈澱を濾過し、H₂O で洗浄し、真空乾燥し、フラッシュクロマトグラフィー (シリカ、CH₂Cl₂ / アセトン) によって精製して、標題化合物を位置異性体の混合物 (約 91 : 9、2.15 g、45%) として得た。[MH]⁺ = 194。

【0937】

50

段階 B

二酸化セレン（780 mg）の1, 4-ジオキサン（10 mL）中混合物に、5. 5 M t e r t -ブチルヒドロペルオキシドのヘキサン溶液（5 mL）を滴下した。混合物を室温で30分間攪拌し、上記段階Aからの標題化合物（600 mg）を加え、混合物を24時間加熱還流した。混合物をセライト（登録商標）層で濾過し、濃縮し、H₂O（10 mL）で希釈し、CHCl₃で抽出した。合わせた有機相を脱水し（MgSO₄）、濾過し、濃縮して粗標題化合物を得て、それをそれ以上精製せずに用いた。[MH]⁺ = 224。

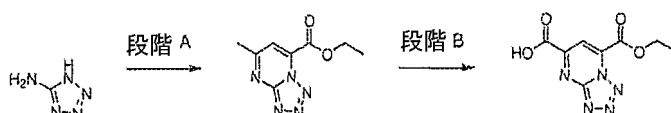
【0938】

（準備実施例272）

10

【0939】

【化273】



【0940】

段階 A

市販の1H-テトラゾール-5-アミン（2. 15 g）を、アセトピルビン酸エチル（4. 00 g）を用いた以外は準備実施例271段階Aに記載の方法と同様にして処理して、標題化合物を淡橙赤色の位置異性体混合物として得た（約75：25、4. 20 g、80%）。[MH]⁺ = 208。

20

【0941】

段階 B

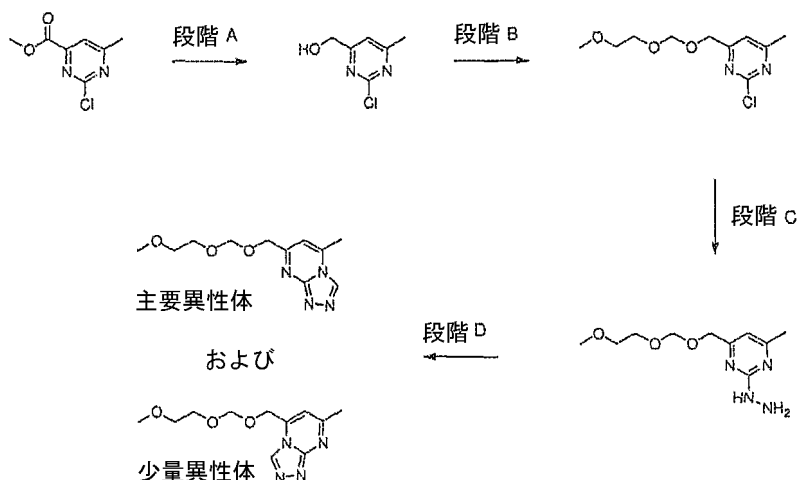
上記段階Bからの標題化合物（4. 00 g）を、準備実施例271段階Bに記載の方法と同様にして処理して、標題化合物をととして得た橙赤色固体（1. 30 g、28%）。[MH]⁺ = 238。

（準備実施例273）

【0942】

【化274】

30



40

【0943】

段階 A

水冷した市販の2-クロロ-6-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸メチルエステル（20. 05 g）のMeOH（500 mL）溶液に、NaBH₄（8. 10 g）を3時間かけて少量ずつ加えた。冷却浴を外し、混合物を室温で10時間攪拌した。混合物を飽和NH₄Cl水溶液に投入し、EtOAcで抽出した（100 mLで3回）。合わせた有機

50

層を脱水し (MgSO_4)、濾過し、濃縮して、標題化合物をオフホワイト固体として得た (17.26 g、>99%)。[MH]⁺ = 159。

【0944】

段階 B

氷冷した上記段階 A からの標題化合物 (17.08 g) の CH_2Cl_2 (300 mL) 懸濁液に、 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (30 mL) および (2-メトキシエトキシ) メチルクロライド (13.5 mL) を順次加えた。混合物を室温で 12 時間攪拌し、追加の $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (11 mL) および (2-メトキシエトキシ) メチルクロライド (6.1 mL) を加え、室温で攪拌を 6 時間続けた。次に、混合物を濃縮し、クロマトグラフィー (シリカ、ヘキサン/EtOAc) によって精製して、標題化合物を黄色油状物として得た (10.75 g、42%)。[MH]⁺ = 247。

10

【0945】

段階 C

窒素雰囲気下に、上記段階 B からの標題化合物 (10.75 g) の MeOH (60 mL) 溶液を、攪拌したヒドラジン水和物 (10.60 mL) の MeOH (300 mL) 溶液に 70 °C で滴下した。混合物を 70 °C で 14 時間攪拌し、冷却し、濃縮した。残った残留物を CH_2Cl_2 (200 mL) で希釈し、濾過し、濃縮して、標題化合物を黄色油状物として得た (10.00 g、95%)。[MH]⁺ = 243。

【0946】

段階 D

上記段階 C からの標題化合物 (9.50 g) の (EtO)₃CH (200 mL) 懸濁液を 6 時間加熱還流した。次に、AcOH (5 mL) を加え、加熱還流を 6 時間続けた。混合物を冷却し、濃縮し、クロマトグラフィー (シリカ) によって精製して、標題化合物の主要異性体 (7.05 g、71%) および少量異性体 (2.35 g、24%) を得た。[MH]⁺ = 253。

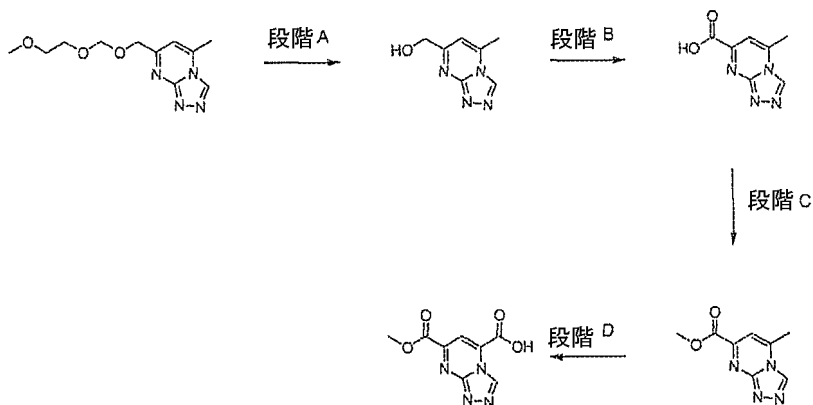
20

【0947】

(準備実施例 274)

【0948】

【化 275】



30

40

【0949】

段階 A

準備実施例 273 段階 D からの標題化合物の主要異性体 (9.40 g) の THF (200 mL) 溶液に、4 M HCl の 1,4-ジオキサン溶液 (37 mL) を加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌し、濃縮して、標題化合物を得た (8.53 g、>99%)。[MH]⁺ = 165。

【0950】

段階 B

上記段階 A からの標題化合物 (8.53 g) および Na_2CO_3 (4.26 g) を H_2

50

O (250 mL) に溶かした。懸濁液を加熱して 50℃ とし、 KMnO_4 (8.13 g) を 30 分間かけて少量ずつ加えた。混合物を 50℃ で 2 時間攪拌し、冷却して室温とし、セライト (登録商標) 層で濾過し、濃縮して粗標題化合物を得て、それをそれ以上精製せずに用いた (13.42 g)。 $[\text{MH}]^+ = 179$ 。

【0951】

段階 C

氷冷した上記段階 B からの標題化合物 (13.4 g) の MeOH (400 mL) 懸濁液に、 SOCl_2 (10.9 mL) を滴下した。冷却浴を外し、混合物を室温で 12 時間攪拌した。濃縮およびクロマトグラフィー (シリカ、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) による精製によって、標題化合物を橙赤色固体として得た (2.23 g、16%)。 $[\text{MH}]^+ = 193$ 。

10

【0952】

段階 D

上記段階 C からの標題化合物 (1.21 g) および二酸化セレン (1.40 g) の 1,4-ジオキサン (20 mL) 中混合物を加熱して 70℃ とし、4 時間経過させた。冷却して室温とし、セライト (登録商標) 層で濾過し、濃縮することで、粗標題化合物を赤色固体として得て、それをそれ以上精製せずに用いた (1.4 g)。 $[\text{MH}]^+ = 223$ 。

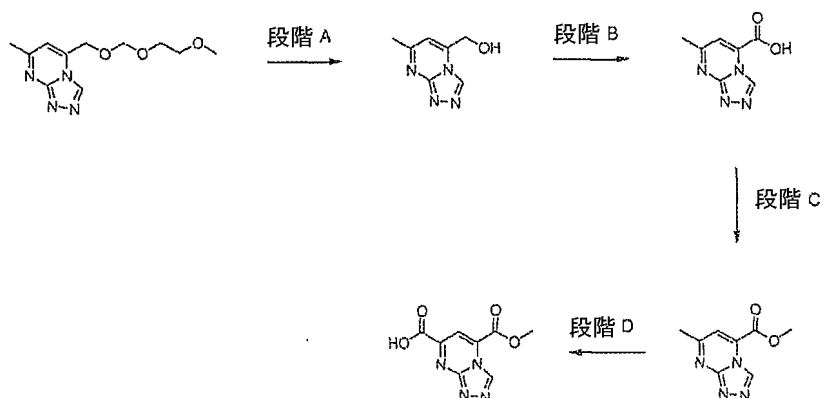
【0953】

(準備実施例 275)

【0954】

20

【化 276】



30

【0955】

段階 A

準備実施例 273 段階 D からの標題化合物の少量異性体 (2.35 g) を、準備実施例 274 段階 A に記載の方法と同様にして処理して、標題化合物を得た (1.53 g、>99%)。 $[\text{MH}]^+ = 165$ 。

【0956】

段階 B

上記段階 A からの標題化合物 (1.53 g) を、準備実施例 274 段階 B に記載の方法と同様にして処理して、標題化合物を得た。 $[\text{MH}]^+ = 179$ 。

40

【0957】

段階 C

上記段階 B からの標題化合物を、準備実施例 274 段階 C に記載の方法と同様にして処理して、標題化合物を得た。 $[\text{MH}]^+ = 193$ 。

【0958】

段階 D

上記段階 C からの標題化合物を、準備実施例 274 段階 D に記載の方法と同様にして処理して、標題化合物を得た。 $[\text{MH}]^+ = 223$ 。

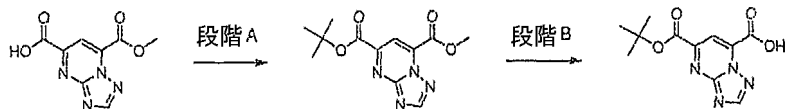
50

【0959】

(準備実施例276)

【0960】

【化277】



【0961】

段階A

10

準備実施例255段階Aからの標題化合物(2.22g)の脱水トルエン(15mL)懸濁液を、予め加熱しておいた油浴(約80℃)に入れた。次にN,N-ジメチルホルムアミドジ-tert-ブチルアセタール(9.60mL)を約10分間かけて注意深く加え、得られた黒色／褐色混合物を-80℃で1時間攪拌した。混合物を冷却して室温とし、EtOAc(150mL)で希釈し、H₂O(150mLで2回)および飽和NaCl水溶液(150mL)で洗浄し、脱水し(MgSO₄)、濾過し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(シリカ、シクロヘキサン/EtOAc)によって精製して、標題化合物を得た(1.39g、50%)。[MH]⁺=279。

【0962】

段階B

20

上記段階Aからの標題化合物(1.39g)の脱水1,2-ジクロロエタン(50mL)溶液に、水酸化トリメチルスズ(1.01g)を加えた。得られた黄色懸濁液を予め加熱しておいた油浴(約80℃)に入れ、この温度で2時間攪拌した。混合物を冷却して室温とし、EtOAc(250mL)で希釈し、5%HCl水溶液(250mLで2回)および飽和NaCl水溶液(250mL)で洗浄し、脱水し(MgSO₄)、濾過し、濃縮し、約15時間真空乾燥して、ベージュ固体を得て、それをそれ以上精製せずに用いた(756mg、57%)。[MH]⁺=265。

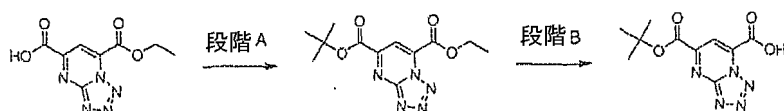
【0963】

(準備実施例277)

【0964】

30

【化278】



【0965】

段階A

準備実施例272段階Bからの標題化合物(2.37g)を、準備実施例276段階Aに記載の方法と同様にして処理して、標題化合物を得た(1.68g、57%)。[MH]⁺=294。

40

【0966】

段階B

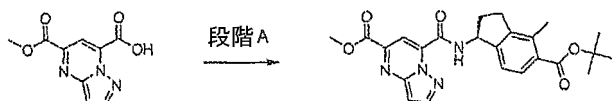
上記段階Aからの標題化合物(1.36g)を、準備実施例276段階Bに記載の方法と同様にして処理して、標題化合物をベージュ固体として得た(1.20g、97%)。[MH]⁺=266。

【0967】

(準備実施例278)

【0968】

【化 2 7 9】



【0 9 6 9】

段階 A

準備実施例 2 5 9 からの標題化合物 (9 4 m g) の DMF (3 m L) 溶液に、準備実施例 7 段階 D からの標題化合物 (9 4 m g)、PyBrOP (2 1 6 m g) および i Pr₂NEt (1 2 3 μ L) を加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌し、濃縮し、クロマトグラフィー (シリカ、CH₂Cl₂ / アセトン) によって精製して、標題化合物を得た (6 0 m g、3 7 %)。[MH]⁺ = 4 5 1。

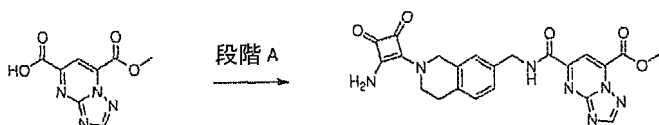
10

【0 9 7 0】

(準備実施例 2 7 9)

【0 9 7 1】

【化 2 8 0】



20

【0 9 7 2】

段階 A

氷冷した準備実施例 2 5 5 段階 A からの標題化合物 (2 5 0 m g) および準備実施例 2 1 4 段階 A からの標題化合物 (3 2 9 m g) の DMF (1 0 m L) 溶液に、N-メチルモルホリン (1 7 0 μ L)、HATU (5 7 0 m g) および HOAt (2 0 4 m g) を加えた。混合物を終夜攪拌しながら昇温させて室温とし、濃縮した。残った残留物を CHCl₃ に溶かし、飽和 NaHCO₃ 水溶液、1 N HCl 水溶液および飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、脱水し (MgSO₄)、濾過し、シリカに吸収させ、クロマトグラフィー (シリカ、CH₂Cl₂ / MeOH) によって精製して、標題化合物を黄色 / 褐色ガム状固体として得た (1 7 7 m g、3 5 %)。[MH]⁺ = 4 6 2。

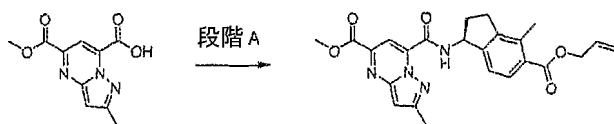
30

【0 9 7 3】

(準備実施例 2 8 0)

【0 9 7 4】

【化 2 8 1】



【0 9 7 5】

段階 A

準備実施例 2 6 7 からの標題化合物 (2 3 6 m g) の脱水 CH₂Cl₂ (5 m L) 溶液に、0 °C でオキサリクロライド (0. 3 2 m L) を加え、次に脱水 DMF (0. 1 m L) を加えた。混合物を昇温させて室温とし、1 時間攪拌し、濃縮した。残った赤色様固体残留物に、脱水 CH₂Cl₂ (5 m L) を 0 °C で加え、次に準備実施例 1 3 8 からの標題化合物 (2 3 1 m g) および NEt₃ (0. 4 2 m L) の脱水 CH₂Cl₂ (5 m L) 溶液を加えた。混合物を昇温させて室温とし、終夜攪拌し、濃縮し、クロマトグラフィー (シリカ、CH₂Cl₂ / MeOH) によって精製して、所望の生成物を得た (1 5 0 m g、3 4 %)。[MH]⁺ = 4 4 9。

40

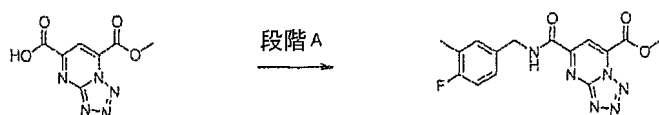
【0 9 7 6】

(準備実施例 2 8 1)

50

【0977】

【化282】



【0978】

段階 A

準備実施例 271 段階 B からの標題化合物（約 670 mg）、PyBOP（2.35 g）および $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ （780 μL ）の DMF（5 mL）溶液を室温で 1 時間攪拌した。市販の 4-フルオロ-3-メチルベンジルアミン（500 mg）および $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ （780 μL ）を加え、室温で攪拌を終夜続けた。混合物を濃縮し、EtOAc で希釈し、 H_2O および飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、脱水し（ MgSO_4 ）、濾過し、濃縮し、クロマトグラフィー（シリカ、 CH_2Cl_2 / アセトン）によって精製して、標題化合物を単一の位置異性体として得た（200 mg、2 段階で 19%）。 $[\text{MH}]^+ = 345$ 。

10

【0979】

（準備実施例 282）

【0980】

【化283】



20

【0981】

段階 A

準備実施例 260 からの標題化合物（506 mg）および準備実施例 161 からの標題化合物（555 mg）の DMF（15 mL）溶液に、N-メチルモルホリン（250 μL ）、EDCI（530 mg）および HOAc（327 mg）を加えた。混合物を終夜攪拌し、濃縮した。残った残留物を CHCl_3 に溶かし、10% クエン酸水溶液および飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、脱水し（ MgSO_4 ）、濾過し、シリカに吸収させ、クロマトグラフィー（シリカ、 CH_2Cl_2 / MeOH）によって精製して、標題化合物を橙赤色固体として得た（208 mg、24%）。 $[\text{MH}]^+ = 382$ 。

30

【0982】

（準備実施例 283 から 320）

下記の表 I-13 に示した酸およびアミンを用いた以外は、準備実施例 279（方法 A）、280（方法 B）、281（方法 C）、278（方法 D）または 282（方法 E）に記載のものと同様の手順に従って、下記の化合物を製造した。

【0983】

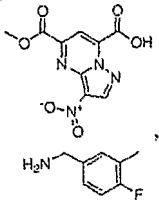
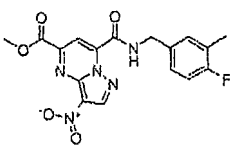
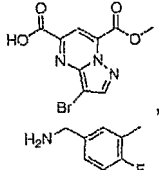
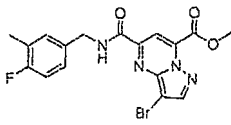
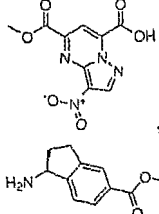
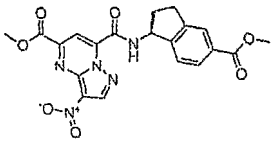
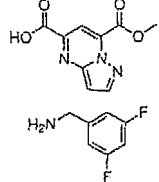
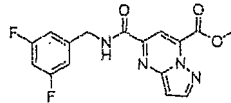
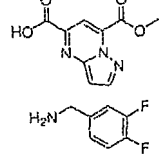
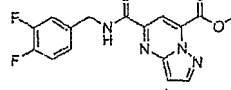
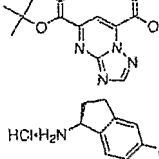
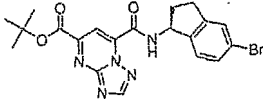
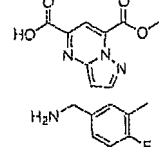
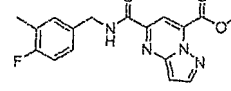
【表14】

表 I-13

40

準備実施例 番号	酸、アミン	生成物	方法、収率
283			B, 36% $[\text{MH}]^+ = 431$

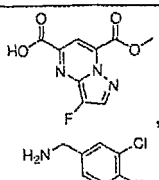
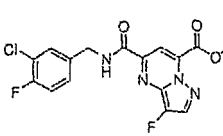
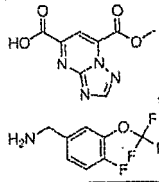
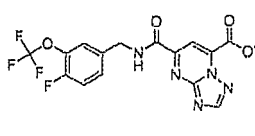
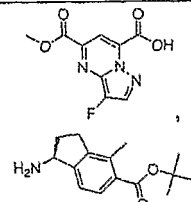
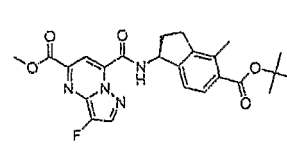
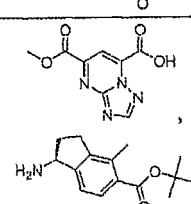
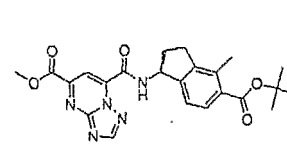
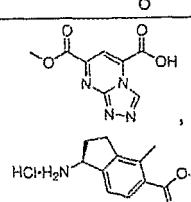
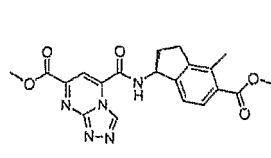
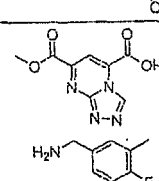
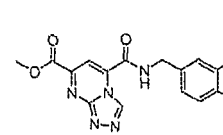
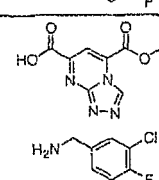
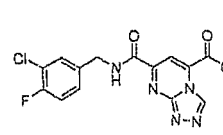
50

284			C, 47% [MH] ⁺ = 388
285			C, n.d. [MH] ⁺ = 421/423
286			C, 33% [MH] ⁺ = 440
287			A, 41% [MH] ⁺ = 347
288			A, 44% [MH] ⁺ = 347
289			A, 76% [MH] ⁺ = 458/460
290			D, 11% [MH] ⁺ = 343

10

20

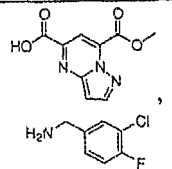
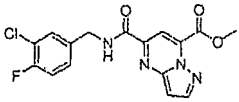
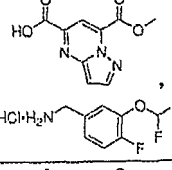
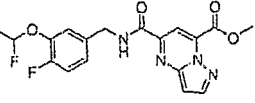
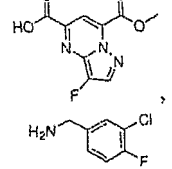
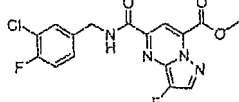
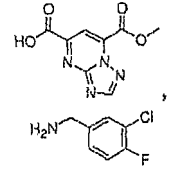
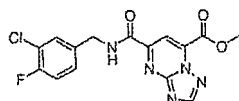
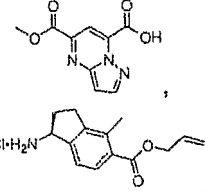
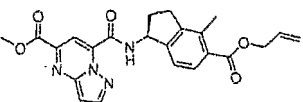
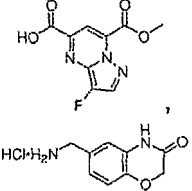
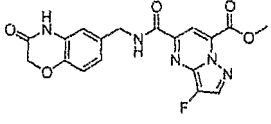
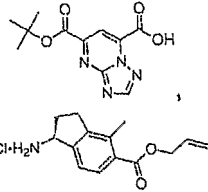
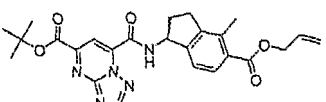
30

291			A, 83% $[MH]^+ = 381$
292			A, 73% $[MH]^+ = 414$
293			A, 32% $[MNa]^+ = 491$
294			B, 76% $[M-H]^- = 452$
295			A, 7% (2段階で) $[MH]^+ = 410$
296			A, n.d. $[MH]^+ = 344$
297			B, 34% $[MH]^+ = 364$

10

20

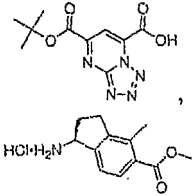
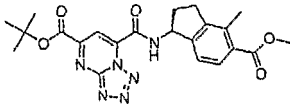
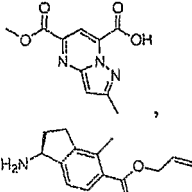
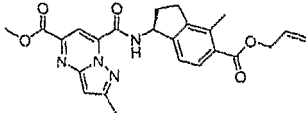
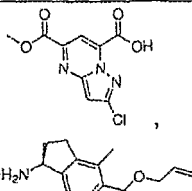
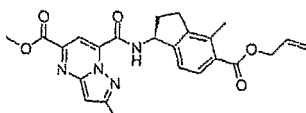
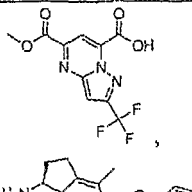
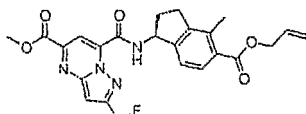
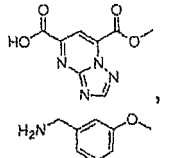
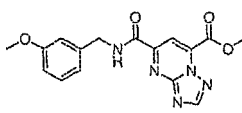
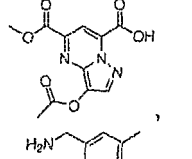
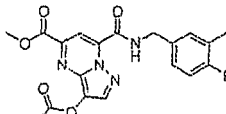
30

298			B, 72% $[MH]^+ = 363$
299			A, 37% $[MH]^+ = 395$
300			A, 79% $[MH]^+ = 381$
301			A, 71% $[MH]^+ = 364$
302			A, 43% $[MH]^+ = 435$
303			E, 82% $[MH]^+ = 400$
304			A, 67% $[MNa]^+ = 500$

10

20

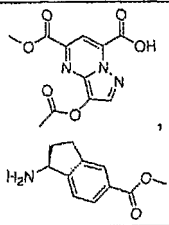
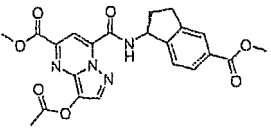
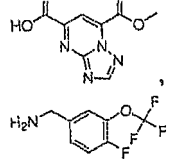
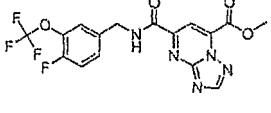
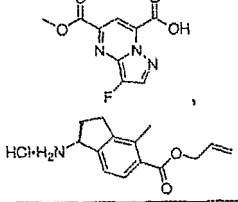
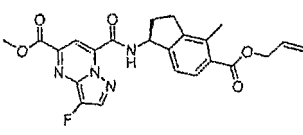
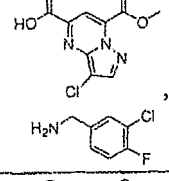
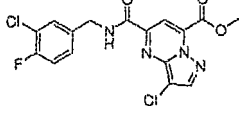
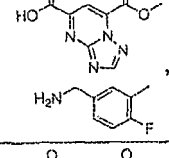
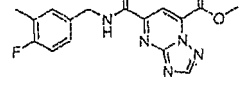
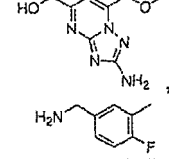
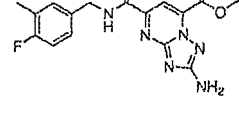
30

305			A, 73% [MNa] ⁺ = 475
306			B, 34% [MH] ⁺ = 449
307			B, 34% [MNa] ⁺ = 491
308			B, 73% [M-H] ⁻ = 501
309			A, 20% [MH] ⁺ = 342
310			A, 21% [MH] ⁺ = 401

10

20

30

311			A, 10% [MH] ⁺ = 453
312			A, 73% [MH] ⁺ = 414
313			A, 71% [MH] ⁺ = 453
314			A, >99% [MH] ⁺ = 397
315			A, 70% [MH] ⁺ = 344
316			A, 33% [MH] ⁺ = 359

10

20

30

317			A, 54% [MH] ⁺ = 411
318			A, 60% [MH] ⁺ = 387
319			A, 47% [MH] ⁺ = 419
320			A, 29% [MH] ⁺ = 401

10

20

【0984】

(準備実施例 321)

【0985】

【化284】



30

【0986】

段階 A

氷冷した準備実施例 278 段階 A からの標題化合物 (75 mg) の脱水 THF (10 mL) 溶液に、NaH (95%、10 mg) およびヨウ化メチル (250 μL) をその順で加えた。冷却浴を外し、得られた混合物を室温で 2 時間攪拌した。濃縮およびクロマトグラフィー (シリカ、CHCl₃/MeOH) による精製によって、標題化合物を無色固体として得た (52 mg、69%)。[MNa]⁺ = 473。

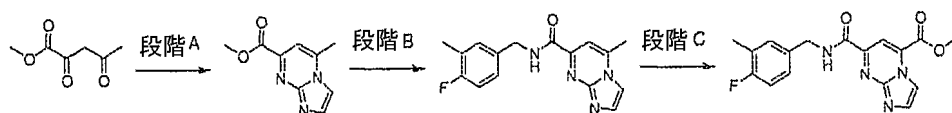
40

【0987】

(準備実施例 322)

【0988】

【化285】



【0989】

段階 A

市販の 2-アミノイミダゾールサルフェート (1.0 g)、NH₄OAc (1.2 g)

50

およびアセトピルビン酸メチル（1.1 g）のAcOH（10 mL）中混合物を、120℃で3時間攪拌し、シリカに吸収させ、クロマトグラフィー（シリカ、EtOAc/MeOH）によって精製して、オフホワイト固体を得た（396 mg、14%）。 $[MH]^+ = 192$ 。

【0990】

段階 B

上記段階Aからの標題化合物（14 mg）のTHF（100 μ L）、MeOH（100 μ L）および1N LiOH水溶液（80 μ L）溶液を、0℃で2時間攪拌し、濃縮して黄色残留物を得た。 $[MH]^+ = 178$ 。この残留物、PyBOP（42 mg）、4-フルオロ-3-メチルーベンジルアミン（11 mg）およびNEt₃（20 μ L）のDMF（200 μ L）およびTHF（400 μ L）中混合物を4時間攪拌し、シリカに吸収させ、クロマトグラフィー（シリカ、EtOAc/MeOH）によって精製して、オフホワイト固体を得た（12 mg、55%）。 $[MH]^+ = 299$ 。

【0991】

段階 C

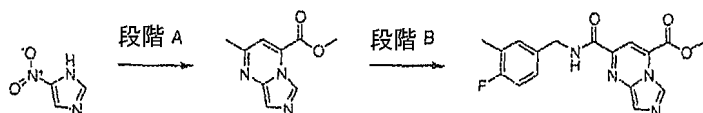
上記段階Bからの標題化合物（100 mg）および二酸化セレン（93 mg）のジオキサン（1.5 mL）中混合物を80℃で2時間攪拌した。混合物を冷却して室温とし、セライト（登録商標）で濾過した。フィルターケーキをジオキサン（1 mLで3回）で洗浄した。上清に、オキソン（206 mg）およびH₂O（100 μ L）を加え、得られた混合物を4時間攪拌し、濾過した。上清を濃縮し、密閉バイアル中にて予め混合しておいたアセチルクロライド（100 μ L）のMeOH（2 mL）溶液中で65℃で3時間攪拌した。溶液をシリカに吸収させ、クロマトグラフィー（シリカ、ヘキサン/EtOAc）によって精製して、黄色固体を得た（40 mg、35%）。 $[MH]^+ = 343$ 。

【0992】

（準備実施例 323）

【0993】

【化286】



【0994】

段階 A

予め混合しておいたアセチルクロライド（4 mL）のMeOH（100 mL）溶液中で、市販の4-ニトロイミダゾール（5 g）およびPd/C（10重量%、500 mg）の混合物を、約0.24 MPa（35 psi）でパールの振盪装置で5時間水素化した。混合物をセライト（登録商標）で濾過し、濃縮して黒色油状物を得た。 $[MH]^+ = 115$ 。この油状物およびアセトピルビン酸メチル（6.4 g）をAcOH（70 mL）およびMeOH（70 mL）中にて65℃で18時間攪拌した。得られた混合物をシリカに吸収させ、クロマトグラフィー（シリカ、CH₂Cl₂/MeOH）によって精製した。得られた残留物のクロマトグラフィー（シリカ、EtOAc）によるさらなる精製によって、橙赤色固体を得た（120 mg、1.4%）。 $[MH]^+ = 192$ 。

【0995】

段階 B

上記段階Aからの標題化合物（50 mg）および二酸化セレン（116 mg）のジオキサン（1 mL）中混合物を、封管中にて加熱して130℃として6時間経過させ、冷却し、セライト（登録商標）で濾過した。上清を濃縮して橙赤色残留物を得た。 $[MH]^+ = 222$ 。この残留物を、THF（2 mL）中にて4-フルオロ-3-メチルーベンジルアミン（27 μ L）、PyBOP（150 mg）およびNEt₃（73 μ L）と3時間攪拌し、シリカに吸収させ、クロマトグラフィー（シリカ、ヘキサン/EtOAc）によって

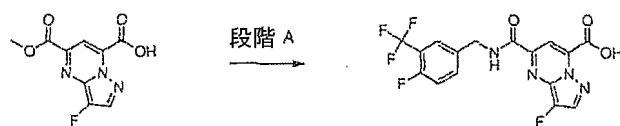
精製して黄色固体を得た (22 mg、24%)。[MH]⁺ = 343。

【0996】

(準備実施例 324)

【0997】

【化287】



【0998】

段階 A

準備実施例 262 からの標題化合物 (0.5 g) および 4-フルオロ-3-トリフルオロメチルベンジルアミン (1.6 g) の DMF (2.5 mL) 溶液を 48℃ で 10 時間攪拌し、濃縮して油状物とした。油状物を EtOAc (120 mL) に取り、1N HCl 水溶液 (70 mL で 2 回) および飽和 NaCl 水溶液 (70 mL) で洗浄し、脱水し (MgSO₄)、濾過し、濃縮した。残った固体をヘキサン/Et₂O (1:1) および MeOH で洗浄して、黄色固体を得た (0.31 g、35%)。[MH]⁺ = 401。

【0999】

(準備実施例 325 から 327)

下記の表 I-14 に示した酸およびアミンを用いた以外は実施例 324 に記載のものと同様の手順に従って、下記の化合物を製造した。

【1000】

【表 15】

表 I-14

準備実施例 番号	酸、アミン	生成物	収率
325			n.d. [MNa] ⁺ = 355
326			33% [MH] ⁺ = 344
327			65% [MH] ⁺ = 381

【1001】

(準備実施例 328)

【1002】

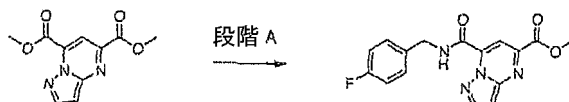
10

20

30

40

【化 2 8 8】



【1 0 0 3】

段階 A

準備実施例 2 4 5 段階 B からの標題化合物 (1 0 m g)、市販の 4-フルオロベンジルアミン (5. 3 m g) およびトリフ酸スカンジウム (1 m g) の脱水 DMF (1 m L) 中混合物を加熱して 6 0 °C として 1 2 時間経過させ、濃縮し、クロマトグラフィー (シリカ) によって精製して、標題化合物を黄色固体として得た (1 1. 5 m g、8 3 %)。[M H]⁺ = 3 2 9。

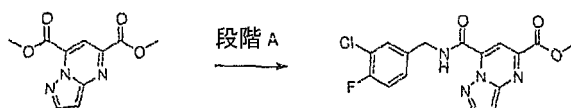
10

【1 0 0 4】

(準備実施例 3 2 9)

【1 0 0 5】

【化 2 8 9】



20

【1 0 0 6】

段階 A

準備実施例 2 4 5 段階 B からの標題化合物 (1 0 m g) を、4-フルオロベンジルアミンに代えて市販の 3-クロロ-4-フルオロベンジルアミンを用いた以外は準備実施例 3 2 8 段階 A に記載の方法と同様にして処理して、標題化合物を黄色固体として得た (1 1. 5 m g、7 9 %)。[M H]⁺ = 3 6 3。

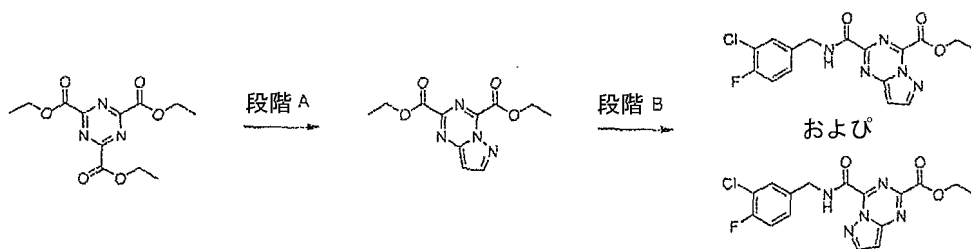
【1 0 0 7】

(準備実施例 3 3 0)

【1 0 0 8】

【化 2 9 0】

30



【1 0 0 9】

段階 A

アルゴン雰囲気下に、市販の [1, 3, 5] トリアジン-2, 4, 6-トリカルボン酸トリエチルエステル (8 1 8 m g) および 3-アミノピラゾール (4 6 0 m g) の脱水 DMF (8 m L) 溶液を加熱して 1 0 0 °C として終夜経過させ、濃縮した。残った残留物を CHCl₃ に溶かし、1 0 % クエン酸水溶液および飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、脱水し (Mg SO₄)、濾過し、濃縮し、クロマトグラフィー (シリカ、CH₂Cl₂/MeOH) によって精製して、標題化合物を無色固体として得た (4 0 9 m g、5 6 %)。[M H]⁺ = 2 6 5。

40

【1 0 1 0】

段階 B

上記段階 A からの標題化合物 (2 0 3 m g) および市販の 3-クロロ-4-フルオロベ

50

ンジルアミン（160 mg）の脱水DMF（3 mL）中混合物を加熱して70℃として終夜経過させ、濃縮した。残った残留物をCHCl₃に溶かし、10%クエン酸水溶液および飽和NaCl水溶液で洗浄し、脱水し（MgSO₄）、濾過し、濃縮し、分取薄層クロマトグラフィー（シリカ、CH₂Cl₂/MeOH）によって精製して、実施例286からの標題化合物および標題化合物の分離された位置異性体を得た。[MH]⁺ = 378。

【1011】

（準備実施例331）

【1012】

【化291】



10

【1013】

段階 A

NaOH（24 mg）の脱水MeOH（3.2 mL）溶液に、準備実施例315からの標題化合物（170 mg）を加えた。得られた懸濁液を室温で1時間攪拌し、1N HCl水溶液で酸性とし、濃縮した。残った残留物をEtOAcに溶かし、1N HCl水溶液で洗浄し、脱水し（MgSO₄）、濾過し、濃縮して、標題化合物を得た（130 mg、80%）。[MH]⁺ = 330。

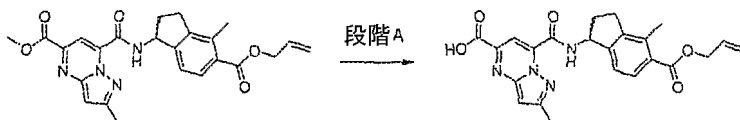
20

【1014】

（準備実施例332）

【1015】

【化292】



30

【1016】

段階 A

準備実施例280段階Aからの標題化合物（45 mg）のジオキサン（3 mL）溶液に、1M LiOH水溶液（0.12 mL）を加えた。得られた混合物を室温で2時間攪拌し、pH 2に調節し、濃縮して赤色固体を得て、それをそれ以上精製せずに用いた（43 mg、99%）。[MH]⁺ = 435。

【1017】

（準備実施例333）

【1018】

【化293】



40

【1019】

段階 A

準備実施例281段階Aからの標題化合物（23 mg）および水酸化トリメチルスズ（30 mg）の1,2-ジクロロエタン（2 mL）中混合物を、80℃で3時間加熱し、濃縮し、EtOAc（5 mL）で希釈し、10%KHSO₄水溶液（5 mL）および飽和N

50

a C l 水溶液 (5 m L) で洗浄し、脱水し (M g S O ₄) 、濾過し、濃縮して、粗標題化合物を得た (2 2 m g 、 9 5 %) 。 [M H] ⁺ = 3 3 1 。

【 1 0 2 0 】

(準備実施例 3 3 4 から 3 7 2)

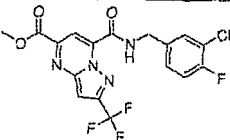
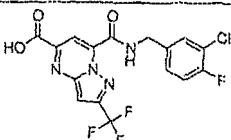
下記の表 I - 1 5 に示したエステルを用いた以外は準備実施例 3 3 1 (方法 A) 、 3 3 2 (方法 B) または 3 3 3 (方法 C) に記載のものと同様の手順に従い、下記の化合物を製造した。

【 1 0 2 1 】

【 表 1 6 】

表 I - 1 5

10

準備実施例 番号	エステル	生成物	方法、収率
334			B, >99% [M H] ⁺ = 415

335			C, 97% [MH] ⁺ = 374
336			C, 95% [MNa] ⁺ = 462
337			A, 98% [MH] ⁺ = 437
338			A, 78% [MH] ⁺ = 333
339			A, 93% [MH] ⁺ = 333
340			A, n.d. [MH] ⁺ = 407/409
341			A, 98% [MH] ⁺ = 329
342			A, 96% [MH] ⁺ = 367
343			B, 61% [MH] ⁺ = 400
344			A, 96% [MNa] ⁺ = 477
345			C, n.d. [MH] ⁺ = 396

10

20

30

346			B, 83% [MH] ⁺ = 350
347			B, 97% [MH] ⁺ = 349
348			B, n.d. [MH] ⁺ = 330
349			A, 67% [MH] ⁺ = 448
350			A, 91% [MH] ⁺ = 381
351			A, >99% [MH] ⁺ = 367
352			B, 85% [MH] ⁺ = 350
353			A, 93% [MH] ⁺ = 421
354			B, 96% [MH] ⁺ = 368
355			B, 82% [MH] ⁺ = 386
356			B, 98% [MH] ⁺ = 455
357			B, >99% [MH] ⁺ = 330

10

20

30

358			B, >99% [MH] ⁺ = 489
359			A, n.d. [MH] ⁺ = 315
360			A, 18% [MH] ⁺ = 349
361			B, n.d. [MH] ⁺ = 345
362			C, n.d. [MH] ⁺ = 397
363			B, 61% [MH] ⁺ = 414
364			B, >99% [MH] ⁺ = 439
365			B, n.d. [MH] ⁺ = 329
366			B, n.d. [MH] ⁺ = 329
367			A, >99% [MH] ⁺ = 383
368			A, n.d. [MH] ⁺ = 345

10

20

30

369			A, n.d. [MH] ⁺ = 397
370			A, n.d. [MH] ⁺ = 373
371			A, 95% [MH] ⁺ = 405
372			A, 95% [MH] ⁺ = 387

【1022】

(準備実施例373)

【1023】

【化294】



【1024】

段階A

準備実施例304からの標題化合物(142mg)をトリフルオロ酢酸/H₂O(9:1、1.5mL)に溶かし、室温で1時間攪拌し、トルエンとの共留去によって濃縮して(10mLで3回)、緑黄色/白色固体を得て、それをそれ以上精製せずに用いた(114mg、91%)。[MNa]⁺ = 445。

【1025】

(準備実施例374から375)

下記の表I-16に示したエステルを用いた以外は、実施例373に記載のものと同様の手順に従って、下記の化合物を製造した。

【1026】

【表17】

表I-16

準備実施例 番号	エステル	生成物	収率
374			>99% [MH] ⁺ = 402/404
375			97% [MH] ⁺ = 419

【1027】

(準備実施例376)

【1028】

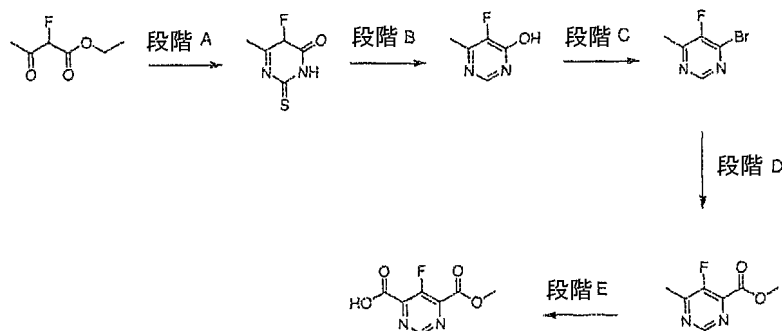
10

20

30

40

【化 2 9 5】



10

【1 0 2 9】

段階 A

NaOMe (5.40 g)、チオ尿素 (5.35 g) および市販の 2-フルオロ-3-オキソ-酪酸エチルエステル (6.27 mL) の脱水 MeOH (50 mL) 中混合物を、100℃ (油浴の温度) で 5.5 時間攪拌し、放冷して室温とした。得られたベージュ懸濁液を濃縮し、H₂O (50 mL) で希釈した。得られた水溶液に、濃 HCl (9 mL) を加えた。生成した沈澱を濾過によって回収し、H₂O (100 mL) で洗浄して、標題化合物を淡ベージュ固体として得た (5.6 g、70%)。[MH]⁺ = 161。

【1 0 3 0】

段階 B

上記段階 A からの標題化合物 (5.6 g) およびラネー (登録商標) ニッケル (H₂O 中の 50% スラリー、8 mL) の H₂O (84 mL) 懸濁液を 16 時間加熱還流した。混合物を放冷して室温とし、濾過した。フィルターケーキを MeOH および EtOAc の順で洗浄し、合わせた濾液を濃縮した。得られた粘稠油状残留物を EtOAc で希釈し、濃縮して、標題化合物を赤色様固体として得た (3.6 g、80%)。[MH]⁺ = 129。

20

【1 0 3 1】

段階 C

上記段階 B からの標題化合物 (3.6 g)、K₂CO₃ (11.6 g) および POBr₃ (24.0 g) の脱水 CH₃CN (200 mL) 中混合物を 19 時間加熱還流し、冷却して室温とし、濃縮した。水 (180 g) および H₂O (30 mL) の混合物を加え、混合物を 30 分間攪拌した。水系混合物を CHCl₃ (150 mL で 2 回) および EtOAc (150 mL で 2 回) で抽出し、合わせた有機抽出液を飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、脱水し (MgSO₄)、濾過し、濃縮して、標題化合物を黄色液体として得た (3.15 g、58%)。[MH]⁺ = 191 / 193。

30

【1 0 3 2】

段階 D

一酸化炭素雰囲気 (0.7 MPa (7 バール)) 下に、上記段階 C からの標題化合物 (2.91 g)、Pd(OAc)₂ (142 mg)、1,1'-ビス-(ジフェニルホスフィノ)フェロセン (284 mg) および Et₃N (4.2 mL) の脱水 DMA/MeOH (1:1、150 mL) 中混合物を 80℃ で 17 時間加熱した。混合物を冷却して室温とし、濃縮し、シリカに吸収させ (500 mg)、クロマトグラフィー (シリカ、シクロヘキサン/EtOAc) によって精製して、標題化合物をベージュ固体として得た (1.53 g、59%)。[MH]⁺ = 171。

40

【1 0 3 3】

段階 E

上記段階 D からの標題化合物 (473 mg) を、準備実施例 255 段階 A に記載の方法と同様にして処理して、標題化合物を得た (514 mg、92%)。[MH]⁺ = 201。

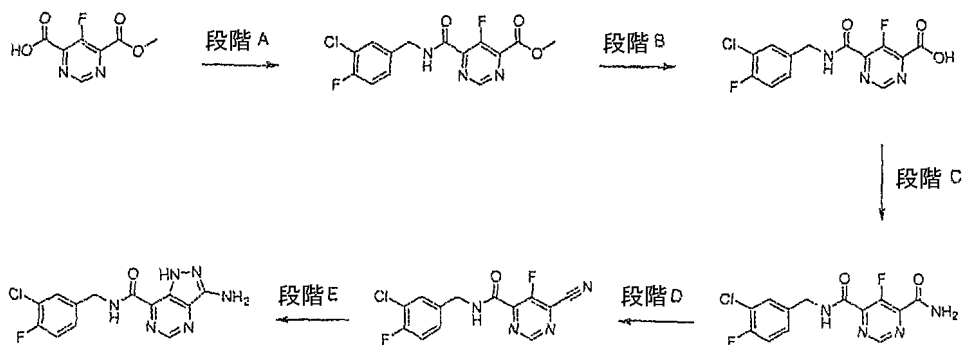
50

【1034】

(準備実施例377)

【1035】

【化296】



10

【1036】

段階A

準備実施例376段階Eからの標題化合物(360mg)を、準備実施例214段階Aからの標題化合物に代えて市販の3-クロロ-4-フルオロベンジルアミンを用いた以外は準備実施例279段階Aに記載の方法と同様にして処理して、標題化合物を得た(195mg、32%)。[MH]⁺ = 342。

20

【1037】

段階B

上記段階Aからの標題化合物(195mg)を、準備実施例331段階Aに記載の方法と同様にして処理して、標題化合物を得た(175mg、93%)。[MH]⁺ = 328。

【1038】

段階C

上記段階Bからの標題化合物(175mg)を、準備実施例138からの標題化合物に代えて市販の0.5M NH₃の1,4-ジオキサン溶液を用いた以外は準備実施例280段階Aに記載の方法と同様にして処理して、標題化合物を得た(160mg、92%)。[MH]⁺ = 327。

30

【1039】

段階D

2MオキサリルクロライドのCH₂Cl₂溶液(450μL)をDMF(8mL)で希釈し、冷却して0℃とした。ピリジン(144μL)および上記段階Cからの標題化合物(146mg)のDMF(2mL)溶液を加え、混合物を0℃で3時間、次に室温で終夜攪拌した。混合物を濃縮し、EtOAcで希釈し、飽和NaHCO₃水溶液で洗浄し、脱水し(MgSO₄)、濾過し、濃縮して、標題化合物を得た(57mg、41%)。[MH]⁺ = 309。

【1040】

段階E

上記段階Dからの標題化合物(9mg)の1,4-ジオキサン(3mL)溶液を攪拌しながら、それに1Mヒドラジン水和物の1,4-ジオキサン溶液(45μL)を加えた。混合物を室温で3時間攪拌し、濃縮して、標題化合物を得た(10mg、>99%)。[MH]⁺ = 321。

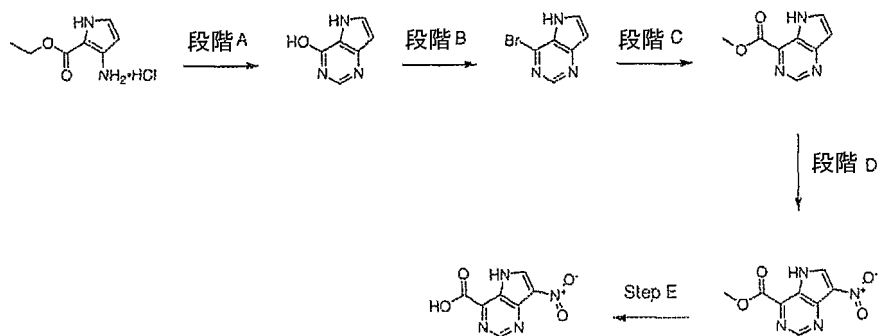
40

【1041】

(準備実施例378)

【1042】

【化 2 9 7】



10

【1 0 4 3】

段階 A

市販の 3-アミノ-1H-ピロール-2-カルボン酸エチルエステル塩酸塩 (5.06 g) および酢酸ホルムアミジン (4.20 g) の EtOH (35 mL) 懸濁液を、終夜加熱還流し、冷却して室温とした。生成した沈澱を濾過によって回収し、EtOH で洗浄し、脱水して、標題化合物を無色針状物として得た (3.65 g、>99%)。[MH]⁺ = 136。

【1 0 4 4】

段階 B

上記段階 A からの標題化合物 (491 mg) および POBr₃ (4 g) の混合物を加熱して 80℃ として 2 時間経過させた。混合物を冷却して室温とし、飽和 NaHCO₃ 水溶液に投入し、CHCl₃ で抽出した。有機抽出液を濃縮し、クロマトグラフィー (シリカ、CH₂Cl₂/MeOH) によって精製して、標題化合物をオフホワイト固体として得た (276 mg、38%)。[MH]⁺ = 198/200。

20

【1 0 4 5】

段階 C

一酸化炭素雰囲気下 (0.7 MPa (7 バール))、上記段階 B からの標題化合物 (276 mg)、Pd(OAc)₂ (13 mg)、1, 1'-ビス-(ジフェニルホスフィノ) フェロセン (31 mg) および Et₃N (370 μL) の脱水 DMA/MeOH (1 : 2、15 mL) 中混合物を加熱して 80℃ として 3 日間経過させた。混合物を冷却して室温とし、濃縮し、シリカに吸収させ、クロマトグラフィー (シリカ、CH₂Cl₂/MeOH) によって精製して、標題化合物を褐色固体として得た (260 mg、>99%)。[MH]⁺ = 178。

30

【1 0 4 6】

段階 D

氷冷した上記段階 C からの標題化合物 (120 mg) に、濃 HNO₃ (p = 1.5、1 mL) を加えた。混合物を 0℃ (氷浴) で 30 分間攪拌し、冷却浴を外し、攪拌を 30 分間続けた。氷を加え、生成した沈澱を濾過によって回収し、乾燥させて、標題化合物を褐色固体として得た (87 mg、58%)。[MH]⁺ = 223。

40

【1 0 4 7】

段階 E

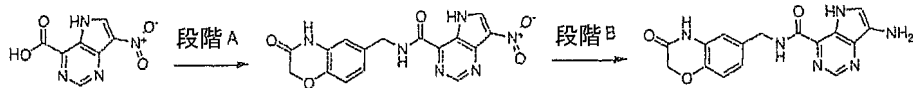
上記段階 D からの標題化合物 (87 mg) に、LiOH (47 mg) の H₂O 溶液を加えた。得られた混合物を 2 時間攪拌し、1 N HCl 水溶液で酸性とした。生成した沈澱を濾過によって回収し、脱水して、標題化合物を褐色固体として得た (93 mg、>99%)。[MH]⁺ = 209。

【1 0 4 8】

(準備実施例 379)

【1 0 4 9】

【化 2 9 8】



【1 0 5 0】

段階 A

上記の準備実施例 3 7 8 段階 E からの標題化合物 (9 3 m g) および準備実施例 1 6 1 からの標題化合物 (1 1 0 m g) の DMF (5 m L) 溶液に、N-メチルモルホリン (4 0 μ L)、EDC I (1 2 0 m g) および HOA t (6 0 m g) を加えた。混合物を終夜攪拌し、濃縮した。1 0 % クエン酸水溶液を加え、生成した沈澱を濾過によって回収し、乾燥させて、標題化合物を褐色固体として得た (9 1 . 5 m g、6 3 %)。[MH]⁺ = 3 6 9。

10

【1 0 5 1】

段階 B

上記段階 A からの標題化合物 (9 1 m g)、AcOH (2 0 0 μ L) および Pd/C (1 0 重量%、5 5 m g) の THF/MeOH 中混合物を、大気圧下に終夜水素化し、濾過し、濃縮し、飽和 NaHCO₃ 水溶液で希釈した。生成した沈澱を濾過によって回収し、分取薄層クロマトグラフィー (シリカ、CH₂Cl₂/MeOH) によって精製して、標題化合物を褐色固体として得た (1 2 m g、9 %)。[MH]⁺ = 3 3 9。

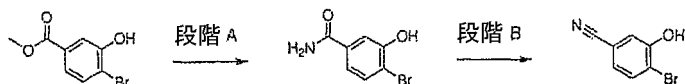
20

【1 0 5 2】

(準備実施例 3 8 0)

【1 0 5 3】

【化 2 9 9】



【1 0 5 4】

段階 A

市販の 4-ブロモ-3-ヒドロキシ安息香酸メチルエステル (5 0 0 m g) を、準備実施例 3 2 段階 A に記載の方法と同様にして処理して、標題化合物を得た (4 7 5 m g、> 9 9 %)。[MH]⁺ = 2 1 6。

30

【1 0 5 5】

段階 B

上記段階 A からの標題化合物 (4 7 5 m g) を、準備実施例 3 2 段階 B に記載の方法と同様にして処理して、標題化合物を無色固体として得た (3 1 6 m g、7 3 %)。[MH]⁺ = 2 9 8。

【1 0 5 6】

(準備実施例 3 8 1)

【1 0 5 7】

【化 3 0 0】



【1 0 5 8】

段階 A

市販の 5-ブロモ-2-フルオロベンズアミド (5 0 0 m g) を、準備実施例 2 5 段階 A に記載の方法と同様にして処理して、標題化合物を無色針状物として得た (1 9 6 m

50

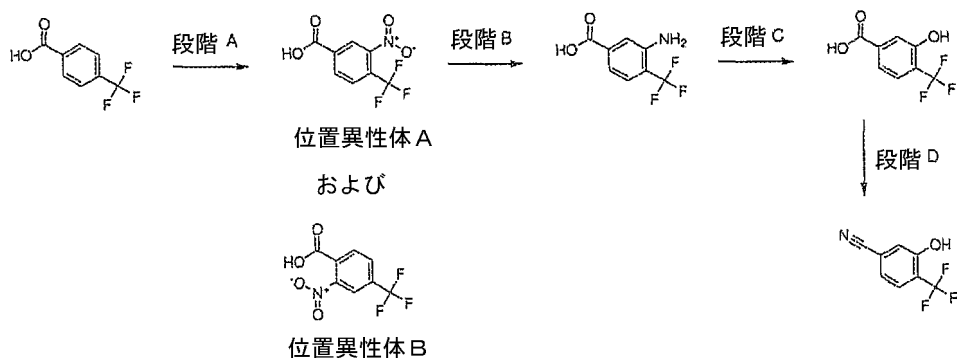
g、52%)。[MH]⁺ = 165。

【1059】

(準備実施例382)

【1060】

【化301】



10

【1061】

段階A

室温で市販の4-トリフルオロメチル安息香酸(4.90g)を90% HNO₃ 溶液(10mL)にゆっくり加えた。H₂SO₄(12mL)を加え、混合物を室温で20時間攪拌した。混合物を氷(250g)およびH₂O(50mL)の混合物に注いだ。30分後、沈澱を濾過によって回収し、H₂Oで洗浄し、風乾した。クロマトグラフィー(CH₂Cl₂/シクロヘキサン/AcOH)による精製によって、標題化合物を位置異性体A(2.30g、38%)および位置異性体B(1.44g、23%)として得た。¹H-NMR(アセトン-d₆)位置異性体A: δ = 8.36(s, 1H)、8.13から8.25(m, 2H)、位置異性体B: δ = 8.58(s, 1H)、8.50(m, 1H)、8.20(d, 1H)。

20

【1062】

段階B

上記段階Aからの位置異性体A(1.44g)およびPd/C(10重量%、400mg)のMeOH(150mL)中混合物を大気圧下に1時間水素化し、濾過した。フィルターケーキをMeOH(50mL)で洗浄し、合わせた濾液を濃縮して、標題化合物を得た(1.20g、95%)。[MH]⁺ = 206。

30

【1063】

段階C

上記段階Bからの標題化合物(1.2g)および濃H₂SO₄(6mL)のH₂O(34mL)中混合物を冷却して(0から5℃)とし、それにNaNO₃(420mg)のH₂O(6mL)溶液をゆっくり加えた。混合物を0から5℃で45分間攪拌し、H₂O(48mL)および濃H₂SO₄(6mL)の混合物に加え、それを135℃(油浴の温度)に維持した。得られた混合物を135℃(油浴の温度)で2.5時間攪拌し、冷却して室温とし、氷水(50mL)で希釈し、EtOAcで抽出した(100mLで2回)。合わせた有機相を飽和NaCl水溶液(50mL)で洗浄し、脱水し(MgSO₄)、濾過し、濃縮し、クロマトグラフィー(シリカ、CH₂Cl₂/シクロヘキサン/AcOH)によって精製して、標題化合物を得た(797mg、66%)。[MH]⁺ = 207。

40

【1064】

段階D

冷却した(-30℃)上記段階Cからの標題化合物(790mg)およびNEt₃(1.4mL)のTHF(45mL)溶液に、クロルギ酸エチル(790μL)を加えた。混合物を-30℃から-20℃で1時間攪拌し、濾過した。沈澱した塩をTHF(20mL)で洗浄した。合わせた濾液を冷却して-20℃とし、33% NH₃のH₂O溶液(20

50

mL)を加えた。混合物を -20°C で20分間攪拌し、冷却浴を外し、混合物を室温で40分間攪拌した。混合物を濃縮し、THF (25 mL) および CH_3CN (6 mL) に溶かした。ピリジン (3.15 mL) を加え、混合物を冷却して 0°C とした。無水トリフルオロ酢酸 (2.73 mL) を加え、混合物を 0°C で3時間攪拌した。次に、混合物を減圧下に濃縮し、MeOH (22 mL) および10%水溶液 K_2CO_3 (22 mL) で希釈し、室温で48時間攪拌した。混合物を濃縮して約20 mLとし、1N HCl水溶液で酸性とし (pH 約1)、EtOAcで抽出した (100 mLで2回)。合わせた有機相を脱水し (MgSO_4)、濾過し、濃縮し、クロマトグラフィー (シリカ、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) によって精製して、標題化合物を得た (490 mg、67%)。 $[\text{MH}]^+ = 188$ 。

10

【1065】

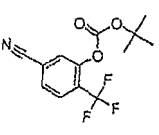
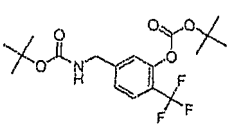
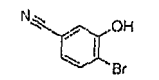
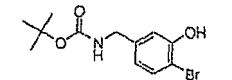
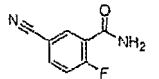
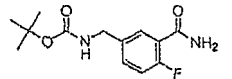
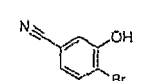
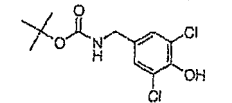
(準備実施例383から386)

下記の表I-17に示したニトリルを用いた以外は実施例34に記載のものと同様の手順に従って、下記の化合物を製造した。

【1066】

【表18】

表I-17

準備実施例 番号	ニトリル	生成物	収率
383			51% $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) $\delta = 7.78$ (d, 1 H), 7.58 (t, 1 H), 7.38 (d, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 4.25 (d, 2 H), 1.52 (s, 9 H), 1.40 (s, 9 H)
384			53% $[\text{MNa}]^+ = 324/326$
385			n.d. $[\text{MNa}]^+ = 291$
386			n.d. $[\text{MH}]^+ = 292$

20

30

【1067】

(準備実施例387から389)

下記の表I-18に示した保護アミンを用いた以外は実施例133に記載のものと同様の手順に従って、下記の化合物を製造した。

【1068】

【表 19】

表 I-18

準備実施例 番号	保護アミン	生成物	収率
387			>99% [M-Cl] ⁺ = 201/203
388			n.d. [M-Cl] ⁺ = 169
389			>99% [M-Cl] ⁺ = 192

10

【1069】

(準備実施例 390)

【1070】

【化302】



20

【1071】

段階 A

準備実施例 383 からの標題化合物 (42 mg) を、準備実施例 208 段階 A に記載の方法と同様にして処理して、標題化合物を得た (32 mg、98%)。[M-TFA]⁺ = 165。

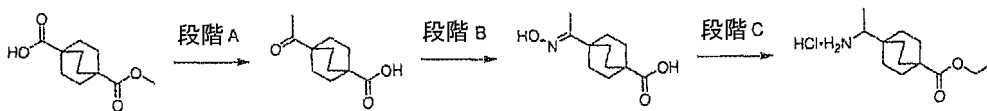
【1072】

(準備実施例 391)

30

【1073】

【化303】



【1074】

段階 A

準備実施例 39 段階 C からの標題化合物 (1.0 g) の SOCl₂ (5 mL) の溶液を 3 時間加熱還流し、濃縮し、シクロヘキサンと数回共留去して、相当する酸塩化物を得た。マグネシウム削片 (127 mg) および EtOH (100 μL) の脱水ベンゼン (2 mL) 中混合物を、マグネシウムの溶解が始まるまで加熱還流した。マロン酸ジエチル (810 μL) および EtOH (700 μL) のベンゼン (3 mL) 中混合物を 30 分間かけて加え、加熱還流を 3 時間続けた (マグネシウムの溶解完了)。新鮮なベンゼンとの共沸蒸留によって EtOH を除去し、ベンゼンを加えることで容量を約 5 mL とした。混合物を加熱還流し、その酸塩化物のベンゼン (5 mL) 溶液を 30 分間かけて加え、加熱還流を 3.5 時間続けた。得られた粘稠混合物を水および 6 N HCl 水溶液の混合物に注いだ。有機相を分離し、水相をベンゼンで抽出した (10 mL で 2 回)。合わせた有機相を H₂O で洗浄し、脱水し (MgSO₄)、濾過し、濃縮した。残った残留物を AcOH (25 mL) および濃 HCl (25 mL) で希釈し、16 時間加熱還流し、濃縮し、クロマ

40

50

トグラフィー（シリカ、シクロヘキサン／EtOAc）によって精製して、標題化合物を得た（665mg、76%）。 $[MH]^+ = 197$ 。

【1075】

段階B

ヒドロキシルアミン塩酸塩（807mg）およびピリジン（4.5mL）のEtOH（4.5mL）中混合物を5分間加熱還流し、上記段階Aからの標題化合物（759mg）を加え、加熱還流を3時間続けた。混合物を冷却し、濃縮し、冷3N HCl水溶液（30mL）で希釈した。生成した沈澱を濾過によって回収し、H₂Oで洗浄し、風乾して標題化合物を得た（590mg、72%）。 $[MH]^+ = 212$ 。

【1076】

段階C

上記段階Bからの標題化合物（440mg）、6N HCl水溶液（5mL）およびPtO₂（95mg）の90% EtOH水溶液（40mL）中混合物を、大気圧下に36時間水素化し、濾過し、濃縮して、粗標題化合物を無色固体として得た（436mg、80%）。 $[M-C1]^+ = 226$ 。

【1077】

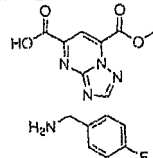
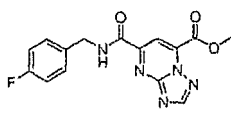
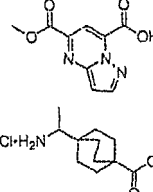
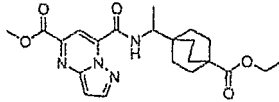
（準備実施例392から393）

下記の表I-19に示した酸およびアミンを用いた以外は、準備実施例280に記載のものと同様の手順に従って、下記の化合物を製造した。

【1078】

【表20】

表I-19

準備実施例 番号	酸、アミン	生成物	収率
392			69% $[MH]^+ = 330$
393			41% $[MH]^+ = 429$

【1079】

（準備実施例394から395）

下記の表I-20に示したエステルを用いた以外は、準備実施例331に記載のものと同様の手順に従って、下記の化合物を製造した。

【1080】

10

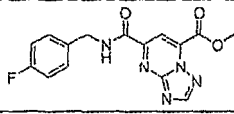
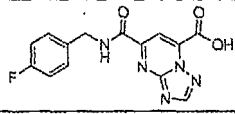
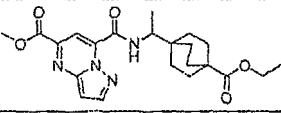
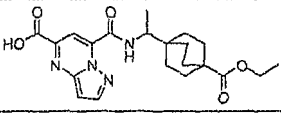
20

30

40

【表 2 1】

表 I - 2 0

準備実施例 番号	エステル	生成物	yield
394			95% [MH] ⁺ = 316
395			95% [MH] ⁺ = 415

10

【1081】

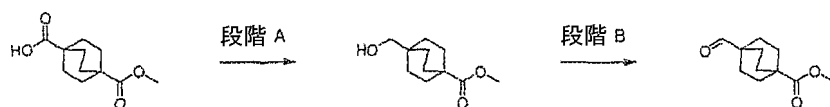
準備実施例 396 から 804 は、意図的に除外した。

【1082】

(準備実施例 805)

【1083】

【化 304】



20

【1084】

段階 A

冷却した (−40℃) 準備実施例 39 段階 C からの標題化合物 (1.0 g) および NEt₃ (890 μL) の THF (50 mL) 溶液に、クロルギ酸エチル (490 μL) をゆっくり加えた。混合物を −25℃ で 1 時間攪拌し、濾過した。沈澱した塩を THF (40 mL) で洗浄した。合わせた濾液を冷却して 0℃ とし、NaBH₄ (528 mg) の H₂O (9.4 mL) 溶液を注意深く加えた。混合物を 0℃ で 45 分間攪拌し、冷却浴を外し、攪拌を室温で 45 分間続けた。次に、混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (40 mL) および飽和 NaCl 水溶液 (40 mL) で希釈した。有機相を分離し、脱水し (MgSO₄)、濾過し、濃縮し、クロマトグラフィー (シリカ、CH₂Cl₂ / アセトン) によって精製して、標題化合物を得た (910 mg、97%)。[MH]⁺ = 199。

30

【1085】

段階 B

上記段階 A からの標題化合物 (20 mg) の CH₂Cl₂ (2 mL) 中混合物に、IBX-ポリスチレン (500 mg) を加え、混合物を室温で 5 時間攪拌し、濾過し、濃縮して、標題化合物を得た (19 mg、97%)。[MH]⁺ = 197。

【1086】

準備実施例番号 806 から 835 および表番号 I-21 から II-30 は意図的に除外した。

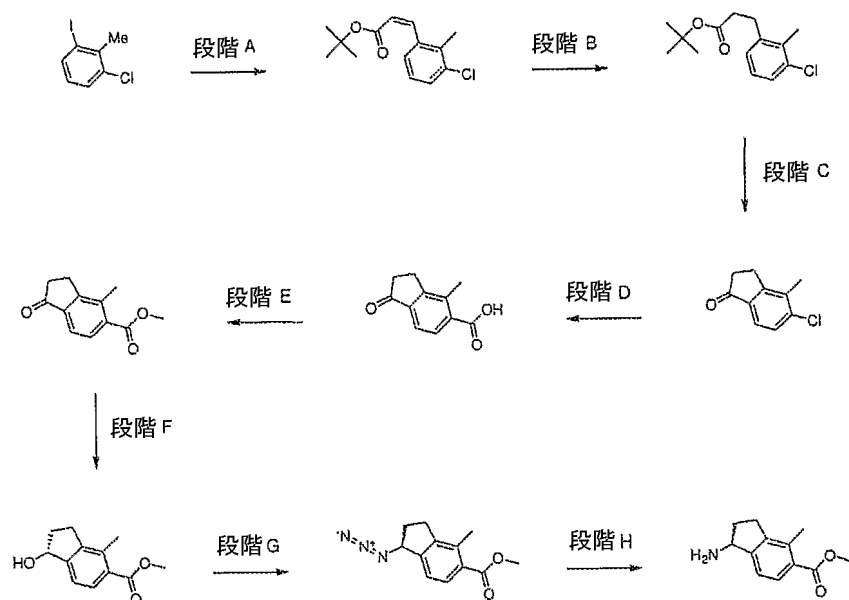
40

【1087】

(準備実施例 836)

【1088】

【化 3 0 5】



10

【1 0 8 9】

20

段階 A

市販の1-クロロ-3-ヨード-2-メチルベンゼン(252g)、アクリル酸tert-ブチル(4.35mL)およびNaOAc(1.65g)のDMF(10mL)中混合物に、Ru/Al₂O₃(5重量%、1.00g)を加えた。反応混合物を150℃で12時間攪拌し、EtOAcおよびEt₂Oで抽出し、H₂Oで洗浄し、脱水し(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。残留物を短い層の濾過(シリカ、シクロヘキサン/EtOAc)によって精製して、標題化合物を液体として得た(2.40g、95%)。[MH]⁺ = 253。

【1 0 9 0】

段階 B

30

上記段階Aからの標題化合物(2.4g)およびPt/C(10重量%、200mg)のMeOH(10mL)中混合物を0.15MPa(1.5バール)で終夜水素化し、濾過し、濃縮した。残留したものを短い層の濾過(シリカ、CH₂Cl₂/MeOH)によって精製して、標題化合物を液体として得た(2.39g、95%)。[MH]⁺ = 255。

【1 0 9 1】

段階 C

上記段階Bからの標題化合物(2.1g)のCH₂Cl₂(300mL)溶液に、純粋なCSA(2.5mL)を滴下した。得られた混合物を室温で3時間攪拌し、濃縮し、EtOAcおよびEt₂Oで希釈し、氷水に注意深く加えた。有機相を分離し、飽和NaHCO₃水溶液および飽和NaCl水溶液で洗浄し、脱水し(MgSO₄)、濾過し、濃縮して、標題化合物を白色固体として得た(1.26g、85%)。[MH]⁺ = 181。

40

【1 0 9 2】

段階 D

アルゴン雰囲気下にて、圧力リアクターに上記段階Cからの標題化合物(1.0g)、Na₂CO₃(1.1g)、Pd(OAc)₂(120mg)、H₂O(2mL)、dppp(410mg)およびDMA(20mL)を入れた。リアクターを一酸化炭素でパージし、リアクター圧力を0.1MPa(1バール)に調節し、予熱しておいた油浴(135℃)に入れた。リアクター容器を一酸化炭素(0.6MPa(6バール))で加圧し、135℃での加熱を終夜続けた。得られた混合物を冷却して室温とし、アルゴンでパージ

50

し、 H_2O (35 mL) およびヘキサン (15 mL) で希釈し、室温で15分間攪拌した。活性炭を加え、室温での攪拌を20分間続けた。混合物をセライト (登録商標) 層で濾過し、 $\text{pH}=1$ から2に調節し、 EtOAc で抽出した。合わせた有機相を脱水し (MgSO_4)、濾過し、濃縮し、 Et_2O 中でスラリーとした。濾過および真空乾燥によって、標題化合物を得た (840 mg、80%)。 $[\text{MH}]^+ = 191$ 。

【1093】

段階 E

上記段階 D からの標題化合物 (100 g) および Na_2CO_3 (55.7 g) の DMF (500 mL) 中混合物を室温で18時間攪拌し、0 から 5°C (氷浴) で H_2O (600 mL) によって反応停止した。生成沈澱を濾過によって回収し、 H_2O で洗浄し (200 mL で2回)、 CH_2Cl_2 に溶かし、 H_2O で洗浄し、脱水し (MgSO_4)、濾過し、濃縮して、標題化合物を得た (91 mg、85%)。 $[\text{MH}]^+ = 205$ 。

【1094】

段階 F

1 M (5) - (一) - 2 - メチル - CBS - オキシアザボロリジンのトルエン溶液 (21.2 mL) および 1 M $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ 錯体の CH_2Cl_2 溶液 (107 mL) の CH_2Cl_2 (150 mL) 中混合物を冷却 (-20°C) したものに、上記段階 E からの標題化合物 (21.7 g) の CH_2Cl_2 (50 mL) 溶液を加えた。 MeOH (210 mL) を加えることで、混合物を -20°C で反応停止し、昇温させて室温とし、濃縮した。得られた固体残留物を CH_2Cl_2 (210 mL) に溶かし、1 M H_3PO_4 水溶液 (100 mL で2回)、飽和 NaHCO_3 水溶液 (100 mL) および飽和 NaCl 水溶液 (100 mL) で洗浄し、脱水し (MgSO_4)、濾過し、濃縮し、標題化合物を得た (21 g、96%、約 99% ee)。 $[\text{MH}]^+ = 207$ 。

【1095】

段階 G

上記段階 F からの標題化合物 (50 g) およびジフェニルホスホリルアジド (70 mL) のトルエン中混合物を冷却し (0°C)、それに DBU (55 mL) を加えた。得られた混合物を 0°C で2時間、次に 20°C で16時間攪拌した。得られた二相混合物を H_2O (750 mL)、1 M H_3PO_4 水溶液 (650 mL)、飽和 NaHCO_3 水溶液 (650 mL) および飽和 NaCl 水溶液 (650 mL) で洗浄し、脱水し (MgSO_4)、濾過した。得られた濾液を活性炭 (25 g) とともに攪拌し、濾過し、濃縮して、粗標題化合物を得た。 $[\text{MH}]^+ = 232$ 。

【1096】

段階 H

上記段階 G からの標題化合物 (2.5 g) および Pt/C (10 重量%、250 mg) のトルエン (78 mL) 中混合物を、約 1.38 MPa (200 psi) で21時間水素化し、セライト (登録商標) で濾過し、1 M HCl 水溶液で抽出した。水相を EtOAc で洗浄し、1 M K_3PO_4 水溶液 (400 mL) で塩基性とし、 CH_2Cl_2 で抽出し (50 mL で2回)、脱水し (MgSO_4)、濾過し、濃縮して、標題化合物を得た (1.8 g、81%、98.8% ee)。 $[\text{MH}]^+ = 206$ 。

【1097】

(準備実施例 837)

【1098】

【化306】



【1099】

段階 A

10

20

30

40

50

市販の 3, 4-ジヒドロキシベンズニトリル (2.00 g) および Na_2CO_3 (4.91 g) の脱水 DMF (50 mL) 中懸濁液を、室温で 16 時間攪拌した。この混合物に、ドライアイス冷却管を用いて市販のクロロジフルオロメタン (約 50 g) を凝縮させた。得られたスラリーを 160 °C (油浴温度) で 5 時間攪拌し、冷却し、冷却管を用いずに室温で終夜攪拌した。混合物を濃縮し、EtOAc で希釈し、5% NaOH 水溶液で洗浄し、脱水し (MgSO_4)、濾過し、濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して (シリカ、シクロヘキサン/EtOAc)、標題化合物を油状物として得た (49 mg、1%)。

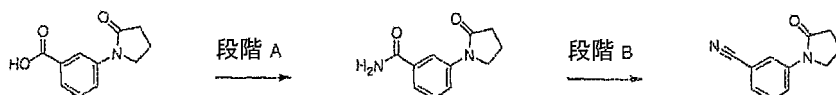
【1100】

(準備実施例 838)

10

【1101】

【化307】



【1102】

段階 A

市販の 3-(2-オキソピロリジン-1-イル)安息香酸 (500 mg) の CH_2Cl_2 (10 mL) 懸濁液に、2 M オキサリクロライドの CH_2Cl_2 溶液 (1.83 mL) を加えた。得られた混合物を室温で 4 時間攪拌し、濃縮して乾固させた。0.5 M NH_3 の 1, 4-ジオキサン溶液 (20 mL) を加え、攪拌を室温で 16 時間続けた。得られた混合物を 1, 4-ジオキサン (20 mL) で希釈し、濾過し、濃縮して、標題化合物を得た (374 mg、75%)。[MH]⁺ = 205。

20

【1103】

段階 B

上記段階 A からの標題化合物 (376 mg) の CH_2Cl_2 (8 mL) 懸濁液に、トリフルオロ酢酸無水物 (566 μL) を加えた。得られた混合物を室温で 2 日間攪拌し、追加量のトリフルオロ酢酸無水物 (566 μL) を加え、室温で攪拌を 1 日間続けた。混合物を濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して (シリカ、 CH_2Cl_2 /MeOH)、標題化合物を得た (63.1 mg、18%)。[MH]⁺ = 187。

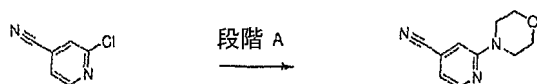
30

【1104】

(準備実施例 839)

【1105】

【化308】



40

【1106】

段階 A

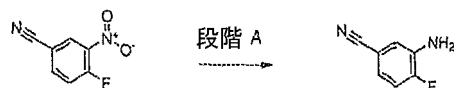
密閉圧力管中、市販の 2-クロロピリジン-4-カルボニトリル (1.00 g) のモルホリン (30 mL) 中混合物を加熱して 130 °C として 13 時間経過させた。得られた混合物を濃縮し、クロマトグラフィー (シリカ、 CHCl_3 /MeOH) によって精製して、標題化合物を得た (256 mg、19%)。[MH]⁺ = 190。

【1107】

(準備実施例 840)

【1108】

【化 3 0 9】



【1 1 0 9】

段階 A

市販の 4-フルオロ-3-ニトロベンズニトリル (1.5 g) および Pd/C (10 重量%, 400 mg) の EtOH (10 mL) 中混合物を、大気圧で終夜水素化し、濾過し、濃縮して、標題化合物を得た (1.2 g, >99%)。[MH]⁺ = 137。

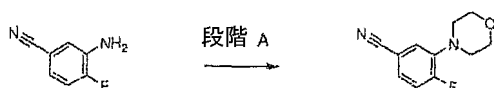
10

【1 1 1 0】

(準備実施例 841)

【1 1 1 1】

【化 3 1 0】



【1 1 1 2】

段階 A

20

準備実施例 840 段階 A からの標題化合物 (566 mg)、ⁱPr₂NEt (2.15 mL) および市販の 1-(2-ブロモエトキシ)-2-ブロモエタン (627 μL) の混合物を、100℃で16時間、そして140℃で6時間攪拌した。追加量の 1-(2-ブロモエトキシ)-2-ブロモエタン (627 μL) を加え、攪拌を160℃で6時間続けた。得られた混合物を濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して (シリカ、CHCl₃/MeOH)、標題化合物を得た。[MH]⁺ = 207。

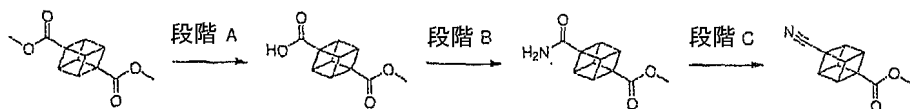
【1 1 1 3】

(準備実施例 842)

【1 1 1 4】

【化 3 1 1】

30



【1 1 1 5】

段階 A

市販のキュバン-1,4-ジカルボン酸ジメチルエステル (1.65 g) および KOH (300 mg) の MeOH/H₂O (10:1, 11 mL) 中混合物を、終夜加熱還流し、冷却して室温とし、濃縮し、EtOAc で希釈し、1N NaOH 水溶液で抽出した (10 mL で 2 回)。合わせた水相を 2N HCl 水溶液で pH 1 から 2 に調節し、EtOAc で抽出した (25 mL で 4 回)。合わせた濁った有機相を波形のフィルターで濾過し、飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、脱水し (MgSO₄)、濾過し、濃縮して、標題化合物を無色固体として得た (500 mg, 32%)。[MH]⁺ = 207。

40

【1 1 1 6】

段階 B

上記段階 A からの標題化合物 (490 mg) および NEt₃ (400 μL) の THF (20 mL) 溶液を冷却し (-40℃)、それにクロルギ酸エチル (240 μL) をゆっくり加えた。混合物を昇温させて -25℃ とし、この温度で 1 時間攪拌した。0.5N NH₃ の 1,4-ジオキサン溶液 (5.5 mL) を加え、混合物を -20℃ で 30 分間攪拌した。冷却浴を外し、攪拌を 15 分間続けた。混合物を濃縮し、H₂O (10 mL) で希

50

釈し、 CH_2Cl_2 で抽出した（20 mLで1回、10 mLで2回）。合わせた有機相を飽和 NaCl 水溶液（10 mL）で洗浄し、脱水し（ MgSO_4 ）、濾過し、濃縮して、標題化合物を得た（208 mg、42%）。 $[\text{MH}]^+ = 206$ 。

【1117】

段階 C

DMF（10 mL）を冷却して0から5℃（氷浴）とし、2 M オキサリルクロライドの CH_2Cl_2 溶液（650 μL ）を加え、次に上記段階 Bからの標題化合物（208 mg）のDMF（10 mL）溶液を加えた。得られた混合物を0から5℃（氷浴）で5時間攪拌し、EtOAcで希釈し、飽和 NaHCO_3 水溶液で洗浄し、脱水し（ MgSO_4 ）、濾過し、濃縮して、標題化合物を得た（140 mg、75%）。 $[\text{MH}]^+ = 188$ 。

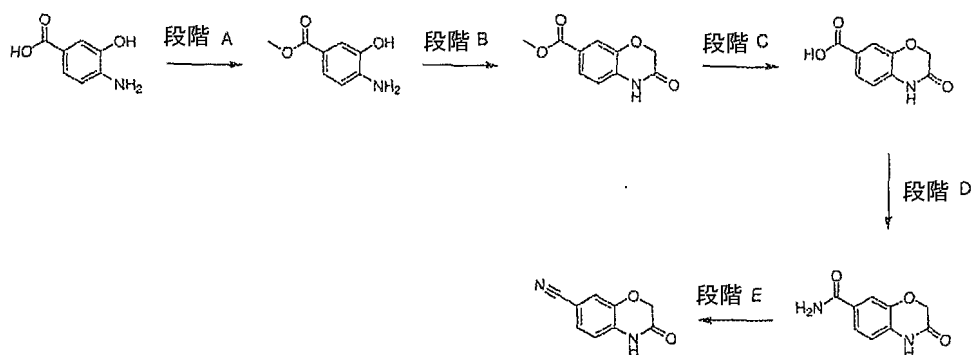
10

【1118】

（準備実施例 843）

【1119】

【化 312】



20

【1120】

段階 A

市販の4-アミノ-3-ヒドロキシ安息香酸（5 g）のMeOH（50 mL）懸濁液を氷冷（0から5℃）したものに、塩化チオニル（10.9 mL）を滴下した。氷浴を外し、混合物を室温で12時間攪拌してから、それを濃縮して、標題化合物を固体として得た（5.34 g、>99%）。 $[\text{MH}]^+ = 168$ 。

30

【1121】

段階 B

上記段階 Aからの標題化合物（5.34 g）および NaHCO_3 （10 g）のアセトン／ H_2O （1：1、120 mL）中混合物に、2-ブロモプロピオニルブロマイド（3 mL）をゆっくり加えた。得られた混合物を2時間加熱還流し、冷却し、25℃で終夜攪拌した。生成沈澱を濾過によって回収し、 H_2O で数回洗浄して、標題化合物を得た（3.6 g、50%）。 $[\text{MH}]^+ = 208$ 。

【1122】

段階 C

上記段階 Bからの標題化合物（3.55 g）のTHF／MeOH（2：1、120 mL）溶液に、1 M LiOH水溶液（50 mL）を加えた。得られた混合物を室温で24時間攪拌し、1 M HCl水溶液でpH 2に調節し、濃縮した。生成沈澱を濾過によって回収し、 H_2O で洗浄して、粗標題化合物を得て、それをそれ以上精製せずに用いた（3.0 g、90%）。 $[\text{MH}]^+ = 194$ 。

40

【1123】

段階 D

上記段階 Cからの標題化合物（1.00 g）のDMF（30 mL）溶液を氷冷し（0から5℃）、それに1, 1'-カルボニルジイミダゾール（1.44 g）を加えた。得られた溶液を0から5℃（氷浴）で50分間攪拌し、0.5 M NH_3 の1, 4-ジオキサ

50

ン溶液 (20 mL) を加え、氷浴を外し、混合物を室温で終夜攪拌した。生成沈澱を濾過によって回収し、 H_2O で洗浄し、真空乾燥して、標題化合物を得た (795 mg、80%)。[MH]⁺ = 193。

【1124】

段階 E

DMF (10 mL) を冷却して 0 から 5 °C (氷浴) とし、2 M オキサリルクロライドの CH_2Cl_2 溶液 (2.5 mL) を加え、次に上記段階 D からの標題化合物 (795 mg) の DMF (10 mL) 溶液を加えた。得られた混合物を 0 から 5 °C (氷浴) で 5 時間攪拌し、EtOAc で希釈し、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液で洗浄し、脱水し ($MgSO_4$)、濾過し、濃縮して、標題化合物を得た (140 mg、90%)。[MH]⁺ = 275。

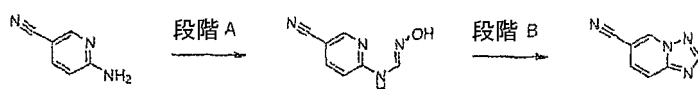
10

【1125】

(準備実施例 844)

【1126】

【化 313】



【1127】

20

段階 A

室温でジメチルホルムアミドジメチルアセタール (3.5 mL) を、市販の 2-アミノ-5-シアノピリジン (2.4 g) の $iPrOH$ (10 mL) 溶液に加えた。得られた混合物を 3 時間加熱還流し、冷却して 50 °C とした。ヒドロキシルアミン塩酸塩 (1.8 g) を加え、混合物を超音波下に 50 °C で 6 時間熟成させた。全ての揮発性分を蒸発させ、残ったものをクロマトグラフィー (シリカ、EtOAc / MeOH) によって精製して、標題化合物を得た (2.6 g、80%)。[MH]⁺ = 163。

【1128】

段階 B

上記段階 A からの標題化合物 (2.6 g) の 1,4-ジオキサン / DMF (1:1、60 mL) 溶液を氷冷し (0 から 5 °C)、それにトリフルオロ酢酸無水物 (2.5 mL) を、内部温度を 20 °C 以下に維持しながら 10 分間かけてゆっくり加えた。添加完了後、氷浴を外し、混合物を加熱して 90 °C とし 48 時間経過させた。混合物を冷却し、濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して (シリカ、EtOAc / MeOH)、標題化合物を得た (322 mg、11%)。[MH]⁺ = 145。

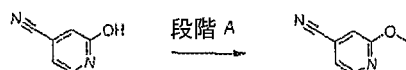
30

【1129】

(準備実施例 845)

【1130】

【化 314】



40

【1131】

段階 A

市販の 2-ヒドロキシ-イソニコチンニトリル (1.08 g) の THF / DMF (1:1、40 mL) 溶液を冷却し (-78 °C)、それに NaH (260 mg) を少量ずつ加えた。混合物を -25 °C で 2 時間攪拌し、再度冷却して -78 °C とした。ヨウ化メチル (680 μ L) を加え、冷却浴を外し、混合物を室温で終夜攪拌した。混合物を EtOAc で希釈し、10% $KHSO_4$ 水溶液 (10 mL) および飽和 $NaCl$ 水溶液 (20 mL) で洗浄し、脱水し ($MgSO_4$)、濾過し、濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して

50

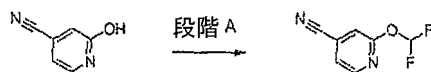
(シリカ、 CH_2Cl_2 ／アセトン)、標題化合物を得た(600mg、49%)。[MH]⁺ = 135。

【1132】

(準備実施例846)

【1133】

【化315】



10

【1134】

段階A

市販の2-ヒドロキシ-イソニコチンニトリル(230mg)および Cs_2CO_3 (650mg)の1,2-ジクロロエタン／DMA(10:1、11mL)懸濁液を冷却し(−78℃)、それに30分間にわたって市販のクロロジフルオロメタンを吹き込んだ。反応容器を密閉し、マイクロ波を用いて、クロロジフルオロメタン飽和混合物を150℃で5時間加熱した。次に、混合物を冷却して室温とし、 CHCl_3 (20mL)で希釈し、 H_2O (10mL)および飽和 NaCl 水溶液(20mL)で洗浄し、脱水し(MgSO_4)、濾過し、濃縮して、粗標題化合物を得た(200mg、55%)。[MH]⁺ = 171。

20

【1135】

(準備実施例847)

【1136】

【化316】



【1137】

段階A

市販の4-ブロモメチルー安息香酸メチルエステル(500mg)および KCN (354mg)のDMA(9mL)中混合物を60から70℃(油浴温度)で終夜攪拌し、濃縮し、 Et_2O (200mL)および H_2O (80mL)で希釈した。有機相を分離し、 H_2O で洗浄し(80mLで2回)、脱水し(MgSO_4)、濾過し、濃縮し、クロマトグラフィー(シリカ、シクロヘキサン／ EtOAc)によって精製して、標題化合物を得た(273mg、71%)。[MH]⁺ = 176。

30

【1138】

(準備実施例848から854)

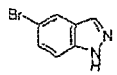
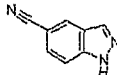
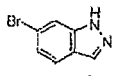
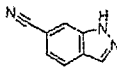
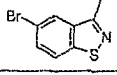
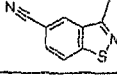
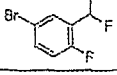
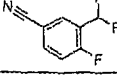
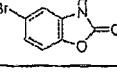
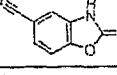
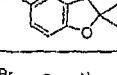
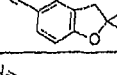
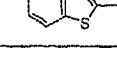
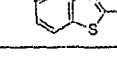
下記の表I-31に示した中間体を用いた以外は、準備実施例25で記載のものと同様の手順に従って、下記の化合物を製造した。

40

【1139】

【表 2 2】

表 I-3 1

準備実施例番号	中間体	生成物	収率
848			n.d. [MH] ⁺ = 144
849			[MH] ⁺ = 144
850			67% [MH] ⁺ = 175
851			n.d.
852			61% [MH] ⁺ = 161
853			n.d.
854			93% [MH] ⁺ = 175

【1 1 4 0】

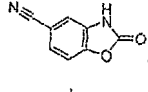
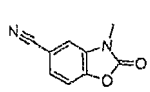
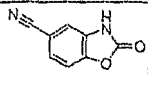
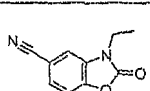
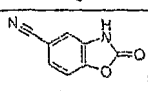
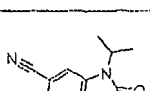
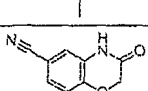
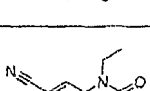
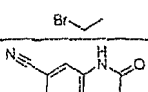
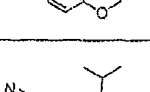
(準備実施例 8 5 5 から 8 5 9)

下記の表 I-3 2 に示した中間体を用いた以外は、準備実施例 3 7 で記載のものと同様の手順に従って、下記の化合物を製造した。

【1 1 4 1】

【表 2 3】

表 I-3 2

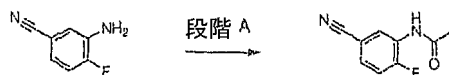
準備実施例番号	中間体、試薬	生成物	収率
855			99% [MH] ⁺ = 175
856			73% [MH] ⁺ = 189
857			22% [MH] ⁺ = 203
858			80% [MH] ⁺ = 203
859			n.d. [MH] ⁺ = 217

【1 1 4 2】

(準備実施例 8 6 0)

【1 1 4 3】

【化 3 1 7】



【1 1 4 4】

段階 A

準備実施例 8 4 0 段階 A からの標題化合物（1 0 0 m g）の無水酢酸（3 m L）溶液を室温で 2 時間攪拌し、濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して（シリカ、シクロヘキサン／E t O A c）、標題化合物を白色固体として得た（7 7 . 6 m g、6 0 %）。 $[MH]^+ = 179$ 。

10

【1 1 4 5】

（準備実施例 8 6 1）

【1 1 4 6】

【化 3 1 8】



【1 1 4 7】

段階 A

準備実施例 8 4 0 段階 A からの標題化合物（1 0 0 m g）のピリジン（2 m L）溶液を冷却し（0 から 5 °C）、それにメタンスルホニルクロライド（6 7 . 8 μ L）を加えた。得られた混合物を終夜攪拌しながら昇温させて室温とし、再度冷却して 0 から 5 °C（氷浴）とし、1 M H C l 水溶液中で中和し、H₂O で希釈し、E t O A c で抽出した。合わせた有機相を脱水し（M g S O₄）、濾過し、濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して（シリカ、シクロヘキサン／E t O A c）、標題化合物を無色固体として得た（4 7 . 4 m g、3 0 %）。 $[MH]^+ = 215$ 。

20

【1 1 4 8】

（準備実施例 8 6 2）

【1 1 4 9】

【化 3 1 9】



30

【1 1 5 0】

段階 A

モルホリノメチルポリスチレン（2 9 5 m g）の 1, 2-ジクロロエタン（1 m L）中混合物に、市販の 4-シアノベンゼン-1-スルホニルクロライド（5 0 m g）および市販の 2-アミノ-3-メチルー酪酸 t e r t -ブチルエステル塩酸塩（5 2 m g）を加えた。混合物を室温で終夜攪拌し、濾過し、濃縮して、標題化合物を淡黄色固体として得て、それをそれ以上精製せずに用いた（7 5 m g、9 0 %）。 $[MH]^+ = 339$ 。

40

【1 1 5 1】

（準備実施例 8 6 3 から 8 6 7）

下記の表 I-3 3 に示した酸および酸塩化物を用いた以外は、準備実施例 8 6 2 で記載のものと同様の手順に従って、下記の化合物を製造した。

【1 1 5 2】

【表 2 4】

表 1-33

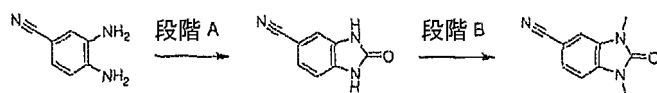
準備実施例番号	アミン、酸塩化物	生成物	収率
863			92% [MH] ⁺ = 339
864			86% [MH] ⁺ = 339
865			88% [MH] ⁺ = 339
866			88% [MH] ⁺ = 339
867			87% [MH] ⁺ = 339

【1153】

(準備実施例 868)

【1154】

【化 320】



【1155】

段階 A

市販の 3, 4-ジアミノベンズニトリル (1.02 g) を、準備実施例 213 段階 A に記載の方法と同様に処理して、標題化合物を褐色固体として得た (1.18 g、97%)。[MH]⁺ = 160。

【1156】

段階 B

上記段階 A からの標題化合物 (1.18 g) を、準備実施例 213 段階 B に記載の方法と同様に処理して、標題化合物をオフホワイト固体として得た (1.14 g、80%)。[MH]⁺ = 188。

【1157】

段階 C

上記段階 A からの標題化合物 (1.32 g) を、準備実施例 213 段階 C に記載の方法

10

20

30

40

50

と同様に処理して、標題化合物を白色固体として得た（496 mg、38%）。 $[MH]^+ = 395$ 。

【1158】

段階 D

上記段階 C からの標題化合物（1.32 g）を、準備実施例 213 段階 D に記載の方法と同様に処理して、標題化合物を白色結晶として得た（264 mg、>99%）。 $[M-C1]^+ = 165$ 。

【1159】

（準備実施例 869）

【1160】

【化 321】



【1161】

段階 A

準備実施例 29 からの標題化合物（1.10 g）の DMF（8 mL）溶液を氷冷し（0 から 5℃）、それに NaH（102 mg）およびヨウ化メチル（500 μL）を加えた。氷浴を外し、得られた混合物を室温で終夜攪拌し、濃縮し、H₂O で希釈し、EtOAc で抽出した。有機相を分離し、脱水し（MgSO₄）、濾過し、濃縮して、標題化合物を得た（1.02 g、88%）。 $[MH]^+ = 299$ 。

【1162】

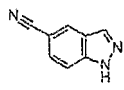
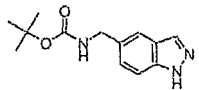
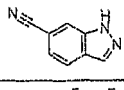
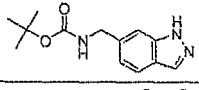
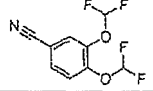
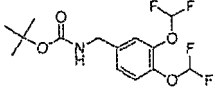
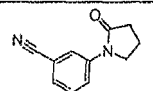
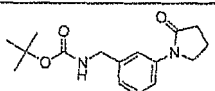
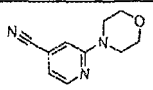
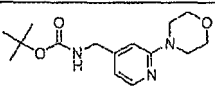
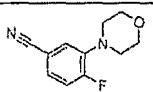
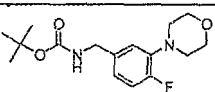
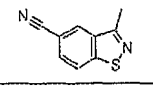
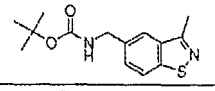
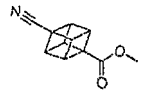
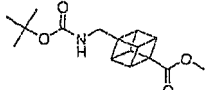
（準備実施例 870 から 901）

下記の表 I-34 に示したニトリルを用いた以外は、準備実施例 862 で記載のものと同様の手順に従って、下記の化合物を製造した。

【1163】

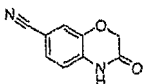
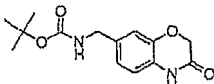
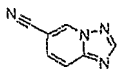
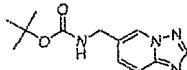
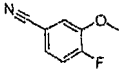
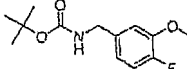
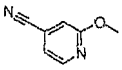
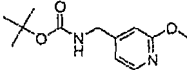
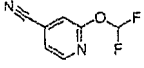
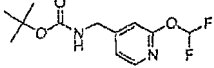
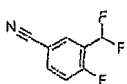
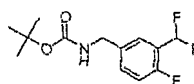
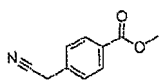
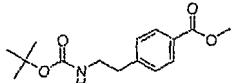
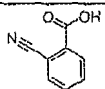
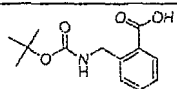
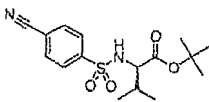
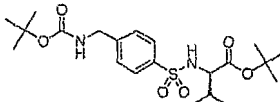
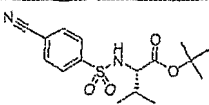
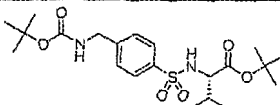
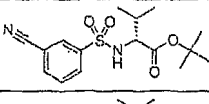
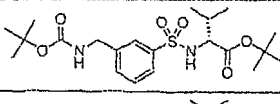
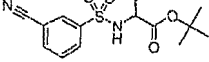
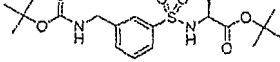
【表 25】

表 I-34

準備実施例番号	ニトリル	生成物	収率
870			69% (2段階で) [MH] ⁺ = 248
871			n.d. [MH] ⁺ = 248
872			25% [MNa] ⁺ = 362
873			66% [MNa] ⁺ = 313
874			n.d. [MH] ⁺ = 294
875			53% [MH] ⁺ = 311
876			42% [MH] ⁺ = 279
877			50% [MH] ⁺ = 292

10

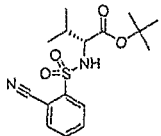
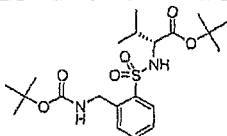
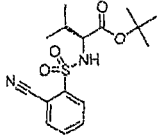
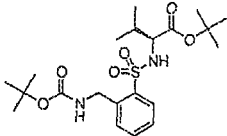
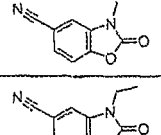
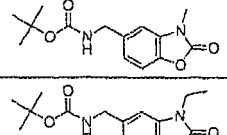
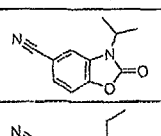
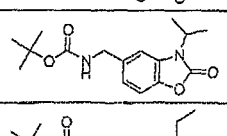
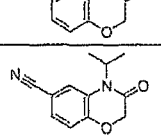
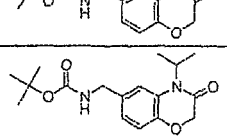
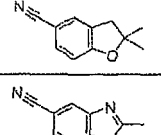
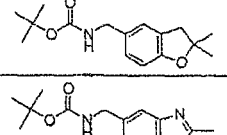
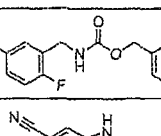
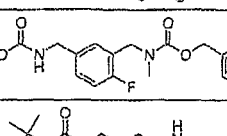
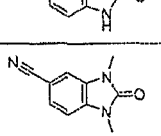
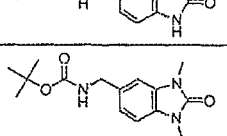
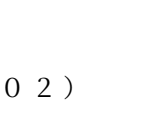
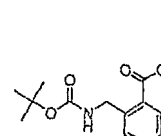
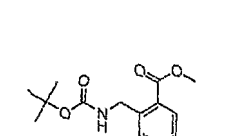
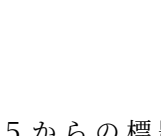
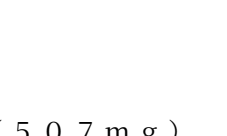
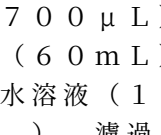
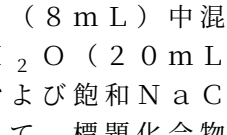
20

878			35% [MH] ⁺ = 301
879			50% [MH] ⁺ = 271
880			70% [MH] ⁺ = 278
881			n.d. [MNa] ⁺ = 261
882			n.d. [MNa] ⁺ = 297
883			50% (over 2 steps) [MNa] ⁺ = 298
884			40% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ = 7.96 (d, 2 H), 7.24 (d, 2 H), 4.98 (br s, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 3.30-3.40 (m, 2 H), 2.82 (t, 2 H), 1.40 (s, 9 H).
885			99% [MNa] ⁺ = 274
886			45% [MH] ⁺ = 443
887			62% [MH] ⁺ = 443
888			49% [MH] ⁺ = 443
889			68% [MH] ⁺ = 443

10

20

30

890			62% [MH] ⁺ = 443
891			64% [MH] ⁺ = 443
892			89% [MH] ⁺ = 279
893			52% [MH] ⁺ = 293
894			>99% [MH] ⁺ = 307
895			53% [MNa] ⁺ = 329
896			81% [MNa] ⁺ = 343
897			n.d. [MNa] ⁺ = 300
898			n.d. [MNa] ⁺ = 301
899			n.d. [MNa] ⁺ = 425
900			8% [MNa] ⁺ = 286
901			80% [MNa] ⁺ = 314

10

20

30

【1164】

(準備実施例902)

【1165】

【化322】



40

【1166】

段階A

準備実施例885からの標題化合物 (507 mg)、ⁱPrNEt (6.5 mL) およびヨウ化メチル (700 μL) のDMF (8 mL) 中混合物を室温で週末の間攪拌し、濃縮し、EtOAc (60 mL) およびH₂O (20 mL) で希釈した。有機相を分離し、0.1 M HCl 水溶液 (15 mL) および飽和NaCl 水溶液 (15 mL) で洗浄し、脱水し (MgSO₄)、濾過し、濃縮して、標題化合物を得た (430 mg、80%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ = 7.95 (d、1H)、7.45–7.49 (m、2H)、7.29–7.37 (m、1H)、5.55 (br s、1H)、4.49 (d、2H)

50

、3.90 (s、3H)、1.40 (s、9H)。

【1167】

(準備実施例903)

【1168】

【化323】



10

【1169】

段階A

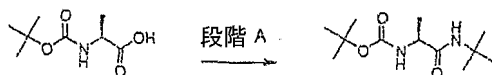
市販のN-(tert-ブトキシカルボニル)-L-メチオニン(2.50g)、tert-ブチルアミン(1.06mL)、EDCI(2.02g)、HOBT(1.99g)および $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (7.62mL)の CH_2Cl_2 (100mL)中混合物を、室温で終夜攪拌し、 H_2O で希釈した。水相を分離し、 CH_2Cl_2 で抽出した(2回)。合わせた有機相を飽和 NaHCO_3 水溶液および1M HCl 水溶液で洗浄し、脱水し(MgSO_4)、濾過し、濃縮して、標題化合物を無色固体として得た(2.89g、95%)。[MH] $^+ = 305$ 。

【1170】

(準備実施例904)

【1171】

【化324】



20

【1172】

段階A

市販のN-(tert-ブトキシカルボニル)-L-アラニン(1.00g)を、準備実施例903段階Aに記載の方法と同様に処理して、標題化合物を白色固体として得た(1.38g、>99%)。[MNa] $^+ = 267$ 。

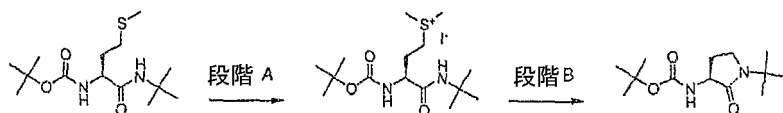
30

【1173】

準備実施例905

【1174】

【化325】



40

【1175】

段階A

準備実施例903段階Aからの標題化合物(1.89g)のヨウ化メチル(10mL)溶液を室温で終夜攪拌し、濃縮して、標題化合物を黄色固体として得た(2.67g、97%)。[M-S(CH₃)₂I] $^+ = 257$ 。

【1176】

段階B

アルゴン雰囲気下にて、上記段階Aからの標題化合物(1.85g)のDMF(25mL)溶液を氷冷し(0から5℃)、それにNaH(166mg、鉱油中60%品)を一気に加えた。得られた混合物を0から5℃(氷浴)で15分間、室温で2時間攪拌し、 H_2

50

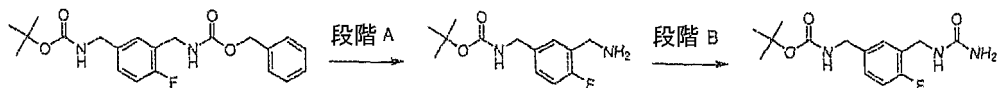
O および飽和 NH_4Cl 水溶液で希釈し、 EtOAc で抽出した (3 回)。合わせた有機相を H_2O および飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、脱水し (MgSO_4)、濾過し、濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して (シリカ、シクロヘキサン/ EtOAc)、標題化合物を無色油状物として得た (800 mg、75%)。[MNa]⁺ = 279。

【 1 1 7 7 】

(準備實施例 906)

【 1 1 7 8 】

【化 3 2 6】



【 1 1 7 9 】

段階 A

準備実施例 79 からの標題化合物 (2.50 g) を、準備実施例 96 段階 A に記載の方法と同様に処理して、標題化合物を油状物として得た (1.63 g、>99%)。[MNa]⁺ = 277。

【 1 1 8 0 】

段階 B

上記段階 A からの標題化合物（1.63 g）を、準備実施例 97 段階 A に記載の方法と同様に処理して、標題化合物を白色固体として得た（1.43 g、68%）。 $[\text{MNa}]^+ = 320$ 。

【 1 1 8 1 】

(準備實施例 907)

【 1 1 8 2 】

【化 3 2 7】



【 1 1 8 3 】

段階 A

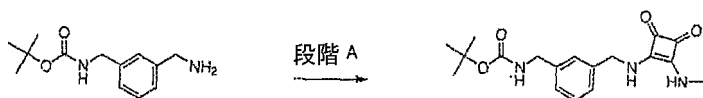
市販の(3-アミノベンジル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(400mg)のピリジン(5mL)溶液を氷冷し(0から5℃)、それにメタンスルホンクロライド(170μL)を加えてから、終夜で攪拌混合物を昇温させて室温とした。得られた混合物を冷却して0から5℃(氷浴)とし、1M HCl水溶液で注意深く中和し、H₂Oで希釈し、CH₂Cl₂で抽出した。有機相をH₂Oおよび飽和水溶液NaClで洗浄し、脱水し(MgSO₄)、濾過し、濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して(シリカ、シクロヘキサン/EtOAc)、標題化合物を無色結晶として得た(407mg、75%)。[MNa]⁺ = 323。

【 1 1 8 4 】

(準備實施例 908)

【 1 1 8 5 】

【化 3 2 8】



【 1 1 8 6 】

段階 A

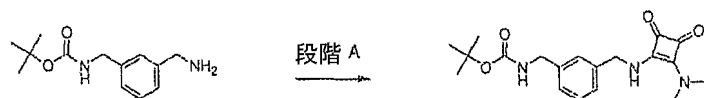
3, 4-ジエトキシ-3-シクロブテン-1, 2-ジオン (790 μ L) の MeOH (20 mL) 溶液に、市販の (3-アミノメチル-ベンジル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (840 mg) を加えた。混合物を2時間攪拌し、30%メチルアミン水溶液 (30 mL) を加え、攪拌を2時間続けた。生成沈澱を濾過によって回収して、標題化合物を白色固体として得た (1.17 g、95%)。[MNa]⁺ = 368。

【1187】

(準備実施例909)

【1188】

【化329】



10

【1189】

段階 A

30%水溶液メチルアミンに代えて2MジメチルアミンのTHF溶液を用いた以外は、準備実施例907段階Aに記載の方法と同様にして、市販の (3-アミノメチル-ベンジル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (139 g) を処理して、標題化合物を黒色針状物として得た (632 mg、88%)。[MNa]⁺ = 382。

【1190】

20

(準備実施例910から911)

下記の表 I-35 に示した酸を用いた以外は、準備実施例7段階Cで記載のものと同様の手順に従って、下記の化合物を製造した。

【1191】

【表26】

表 I-35

準備実施例番号	酸	生成物	収率
910			>99% [MH] ⁺ = 308
911			35% [MNa] ⁺ = 356

30

【1192】

(準備実施例912)

【1193】

【化330】



40

【1194】

段階 A

準備実施例39段階Cからの標題化合物 (500 mg) を、準備実施例17段階Aに記載の方法と同様に処理して、標題化合物を得た (460 mg、60%)。[MNa]⁺ = 306。

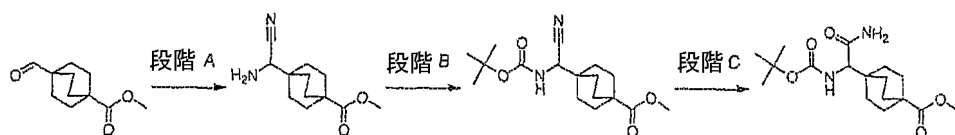
【1195】

(準備実施例913)

50

【1196】

【化331】



【1197】

段階 A

準備実施例 805 段階 B からの標題化合物 (339 mg)、30% NH_4OH 水溶液 (240 μL) および KCN (124 mg) の $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (2:1、15 mL) 溶液に、 NH_4Cl (104 mg) を加えた。得られた混合物を 70℃ で終夜攪拌し、 H_2O で希釈し、 EtOAc で抽出した (2 回)。合わせた有機相を飽和 NaHCO_3 水溶液および飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、脱水し (MgSO_4)、濾過し、濃縮して、粗標題化合物を得た (330 mg、86%)。[MH]⁺ = 223。

10

【1198】

段階 B

上記段階 A からの標題化合物 (330 mg) の THF (30 mL) 溶液に、ジ-tert-ブチルジカーボネート (487 mg) および NaHCO_3 (249 mg) をその順に加えた。得られた混合物を室温で終夜攪拌し、濃縮し、 EtOAc で希釈し、飽和 NH_4Cl 水溶液および飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、脱水し (MgSO_4)、濾過し、濃縮して、標題化合物を得た (385 mg、85%)。[MNa]⁺ = 345。

20

【1199】

段階 C

上記段階 B からの標題化合物 (385 mg) の $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (2:1、15 mL) 溶液に、過ホウ素酸ナトリウム・4水和物 (552 mg) を加えた。得られた混合物を 50℃ で終夜攪拌し、濃縮し、 EtOAc および飽和 NH_4Cl 水溶液で希釈した。有機相を分離し、 H_2O および飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、脱水し (MgSO_4)、濾過し、濃縮して、標題化合物を得た (393 mg、97%)。[MNa]⁺ = 363。

30

【1200】

(準備実施例 914 から 946)

下記の表 I-36 に示した保護アミンを用いた以外は、準備実施例 133 で記載のものと同様の手順に従って、下記の化合物を製造した。

【1201】

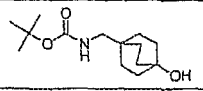
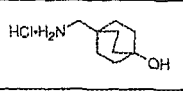
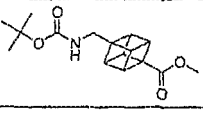
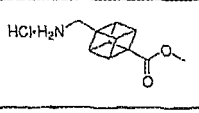
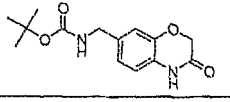
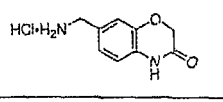
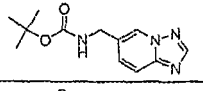
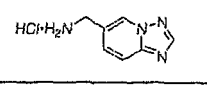
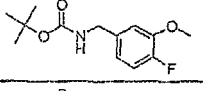
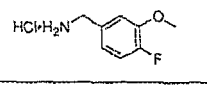
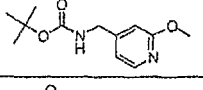
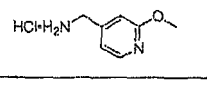
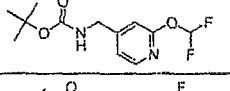
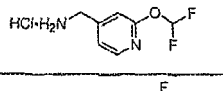
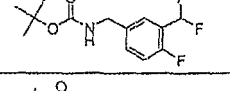
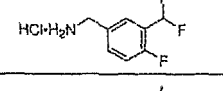
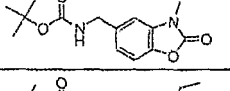
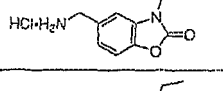
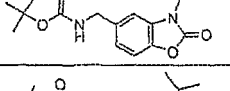
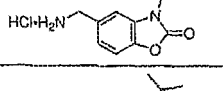
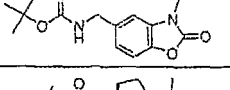
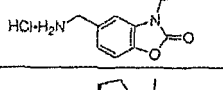
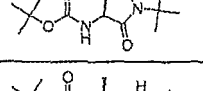
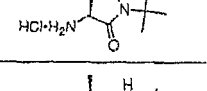
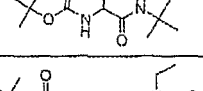
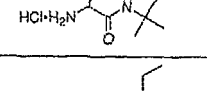
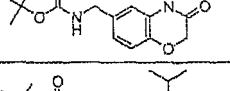
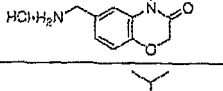
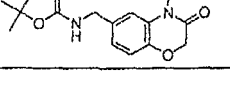
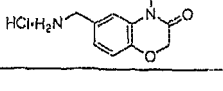
【表 27】

表 1-36

準備実施例番号	保護アミン	生成物	収率
914			>99% [M-Cl] ⁺ = 148
915			>99% (3段階で) [M-Cl] ⁺ = 148
916			>99% [M-Cl] ⁺ = 240
917			>99% [M-Cl] ⁺ = 191
918			>99% [M-HCl] ₂ ⁺ = 194
919			>99% [M-Cl] ⁺ = 211
920			>99% [M-NH ₃ Cl] ⁺ = 162
921			>99% [M-Cl] ⁺ = 158

10

20

922			>99% [M-Cl] ⁺ = 156
923			99% [M-Cl] ⁺ = 192
924			99% [M-Cl] ⁺ = 179
925			99% [M-Cl] ⁺ = 149
926			>99% [M-Cl] ⁺ = 156
927			n.d. [M-Cl] ⁺ = 139
928			n.d. [M-Cl] ⁺ = 175
929			95% [M-Cl] ⁺ = 176
930			>99% [M-NH ₃ Cl] ⁺ = 162
931			>99% [M-NH ₃ Cl] ⁺ = 176
932			>99% [M-NH ₃ Cl] ⁺ = 190
933			>99% [M-Cl] ⁺ = 157
934			>99% [M-Cl] ⁺ = 145
935			>99% [M-Cl] ⁺ = 207
936			>99% [M-Cl] ⁺ = 221

10

20

30

937			>99% [M-Cl] ⁺ = 184
938			>99% [M-Cl] ⁺ = 241
939			57% (over 3 steps) [M-NH ₃ Cl] ⁺ = 161
940			37% (over 2 steps) [M-NH ₃ Cl] ⁺ = 162
941			>99% [M-Cl] ⁺ = 198
942			>99% [M-NH ₃ Cl] ⁺ = 184
943			>99% [M-Cl] ⁺ = 164
944			>99% [M-Cl] ⁺ = 192
945			>99% [M-Cl] ⁺ = 246
946			88% [M-Cl] ⁺ = 260

10

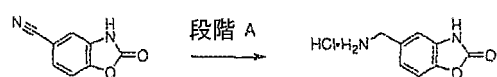
20

【1202】

(準備実施例947)

【1203】

【化332】



30

【1204】

段階A

準備実施例852からの標題化合物 (127mg)、Pd/C (10重量%、93mg) および50% AcOH (1mL) 水溶液の EtOH (5mL) 中混合物を、大気圧で終夜水素化し、濾過し、濃縮した。残留したものを、4M HClの1,4-ジオキサン溶液 (3mL) で希釈し、室温で1時間攪拌し、濃縮して、標題化合物を白色固体として得た (148mg、93%)。[M-NH₃Cl]⁺ = 148。

40

【1205】

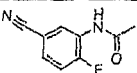
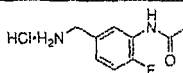
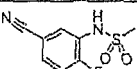
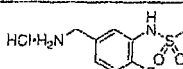
(準備実施例948から949)

下記の表I-37に示したニトリルを用いた以外は、準備実施例947で記載のものと同様の手順に従って、下記の化合物を製造した。

【1206】

【表 28】

表 I-37

準備実施例番号	ニトリル	生成物	収率
948			>99% [M-NH ₃ Cl] ⁺ = 156
949			27% [M-NH ₃ Cl] ⁺ = 202

10

【1207】

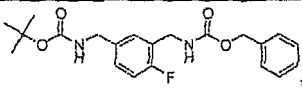
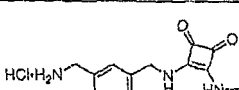
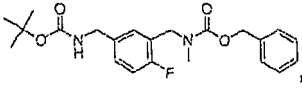
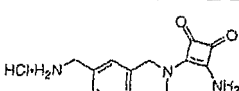
(準備実施例 950 から 951)

準備実施例 95 段階 A からの標題化合物および NH₃ に代えて下記の表 I-38 に示した中間体およびアミンを用いた以外は、準備実施例 214 で記載のものと同様の手順に従って、下記の化合物を製造した。

【1208】

【表 29】

表 I-38

準備実施例番号	中間体、アミン	生成物	収率
950	 40% aqueous MeNH ₂		n.d. [M-Cl] ⁺ = 264
951	 28% aqueous NH ₃		50% (3 段階で) [M-Cl] ⁺ = 264

20

【1209】

(準備実施例 952)

30

【1210】

【化 333】



【1211】

段階 A

市販の 4-アミノメチルー安息香酸メチルエステル塩酸塩 (500 mg) を、33% NH₃ の H₂O 溶液 (50 mL) に溶かし、密閉圧力管中にて 90℃ で 20 時間加熱した。冷却して室温とし、濃縮することで、標題化合物を得た。[M-Cl]⁺ = 251。

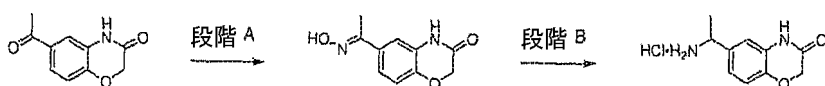
40

【1212】

(準備実施例 953)

【1213】

【化 334】



【1214】

50

段階 A

市販の 6-アセチル-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン (2.36 g) を、準備実施例 217 段階 A に記載の方法と同様に処理して、標題化合物を無色綿毛状針状物として得た (2.19 g、86%)。[MH]⁺ = 207。

【1215】

段階 B

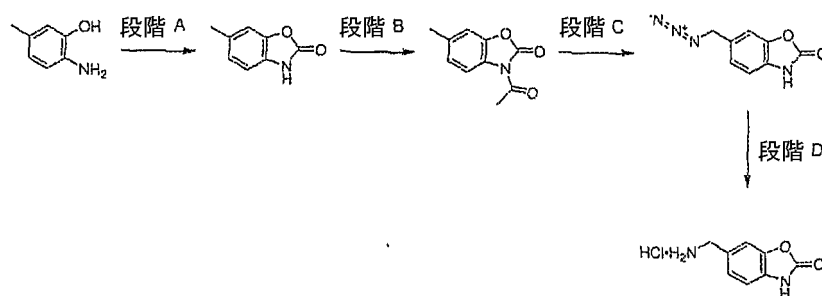
上記段階 B からの標題化合物 (888 mg) を、準備実施例 217 段階 B に記載の方法と同様に処理して、標題化合物を無色固体として得た (163 mg、32%)。[MH]⁺ = 193。

【1216】

(準備実施例 954)

【1217】

【化335】



【1218】

段階 A

市販の 2-ヒドロキシ-4-メチルアニリン (4.64 g) を、準備実施例 213 段階 A に記載の方法と同様に処理して、標題化合物を黒色針状物として得た (5.00 g、89%)。

【1219】

段階 B

上記段階 A からの標題化合物 (1.03 g) の酢酸無水物 (20 mL) 中混合物を、加熱して 80 °C として 2 時間経過させ、濃縮し、トルエンで希釈し (2 回)、濃縮し (2 回)、真空乾燥して、標題化合物を褐色結晶として得た (1.32 g、>99%)。

【1220】

段階 C

上記段階 A からの標題化合物 (1.32 g) を、準備実施例 233 段階 C に記載の方法と同様に処理して、標題化合物を白色固体として得た (496 mg、38%)。[MH]⁺ = 191。

【1221】

段階 D

上記段階 C からの標題化合物 (1.32 g) を、準備実施例 213 段階 D に記載の方法と同様に処理して、標題化合物を白色結晶として得た (264 mg、>99%)。[M-C1]⁺ = 165。

【1222】

(準備実施例 955)

【1223】

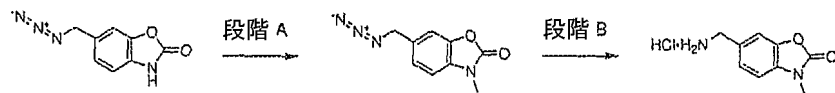
10

20

30

40

【化 3 3 6】



【1 2 2 4】

段階 A

準備実施例 9 5 4 段階 C からの標題化合物 (2 4 0 m g) を、準備実施例 2 1 3 段階 B に記載の方法と同様に処理して、標題化合物を白色固体として得た (2 4 3 m g、9 4 %)。[MH]⁺ = 2 0 5。 10

【1 2 2 5】

段階 B

上記段階 A からの標題化合物 (2 4 3 m g) を、準備実施例 2 1 3 段階 D に記載の方法と同様に処理して、標題化合物を白色固体として得た (1 3 8 m g、4 4 %)。[M-C 1]⁺ = 1 7 9。

【1 2 2 6】

(準備実施例 9 5 6 から 9 5 7)

下記の表 I - 3 9 に示した保護アミンを用いた以外は、準備実施例 2 0 8 で記載のものと同様の手順に従って、下記の化合物を製造した。 20

【1 2 2 7】

【表 3 0】

表 I - 3 9

準備実施例番号	保護アミン	生成物	収率
956			>99% [M-TFA] ⁺ = 180
957			>99% [M-TFA] ⁺ = 164

【1 2 2 8】

(準備実施例 9 5 8 から 9 6 5)

下記の表 I - 4 0 に示した保護アミンを用いた以外は、準備実施例 7 段階 D で記載のものと同様の手順に従って、下記の化合物を製造した。

【1 2 2 9】

【表 3 1】

表 1-40

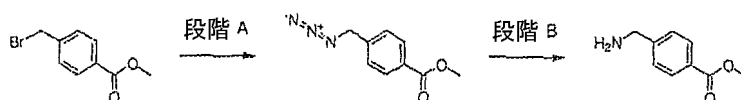
準備実施例番号	保護アミン	生成物	収率
958			58% [MH] ⁺ = 208
959			20% [M-NH ₂] ⁺ = 217
960			84% [MH] ⁺ = 343
961			63% [MH] ⁺ = 343
962			55% [MH] ⁺ = 343
963			51% [MH] ⁺ = 343
964			50% [MH] ⁺ = 343
965			50% [MH] ⁺ = 343

【1230】

(準備実施例 966)

【1231】

【化337】



【1232】

段階 A

市販の4-ブロモメチル安息香酸メチルエステル (500 mg) および NaN₃ (666 mg) の DMA (9 mL) 中混合物を、60 から 70 °C (油浴の温度) で終夜攪拌し、濃縮し、Et₂O (200 mL) および H₂O (80 mL) で希釈した。有機相を分離し、H₂O で洗浄し (80 mL で 2 回)、脱水し (MgSO₄)、濾過し、濃縮して、標題化合物を得た (375 mg、90%)。¹H-NMR (CDCl₃) δ = 8.03 (d、2H)、7.39 (d、2H)、4.40 (s、2H)、3.90 (s、3H)。

【1233】

段階 B

上記段階 A からの標題化合物 (375 mg) および Pd/C (10 重量%、150 mg) の MeOH (100 mL) 中混合物を大気圧で 1 時間水素化し、濾過し、濃縮して、標題化合物を得た (291 mg、90%)。[MH]⁺ = 166。

【1234】

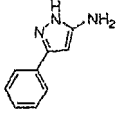
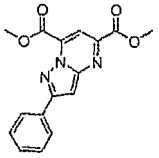
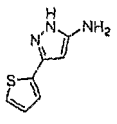
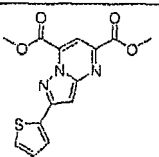
(準備実施例967から968)

2-アミノピラゾールに代えて下記の表I-41に示したアミノピラゾールを用いた以外、準備実施例245段階Bに記載のものと同様の手順に従って、下記の化合物を製造した。

【1235】

【表32】

表I-41

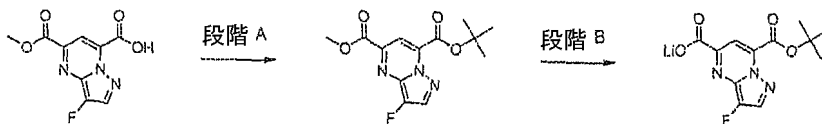
準備実施例番号	アミノピラゾール	生成物	収率
967			6% [MH] ⁺ = 312
968			13% [MH] ⁺ = 318

【1236】

(準備実施例969)

【1237】

【化338】



【1238】

段階A

準備実施例262からの標題化合物(100mg)、ジ-tert-ブチルジカーボネート(182mg)およびDMAP(15mg)のTHF(2mL)中混合物を、室温で3時間攪拌し、濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して(シリカ、ヘキサン/EtOAc)、標題化合物を黄色固体として得た(84mg、68%)。[MNa]⁺ = 318。

【1239】

段階B

段階Aからの標題化合物(77mg)のTHF/MeOH(1:1、2mL)溶液に、1M LiOH水溶液(340μL)を加えた。得られた混合物を室温で2時間攪拌し、濃縮して粗標題化合物を得て、それをそれ以上精製せずに用いた(85mg)。[(M-Li)HNa]⁺ = 304。

【1240】

(準備実施例970)

【1241】

【化339】



10

20

30

40

50

【1242】

段階 A

準備実施例262からの標題化合物（50mg）を、準備実施例969段階Bに記載の方法と同様に処理して、標題化合物を得た。[M-]⁻ = 224。

【1243】

(準備実施例971)

【1244】

【化340】



10

【1245】

段階 A

準備実施例278段階Aからの標題化合物（462mg）のCHCl₃（5mL）溶液に、N-ヨードコハク酸イミド（277mg）を加えた。得られた混合物を16時間加熱還流し、濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して（シリカ、ヘキサン/EtOAc）、標題化合物を得た（587mg、>99%）。[MNa]⁺ = 599。

【1246】

(準備実施例972)

20

【1247】

【化341】



【1248】

段階 A

準備実施例971段階Aからの標題化合物（520mg）、Pd(OAc)₂（20mg）、dppf（200mg）およびKOAc（354mg）を、脱水DMSO（5.4mL）に溶かし、一酸化炭素雰囲気下に1気圧で60℃にて16時間攪拌した。混合物をEtOAcで希釈し、1N HCl水溶液および飽和NaCl水溶液の順で洗浄し、脱水し（MgSO₄）、濾過し、濃縮した。クロマトグラフィー（シリカ、CH₂Cl₂/MeOH）による精製によって、標題化合物を黄色固体として得た（391mg、88%）。[M-H]⁻ = 588。

30

【1249】

(準備実施例973)

【1250】

【化342】

40



【1251】

段階 A

準備実施例288からの標題化合物（210mg）のCHCl₃（5mL）溶液に、N-ヨードコハク酸イミド（167mg）を加えた。得られた混合物を70℃で1時間攪拌し、シリカに吸着させ、クロマトグラフィーによって精製して（シリカ、ヘキサン/Et

50

OAc)、標題化合物を得た(365mg、97%)。[MH]⁺ = 473。

【1252】

(準備実施例974)

【1253】

【化343】



10

【1254】

段階A

準備実施例973段階Aからの標題化合物(95mg)、Pd(OAc)₂(4.5mg)、dppf(45mg)およびKOAc(79mg)を脱水DMSO(1.5mL)に溶かし、60℃で一酸化炭素雰囲気下に1気圧で4時間攪拌した。混合物をEtOAcで希釈し、1N HCl水溶液(2回)および飽和NaCl水溶液の順で洗浄し、脱水し(MgSO₄)、濾過し、濃縮して、粗標題化合物を得て、それをそれ以上精製せずに用いた(92mg)。[MH]⁺ = 391。

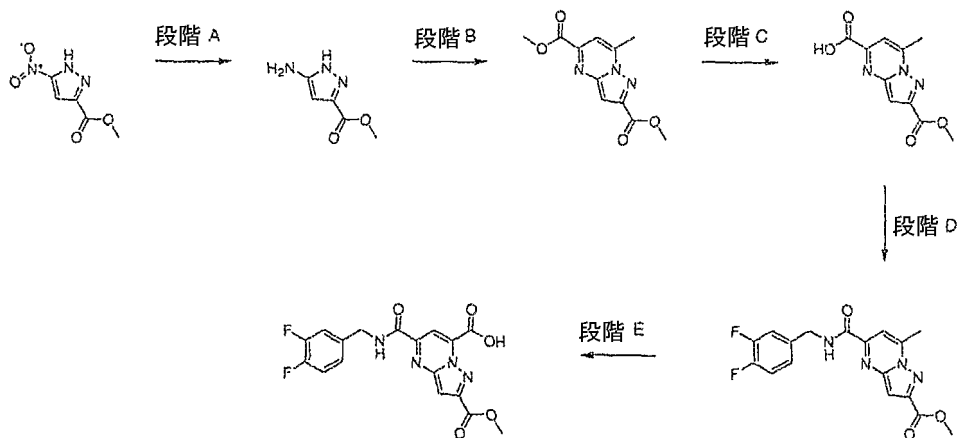
【1255】

(準備実施例975)

20

【1256】

【化344】



30

【1257】

段階A

市販の5-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル(1.45g)およびPd/C(10重量%、106mg)のMeOH(25mL)中混合物を、0.17MPa(25psi)で2時間水素化し、セライト(登録商標)で濾過し、濃縮して、標題化合物を得た(1.25g、88%)。[MH]⁺ = 142。

40

【1258】

段階B

上記段階Aからの標題化合物(325mg)およびアセトピルビン酸メチル(330mg)のMeOH(10mL)中混合物を、2時間加熱還流し、冷却して室温とした。生成沈澱を濾過によって回収し、乾燥させて、標題化合物を白色固体として得た(356mg、62%)。[MH]⁺ = 250。

【1259】

段階C

上記段階Bからの標題化合物(229mg)の1,4-ジオキサン/MeOH(5:1

50

、12 mL) 溶液に、1 M NaOH 水溶液 (1 mL) を加えた。得られた混合物を室温で終夜攪拌し、酸性とした。生成沈澱を濾過によって回収して、粗標題化合物を白色固体として得た (177 mg、38%)。[MH]⁺ = 236。

【1260】

段階 D

上記段階 C からの標題化合物 (172 mg) を、準備実施例 280 段階 A に記載の方法と同様に処理して、標題化合物を得た (171 mg、65%)。[MH]⁺ = 361。

【1261】

段階 E

上記段階 D からの標題化合物 (152 mg) を、準備実施例 274 段階 D に記載の方法と同様に処理して、標題化合物を得た。[MH]⁺ = 391。

10

【1262】

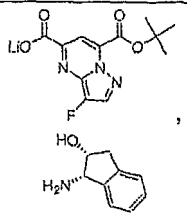
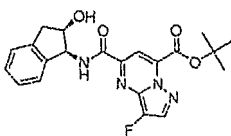
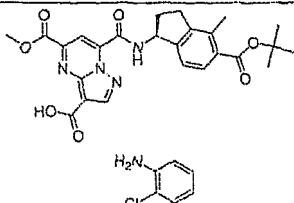
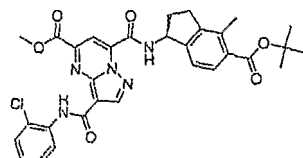
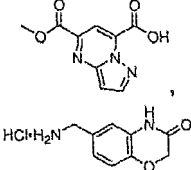
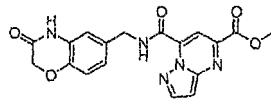
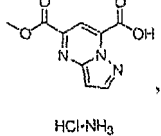
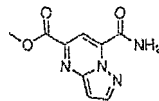
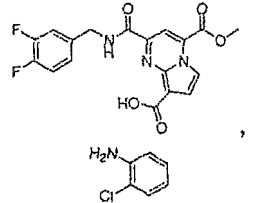
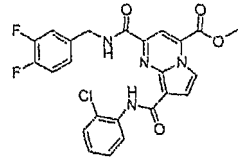
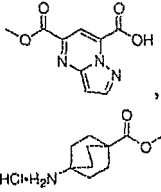
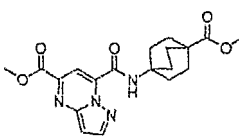
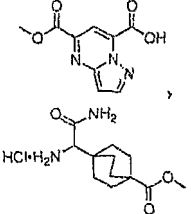
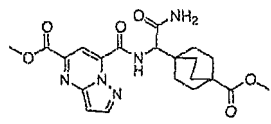
(準備実施例 976 から 982)

下記の表 I-42 に示した酸およびアミンを用いた以外は、準備実施例 279 (方法 A)、280 (方法 B)、281 (方法 C)、278 (方法 D) または 282 (方法 E) で記載のものと同様の手順に従って、下記の化合物を製造した。

【1263】

【表 3 3】

表 I-4 2

準備実施例番号	酸、アミン	生成物	方法、収率
976			E, 68% [MNa] ⁺ = 435
977			E, 67% [M-H] ⁻ = 602
978			E, 95% [MH] ⁺ = 382
979			E, 84% [MH] ⁺ = 221
980			B, 42% (2段階で) [M-H] ⁻ = 500
981			A, n.d. [MH] ⁺ = 387
982			A, n.d. [MH] ⁺ = 444

【1 2 6 4】

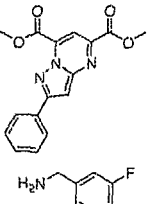
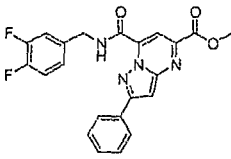
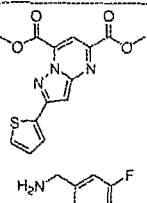
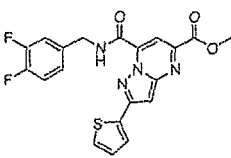
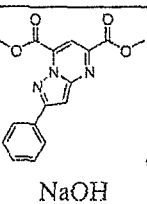
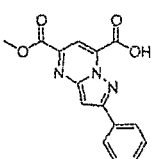
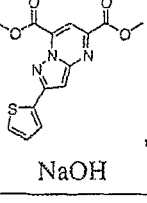
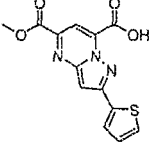
(準備実施例 983 から 986)

下記の表 I-4 3 に示したエステルおよび求核剤を用いた以外は、準備実施例 328 段階 A で記載のものと同様の手順に従って、下記の化合物を製造した。

【1 2 6 5】

【表 3 4】

表 I - 4 3

準備実施例番号	エステル、求核剤	生成物	方法
983			39% [MH] ⁺ = 423
984			32% [MH] ⁺ = 429
985			80% [MH] ⁺ = 298
986			94% [MH] ⁺ = 304

10

20

【1 2 6 6】

(準備実施例 987 から 993)

30

下記の表 I - 4 4 に示したエステルを用いた以外は、準備実施例 331 (方法 A)、332 (方法 B) または 333 (方法 C) で記載のものと同様の手順に従って、下記の化合物を製造した。

【1 2 6 7】

【表 3 5】

表 I - 4 4

準備実施例番号	エステル	生成物	方法、収率
987			A, >99% [MH] ⁺ = 207
988			B, n.d. [MH] ⁺ = 376
989			B, 99% [MH] ⁺ = 486
990			C, 70% [MH] ⁺ = 409
991			C, 67% [MH] ⁺ = 415
992			A, n.d. [MH] ⁺ = 373
993			A, n.d. [MH] ⁺ = 430

【 1 2 6 8 】

(準備實施例 994)

【 1 2 6 9 】

【化 3 4 5】



【 1 2 7 0 】

段階 A

準備実施例 976 からの標題化合物を、準備実施例 373 に記載の方法と同様に処理して、標題化合物を得た (>99%)。[MH]⁺ = 357。

【 1 2 7 1 】

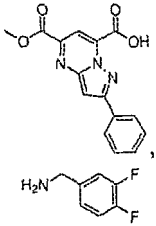
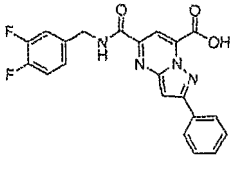
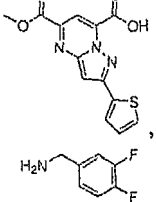
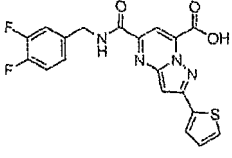
(準備実施例 995 から 996)

下記の表 I - 4 5 に示したエステルおよびアミンを用いた以外は、準備実施例 3 2 4 段階 A で記載のものと同様の手順に従って、下記の化合物を製造した。

【 1 2 7 2 】

【表 3 6】

表 1-45

準備実施例番号	エステル、アミン	生成物	収率
995			74% [MH] ⁺ = 409
996			87% [MH] ⁺ = 415

【1273】

(準備実施例 997)

【1274】

【化 346】



【1275】

段階 A

準備実施例 339 からの標題化合物 (50 mg) および HSO₃Cl (500 μL) の混合物を 90 °C で 1 時間攪拌し、冷却し、氷 (5 g) 上に注意深く注いだ。生成沈澱を濾過によって回収し、真空乾燥し、予め混合しておいた塩化アセチル (100 μL) の MeOH (1 mL) 溶液に加えた。得られた混合物を 40 °C で 1 時間攪拌し、濃縮して、標題化合物を得た (42 mg、65%)。[M-H]⁻ = 425。

【1276】

(準備実施例 998)

【1277】

【化 347】



【1278】

段階 A

準備実施例 339 からの標題化合物 (168 mg) および HSO₃Cl (2 mL) の混合物を 90 °C で 2 時間攪拌し、冷却し、注意深く氷 (15 g) 上に注いだ。生成沈澱を濾過によって回収し、真空乾燥し、市販の 2-クロロアニリン (100 μL) の CHCl₃ (5 mL) 溶液に加えた。得られた混合物を 70 °C で 18 時間攪拌し、濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して (シリカ)、標題化合物を含む残留物 (9 mg) を得た。[

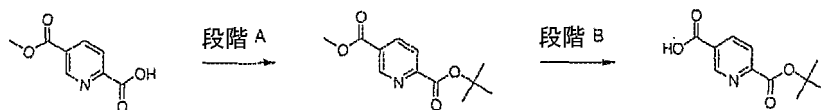
$M-H]^{-} = 519$ 。

【1279】

(準備実施例999)

【1280】

【化348】



10

【1281】

段階A

100℃で、市販のピリジン-2,5-ジカルボン酸5-メチルエステル(1.36g)の脱水トルエン(10mL)溶液に、N,N-ジメチルホルムアミド・ジ-tert-ブチルアセタール(3.6mL)を加えた。混合物を100℃で3時間攪拌し、冷却して室温とし、濃縮し、EtOAc(20mL)で希釈し、水(20mL)および飽和NaCl水溶液(10mL)で洗浄し、脱水し(MgSO₄)、濾過し、濃縮して、粗標題化合物を得た(726mg、40%)。[MH]⁺ = 238。

【1282】

段階B

マイクロ波を用い、上記段階Aからの標題化合物(600mg)および水酸化トリメチルスズ(1.35mg)の1,2-ジクロロエタン(20mL)中混合物を100℃で1時間加熱した。混合物を冷却して室温とし、CHCl₃(30mL)で希釈し、10%KHSO₄水溶液(20mL)および飽和NaCl水溶液(20mL)で洗浄し、脱水し(MgSO₄)、濾過し、濃縮して、粗標題化合物を得た(307mg、55%)。[MH]⁺ = 224。

20

【1283】

(準備実施例1000)

【1284】

【化349】



30

【1285】

段階A

市販のトランス-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジカルボキシレート(1g)およびKOH(300mg)のTHF/H₂O(10:1、30mL)中混合物を、100℃で攪拌し、冷却して室温とし、濃縮した。残留物をEtOAcで希釈し、1N HCl水溶液でpH1から2に調節し、EtOAcで抽出した(50mLで3回)。合わせた有機相を飽和NaCl水溶液で洗浄し、脱水し(MgSO₄)、濾過し、濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して(シリカ、CH₂Cl₂/MeOH)、標題化合物を得た(820mg、88%)。[MH]⁺ = 187。

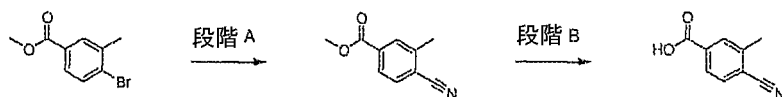
40

【1286】

(準備実施例1001)

【1287】

【化 3 5 0】



【1 2 8 8】

段階 A

マイクロ波を用い、市販の 4-ブロモ-3-メチル-安息香酸メチルエステル (1.5 g) および CuCN (490 mg) の脱水 N-メチル-ピロリジン-2-オン (10 mL) 中懸濁液を、230℃で 10 時間加熱した。混合物を冷却して室温とし、35% NH₃ 水溶液 (20 mL) で希釈し、EtOAc で抽出し (20 mL で 3 回)、合わせた有機層を飽和水溶液 NaCl (200 mL) で洗浄し、脱水し (MgSO₄)、濾過し、濃縮し、標題化合物を固体として得た (590 mg、67%)。[MH]⁺ = 176。

【1 2 8 9】

段階 B

上記段階 A からの標題化合物 (590 mg) の THF/MeOH (2:1、60 mL) 溶液に、1M LiOH 水溶液 (10 mL) を加えた。得られた混合物を室温で 2 時間攪拌し、pH 2 に調節し、濃縮して、粗標題化合物を固体として得て、それをそれ以上精製せずに用いた (540 mg、99%)。[MH]⁺ = 162。

【1 2 9 0】

(準備実施例 1002 から 1007)

下記の表 I-46 に示した中間体を用いた以外は、準備実施例 805 段階 A で記載のものと同様の手順に従って、下記の化合物を製造した。

【1 2 9 1】

【表 3 7】

表 I-46

準備実施例番号	中間体	生成物	収率
1002			52% [MH] ⁺ = 210
1003			57% [MH] ⁺ = 168
1004			51% [MH] ⁺ = 199
1005			52% [MH] ⁺ = 173
1006			61% [MH] ⁺ = 148
1007			18% [MH] ⁺ = 188

【1 2 9 2】

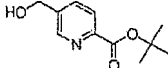
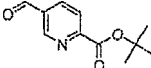
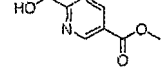
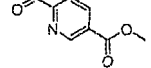
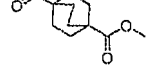
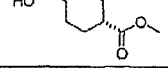
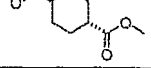
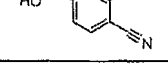
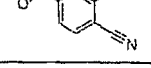
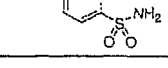
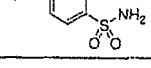
(準備実施例 1008 から 1013)

下記の表 I-47 に示した中間体を用いた以外は、準備実施例 805 段階 B で記載のものと同様の手順に従って、下記の化合物を製造した。

【1293】

【表38】

表1-47

準備実施例番号	中間体	生成物	収率
1008			99% [MH] ⁺ = 208
1009			99% [MH] ⁺ = 166
1010			92% [MH] ⁺ = 197
1011			95% [MH] ⁺ = 171
1012			95% [MH] ⁺ = 146
1013			87% [MH] ⁺ = 186

【1294】

(準備実施例1014)

【1295】

【化351】



【1296】

段階A

市販の4-ブロモ-2-メチル安息香酸(3.22g)のMeOH(60mL)懸濁液を氷冷し(0から5℃)、それに塩化チオニル(3.2mL)を滴下した。氷浴を外し、混合物を室温で1.2時間攪拌した。混合物を濃縮し、EtOAc(20mL)で希釈し、H₂O(20mL)および飽和NaCl水溶液(10mL)で洗浄し、脱水し(MgSO₄)、濾過し、濃縮して、標題化合物を固体として得た(2.94g、86%)。[MH]⁺ = 230。

【1297】

段階B

マイクロ波を用い、標題化合物上記段階Aからの(1.37g)、Pd(PPh₃)₄(135mg)およびトリブチル(ビニル)スズ(2.1mL)の1,4-ジオキサン(15mL)中混合物を、120℃で5時間加熱した。混合物を冷却して室温とし、フロリスル(Florisil;登録商標)を加えた。得られた混合物を2時間静置し、濾過した。フィルターケーキをH₂OおよびEtOAcで洗浄した。合わせた濾液をH₂O(20mL)および飽和NaCl水溶液(20mL)で洗浄し、脱水し(MgSO₄)、濾過し、濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して(シリカ、CH₂Cl₂/アセトン)、標題化合物を得た(800mg、75%)。[MH]⁺ = 177。

【1298】

段階C

上記段階Bからの標題化合物(627mg)のCHCl₃(50mL)溶液を冷却し(-78℃)、それに20分間かけて、緩やかなオゾン気流を吹き込んだ。混合物を窒素でパージし、硫化ジメチル(1mL)を加えた。得られた混合物を-78℃で1時間攪拌し

10

20

30

40

50

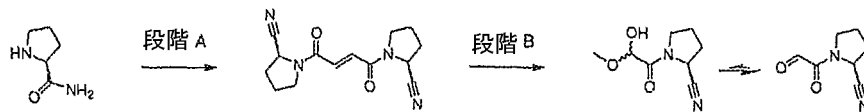
、昇温させて室温とし、濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して（シリカ、 CH_2Cl_2 ／アセトン）、標題化合物を得た（570 mg、90%）。 $[\text{MH}]^+ = 179$ 。

【1299】

（準備実施例1015）

【1300】

【化352】



10

【1301】

段階A

市販のL-プロリンアミド（25 g）、 NEt_3 （30 mL）およびDMAP（1.9 g）の CH_2Cl_2 （1.2リットル）中混合物を氷冷し（0から5℃）、それにフマリルクロライド（11.7 mL）を加えた。氷浴を外し、得られた暗色混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を再度冷却して0から5℃（氷浴）とし、無水トリフルオロ酢酸（77 mL）を滴下し、得られた混合物を2日間攪拌しながら昇温させて室温とした。氷（500 g）を加え、次に飽和 NaHCO_3 水溶液（600 mL）を注意深く加えた。ガス発生が停止した後、有機相を分離し、飽和 NaHCO_3 水溶液（350 mL）、 H_2O （350 mL）および飽和 NaCl 水溶液（200 mL）で洗浄し、脱水し（ MgSO_4 ）、濾過し、濃縮して、標題化合物を得た（28.6 g、98%）。 $^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 ） $\delta = 7.26$ （s、2H）、4.72–4.83（m、2H）、3.73–3.89（m、2H）、3.58–3.69（m、2H）、2.12–2.30（m、8H）。

20

【1302】

段階B

上記段階Aからの標題化合物（9.6 g）の CHCl_3 ／ MeOH （1：1、380 mL）溶液を冷却し（−78℃）、それに3時間かけて、緩やかなオゾン気流を吹き込んだ。混合物を窒素でパージし、硫化ジメチル（6 mL）を加えた。得られた混合物を−78℃で1時間攪拌し、昇温させて室温とし、濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して（シリカ、 CH_2Cl_2 ／ MeOH ）、標題化合物を相当するメトキシヘミアセタールおよび遊離アルデヒドの約9：1混合物として得た（8.9 g、69%）。 $^1\text{H-NMR}$ （ D_2O ） $\delta = 7.90$ （s、1／10H）、5.50（s、9／10H）、4.72–4.81（m、1H）、3.60–3.84（m、2H）、3.32（s、3H）、2.30–2.38（m、4H）。

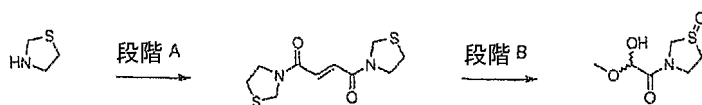
30

【1303】

（準備実施例1016）

【1304】

【化353】



40

【1305】

段階A

市販のチアゾリジン（1 g）、 NEt_3 （780 μL ）およびDMAP（136 mg）の CH_2Cl_2 （56 mL）中混合物を氷冷し（0から5℃）、それにフマリルクロライド（604 μL ）を加えた。氷浴を外し、得られた暗色混合物を室温で終夜攪拌し、濾過し、濃縮して、粗標題化合物を得た（2.69 g、98%）。 $[\text{MH}]^+ = 259$ 。

【1306】

段階B

50

上記段階 A からの標題化合物 (833 mg) の CHCl_3 / MeOH (1 : 1、16 mL) 溶液を冷却し (-78°C)、それに 45 分間かけて、緩やかなオゾン気流を吹き込んだ。混合物を窒素でパージし、硫化ジメチル (1.2 mL) を加えた。得られた混合物を -78°C で 1 時間攪拌し、昇温させて室温とし、濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して (シリカ、 EtOAc / MeOH)、標題化合物を得た (293 mg、23%)。

【1307】

(準備実施例 1017)

【1308】

【化354】



10

【1309】

段階 A

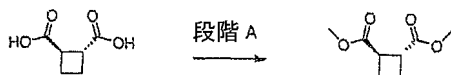
市販の 4-ホルミルベンゼンスルホニルクロライド (70 mg) を 1 M HCl 水溶液 (3 mL) に懸濁させ、室温で 2 時間攪拌し、濃縮して標題化合物を得て、それをそれ以上精製せずに用いた。

【1310】

(準備実施例 1018)

【1311】

【化355】



20

【1312】

段階 A

市販のトランス-シクロブタン-1,2-ジカルボン酸 (1.5 g) の MeOH (50 mL) 溶液に、塩化チオニル (2.3 mL) を加えた。得られた混合物を 2 時間加熱還流し、濃縮して、標題化合物を黄色液体として得た (1.79 g、>99%)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 3.67 (s、6H)、3.33–3.43 (m、2H)、2.11–2.19 (m、4H)。

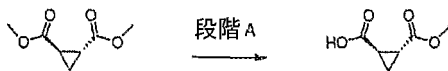
30

【1313】

(準備実施例 1019)

【1314】

【化356】



40

【1315】

段階 A

市販のトランス-シクロプロパン-1,2-ジカルボン酸 (1.0 g) の MeOH / H_2O (10 : 1、7.7 mL) 溶液に、 KOH (354 mg) を加えた。得られた混合物を室温で 6 時間攪拌し、 H_2O (40 mL) で希釈し、シクロヘキサンで洗浄し (30 mL で 2 回)、1 M HCl 水溶液で pH 約 1 の酸性とし、 EtOAc で抽出した (40 mL で 3 回)。合わせた有機相を脱水し (MgSO_4)、濾過し、濃縮して、標題化合物を無色油状物として得た (685 mg、75%)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 3.70 (s、3H)、2.11–2.27 (m、2H)、1.43–1.52 (m、2H)。

【1316】

50

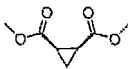
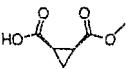
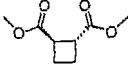
(準備実施例 1020 から 1021)

下記の表 I-48 に示したビスエステルを用いた以外は、準備実施例 1019 で記載のものと同様の手順に従って、下記の化合物を製造した。

【1317】

【表 39】

表 I-48

準備実施例番号	ビスエステル	生成物	収率
1020			80% $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) $\delta = 3.70$ (s, 3 H), 2.06-2.15 (m, 2 H), 1.63-1.73 (m, 1 H), 1.30-1.40 (m, 1 H).
1021			69% $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) $\delta = 3.70$ (s, 3 H), 3.38-3.48 (m, 2 H), 2.15-2.23 (m, 4 H).

【1318】

(準備実施例 1022)

【1319】

【化 357】



【1320】

段階 A

市販のフタル酸モノメチルエステル (900 mg) のトルエン (6 mL) 懸濁液に、DMF (1 滴) および塩化チオニル (2.3 mL) を加えた。得られた混合物を 95 °C (油浴温度) で 1.5 時間加熱し、濃縮し、真空乾燥して、標題化合物を淡黄色油状物として得た (964 mg、97%)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) $\delta = 7.81-7.87$ (m、1 H)、7.72-7.76 (m、1 H)、7.58-7.64 (m、2 H)、3.91 (s、3 H)。

【1321】

(準備実施例 1023 から 1026)

下記の表 I-49 に示した酸を用いた以外は、準備実施例 1022 で記載のものと同様の手順に従って、下記の化合物を製造した。

【1322】

【表 40】

表 1-49

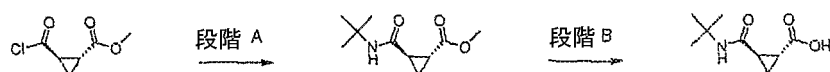
準備実施例番号	酸	生成物	収率
1023			92% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ = 8.73 (t, 1 H), 8.32 (dt, 1 H), 8.27 (dt, 1 H), 7.60 (t, 1 H), 3.92 (s, 3 H).
1024			87% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ = 3.74 (s, 3 H), 2.58-2.68 (m, 1 H), 2.38-2.48 (m, 1 H), 1.54-1.70 (m, 2 H).
1025			91% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ = 3.75 (s, 3 H), 2.58-2.68 (m, 1 H), 2.27-2.37 (m, 1 H), 1.85-1.95 (m, 1 H), 1.40-1.50 (m, 1 H).
1026			91% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ = 3.84 (q, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 3.84 (q, 1 H), 2.10-2.38 (m, 4 H).

【1323】

(準備実施例 1027)

【1324】

【化358】



【1325】

段階 A

市販の *tert*-ブチルアミン (66 μL) のピリジン (3 mL) 溶液に、準備実施例 1024 からの標題化合物 (100 mg) を加えた。得られた混合物を室温で終夜攪拌し、濃縮し、EtOAc (40 mL) および H₂O (25 mL) で希釈した。有機相を分離し、1 M HCl 水溶液 (15 mL) および H₂O (15 mL) で洗浄し、脱水し (MgSO₄)、濾過し、濃縮して、標題化合物を黄色油状物として得た (67.6 mg、55%)。[MH]⁺ = 200。

【1326】

段階 B

上記段階 A からの標題化合物 (67.6 mg) の THF/H₂O (1:1、6 mL) 溶液に、1 M KOH 水溶液 (680 μL) を加えた。混合物を室温で終夜攪拌した。追加の 1 M KOH 水溶液 (680 μL) を加え、攪拌を室温で 4 時間続けた。混合物を濃縮し、1 M HCl 水溶液で pH 約 1 の酸性とし、EtOAc で抽出した (20 mL で 3 回)

。合わせた有機相を脱水し (MgSO_4)、濾過し、濃縮して、標題化合物を白色固体として得た (60 mg、95%)。[MH]⁺ = 186。

【1327】

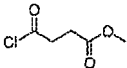
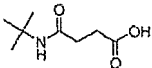
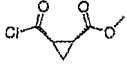
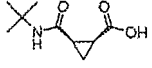
(準備実施例1028から1029)

下記の表I-50に示した酸を用いた以外は、準備実施例1027で記載のものと同様の手順に従って、下記の化合物を製造した。

【1328】

【表41】

表I-50

準備実施例番号	酸	生成物	収率
1028			59% [MH] ⁺ = 174
1029			37% [MH] ⁺ = 186

【1329】

(準備実施例1030)

【1330】

【化359】



【1331】

段階A

カリウム1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサメチルジシラザン (3.29 g) のDMF (40 mL) 溶液に、市販の (4-ブロモフェニル) - 酢酸エチルエステル (3.6 g) のDMF (10 mL) 溶液を加えた。得られた混合物を室温で10分間攪拌してから、ブromoアセトアルデヒド・ジエチルアセタール (3.25 g) を滴下した。添加完了後、混合物を45℃で1時間加熱し、冷却し (氷浴)、飽和NH₄Cl水溶液 (5 mL) および氷水 (45 mL) で希釈し、シクロヘキサンで抽出した (50 mLで3回)。合わせた有機相を濃縮し、H₂O (7.5 mL) に懸濁させ、冷却して0から5℃ (氷浴) とした。トリフルオロ酢酸およびCHCl₃の1:1混合物 (45 mL) を加え、混合物を2時間攪拌した。混合物を1M K₂CO₃水溶液 (115 mL) およびCH₂Cl₂ (200 mL) の混合物に投入し、固体K₂CO₃を加えることでpHをpH約7.5に調節した。有機相を分離し、水相をCH₂Cl₂ (120 mL) で抽出した。合わせた有機相をH₂O (200 mL) および飽和NaCl水溶液 (200 mL) で洗浄し、脱水し (MgSO₄)、濾過し、濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して (シリカ、石油エーテル/EtOAc)、標題化合物を得た (3.35 g、79%)。¹H-NMR (CDCl₃) δ = 9.77 (s、1H)、7.43-7.51 (m、2H)、7.13-7.22 (m、2H)、4.02-4.25 (m、3H)、3.36 (dd、1H)、2.78 (dd、1H)、1.20 (t、3H)。

【1332】

(準備実施例1031)

【1333】

【化 3 6 0】



【1 3 3 4】

段階 A

市販のフェニル酢酸エチルエステルを、準備実施例 1 0 3 0 段階 A に記載の方法と同様に処理して、標題化合物を得た（88 %）。¹H-NMR（CDCl₃）δ = 9.78（s、1H）、7.21–7.38（m、5H）、4.02–4.25（m、3H）、3.39（dd、1H）、2.80（dd、1H）、1.20（t、3H）。

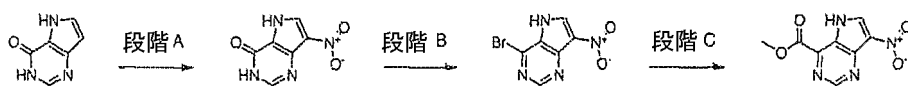
10

【1 3 3 5】

（準備実施例 1 0 3 2）

【1 3 3 6】

【化 3 6 1】



20

【1 3 3 7】

段階 A

90 % HNO₃（8 mL）および 65 % HNO₃（4 mL）の氷冷混合物に、準備実施例 3 7 8 段階 A からの標題化合物（4 g）を少量ずつ加えた。添加完了後、反応温度を 12 °C 以下に維持しながら、濃 H₂SO₄（13.6 mL）をゆっくり加えた。添加完了後、混合物を 0 から 5 °C（氷浴）で 2 時間攪拌した。得られた透明黄色溶液を氷（30 g）および H₂O（60 mL）の混合物に投入した。生成沈澱を濾過によって回収し、H₂O（160 mL）で洗浄し、真空乾燥し、標題化合物を黄色固体として得た（4.78 g、89 %）。¹H-NMR（DMSO-d₆）δ = 13.50（s、1H）、12.58（s、1H）、8.52（d、1H）、8.10（s、1H）。

30

【1 3 3 8】

段階 B

上記段階 A からの標題化合物（4.78 g）を乳鉢で粉碎し、110 から 115 °C で無希釈の POBr₃（40 g）を少量ずつ加えた。得られた混合物を 110 から 115 °C で終夜攪拌し、冷却して 0 から 5 °C（氷浴）とし、氷水（450 mL）を注意深く加えることで加水分解した。固体 NaHCO₃ を注意深く加えることで、混合物を pH 約 8 に調節し、EtOAc で抽出した（400 mL で 6 回）。合わせた有機相を脱水し（MgSO₄）、濾過し、濃縮して、標題化合物を得た（1.30 g、20 %）。[MH]⁺ = 243 / 245。残った水相を、37 % HCl を加えることで酸性とした（pH 約 1）。生成沈澱を濾過によって回収し、H₂O で洗浄し、真空乾燥して、標題化合物（70 %）および未反応のからの段階 A 標題化合物（30 %）の混合物を含む固体残留物（2.7 g）を得た。

40

【1 3 3 9】

段階 C

上記段階 B からの標題化合物（70 %）および段階 A からの標題化合物（30 %）の混合物（2.7 g）の MeOH / DMA（60 : 40、125 mL）および MeOH（75 mL）中スラリーに、NEt₃（3.5 mL）を加えた。得られた混合物を 25 分間超音波処理しながら、N₂ 気流を混合物に流した。Pd(OAc)₂（130 mg）および dppf（252 mg）を加え、プロモ原料が消費されるまで、混合物を 80 °C で一酸化炭素雰囲気下に 0.65 MPa（6.5 バール）で攪拌した。混合物を濾過し、フィルター

50

ケーキをMeOHで洗浄した。合わせた濾液を減圧下に濃縮し、シリカにコートし、クロマトグラフィーによって精製して（シリカ、CH₂Cl₂/MeOH）、標題化合物を橙赤色固体として得た（1 g、41%）。[MH]⁺ = 223。

【1340】

（準備実施例1033）

【1341】

【化362】



10

【1342】

段階A

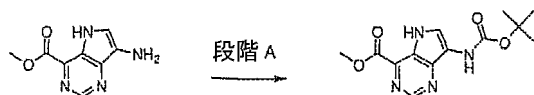
準備実施例1032段階Cからの標題化合物（832 mg）およびPd/C（10重量%、300 mg）のMeOH（80 mL）中混合物を、大気圧で30分間水素化し、濾過し、濃縮して、標題化合物を赤色固体残留物として得た（719 mg、>99%）。[MH]⁺ = 193。

【1343】

（準備実施例1034）

【1344】

【化363】



20

【1345】

段階A

準備実施例1033段階Aからの標題化合物（540 mg）、ジ-tert-ブチルジカーボネート（590 mg）およびNEt₃（400 μL）のTHF/ACN（1:1、24 mL）中混合物を室温で終夜攪拌し、濃縮し、シリカにコートし、クロマトグラフィーによって精製して（シリカ、CH₂Cl₂/MeOH）、標題化合物を黄色固体として得た（300 mg、32%）。[MH]⁺ = 293。

30

【1346】

（準備実施例1035）

【1347】

【化364】



40

【1348】

段階A

準備実施例1033段階Aからの標題化合物（300 mg）、塩化アセチル（32 μL）およびNEt₃（67 μL）のTHF/ACN（1:1、100 mL）中混合物を、室温で終夜攪拌し、濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して（シリカ、CH₂Cl₂/MeOH）、標題化合物を橙赤色固体として得た（58.5 mg、55%）。[MH]⁺ = 235。

【1349】

（準備実施例1036から1039）

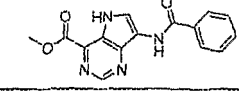
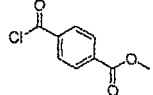
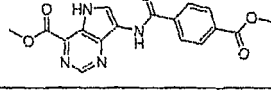
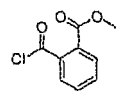
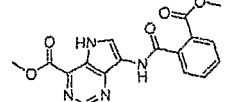
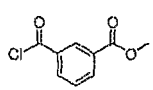
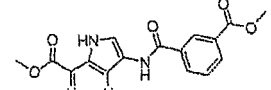
下記の表I-53に示した酸塩化物を用いた以外は、準備実施例1035で記載のものと同様の手順に従って、下記の化合物を製造した。

50

【1350】

【表42】

表 I-51

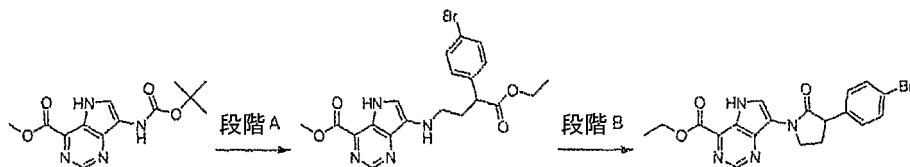
準備実施例番号	酸塩化物	生成物	収率
1036			n.d. [MH] ⁺ = 297
1037			n.d. [MH] ⁺ = 355
1038			n.d. [MH] ⁺ = 355
1039			n.d. [MH] ⁺ = 355

【1351】

(準備実施例1040)

【1352】

【化365】



【1353】

段階A

準備実施例1034段階Aからの標題化合物(50mg)の4M HCl/1,4-ジオキサン溶液(1mL)中混合物を室温で1時間攪拌し、濃縮した。残留したものを、NaBH₃CN(25mg)のTHF/MeOH(1:1、1mL)溶液に加えた。得られた溶液に、準備実施例1030段階Aからの標題化合物(50mg)のTHF/MeOH(1:1、1mL)溶液を2時間かけてゆっくり加えた。次に、混合物を濃縮し、飽和NaHCO₃水溶液で希釈し、EtOAcで抽出した(3回)。合わせた有機相を脱水し(MgSO₄)、濾過し、シリカに吸収させ、クロマトグラフィーによって精製して(シリカ)、標題化合物を得た(23mg、28%)。[MH]⁺ = 461/463。

【1354】

段階B

上記段階Aからの標題化合物(13mg)のTHF(1mL)溶液を氷冷し(0から5℃)、それに1M tert-ブチルマグネシウムクロライド溶液(60μL)を加えた。得られた混合物を0から5℃(氷浴)で1.5時間攪拌し、飽和NaHCO₃水溶液で希釈し、EtOAcで抽出した(3回)。合わせた有機相を脱水し(MgSO₄)、濾過し、濃縮し、分取薄層クロマトグラフィー(シリカ、EtOAc)によって精製して、標題化合物を褐色固体として得た(7mg、60%)。[MH]⁺ = 429/431。

【1355】

(準備実施例1041)

【1356】

10

20

30

40

50

【化 3 6 6】



【1 3 5 7】

段階 A

準備実施例 1034 段階 A からの標題化合物 (150 mg) の THF / ACN / H₂O (1 : 1 : 1、12.9 mL) 溶液に、1 M KOH 水溶液 (770 μL) を加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌し、濃縮し、真空乾燥して、標題化合物を得た (162 mg、> 99%)。[(M-K) H₂]⁺ = 279。

10

【1 3 5 8】

(準備実施例 1042 から 1046)

下記の表 I-52 に示したエステルを用いた以外は、準備実施例 1041 で記載のものと同様の手順に従って、下記の化合物を製造した。

【1 3 5 9】

【表 4 3】

表 I-52

準備実施例番号	エステル	生成物	収率
1042			n.d. [(M-K) H ₂] ⁺ = 221.
1043			n.d. [(M-K) H ₂] ⁺ = 283
1044			n.d. [(M-K) H ₂] ⁺ = 341
1045			n.d. [(M-K) H ₂] ⁺ = 341
1046			n.d. [(M-K) H ₂] ⁺ = 401/403

20

30

【1 3 6 0】

(準備実施例 1047)

【1 3 6 1】

【化 3 6 7】



40

【1 3 6 2】

段階 A

準備実施例 1038 からの標題化合物 (24.6 mg) の THF / ACN / H₂O (1 : 1 : 1、1.8 mL) 溶液に、1 M KOH 水溶液 (69 μL) を加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌し、濃縮し、真空乾燥して、カルボン酸エステル I ([(M-K) H₂]⁺ = 341) およびカルボン酸エステル II ([(M-K2) H₃]⁺ = 327) の約 1

50

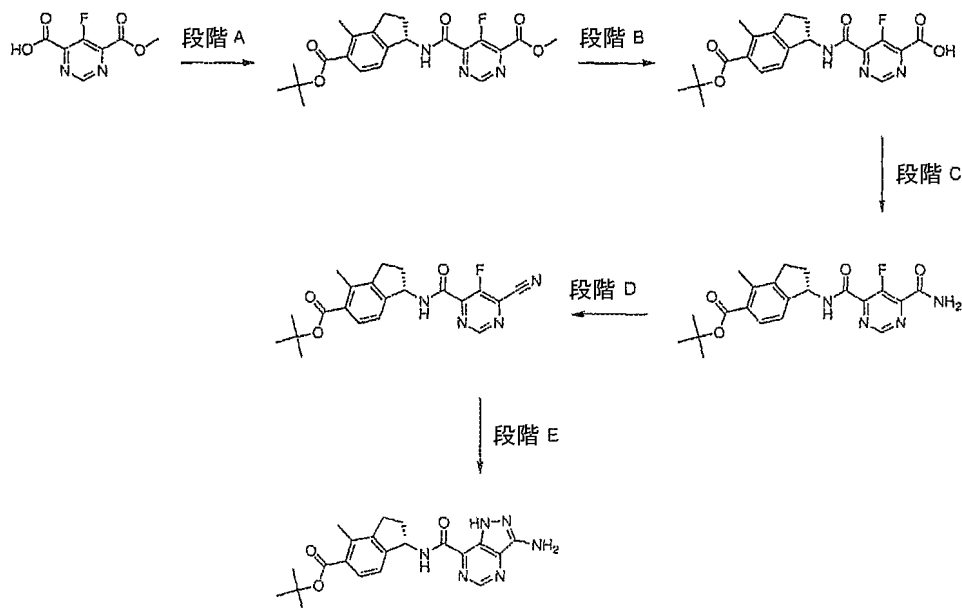
: 1 混合物を得た。

【1 3 6 3】

(準備実施例 1 0 4 8)

【1 3 6 4】

【化 3 6 8】



10

20

【1 3 6 5】

段階 A

準備実施例 3 7 6 段階 E からの標題化合物 (4 0 0 m g) を、準備実施例 2 1 4 段階 A からの標題化合物に代えて準備実施例 7 段階 D からの標題化合物 (5 0 0 m g) を用いた以外は、準備実施例 2 7 9 段階 A に記載の方法と同様に処理して、標題化合物を得た (2 8 7 m g、3 3 %)。[MH]⁺ = 4 3 0。

【1 3 6 6】

段階 B

上記段階 A からの標題化合物 (2 8 7 m g) を、準備実施例 3 3 1 段階 A に記載の方法と同様に処理して、標題化合物を得た (2 6 0 m g、9 4 %)。[MH]⁺ = 4 1 6。

段階 C

上記段階 B からの標題化合物 (2 6 0 m g) を、準備実施例 1 3 8 からの標題化合物に代えて市販の 0. 5 M NH₃ の 1, 4 - ジオキサン溶液を用いた以外は、準備実施例 2 8 0 段階 A に記載の方法と同様に処理して、標題化合物を得た (1 9 6 m g、7 6 %)。[MH]⁺ = 4 1 5。

【1 3 6 7】

段階 D

上記段階 C からの標題化合物 (1 9 6 m g) を、準備実施例 3 7 7 段階 D に記載の方法と同様に処理して、標題化合物を得た (1 1 3 m g、6 1 %)。[MH]⁺ = 3 9 7。

40

【1 3 6 8】

段階 E

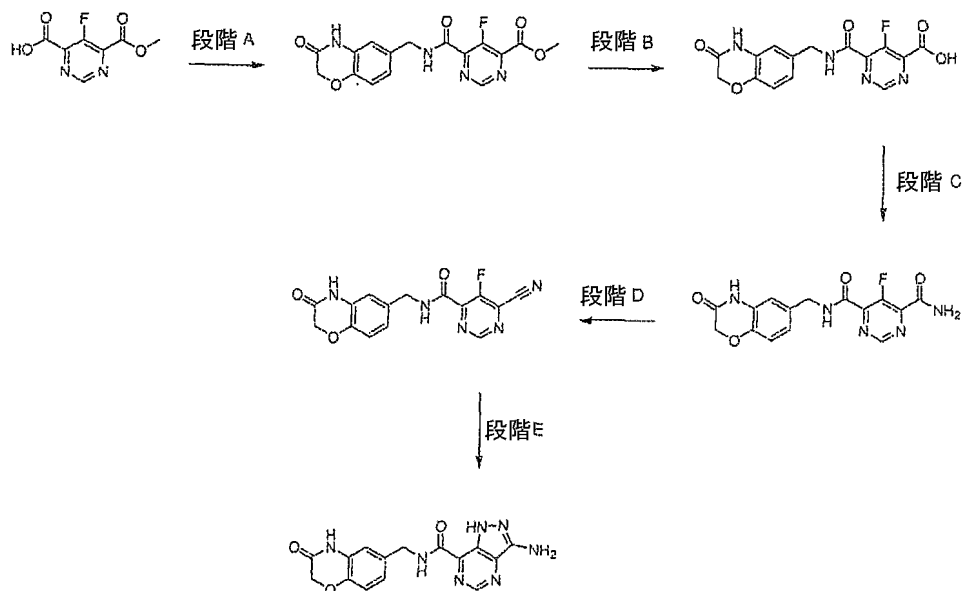
上記段階 D からの標題化合物 (1 1 3 m g) を、準備実施例 3 7 7 段階 E に記載の方法と同様に処理して、標題化合物を得た (1 1 0 m g、9 8 %)。[MH]⁺ = 4 0 9。

【1 3 6 9】

(準備実施例 1 0 4 9)

【1 3 7 0】

【化 3 6 9】



10

【1 3 7 1】

段階 A

20

準備実施例 3 7 6 段階 E からの標題化合物 (2, 93 g) を、準備実施例 2 1 4 段階 A からの標題化合物に代えて準備実施例 1 6 1 からの標題化合物 (3. 35 g) を用いた以外は、準備実施例 2 7 9 段階 A に記載の方法と同様に処理して、標題化合物を得た (1. 89 g、36%)。[MH]⁺ = 361。

【1 3 7 2】

段階 B

上記段階 A からの標題化合物 (1. 89 g) を、準備実施例 3 3 1 段階 A に記載の方法と同様に処理して、粗標題化合物を得た (2. 0 g)。[MH]⁺ = 347。

【1 3 7 3】

段階 C

30

上記段階 B からの粗標題化合物 (2. 0 g) を、準備実施例 1 3 8 からの標題化合物に代えて市販の 0. 5 M NH₃ の 1, 4-ジオキサン溶液を用いた以外は、準備実施例 2 8 0 段階 A に記載の方法と同様に処理して、粗標題化合物を得た (5. 0 g)。[MH]⁺ = 346。

【1 3 7 4】

段階 D

上記段階 C からの粗標題化合物 (4. 6 g) を、準備実施例 3 7 7 段階 D に記載の方法と同様に処理して、標題化合物を得た (233 mg、3 段階で 5%)。[MH]⁺ = 328。

【1 3 7 5】

段階 E

40

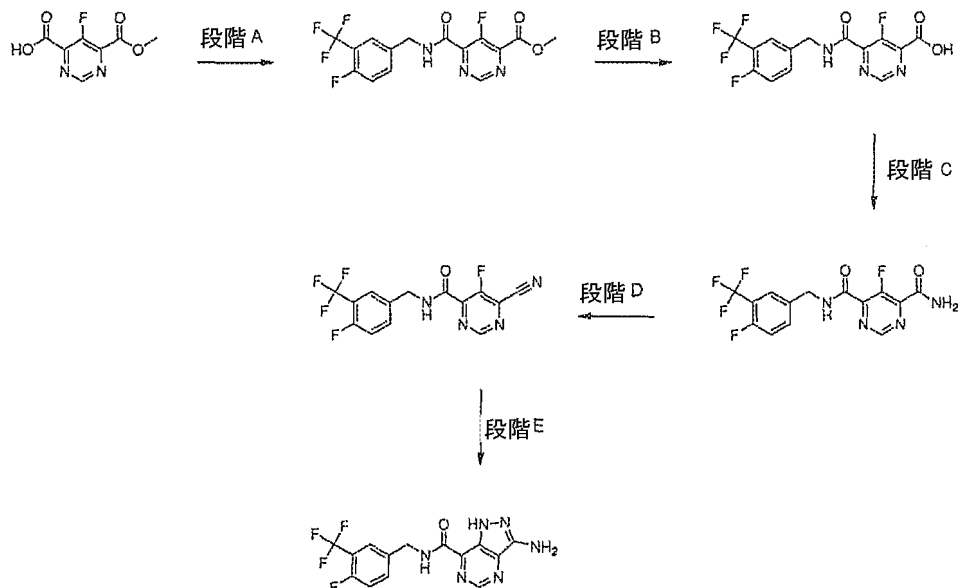
上記段階 D からの標題化合物 (233 mg) を、準備実施例 3 7 7 段階 E に記載の方法と同様に処理して、標題化合物を得た (245 mg、96%)。[MH]⁺ = 340。

【1 3 7 6】

(準備実施例 1 0 5 0)

【1 3 7 7】

【化 3 7 0】



10

【1 3 7 8】

段階 A

20

準備実施例 3 7 6 段階 E からの標題化合物 (1, 19 g) を、準備実施例 2 1 4 段階 A からの標題化合物に代えて市販の 4-フルオロ-3-トリフルオロメチルベンジルアミンを用いた以外は、準備実施例 2 7 9 段階 A に記載の方法と同様に処理して、標題化合物を得た (1. 42 g、64%)。[MH]⁺ = 376。

【1 3 7 9】

段階 B

上記段階 A からの標題化合物 (1. 42 g) を、準備実施例 3 3 1 段階 A に記載の方法と同様に処理して、粗標題化合物を得た (1. 36 g、99%)。[MH]⁺ = 347。

【1 3 8 0】

段階 C

30

上記段階 B からの標題化合物 (1. 36 g) を、準備実施例 1 3 8 からの標題化合物に代えて市販の 0. 5 M NH₃ の 1, 4-ジオキサン溶液を用いた以外は、準備実施例 2 8 0 段階 A に記載の方法と同様に処理して、粗標題化合物を得た (969 mg、> 99%)。[MH]⁺ = 361。

【1 3 8 1】

段階 D

上記段階 C からの粗標題化合物 (969 mg) を、準備実施例 3 7 7 段階 D に記載の方法と同様に処理して、標題化合物を得た (152 mg、24%)。[MH]⁺ = 343。

【1 3 8 2】

段階 E

40

上記段階 D からの標題化合物 (110 mg) を、準備実施例 3 7 7 段階 E に記載の方法と同様に処理して、標題化合物を得た (123 mg、> 99%)。[MH]⁺ = 355。

【1 3 8 3】

(準備実施例 1 0 5 1)

【1 3 8 4】

【化 3 7 1】



50

【1385】

段階 A

準備実施例 377 段階 D からの標題化合物 (22 mg) を、ヒドラジンに代えて市販のメチルヒドラジンを用いた以外は、準備実施例 377 段階 E に記載の方法と同様に処理して、標題化合物を得た (26 mg、>99%)。[MH]⁺ = 335。

【実施例】

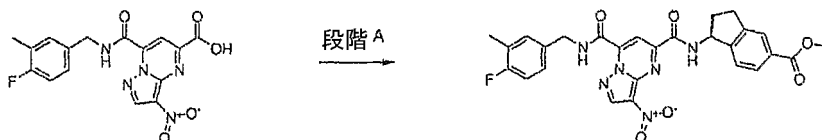
【1386】

(実施例 1)

【1387】

【化 372】

10



【1388】

段階 A

準備実施例 335 からの標題化合物 (40 mg) の DMF (2 mL) 溶液に、準備実施例 4 段階 B からの標題化合物 (34 mg)、PyBOP (84 mg) および ⁱPr₂NEt (46 μL) を加えた。混合物を終夜攪拌し、濃縮し、クロマトグラフィー (シリカ、シクロヘキサン/EtOAc) によって精製して、標題化合物を得た (23 mg、40%)。¹H-NMR (CDCl₃) δ = 10.50 (brd, 1H)、9.00 (s, 1H)、8.85 (s, 1H)、8.30 (brt, 1H)、7.95 (s, 1H)、7.90 (d, 2H)、7.40 (d, 2H)、7.25 から 7.10 (m, 2H)、6.95 (m, 1H)、5.80 (m, 1H)、4.65 (d, 2H)、3.90 (s, 3H)、3.20 から 2.70 (m, 3H)、2.25 (s, 3H)、2.20 から 2.00 (m, 1H)。

20

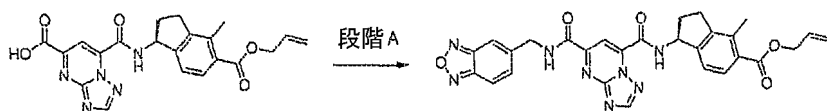
【1389】

(実施例 2)

【1390】

【化 373】

30



【1391】

段階 A

準備実施例 373 段階 A からの標題化合物 (30 mg) および準備実施例 228 段階 A からの標題化合物 (30 mg) の DMF (3 mL) 溶液に、N-メチルモルホリン (40 μL)、EDCI (25 mg) および HOAt (13 mg) を加えた。混合物を終夜攪拌し、濃縮した。残った残留物を EtOAc に溶かし、飽和 NaHCO₃、1N HCl 水溶液および飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、脱水し (MgSO₄)、濾過し、濃縮し、クロマトグラフィー (シリカ、CH₂Cl₂/MeOH) によって精製して、標題化合物を無色固体として得た (35 mg、90%)。[MH]⁺ = 553。

40

【1392】

(実施例 3)

【1393】

【化 3 7 4】



【1 3 9 4】

段階 A

準備実施例 3 3 1 段階 A からの標題化合物 (31 mg) および準備実施例 2 1 8 段階 D からの標題化合物 (27 mg) の DMF (5 mL) 溶液に、N-メチルモルホリン (13 μ L)、HATU (57 mg) および HOAt (16 mg) を加えた。混合物を終夜攪拌し、濃縮した。残った残留物を EtOAc に溶かし、飽和 NaHCO₃ 水溶液、1 N HCl 水溶液および飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、脱水し (MgSO₄)、濾過し、濃縮し、クロマトグラフィー (シリカ、CH₂Cl₂/MeOH) によって精製して、標題化合物を無色固体として得た (57 mg、>99%)。[MH]⁺ = 520。

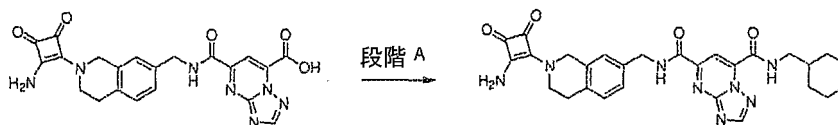
10

【1 3 9 5】

(実施例 4)

【1 3 9 6】

【化 3 7 5】



20

【1 3 9 7】

段階 A

準備実施例 3 4 9 からの標題化合物 (21.5 mg) の DMF (3 mL) 溶液に、シクロヘキサンメチルアミン (30 μ L)、PyBrop (29 mg) および HOAt (8 mg) を加えた。混合物を週末にわたって攪拌し、濃縮した。残った残留物を CHCl₃ に溶かし、飽和 NaHCO₃ 水溶液、1 N HCl 水溶液および飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、脱水し (MgSO₄)、濾過し、濃縮し、分取薄層クロマトグラフィー (シリカ、CH₂Cl₂/MeOH) によって精製して、標題化合物をオフホワイト固体として得た (11.9 mg、46%)。[MH]⁺ = 543。

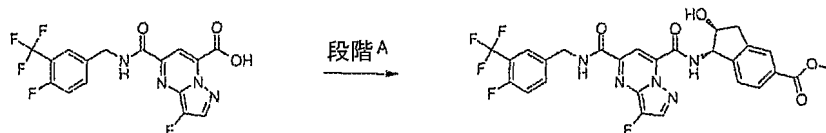
30

【1 3 9 8】

(実施例 5)

【1 3 9 9】

【化 3 7 6】



40

【1 4 0 0】

段階 A

準備実施例 3 2 4 段階 A からの標題化合物 (106 mg)、DMF (20 mL) および CH₂Cl₂ (2.5 mL) の混合物に 0℃で、オキサリルクロライド (116 μ L) を加えた。氷浴を外し、混合物を 45 分間攪拌し、濃縮した。得られた残留物を CH₂Cl₂ (1.5 mL) に取り、準備実施例 1 7 6 段階 A からの標題化合物 (75 mg) および NEt₃ (122 μ L) の CH₂Cl₂ (1 mL) 中混合物にカニューレで入れた。得られた混合物を 16 時間攪拌し、濃縮した。残った固体を MeOH (10 mL) で洗浄した。上清を濃縮し、得られた固体を MeOH (10 mL) で洗浄した。黄色固体を合わせて、標題化合物を得た (51 mg、33%)。[M-H]⁻ = 588。

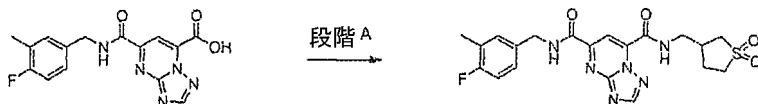
50

【1401】

(実施例6)

【1402】

【化377】



【1403】

段階A

10

N-シクロヘキシル-カルボジイミド-N'-メチル-ポリスチレン (43 mg) の DMF (100 μ L) 中混合物に、0.2 M 準備実施例 331 段階 A からの標題化合物の DMF 溶液 (150 μ L) および 0.5 M HOBT の DMF 溶液 (60 μ L) を加えた。混合物を 30 分間攪拌し、0.5 M (1,1-ジオキシドテトラヒドロチエン-3-イル)-メチルアミンの DMF (54 μ L) 溶液を加え、攪拌を室温で 12 時間続けた。混合物を濾過し、濃縮し、1,2-ジクロロエタン (200 μ L) に溶かした。(ポリスチリルメチル)-トリメチルアンモニウムビカーボネート (16 mg) を加え、混合物を室温で 2 時間攪拌した。濾過および濃縮によって、標題化合物を得た (13.1 mg、95%)。[MH]⁺ = 461。

【1404】

20

(実施例7)

【1405】

【化378】



【1406】

段階A

30

ポリスチレン-IIDQ (131 mg) の DMF (800 μ L) 中混合物に、準備実施例 331 段階 A からの標題化合物 (39 mg) および 0.5 M 市販の 4-アミノメチル安息香酸溶液 (40 mg) を加えた。混合物を 24 時間攪拌し、濾過し、濃縮して、標題化合物を得た (40 mg、73%)。[MH]⁺ = 463。

【1407】

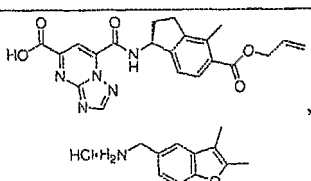
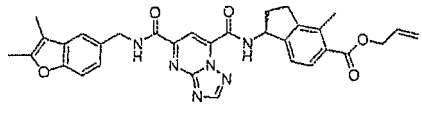
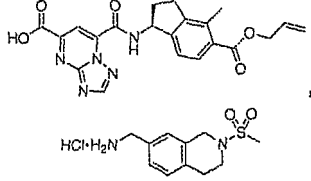
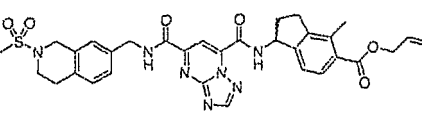
(実施例8から277)

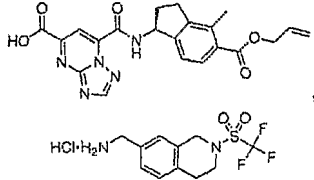
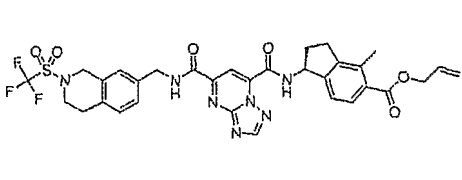
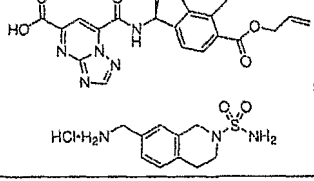
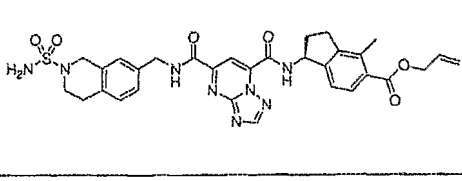
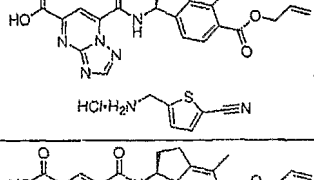
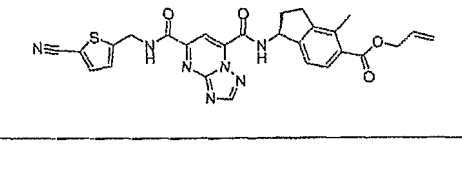
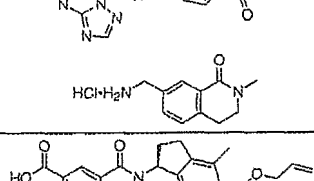
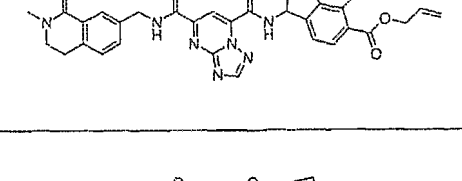
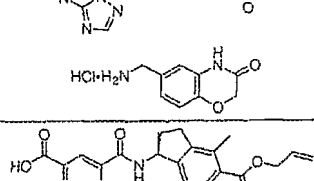
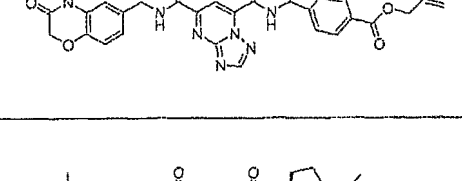
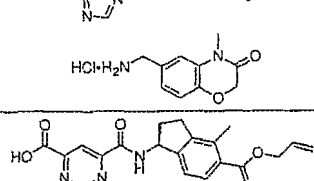
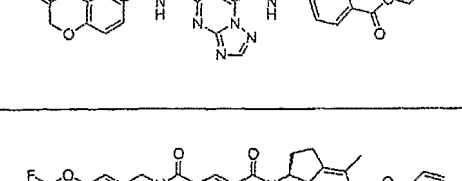
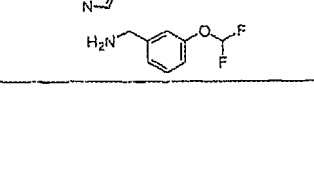
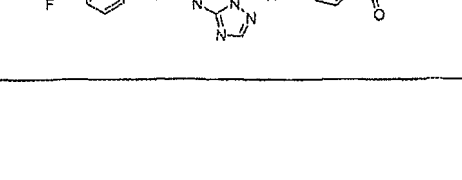
下記の表 I I-1 に示した酸およびアミンを用いた以外は、実施例 1 (方法 A)、2 (方法 B)、3 (方法 C)、4 (方法 D)、5 (方法 E)、6 (方法 F) または 7 (方法 G) に記載のものと同様の手順に従って、下記の化合物を製造した。

【1408】

【表 4 4】

表 I I - 1

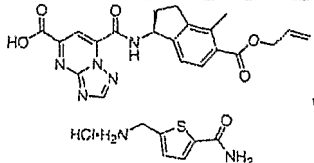
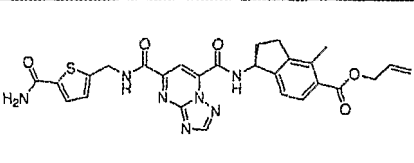
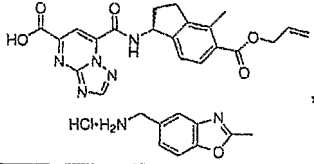
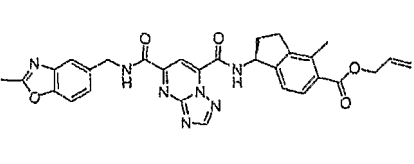
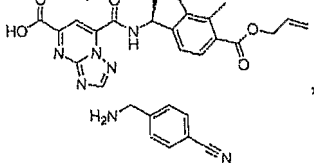
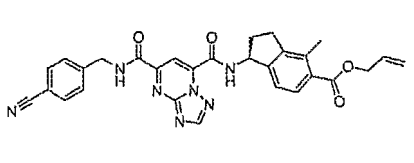
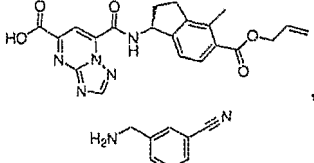
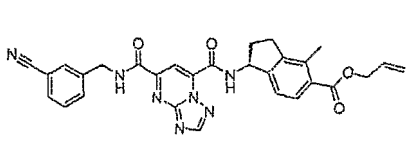
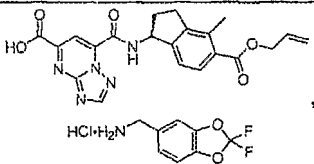
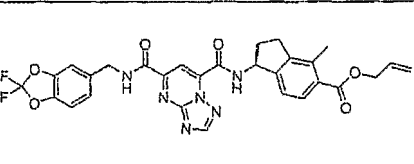
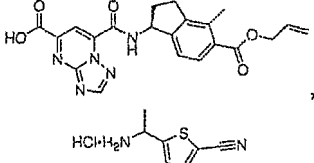
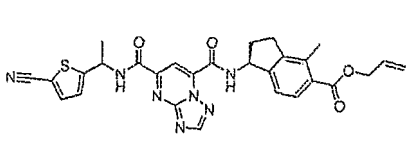
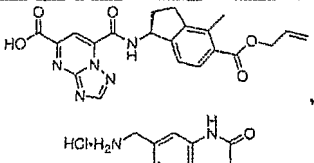
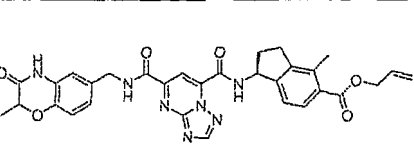
実施例 番号	酸、アミン	生成物	方法、収率
8			B, 90% [MH] ⁺ = 579
9			B, 80% [MH] ⁺ = 644

10	 <chem>CC1=C(C)C(=C(C=C1)C(=O)OCC=C)NC(=O)c2ncnc3c2c(=O)O</chem> <chem>ClC1=CC=C(C=C1)N2C(=O)S(=O)(=O)N2</chem>	 <chem>CC1=C(C)C(=C(C=C1)C(=O)OCC=C)NC(=O)c2ncnc3c2c(=O)O</chem> <chem>ClC1=CC=C(C=C1)N2C(=O)S(=O)(=O)N2</chem>	B, 86% [MH] ⁺ = 698
11	 <chem>CC1=C(C)C(=C(C=C1)C(=O)OCC=C)NC(=O)c2ncnc3c2c(=O)O</chem> <chem>ClC1=CC=C(C=C1)N2C(=O)S(=O)(=O)N2</chem>	 <chem>CC1=C(C)C(=C(C=C1)C(=O)OCC=C)NC(=O)c2ncnc3c2c(=O)O</chem> <chem>ClC1=CC=C(C=C1)N2C(=O)S(=O)(=O)N2</chem>	B, >99% [MH] ⁺ = 645
12	 <chem>CC1=C(C)C(=C(C=C1)C(=O)OCC=C)NC(=O)c2ncnc3c2c(=O)O</chem> <chem>ClC1=CC=C(C=C1)N2C(=O)S(=O)(=O)N2</chem>	 <chem>CC1=C(C)C(=C(C=C1)C(=O)OCC=C)NC(=O)c2ncnc3c2c(=O)O</chem> <chem>ClC1=CC=C(C=C1)N2C(=O)S(=O)(=O)N2</chem>	B, 98% [MH] ⁺ = 542
13	 <chem>CC1=C(C)C(=C(C=C1)C(=O)OCC=C)NC(=O)c2ncnc3c2c(=O)O</chem> <chem>ClC1=CC=C(C=C1)N2C(=O)S(=O)(=O)N2</chem>	 <chem>CC1=C(C)C(=C(C=C1)C(=O)OCC=C)NC(=O)c2ncnc3c2c(=O)O</chem> <chem>ClC1=CC=C(C=C1)N2C(=O)S(=O)(=O)N2</chem>	B, >99% [MH] ⁺ = 594
14	 <chem>CC1=C(C)C(=C(C=C1)C(=O)OCC=C)NC(=O)c2ncnc3c2c(=O)O</chem> <chem>ClC1=CC=C(C=C1)N2C(=O)S(=O)(=O)N2</chem>	 <chem>CC1=C(C)C(=C(C=C1)C(=O)OCC=C)NC(=O)c2ncnc3c2c(=O)O</chem> <chem>ClC1=CC=C(C=C1)N2C(=O)S(=O)(=O)N2</chem>	B, 95% [MH] ⁺ = 582
15	 <chem>CC1=C(C)C(=C(C=C1)C(=O)OCC=C)NC(=O)c2ncnc3c2c(=O)O</chem> <chem>ClC1=CC=C(C=C1)N2C(=O)S(=O)(=O)N2</chem>	 <chem>CC1=C(C)C(=C(C=C1)C(=O)OCC=C)NC(=O)c2ncnc3c2c(=O)O</chem> <chem>ClC1=CC=C(C=C1)N2C(=O)S(=O)(=O)N2</chem>	B, >99% [MH] ⁺ = 596
16	 <chem>CC1=C(C)C(=C(C=C1)C(=O)OCC=C)NC(=O)c2ncnc3c2c(=O)O</chem> <chem>ClC1=CC=C(C=C1)N2C(=O)S(=O)(=O)N2</chem>	 <chem>CC1=C(C)C(=C(C=C1)C(=O)OCC=C)NC(=O)c2ncnc3c2c(=O)O</chem> <chem>ClC1=CC=C(C=C1)N2C(=O)S(=O)(=O)N2</chem>	B, n.d. [MH] ⁺ = 577

10

20

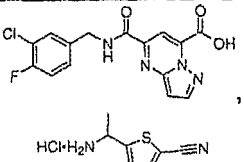
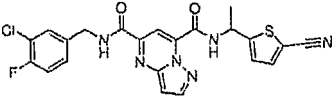
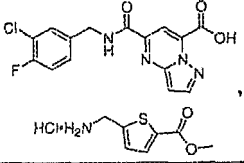
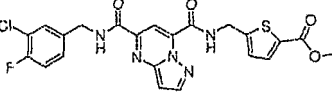
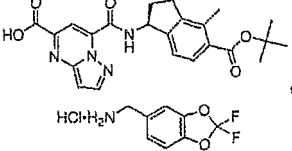
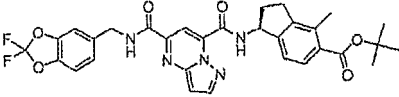
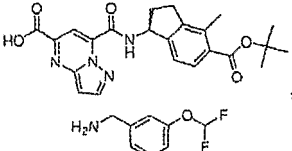
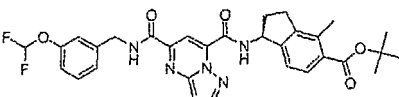
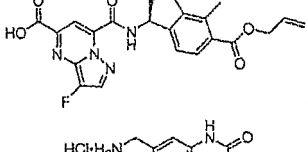
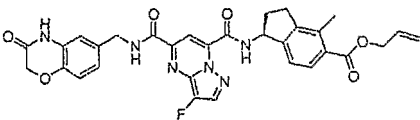
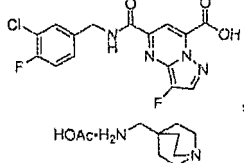
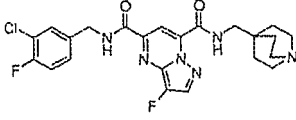
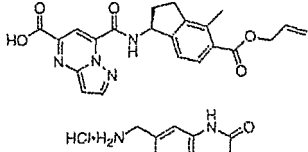
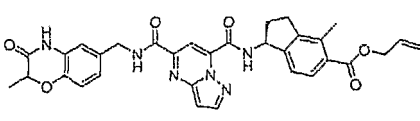
30

17			B, n.d. [MH] ⁺ = 560
18			B, n.d. [MH] ⁺ = 566
19			B, n.d. [MH] ⁺ = 536
20			B, n.d. [MH] ⁺ = 536
21			B, n.d. [MH] ⁺ = 591
22			B, n.d. [MH] ⁺ = 556
23			B, n.d. [MH] ⁺ = 596

10

20

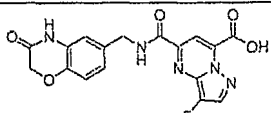
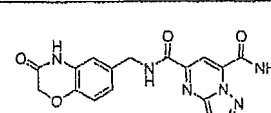
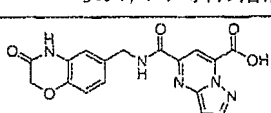
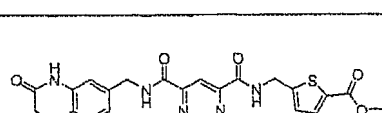
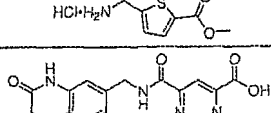
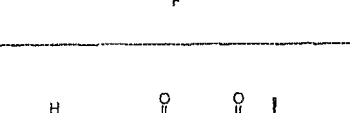
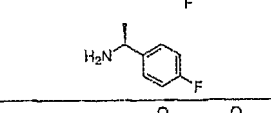
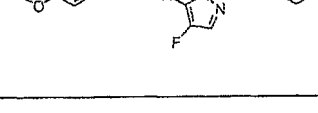
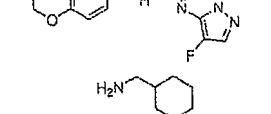
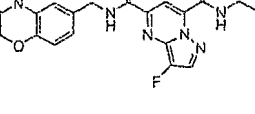
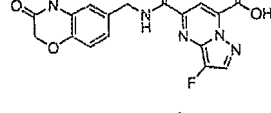
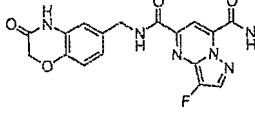
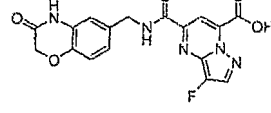
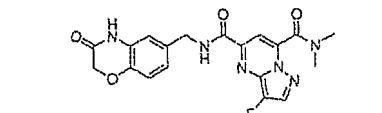
30

24			B, 92% [MH] ⁺ = 483
25			B, 85% [MH] ⁺ = 502
26			B, 79% [MH] ⁺ = 606
27			B, 88% [MH] ⁺ = 592
28			B, 95% [MH] ⁺ = 599
29			B, 18% [MH] ⁺ = 489
30			B, 95% [MH] ⁺ = 595

10

20

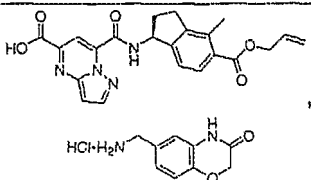
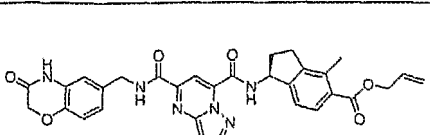
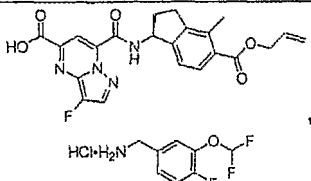
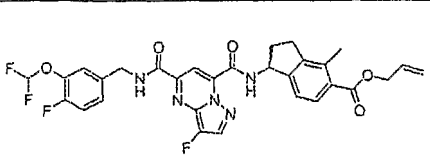
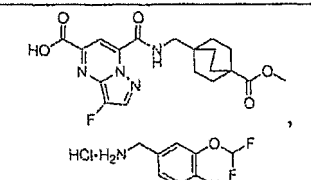
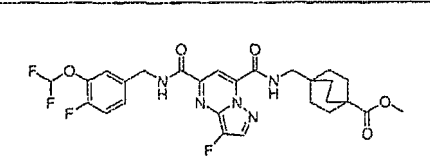
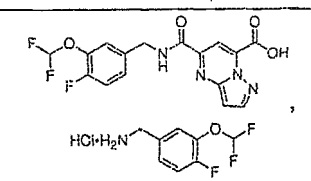
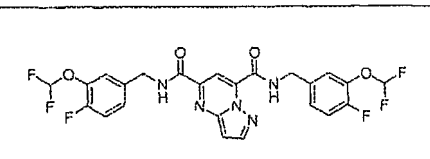
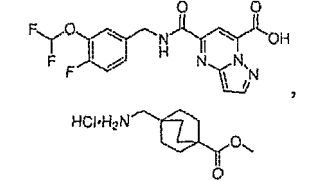
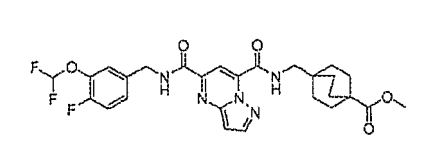
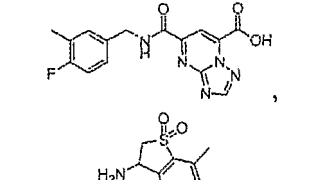
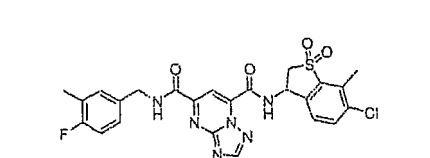
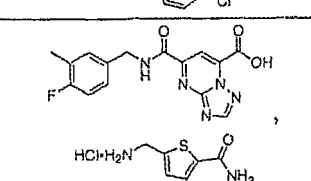
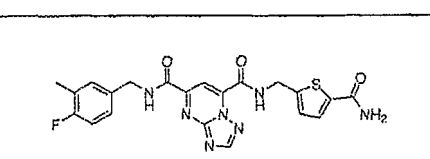
30

31	 0.5M NH ₃ の1, 4-ジオキサソール溶液		B, 41% [MH] ⁺ = 385
32	 HCl·H ₂ N-CH ₂ -CH ₂ -S-CH ₂ -CH ₂ -COOCH ₃		B, 87% [MH] ⁺ = 539
33	 H ₂ N-CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -F		B, 45% [MH] ⁺ = 507
34	 H ₂ N-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -NH ₂		B, 77% [MH] ⁺ = 481
35	 HCl·H ₂ N-CH ₂ -CH ₂ -NH ₂		B, 65% [MH] ⁺ = 399
36	 2M Me ₂ NH in THF		B, 35% [MH] ⁺ = 413
37	 HCl·H ₂ N-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -NH ₂		B, 97% [MH] ⁺ = 547

10

20

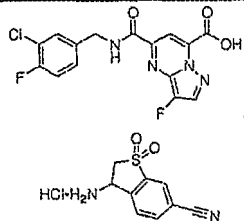
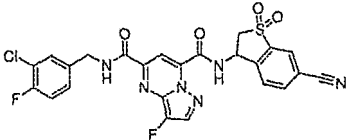
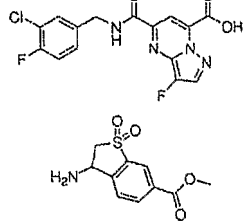
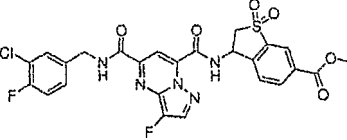
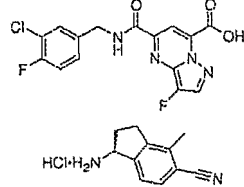
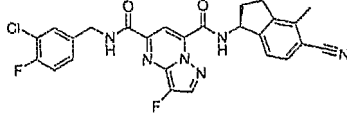
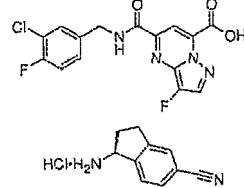
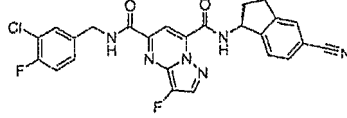
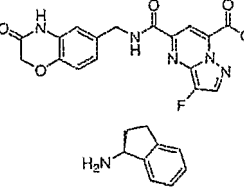
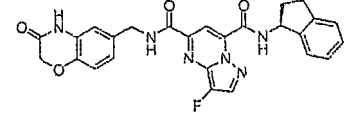
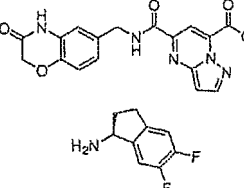
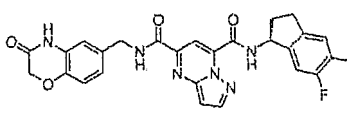
30

38	 $\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{N}$		B, 84% $[\text{MH}]^+ = 581$
39	 $\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{N}$		B, 81% $[\text{MH}]^+ = 612$
40	 $\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{N}$		B, 85% $[\text{MH}]^+ = 578$
41	 $\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{N}$		B, n.d.% $[\text{MH}]^+ = 554$
42	 $\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{N}$		B, 68% $[\text{MH}]^+ = 560$
43	 H_2N		C, 95% $[\text{MH}]^+ = 543$
44	 $\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{N}$		C, 56% $[\text{MH}]^+ = 468$

10

20

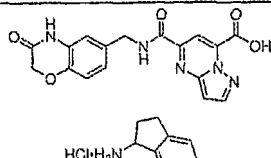
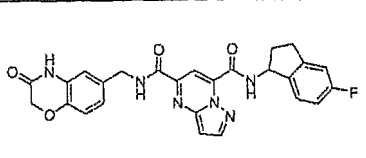
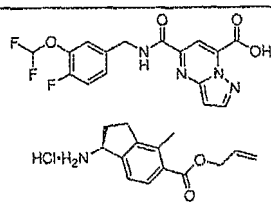
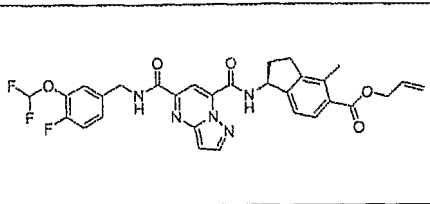
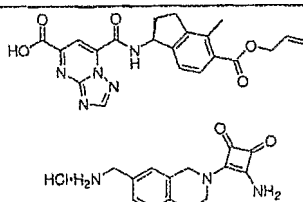
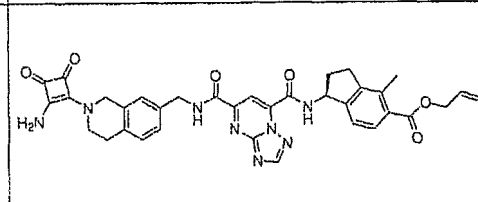
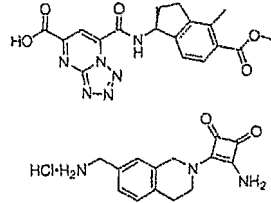
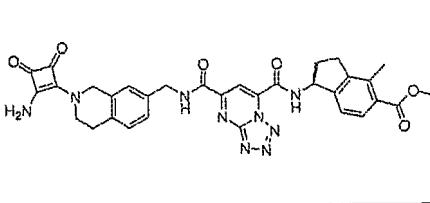
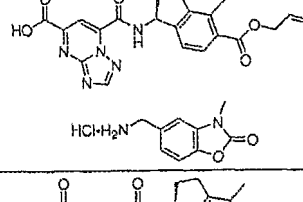
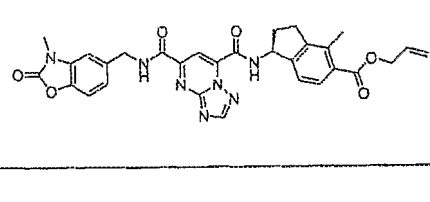
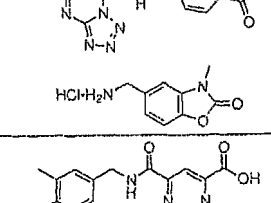
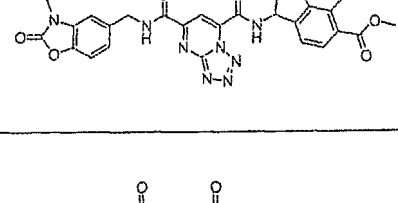
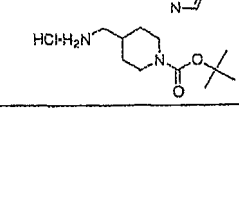
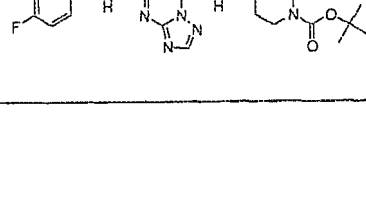
30

45			D, >99% [MH] ⁺ = 557
46			D, 47% [MH] ⁺ = 590
47			D, >99% [MH] ⁺ = 521
48			D, >99% [MH] ⁺ = 507
49			D, 76% [MH] ⁺ = 501
50			D, >99% [MH] ⁺ = 519

10

20

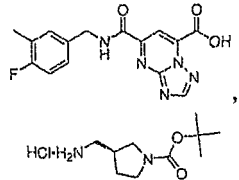
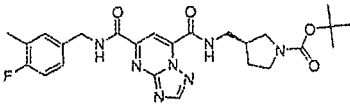
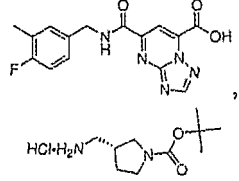
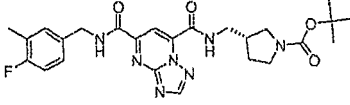
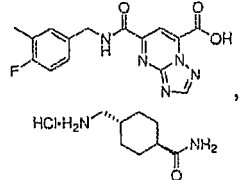
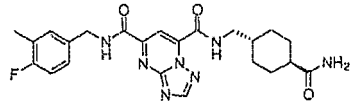
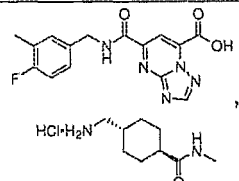
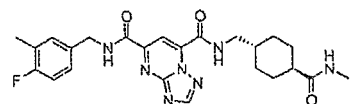
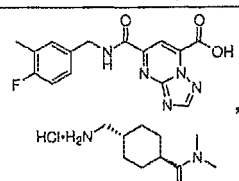
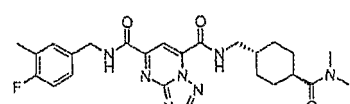
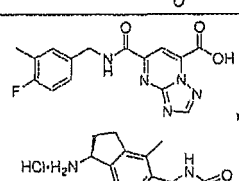
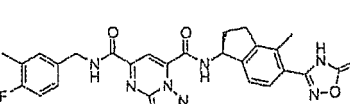
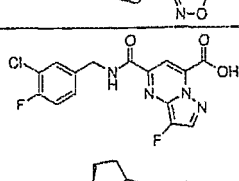
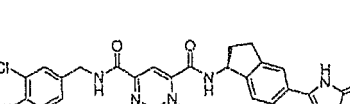
30

51			D, 30% [MH] ⁺ = 501
52			D, 77% [MH] ⁺ = 594
53			C, 62% [MNa] ⁺ = 661
54			C, 76% [MH] ⁺ = 636
55			C, 85% [MH] ⁺ = 582
56			C, 77% [MH] ⁺ = 557
57			C, 91% [MNa] ⁺ = 562

10

20

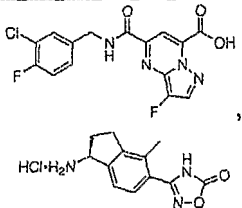
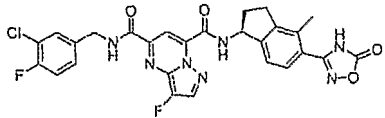
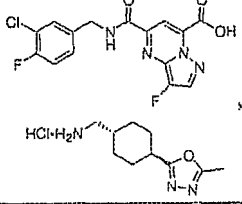
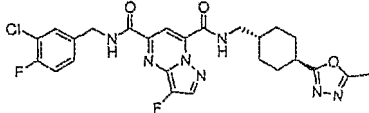
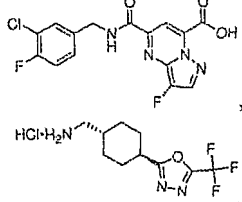
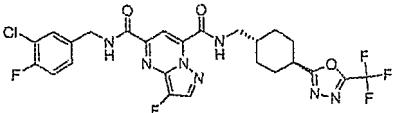
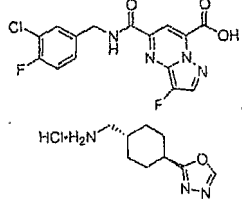
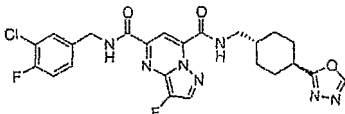
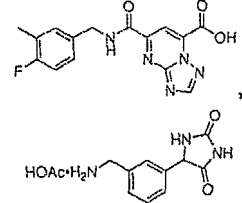
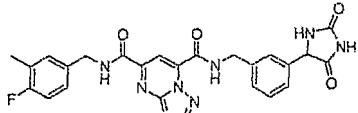
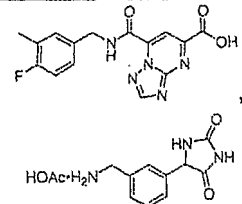
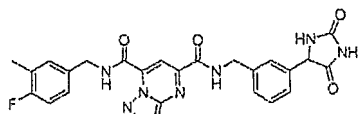
30

58			C, 85% $[M-Boc]^+ = 412$
59			C, 98% $[M-Boc]^+ = 412$
60			C, 92% $[MH]^+ = 468$
61			C, 71% $[MH]^+ = 482$
62			C, 86% $[MH]^+ = 496$
63			C, 75% $[MH]^+ = 483$
64			C, 81% $[MH]^+ = 566$

10

20

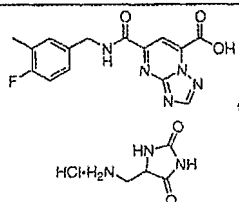
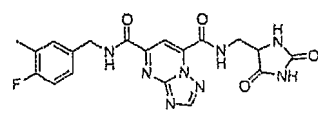
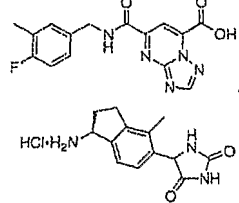
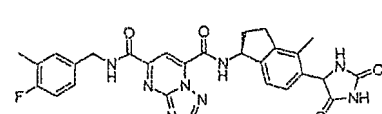
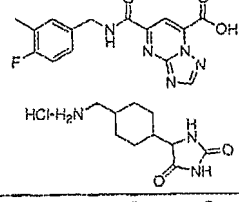
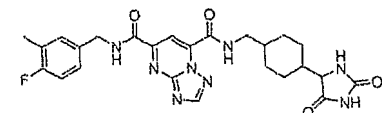
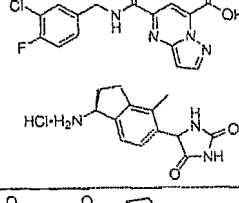
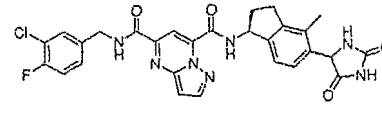
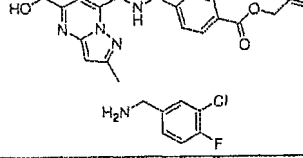
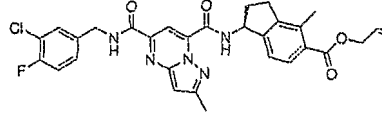
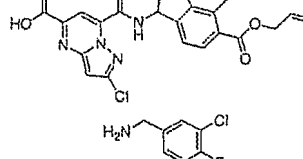
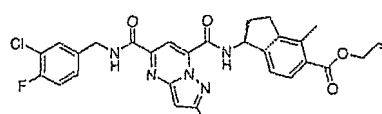
30

65			C, 97% [MH] ⁺ = 580
66			C, 87% [MH] ⁺ = 544
67			C, 88% [MH] ⁺ = 598
68			C, 71% [MH] ⁺ = 530
69			E, 23% [MH] ⁺ = 517
70			E, 39% [MH] ⁺ = 517

10

20

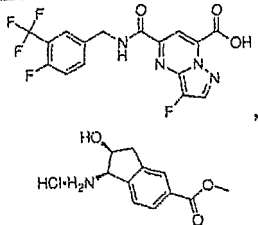
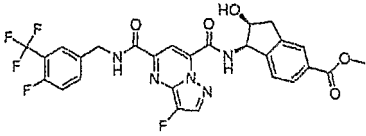
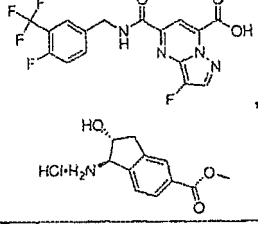
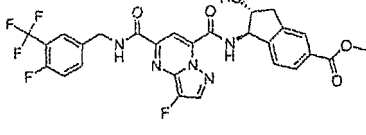
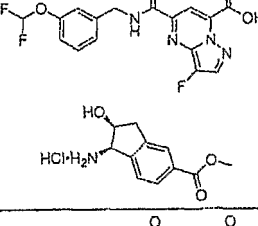
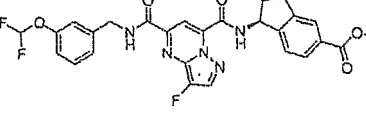
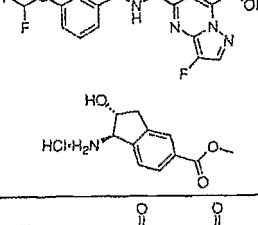
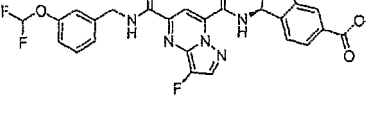
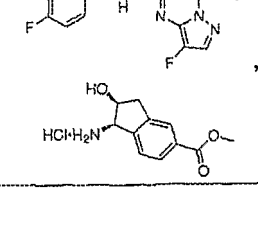
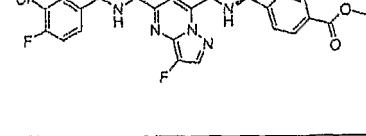
30

71			E, 82% [MH] ⁺ = 441
72			E, 59% [MH] ⁺ = 557
73			E, 21% [MH] ⁺ = 523
74			E, 73% [MH] ⁺ = 576
75			E, 73% [MH] ⁺ = 576
76			E, 38% [MH] ⁺ = 596

10

20

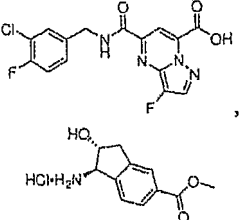
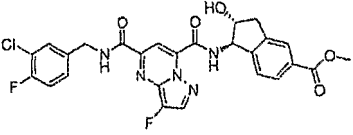
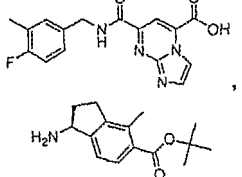
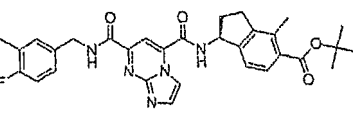
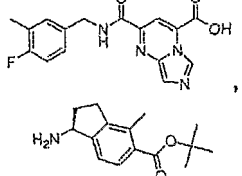
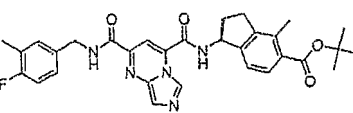
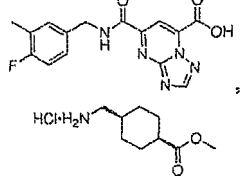
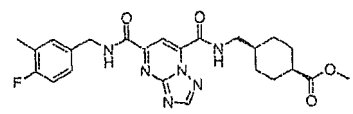
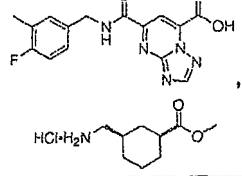
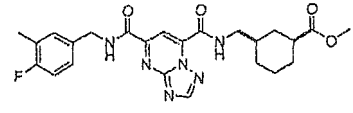
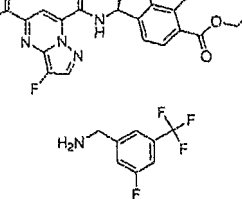
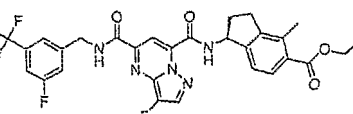
30

77			E, 33% [M-H] ⁻ = 588
78			E, 40% [M-H] ⁻ = 588
79			E, 30% [M-H] ⁻ = 568
80			E, 42% [M-H] ⁻ = 568
81			E, 42% [M-H] ⁻ = 588

10

20

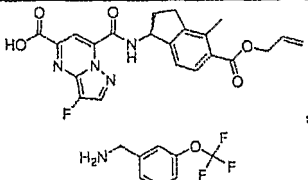
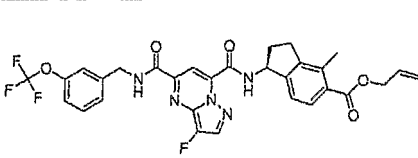
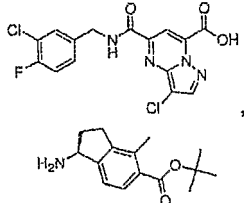
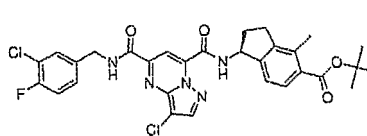
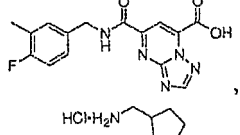
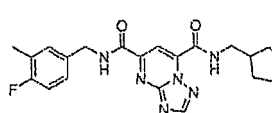
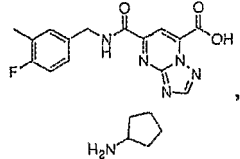
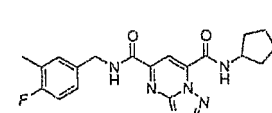
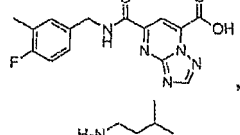
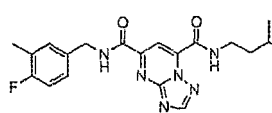
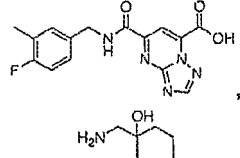
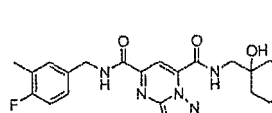
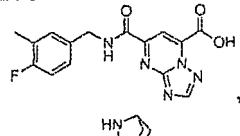
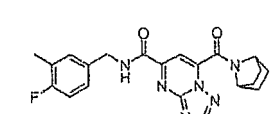
30

82			E, 26% [M-H] ⁻ = 554
83			E, 60% (over 2 steps), [M-H] ⁻ = 556
84			E, 11% (over 2 steps), [M-H] ⁻ = 556
85			C, 77% [MH] ⁺ = 483
86			C, 66% [MH] ⁺ = 483
87			C, >99% [MH] ⁺ = 614

10

20

30

88			C, >99% [MH] ⁺ = 612
89			C, 48% [MNa] ⁺ = 634
90			C, 54% [MH] ⁺ = 410
91			F, 87% [MH] ⁺ = 397
92			F, >99% [MH] ⁺ = 399
93			F, 61% [MH] ⁺ = 441
94			F, 67% [MH] ⁺ = 409

10

20

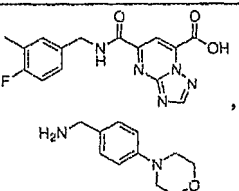
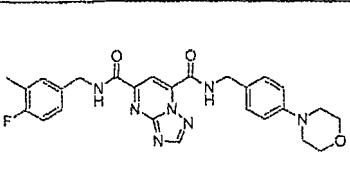
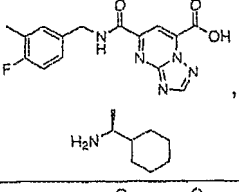
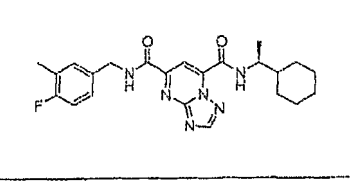
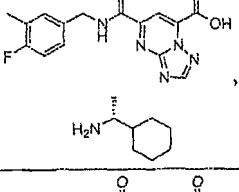
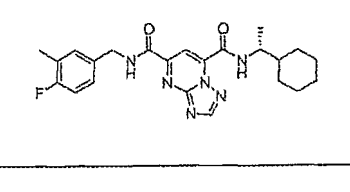
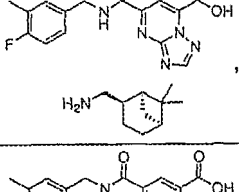
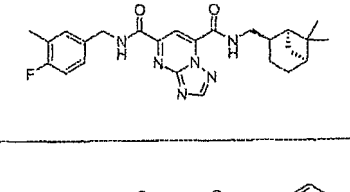
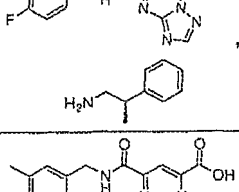
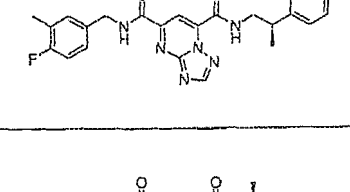
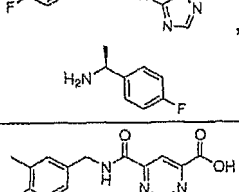
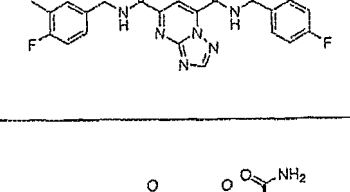
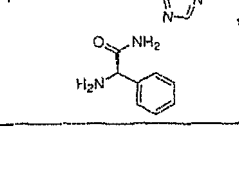
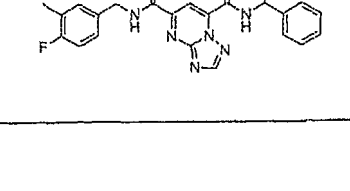
30

95			F, 40% [MH] ⁺ = 437
96			F, 36% [MH] ⁺ = 433
97			F, 54% [MH] ⁺ = 463
98			F, 52% [MH] ⁺ = 437
99			F, 48% [MH] ⁺ = 437
100			F, 51% [MH] ⁺ = 420
101			F, 56% [MH] ⁺ = 459
102			F, 56% [MH] ⁺ = 518

10

20

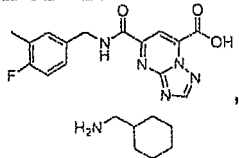
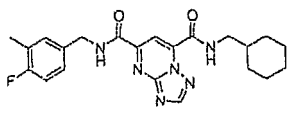
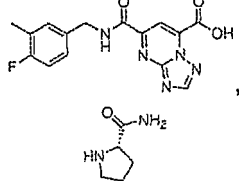
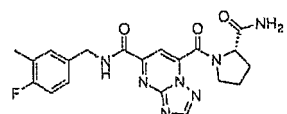
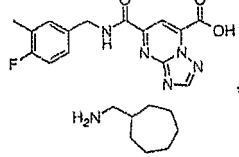
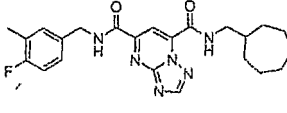
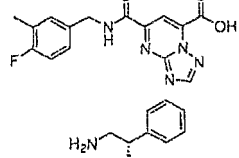
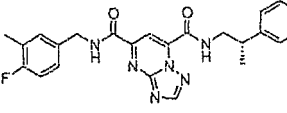
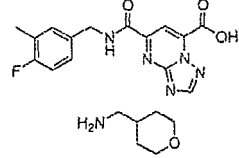
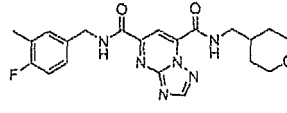
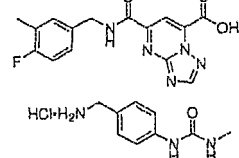
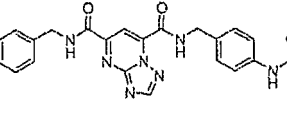
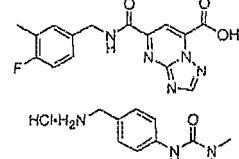
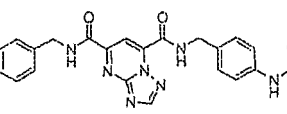
30

103			F, 23% [MH] ⁺ = 504
104			F, 68% [MH] ⁺ = 439
105			F, 56% [MH] ⁺ = 439
106			F, 95% [MH] ⁺ = 465
107			F, 93% [MH] ⁺ = 447
108			G, 87% [MH] ⁺ = 451
109			G, >99% [MH] ⁺ = 462

10

20

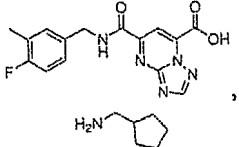
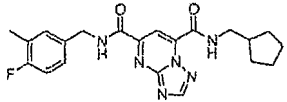
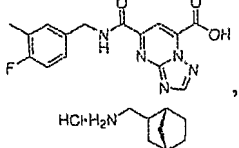
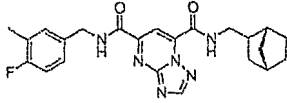
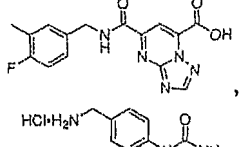
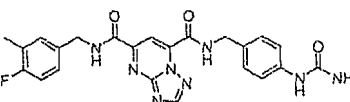
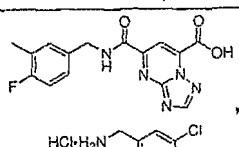
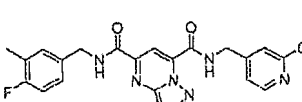
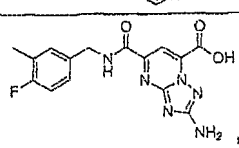
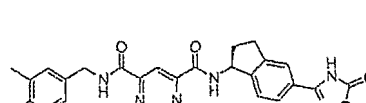
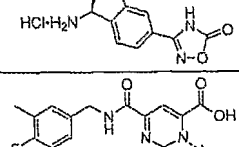
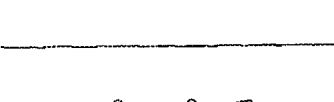
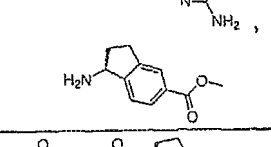
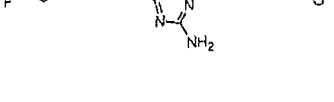
30

110			G, 99% [MH] ⁺ = 425
111			G, 85% [MH] ⁺ = 426
112			F, 64% [MH] ⁺ = 439
113			F, 97% [MH] ⁺ = 447
114			G, 94% [MH] ⁺ = 427
115			G, 26% [MH] ⁺ = 491
116			G, 40% [MH] ⁺ = 505

10

20

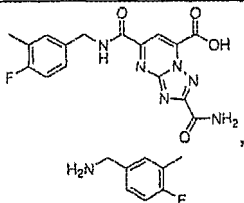
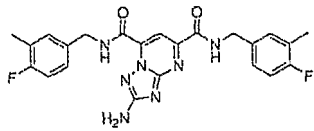
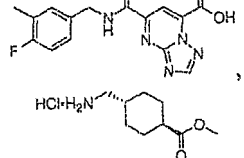
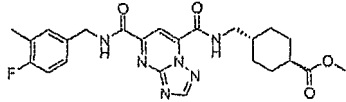
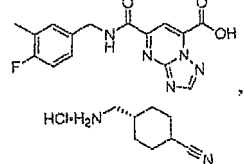
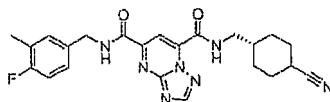
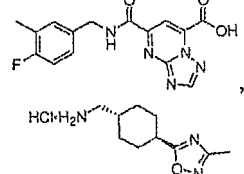
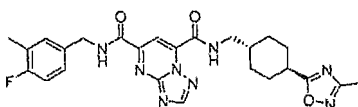
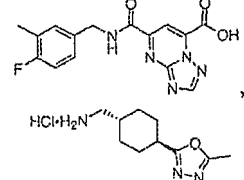
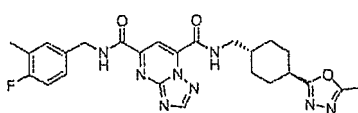
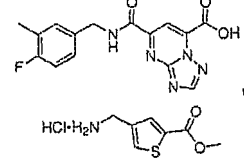
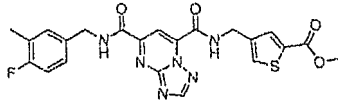
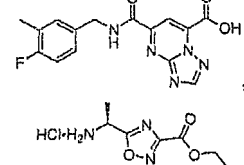
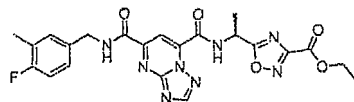
30

117			C, 54% [MH] ⁺ = 411
118			C, 86% [MH] ⁺ = 437
119			C, 21% [MH] ⁺ = 477
120			C, 57% [MH] ⁺ = 454
121			C, 31% [MH] ⁺ = 544
122			C, 66% [MH] ⁺ = 518
123			C, 26% [MH] ⁺ = 518

10

20

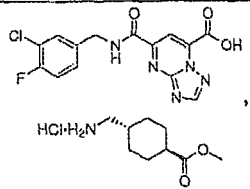
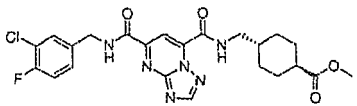
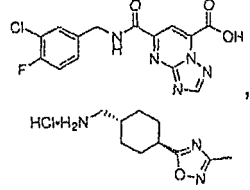
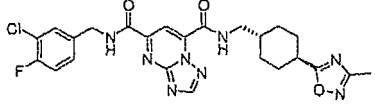
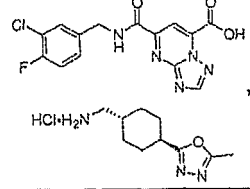
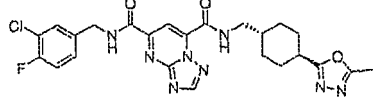
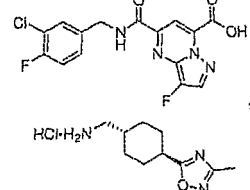
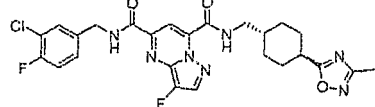
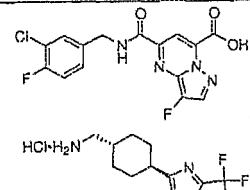
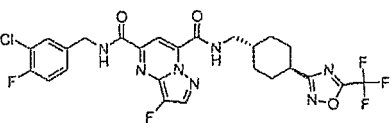
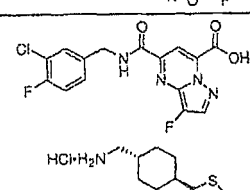
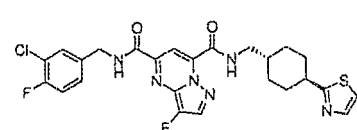
30

124			C, 14% [MH] ⁺ = 494
125			C, 41% [MH] ⁺ = 483
126			C, 75% [MH] ⁺ = 450
127			C, 78% [MH] ⁺ = 507
128			C, 61% [MH] ⁺ = 507
129			C, 75% [MH] ⁺ = 483
130			C, 59% [MH] ⁺ = 497

10

20

30

131			C, 52% [MH] ⁺ = 503
132			C, 31% [MH] ⁺ = 527
133			C, 77% [MH] ⁺ = 527
134			C, 26% [MH] ⁺ = 544
135			C, 51% [MH] ⁺ = 598
136			C, 33% [MH] ⁺ = 546

10

20

30

137			C, 80% [MH] ⁺ = 483
138			C, 72% [MH] ⁺ = 483
139			C, 48% [MH] ⁺ = 532
140			C, 83% [MH] ⁺ = 608
141			C, 94% [MH] ⁺ = 609
142			C, 80% [MH] ⁺ = 623
143			C, 78% [MH] ⁺ = 637

10

20

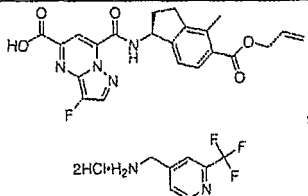
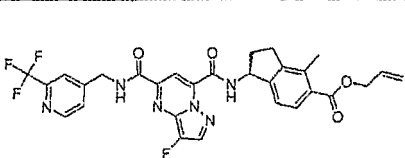
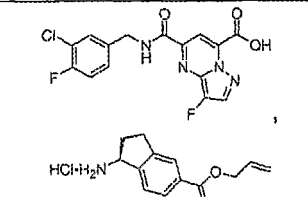
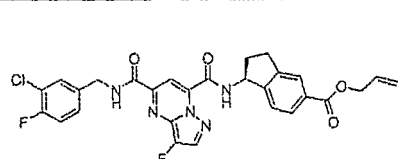
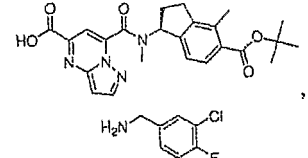
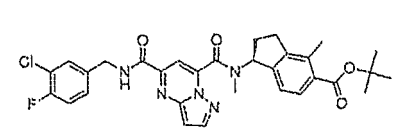
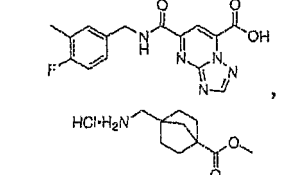
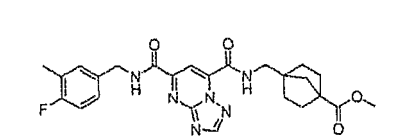
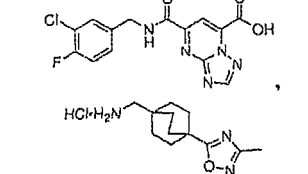
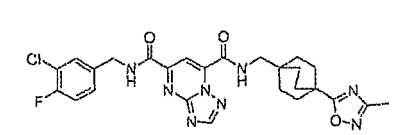
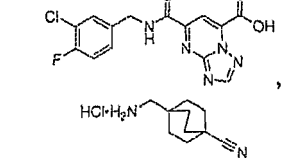
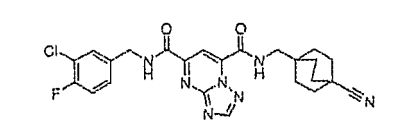
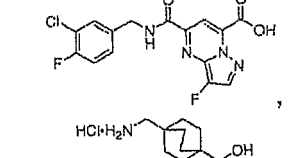
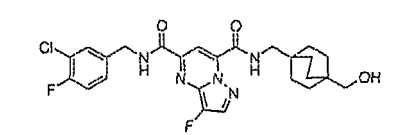
30

144			C, 90% [MH] ⁺ = 593
145			C, 59% [MH] ⁺ = 607
146			C, 30% [MH] ⁺ = 564
147			C, 76% [MH] ⁺ = 554
148			C, 64% [MH] ⁺ = 597
149			C, 84% [MH] ⁺ = 597

10

20

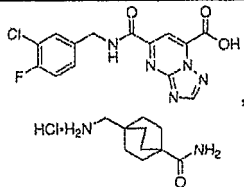
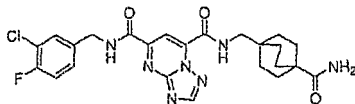
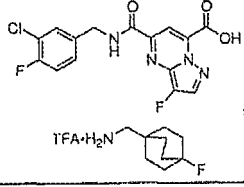
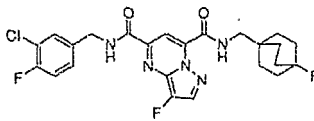
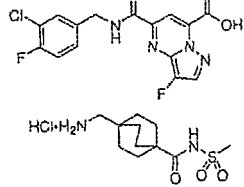
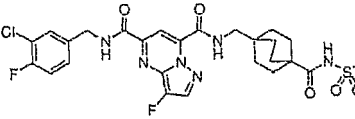
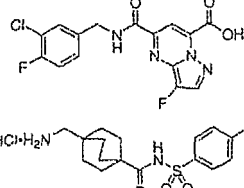
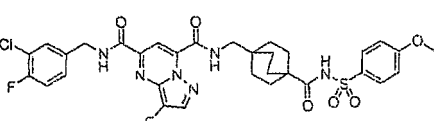
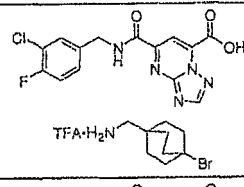
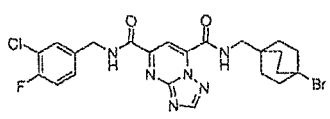
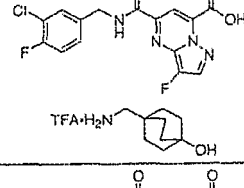
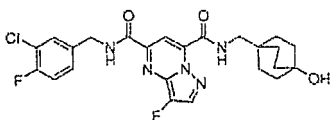
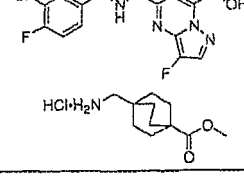
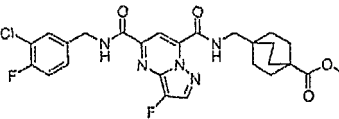
30

150			C, 78% $[MH]^+ = 597$
151			C, 49% $[MH]^+ = 566$
152			C, 75% $[M-\text{"indene"}]^+ = 362$
153			C, 82% $[MH]^+ = 495$
154			C, 29% $[MH]^+ = 553$
155			C, 26% $[MH]^+ = 496$
156			C, 56% $[MH]^+ = 518$

10

20

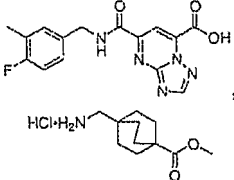
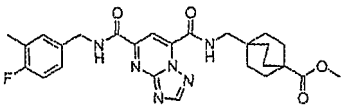
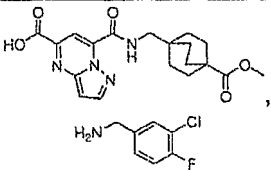
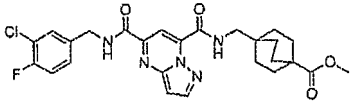
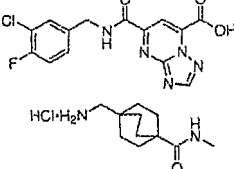
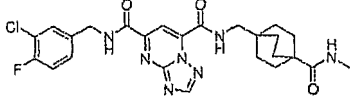
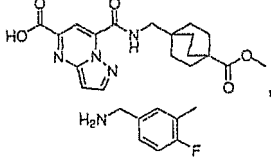
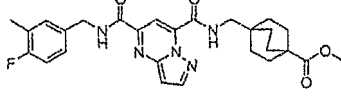
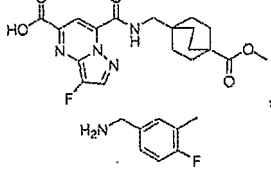
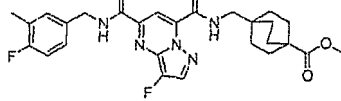
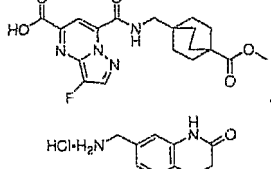
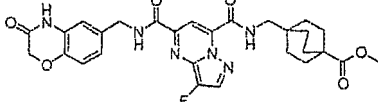
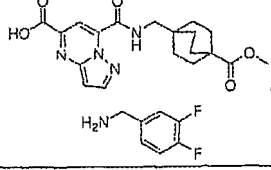
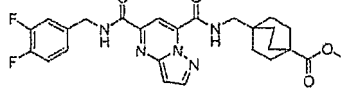
30

157			C, 5% [MH] ⁺ = 514
158			C, 52% [MH] ⁺ = 506
159			C, 38% [MH] ⁺ = 610
160			C, 19% [MH] ⁺ = 702
161			C, 25% [MH] ⁺ = 549/551
162			C, 48% [MH] ⁺ = 504
163			C, 41% [MH] ⁺ = 546

10

20

30

164			C, 48% [MH] ⁺ = 509
165			C, 55% [MH] ⁺ = 528
166			C, 20% [MH] ⁺ = 528
167			C, 71% [MH] ⁺ = 508
168			C, 72% [MH] ⁺ = 526
169			C, 41% [MH] ⁺ = 565
170			C, 68% [MH] ⁺ = 512

10

20

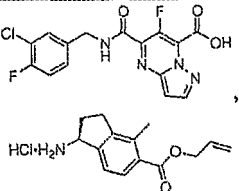
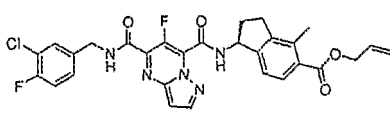
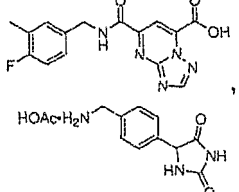
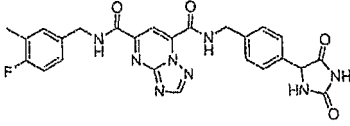
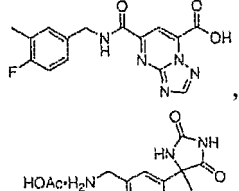
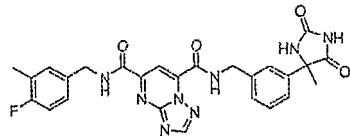
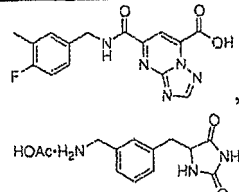
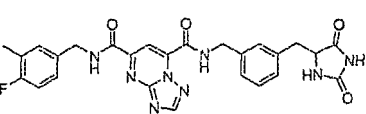
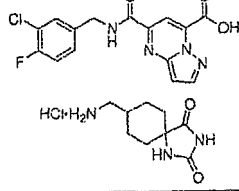
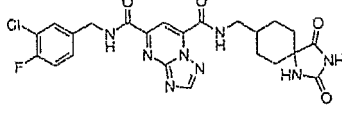
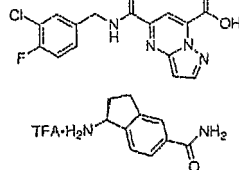
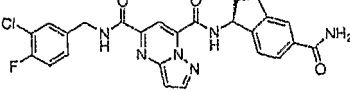
30

171			C, 72% [MH] ⁺ = 530
172			C, 78% [MH] ⁺ = 580
173			C, 79% [MH] ⁺ = 512
174			C, 75% [MH] ⁺ = 596
175			C, 83% [MH] ⁺ = 560
176			C, 82% [MH] ⁺ = 578
177			C, 21% [MH] ⁺ = 546

10

20

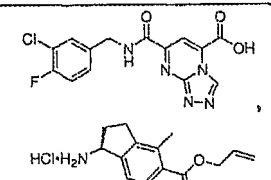
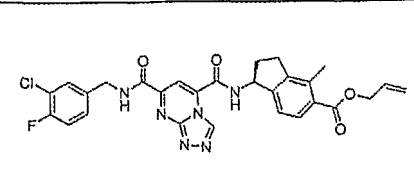
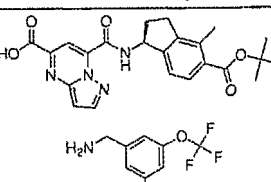
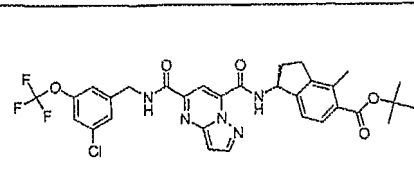
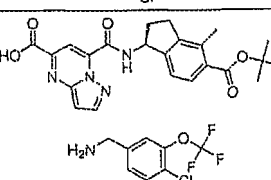
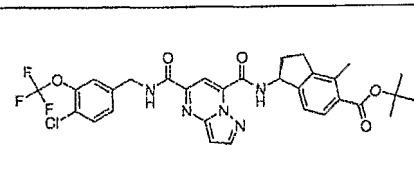
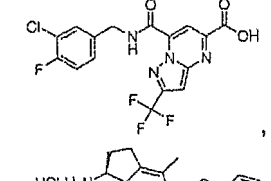
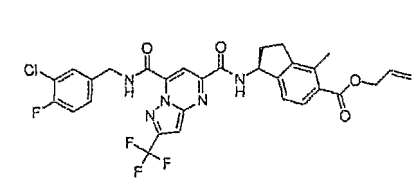
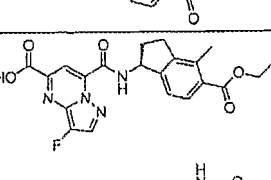
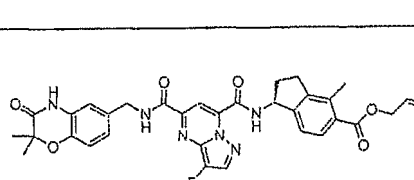
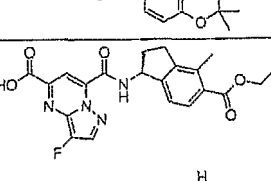
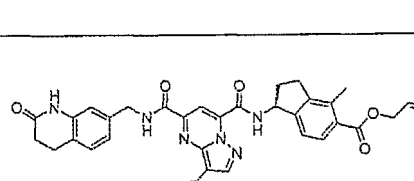
30

178			C, 15% $[MH]^+ = 580$
179			E, 21% $[M-H]^- = 515$
180			E, 23% $[M-H]^- = 529$
181			E, 24% $[M-H]^- = 529$
182			E, 11% $[M-H]^- = 526$
183			E, 34% $[MH]^+ = 507$

10

20

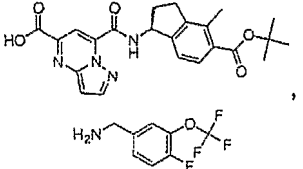
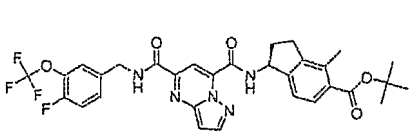
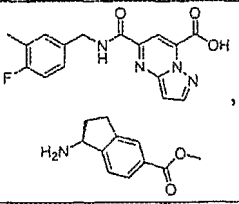
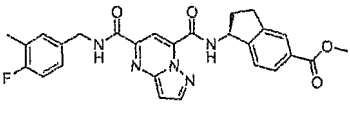
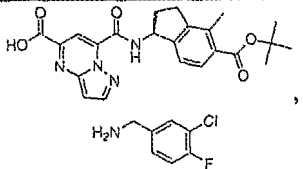
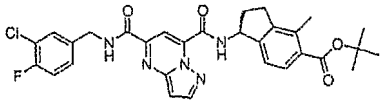
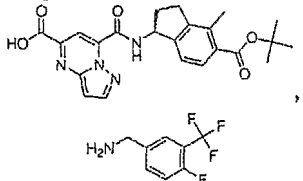
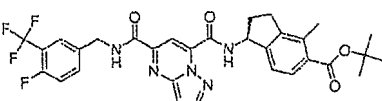
30

184			E, 52% [MH] ⁺ = 563
185			E, n.d. [MH] ⁺ = 644
186			E, n.d. [MH] ⁺ = 644
187			E, 57% [M-H] ⁻ = 628
188			B, n.d. [MH] ⁺ = 627
189			B, n.d. [MH] ⁺ = 597

10

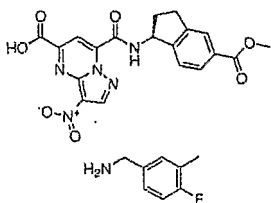
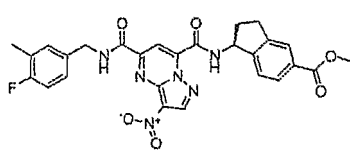
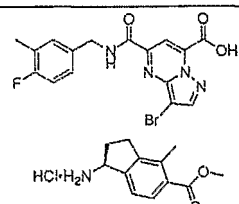
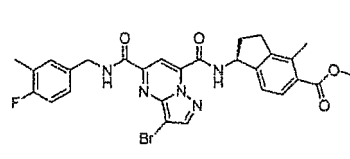
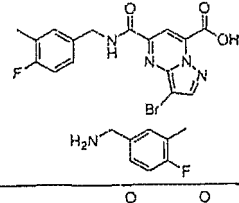
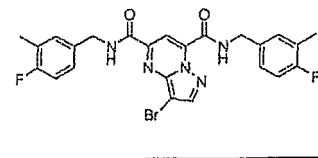
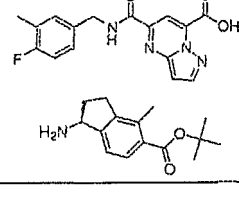
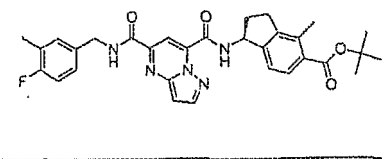
20

30

190			D, 72% [MH] ⁺ = 628
191			A, 54% [MH] ⁺ = 612
192			A, 27% [MH] ⁺ = 578
193			A, 28% [MH] ⁺ = 612

10

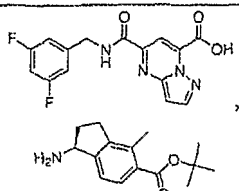
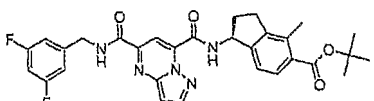
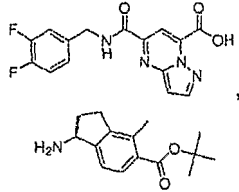
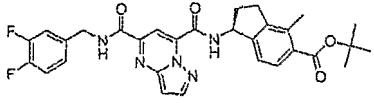
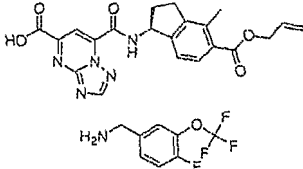
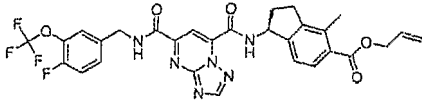
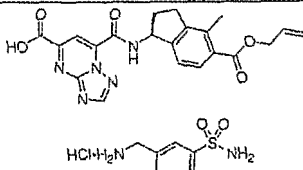
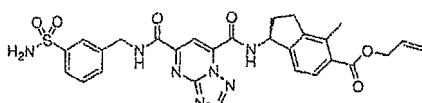
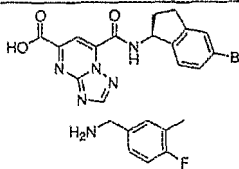
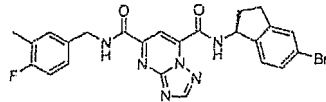
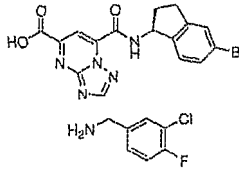
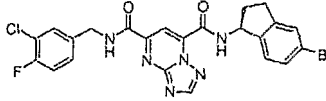
20

194			A, 33% $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) $\delta = 10.50$ (br d, 1 H), 9.00 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 8.35 (br t, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.95 (d, 1 H), 7.40 (d, 1 H), 7.25-7.00 (m, 2 H), 7.00-6.90 (m, 1 H), 5.80 (m, 1 H), 4.65 (br d, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 3.20-2.70 (m, 3 H), 2.25 (s, 3 H), 2.20-2.00 (m, 1 H).
195			A, n.d. [MH]$^+$ = 594/596
196			A, n.d. [MH]$^+$ = 528/530
197			A, 43% [MH]$^+$ = 558

10

20

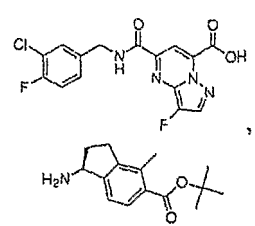
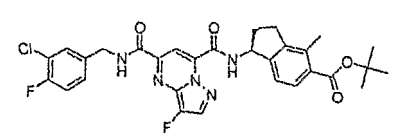
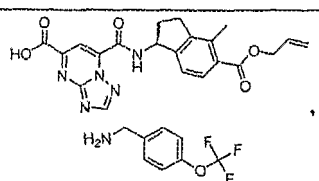
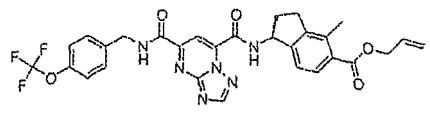
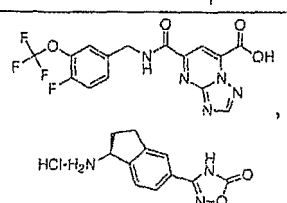
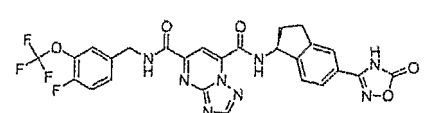
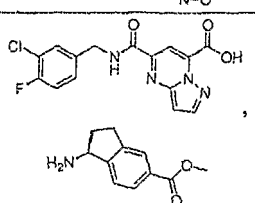
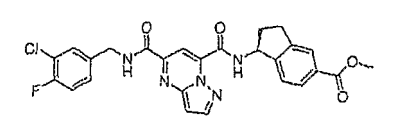
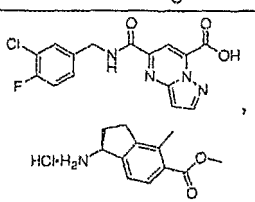
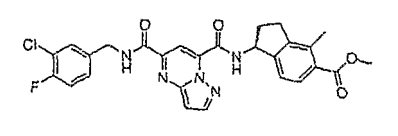
30

198			C, 66% [MH] ⁺ = 562
199			C, 44% [MH] ⁺ = 562
200			C, 48% [MH] ⁺ = 613
201			C, n.d. [MH] ⁺ = 550
202			C, 65% [MH] ⁺ = 523/525
203			C, 52% [MH] ⁺ = 543/545

10

20

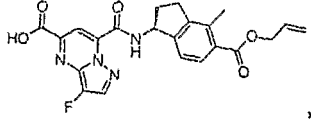
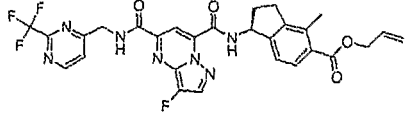
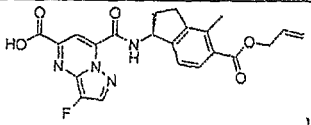
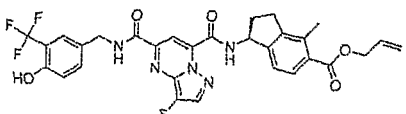
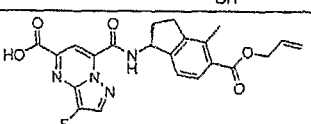
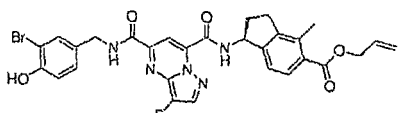
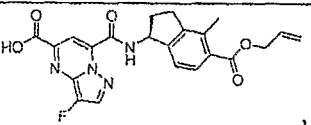
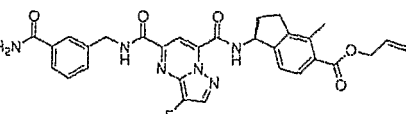
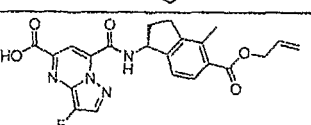
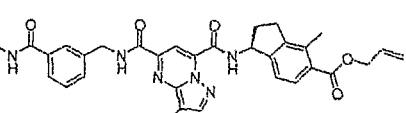
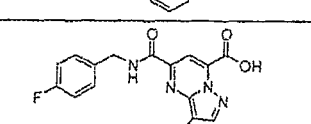
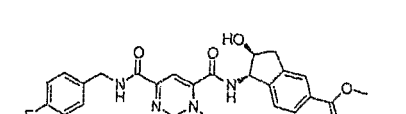
30

204			C, 54% $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) $\delta = 10.25$ (br d, 1 H), 8.60 (s, 1 H), 8.10 (m, 1 H), 8.00 (d, 1 H), 7.60 (d, 1 H), 7.30 (d, 1 H), 7.20-7.10 (m, 2 H), 7.10-7.00 (m, 1 H), 5.70 (m, 1 H), 4.55 (d, 2 H), 3.10-2.60 (m, 3 H), 2.40 (s, 9 H), 2.00-1.90 (m, 1 H).
205			C, 70% $[\text{MH}]^+ = 595$
206			C, 79% $[\text{MH}]^+ = 599$
207			C, 55% $[\text{MH}]^+ = 522$
208			C, 59% $[\text{MH}]^+ = 536$

10

20

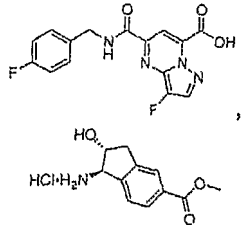
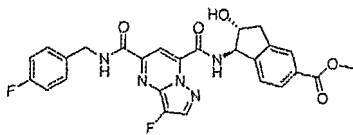
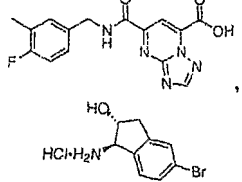
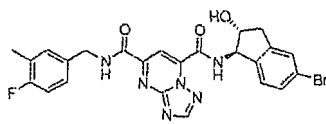
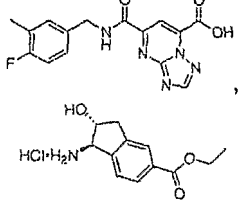
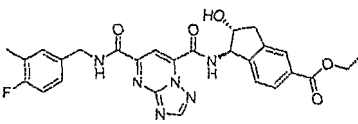
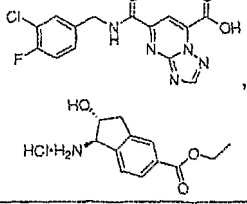
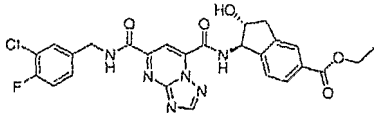
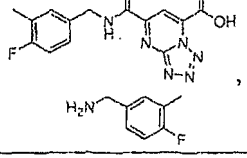
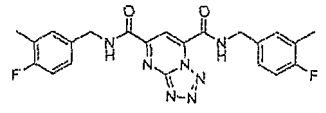
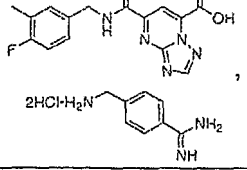
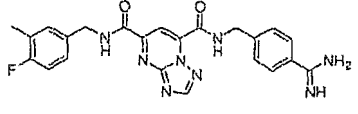
30

209	 <chem>CCOC(=O)c1ccc(cc1C2=CC=CC=C2NC(=O)c3cc(F)nn3C(=O)O)C(F)(F)F</chem>	 <chem>CCOC(=O)c1ccc(cc1C2=CC=CC=C2NC(=O)c3cc(F)nn3C(=O)O)C(F)(F)F</chem>	C, 63% [MH] ⁺ = 598
210	 <chem>CCOC(=O)c1ccc(cc1C2=CC=CC=C2NC(=O)c3cc(F)nn3C(=O)O)C(F)(F)F</chem>	 <chem>CCOC(=O)c1ccc(cc1C2=CC=CC=C2NC(=O)c3cc(F)nn3C(=O)O)C(F)(F)F</chem>	C, 32% [M- ⁻ イソペンチン] ⁺ = 398
211	 <chem>CCOC(=O)c1ccc(cc1C2=CC=CC=C2NC(=O)c3cc(F)nn3C(=O)O)C(F)(F)F</chem>	 <chem>CCOC(=O)c1ccc(cc1C2=CC=CC=C2NC(=O)c3cc(F)nn3C(=O)O)C(F)(F)F</chem>	C, 66% [MH] ⁺ = 623
212	 <chem>CCOC(=O)c1ccc(cc1C2=CC=CC=C2NC(=O)c3cc(F)nn3C(=O)O)C(F)(F)F</chem>	 <chem>CCOC(=O)c1ccc(cc1C2=CC=CC=C2NC(=O)c3cc(F)nn3C(=O)O)C(F)(F)F</chem>	C, 61% [MH] ⁺ = 571
213	 <chem>CCOC(=O)c1ccc(cc1C2=CC=CC=C2NC(=O)c3cc(F)nn3C(=O)O)C(F)(F)F</chem>	 <chem>CCOC(=O)c1ccc(cc1C2=CC=CC=C2NC(=O)c3cc(F)nn3C(=O)O)C(F)(F)F</chem>	C, 86% [MH] ⁺ = 585
214	 <chem>CCOC(=O)c1ccc(cc1C2=CC=CC=C2NC(=O)c3cc(F)nn3C(=O)O)C(F)(F)F</chem>	 <chem>CCOC(=O)c1ccc(cc1C2=CC=CC=C2NC(=O)c3cc(F)nn3C(=O)O)C(F)(F)F</chem>	E, 60% [M-H] ⁻ = 520

10

20

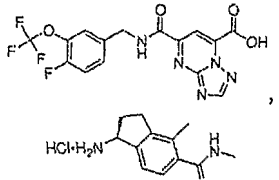
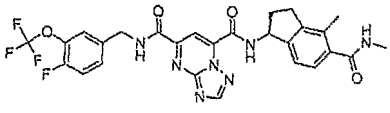
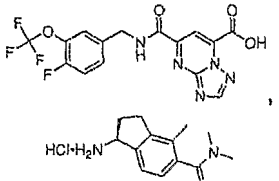
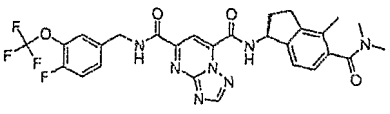
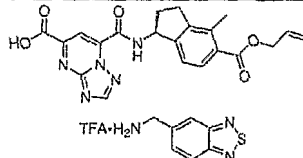
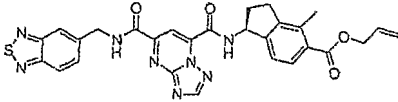
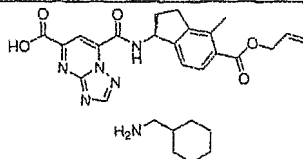
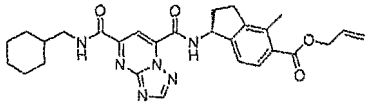
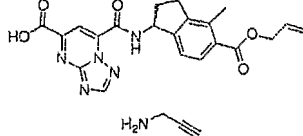
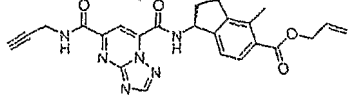
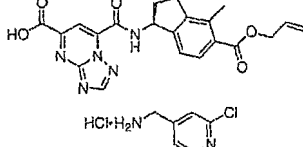
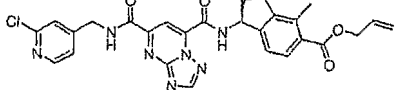
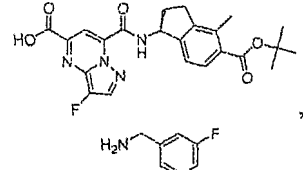
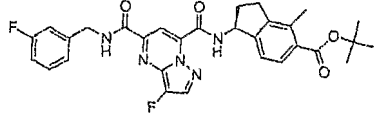
30

215			E, 65% [M-H] ⁻ = 520
216			E, 49% [MH] ⁺ = 539/541
217			E, 90% [MH] ⁺ = 533
218			E, 80% [MH] ⁺ = 550
219			C, 45% [MH] ⁺ = 452
220			C, 43% [MH] ⁺ = 461

10

20

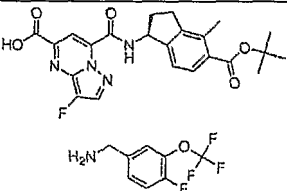
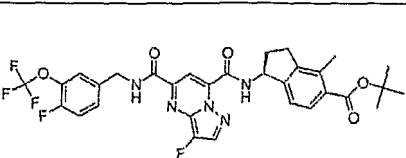
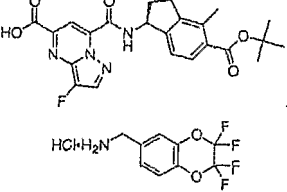
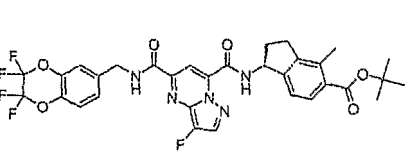
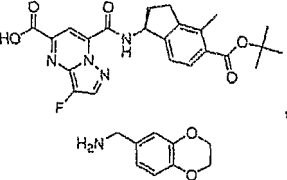
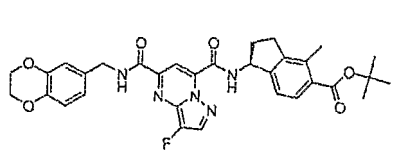
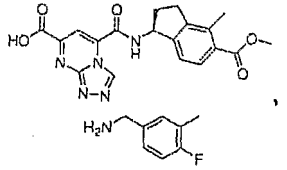
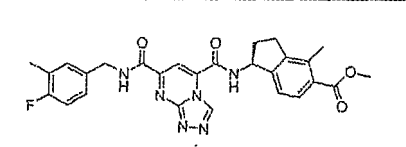
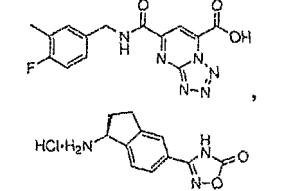
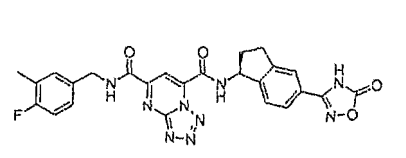
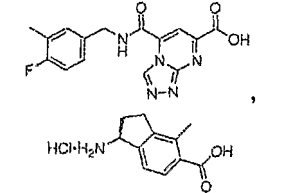
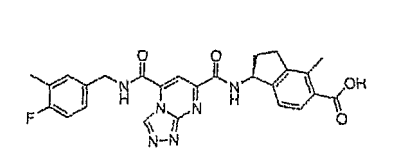
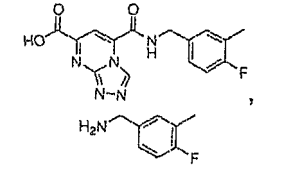
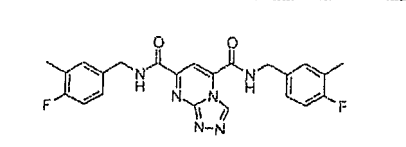
30

221			C, 46% [MH] ⁺ = 572
222			C, 47% [MH] ⁺ = 586
223			C, n.d. [MH] ⁺ = 569
224			C, n.d. [MH] ⁺ = 517
225			C, n.d. [MH] ⁺ = 459
226			C, n.d. [MH] ⁺ = 546
227			C, n.d. [MNa] ⁺ = 584

10

20

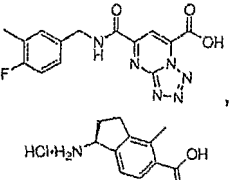
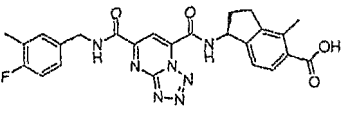
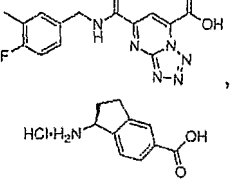
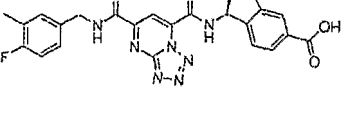
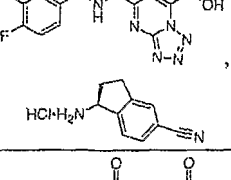
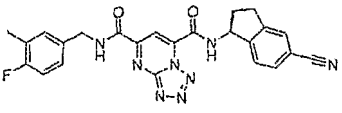
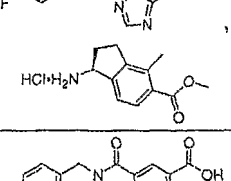
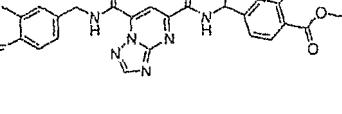
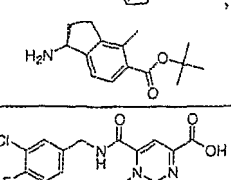
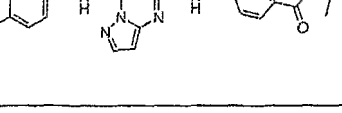
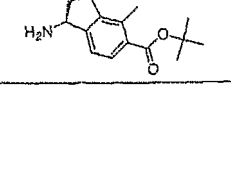
30

228			C, n.d. [MNa] ⁺ = 669
229			C, n.d. [MNa] ⁺ = 696
230			C, n.d. [MNa] ⁺ = 624
231			C, 60% (over 2 steps), [MH] ⁺ = 517
232			A, 51% [MH] ⁺ = 530
233			A, 7% (over 2 steps), [MH] ⁺ = 451
234			A, 20% (over 2 steps), [MH] ⁺ = 451

10

20

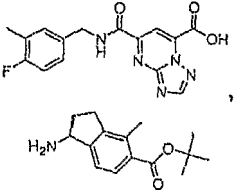
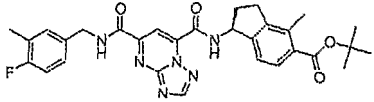
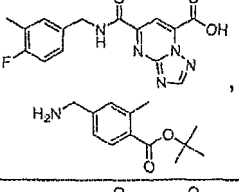
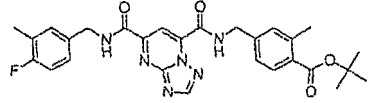
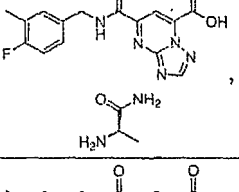
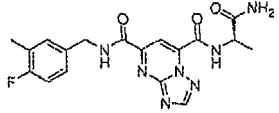
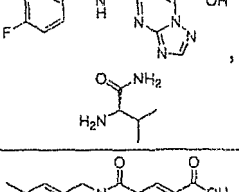
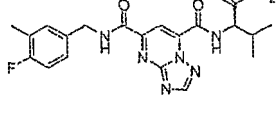
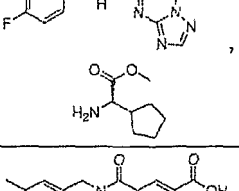
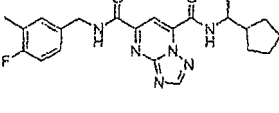
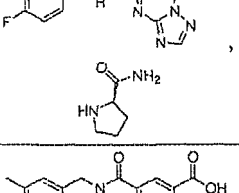
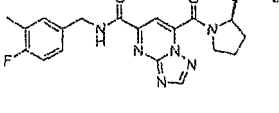
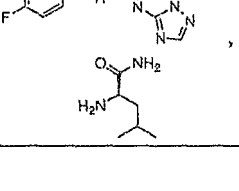
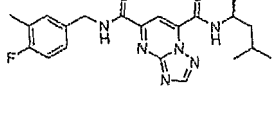
30

235			E, 35% [M-H] ⁻ = 502
236			E, 29% [M-H] ⁻ = 488
237			A, 98% [MH] ⁺ = 471
238			A, 16% [MH] ⁺ = 517
239			E, 52% [MNa] ⁺ = 566
240			E, 31% [M-H] ⁻ = 576

10

20

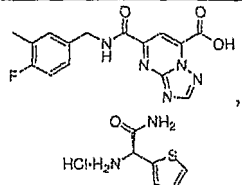
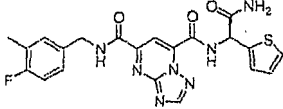
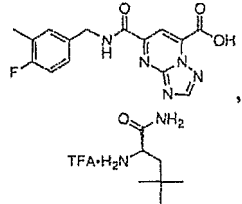
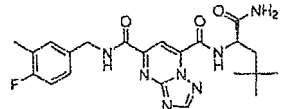
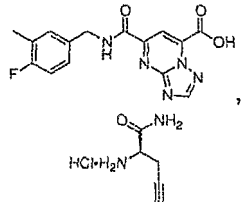
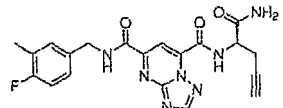
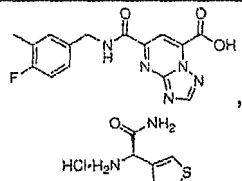
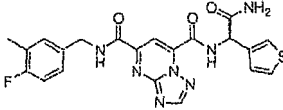
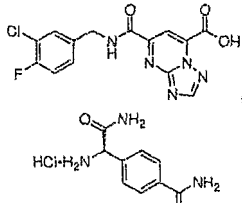
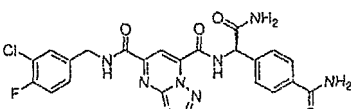
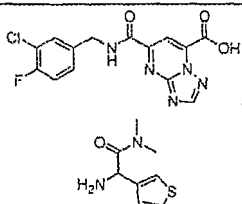
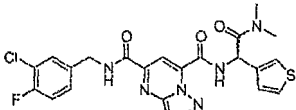
30

241			A, n.d. [MH] ⁺ = 599
242			E, 51% [MH] ⁺ = 533
243			E, 50% [MH] ⁺ = 462
244			E, 40% [MH] ⁺ = 428
245			E, 30% [MH] ⁺ = 469
246			E, 10% [MH] ⁺ = 426
247			E, 34% [MH] ⁺ = 442

10

20

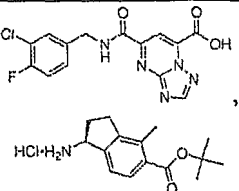
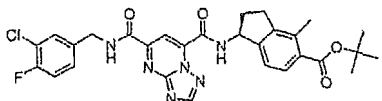
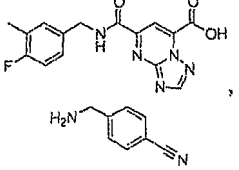
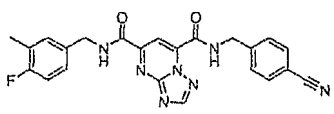
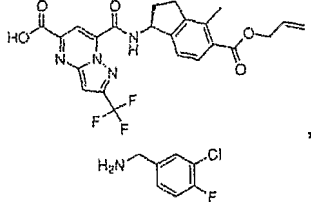
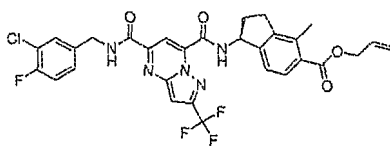
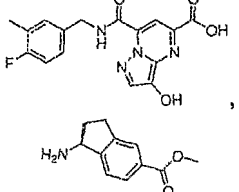
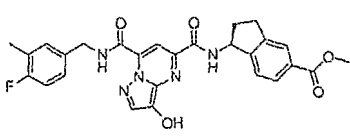
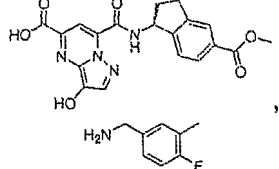
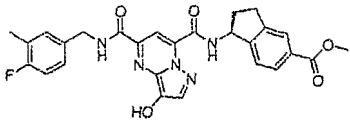
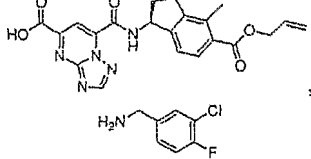
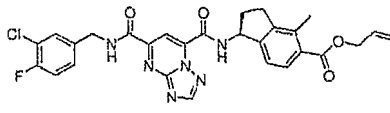
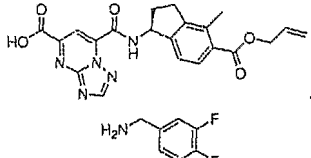
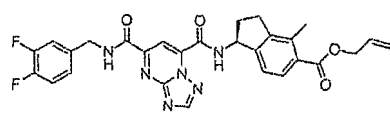
30

248			E, 20% [MH] ⁺ = 468
249			E, 30% [MH] ⁺ = 456
250			E, 25% [MH] ⁺ = 424
251			E, 30% [MH] ⁺ = 468
252			E, 34% [MH] ⁺ = 525
253			E, 18% [MH] ⁺ = 516

10

20

30

254			E, n.d. [MH] ⁺ = 579
255			E, 42% [MH] ⁺ = 444
256			E, 70% [MH] ⁺ = 630
257			C, 10% [MH] ⁺ = 518
258			C, 29% [MH] ⁺ = 518
259			C, 96% [MH] ⁺ = 564
260			C, 91% [MH] ⁺ = 547

10

20

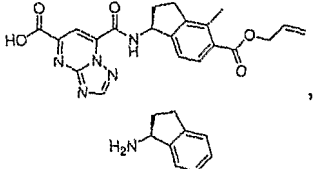
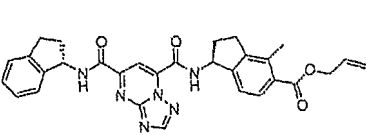
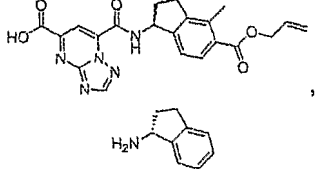
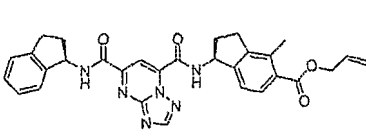
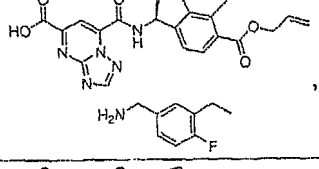
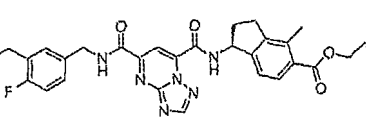
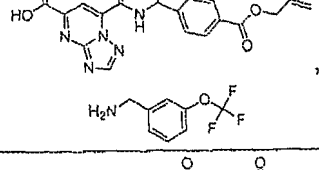
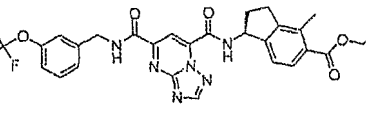
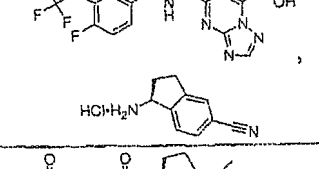
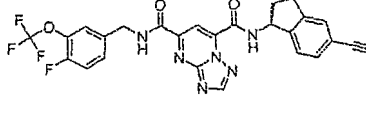
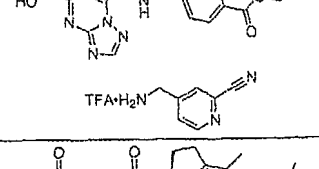
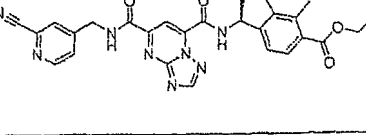
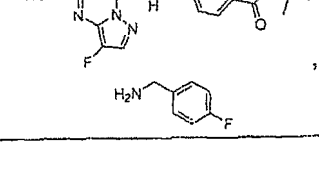
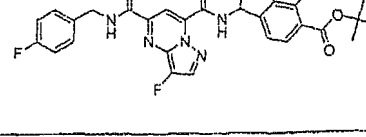
30

261			C, n.d. [MH] ⁺ = 597
262			C, 93% [MH] ⁺ = 547
263			C, 81% [MH] ⁺ = 529
264			C, 86% [MH] ⁺ = 529
265			C, 76% [MH] ⁺ = 545
266			C, n.d. [MH] ⁺ = 543
267			C, n.d. [MH] ⁺ = 543

10

20

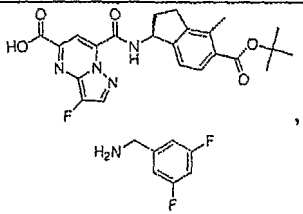
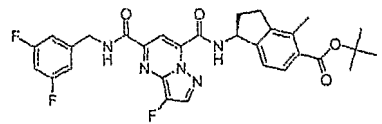
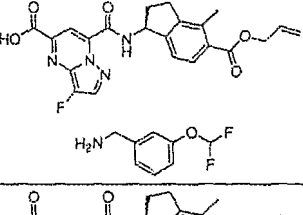
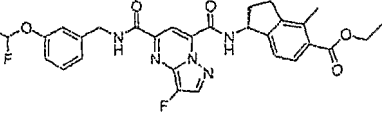
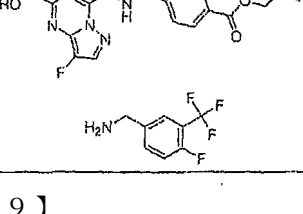
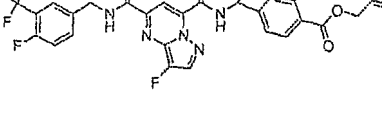
30

268			C, n.d. [MH] ⁺ = 537
269			C, n.d. [MH] ⁺ = 537
270			C, n.d. [MH] ⁺ = 557
271			C, n.d. [MH] ⁺ = 595
272			C, 38% [MH] ⁺ = 540
273			C, n.d. [MH] ⁺ = 537
274			C, n.d. [MNa] ⁺ = 584

10

20

30

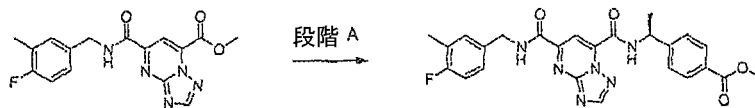
275			C, n.d. [MNa] ⁺ = 602
276			C, n.d. [MH] ⁺ = 594
277			C, n.d. [MH] ⁺ = 614

【1409】

(実施例278)

【1410】

【化379】



【1411】

段階A

準備実施例315からの標題化合物(67mg)の脱水DMF(500μL)溶液に、準備実施例229段階Dからの標題化合物(75mg)の溶液を加えた。得られた混合物を60℃で15時間加熱し、濃縮し、分取薄層クロマトグラフィー(シリカ、CH₂Cl₂/MeOH)によって精製して、所望の標題化合物を得た(39mg、41%)。[MH]⁺ = 491。

【1412】

(実施例279から284)

下記の表II-2に示したエステルおよびアミンを用いた以外は、準備実施例278に記載のものと同様の手順に従って、下記の化合物を製造した。

【1413】

10

20

30

【表 4 5】

表 1 1-2

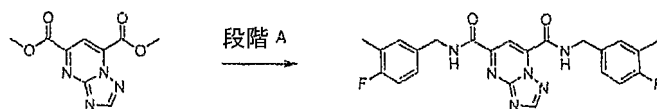
実施例 番号	エステル、アミン	生成物	収率
279			47% [MH] ⁺ = 477
280			48% [MH] ⁺ = 462
281			43% [MH] ⁺ = 439
282			60% [MH] ⁺ = 552
283			50% [MH] ⁺ = 458
284			53% [MH] ⁺ = 442

【1 4 1 4】

(実施例 2 8 5)

【1 4 1 5】

【化 3 8 0】



【1 4 1 6】

段階 A

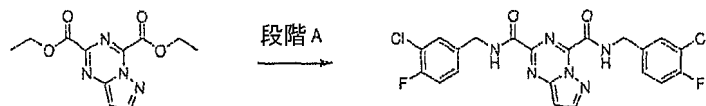
準備実施例 2 4 4 段階 A からの標題化合物 (2 0 0 m g) の脱水 D M F (2 m L) 溶液に、市販の 4-フルオロ-3-メチルベンジルアミン (1 2 0 m g) を加えた。得られた混合物を 6 0 °C で 2 4 時間加熱し、濃縮し、分取薄層クロマトグラフィー (シリカ、C H ₂ C l ₂ / M e O H) によって精製して、標題化合物を得た (3 0 m g、8 %)。[M H]⁺ = 4 5 2。

【1417】

(実施例286)

【1418】

【化381】



【1419】

段階A

10

準備実施例330段階Aの標題化合物(203mg)および市販の3-クロロ-4-フルオロベンジルアミン(160mg)の脱水DMF(3mL)中混合物を加熱して70℃として終夜経過させ、濃縮した。残った残留物をCHCl₃に溶かし、10%クエン酸水溶液および飽和NaCl水溶液で洗浄し、脱水し(MgSO₄)、濾過し、濃縮し、分取薄層クロマトグラフィー(シリカ、CH₂Cl₂/MeOH)によって精製して、標題化合物を無色固体として得た(111mg、29%)。[MH]⁺=492。

【1420】

(実施例287)

【1421】

【化382】

20



【1422】

段階A

準備実施例331段階Aからの標題化合物(26mg)の7M NH₃/MeOH溶液(1mL)中溶液を90℃で2時間加熱した。生成した沈澱を濾過によって単離して、標題化合物を無色固体として得た(8.6mg、34%)。[MH]⁺=329。

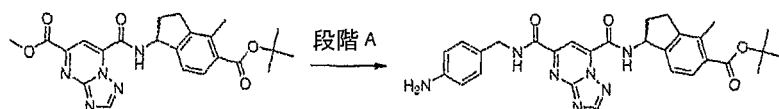
【1423】

(実施例288)

30

【1424】

【化383】



【1425】

段階A

準備実施例294からの標題化合物(9.7mg)および市販の4-アミノメチルフェニルアミン(10mg)をN-メチルピロリジン-2-オン(0.5mL)に溶かした。混合物を封管中にて160℃(マイクロ波)で15分間加熱し、EtOAcで希釈し、LiCl水溶液で洗浄し、濃縮し、クロマトグラフィー(シリカ、CH₂Cl₂/MeOH)によって精製して、標題化合物を得た(9.6mg、84%)。[M-H]⁻=540。

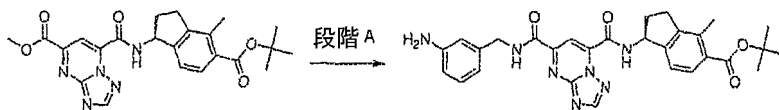
40

【1426】

(実施例289)

【1427】

【化 3 8 4】



【1 4 2 8】

段階 A

準備実施例 2 9 4 からの標題化合物 (1 5 4 m g) および市販の 3-アミノメチルフェニルアミン (5 7 m g) を N-メチルピロリジン-2-オン (3 m L) に溶かした。混合物を封管中にて 1 6 0 °C (マイクロ波) で 5 5 分間加熱し、E t O A c で希釈し、L i C l 水溶液で洗浄し、濃縮し、クロマトグラフィー (シリカ、C H ₂ C l ₂ / M e O H) によって精製して、標題化合物を得た (1 1 0 m g、8 4 %)。[M-H]⁻ = 5 4 0。

10

【1 4 2 9】

(実施例 2 9 0)

【1 4 3 0】

【化 3 8 5】



20

【1 4 3 1】

段階 A

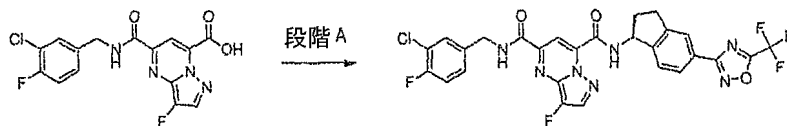
実施例 2 8 9 段階 A からの標題化合物 (1 9 . 1 m g) の C H ₂ C l ₂ (1 m L) 溶液に、ピリジン (0 . 1 m L) およびメタンスルホニルクロライド (8 . 1 m g) をその順で加えた。混合物を 1 日間攪拌し、濃縮し、クロマトグラフィー (シリカ、C H ₂ C l ₂ / M e O H) によって精製して、標題化合物を得た (1 3 . 1 m g、6 0 %)。[M-H]⁻ = 6 1 8。

【1 4 3 2】

(実施例 2 9 1)

【1 4 3 3】

【化 3 8 6】



30

【1 4 3 4】

段階 A

準備実施例 3 4 2 からの標題化合物 (5 1 m g) の T H F (5 m L) 溶液に、準備実施例 1 4 9 からの標題化合物、E D C I (5 3 m g)、H O B t (3 8 m g) および K ₂ C O ₃ (4 4 m g) を加えた。混合物を 1 6 時間攪拌し、シリカに吸収させ (5 0 0 m g)、クロマトグラフィー (シリカ、ヘキサン / E t O A c) によって精製して、標題化合物を固体として得た (7 9 . 3 m g、9 2 %)。[M-H]⁻ = 6 1 6。

40

【1 4 3 5】

(実施例 2 9 2)

【1 4 3 6】

【化 3 8 7】



【1 4 3 7】

段階 A

実施例 2 9 1 段階 A からの標題化合物 (50 mg) の MeOH / CH₂Cl₂ (1 : 1、2 mL) 溶液に、ヒドラジン (26 mg) を加えた。得られた混合物を 1 日間攪拌し、濃縮し、クロマトグラフィー (シリカ、CH₂Cl₂ / MeOH) によって精製して、標題化合物を黄色固体として得た (37.1 mg、74%)。[M-H]⁻ = 615。

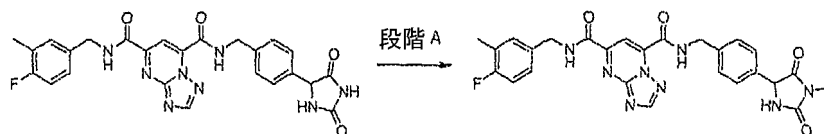
10

【1 4 3 8】

(実施例 2 9 3)

【1 4 3 9】

【化 3 8 8】



20

【1 4 4 0】

段階 A

実施例 1 7 9 からの標題化合物 (2.5 mg) のトルエン / MeOH (3 : 1、2 mL) 溶液に、2 M (トリメチルシリル) ジアゾメタンの Et₂O 溶液 (10 μL の少量ずつ) を、原料の消費が完了するまで加えた。混合物を濃縮し、Et₂O で磨砕して (4 回)、標題化合物を黄色固体として得た (1.0 mg、40%)。[M-H]⁻ = 529。

【1 4 4 1】

(実施例 2 9 4)

【1 4 4 2】

【化 3 8 9】



30

【1 4 4 3】

段階 A

実施例 1 9 6 からの標題化合物 (52 mg) および Pd / C (10 重量%、20 mg) の MeOH / EtOAc (1 : 1、4 mL) 中混合物を大気圧下に 18 時間水素化し、濾過し、濃縮し、クロマトグラフィー (シリカ、CH₂Cl₂ / アセトン) によって精製して、標題化合物を得た (19 mg、43%)。[MH]⁺ = 450。

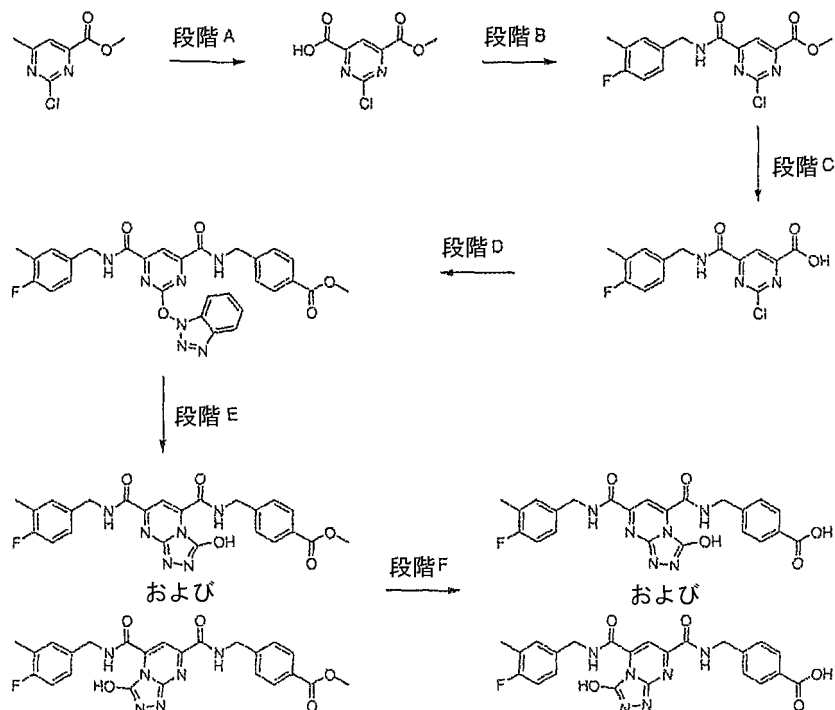
40

【1 4 4 4】

(実施例 2 9 5)

【1 4 4 5】

【化 3 9 0】



10

20

【1 4 4 6】

段階 A

アルゴン雰囲気下、市販の 2-クロロ-6-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸メチルエステル (9.38 g) および二酸化セレン (8.93 g) の 1,4-ジオキサン (50 mL) 中混合物を 105℃ で 12 時間攪拌した。混合物をセライト (登録商標) で 2 回濾過し、フィルターケーキを 1,4-ジオキサンで洗い (100 mL で 2 回)、合わせた濾液を濃縮して、標題化合物を粘稠橙赤色油状物として得た (8.0 g、74%)。[MH]⁺ = 217。

【1 4 4 7】

段階 B

氷冷した上記段階 A からの標題化合物 (900 mg) の脱水 CH₂Cl₂ (20 mL) 溶液に、オキサリクロライド (870 μL) および DMF (3 滴) を順次およびゆっくり加えた。冷却浴を外し、混合物をガス発生が停止するまで室温で攪拌した。混合物を濃縮し、CH₂Cl₂ で希釈した。ピリジン (340 μL) および市販の 4-フルオロ-3-メチルベンジルアミン (530 μL) を順次加え、混合物を室温で 30 分間攪拌した。濾過、シリカへの吸収およびクロマトグラフィー (シリカ、ヘキサン/EtOAc) による精製によって、標題化合物を黄色固体として得た (670 mg、48%)。[MH]⁺ = 338。

30

【1 4 4 8】

段階 C

氷冷した上記段階 B からの標題化合物 (670 mg) の THF (20 mL) 溶液に、1 M LiOH 水溶液 (3.98 mL) をゆっくり加えた。混合物を 0℃ で 2 時間攪拌し、1 M HCl 水溶液 (4.0 mL) で反応停止し、昇温させて室温とし、濃縮した。残った残留物を THF で磨砕し、濾過し、濃縮して、標題化合物を橙赤色固体として得た。[MH]⁺ = 324。

40

【1 4 4 9】

段階 D

上記段階 C からの標題化合物 (256 mg)、市販の 4-アミノメチル-安息香酸メチルエステル塩酸塩 (160 mg)、PyBOP (800 mg) および NEt₃ (202 μ

50

L) を THF / DMF (2 : 1、15 mL) に溶かした。混合物を室温で 2 時間攪拌し、濃縮し、EtOAc で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液および飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、脱水し (MgSO₄)、濾過し、濃縮し、クロマトグラフィー (シリカ、CH₂Cl₂ / アセトン) によって精製して、標題化合物を得た (196 mg、44%)。[MH]⁺ = 570。

【1450】

段階 E

上記段階 D からの標題化合物 (50 mg) の脱水 THF (5 mL) 溶液を攪拌しながら、それにヒドラジン水和物 (40 μL) を加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌し、濃縮した。残留物を脱水 1, 2-ジクロロエタン (2 mL) に溶かし、冷却して 0℃ とした。20% ホスゲンのトルエン溶液 (500 μL) を加え、冷却浴を外し、混合物を室温で 2 時間攪拌した。濃縮によって、2 つの異性体の混合物としての粗標題化合物を得て、それをそれ以上精製せずに用いた。[MH]⁺ = 493。

【1451】

段階 F

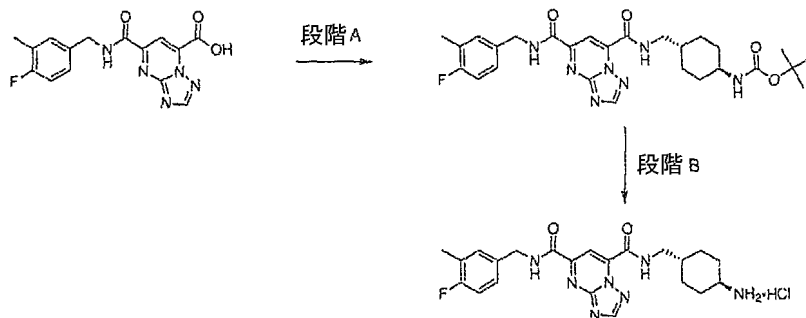
上記段階 E からの標題化合物 (30 mg) の THF / MeOH (2 : 1、1.5 mL) 溶液に、1N LiOH 水溶液 (0.2 mL) を加えた。混合物を室温で終夜攪拌し、2N HCl 水溶液で pH 4.5 に調節し、EtOAc で抽出した。有機相を飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、脱水し (MgSO₄)、濾過し、濃縮し、分取薄層クロマトグラフィー (シリカ、CH₂Cl₂ / MeOH) によって精製して、標題化合物を 2 つの異性体の混合物として得た (3 mg、2 段階で 8%)。[MH]⁺ = 479。

【1452】

(実施例 296)

【1453】

【化 391】



【1454】

段階 A

準備実施例 331 段階 A からの標題化合物 (329 mg) の DMF (10 mL) 溶液に、HATU (427 mg)、HOAt (153 mg)、市販のトランス- (4-アミノメチル-シクロヘキシル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (291 mg) および ⁱPr₂NEt (191 μL) をその順に加え、混合物を室温で 5 時間攪拌した。追加の HATU (427 mg)、トランス- (4-アミノメチル-シクロヘキシル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (291 mg) および ⁱPr₂NEt (191 μL) をその順に加え、室温で攪拌を 2 時間続けた。混合物を EtOAc (100 mL) で希釈し、0.01N HCl 水溶液 (100 mL で 3 回) および飽和 NaCl 水溶液 (100 mL) で洗浄し、脱水し (MgSO₄)、濾過した。フィルターケーキを CH₂Cl₂ / MeOH (95 : 5、500 mL) で洗い、合わせた濾液を濃縮し、クロマトグラフィー (シリカ、CH₂Cl₂ / MeOH) によって精製して、標題化合物を無色固体として得た (493 mg、91%)。[MNa]⁺ = 562。

【1455】

段階 B

上記段階 A からの標題化合物 (436 mg) の EtOAc (3.22 mL) 懸濁液に、4M HCl の 1,4-ジオキサン溶液 (3.22 mL) を加えた。反応混合物を室温で 2.5 時間攪拌し、MeOH (10 mL) で希釈し、濃縮し、CH₃CN/MeOH (4:1, 20 mL) に懸濁させ、再度濃縮して、標題化合物を得た (384 mg、99%)。[M-Cl]⁺ = 440。

【1456】

(実施例 297 から 299)

下記の表 I I-3 に示した保護アミンを用いた以外は、準備実施例 296 段階 B に記載のものと同様の手順に従って、下記の化合物を製造した。

【1457】

【表 46】

表 I I-3

実施例 番号	保護アミン	生成物	収率
297			>99% [M-Cl] ⁺ = 426
298			98% [M-Cl] ⁺ = 412
298			98% [M-Cl] ⁺ = 412

【1458】

(実施例 299)

【1459】

【化 392】



【1460】

段階 A

実施例 296 段階 B からの標題化合物 (23.8 mg) の脱水 CH₂Cl₂ (1 mL) 懸濁液に、1M アセチルクロライドの脱水 CH₂Cl₂ 溶液 (50 μL) および ⁱPr₂NEt (26.1 μL) を加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (シリカ、CH₂Cl₂/MeOH) によって精製して、標題化合物をベージュ/白色固体として得た (24.1 mg、>99%)。[MH]⁺ = 482。

【1461】

(実施例 300 から 309)

下記の表 I I-4 に示したアミンおよび酸塩化物を用いた以外は、準備実施例 299 に記載のものと同様の手順に従って、下記の化合物を製造した。

【1462】

10

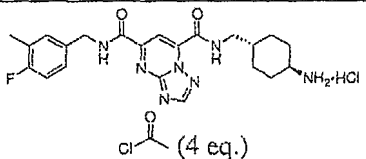
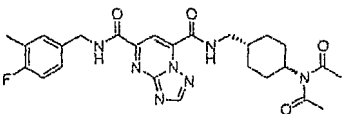
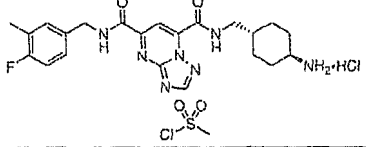
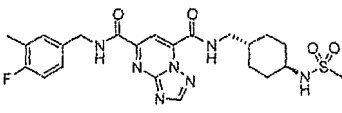
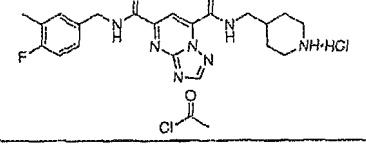
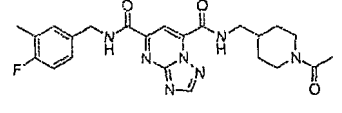
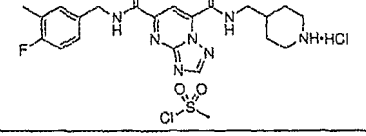
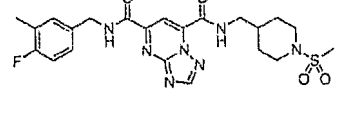
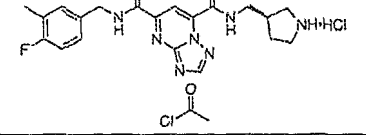
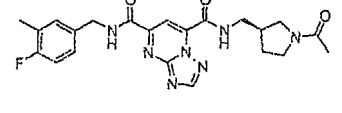
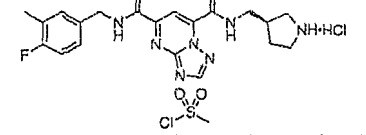
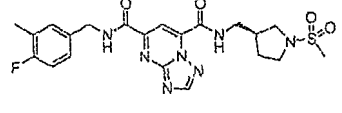
20

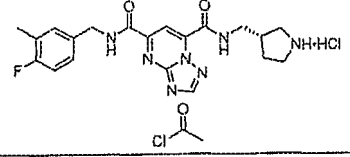
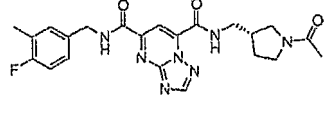
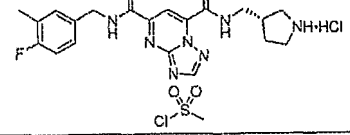
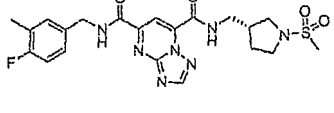
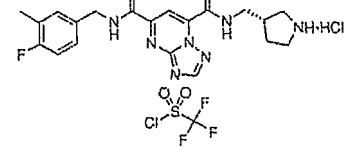
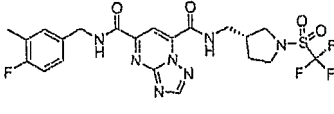
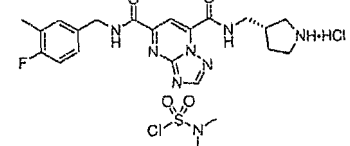
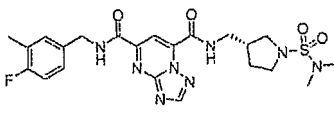
30

40

【表 4 7】

表 1 I - 4

実施例 番号	アミン、酸塩化物	生成物	収率
300	 <chem>CC(=O)Cl</chem> (4 eq.)		92% [MH] ⁺ = 524
301	 <chem>ClS(=O)(=O)C</chem> (4 eq.)		99% [MH] ⁺ = 518
302	 <chem>CC(=O)Cl</chem> (4 eq.)		73% [MH] ⁺ = 468
303	 <chem>ClS(=O)(=O)C</chem> (4 eq.)		75% [MH] ⁺ = 504
304	 <chem>CC(=O)Cl</chem> (4 eq.)		97% [MH] ⁺ = 454
305	 <chem>ClS(=O)(=O)C</chem> (4 eq.)		94% [MH] ⁺ = 490

306	 <chem>CC(=O)Cl</chem> (4 eq.)		89% [MH] ⁺ = 454
307	 <chem>ClS(=O)(=O)C</chem> (4 eq.)		95% [MH] ⁺ = 490
308	 <chem>ClS(=O)(=O)C(F)(F)F</chem> (4 eq.)		71% [MH] ⁺ = 544
309	 <chem>ClS(=O)(=O)CN(C)C</chem> (4 eq.)		83% [MH] ⁺ = 519

【1463】

(実施例310)

【1464】

【化393】



【1465】

段階A

10

実施例298(a)からの標題化合物(22.4mg)の脱水 CH_2Cl_2 (500 μL)溶液に、 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (17.4 μL)およびスルファミド(10.8mg)を加えた。得られた反応混合物を封管中にて加熱して140 $^\circ\text{C}$ (マイクロ波)として2時間経過させ、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(シリカ、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$)によって精製して、標題化合物を得た(11.7mg、48%)。[MH] $^+ = 491$ 。

【1466】

(実施例311)

【1467】

【化394】



20

【1468】

段階A

実施例296段階Bからの標題化合物(23.8mg)の脱水 CH_2Cl_2 (500 μL)懸濁液に、 KO^tBu (6.4mg)を加えた。得られた反応混合物を室温で5分間攪拌し、 $i\text{PrOH}$ (50 μL)およびトリメチルシリルイソシアネート(13.9 μL)を加え、室温で攪拌を19時間続けた。混合物を MeOH (5mL)で希釈し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(シリカ、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$)によって精製して、標題化合物を得た(15mg、62%)。[MH] $^+ = 483$ 。

30

【1469】

(実施例312)

【1470】

【化395】



【1471】

段階A

40

実施例296段階Bからの標題化合物(20mg)のDMF(2.5mL)溶液に、 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (15 μL)および2-ヨードエタノール(3.5 μL)をその順に加えた。マイクロ波を用い、混合物を密閉バイアル中にて100 $^\circ\text{C}$ で10分間加熱した。混合物を濃縮し、脱水THF(1mL)に溶かした。メチルN-(トリエチルアンモニオスルホニル)カーバメート[「バージェス試薬」](27mg)を加え、マイクロ波を用いて、混合物を密閉バイアル中にて130 $^\circ\text{C}$ で7分間加熱した。濃縮およびクロマトグラフィー(シリカ、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$)による精製によって、標題化合物を無色固体として得た(1.7mg、6%)。[MH] $^+ = 603$ 。

【1472】

50

(実施例 3 1 3)

【1 4 7 3】

【化 3 9 6】



【1 4 7 4】

段階 A

10

実施例 2 9 7 からの標題化合物 (23.1 mg) の脱水 CH_2Cl_2 (500 μL) 懸濁液に、 KO^tBu (6.4 mg) を加えた。得られた反応混合物を室温で 5 分間攪拌し、 $i\text{PrOH}$ (50 μL) およびトリメチルシリルイソシアネート (13.9 μL) を加え、室温で攪拌を 16 時間続けた。混合物を MeOH (5 mL) で希釈し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (シリカ、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) によって精製して、標題化合物を得た (10 mg、43%)。 $[\text{MH}]^+ = 469$ 。

【1 4 7 5】

(実施例 3 1 4)

【1 4 7 6】

【化 3 9 7】

20



【1 4 7 7】

段階 A

実施例 2 5 からの標題化合物 (43.9 mg) の THF (10 mL) 溶液に、 LiOH (18 mg) の H_2O (10 mL) 溶液を加えた。溶液を 5 時間攪拌し、酸性とし、濃縮し、分取薄層クロマトグラフィー (シリカ、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) によって精製して、標題化合物を明黄色固体として得た (16.4 mg、38%)。 $[\text{MH}]^+ = 488$ 。

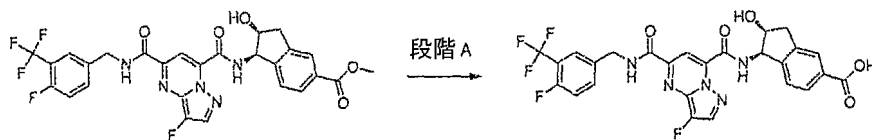
30

【1 4 7 8】

(実施例 3 1 5)

【1 4 7 9】

【化 3 9 8】



【1 4 8 0】

40

段階 A

マイクロ波を用い、実施例 5 からの標題化合物 (51 mg) および水酸化トリメチルスズ (236 mg) の 1, 2-ジクロロエタン (2 mL) 中混合物を密閉バイアル中にて 160 $^{\circ}\text{C}$ で 1 時間攪拌した。内容物をシリカに乗せ、クロマトグラフィー (シリカ、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) によって精製して黄色固体を得た (18 mg、35%)。 $[\text{M}-\text{H}]^- = 574$ 。

【1 4 8 1】

(実施例 3 1 6 から 3 6 1)

下記の表 I I-5 に示したエステルを用いた以外は実施例 3 1 4 (方法 A) または 3 1 5 (方法 B) に記載のものと同様の手順に従って、下記の化合物を製造した。

50

【 1 4 8 2 】

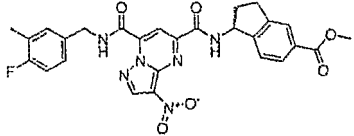
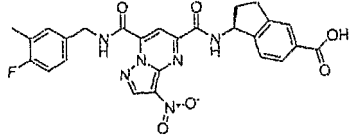
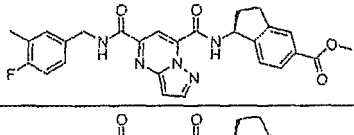
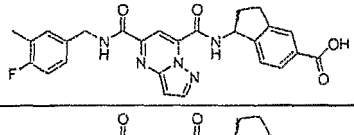
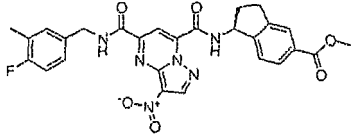
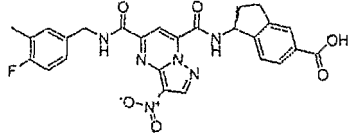
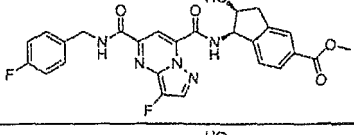
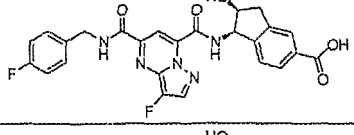
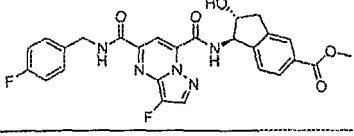
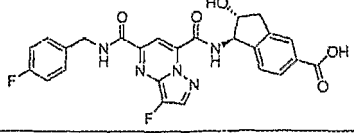
【 表 4 8 】

表 1 1 - 5

実施例 番号	エステル	生成物	方法、収率
316			A, 60% [MH] ⁺ = 576
317			A, 8% [MH] ⁺ = 525
318			B, 40% [MH] ⁺ = 533
319			B, 54% [MH] ⁺ = 564
320			B, 40% [MH] ⁺ = 546

10

20

321			A, 40% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ = 10.50 (br d, 1 H), 9.00 (s, 1 H), 8.90 (s, 1 H), 8.25 (d, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.90 (d, 1 H), 7.35 (d, 1 H), 7.25-7.10 (m, 2 H), 7.00 (m, 1 H), 5.75 (m, 1 H), 4.70 (d, 2 H), 3.20-2.80 (m, 3 H), 2.25 (s, 3 H), 2.25-2.00 (m, 1 H).
322			A, 31% [MH] ⁺ = 488
323			A, 37% [MH] ⁺ = 533
324			B, 66% [M-H] ⁻ = 506
325			B, 71% [M-H] ⁻ = 506

10

20

30

326			B, 70% [M-H] ⁻ = 531
327			B, 82% [M-H] ⁻ = 522
328			B, 45% [MH] ⁺ = 503
329			B, 18% [MH] ⁺ = 622
330			B, 15% [MH] ⁺ = 543
331			B, 14% [M-H] ⁻ = 501
332			B, 50% [MH] ⁺ = 477
333			B, 32% [MH] ⁺ = 463
334			A, 86% [MH] ⁺ = 504
335			A, 51% [MH] ⁺ = 504
336			B, 34% [M-H] ⁻ = 574

10

20

30

337			B, 46% [M-H] ⁻ = 554
338			B, 29% [M-H] ⁻ = 554
339			B, 45% [M-H] ⁻ = 540
340			B, 44% [M-H] ⁻ = 540
341			B, 52% [MH] ⁺ = 532
342			B, 42% [MH] ⁺ = 495
343			B, 40% [MH] ⁺ = 514
344			B, 35% [MH] ⁺ = 494
345			B, 43% [MH] ⁺ = 512
346			B, 39% [MH] ⁺ = 551

10

20

30

347			B, 21% [MH] ⁺ = 481
348			B, 41% [MH] ⁺ = 498
349			B, 39% [MH] ⁺ = 516
350			B, 32% [MH] ⁺ = 566
351			B, 37% [MH] ⁺ = 498
352			B, 44% [MH] ⁺ = 582
353			B, 42% [MH] ⁺ = 546
354			B, 46% [MH] ⁺ = 564
355			B, 15% [MH] ⁺ = 532
356			A, 11% [MH] ⁺ = 504

357			B, 10% [MH] ⁺ = 504
358			B, 68% [MH] ⁺ = 489
359			B, 66% [MH] ⁺ = 469
360			B, 94% [MH] ⁺ = 469
361			B, 95% [MH] ⁺ = 469

10

20

30

40

50

【1483】

(実施例362)

【1484】

【化399】



【1485】

段階 A

10

実施例184からの標題化合物(109mg)のTHF(4mL)溶液に、モルホリン(0.17mL)およびPd(PPh₃)₄(23.8mg)を加えた。混合物を室温で3.5時間攪拌し、4M HClの1,4-ジオキサン溶液(490μL)で希釈し、濃縮した。残った残留物をクロマトグラフィー(シリカ、CH₂Cl₂/MeOH)および分取薄層クロマトグラフィー(シリカ、CH₂Cl₂/MeOH)によって精製して、標題化合物を黄色固体として得た(39.4mg、39%)。[M-H]⁻=521。

【1486】

(実施例363から435)

下記の表II-6に示したエステルを用いた以外は実施例362に記載のものと同様の手順に従って、下記の化合物を製造した。

20

【1487】

【表 49】

表 11-6

実施例 番号	エステル	生成物	収率
363			53% [M-H] ⁺ = 588
364			n.d. [MH] ⁺ = 609
365			n.d. [MH] ⁺ = 557
366			42% [MH] ⁺ = 573
367			42% (2段階で) [MH] ⁺ = 550
368			37% [MH] ⁺ = 555
369			48% [MH] ⁺ = 558
370			90% [MH] ⁺ = 572
371			49% [MH] ⁺ = 583

10

20

30

372			59% [MNa] ⁺ = 553
373			40% [MNa] ⁺ = 567
374			37% (2段階で) [MH] ⁺ = 529
375			20% (2段階で) [MH] ⁺ = 477
376			34% (2段階で) [MH] ⁺ = 419
377			29% (2段階で) [MH] ⁺ = 506
378			90% [MH] ⁺ = 579
379			90% [MH] ⁺ = 579
380			41% [MH] ⁺ = 604
381			77% [MH] ⁺ = 658
382			71% [MH] ⁺ = 605
383			67% [MH] ⁺ = 502

10

20

30

384			75% [MH] ⁺ = 554
385			18% [MH] ⁺ = 542
386			62% [MH] ⁺ = 556
387			33% [MH] ⁺ = 537
388			69% [MH] ⁺ = 520
389			22% [MH] ⁺ = 526
390			8% [MH] ⁺ = 496
391			77% [MH] ⁺ = 496
392			71% [MH] ⁺ = 551
393			65% [MH] ⁺ = 516
394			46% [MH] ⁺ = 556
395			98% [MH] ⁺ = 559

10

20

30

396			80% [MH] ⁺ = 554
397			58% [MH] ⁺ = 541
398			90% [MH] ⁺ = 572
399			95% [MH] ⁺ = 554
400			77% [MH] ⁺ = 621
401			68% [MH] ⁺ = 542
402			86% [MH] ⁺ = 536
403			87% [MH] ⁺ = 556
404			50% [MH] ⁺ = 524
405			45% [MH] ⁺ = 507
406			30% (2段階で) [MH] ⁺ = 557
407			n.d. [MH] ⁺ = 507

10

20

30

408			90% [MH] ⁺ = 489
409			78% [MH] ⁺ = 489
410			86% [MH] ⁺ = 505
411			57% (2段階で) [MH] ⁺ = 503
412			57% (2段階で) [MH] ⁺ = 503
413			20% (2段階で) [MH] ⁺ = 497
414			29% (2段階で) [MH] ⁺ = 497
415			36% (2段階で) [MH] ⁺ = 517
416			19% (2段階で) [MH] ⁺ = 555
417			7% (2段階で) [MH] ⁺ = 497
418			82% (2段階で) [MH] ⁺ = 554
419			82% (2段階で) [MH] ⁺ = 614

10

20

30

420			40% [M-H] ⁻ = 588
421			60% [MH] ⁺ = 540
422			94% [MH] ⁺ = 574
423			98% [MH] ⁺ = 572
424			45% [MH] ⁺ = 568
425			20% [MH] ⁺ = 569
426			51% [MH] ⁺ = 583
427			15% [MH] ⁺ = 597
428			24% [MH] ⁺ = 553
429			31% [MH] ⁺ = 567
430			>99% [MH] ⁺ = 524

10

20

30

431			46% [MH] ⁺ = 514
432			64% [MH] ⁺ = 557
433			78% [MH] ⁺ = 557
434			65% [MH] ⁺ = 557
435			71% [MH] ⁺ = 526

10

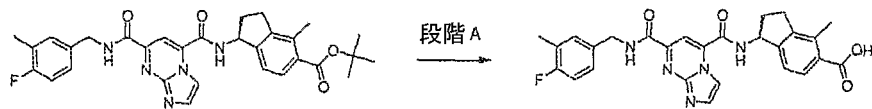
【1488】

(実施例436)

20

【1489】

【化400】



【1490】

段階A

実施例83からの標題化合物(20mg)のトリフルオロ酢酸(100μL)およびCH₂Cl₂(100μL)混合物中溶液を30分間攪拌し、濃縮した。残った残留物をEt₂O(200μL)で洗浄して、黄色固体を得た(17mg、92%)。[MH]⁺ = 502。

30

【1491】

(実施例437から464)

下記の表I I-7に示したエステルを用いた以外は実施例436に記載のものと同様の手順に従って、下記の化合物を製造した。

【1492】

【表 50】

表 11-7

実施例 番号	エステル	生成物	収率
437			n.d. [M-H] ⁻ = 586
438			n.d. [M-H] ⁻ = 586
439			95% [MH] ⁺ = 572
440			89% [MH] ⁺ = 522
441			98% [MH] ⁺ = 556
442			35% [MH] ⁺ = 506
443			98% [MH] ⁺ = 506
444			96% [MH] ⁺ = 540
445			74% [MH] ⁺ = 502
446			96% [MH] ⁺ = 486
447			79% [M-H] ⁻ = 562

10

20

30

448			56% (2段階で) [MH] ⁺ = 506
449			63% (2段階で) [MH] ⁺ = 590
450			32% (2段階で) [MH] ⁺ = 618
451			10% (2段階で) [MH] ⁺ = 546
452			90% [MH] ⁺ = 550
453			90% [MH] ⁺ = 536
454			73% [M-H] ⁻ = 488
455			53% [M-H] ⁻ = 501
456			36% [MH] ⁺ = 477
457			50% [MH] ⁺ = 523
458			50% [MH] ⁺ = 496
459			67% (2段階で) [MH] ⁺ = 506

10

20

30

460			65% (2段階で) [MH] ⁺ = 524
461			56% [MH] ⁺ = 502
462			83% [M-H] ⁻ = 520
463			>99% [MH] ⁺ = 556
464			>99% [M- "イソプロピル"] ⁺ = 362

10

【1493】

(実施例465)

【1494】

20

【化401】



【1495】

段階 A

実施例360からの標題化合物(50mg)のTHF(1.5mL)溶液に、N,N'-カルボニルジイミダゾール(26mg)を加えた。混合物を室温で2時間攪拌し、0.5M NH₃の1,4-ジオキサン溶液(5mL)を加え、室温で攪拌を2時間続けた。濃縮およびクロマトグラフィー(シリカ、CH₂Cl₂/MeOH)による精製によって、標題化合物を無色固体として得た(29mg、60%)。[MH]⁺ = 468。

30

【1496】

(実施例466)

【1497】

【化402】



40

【1498】

段階 A

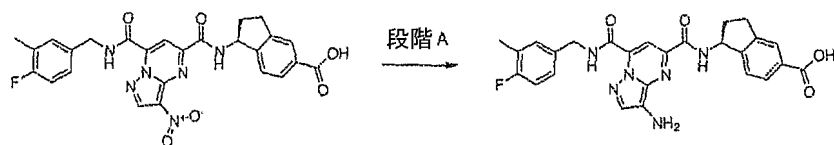
実施例361からの標題化合物(45mg)を、実施例465段階Aに記載の方法と同様にして処理して、標題化合物を得た(21mg、48%)。[MH]⁺ = 468。

【1499】

(実施例467)

【1500】

【化 4 0 3】



【1 5 0 1】

段階 A

実施例 3 2 1 からの標題化合物 (1 0 m g) および P d / C (1 0 重量%、5 m g) の E t O H 中混合物を大気圧下に 5 時間水素化し、濾過し、濃縮し、分取薄層クロマトグラフィー (シリカ、C H C l ₃ / M e O H) によって精製して、標題化合物を得た (1 m g、1 0 %)。[M H]⁺ = 5 0 3。

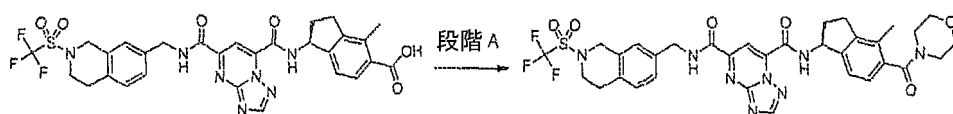
10

【1 5 0 2】

(実施例 4 6 8)

【1 5 0 3】

【化 4 0 4】



20

【1 5 0 4】

段階 A

実施例 3 8 1 からの標題化合物 (2 6 m g) の D M F (3 m L) 溶液に、モルホリン (8 0 μ L)、E D C I (1 0 m g) および H O A t (5 m g) を加えた。混合物を終夜攪拌し、濃縮した。残った残留物を E t O A c に溶かし、飽和 N a H C O ₃ 水溶液、1 N H C l 水溶液および飽和 N a C l 水溶液で洗浄し、脱水し (M g S O ₄)、濾過し、濃縮し、クロマトグラフィー (シリカ、C H ₂ C l ₂ / M e O H) によって精製して、標題化合物を無色固体として得た (9. 9 m g、3 4 %)。[M H]⁺ = 7 2 7。

【1 5 0 5】

(実施例 4 6 9)

30

【1 5 0 6】

【化 4 0 5】



【1 5 0 7】

段階 A

密閉バイアル中に、実施例 3 段階 A からの標題化合物 (5 4 m g)、酸化ジブチルスズ (1 5 m g) およびアジドトリメチルシラン (4 0 0 μ L) のトルエン (1 0 m L) 中混合物をアルゴン雰囲気下に 1 1 0 °C で 1 8 時間加熱した。反応混合物を M e O H で希釈し、濃縮し、クロマトグラフィー (シリカ、C H ₂ C l ₂ / M e O H) によって精製して、標題化合物をオフホワイト固体として得た (8. 6 m g、1 5 %)。[M H]⁺ = 5 6 3。

40

【1 5 0 8】

(実施例 4 7 0 から 4 7 7)

下記の表 I I - 8 に示したニトリルを用いた以外は、準備実施例 4 6 9 に記載のものと同様の手順に従って、下記の化合物を製造した。

【1 5 0 9】

【表 5 1】

表 11-8

実施例番号	ニトリル	生成物	収率
470			74% [MH] ⁺ = 526
471			34% [MH] ⁺ = 600

10

20

30

40

50

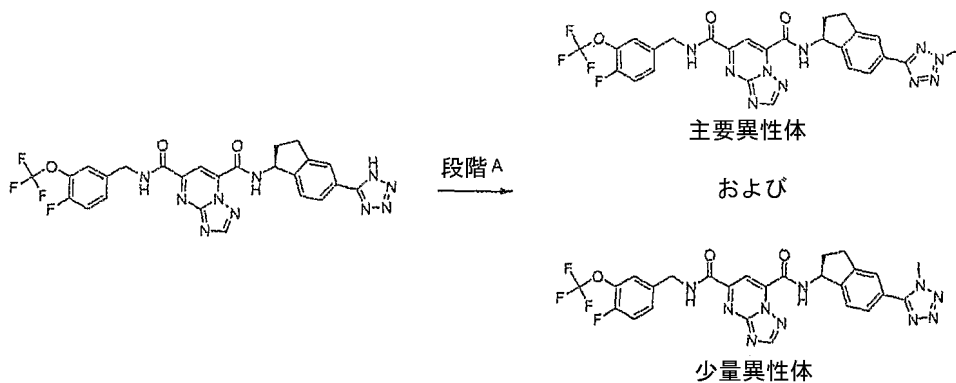
472			38% [MH] ⁺ = 564
473			40% [MH] ⁺ = 550
474			55% [MH] ⁺ = 514
475			27% [MH] ⁺ = 487
476			46% [MH] ⁺ = 485
477			53% [MH] ⁺ = 583

【1510】

(実施例 478)

【1511】

【化 406】



【1512】

段階 A

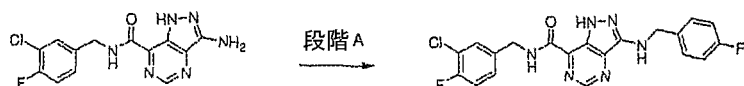
実施例 477 からの標題化合物 (80 mg) の DMF (3 mL) 溶液に、ヨウ化メチル (9 μ L) および K_2CO_3 (19 mg) を加え、混合物を室温で終夜攪拌した。追加のヨウ化メチル (8 μ L) を加え、室温で攪拌を 2 時間続けた。混合物を濃縮し、分取薄層クロマトグラフィー (シリカ、EtOAc) によって精製して、標題化合物の主要異性体 (30 mg、37%) および少量異性体 (15 mg、18%) を得た。[MH]⁺ = 597。

【1513】

(実施例 479)

【1514】

【化 407】



【1515】

段階 A

準備実施例 377 段階 E からの標題化合物 (9 mg) の MeOH (3 mL) 溶液を攪拌しながら、それに AcOH (数滴)、1 M 市販の 4-フルオロベンズアルデヒドの MeOH 溶液 (30 μ L) および NaBH(OAc)₃ (5 mg) を加えた。混合物を室温で終夜攪拌し、濃縮し、EtOAc で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液および飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、脱水し (MgSO₄)、濾過し、濃縮し、分取薄層クロマトグラフィー (シリカ、シクロヘキサン/EtOAc) によって精製して、標題化合物をオフホワイト固体として得た (5 mg、42%)。[MH]⁺ = 429。

【1516】

(実施例 480 から 482)

下記の表 I I-9 に示したアルデヒドを用いた以外は、準備実施例 479 に記載のものと同様の手順に従って、下記の化合物を製造した。

【1517】

【表 52】

表 I I-9

実施例 番号	アルデヒド	生成物	収率
480			>99% [MH] ⁺ = 455
481			63% [MH] ⁺ = 455
482			n.d. [MH] ⁺ = 417

【1518】

(実施例 483)

【1519】

【化 408】



10

20

30

40

50

【1520】

段階A

準備実施例379段階Gからの標題化合物（7mg）の脱水ピリジン（1mL）溶液に、Ac₂O（1mL）を加えた。混合物を室温で5時間攪拌し、濃縮し、MeOH中でスラリーとした。生成した沈澱を濾過によって回収し、脱水して、標題化合物を褐色固体として得た（5.1mg、64%）。 $[MH]^+ = 381$ 。

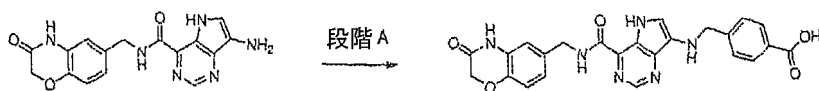
【1521】

（実施例484）

【1522】

【化409】

10



【1523】

段階A

準備実施例377段階Gからの標題化合物（9mg）のMeOH/H₂O/THF（3：2：1、6mL）溶液を攪拌しながら、3M NaOAc水溶液でpH6に調節した。4-ホルミル安息香酸（6mg）を加え、混合物を室温で30分間攪拌した。NaBH₃CN（5mg）を加え、室温で攪拌を終夜続けた。混合物を濃縮し、0.1N HCl水溶液（5mL）で希釈した。生成した沈澱を濾過によって回収し、0.1N HCl水溶液（8mL）で洗浄し、脱水し、標題化合物を橙赤色固体として得た（7.8mg、61%）。 $[MH]^+ = 473$ 。

20

【1524】

（実施例485）

【1525】

【化410】



30

【1526】

段階A

準備実施例377段階Gからの標題化合物（9mg）を、4-ホルミル安息香酸に代えてシクロヘキサンカルボアルデヒド（0.04mL）を用いた以外は準備実施例484に記載の方法と同様にして処理して、標題化合物を赤色様ガラス状物として得た（6.5mg、45%）。 $[MH]^+ = 531$ 。

【1527】

（実施例486から504）

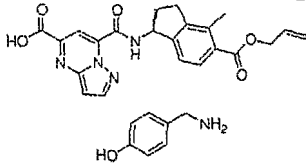
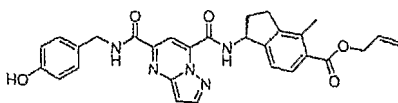
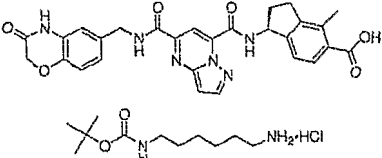
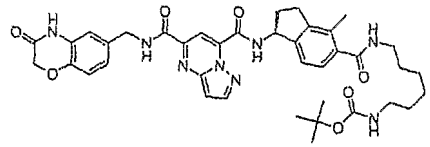
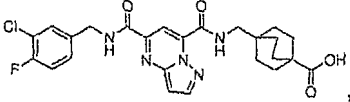
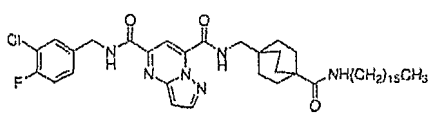
下記の表II-10に示した酸およびアミンを用いた以外は実施例1（方法A）、2（方法B）、3（方法C）、4（方法D）、5（方法E）、6（方法F）または7（方法G）に記載のものと同様の手順に従って、下記の化合物を製造した。

40

【1528】

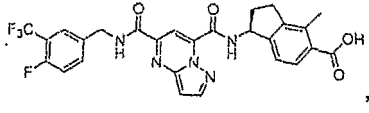
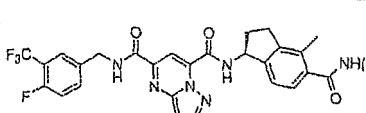
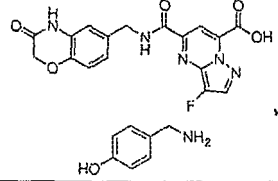
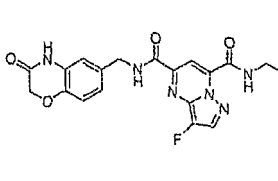
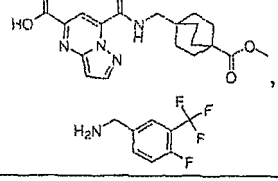
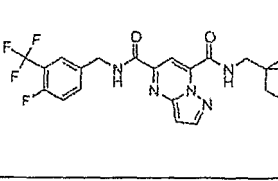
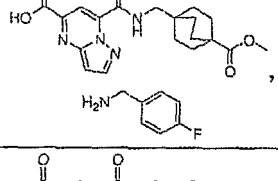
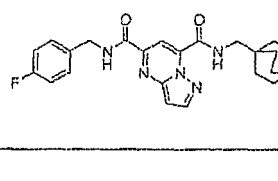
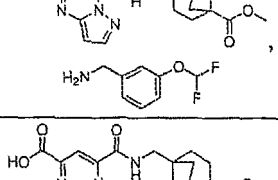
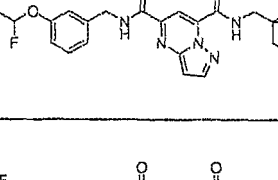
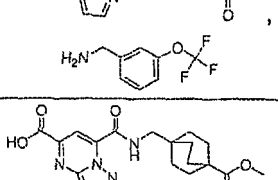
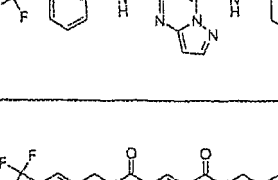
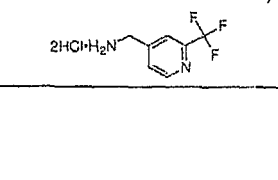
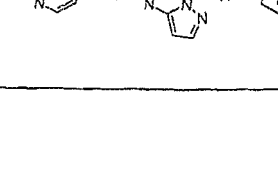
【表 5 3】

表 11-10

実施例 番号	酸、アミン	生成物	方法、収率
486			B, n.d. [MH] ⁺ = 526
487			B, 34% [MH] ⁺ = 739
488	 H ₂ N(CH ₂) ₁₅ CH ₃		B, 75% [MH] ⁺ = 738

10

20

489	 $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3(\text{CF}_3)_8\text{F}$	 $\text{NH}(\text{CH}_2)_3(\text{CF}_3)_8\text{F}$	B, n.d. [MH] ⁺ = 1015
490	 $\text{HO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NH}_2$	 $\text{F}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH}$	B, 31% [MH] ⁺ = 491
491	 $\text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CF}_3$	 $\text{F}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NH}_2$	C, 77% [MH] ⁺ = 562
492	 $\text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{F}$	 $\text{F}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NH}_2$	C, 69% [MH] ⁺ = 494
493	 $\text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCF}_3$	 $\text{F}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NH}_2$	C, 71% [MH] ⁺ = 542
494	 $\text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCF}_3$	 $\text{F}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NH}_2$	C, 69% [MH] ⁺ = 560
495	 $2\text{HCl}\cdot\text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CF}_3$	 $\text{F}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NH}_2$	C, 54% [MH] ⁺ = 545

10

20

30

496	 <chem>CCOC(=O)C1=CC=CC=C1N1C(=O)N2C(=O)N(C(=O)N2C3=CC=CC=C3C(F)(F)F)C1=O</chem> <chem>2HCl.H2NCC1=CC=CC=C1C(F)(F)F</chem>	 <chem>CCOC(=O)C1=CC=CC=C1N1C(=O)N2C(=O)N(C(=O)N2C3=CC=CC=C3C(F)(F)F)C1=O</chem> <chem>2HCl.H2NCC1=CC=CC=C1C(F)(F)F</chem>	C, 55% [MH] ⁺ = 563
497	 <chem>CCOC(=O)C1=CC=CC=C1N1C(=O)N2C(=O)N(C(=O)N2C3=CC=CC=C3C(F)(F)F)C1=O</chem> <chem>HCl.H2NCC1=CC=CC=C1C(F)(F)F</chem>	 <chem>CCOC(=O)C1=CC=CC=C1N1C(=O)N2C(=O)N(C(=O)N2C3=CC=CC=C3C(F)(F)F)C1=O</chem> <chem>HCl.H2NCC1=CC=CC=C1C(F)(F)F</chem>	C, 90% [MH] ⁺ = 529
498	 <chem>CCOC(=O)C1=CC=CC=C1N1C(=O)N2C(=O)N(C(=O)N2C3=CC=CC=C3C(F)(F)F)C1=O</chem> <chem>HCl.H2NCC1=CC=CC=C1C(F)(F)F</chem>	 <chem>CCOC(=O)C1=CC=CC=C1N1C(=O)N2C(=O)N(C(=O)N2C3=CC=CC=C3C(F)(F)F)C1=O</chem> <chem>HCl.H2NCC1=CC=CC=C1C(F)(F)F</chem>	C, 90% [MH] ⁺ = 495
499	 <chem>CCOC(=O)C1=CC=CC=C1N1C(=O)N2C(=O)N(C(=O)N2C3=CC=CC=C3C(F)(F)F)C1=O</chem> <chem>H2NCC1=CC=CC=C1C(F)(F)F</chem>	 <chem>CCOC(=O)C1=CC=CC=C1N1C(=O)N2C(=O)N(C(=O)N2C3=CC=CC=C3C(F)(F)F)C1=O</chem> <chem>H2NCC1=CC=CC=C1C(F)(F)F</chem>	C, n.d. [MH] ⁺ = 522
500	 <chem>CCOC(=O)C1=CC=CC=C1N1C(=O)N2C(=O)N(C(=O)N2C3=CC=CC=C3C(F)(F)F)C1=O</chem> <chem>HCl.H2NCC1=CC=CC=C1C(F)(F)F</chem>	 <chem>CCOC(=O)C1=CC=CC=C1N1C(=O)N2C(=O)N(C(=O)N2C3=CC=CC=C3C(F)(F)F)C1=O</chem> <chem>HCl.H2NCC1=CC=CC=C1C(F)(F)F</chem>	C, 33% [M-"indene"] ⁺ = 408
501	 <chem>CCOC(=O)C1=CC=CC=C1N1C(=O)N2C(=O)N(C(=O)N2C3=CC=CC=C3C(F)(F)F)C1=O</chem> <chem>HCl.H2NCC1=CC=CC=C1C(F)(F)F</chem>	 <chem>CCOC(=O)C1=CC=CC=C1N1C(=O)N2C(=O)N(C(=O)N2C3=CC=CC=C3C(F)(F)F)C1=O</chem> <chem>HCl.H2NCC1=CC=CC=C1C(F)(F)F</chem>	C, n.d. [MH] ⁺ = 571

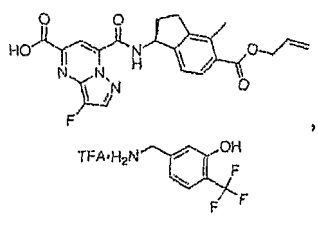
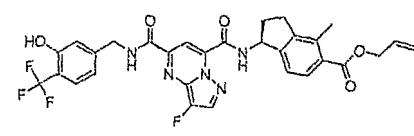
10

20

30

502	 <chem>CCOC(=O)C1=CC=CC=C1N1C(=O)N2C(=O)N(C(=O)N2C3=CC=CC=C3C(F)(F)F)C1=O</chem> <chem>HCl.H2NCC1=CC=CC=C1C(F)(F)F</chem>	 <chem>CCOC(=O)C1=CC=CC=C1N1C(=O)N2C(=O)N(C(=O)N2C3=CC=CC=C3C(F)(F)F)C1=O</chem> <chem>HCl.H2NCC1=CC=CC=C1C(F)(F)F</chem>	C, n.d. [MH] ⁺ = 612
503	 <chem>CCOC(=O)C1=CC=CC=C1N1C(=O)N2C(=O)N(C(=O)N2C3=CC=CC=C3C(F)(F)F)C1=O</chem> <chem>H2NCC1=CC=CC=C1C(F)(F)F</chem>	 <chem>CCOC(=O)C1=CC=CC=C1N1C(=O)N2C(=O)N(C(=O)N2C3=CC=CC=C3C(F)(F)F)C1=O</chem> <chem>H2NCC1=CC=CC=C1C(F)(F)F</chem>	C, 40% [MNa] ⁺ = 618

40

504			C, 40% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ = 10.34 (d, 1 H), 8.69 (s, 1 H), 8.08 (t, 1 H), 8.06 (d, 1 H), 7.78 (d, 1 H), 7.47 (d, 1 H), 7.20-7.24 (m, 1 H), 6.95-7.02 (m, 2 H), 5.93-6.08 (m, 2 H), 5.72-5.82 (m, 1 H), 5.37 (dd, 1 H), 5.25 (dd, 1 H), 4.78 (d, 2 H), 4.67 (d, 2 H), 3.00-3.16 (m, 1 H), 2.71-2.95 (m, 2 H), 2.50 (s, 3 H), 1.96-2.10 (m, 1 H)

10

20

【1529】

(実施例505から513)

下記の表 I I - 1 1 に示したエステルを用いた以外は実施例 3 1 4 (方法 A) または 3 1 5 (方法 B) に記載のものと同様の手順に従って、下記の化合物を製造した。

30

【1530】

【表 5 4】

表 I I - 1 1

実施例 番号	エステル	生成物	方法、収率
505			A, 41% [MH] ⁺ = 548
506			A, 49% [MH] ⁺ = 480
507			A, 39% [MH] ⁺ = 528
508			A, 49% [MH] ⁺ = 546
509			A, n.d. [MH] ⁺ = 531
510			A, n.d. [MH] ⁺ = 549
511			B, n.d. [MH] ⁺ = 515
512			B, n.d. [MH] ⁺ = 481
513			A, n.d. [MH] ⁺ = 508

【1 5 3 1】

(実施例 5 1 4 から 5 1 8)

下記の表 I I - 1 2 に示したエステルを用いた以外は実施例 3 6 2 に記載のものと同様の手順に従って、下記の化合物を製造した。

【1 5 3 2】

【表 5 5】

表 11-12

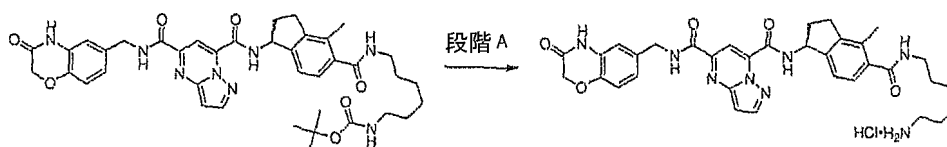
実施例 番号	エステル	生成物	収率
514			n.d.% [MH] ⁺ = 486
515			17% [M- "イソプロピル"] ⁺ = 408
516			n.d. [MH] ⁺ = 549
517			n.d. [MH] ⁺ = 572
517			>99% [MH] ⁺ = 556
518			69% ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ = 12.20-13.20 (br s, 1 H), 10.40-10.70 (br s, 1 H), 10.06 (d, 1 H), 9.73 (t, 1 H), 8.68 (d, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.72 (d, 1 H), 7.49 (d, 1 H), 7.32 (d, 1 H), 7.04 (s, 1 H), 6.93 (d, 1 H), 5.61-5.71 (m, 1 H), 4.52 (d, 2 H), 2.80-3.11 (m, 2 H), 2.61-2.72 (m, 1 H), 2.50 (s, 3 H), 1.96-2.10 (m, 1 H)

【1533】

(実施例 519)

【1534】

【化 411】



【1535】

段階 A

実施例 487 からの標題化合物 (42 mg) を、実施例 296 段階 B に記載の方法と同様にして処理して、標題化合物を得た (44 mg、>99%)。[M-C1]⁺ = 639。

【1536】

実施例番号 520 から 1699 および表番号 II-13 から II-38 は意図的に除外した。

【1537】

(実施例 1700)

MMP-13 阻害測定のためのアッセイ

MMP-13 活性の代表的アッセイを、50 mM Tris、pH 7.5、150 mM NaCl、5 mM CaCl₂ および 0.05% Brij-35 からなるアッセイ緩衝液中で行う。各種濃度の被験化合物を、50 μL 量ずつでアッセイ緩衝液溶液で調製する。MMP-13 酵素 (アラントス (Alantos) 製造) の触媒ドメインの 50 nM 原液 10 μL を、化合物溶液に加える。アッセイ緩衝液中の酵素および化合物の混合物を十分に混合し、室温で 10 分間温置する。温置完了後、MMP-13 蛍光基質 (カルバイオケム (Calbiochem)、カタログ番号 444235) の 12.5 μM 原液 40 μL を加えることでアッセイを開始する。蛍光の時間依存性増加を、自動プレートマルチリーダーによって、励起 320 nm および発光 390 nm で測定する。IC₅₀ 値を、初期反応速度から計算する。

10

20

【1538】

(実施例 1701)

MMP-3 阻害測定のためのアッセイ

MMP-3 活性の代表的アッセイを、50 mM MES、pH 6.0、10 mM CaCl₂ および 0.05% Brij-35 からなるアッセイ緩衝液中で行う。各種濃度の被験化合物を、50 μL 量ずつでアッセイ緩衝液溶液で調製する。MMP-3 酵素 (バイオモル (Biomol)、カタログ番号 SE-109) の触媒ドメインの 100 nM 原液 10 μL を、化合物溶液に加える。アッセイ緩衝液中の酵素および化合物の混合物を十分に混合し、室温で 10 分間温置する。温置完了後、NFF-3 蛍光基質 (カルバイオケム、カタログ番号 480455) の 12.5 μM 原液 40 μL を加えることでアッセイを開始する。蛍光の時間依存性増加を、自動プレートマルチリーダーによって、励起 330 nm および発光 390 nm で測定する。IC₅₀ 値を、初期反応速度から計算する。

30

【1539】

(実施例 1702)

MMP-8 阻害測定のためのアッセイ

MMP-8 活性の代表的アッセイを、50 mM Tris、pH 7.5、150 mM NaCl、5 mM CaCl₂ および 0.05% Brij-35 からなるアッセイ緩衝液中で行う。各種濃度の被験化合物を、50 μL 量ずつでアッセイ緩衝液溶液で調製する。活性化 MMP-8 酵素 (カルバイオケム、カタログ番号 444229) の 50 nM 原液 10 μL を、化合物溶液に加える。アッセイ緩衝液中の酵素および化合物の混合物を十分に混合し、37℃で 10 分間温置する。温置完了後、OmnimMP 蛍光基質 (バイオモル、カタログ番号 P-126) の 10 μM 原液 40 μL を加えることでアッセイを開始する。蛍光の時間依存性増加を、37℃で自動プレートマルチリーダーによって、励起 320 nm および発光 390 nm で測定する。IC₅₀ 値を、初期反応速度から計算する。

40

【1540】

(実施例 1703)

MMP-12 阻害測定のためのアッセイ

MMP-12 活性の代表的アッセイを、50 mM Tris、pH 7.5、150 mM NaCl、5 mM CaCl₂ および 0.05% Brij-35 からなるアッセイ緩衝

50

液中で行う。各種濃度の被験化合物を、50 μ L 量ずつでアッセイ緩衝液溶液で調製する。MMP-12 酵素（バイオモル、カタログ番号 SE-138）の触媒ドメインの 50 nM 原液 10 μ L を、化合物溶液に加える。アッセイ緩衝液中の酵素および化合物の混合物を十分に混合し、室温で 10 分間温置する。温置完了後、OmnimMP 蛍光基質（バイオモル、カタログ番号 P-126）の 12.5 μ M 原液 40 μ L を加えることでアッセイを開始する。蛍光の時間依存性増加を、37 $^{\circ}$ C で自動プレートマルチリーダーによって、励起 320 nm および発光 390 nm で測定する。IC₅₀ 値を、初期反応速度から計算する。

【1541】

（実施例 1704）

アグリカナーゼ-1 阻害測定のためのアッセイ

アグリカナーゼ-1 活性の代表的アッセイを、50 mM Tris、pH 7.5、150 mM NaCl、5 mM CaCl₂ および 0.05% Brij-35 からなるアッセイ緩衝液で行う。各種濃度の被験化合物を、50 μ L 量ずつでアッセイ緩衝液溶液で調製する。アグリカナーゼ-1（インビテック（Invitek））の 75 nM 原液 10 μ L を、化合物溶液に加える。アッセイ緩衝液中の酵素および化合物の混合物を十分に混合する。アグリカン-I G D 基質（インビテック）の 250 nM 原液 40 μ L を加え、37 $^{\circ}$ C で正確に 15 分間温置することで、反応を開始する。EDTA を加えることで反応を停止し、供給者のプロトコールに従ってアグリカナーゼ ELISA（インビテック、InviLISA、カタログ番号 30510111）を用いることで、サンプルの分析を行う。すなわち、各タンパク質分解反応液 100 μ L を、室温で 90 分間にわたりプレコートマイクロプレートで温置する。3 回の洗浄後、抗体-ペルオキシダーゼ結合体を加えて、室温で 90 分間経過させる。5 回洗浄後、プレートを室温にて TMB 溶液とともに 3 分間温置する。ペルオキシダーゼ反応を垂硫酸で停止し、吸光度を 450 nm で読み取る。残留アグリカナーゼ活性に相当する吸光度シグナルから、IC₅₀ 値を計算する。

【1542】

（実施例 1705）

MMP-3 介在プロテオグリカン分解の阻害を測定するためのアッセイ

MMP-3 活性のアッセイを、50 mM MES、pH 6.0、10 mM CaCl₂ および 0.05% Brij-35 からなるアッセイ緩衝液で行う。関節軟骨を、成体雌ウシの第 1 指骨から新鮮な状態で単離し、小片に切った（約 3 mg）。ウシ軟骨を、阻害薬の存在下または非存在下に 38 $^{\circ}$ C で 24 時間にわたり、50 nM ヒト MMP-3（ケミコン（Chemikon）カタログ番号 25020461）とともに温置する。比色 DMMB（1,9-ジメチルメチレンブルー色素）アッセイの変法（Billingham et al., 2000, Arthritis & Rheumatism, 43(3), 664）を用いて、硫酸化グルコサミングリカン（アグリカン）分解産物（sGAG）を上清で検出する。マイクロタイタープレートのウェルにおいて、色素試薬 190 μ L にサンプルおよび標準 10 μ L を加え、吸光度を 525 nm で直ちに測定する。データ点はいずれも三連で行う。

【1543】

（実施例 1706）

MMP-3 介在プロコラゲナーゼ 3 活性化の阻害を測定するためのアッセイ

プロコラゲナーゼ 3（pro-MMP-13）の MMP-3 介在活性化のアッセイを、50 mM MES、pH 6.0、10 mM CaCl₂ および 0.05% Brij-35（Nagase; J. Biol. Chem. 1994 Aug 19; 269(33): 20952-7）からなるアッセイ緩衝液で行う。

【1544】

各種濃度の被験化合物を、5 μ L 量ずつでアッセイ緩衝液溶液で調製する。トリプシン活性化（Knauper V. et al., 1996 J. Biol. Chem., 271 1544-1550）ヒト pro-MMP-3（ケミコン（Chemicon）；CC1035）の 100 nM 原液 10 μ L を、化合物溶液に加える。この混合物に、ロコラゲナーゼ 3（インビテック（Invitek）；301008

10

20

30

40

50

03) の 286 nM 原液 35 μ L を、酵素および化合物の混合物に加える。混合物を十分に混合し、37 $^{\circ}$ C で 5 時間温置する。温置完了後、温置混合物 10 μ L を、50 mM Tris、pH 7.5、150 mM NaCl、5 mM CaCl_2 および 0.05% Brij-35 からなるアッセイ緩衝液 50 μ L に加え、混合物を十分に混合する。

【1545】

MMP-13 蛍光発生基質（カルバイオケム（Calbiochem）、カタログ番号 444235）の 50 mM Tris、pH 7.5、150 mM NaCl、5 mM CaCl_2 および 0.05% Brij-35 からなるアッセイ緩衝液（Knauper, V., et al., 1996, J. Biol. Chem. 271, 1544-1550）中の 10 μ M 原液 40 μ L を加えることで、MMP-13 活性を測定するためのアッセイを開始する。蛍光の時間依存性増加を、室温で自動プレートマルチリーダーによって、励起 320 nm および発光 390 nm で測定する。IC₅₀ 値を、初期反応速度から計算する。

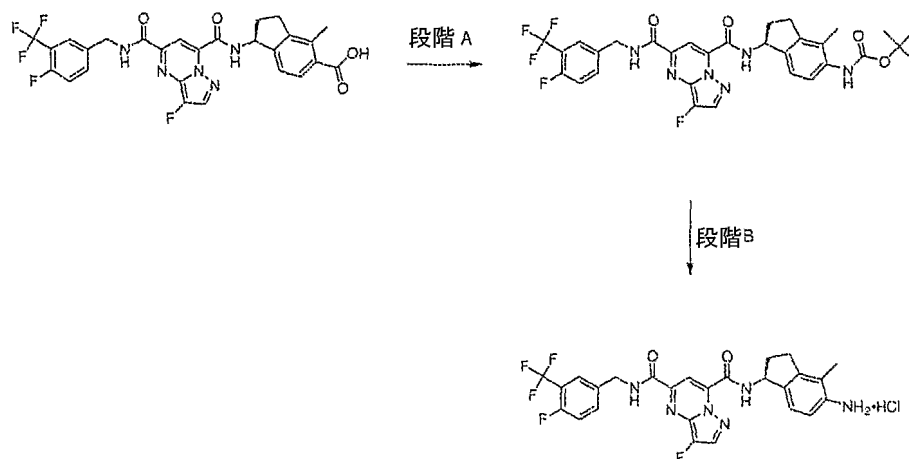
10

【1546】

（実施例 1707）

【1547】

【化 412】



20

【1548】

段階 A

実施例 418 からの標題化合物（130 mg）、NEt₃（71 μ L）およびジフェニルホスホリルアジド（104 μ L）の ^tBuOH（4 mL）中混合物を加熱して 70 $^{\circ}$ C として終夜経過させ、濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して（シリカ、シクロヘキサン/EtOAc）、標題化合物を得た（43 mg、30%）。[MH]⁺ = 645。

30

【1549】

段階 B

上記段階 A からの標題化合物（43 mg）のトリフルオロ酢酸（1 mL）および CH₂Cl₂（6 mL）混合液中の溶液を、室温で 2 時間攪拌し、CH₃CN（3 mL）で希釈し、濃縮した。残留したものを 0.1 M HCl 水溶液で希釈し、濃縮し、0.1 M HCl 水溶液で再度希釈し、濃縮して、標題化合物を得た（39 mg、>99%）。[M-C1]⁺ = 581。

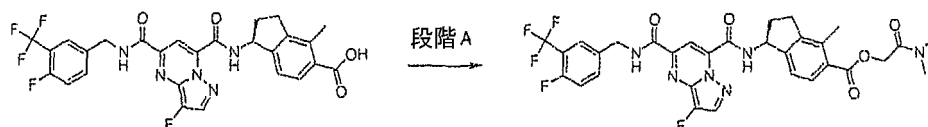
40

【1550】

（実施例 1708）

【1551】

【化 413】



50

【1552】

段階A

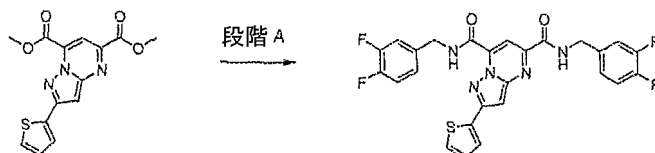
実施例418からの標題化合物（40mg）、2-クロロ-N,N-ジメチルアセトアミド（7.9μL）、NaI（11mg）およびNEt₃（10.5μL）のEtOAc（3mL）中混合物を3時間加熱還流し、冷却し、濾過し、飽和Na₂SO₃水溶液、半飽和NaHCO₃水溶液および飽和NaCl水溶液（200mL）で洗浄し、脱水し（MgSO₄）、濾過し、濃縮し、分取薄層クロマトグラフィー（シリカ、CH₂Cl₂/アセトン）によって精製して、標題化合物を得た（25mg、72%）。[MH]⁺ = 659。

【1553】

（実施例1709）

【1554】

【化414】



【1555】

段階A

準備実施例968からの標題化合物（109mg）を、4-フルオロベンジルアミンに代えて市販の3,4-ジフルオロベンジルアミンを用いた以外は、準備実施例328段階Aに記載の方法と同様に処理して、準備実施例984からの標題化合物（47mg、32%、[MH]⁺ = 429）および標題化合物（4.1mg、3%）を得た。[M-H]⁻ = 538。

【1556】

（実施例1710）

【1557】

【化415】



【1558】

段階A

準備実施例355からの標題化合物（50mg）のMeOH（5mL）溶液に、塩化チオニル（150μL）を加えた。得られた混合物を2時間加熱還流し、濃縮した。残留したものをEtOH（10mL）に溶かし、ヒドラジン・1水和物（100μL）を加え、得られた混合物を2時間加熱還流し、冷却して室温とした。生成沈澱を濾過によって回収して、標題化合物を得た（69mg、>99%）。[MH]⁺ = 400。

【1559】

（実施例1711）

【1560】

【化416】



【1561】

10

20

30

40

50

段階 A

実施例 1710 段階 A からの標題化合物 (35 mg) の CH_2Cl_2 (2 mL) 溶液に、無水トリフルオロ酢酸 (1 mL) を加えた。得られた混合物を加熱して 50°C として 3 時間経過させ、濃縮し、真空乾燥して、標題化合物を得た (47 mg、 $>99\%$)。[MH] $^+$ = 496。

【1562】

(実施例 1712 から 1829)

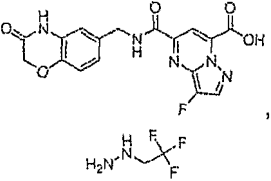
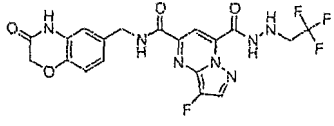
下記の表 I I - 39 に示した酸およびアミンを用いた以外は、実施例 1 (方法 A)、2 (方法 B)、3 (方法 C)、4 (方法 D)、5 (方法 E)、6 (方法 F) または 7 (方法 G) に記載のものと同様の手順に従って、下記の化合物を製造した。

10

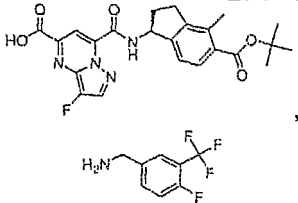
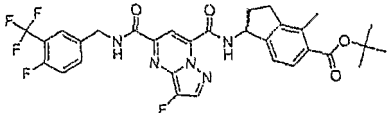
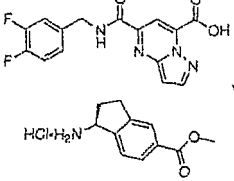
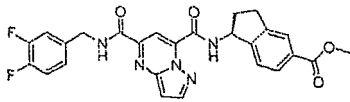
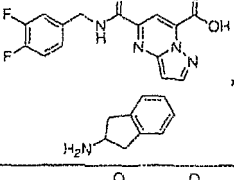
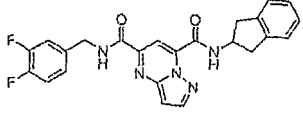
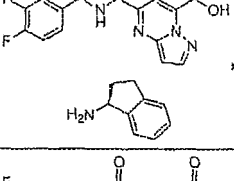
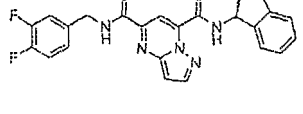
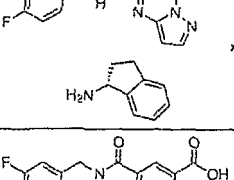
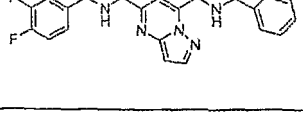
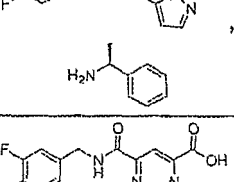
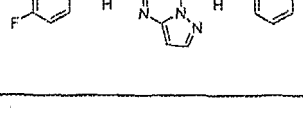
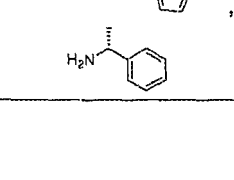
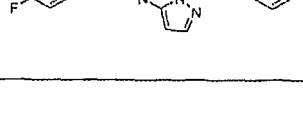
【1563】

【表 56】

表 I I - 39

実施例 番号	酸、アミン	生成物	方法、収率
1712			C, 53% [MH] $^+$ = 482

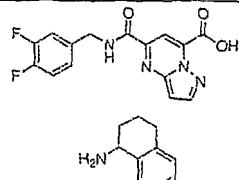
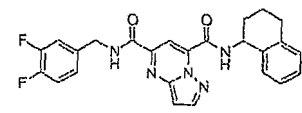
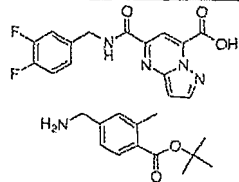
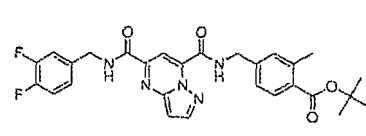
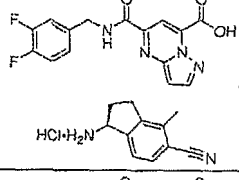
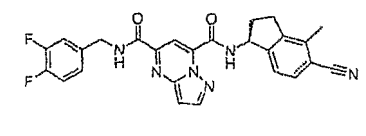
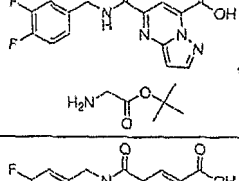
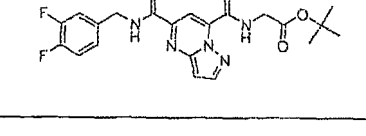
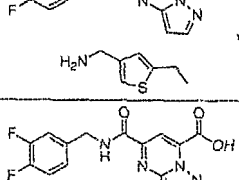
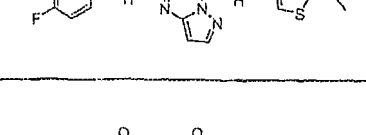
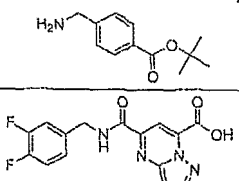
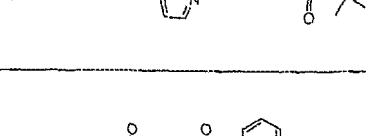
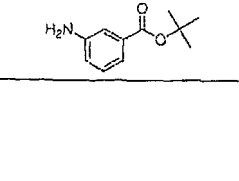
20

1713			B, 83% $[MH]^+ = 630$
1714			E, 29% $[MH]^+ = 506$
1715			E, 45% $[MH]^+ = 448$
1716			E, 30% $[MH]^+ = 448$
1717			E, 35% $[MH]^+ = 448$
1718			E, 55% $[MH]^+ = 436$
1719			E, 55% $[MH]^+ = 436$

10

20

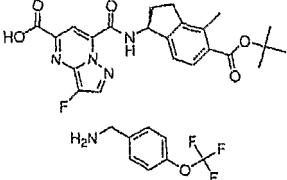
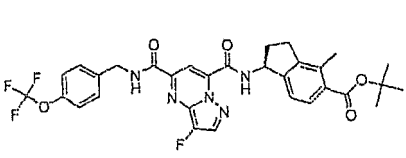
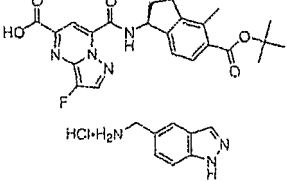
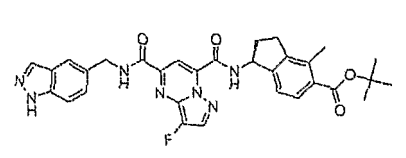
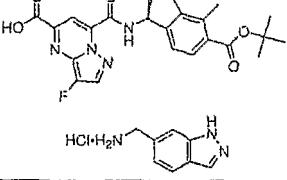
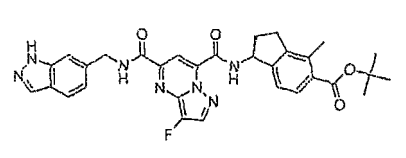
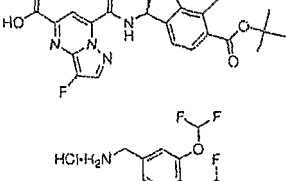
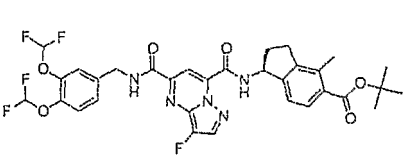
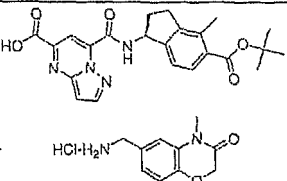
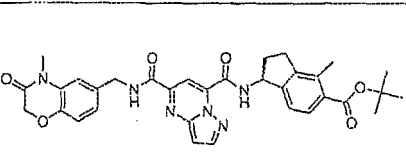
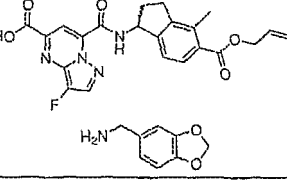
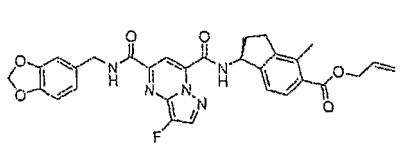
30

1720			E, 40% [MH] ⁺ = 462
1721			E, 26% [MH] ⁺ = 536
1722			E, 25% [MH] ⁺ = 487
1723			E, 55% [MH] ⁺ = 446
1724			E, 40% [MH] ⁺ = 456
1725			E, n.d. [MH] ⁺ = 522
1726			E, 25% [MH] ⁺ = 506

10

20

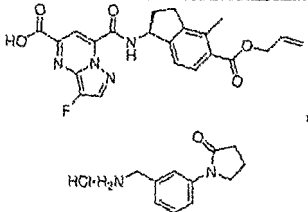
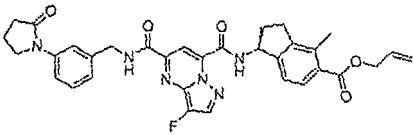
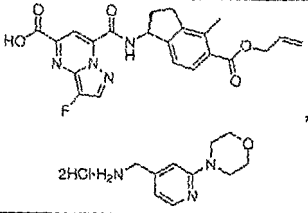
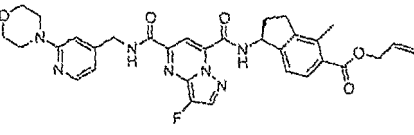
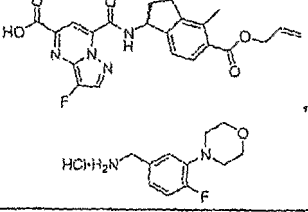
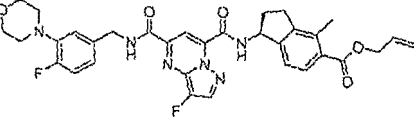
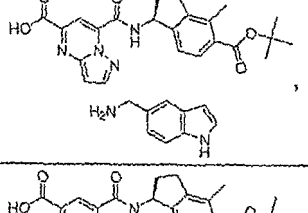
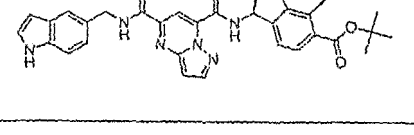
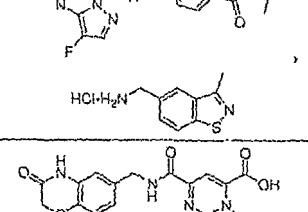
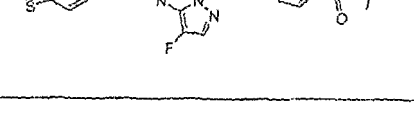
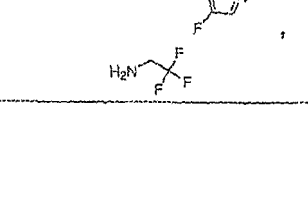
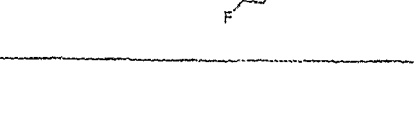
30

1727			C, 76% [MNa] ⁺ = 632
1728			C, 76% [MH] ⁺ = 584
1729			C, 67% [MH] ⁺ = 584
1730			C, 47% [MNa] ⁺ = 698
1731			B, 91% [M-tBu] ⁺ = 555
1732			C, 48% [MNa] ⁺ = 594

10

20

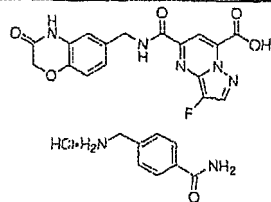
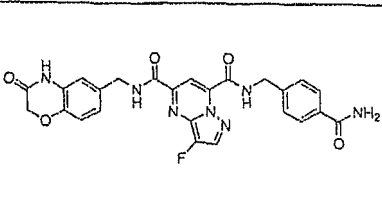
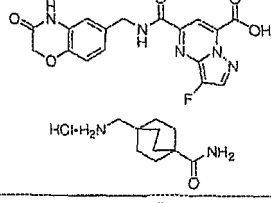
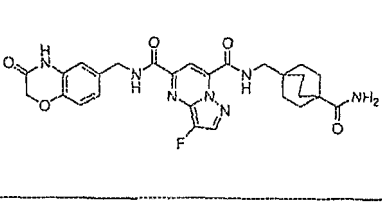
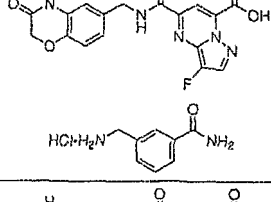
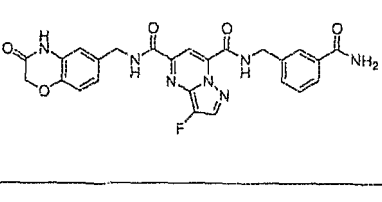
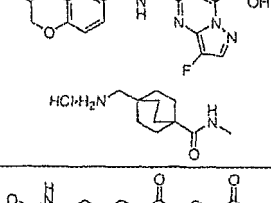
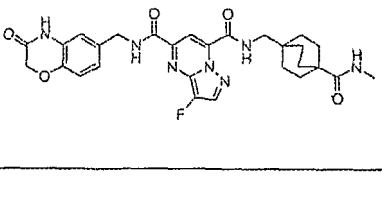
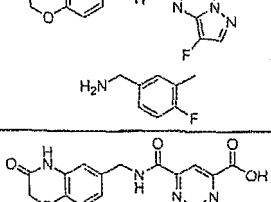
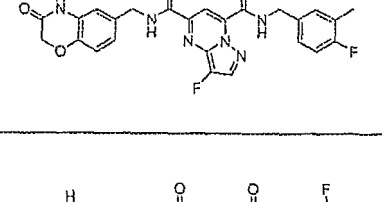
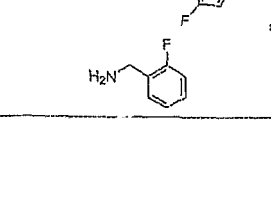
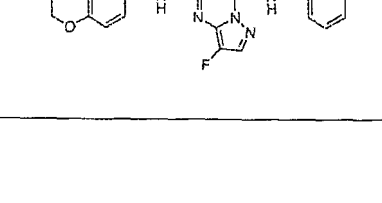
30

1733			C, 90% [MNa]⁺ = 611
1734			C, 77% [MNa]⁺ = 614
1735			C, 53% [MNa]⁺ = 631
1736			C, n.d. [MH]⁺ = 565
1737			C, 20% [MH]⁺ = 615
1738			C, n.d. [MH]⁺ = 467

10

20

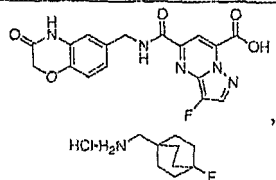
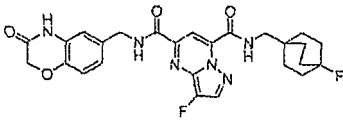
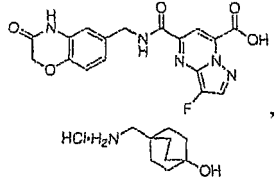
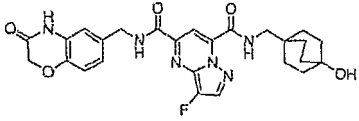
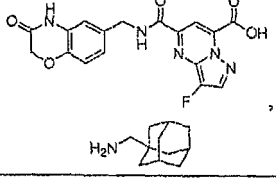
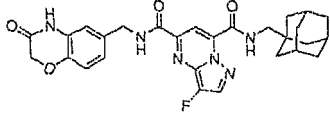
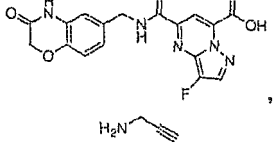
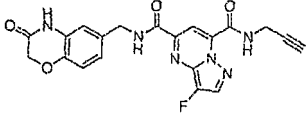
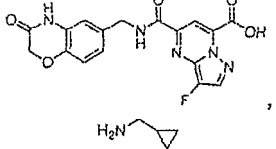
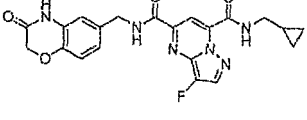
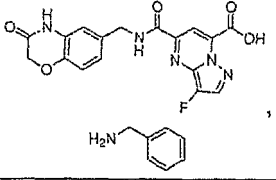
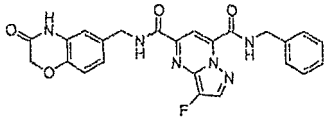
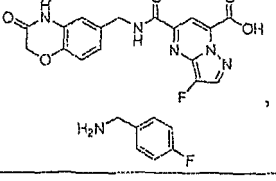
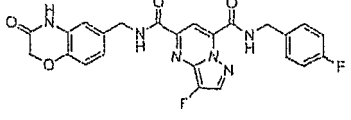
30

1739	 <chem>NC(=O)c1ccc(cc1)CNc2cc3c(cc2)nc(=O)[nH]3C(=O)O</chem>	 <chem>NC(=O)c1ccc(cc1)CNc2cc3c(cc2)nc(=O)[nH]3C(=O)O</chem>	C, n.d. [MH] ⁺ = 518
1740	 <chem>NC(=O)c1ccc(cc1)CNc2cc3c(cc2)nc(=O)[nH]3C(=O)O</chem>	 <chem>NC(=O)c1ccc(cc1)CNc2cc3c(cc2)nc(=O)[nH]3C(=O)O</chem>	C, 58% [MH] ⁺ = 550
1741	 <chem>NC(=O)c1ccc(cc1)CNc2cc3c(cc2)nc(=O)[nH]3C(=O)O</chem>	 <chem>NC(=O)c1ccc(cc1)CNc2cc3c(cc2)nc(=O)[nH]3C(=O)O</chem>	C, 36% [MH] ⁺ = 518
1742	 <chem>NC(=O)c1ccc(cc1)CNc2cc3c(cc2)nc(=O)[nH]3C(=O)O</chem>	 <chem>NC(=O)c1ccc(cc1)CNc2cc3c(cc2)nc(=O)[nH]3C(=O)O</chem>	C, 19% [MH] ⁺ = 564
1743	 <chem>NC(=O)c1ccc(cc1)CNc2cc3c(cc2)nc(=O)[nH]3C(=O)O</chem>	 <chem>NC(=O)c1ccc(cc1)CNc2cc3c(cc2)nc(=O)[nH]3C(=O)O</chem>	C, 86% [MH] ⁺ = 507
1744	 <chem>NC(=O)c1ccc(cc1)CNc2cc3c(cc2)nc(=O)[nH]3C(=O)O</chem>	 <chem>NC(=O)c1ccc(cc1)CNc2cc3c(cc2)nc(=O)[nH]3C(=O)O</chem>	C, 89% [MH] ⁺ = 493

10

20

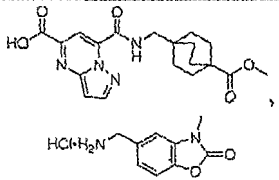
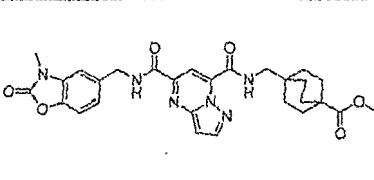
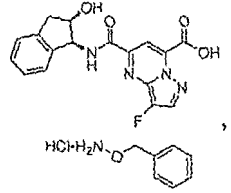
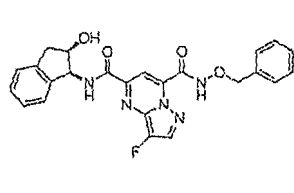
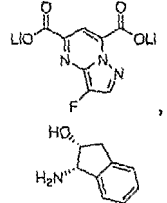
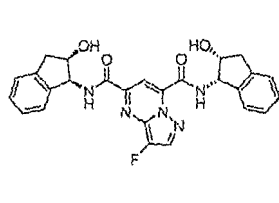
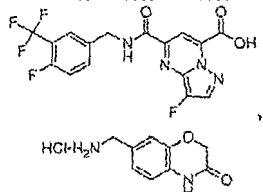
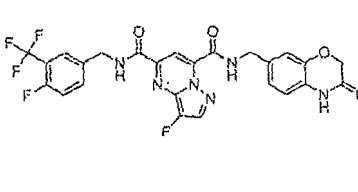
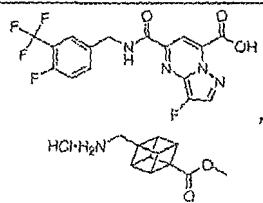
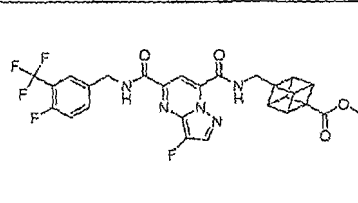
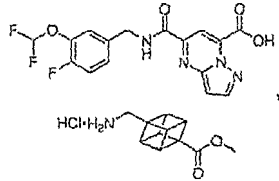
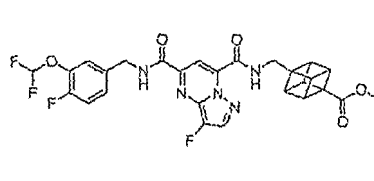
30

1745			C, >99% $[MH]^+ = 525$
1746			C, 95% $[MH]^+ = 523$
1747			C, 72% $[MH]^+ = 533$
1748			C, 26% $[MH]^+ = 423$
1749			C, 32% $[MH]^+ = 439$
1750			C, 25% $[MH]^+ = 475$
1751			C, 51% $[MH]^+ = 493$

10

20

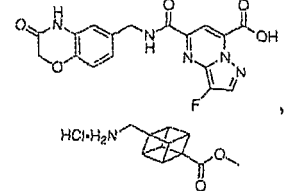
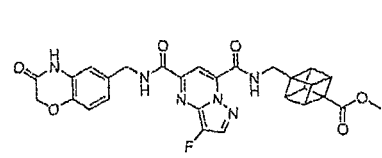
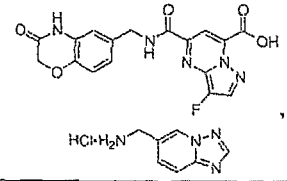
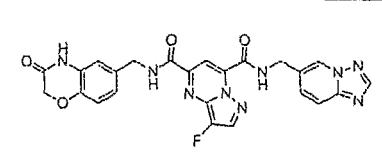
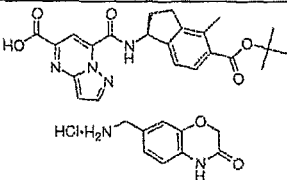
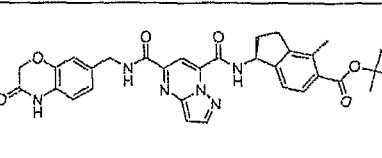
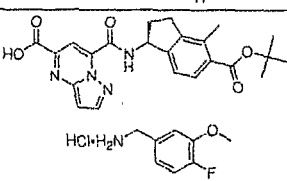
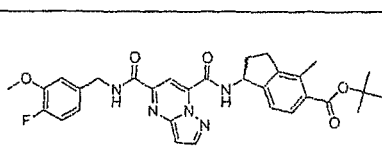
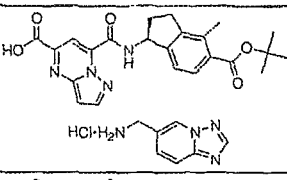
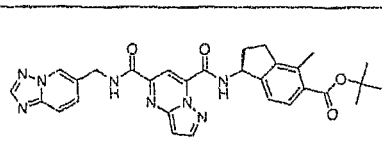
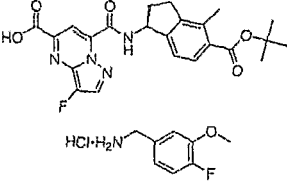
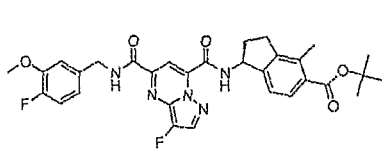
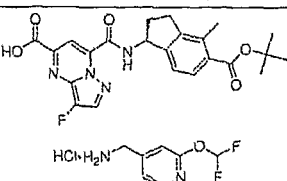
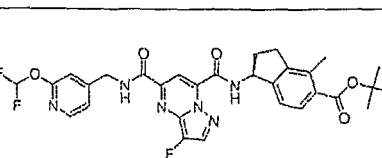
30

1752			C, n.d. [MH] ⁺ = 547
1753			B, 70% [MH] ⁺ = 462
1754			E, n.d. [MH] ⁺ = 488
1755			G, 70% [MH] ⁺ = 561
1756			G, 83% [MH] ⁺ = 574
1757			G, 66% [MH] ⁺ = 554

10

20

30

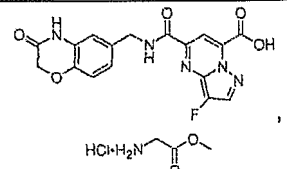
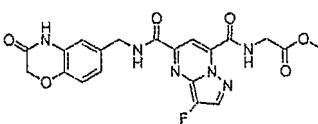
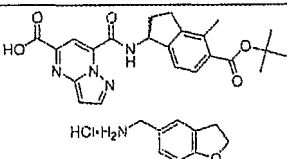
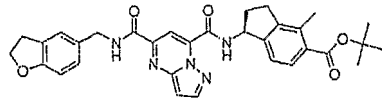
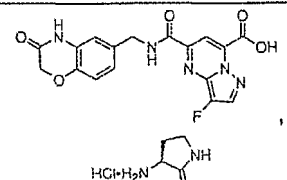
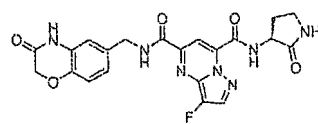
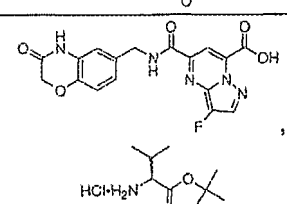
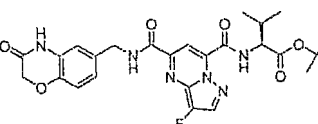
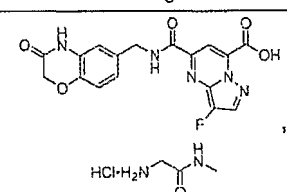
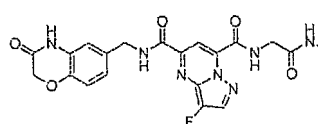
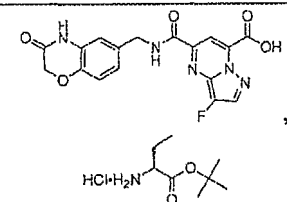
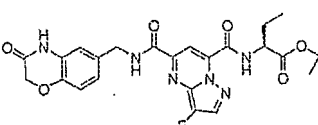
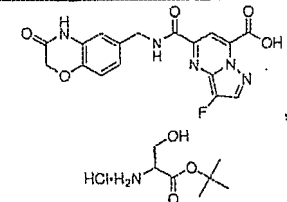
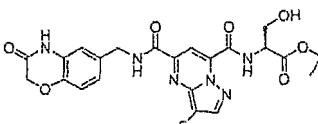
1758	 <chem>OC(=O)c1cc(F)c2nc3c(ncn3C(=O)Nc4ccc5c(c4)OCO5)c21.ClC12CC3C(C1)C2C3N</chem>		G, 97% [MH] ⁺ = 559
1759	 <chem>OC(=O)c1cc(F)c2nc3c(ncn3C(=O)Nc4ccc5c(c4)OCO5)c21.ClC1=CC=CC=C1N</chem>		G, 79% [MH] ⁺ = 516
1760	 <chem>OC(=O)c1cc(F)c2nc3c(ncn3C(=O)Nc4ccc5c(c4)OCO5)c21.ClC1=CC=C2C(=C1)C(=O)N2</chem>		G, 90% [MNa] ⁺ = 619
1761	 <chem>OC(=O)c1cc(F)c2nc3c(ncn3C(=O)Nc4ccc5c(c4)OCO5)c21.ClC1=CC=C(C=C1)F</chem>		G, 87% [MNa] ⁺ = 596
1762	 <chem>OC(=O)c1cc(F)c2nc3c(ncn3C(=O)Nc4ccc5c(c4)OCO5)c21.ClC1=CC=CC=C1N</chem>		G, 89% [MH] ⁺ = 567
1763	 <chem>OC(=O)c1cc(F)c2nc3c(ncn3C(=O)Nc4ccc5c(c4)OCO5)c21.ClC1=CC=C(C=C1)F</chem>		G, n.d. [MNa] ⁺ = 614
1764	 <chem>OC(=O)c1cc(F)c2nc3c(ncn3C(=O)Nc4ccc5c(c4)OCO5)c21.ClC1=CC=C(C=C1)F</chem>		G, n.d. [MNa] ⁺ = 633

10

20

30

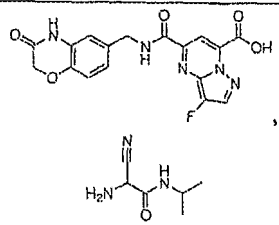
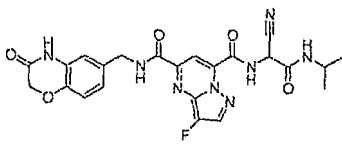
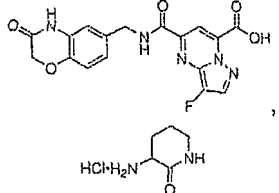
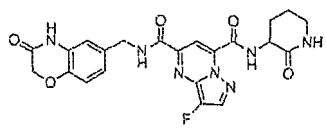
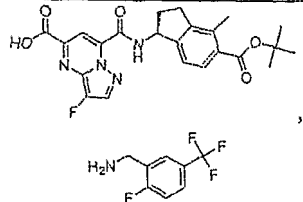
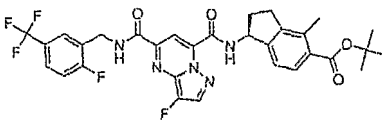
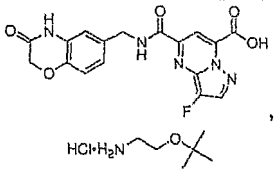
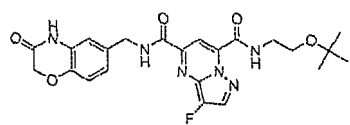
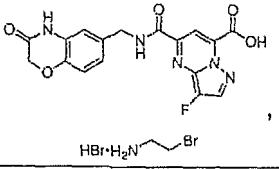
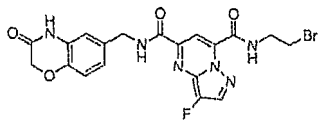
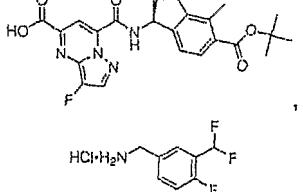
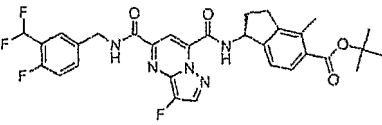
[illegible]

1772	 $\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{CO}_2\text{Me})-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-\text{pyrazole}$		B, 55% $[\text{MH}]^+ = 457$
1773	 $\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{CO}_2\text{Me})-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-\text{pyrazole}$		B, 87% $[\text{MH}]^+ = 568$
1774	 $\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{CO}_2\text{Me})-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-\text{pyrazole}$		B, 84% $[\text{MH}]^+ = 468$
1775	 $\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{CO}_2\text{Me})-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-\text{pyrazole}$		B, 94% $[\text{MNa}]^+ = 563$
1776	 $\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{CO}_2\text{Me})-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-\text{pyrazole}$		B, 91% $[\text{MH}]^+ = 456$
1777	 $\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{CO}_2\text{Me})-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-\text{pyrazole}$		B, 98% $[\text{M-Boc}]^+ = 471$
1778	 $\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{CO}_2\text{Me})-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-\text{pyrazole}$		B, 93% $[\text{M-Boc}]^+ = 473$

10

20

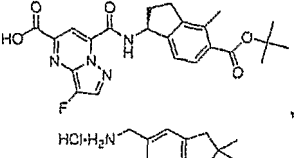
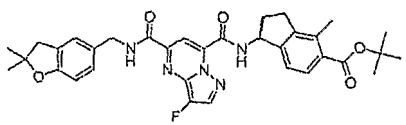
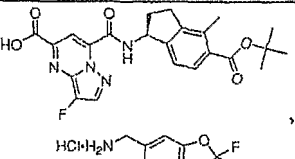
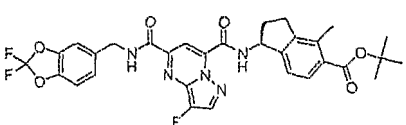
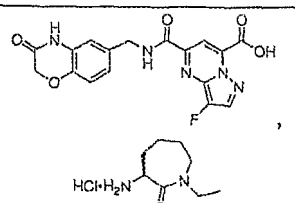
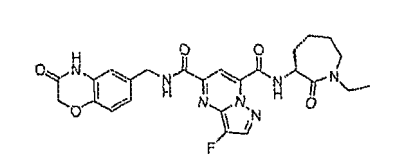
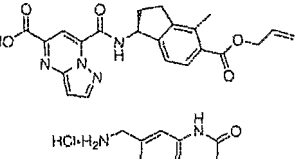
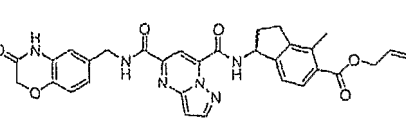
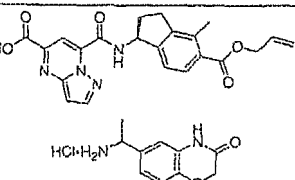
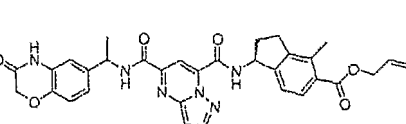
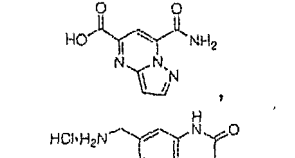
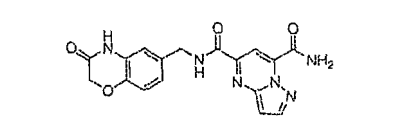
30

1779			B, 78% [MH] ⁺ = 509
1780			B, 77% [MH] ⁺ = 482
1781			B, n.d. [MNa] ⁺ = 652
1782			B, 82% [MH] ⁺ = 485
1783			B, 68% [MH] ⁺ = 491/493
1784			B, n.d. [MNa] ⁺ = 634

10

20

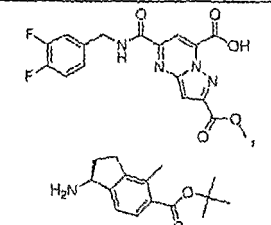
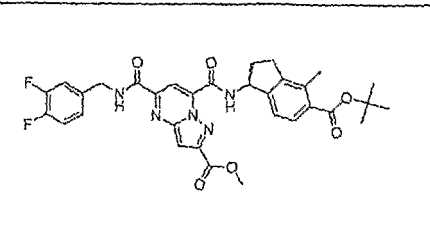
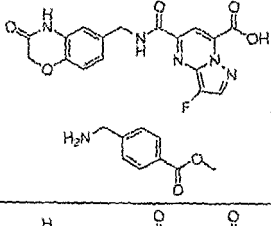
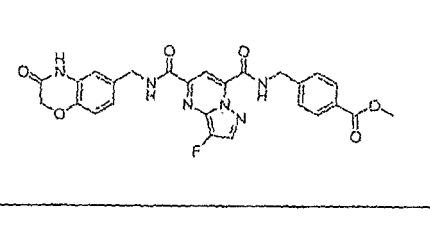
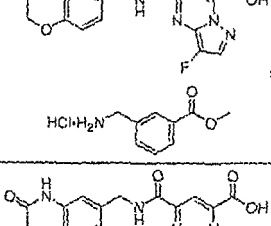
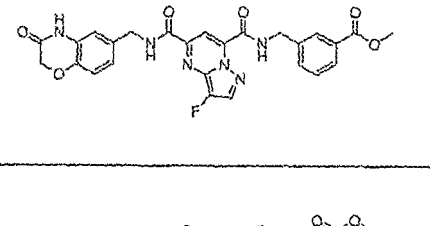
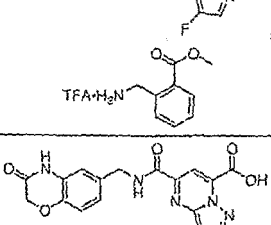
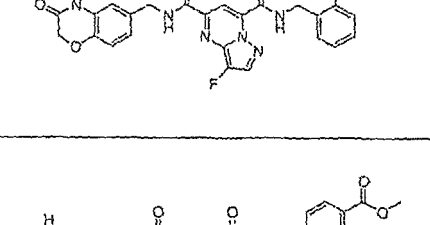
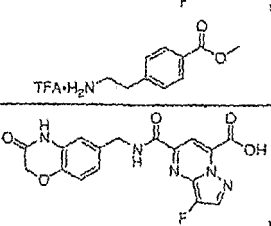
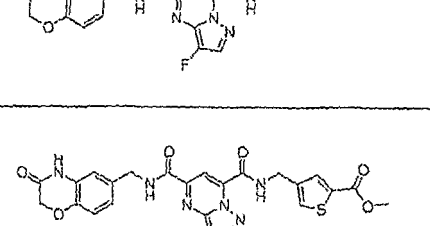
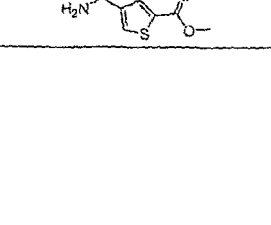
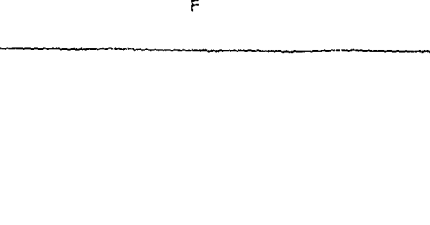
30

1785			B, n.d. [MNa] ⁺ = 636
1786			B, n.d. [MNa] ⁺ = 646
1787			B, 88% [MH] ⁺ = 524
1788			B, 72% [MH] ⁺ = 581
1789			B, n.d. [MH] ⁺ = 595
1790			B, 88% [MH] ⁺ = 367

10

20

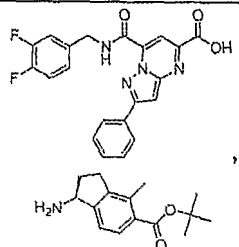
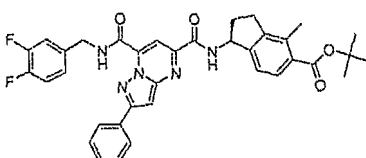
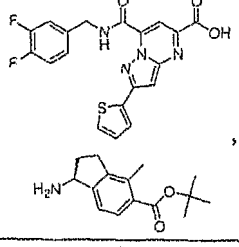
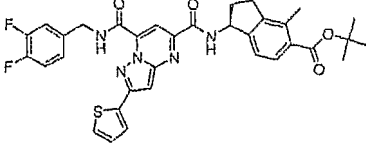
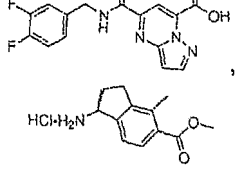
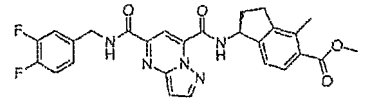
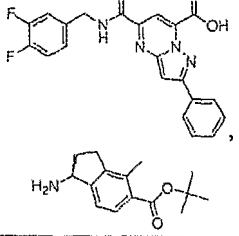
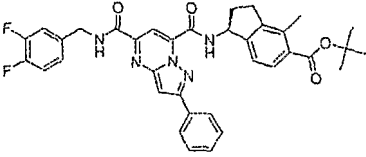
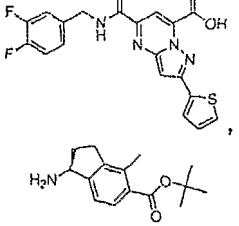
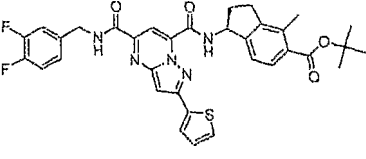
30

1791			E, 23% [MNa] ⁺ = 642
1792			C, 59% [MH] ⁺ = 533
1793			C, 79% [MH] ⁺ = 533
1794			C, 44% [MH] ⁺ = 533
1795			C, 59% [MH] ⁺ = 547
1796			C, 75% [MH] ⁺ = 539

10

20

30

1797			E, 67% [M-H] ⁻ = 636
1798			E, 85% [M-H] ⁻ = 642
1799			E, 55% [M-H] ⁻ = 520
1800			E, 65% [M-H] ⁻ = 636
1801			E, 44% [M-H] ⁻ = 642

10

20

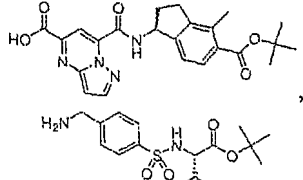
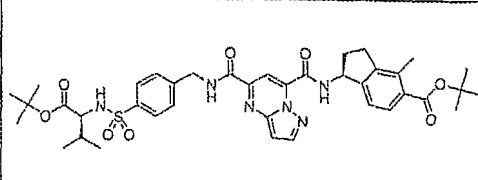
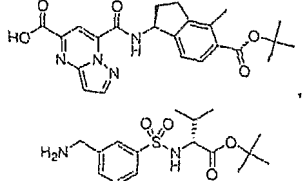
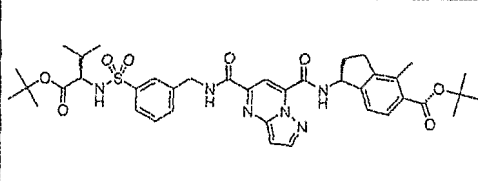
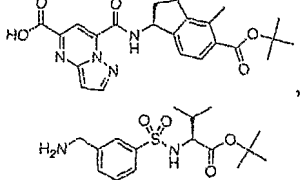
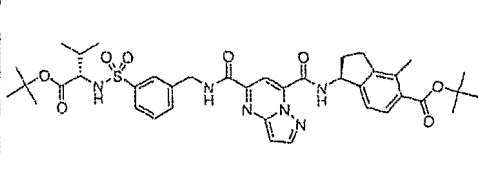
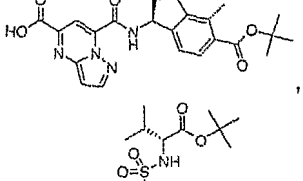
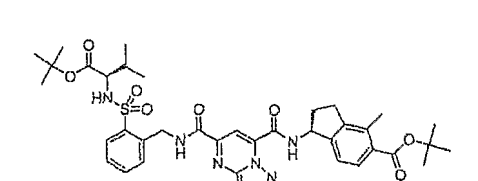
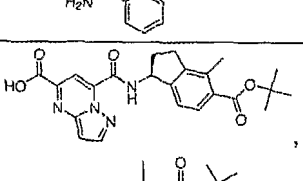
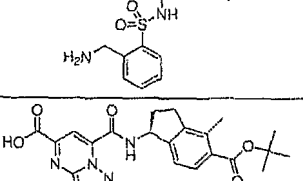
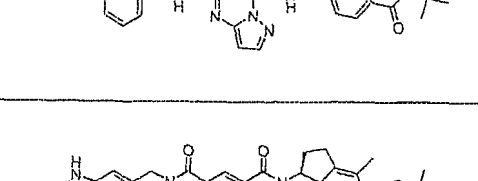
30

1802			E, 81% [M-H] ⁻ = 560
1803			E, 31% [MH] ⁺ = 411
1804			E, n.d. [M-H] ⁻ = 749
1805			C, 17% [MH] ⁺ = 452
1806			C, 7% [(M- ¹ Pr ₂ NEt)H] ⁺ = 453
1807			F, 74% [MH] ⁺ = 761

10

20

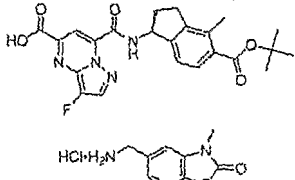
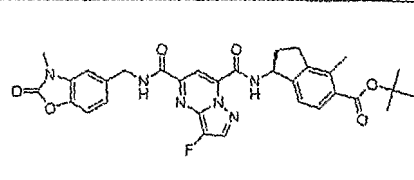
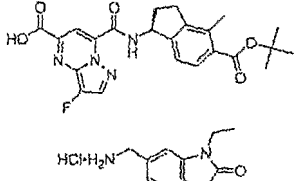
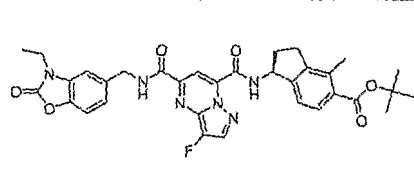
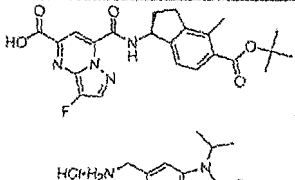
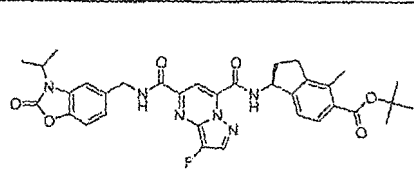
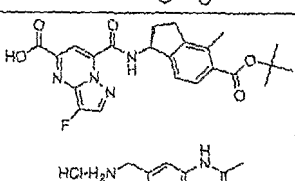
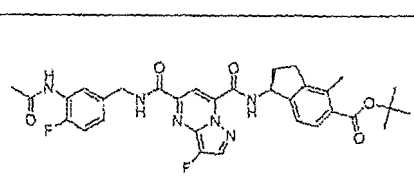
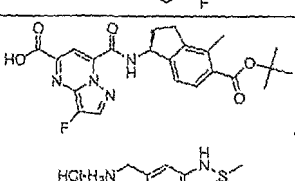
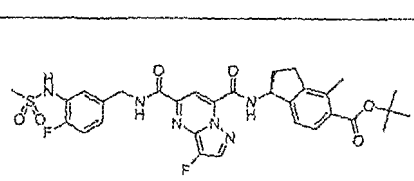
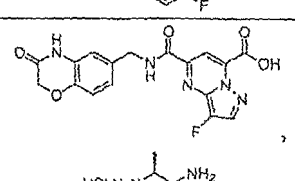
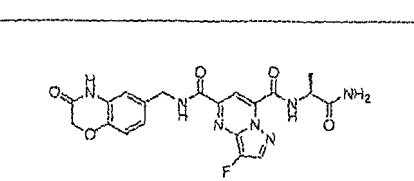
30

1808			F, 73% [MH] ⁺ = 761
1809			F, 74% [MH] ⁺ = 761
1810			F, 58% [MH] ⁺ = 761
1811			F, 58% [MH] ⁺ = 761
1812			F, 68% [MH] ⁺ = 761
1813			C, 43% [MNa] ⁺ = 623

10

20

30

1814			C, 50% [MNa] ⁺ = 637
1815			C, 99% [MNa] ⁺ = 651
1816			C, 85% [MH] ⁺ = 665
1817			C, 50% [MNa] ⁺ = 641
1818			C, 47% [MNa] ⁺ = 677
1819			B, 19% [MH] ⁺ = 456

10

20

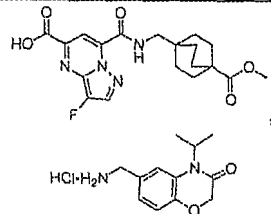
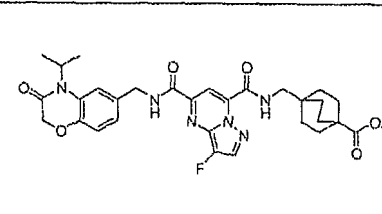
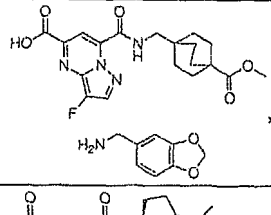
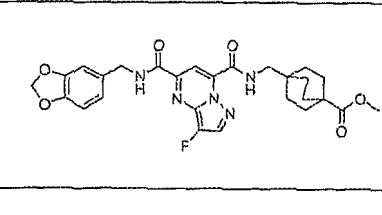
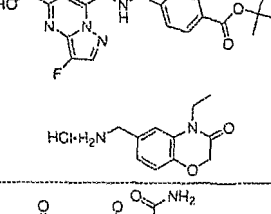
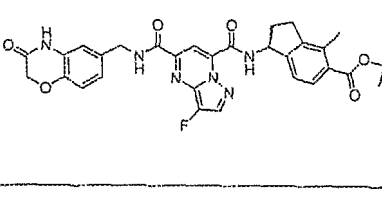
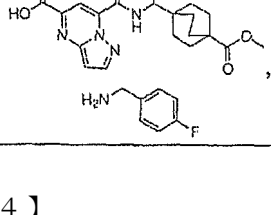
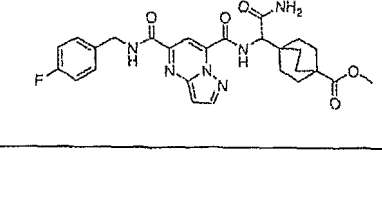
30

1820	 <chem>ClC1(C)C(C)C(C)C1.Nc1ccc(Cl)cc1.Nc2ccc(F)cc2</chem>	 <chem>CC(C)(C)C(C)C1C(C)C(C)C1.Nc1ccc(Cl)cc1.Nc2ccc(F)cc2</chem>	B, 64% $[MH]^+ = 512$
1821	 <chem>ClC1(C)C(C)C(C)C1.Nc1ccc(Cl)cc1.Nc2ccc(F)cc2</chem>	 <chem>CC(C)(C)C(C)C1C(C)C(C)C1.Nc1ccc(Cl)cc1.Nc2ccc(F)cc2</chem>	B, 74% $[MH]^+ = 524$
1822	 <chem>ClC1(C)C(C)C(C)C1.Nc1ccc(Cl)cc1.Nc2ccc(F)cc2</chem>	 <chem>CC(C)(C)C(C)C1C(C)C(C)C1.Nc1ccc(Cl)cc1.Nc2ccc(F)cc2</chem>	C, n.d. $[MH]^+ = 529$
1823	 <chem>ClC1(C)C(C)C(C)C1.Nc1ccc(Cl)cc1.Nc2ccc(F)cc2</chem>	 <chem>CC(C)(C)C(C)C1C(C)C(C)C1.Nc1ccc(Cl)cc1.Nc2ccc(F)cc2</chem>	C, 70% $[MH]^+ = 480$
1824	 <chem>ClC1(C)C(C)C(C)C1.Nc1ccc(Cl)cc1.Nc2ccc(F)cc2</chem>	 <chem>CC(C)(C)C(C)C1C(C)C(C)C1.Nc1ccc(Cl)cc1.Nc2ccc(F)cc2</chem>	C, >99% $[MH]^+ = 579$
1825	 <chem>ClC1(C)C(C)C(C)C1.Nc1ccc(Cl)cc1.Nc2ccc(F)cc2</chem>	 <chem>CC(C)(C)C(C)C1C(C)C(C)C1.Nc1ccc(Cl)cc1.Nc2ccc(F)cc2</chem>	C, 63% $[MH]^+ = 593$

10

20

30

1826			C, n.d. [MNa] ⁺ = 607
1827			C, n.d. [MH] ⁺ = 538
1828			C, 42% [MH] ⁺ = 538
1829			C, 17% [MH] ⁺ = 537

【1564】

(実施例1830)

【1565】

【化417】



【1566】

段階 A

実施例1799からの標題化合物(500mg)のCHCl₃(10mL)溶液に、N-ヨードコハク酸イミド(259mg)を加えた。得られた混合物を70℃で1時間攪拌し、シリカに吸収させ、クロマトグラフィーによって精製して(シリカ)、標題化合物を得た(485mg、78%)。[M-H]⁻ = 644。

【1567】

(実施例1831)

【1568】

【化418】



【1569】

段階 A

実施例1802からの標題化合物(309mg)を、実施例1830段階Aに記載の方

10

20

30

40

50

法と同様に処理して、標題化合物を得た（365mg、97%）。 $[M-H]^{-} = 686$ 。

【1570】

（実施例1832）

【1571】

【化419】



10

【1572】

段階A

実施例1830段階Aからの標題化合物（30mg）、 $Pd(PPh_3)_4$ （5mg）および NEt_3 （50 μ L）のDMSO/MeOH（1：1、400 μ L）中混合物を、80℃で1気圧の一酸化炭素雰囲気下に18時間攪拌し、1N HCl水溶液で希釈し、EtOAcで抽出した（3回）。合わせた有機相を1N HCl水溶液（2回）および飽和NaCl水溶液で洗浄し、脱水し（ $MgSO_4$ ）、濾過し、シリカに吸収させ、クロマトグラフィーによって精製して（シリカ）、標題化合物を得た（27mg、99%）。 $[M-H]^{-} = 576$ 。

20

【1573】

（実施例1833）

【1574】

【化420】



30

【1575】

段階A

実施例1831段階Aからの標題化合物（393mg）を、実施例1832段階Aに記載の方法と同様に処理して、標題化合物を得た（195mg、55%）。 $[M-H]^{-} = 618$ 。

【1576】

（実施例1834）

【1577】

【化421】



40

【1578】

段階A

実施例1831段階Aからの標題化合物（188mg）、 $Pd(OAc)_2$ （4.6mg）、 $dppf$ （32.2mg）および $KOAc$ （110mg）を脱水DMSO（1.5mL）に溶かし、60℃で1気圧の一酸化炭素雰囲気下に18時間攪拌した。混合物をEtOAcで希釈し、1N HCl水溶液（2回）および飽和NaCl水溶液の順で洗浄し

50

、脱水し (MgSO_4)、濾過し、シリカに吸収させ、クロマトグラフィーによって精製して (シリカ)、標題化合物を得た (150 mg、85%)。[M-H]⁻ = 604。

【1579】

(実施例1835)

【1580】

【化422】



10

【1581】

段階A

実施例1830段階Aからの標題化合物 (30 mg)、Pd (PPh₃)₄ (3 mg) および市販のトリメチル (フェニル) スズ (5 μL) の THF (250 μL) 中混合物を、80 °C でアルゴン雰囲気下に2日間攪拌し、シリカに吸収させ、クロマトグラフィーによって精製して (シリカ)、標題化合物を得た (9 mg、66%)。[M-H]⁻ = 594。

【1582】

(実施例1836)

【1583】

【化423】



20

【1584】

段階A

実施例1830段階Aからの標題化合物 (15 mg) を、トリメチル (フェニル) スズに代えて市販の (トリブチルスチンニル) チオフェンを用いた以外は、実施例1835段階Aに記載の方法と同様に処理して、標題化合物を得た (14 mg、99%)。[M-H]⁻ = 600。

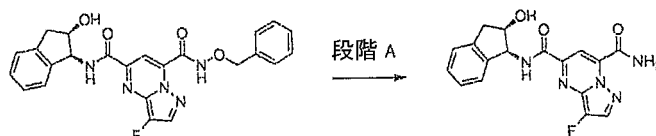
30

【1585】

(実施例1837)

【1586】

【化424】



40

【1587】

段階A

実施例1753からの標題化合物 (7.8 mg) および Pd/C (10 重量%、10 mg) の MeOH (5 mL) 中混合物を、約 0.21 MPa (30 psi) で12時間水素化し、セライト (登録商標) で濾過し、濃縮して、標題化合物を得た (6.0 mg、95%)。[MH]⁺ = 356。

【1588】

(実施例1838から1853)

下記の表 I I - 40 に示したエステルおよびアミンを用いた以外は、実施例288に記

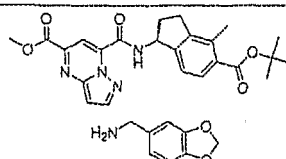
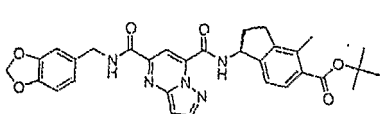
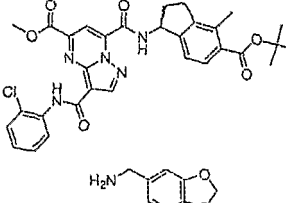
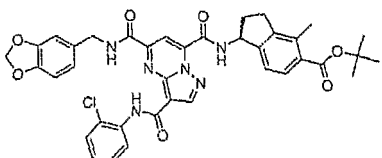
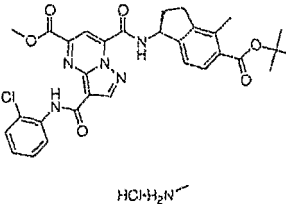
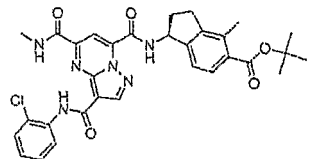
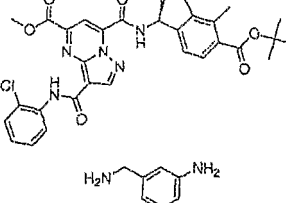
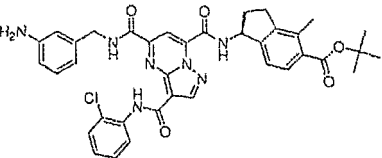
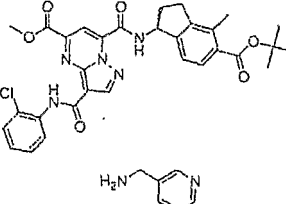
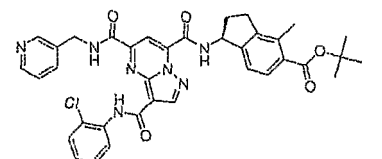
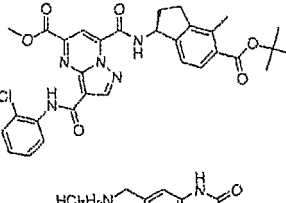
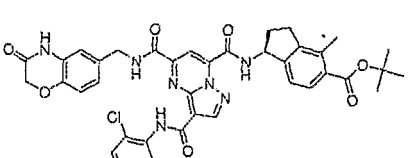
50

載のものと同様の手順に従って、下記の化合物を製造した。

【1589】

【表57】

表11-40

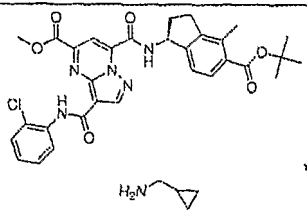
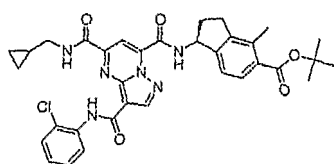
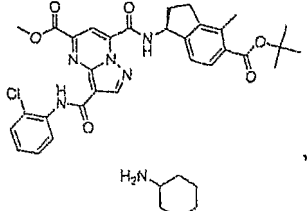
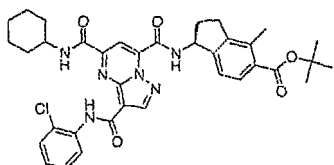
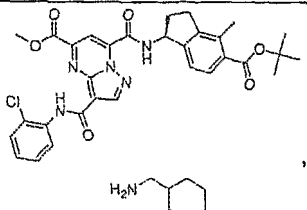
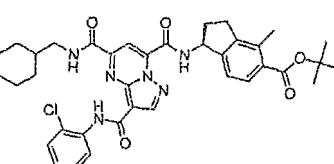
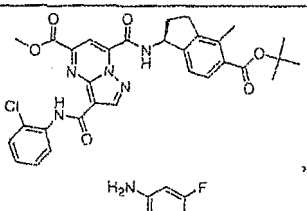
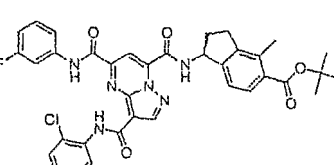
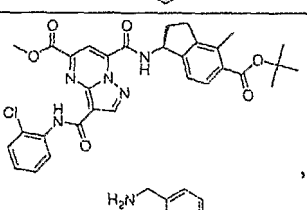
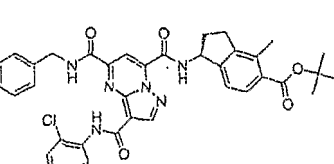
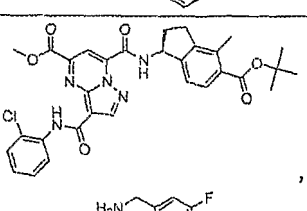
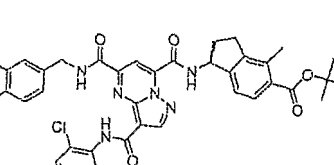
実施例番号	エステル、アミン	生成物	収率
1838			18% [MH] ⁺ = 570
1839			65% [M-H] ⁻ = 721
1840			>99% [M-H] ⁻ = 601
1841			48% [M-H] ⁻ = 601
1842			37% [M-H] ⁻ = 678
1843			40% [M-H] ⁻ = 748

10

20

30

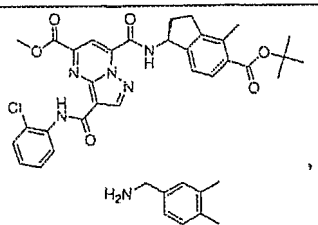
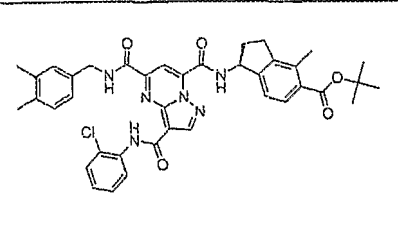
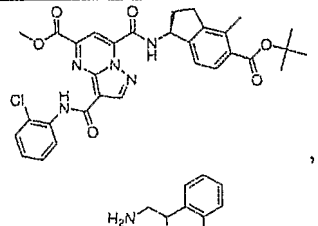
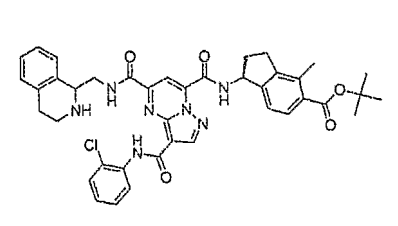
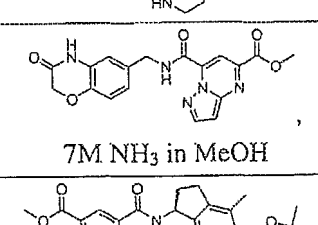
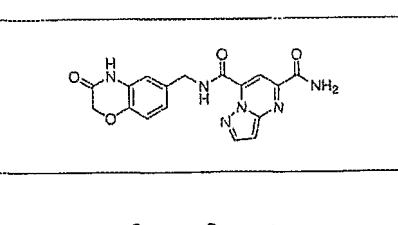
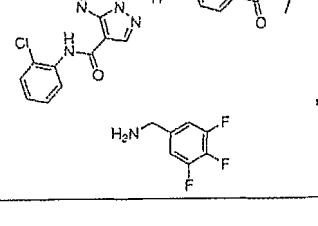
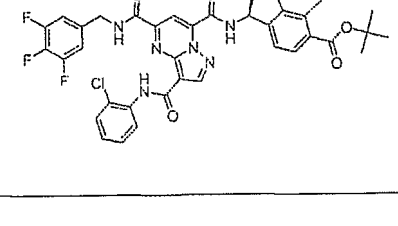
40

1844			67% [M-H] ⁻ = 641
1845			73% [M-H] ⁻ = 669
1846			63% [M-H] ⁻ = 683
1847			68% [M-H] ⁻ = 681
1848			62% [M-H] ⁻ = 677
1849			70% [M-H] ⁻ = 677

10

20

30

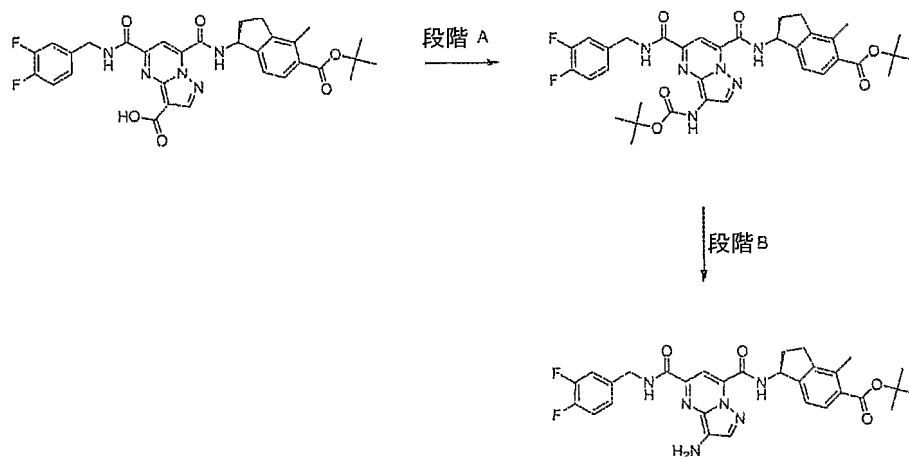
1850			47% [M-H] ⁻ = 705
1851			42% [M-H] ⁻ = 732
1852			50% [MH] ⁺ = 367
1853			n.d. [MNa] ⁺ = 755

【1590】

(実施例1854)

【1591】

【化425】



【1592】

段階 A

実施例1834段階Aからの標題化合物(150mg)およびDMF(2μL)のCH₂Cl₂(2.5mL)中混合物を氷冷し(0から5℃)、それにオキサリルクロライド(108μL)を加えた。氷浴を外し、混合物を2時間攪拌し、濃縮した。得られた残留物をアセトン(1.5mL)に取り、冷却して0から5℃(氷浴)とした。NaN₃(100mg)のH₂O(500μL)溶液を加え、氷浴を外した。混合物を室温で1時間攪拌し、H₂O(5mL)で希釈し、トルエンで抽出した(5mLで3回)。合わせた有機

相を脱水し (MgSO_4)、濾過し、濃縮し、トルエン/ tert -ブタノール (1 : 1、2 mL) で希釈した。モレキュラーシーブス $4 \text{ \AA}$ (100 mg) を加え、得られた混合物を加熱して 100°C として 1.5 時間経過させた。濾過、シリカへの吸収およびクロマトグラフィー (シリカ) による精製によって、標題化合物を得た (88 mg、52%)。 $[\text{M}-\text{H}]^- = 675$ 。

【1593】

段階 B

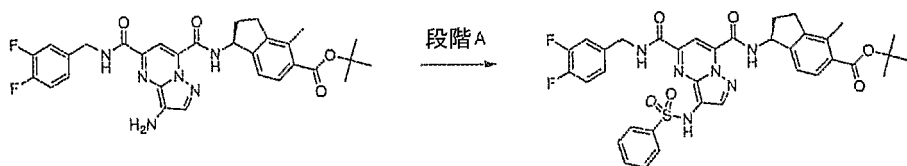
上記段階 A からの標題化合物 (88 mg) の tBuOAc (1 mL) 溶液に、濃 H_2SO_4 ($35 \mu\text{L}$) を加えた。得られた混合物を室温で 1 時間攪拌し、飽和水溶液 NaHCO_3 (4 mL) および EtOAc (2 mL) で希釈した。水相を分離し、 EtOAc (2 回) および CH_2Cl_2 (2 回) で抽出した。合わせた有機相を脱水し (MgSO_4)、濾過し、シリカに吸収させ、クロマトグラフィーによって精製して (シリカ)、標題化合物を得た (36 mg、50%)。 $[\text{MH}]^+ = 577$ 。

【1594】

(実施例 1855)

【1595】

【化 426】



【1596】

段階 A

市販のベンゼンスルホニルクロライド ($3.5 \mu\text{L}$) の CH_2Cl_2 ($100 \mu\text{L}$) 溶液を氷冷し (0 から 5°C)、それに NEt_3 ($6 \mu\text{L}$) および実施例 1854 段階 B からの標題化合物 (12 mg) の CH_2Cl_2 ($100 \mu\text{L}$) 溶液を加えた。氷浴を外し、混合物を室温で 18 時間攪拌し、濃縮した。残留したものを、分取薄層クロマトグラフィー (シリカ) によって精製して、標題化合物を得た (3.1 mg、21%)。 $[\text{M}-\text{H}]^- = 715$ 。

【1597】

(実施例 1856)

【1598】

【化 427】



【1599】

段階 A

実施例 1854 段階 B からの標題化合物 (12 mg) および市販のフェニルイソシアネート ($3 \mu\text{L}$) の CH_2Cl_2 ($200 \mu\text{L}$) 中混合物を、室温で 3 日間攪拌し、濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して (シリカ)、標題化合物を得た (11 mg、76%)。 $[\text{M}-\text{H}]^- = 694$ 。

【1600】

(実施例 1857)

【1601】

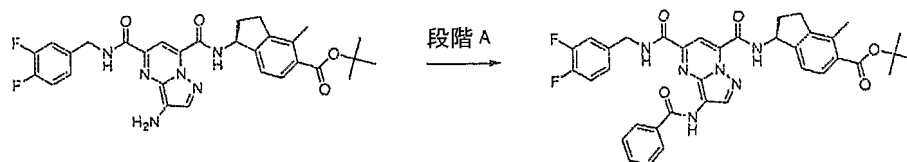
10

20

30

40

【化 4 2 8】



【1 6 0 2】

段階 A

市販のベンゾイルクロライド（3 μ L）の CH_2Cl_2 （100 μ L）溶液を氷冷し（0 から 5 $^{\circ}\text{C}$ ）、それに NEt_3 （6 μ L）および実施例 1854 段階 B からの標題化合物（12 mg）の CH_2Cl_2 （100 μ L）溶液を加えた。氷浴を外し、混合物を室温で 18 時間攪拌し、濃縮した。残留したものを、分取薄層クロマトグラフィー（シリカ）によって精製して、標題化合物を得た（11.2 mg、79%）。 $[\text{M}-\text{H}]^- = 679$ 。

10

【1 6 0 3】

（実施例 1858）

【1 6 0 4】

【化 4 2 9】



20

【1 6 0 5】

段階 A

実施例 HK119 からの標題化合物（36 mg）の $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ （3：1、2.4 mL）溶液に、1M KOH 水溶液（210 μ L）を加えた。混合物を室温で 3 時間攪拌し、濃縮し、 EtOAc （150 mL）および 10% クエン酸水溶液（40 mL）で希釈した。有機相を分離し、脱水し（ MgSO_4 ）、濾過し、濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して（シリカ、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ）、標題化合物を黄色固体として得た（20.9 mg、56%）。 $[\text{MH}]^+ = 525$ 。

30

【1 6 0 6】

（実施例 1859）

【1 6 0 7】

【化 4 3 0】



【1 6 0 8】

段階 A

実施例 1835 段階 A からの標題化合物（6 mg）および AlBr_3 （7 mg）のテトラヒドロチオフェン溶液を室温で 16 時間攪拌し、シリカに吸収させ、クロマトグラフィー（シリカ）によって精製して、標題化合物を得た（3 mg、52%）。 $[\text{M}-\text{H}]^- = 580$ 。

40

【1 6 0 9】

（実施例 1860 から 1879）

下記の表 II-41 に示したエステルを用いた以外は、実施例 314（方法 A）、315（方法 B）、1858（方法 C）または 1859（方法 D）に記載のものと同様の手順に従って、下記の化合物を製造した。

50

【1610】

【表58】

表11-41

実施例 番号	エステル	生成物	方法、収率
1860			B, 50% [M-H] ⁻ = 490
1861			A, n.d. [MH] ⁺ = 533
1862			B, 90% [MH] ⁺ = 570
1863			B, 43% [MH] ⁺ = 560
1864			B, 66% [MH] ⁺ = 554

10

20

1865			B, 20% [MH] ⁺ = 545
1866			B, 86% [MNa] ⁺ = 628
1867			C, 21% [MH] ⁺ = 519
1868			C, 56% [MH] ⁺ = 519
1869			C, 6% [MH] ⁺ = 519
1870			C, 15% [MH] ⁺ = 533
1871			D, 43% [M-H] ⁻ = 562
1872			D, 28% [M-H] ⁻ = 586
1873			B, 17% [MH] ⁺ = 515
1874			A, 21% [MH] ⁺ = 466

10

20

30

1875			A, 12% [MH] ⁺ = 565
1876			A, 34% [MH] ⁺ = 579
1877			A, 19% [MH] ⁺ = 593
1878			A, n.d. [MH] ⁺ = 524
1879			A, 29% [MH] ⁺ = 523

10

【1611】

(実施例1880から1884)

20

下記の表11-42に示したエステルを用いた以外は、実施例362に記載のものと同様の手順に従って、下記の化合物を製造した。

【1612】

【表59】

表11-42

実施例 番号	エステル	生成物	収率
1880			75% [MH] ⁺ = 532
1881			43% [MH] ⁺ = 571

30

1882			43% [MH] ⁺ = 574
1883			19% [MH] ⁺ = 591
1884			28% (over 2 steps) [MH] ⁺ = 555

40

【1613】

(実施例1885)

50

【1614】

【化431】



【1615】

段階 A

実施例 1767 からの標題化合物 (27.5 mg) を、ギ酸 (4 mL) 中にて室温で 2 時間攪拌し、濃縮して、標題化合物を黄色固体として得た (155 mg; 63%)。[M⁺H]⁺ = 471。

10

【1616】

(実施例 1886 から 1954)

下記の表 I I-43 に示したエステルを用いた以外は、実施例 436 (方法 A) または 1885 (方法 B) に記載のものと同様の手順に従って、下記の化合物を製造した。

【1617】

【表 60】

表 11-43

実施例 番号	エステル	生成物	方法、収率
1886			A, 95% [M-H] ⁻ = 478
1887			A, 77% [M-H] ⁻ = 388
1888			A, 16% (2段階で) [M-H] ⁻ = 464
1889			A, 62% [M-H] ⁻ = 450
1890			A, >99% [MH] ⁺ = 554
1891			A, >99% [MH] ⁺ = 528
1892			A, >99% [MH] ⁺ = 528
1893			A, >99% [MH] ⁺ = 620
1894			A, >99% [MH] ⁺ = 555
1895			A, 6% (2段階で) [MH] ⁺ = 509
1896			A, >99% [MH] ⁺ = 559

10

20

30

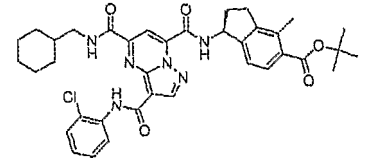
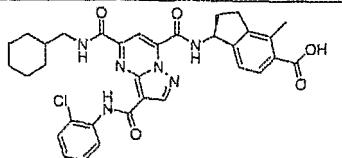
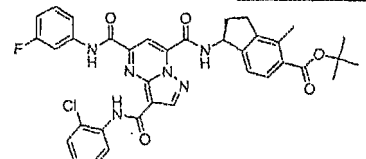
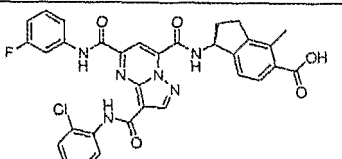
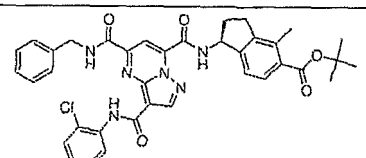
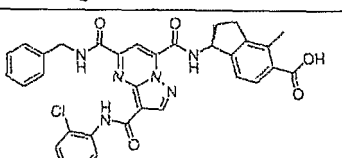
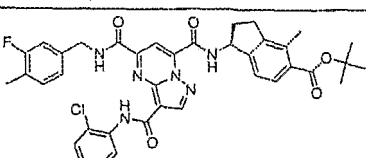
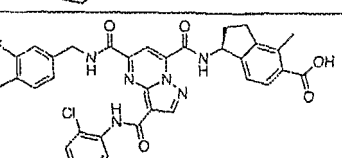
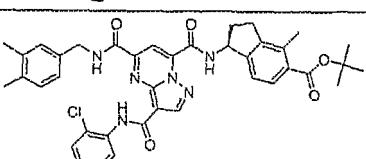
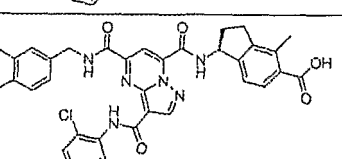
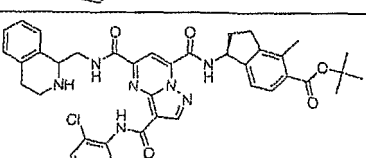
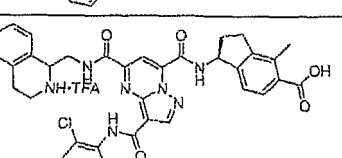
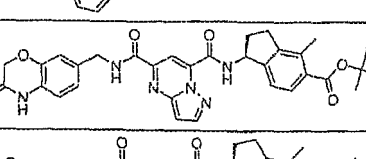
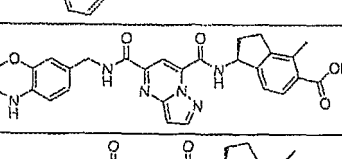
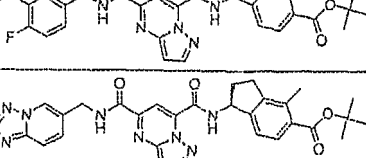
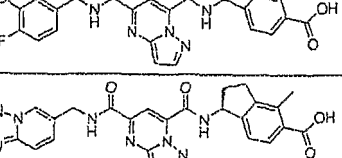
40

1897			A, 99% [MH] ⁺ = 514
1898			A, 94% [M-H] ⁻ = 665
1899			A, >99% [M-H] ⁻ = 601
1900			A, >99% [M-(TFA+H)] ⁻ = 636
1901			A, >99% [M-(TFA+H)] ⁻ = 622
1902			A, >99% [M-H] ⁻ = 692
1903			A, >99% [M-H] ⁻ = 585
1904			A, >99% [M-H] ⁻ = 613

10

20

30

1905			A, 94% [M-H] ⁻ = 627
1906			A, >99% [M-H] ⁻ = 625
1907			A, 86% [M-H] ⁻ = 621
1908			A, 79% [M-H] ⁻ = 653
1909			A, 68% [M-H] ⁻ = 649
1910			A, >99% [M-(TFA+H)] ⁺ = 676
1911			A, 98% [MH] ⁺ = 541
1912			A, 89% [MH] ⁺ = 518
1913			A, 13% [MH] ⁺ = 511

10

20

30

1914			A, 12% (2段階で) [MH] ⁺ = 536
1915			A, 18% (2段階で) [MH] ⁺ = 555
1916			B, 73% [MH] ⁺ = 443
1917			B, 87% [MH] ⁺ = 457
1918			B, 59% [MH] ⁺ = 457
1919			B, 80% [MH] ⁺ = 457
1920			B, 74% [MH] ⁺ = 512
1921			B, 59% (2段階で) [MH] ⁺ = 574
1922			B, 56% (2段階で) [MH] ⁺ = 556
1923			B, 34% (2段階で) [MH] ⁺ = 558
1924			B, 53% (2段階で) [MH] ⁺ = 568

10

20

30

1925			A, 99% [MH] ⁺ = 564
1926			A, n.d. [M-H] ⁻ = 675
1927			A, 78% [M-H] ⁻ = 580
1928			A, 78% [M-H] ⁻ = 586
1929			A, 68% [M-H] ⁻ = 580
1930			A, 62% [M-H] ⁻ = 586
1931			A, 25% [M-H] ⁻ = 693
1932			A, 99% [M-H] ⁻ = 561

10

20

30

1933			A, 82% [M-H] ⁻ = 617
1934			A, 99% [M-H] ⁻ = 637
1935			A, 99% [M-H] ⁻ = 657
1936			A, 99% [M-H] ⁻ = 548
1937			A, 99% [M-H] ⁻ = 562
1938			A, 99% [M-H] ⁻ = 547
1939			A, 63% [M-H] ⁻ = 659
1940			A, 94% [M-H] ⁻ = 638

10

20

30

1941			A, n.d. [M-H] ⁻ = 623
1942			B, 46% [MH] ⁺ = 649
1943			B, 53% [MH] ⁺ = 649
1944			B, 39% [MH] ⁺ = 649
1945			B, 52% [MH] ⁺ = 649
1946			B, 62% [MH] ⁺ = 649
1947			B, 57% [MH] ⁺ = 649
1948			A, 99% [MH] ⁺ = 545
1949			A, 90% [MH] ⁺ = 559
1950			A, 48% [MH] ⁺ = 573

10

20

30

1951		A, 34% [MH] ⁺ = 587
1952		A, 90% [MH] ⁺ = 563
1953		A, 99% [MH] ⁺ = 599
1954		B, n.d. [MH] ⁺ = 587

10

【1618】

(実施例1955)

【1619】

【化432】



20

【1620】

段階A

N-シクロヘキシルカルボジイミド-N'-メチルポリスチレン (30 mg) のDMA (340 μL) 中混合物に、0.2 M 準備実施例337からの標題化合物のDMA溶液 (85 μL) および0.5 M HOBtのDMA溶液 (45 μL) を加えた。混合物を15分間攪拌し、0.5 M モルホリンのDMA溶液 (30 μL) を加え、混合物を封管中にて100℃ (マイクロ波) で5分間加熱した。(ポリスチリルメチル)ートリメチルアンモニウム・重炭酸塩 (20 mg) を加え、混合物を室温で3時間攪拌した。次に、混合物を濾過し、濃縮し、ギ酸 (100 μL) で希釈し、室温で5時間攪拌した。濃縮によって、標題化合物を淡黄色固体として得て、それをそれ以上精製せずに用いた。[MH]⁺ = 450。

30

【1621】

(実施例1956から2138)

下記の表I I-44に示したアミンを用いた以外は、実施例1955に記載のものと同様の手順に従って、下記の化合物を製造した。

【1622】

【表 6 1】

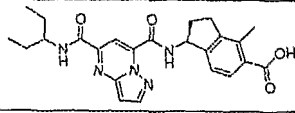
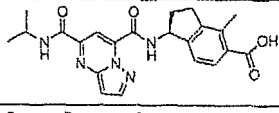
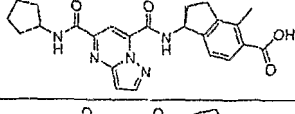
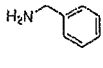
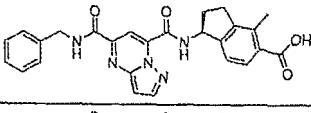
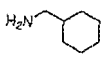
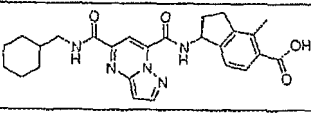
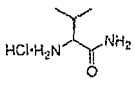
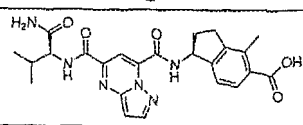
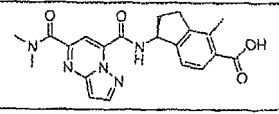
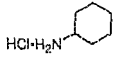
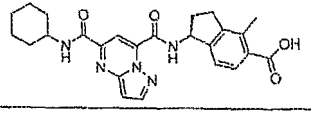
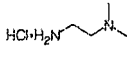
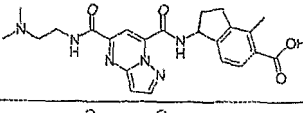
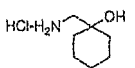
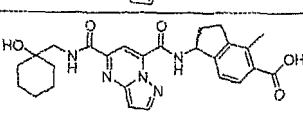
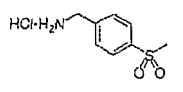
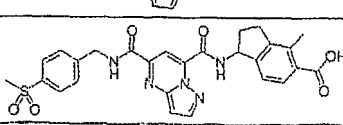
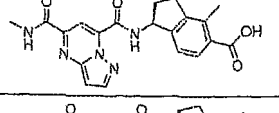
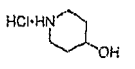
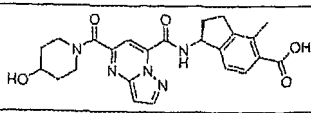
表 I I - 4 4

実施例番号	アミン	生成物	収率
1956			n.d. [MH] ⁺ = 438
1957			n.d. [MH] ⁺ = 514
1958			n.d. [MH] ⁺ = 550
1959			n.d. [MH] ⁺ = 460
1960			n.d. [MH] ⁺ = 500
1961			n.d. [MH] ⁺ = 488
1962			n.d. [MH] ⁺ = 434
1963			n.d. [MH] ⁺ = 488
1964			n.d. [MH] ⁺ = 544
1965			n.d. [MH] ⁺ = 448

10

20

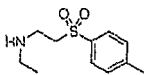
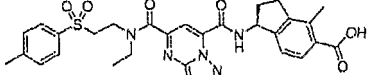
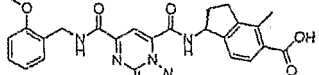
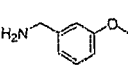
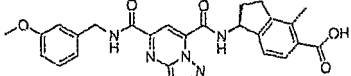
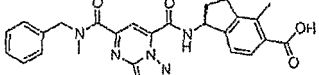
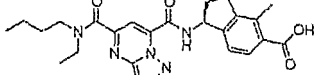
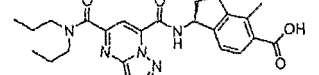
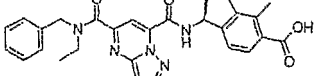
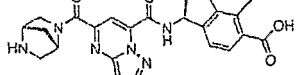
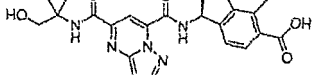
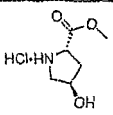
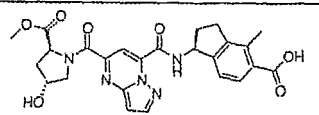
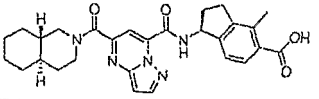
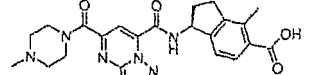
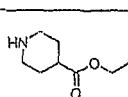
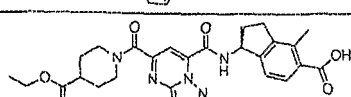
30

1966			n.d. [MH] ⁺ = 450
1967			n.d. [MH] ⁺ = 422
1968			n.d. [MH] ⁺ = 448
1969			n.d. [MH] ⁺ = 470
1970			n.d. [MH] ⁺ = 476
1971			n.d. [MH] ⁺ = 478
1972			n.d. [MH] ⁺ = 408
1973			n.d. [MH] ⁺ = 462
1974			n.d. [MH] ⁺ = 451
1975			n.d. [MH] ⁺ = 492
1976			n.d. [MH] ⁺ = 548
1977			n.d. [MH] ⁺ = 394
1978			n.d. [MH] ⁺ = 464

10

20

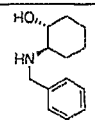
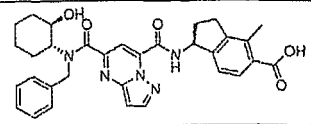
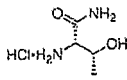
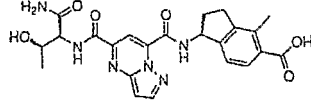
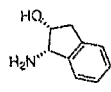
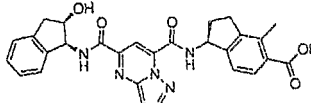
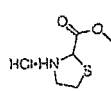
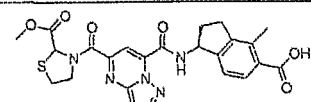
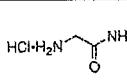
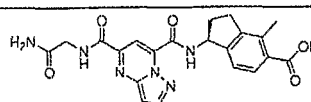
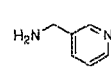
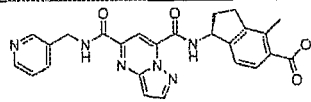
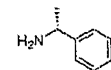
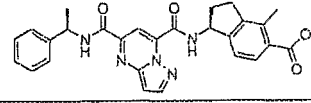
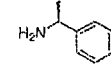
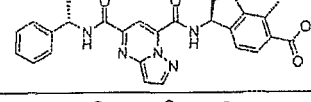
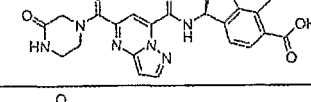
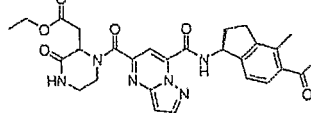
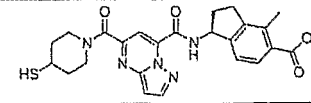
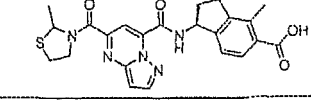
30

1979			n.d. [MH] ⁺ = 590
1980			n.d. [MH] ⁺ = 500
1981			n.d. [MH] ⁺ = 500
1982			n.d. [MH] ⁺ = 484
1983			n.d. [MH] ⁺ = 464
1984			n.d. [MH] ⁺ = 464
1985			n.d. [MH] ⁺ = 498
1986			n.d. [MH] ⁺ = 461
1987			n.d. [MH] ⁺ = 452
1988			n.d. [MH] ⁺ = 508
1989			n.d. [MH] ⁺ = 502
1990			n.d. [MH] ⁺ = 463
1991			n.d. [MH] ⁺ = 520

10

20

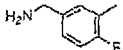
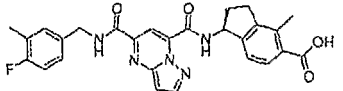
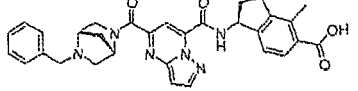
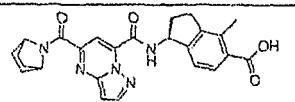
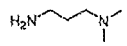
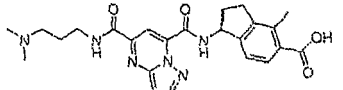
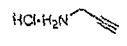
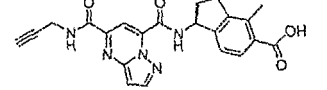
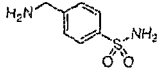
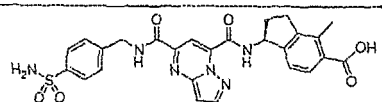
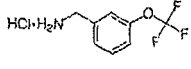
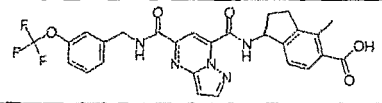
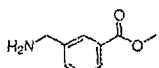
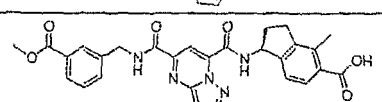
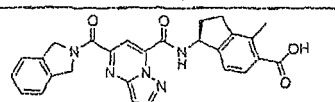
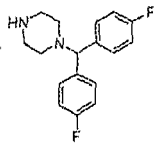
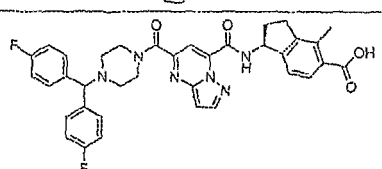
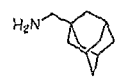
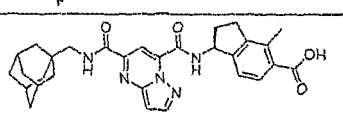
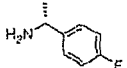
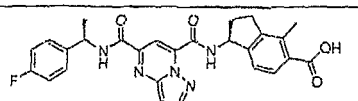
30

1992			n.d. [MH] ⁺ = 568
1993			n.d. [MH] ⁺ = 481
1994			n.d. [MH] ⁺ = 512
1995			n.d. [MH] ⁺ = 510
1996			n.d. [MH] ⁺ = 437
1997			n.d. [MH] ⁺ = 471
1998			n.d. [MH] ⁺ = 484
1999			n.d. [MH] ⁺ = 484
2000			n.d. [MH] ⁺ = 463
2001			n.d. [MH] ⁺ = 549
2002			n.d. [MH] ⁺ = 480
2003			n.d. [MH] ⁺ = 466

10

20

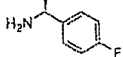
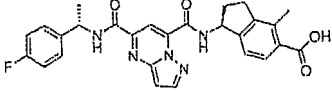
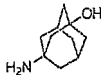
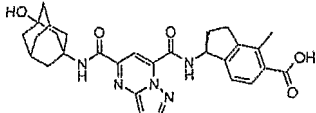
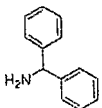
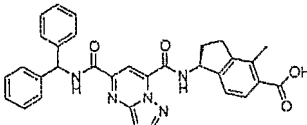
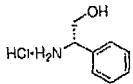
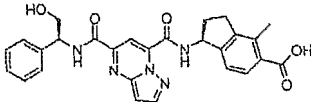
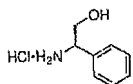
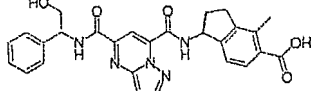
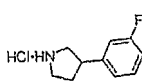
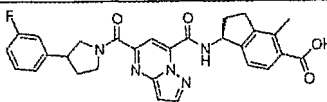
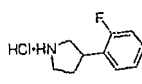
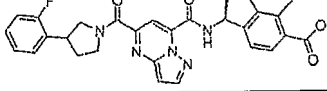
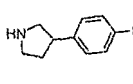
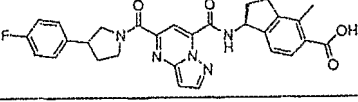
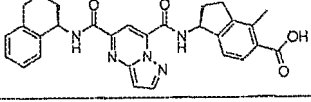
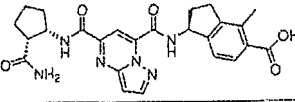
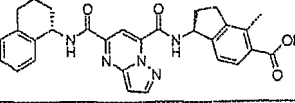
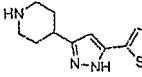
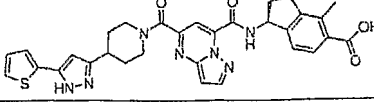
30

2004			n.d. [MH] ⁺ = 502
2005			n.d. [MH] ⁺ = 551
2006			n.d. [MH] ⁺ = 460
2007			n.d. [MH] ⁺ = 465
2008			n.d. [MH] ⁺ = 418
2009			n.d. [MH] ⁺ = 549
2010			n.d. [MH] ⁺ = 554
2011			n.d. [MH] ⁺ = 528
2012			n.d. [MH] ⁺ = 482
2013			n.d. [MH] ⁺ = 651
2014			n.d. [MH] ⁺ = 527, 622
2015			n.d. [MH] ⁺ = 502

10

20

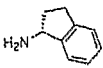
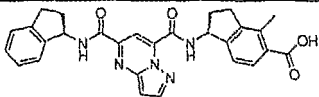
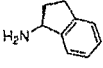
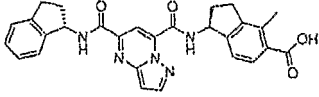
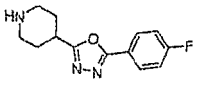
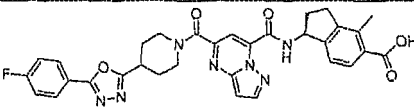
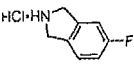
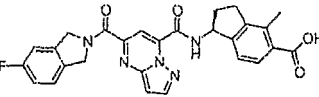
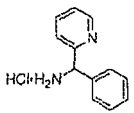
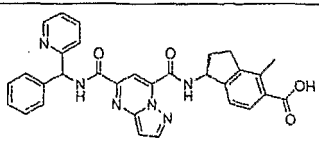
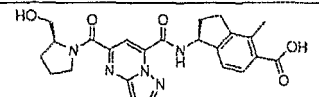
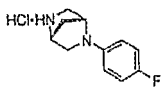
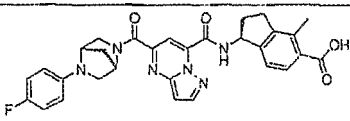
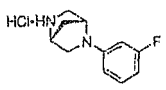
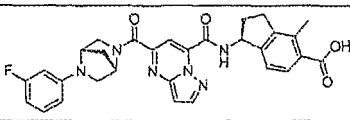
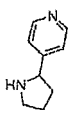
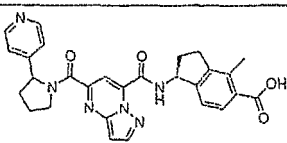
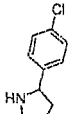
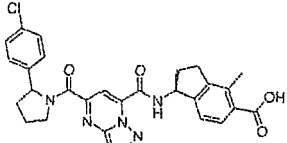
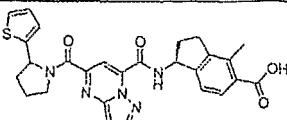
30

2016			n.d. [MH] ⁺ = 502
2017			n.d. [MH] ⁺ = 530
2018			n.d. [MH] ⁺ = 546
2019			n.d. [MH] ⁺ = 500
2020			n.d. [MH] ⁺ = 500
2021			n.d. [MH] ⁺ = 528
2022			n.d. [MH] ⁺ = 528
2023			n.d. [MH] ⁺ = 528
2024			n.d. [MH] ⁺ = 510
2025			n.d. [MH] ⁺ = 491
2026			n.d. [MH] ⁺ = 510
2027			n.d. [MH] ⁺ = 596

10

20

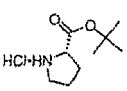
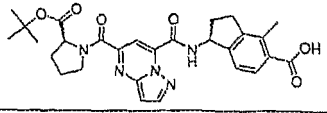
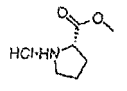
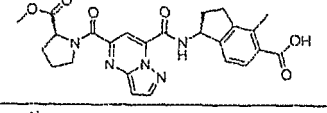
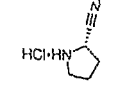
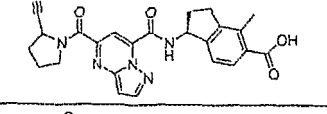
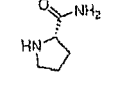
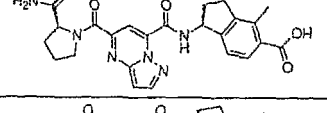
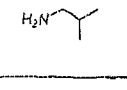
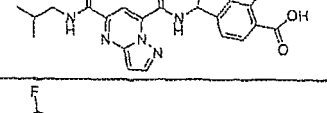
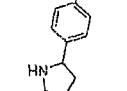
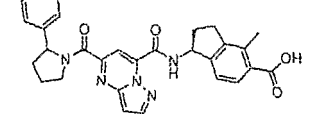
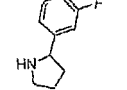
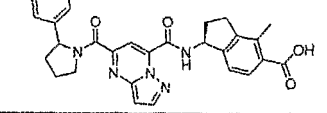
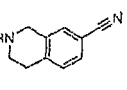
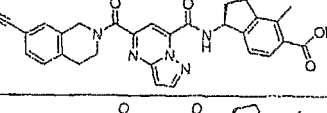
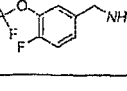
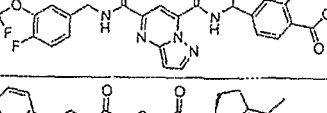
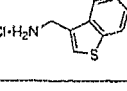
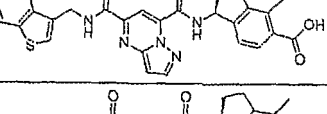
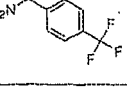
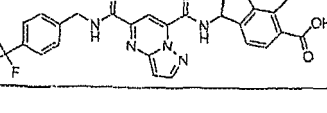
30

2028			n.d. [MH] ⁺ = 496
2029			n.d. [MH] ⁺ = 496
2030			n.d. [MH] ⁺ = 610
2031			n.d. [MH] ⁺ = 500
2032			n.d. [MH] ⁺ = 547
2033			n.d. [MH] ⁺ = 464
2034			n.d. [MH] ⁺ = 555
2035			n.d. [MH] ⁺ = 555
2036			n.d. [MH] ⁺ = 511
2037			n.d. [MH] ⁺ = 545
2038			n.d. [MH] ⁺ = 516

10

20

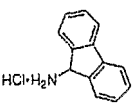
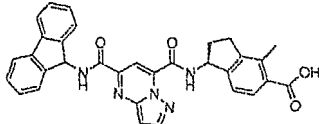
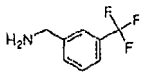
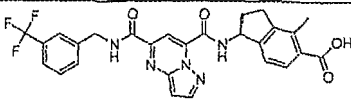
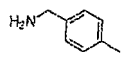
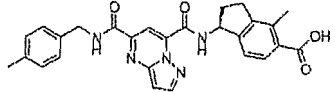
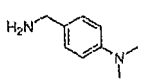
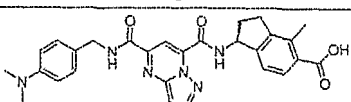
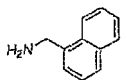
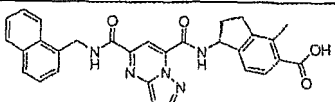
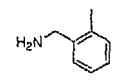
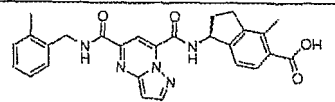
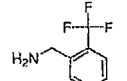
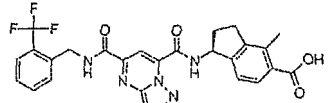
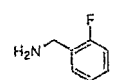
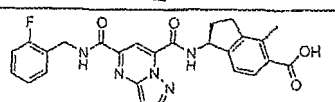
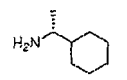
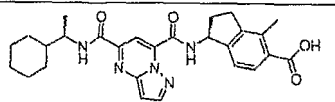
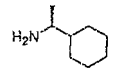
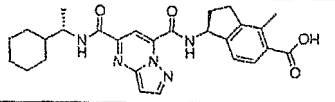
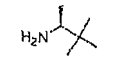
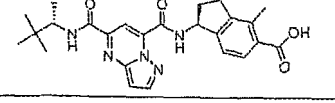
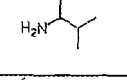
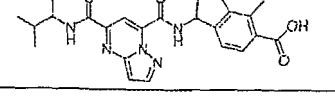
30

2039			n.d. [MH] ⁺ = 534
2040			n.d. [MH] ⁺ = 492
2041			n.d. [MH] ⁺ = 459
2042			n.d. [MH] ⁺ = 477
2043			n.d. [MH] ⁺ = 436
2044			n.d. [MH] ⁺ = 528
2045			n.d. [MH] ⁺ = 528
2046			n.d. [MH] ⁺ = 521
2047			n.d. [MH] ⁺ = 572
2048			n.d. [MH] ⁺ = 526
2049			n.d. [MH] ⁺ = 538

10

20

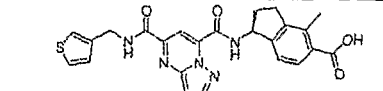
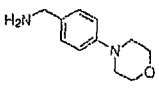
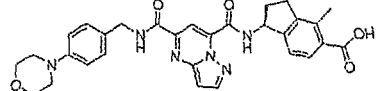
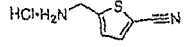
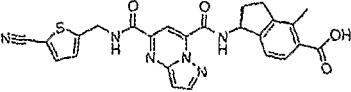
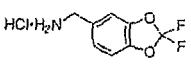
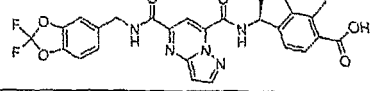
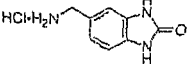
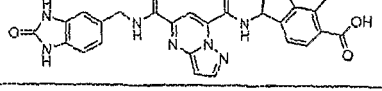
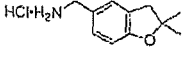
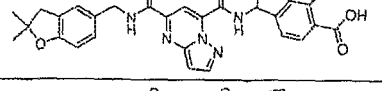
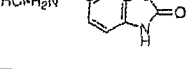
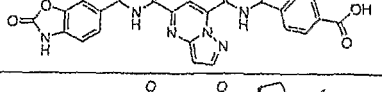
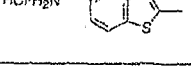
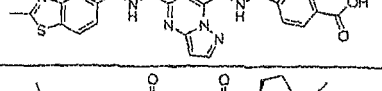
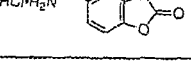
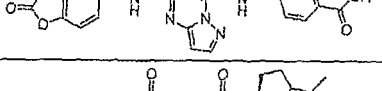
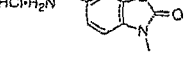
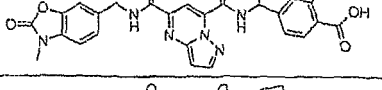
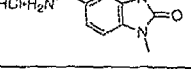
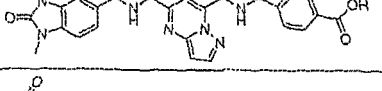
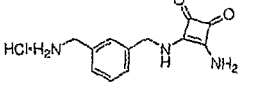
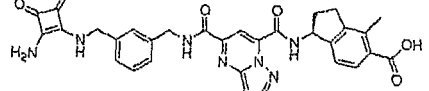
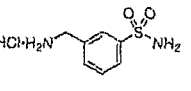
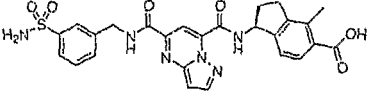
30

2050			n.d. [MH] ⁺ = 544
2051			n.d. [MH] ⁺ = 538
2052			n.d. [MH] ⁺ = 484
2053			n.d. [MH] ⁺ = 513
2054			n.d. [MH] ⁺ = 520
2055			n.d. [MH] ⁺ = 484
2056			n.d. [MH] ⁺ = 538
2057			n.d. [MH] ⁺ = 488
2058			n.d. [MH] ⁺ = 490
2059			n.d. [MH] ⁺ = 490
2060			n.d. [MH] ⁺ = 464
2061			n.d. [MH] ⁺ = 450

10

20

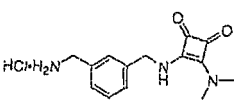
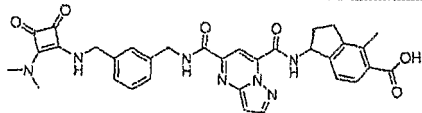
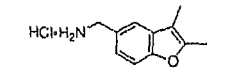
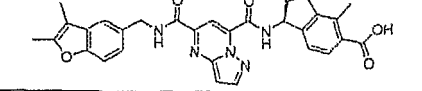
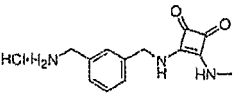
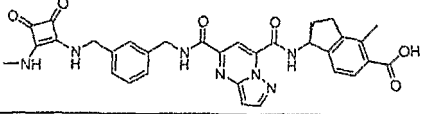
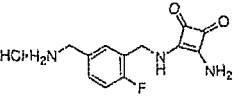
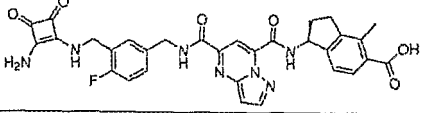
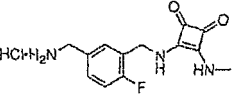
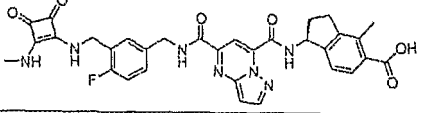
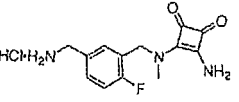
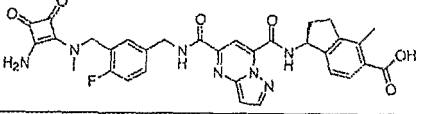
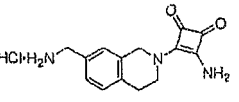
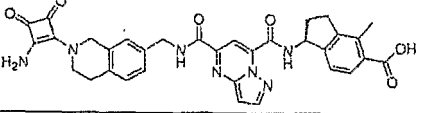
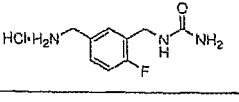
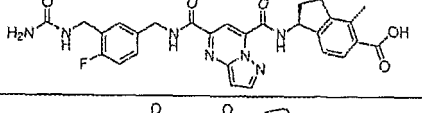
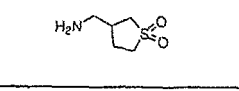
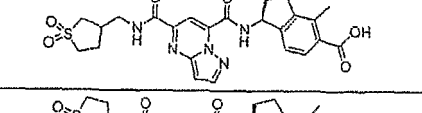
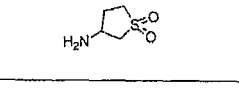
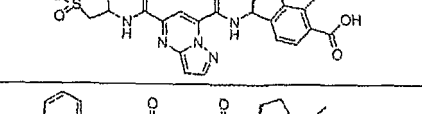
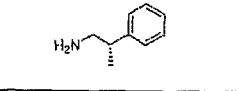
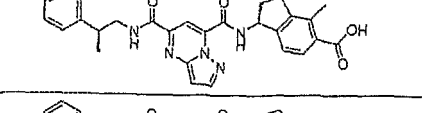
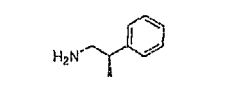
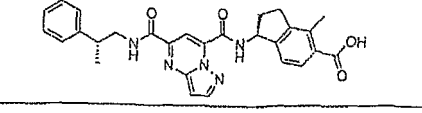
30

2062			n.d. [MH] ⁺ = 476
2063			n.d. [MH] ⁺ = 555
2064			n.d. [MH] ⁺ = 501
2065			n.d. [MH] ⁺ = 550
2066			n.d. [MH] ⁺ = 526
2067			n.d. [MH] ⁺ = 540
2068			n.d. [MH] ⁺ = 527
2069			n.d. [MH] ⁺ = 541
2070			n.d. [MH] ⁺ = 541
2071			n.d. [MH] ⁺ = 541
2072			n.d. [MH] ⁺ = 554
2073			n.d. [MH] ⁺ = 594
2074			n.d. [MH] ⁺ = 549

10

20

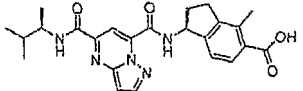
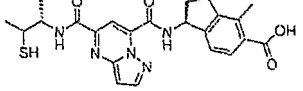
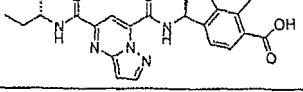
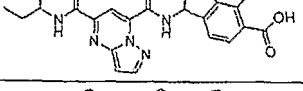
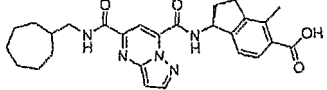
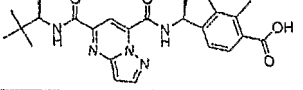
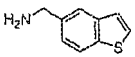
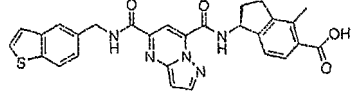
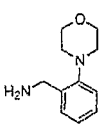
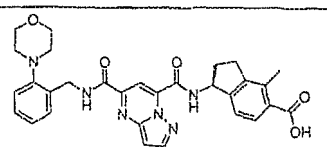
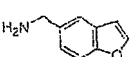
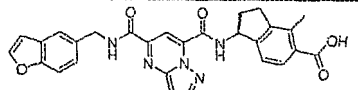
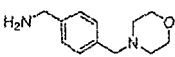
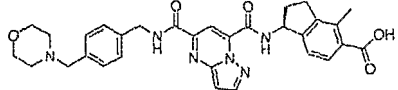
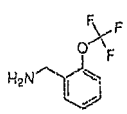
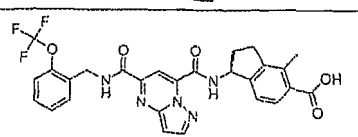
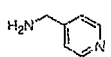
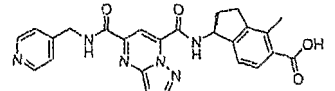
30

2075			n.d. [MH] ⁺ = 622
2076			n.d. [MH] ⁺ = 538
2077			n.d. [MH] ⁺ = 608
2078			n.d. [MH] ⁺ = 612
2079			n.d. [MH] ⁺ = 626
2080			n.d. [MH] ⁺ = 626
2081			n.d. [MH] ⁺ = 620
2082			n.d. [MH] ⁺ = 560
2083			n.d. [MH] ⁺ = 512
2084			n.d. [MH] ⁺ = 498
2085			n.d. [MH] ⁺ = 498
2086			n.d. [MH] ⁺ = 498

10

20

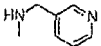
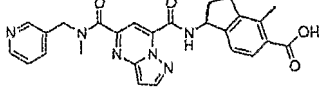
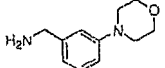
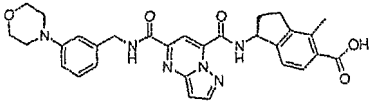
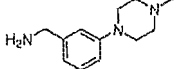
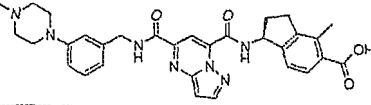
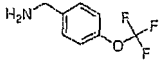
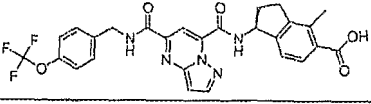
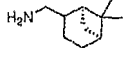
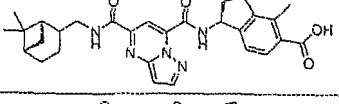
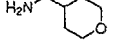
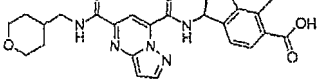
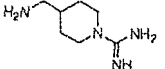
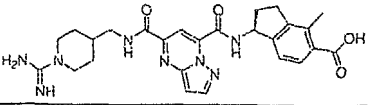
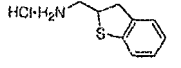
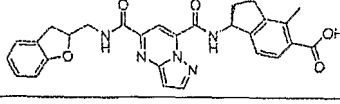
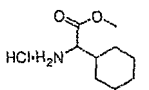
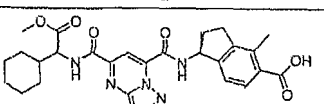
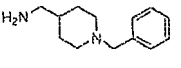
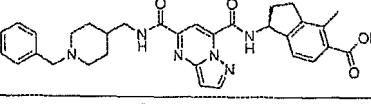
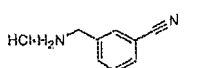
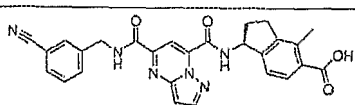
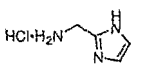
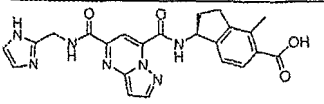
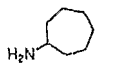
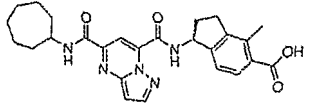
30

2087			n.d. [MH] ⁺ = 450
2088			n.d. [MH] ⁺ = 468
2089			n.d. [MH] ⁺ = 436
2090			n.d. [MH] ⁺ = 436
2091			n.d. [MH] ⁺ = 490
2092			n.d. [MH] ⁺ = 464
2093			n.d. [MH] ⁺ = 526
2094			n.d. [MH] ⁺ = 555
2095			n.d. [MH] ⁺ = 510
2096			n.d. [MH] ⁺ = 569
2097			n.d. [MH] ⁺ = 554
2098			n.d. [MH] ⁺ = 471

10

20

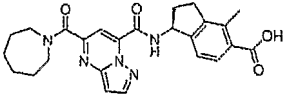
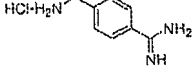
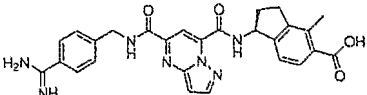
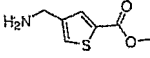
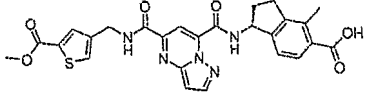
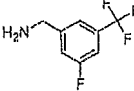
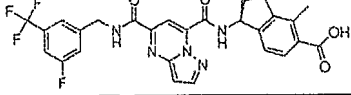
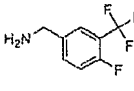
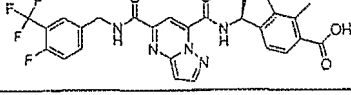
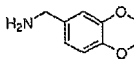
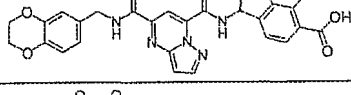
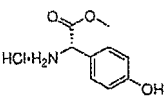
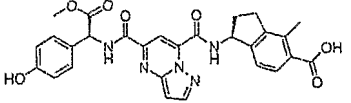
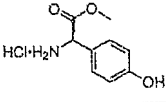
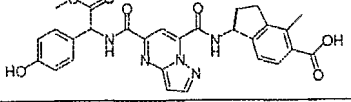
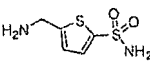
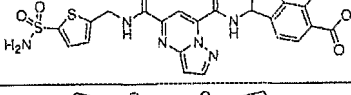
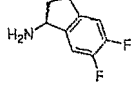
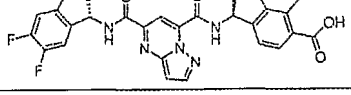
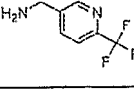
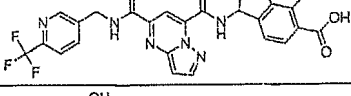
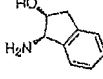
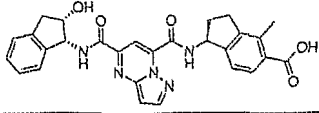
30

2099			n.d. [MH] ⁺ = 485
2100			n.d. [MH] ⁺ = 555
2101			n.d. [MH] ⁺ = 568
2102			n.d. [MH] ⁺ = 554
2103			n.d. [MH] ⁺ = 517
2104			n.d. [MH] ⁺ = 478
2105			n.d. [MH] ⁺ = 519
2106			n.d. [MH] ⁺ = 512
2107			n.d. [MH] ⁺ = 534
2108			n.d. [MH] ⁺ = 567
2109			n.d. [MH] ⁺ = 495
2110			n.d. [MH] ⁺ = 460
2111			n.d. [MH] ⁺ = 476

10

20

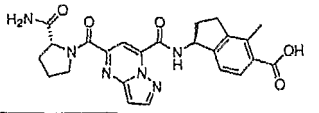
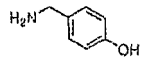
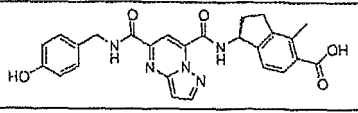
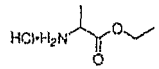
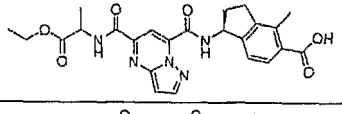
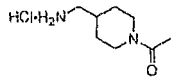
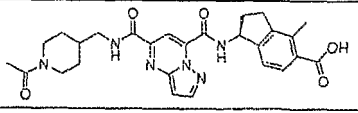
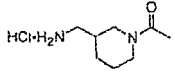
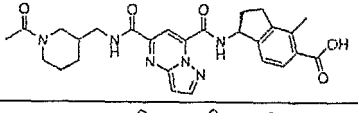
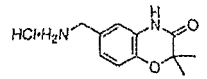
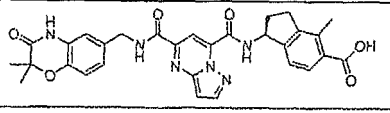
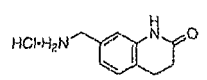
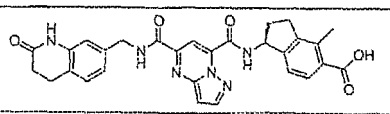
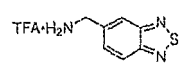
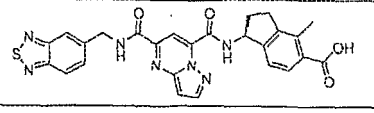
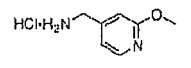
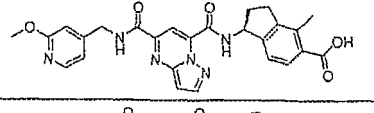
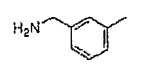
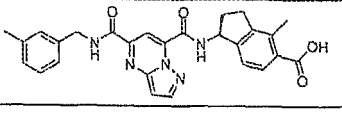
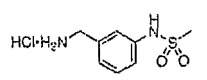
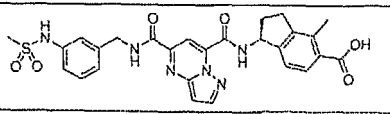
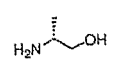
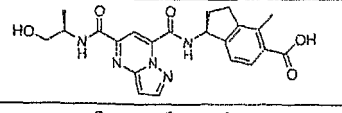
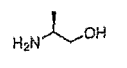
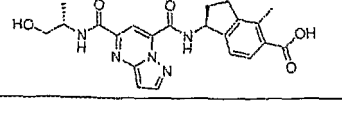
30

2112			n.d. [MH] ⁺ = 462
2113			n.d. [MH] ⁺ = 512
2114			n.d. [MH] ⁺ = 534
2115			n.d. [MH] ⁺ = 556
2116			n.d. [MH] ⁺ = 556
2117			n.d. [MH] ⁺ = 528
2118			n.d. [MH] ⁺ = 544
2119			n.d. [MH] ⁺ = 544
2120			n.d. [MH] ⁺ = 555
2121			n.d. [MH] ⁺ = 532
2122			n.d. [MH] ⁺ = 539
2123			n.d. [MH] ⁺ = 512

10

20

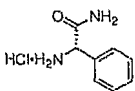
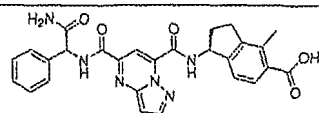
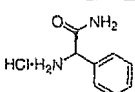
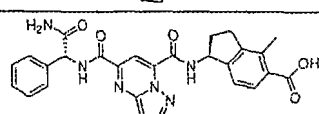
30

2124			n.d. [MH] ⁺ = 477
2125			n.d. [MH] ⁺ = 486
2126			n.d. [MH] ⁺ = 480
2127			n.d. [MH] ⁺ = 519
2128			n.d. [MH] ⁺ = 519
2129			n.d. [MH] ⁺ = 569
2130			n.d. [MH] ⁺ = 539
2131			n.d. [MH] ⁺ = 528
2132			n.d. [MH] ⁺ = 501
2133			n.d. [MH] ⁺ = 484
2134			n.d. [MH] ⁺ = 563
2135			n.d. [MH] ⁺ = 438
2136			n.d. [MH] ⁺ = 438

10

20

30

2137			n.d. [MH] ⁺ = 513
2138			n.d. [MH] ⁺ = 513

40

【 1 6 2 3 】
 (実 施 例 2 1 3 9)
 【 1 6 2 4 】

【化 4 3 3】



【1 6 2 5】

段階 A

実施例 1 9 2 5 からの標題化合物 (3.6 mg) を、LiOH に代えて NaOH を用いた以外は、実施例 3 1 4 に記載の方法と同様に処理して、標題化合物を黄色固体として得た (2.2 mg、60%)。[MH]⁺ = 550。

10

【1 6 2 6】

(実施例 2 1 4 0)

【1 6 2 7】

【化 4 3 4】



20

【1 6 2 8】

段階 A

実施例 1 7 9 1 からの標題化合物 (5 mg) の 7 M NH₃ の MeOH 溶液 (1 mL) 中溶液を、終夜加熱還流し、濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して (シリカ)、標題化合物を黄色固体として得た (4.5 mg、90%)。[MH]⁺ = 605。

【1 6 2 9】

(実施例 2 1 4 1)

【1 6 3 0】

【化 4 3 5】



30

【1 6 3 1】

段階 A

準備実施例 9 7 4 段階 A からの標題化合物 (6.4 mg) を実施例 2 1 4 0 段階 A に記載の方法と同様に処理して、標題化合物を黄色固体として得た (5.6 mg、90%)。[MH]⁺ = 485。

40

【1 6 3 2】

(実施例 2 1 4 2)

【1 6 3 3】

【化 4 3 6】



【1 6 3 4】

50

段階 A

実施例 1 8 3 3 段階 A からの標題化合物 (15 mg) を、実施例 2 1 4 0 段階 A に記載の方法と同様に処理して、標題化合物を得た (2.5 mg、17%)。[M-H]⁻ = 603。

【1635】

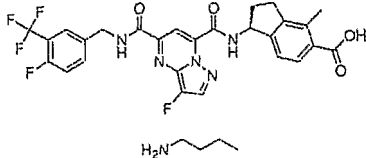
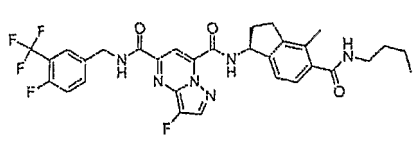
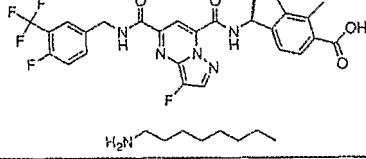
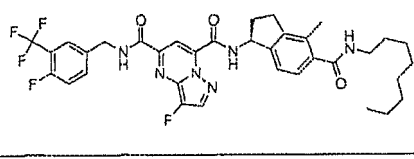
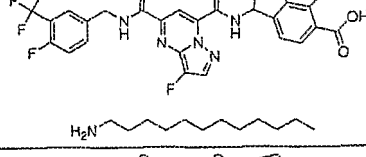
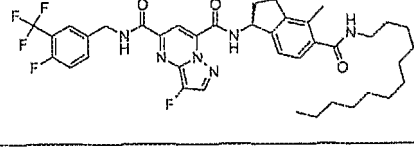
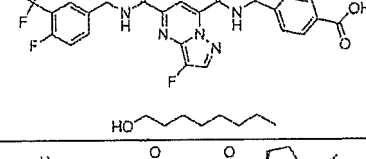
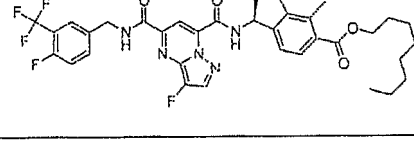
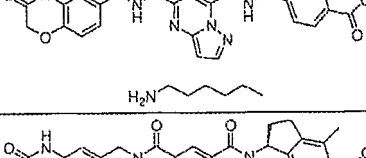
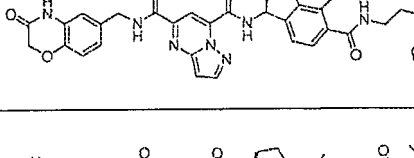
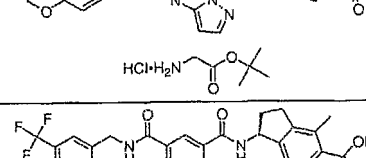
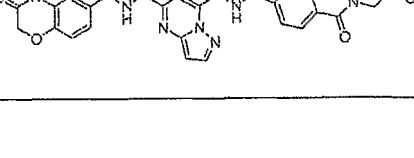
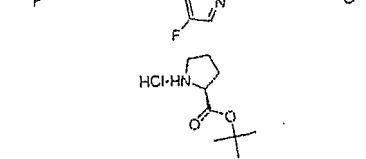
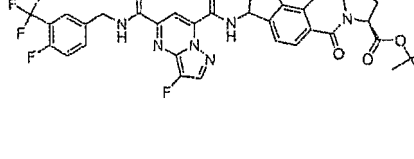
(実施例 2 1 4 3 から 2 2 1 3)

下記の表 I I - 4 5 に示した酸およびアミンまたはアルコールを用いた以外は、実施例 1 (方法 A)、2 (方法 B)、3 (方法 C)、4 (方法 D)、5 (方法 E)、6 (方法 F) または 7 (方法 G) に記載のものと同様の手順に従って、下記の化合物を製造した。

【1636】

【表 6 2】

表 I I - 4 5

実施例 番号	酸、アミンまたはアルコール	生成物	方法、収率
2143			B, 74% [MH] ⁺ = 629
2144			B, 79% [MH] ⁺ = 685
2145			B, 77% [MH] ⁺ = 741
2146			B, 54% [MH] ⁺ = 686
2147			B, 95% [MH] ⁺ = 624
2148			B, 92% [MH] ⁺ = 654
2149			B, 94% [MNa] ⁺ = 727

10

20

30

40

2150			B, >99% [MH] ⁺ = 572
2151			B, 78% [MH] ⁺ = 743
2152			E, 68% [(MH ₂)/2] ⁺ = 399
2153			E, n.d. [M-H] ⁻ = 679
2154			E, n.d. [M-H] ⁻ = 714
2155			E, n.d. [M-H] ⁻ = 709

10

20

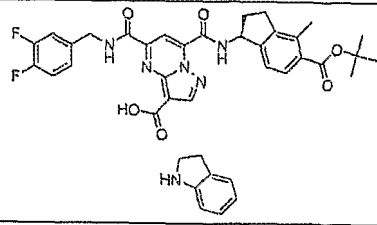
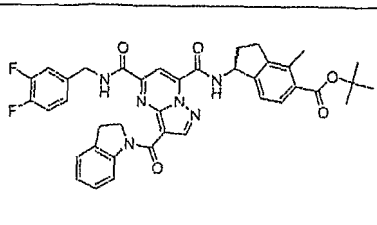
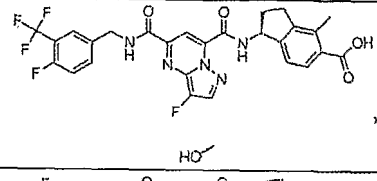
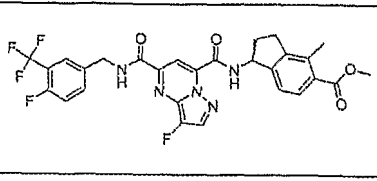
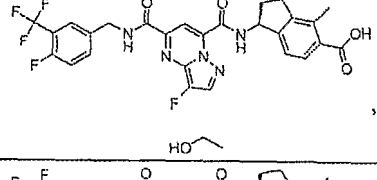
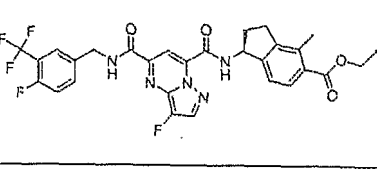
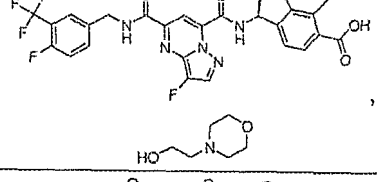
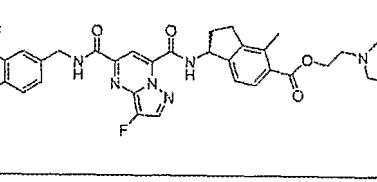
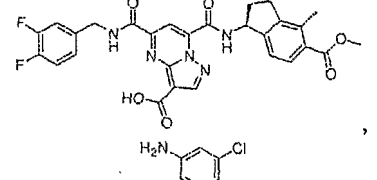
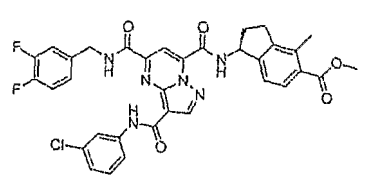
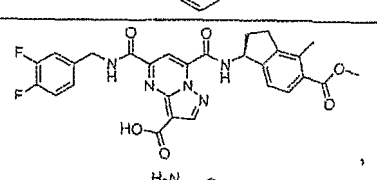
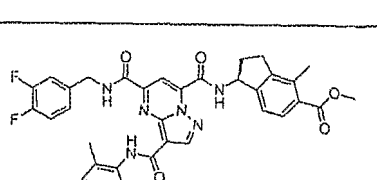
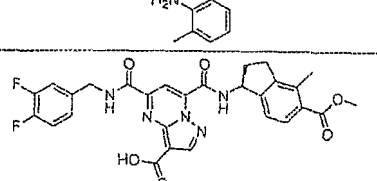
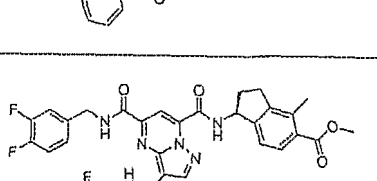
30

2156			E, 40% [M-H] ⁻ = 686
2157			E, 39% [M-H] ⁻ = 693
2158			E, 25% [M-H] ⁻ = 714
2159			E, 35% [M-H] ⁻ = 714
2160			E, 41% [M-H] ⁻ = 669
2161			E, 12% [M-H] ⁻ = 737

10

20

30

2162			E, 76% [M-H] ⁻ = 705
2163			E, 40% [MNa] ⁺ = 610
2164			E, 41% [MNa] ⁺ = 624
2165			E, 9% [MH] ⁺ = 687
2166			E, 62% [M-H] ⁻ = 671
2167			E, 87% [M-H] ⁻ = 651
2168			E, 99% [M-H] ⁻ = 655

10

20

30

2169			E, 78% [M-H] ⁻ = 667
2170			E, 65% [M-H] ⁻ = 667
2171			E, >99% [M-H] ⁻ = 685
2172			E, 83% [M-H] ⁻ = 697
2173			E, 80% [M-H] ⁻ = 747
2174			E, 77% [M-H] ⁻ = 697

10

20

30

2175			E, 59% [M-H] ⁻ = 747
2176			E, 76% [M-H] ⁻ = 693
2177			E, 85% [M-H] ⁻ = 680
2178			E, 65% [M-H] ⁻ = 695
2179			E, 70% [M-H] ⁻ = 695
2180			B, 39% [MH] ⁺ = 498

10

20

30

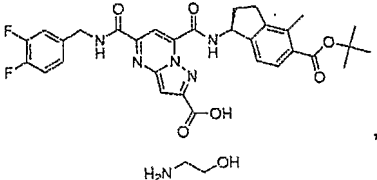
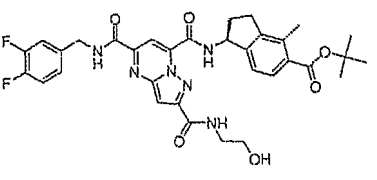
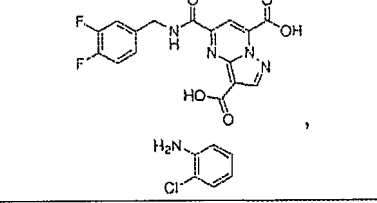
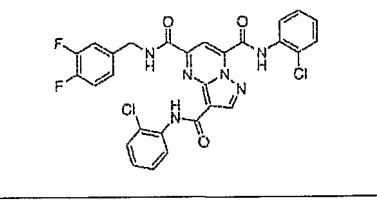
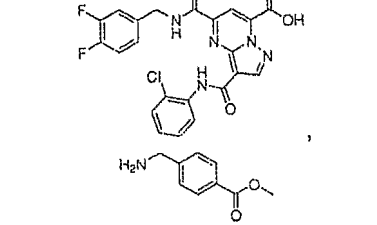
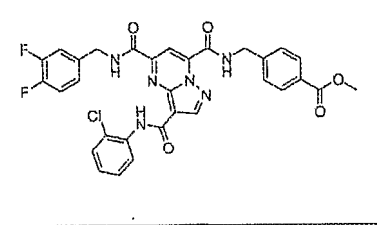
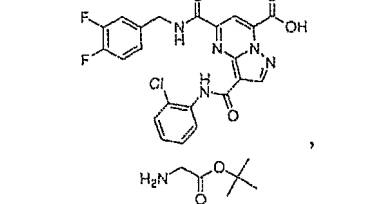
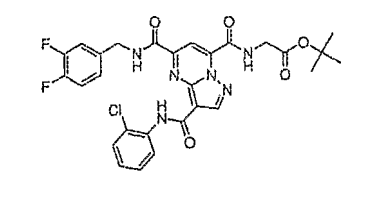
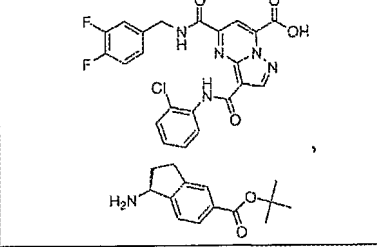
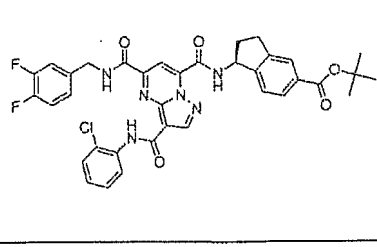
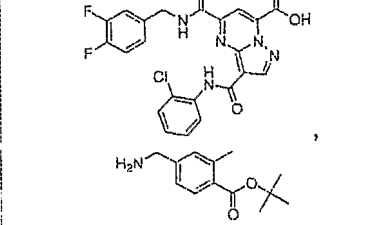
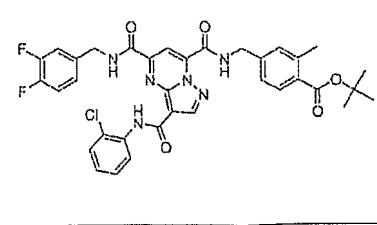
2181			B, 35% [MH] ⁺ = 484
2182			D, 40% [MH] ⁺ = 590
2183			B, 11% [MH] ⁺ = 601
2184			B, 22% [MH] ⁺ = 671
2185			B, 10% [MNa] ⁺ = 713
2186			B, 92% [MH] ⁺ = 687
2187			B, 76% [MH] ⁺ = 568
2188			B, 4% [MH] ⁺ = 598

2189			E, 4% $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ = 10.07 (t, 1 H), 9.73 (t, 1 H), 8.60 (d, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.39 (d, 2 H), 7.15 (d, 1 H), 4.52 (d, 2 H), 4.00 (t, 1 H), 3.29 (d, 2 H), 2.31-2.12 (m, 4 H), 1.75-1.12 (m, 20 H).
2190			E, 73% $[\text{MNa}]^+ = 710$.
2191			A, 99% $[\text{MH}]^+ = 695$
2192			E, 99% $[\text{MH}]^+ = 659$
2193			E, n.d. $[\text{MNa}]^+ = 681$

10

20

30

2194			A, 67% [MNa] ⁺ = 671
2195			E, 20% [MH] ⁺ = 595
2196			E, 20% [MH] ⁺ = 633
2197			E, 17% [MH] ⁺ = 599
2198			E, 75% [MH] ⁺ = 701
2199			E, 35% [MH] ⁺ = 689

10

20

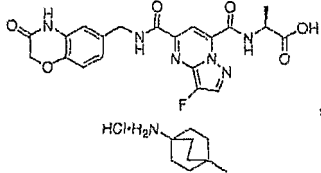
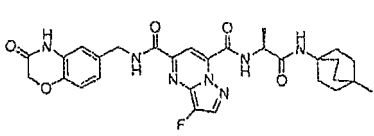
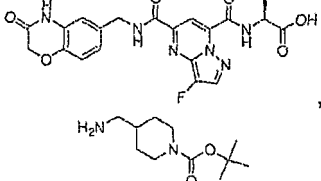
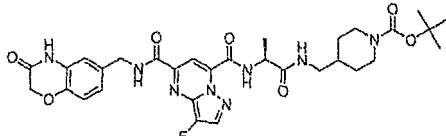
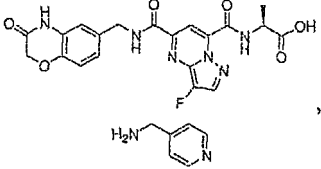
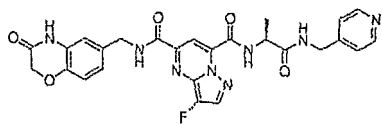
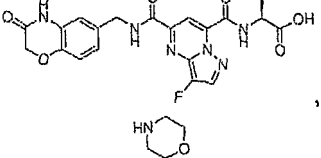
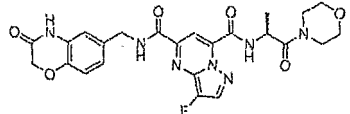
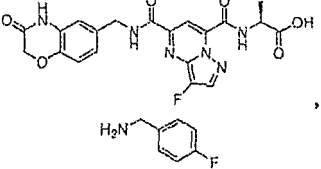
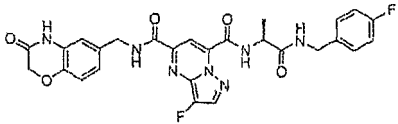
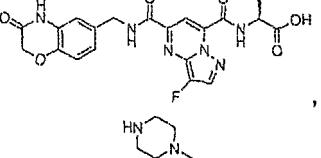
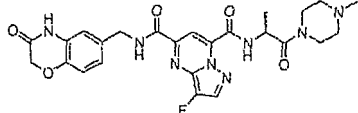
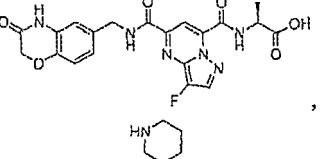
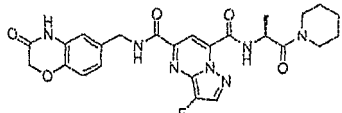
30

2200			E, n.d. [MH] ⁺ = 619
2201			E, 66% [M-H] ⁻ = 617
2202			E, 73% [M-H] ⁻ = 673
2203			E, 72% [M-H] ⁻ = 693
2204			E, 65% [M-H] ⁻ = 713
2205			E, 23% [MNa] ⁺ = 710
2206			C, 30% [MH] ⁺ = 524

10

20

30

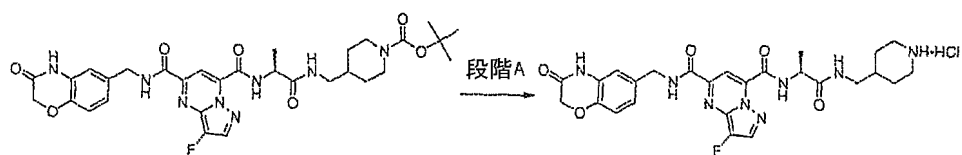
2207			C, 12% [MH] ⁺ = 578
2208			C, n.d. [MNa] ⁺ = 604
2209			C, 77% [MH] ⁺ = 476
2210			C, 46% [MH] ⁺ = 526
2211			C, 34% [MH] ⁺ = 564
2212			C, 40% [MH] ⁺ = 539
2213			C, 91% [MH] ⁺ = 524

【1637】

(実施例2214)

【1638】

【化437】



【1639】

段階A

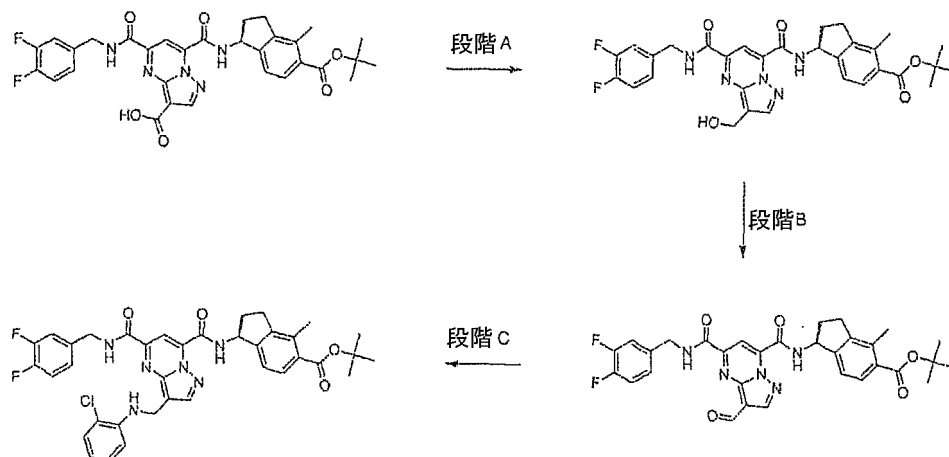
実施例2208からの標題化合物を、実施例296段階Bに記載の方法と同様に処理して、標題化合物を得た。[M-C1]⁺ = 482。

【1640】

(実施例 2 2 1 5)

【1 6 4 1】

【化 4 3 8】



10

【1 6 4 2】

段階 A

実施例 1 8 3 4 からの標題化合物 (2 5 m g) の T H F (1 m L) 溶液を氷冷し (0 から 5 °C)、それに B H ₃ · T H F 錯体 (1 2 0 μ L) を加えた。得られた混合物を 2 4 時間攪拌しながら昇温させて室温とし、冷却して 0 から 5 °C (氷浴) とし、1 M H C l 水溶液 (2 m L) で加水分解し、C H ₂ C l ₂ で抽出した (5 m L で 3 回)。合わせた有機相を脱水し (M g S O ₄)、濾過し、濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して (シリカ、ヘキサン / E t O A c)、標題化合物を黄色固体として得た (5 m g、2 3 %)。

[M H] ⁺ = 5 9 2。

20

【1 6 4 3】

段階 B

上記段階 A からの標題化合物 (5 m g) の C H ₂ C l ₂ (1 m L) 溶液に、モレキュラーシーブス 4 Å (1 0 0 m g)、N-メチルモルホリン N-オキサイド (2 m g) および T P A P (0. 5 m g) をその順に加えた。得られた黒色混合物を室温で 3 時間攪拌し、セライト (登録商標) で濾過し、濃縮して、標題化合物を得た (5 m g、9 8 %)。[M H] ⁺ = 5 9 0。

30

【1 6 4 4】

段階 C

上記段階 B からの標題化合物 (5 m g) の M e O H (2 m L) 溶液に、N a B H ₃ C N (1 6 m g) および A c O H (5 0 μ L) を加えた。得られた混合物を室温で終夜攪拌し、濃縮し、分取薄層クロマトグラフィー (シリカ、ヘキサン / E t O A c) によって精製して、標題化合物を黄色固体として得た (2 m g、3 5 %)。[M N a] ⁺ = 7 2 3。

【1 6 4 5】

(実施例 2 2 1 6 から 2 2 2 0)

40

下記の表 I I - 4 6 に示したエステルを用いた以外は、実施例 1 8 5 9 に記載のものと同様の手順に従って、下記の化合物を製造した。

【1 6 4 6】

【表 6 3】

表 I I - 4 6

実施例番号	エステル	生成物	収率
2216			40% [M-H] ⁻ = 657
2217			34% [M-H] ⁻ = 653
2218			55% [M-H] ⁻ = 637
2219			40% [M-H] ⁻ = 637
2220			B, 35% [MH] ⁺ = 619

【1 6 4 7】

(実施例 2 2 2 1 から 2 2 5 5)

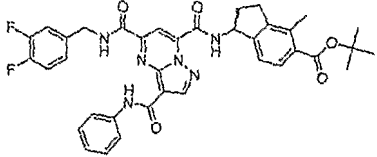
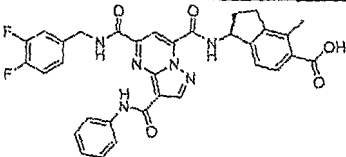
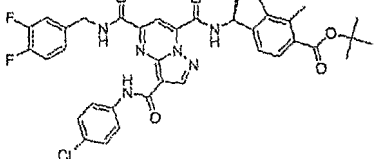
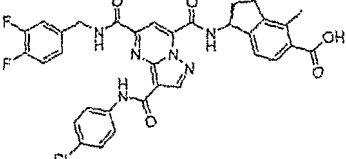
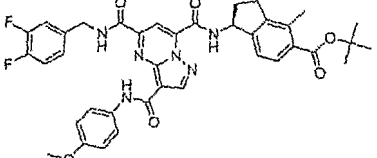
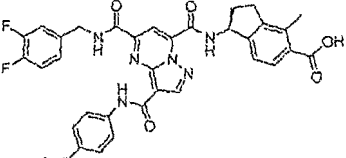
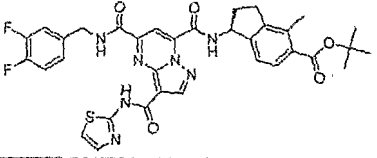
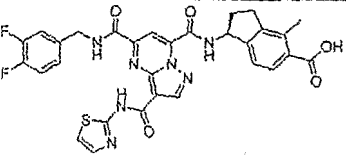
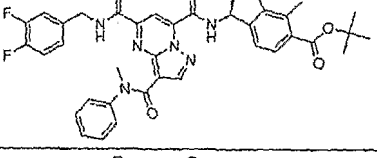
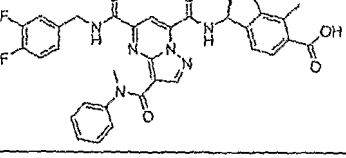
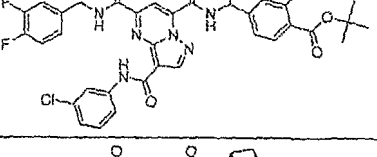
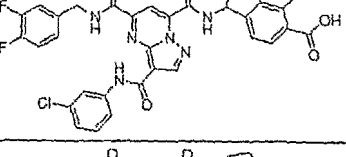
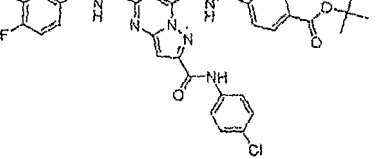
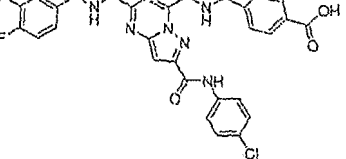
下記の表 I I - 4 7 に示したエステルを用いた以外は、実施例 4 3 6 (方法 A) および実施例 1 8 8 5 (方法 B) に記載のものと同様の手順に従って、下記の化合物を製造した。

【1 6 4 8】

【表 6 4】

表 I I - 4 7

実施例 番号	エステル	生成物	方法、収率
2221			B, 92% [MH] ⁺ = 598
2222			B, 96% [MH] ⁺ = 671
2223			B, >99% [MH] ⁺ = 671
2224			B, 93% [MH] ⁺ = 687

2225			A, 17% (2段階で) [M-H] ⁻ = 623
2226			A, 42% (2段階で) [M-H] ⁻ = 658
2227			A, 45% (2段階で) [M-H] ⁻ = 653
2228			A, 91% [M-H] ⁻ = 630
2229			A, 82% [M-H] ⁻ = 637
2230			A, 50% [M-H] ⁻ = 658
2231			A, 50% [M-H] ⁻ = 658

10

20

30

2232			A, 95% [M-H] ⁻ = 613
2233			A, 70% [M-H] ⁻ = 681
2234			A, 97% [M-H] ⁻ = 649
2235			A, 85% [M-H] ⁻ = 629
2236			A, >99% [M-H] ⁻ = 641
2237			A, >99% [M-H] ⁻ = 691
2238			A, 69% [M-H] ⁻ = 641

10

20

30

2239			A, 59% [M-H] ⁻ = 691
2240			A, >99% [M-H] ⁻ = 637
2241			A, 79% [M-(TFA+H)] ⁻ = 624
2242			A, >99% [M-H] ⁻ = 639
2243			A, >99% [M-H] ⁻ = 639
2244			B, 68% [MH] ⁺ = 631
2245			B, 83% [MH] ⁺ = 632
2246			A, 99% [MH] ⁺ = 549

10

20

30

2247			A, 99% [MH] ⁺ = 639
2248			A, 99% [MH] ⁺ = 603
2249			A, 99% [MH] ⁺ = 625
2250			A, 99% [MH] ⁺ = 593
2251			A, 99% [MH] ⁺ = 654
2252			A, 99% [MH] ⁺ = 543
2253			A, 99% [MH] ⁺ = 645
2254			A, 99% [MH] ⁺ = 633

2255			A, n.d. [M-H] ⁻ = 561

【1649】

(実施例2256)

【1650】

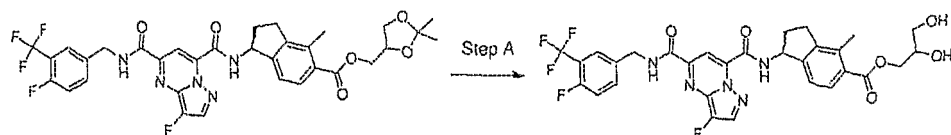
10

20

30

40

【化 4 3 9】



【1 6 5 1】

段階 A

実施例 2 2 0 5 からの標題化合物 (11 mg) の CH_2Cl_2 (1 mL) 溶液に、50 %トリフルオロ酢酸水溶液 (1 mL) を加えた。得られた混合物を室温で 6 時間攪拌し、 CH_2Cl_2 (30 mL) で希釈し、飽和 NaHCO_3 水溶液で洗浄し、脱水し (MgSO_4)、濾過し、濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して (シリカ、 CH_2Cl_2 / MeOH)、標題化合物を得た (8.5 mg、81%)。[MNa]⁺ = 670。

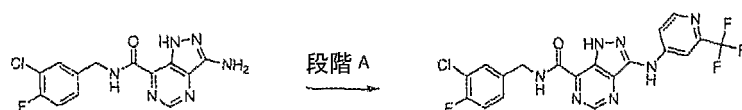
10

【1 6 5 2】

(実施例 2 2 5 7)

【1 6 5 3】

【化 4 4 0】



20

【1 6 5 4】

段階 A

準備実施例 3 7 7 段階 E からの標題化合物 (30 mg) および準備実施例 1 9 段階 B からの標題化合物 (25 mg) の DMF (2 mL) 溶液を脱気したものに、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1 mg)、BINAP (3 mg) および KOtBu (10 mg) を加えた。得られた混合物を 180 °C (マイクロ波) で 30 分間加熱し、冷却し、濃縮し、EtOAc で希釈し、0.1 M HCl 水溶液および飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、脱水し (MgSO_4)、濾過し、濃縮し、クロマトグラフィー (シリカ、シクロヘキサン / EtOAc) によって精製して、標題化合物を得た (6.5 mg、15%)。[MH]⁺ = 466。

30

【1 6 5 5】

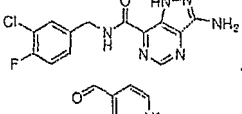
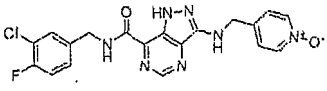
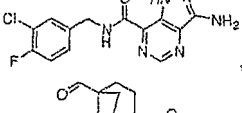
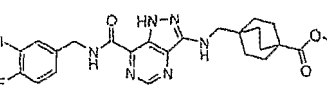
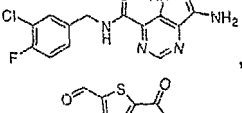
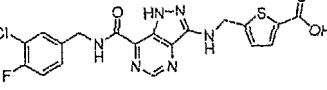
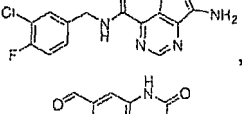
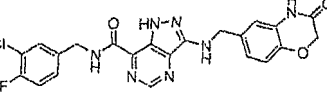
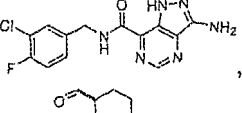
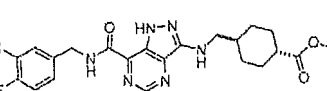
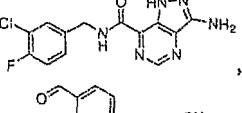
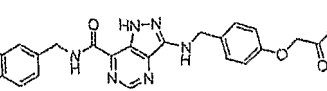
(実施例 2 2 5 8 から 2 2 9 6)

下記の表 I I - 4 8 に示したアミンおよびカルボニル化合物を用いた以外は、実施例 4 7 9 に記載のものと同様の手順に従って、下記の化合物を製造した。

【1 6 5 6】

【表 6 5】

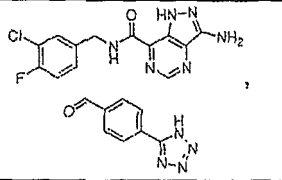
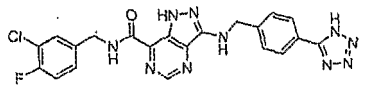
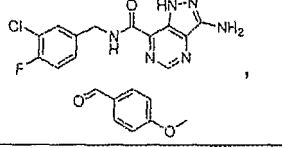
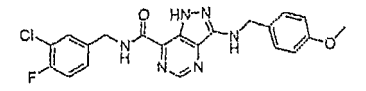
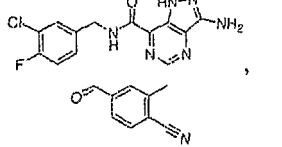
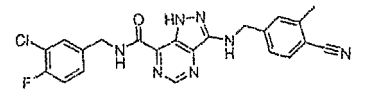
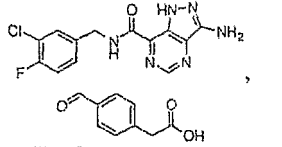
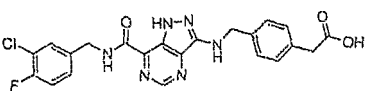
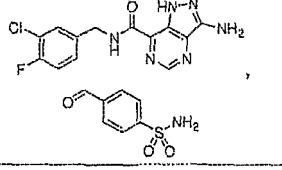
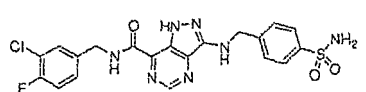
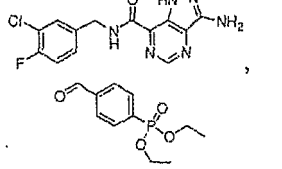
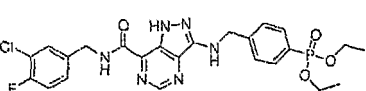
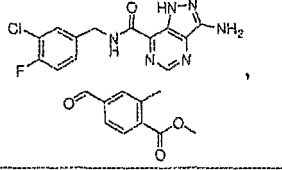
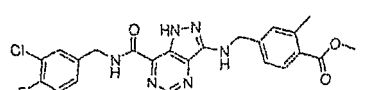
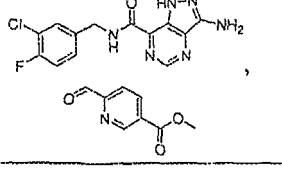
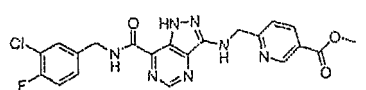
表 I I - 4 8

実施例 番号	アミン、カルボニル化合物	生成物	収率
2258			13% [MH] ⁺ = 428
2259			53% [MH] ⁺ = 501
2260			14% [MH] ⁺ = 461
2261			46% [MH] ⁺ = 482
2262			51% [MH] ⁺ = 475
2263			42% [MH] ⁺ = 485

10

20

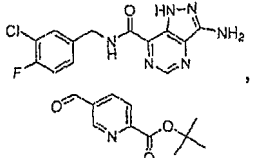
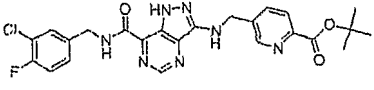
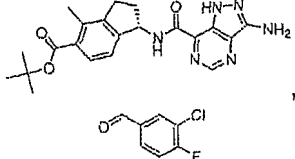
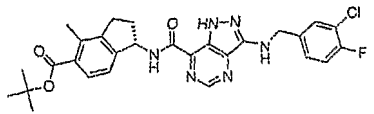
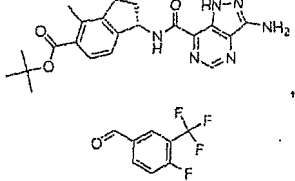
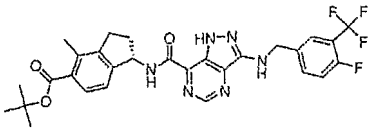
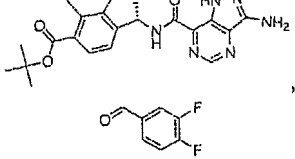
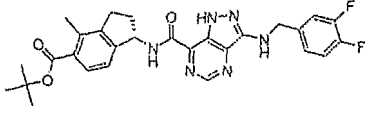
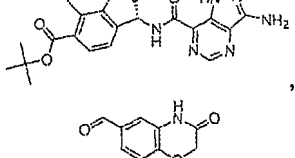
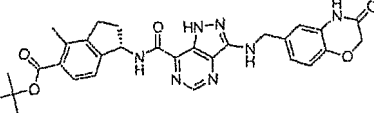
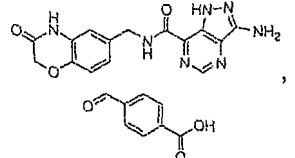
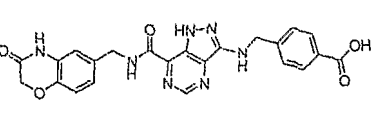
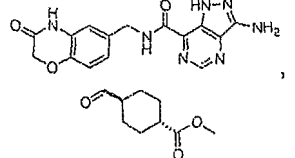
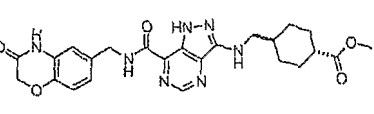
30

2264			50% [MH] ⁺ = 479
2265			27% [MH] ⁺ = 441
2266			22% [MH] ⁺ = 450
2267			32% [MH] ⁺ = 496
2268			95% [MH] ⁺ = 490
2269			54% [MH] ⁺ = 547
2270			n.d. [MH] ⁺ = 483
2271			n.d. [MH] ⁺ = 469

10

20

30

2272			n.d. [MH] ⁺ = 534
2273			n.d. [MNa] ⁺ = 573
2274			n.d. [MNa] ⁺ = 607
2275			n.d. [MNa] ⁺ = 557
2276			n.d. [MNa] ⁺ = 592
2277			73% [MH] ⁺ = 474
2278			24% [MH] ⁺ = 494

10

20

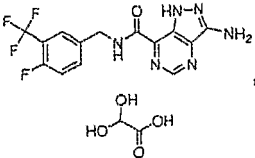
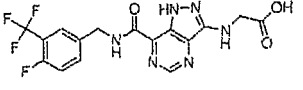
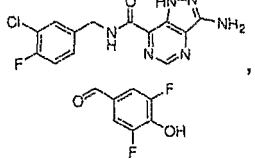
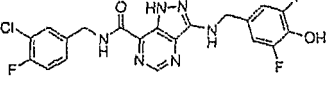
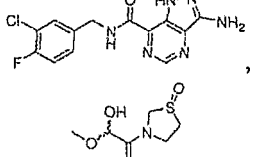
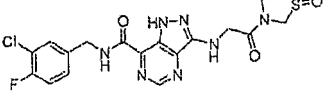
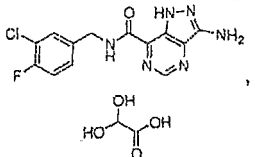
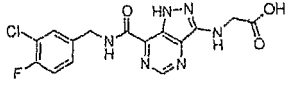
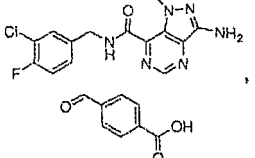
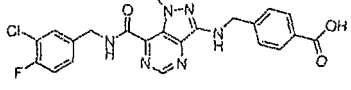
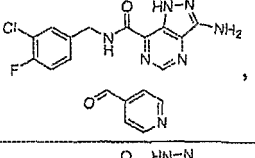
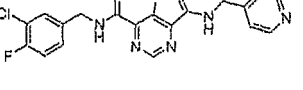
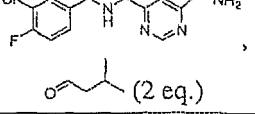
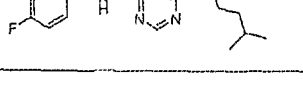
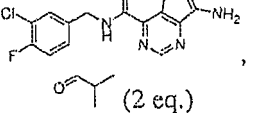
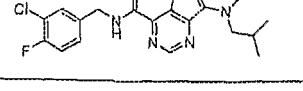
30

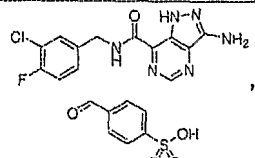
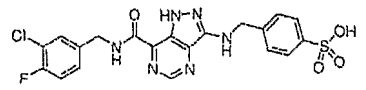
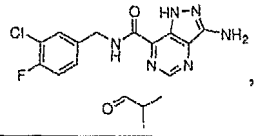
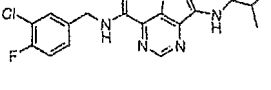
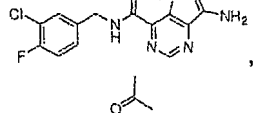
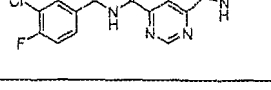
2279			n.d. [MH] ⁺ = 520
2280			14% [MH] ⁺ = 519
2281			10% [MH] ⁺ = 493
2282			89% [MH] ⁺ = 489
2283			86% [MH] ⁺ = 497
2284			15% [MH] ⁺ = 535
2285			80% [MH] ⁺ = 491

10

20

30

2286			52% [MH] ⁺ = 413
2287			82% [MH] ⁺ = 463
2288			58% [MH] ⁺ = 466
2289			82% [MH] ⁺ = 379
2290			78% [MH] ⁺ = 469
2291			40% [MH] ⁺ = 412
2292			38% [MH] ⁺ = 461
2293			67% [MH] ⁺ = 433

2294			5% [MH] ⁺ = 491
2295			7% [MH] ⁺ = 377
2296			52% [MH] ⁺ = 363

10

20

30

40

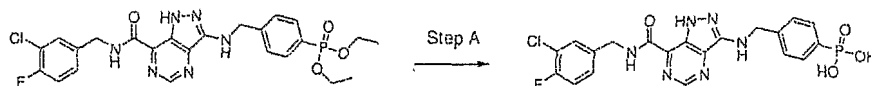
50

【1657】

(実施例2297)

【1658】

【化441】



【1659】

段階A

10

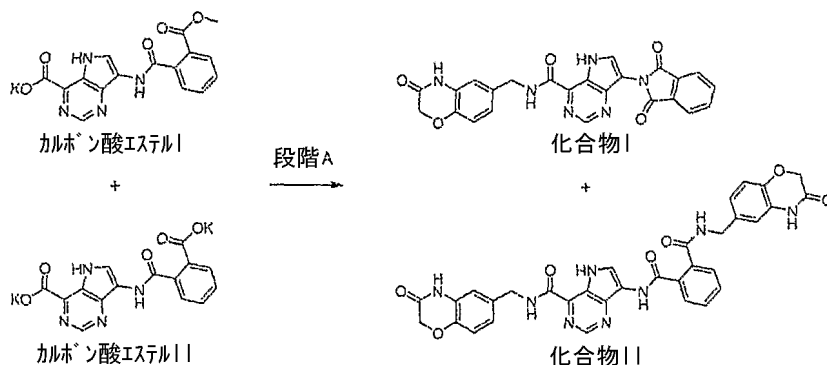
実施例2268からの標題化合物(10mg)の脱水 CH_3CN (1.5mL)溶液に、トリメチルシリルプロマイド(2.6 μL)を25℃で加えた。得られた混合物を室温で24時間攪拌し、濃縮し、HPLC(RP-C18、AcCN/ H_2O)によって精製して、標題化合物を得た(1.0mg、11%)。[MH]⁺ = 491。

【1660】

(実施例2298)

【1661】

【化442】



20

【1662】

段階A

30

準備実施例1047からのカルボン酸エステルIおよびカルボン酸エステルIIの約1:1粗混合物を、実施例2に記載の方法と同様に処理して、標題化合物I(5.3mg、16%、[MH]⁺ = 468)および標題化合物II(4.8mg、11%、[MH]⁺ = 647)を得た。

【1663】

(実施例2299から2312)

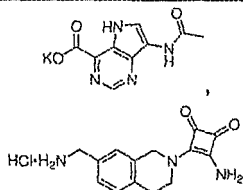
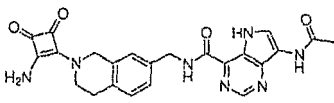
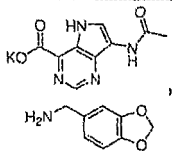
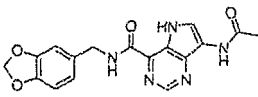
下記の表II-49に示した酸およびアミンを用いた以外は、実施例1(方法A)、2(方法B)、3(方法C)、4(方法D)、5(方法E)、6(方法F)または7(方法G)に記載のものと同様の手順に従って、下記の化合物を製造した。

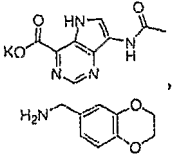
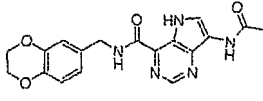
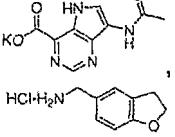
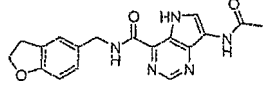
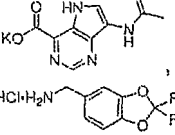
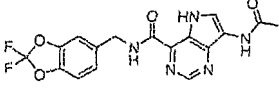
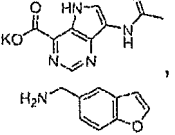
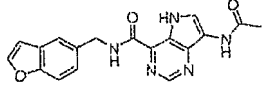
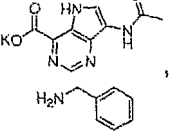
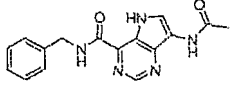
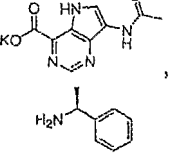
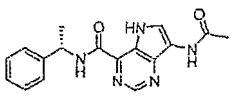
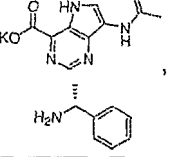
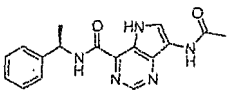
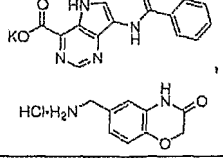
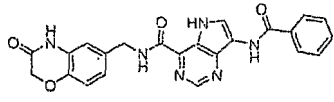
40

【1664】

【表 6 6】

表 I I - 4 9

実施例番号	酸、アミン	生成物	方法、収率
2299			B, 50% (2段階で) [MH] ⁺ = 460
2300			B, 34% (2段階で) [MH] ⁺ = 354

2301			B, 31% (2段階で) [MH] ⁺ = 368
2302			B, 46% (2段階で) [MH] ⁺ = 352
2303			B, 47% (2段階で) [MH] ⁺ = 390
2304			B, 40% (2段階で) [MH] ⁺ = 350
2305			B, 32% (2段階で) [MH] ⁺ = 310
2306			B, 24% (2段階で) [MH] ⁺ = 323
2307			B, 30% (2段階で) [MH] ⁺ = 323
2308			B, 8.8% (2段階で) [MH] ⁺ = 297

10

20

30

2309			B, 20% (2段階で) [MH] ⁺ = 335
2310			B, 37% (2段階で) [MH] ⁺ = 335
2311			B, 88% [MH] ⁺ = 439
2312			B, 95% (2段階で) [MH] ⁺ = 561/563

10

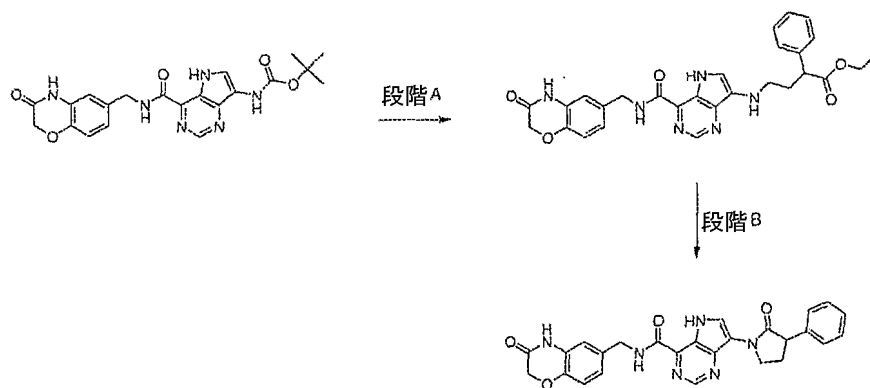
20

【1665】

(実施例2313)

【1666】

【化443】



30

【1667】

段階A

実施例2311からの標題化合物 (53 mg) の4M HClの1, 4-ジオキサン溶液 (3 mL) 中混合物を、室温で3時間攪拌し、濃縮した。残留したものを、NaBH₃CN (16 mg) のMeOH (2 mL) 溶液に加えた。得られた溶液に、準備実施例1031段階Aからの標題化合物 (25 mg) のTHF/MeOH (1:1、1 mL) 溶液を7時間かけてゆっくり加えた。次に、混合物を濃縮し、飽和NaHCO₃水溶液で希釈し、EtOAcで抽出した (3回)。合わせた有機相を脱水し (MgSO₄)、濾過し、シリカに吸収させ、クロマトグラフィーによって精製して (シリカ)、標題化合物を得た (23 mg、36%)。[MH]⁺ = 529。

40

【1668】

段階B

上記段階Aからの標題化合物 (9 mg) のTHF (2 mL) 溶液を氷冷し (0 から 5 °C

50

）、それに1M tert-ブチルマグネシウムクロライド溶液（60 μ L）を加えた。得られた混合物を0から5℃（氷浴）で1.5時間攪拌し、飽和NaHCO₃水溶液で希釈し、EtOAcで抽出した（3回）。合わせた有機相を脱水し（MgSO₄）、濾過し、濃縮し、分取薄層クロマトグラフィー（シリカ、EtOAc）によって精製して、標題化合物を明黄色固体として得た（1.7mg、20%）。[MH]⁺ = 483。

【1669】

（実施例2314）

【1670】

【化444】



【1671】

段階A

実施例2311からの標題化合物（23.2mg）に、4M HClの1,4-ジオキサン溶液（940 μ L）を加えた。得られた混合物を室温で3時間攪拌し、濃縮した。得られた残留物をピリジン（800 μ L）に懸濁させ、準備実施例1022からの標題化合物（30.5 μ L）を加え、得られた混合物を室温で3時間攪拌した。混合物を濃縮し、10%クエン酸水溶液（5mL）で希釈し、約1分間超音波処理し、室温で3分間静置した。生成した沈澱を濾過によって回収し、H₂O（5mL）で洗浄し、真空乾燥して、標題化合物を黄色固体として得た（16.8mg、63%）。[MH]⁺ = 501。

【1672】

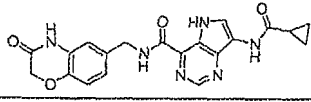
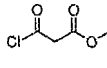
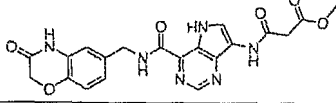
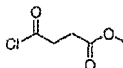
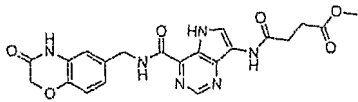
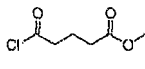
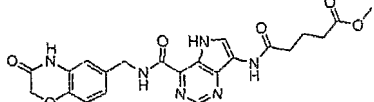
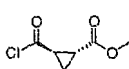
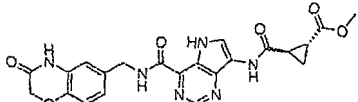
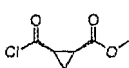
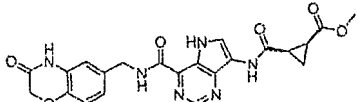
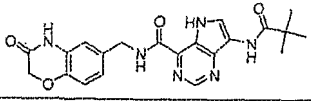
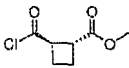
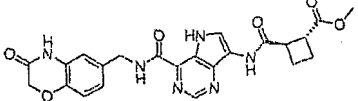
（実施例2315から2322）

下記の表II-50に示した酸塩化物を用いた以外は、実施例2314に記載のものと同様の手順に従って、下記の化合物を製造した。

【1673】

【表 6 7】

表 I I - 5 0

実施例番号	酸塩化物	生成物	収率
2315			96% [MH] ⁺ = 407
2316			14% [MH] ⁺ = 439
2317			24% [MH] ⁺ = 453
2318			52% [MH] ⁺ = 467
2319			45% [MH] ⁺ = 465
2320			47% [MH] ⁺ = 465
2321			35% [MH] ⁺ = 423
2322			50% [MH] ⁺ = 479

【1 6 7 4】

(実施例 2 3 2 3)

【1 6 7 5】

【化 4 4 5】



【1 6 7 6】

段階 A

実施例 2 3 1 4 段階 A からの標題化合物 (1 3 m g) の T H F / H₂ O (1 : 1、2 m L) 溶液に、1 M K O H 水溶液 (1 4 0 μ L) を加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌し、濃縮し、0. 1 M H C l 水溶液 (3 m L) で希釈し、約 1 分間超音波処理し、室温で 3 0 分間静置した。生成した沈澱を濾過によって回収し、H₂ O (5 m L) で洗浄し、真空乾燥して、標題化合物を得た (1 1. 7 m g、9 2 %)。[M H]⁺ = 4 8 7。

【1 6 7 7】

(実施例 2 3 2 4 から 2 3 3 6)

下記の表 I I - 5 1 に示したエステルを用いた以外は、実施例 3 1 4 (方法 A)、3 1 5 (方法 B) または 2 3 1 4 (方法 C) に記載のものと同様の手順に従って、下記の化合

物を製造した。

【1678】

【表68】

表11-51

実施例 番号	エステル	生成物	方法、収率
2324			A, 57% (2段階で) [MH] ⁺ = 456
2325			A, 32% (2段階で) [MH] ⁺ = 469
2326			A, 100% [MH] ⁺ = 487

10

20

30

40

50

2327			B, 78% [MH] ⁺ = 487
2328			A, 98% [MH] ⁺ = 480
2329			A, 18% (2段階で) [MH] ⁺ = 506,
2330			C, 29% [MH] ⁺ = 487
2331			C, 9% [MH] ⁺ = 487
2332			C, 98% [MH] ⁺ = 439
2333			C, 69% [MH] ⁺ = 453
2334			C, 91% [MH] ⁺ = 451
2335			C, 92% [MH] ⁺ = 465
2336			A, >99% [MH] ⁺ = 521

【1679】

(実施例2337から2341)

下記の表 I I - 5 2 に示したエステルを用いた以外は、実施例 4 3 6 に記載のものと同様の手順に従って、下記の化合物を製造した。

【1680】

【表69】

表 I I - 5 2

実施例 番号	エステル	生成物	方法、収率
2337			66% (2段階で) [MH] ⁺ = 456
2338			23% (2段階で) [MH] ⁺ = 495
2339			18% (2段階で) [MH] ⁺ = 529
2340			52% (2段階で) [MH] ⁺ = 479
2341			32% (2段階で) [MH] ⁺ = 514

【1681】

(実施例 2342)

【1682】

【化446】



【1683】

段階 A

実施例 2311 からの標題化合物 (939 mg) の EtOAc (17.1 mL) 中懸濁液に、4M HCl の 1,4-ジオキサン溶液 (17.1 mL) を加えた。反応混合物を室温で 20 時間攪拌し、濃縮して、標題化合物を得た (850 mg、>99%)。[M-C1]⁺ = 339。

【1684】

(実施例 2343)

【1685】

【化447】



10

20

30

40

50

【1686】

段階A

実施例2311からの標題化合物(22.5mg)の CHCl_3 (500 μL)溶液に、トリフルオロ酢酸および CHCl_3 の1:1混合物(500 μL)を加えた。混合物を室温で3時間攪拌し、濃縮し、真空乾燥した。得られた残留物をDMF(500 μL)に溶かし、 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (10.2 μL)を加えた。混合物を室温で終夜攪拌し、濃縮し、 EtOAc および10%クエン酸水溶液で希釈した。有機相を分離し、10%クエン酸水溶液、飽和 NaHCO_3 水溶液および飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、脱水し(MgSO_4)、濾過し、濃縮し、分取薄層クロマトグラフィー(シリカ、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$)によって精製して、標題化合物を淡黄色固体として得た(12.5mg、56%)。[MH]⁺ = 435。

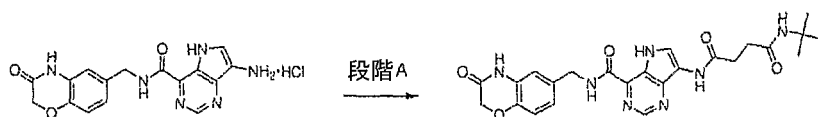
10

【1687】

(実施例2344)

【1688】

【化448】



【1689】

段階A

準備実施例1028からの標題化合物(4.5mg)のTHF(1mL)溶液に、1,1'-カルボニルジイミダゾール(5.4mg)を加えた。得られた溶液を室温で90分間攪拌し、実施例2342段階Aからの標題化合物(81mg)のDMF(1mL)溶液および $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (5 μL)を加え、攪拌を室温で終夜続けた。追加の1,1'-カルボニルジイミダゾール(5.4mg)を加え、攪拌を室温で8時間続けた。混合物を濃縮し、0.1M HCl 水溶液(3mL)および H_2O (15mL)で希釈し、 EtOAc で抽出した(30mLで3回)。合わせた有機相を飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、脱水し(MgSO_4)、濾過し、濃縮し、分取薄層クロマトグラフィー(シリカ、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$)によって精製して、標題化合物を得た(1.1mg; 9%)。[MH]⁺ = 494。

20

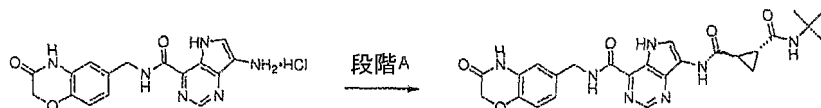
30

【1690】

(実施例2345)

【1691】

【化449】



40

【1692】

段階A

実施例2342段階Aからの標題化合物(10.2mg)を、準備実施例1028からの標題化合物に代えて準備実施例1029からの標題化合物を用いた以外は、実施例2344段階Aに記載の方法と同様に処理して、標題化合物を得た(1.1mg、7.9%)。[MH]⁺ = 506。

【1693】

(実施例2346)

【1694】

【化 4 5 0】



【1 6 9 5】

段階 A

マイクロ波を用い、準備実施例 1 0 4 9 段階 E からの標題化合物（3 m g）、C s C O₃（9 m g）および塩化アセチル（3 μ L）の 1，4-ジオキサン／C H₃ C N（1：1、1 m L）中混合物を、1 1 0 °C で 2 0 分間加熱し、冷却して室温とした。生成沈澱を濾過によって回収し、M e O H／H₂ O（1：1）で洗浄し、真空乾燥して、標題化合物を橙赤色固体として得た（1．6 m g、4 7 %）。[M H]⁺ = 3 8 2。

10

【1 6 9 6】

（実施例 2 3 4 7）

【1 6 9 7】

【化 4 5 1】



20

【1 6 9 8】

段階 A

実施例 2 3 4 2 段階 A からの標題化合物（2．8 m g）の脱水ピリジン（7 5 μ L）懸濁液に、0．1 M チオフェン-2-カルボニルクロライドの 1，2-ジクロロエタン溶液（7 5 μ L）を加えた。得られた混合物を室温で 1 5 時間攪拌し（約 8 0 0 r p m）、濃縮し、1 2 時間真空乾燥して、粗標題化合物を得た。

[M H]⁺ = 4 4 9。

【1 6 9 9】

（実施例 2 3 4 8 から 2 3 8 7）

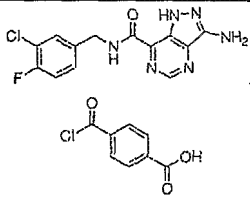
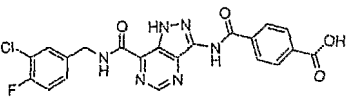
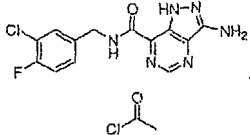
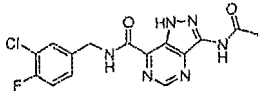
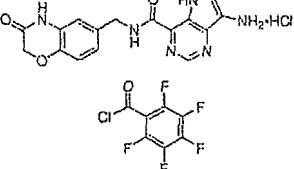
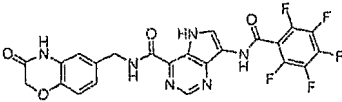
下記の表 I I-5 3 に示したアミンおよび酸塩化物を用いた以外は、実施例 2 3 4 6（方法 A）または 2 3 4 7（方法 B）に記載のものと同様の手順に従って、下記の化合物を製造した。

30

【1 7 0 0】

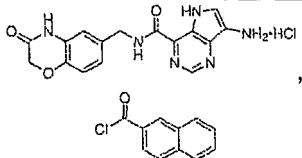
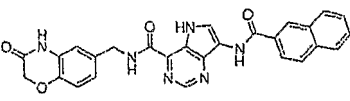
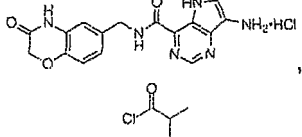
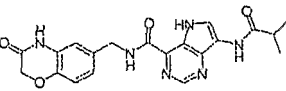
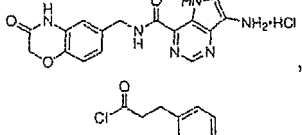
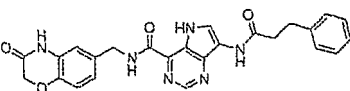
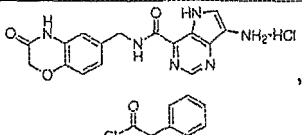
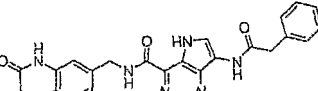
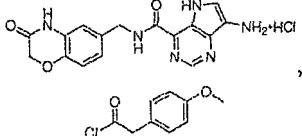
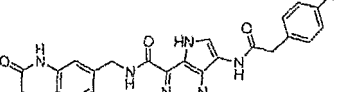
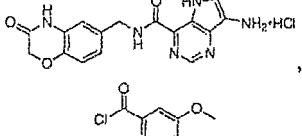
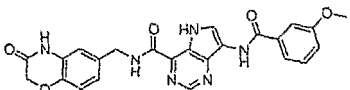
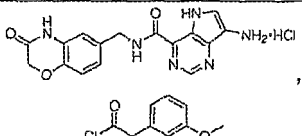
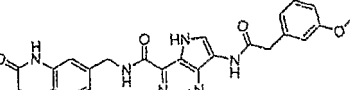
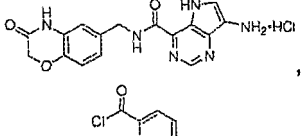
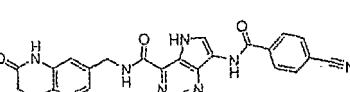
【表 70】

表 11-53

実施例 番号	アミン、酸塩化物	生成物	方法、収率
2348			A, 31% [MH] ⁺ = 469
2349			A, 61% [MH] ⁺ = 363
2350			B, n.d. [MH] ⁺ = 533

10

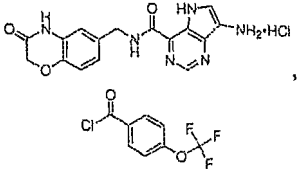
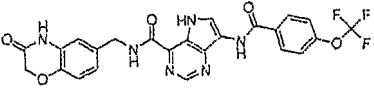
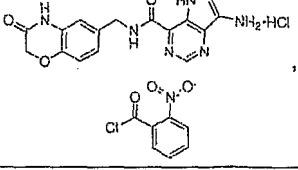
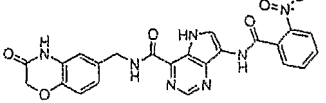
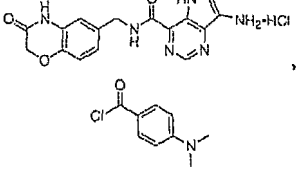
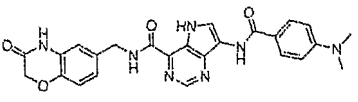
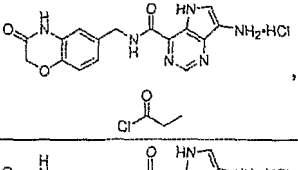
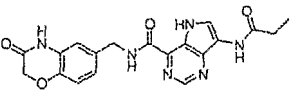
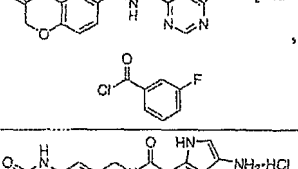
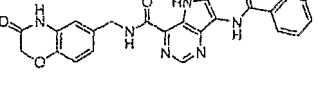
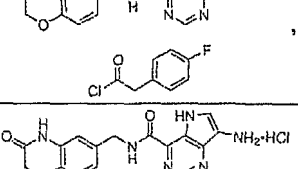
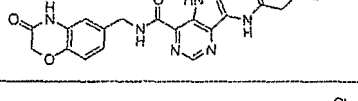
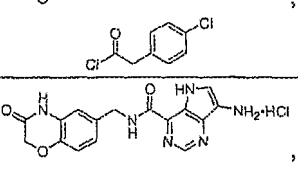
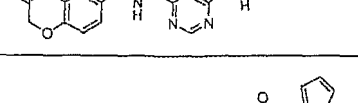
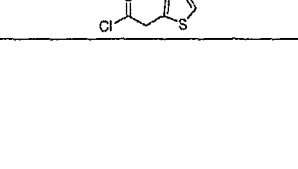
20

2351			B, n.d. [MH] ⁺ = 493
2352			B, n.d. [MH] ⁺ = 409
2353			B, n.d. [MH] ⁺ = 471
2354			B, n.d. [MH] ⁺ = 457
2355			B, n.d. [MH] ⁺ = 487
2356			B, n.d. [MH] ⁺ = 473
2357			B, n.d. [MH] ⁺ = 487
2358			B, n.d. [MH] ⁺ = 468

10

20

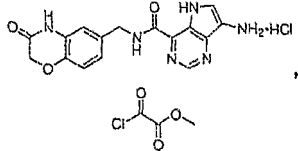
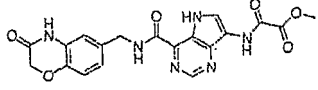
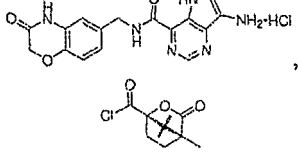
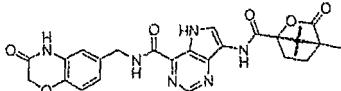
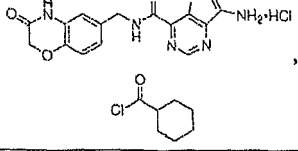
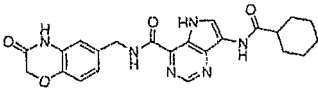
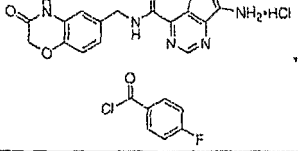
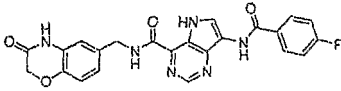
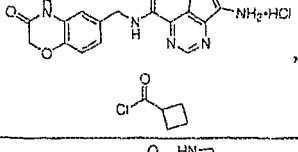
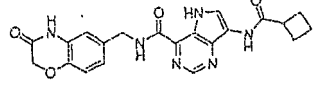
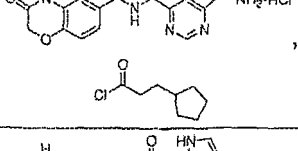
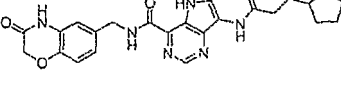
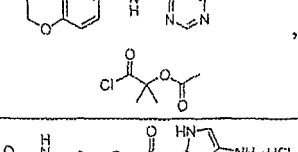
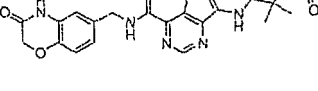
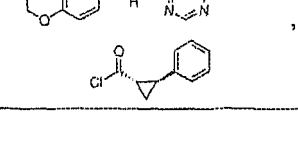
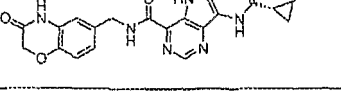
30

2359			B, n.d. [MH] ⁺ = 527
2360			B, n.d. [MH] ⁺ = 489
2361			B, n.d. [MH] ⁺ = 486
2362			B, n.d. [MH] ⁺ = 395
2363			B, n.d. [MH] ⁺ = 461
2364			B, n.d. [MH] ⁺ = 475
2365			B, n.d. [MH] ⁺ = 491
2366			B, n.d. [MH] ⁺ = 463

10

20

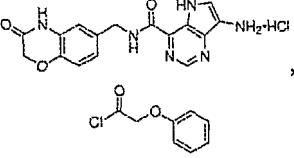
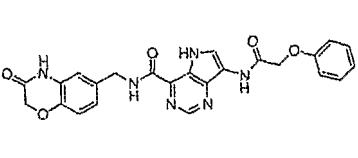
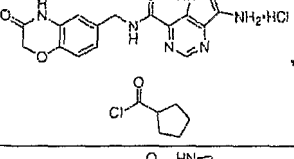
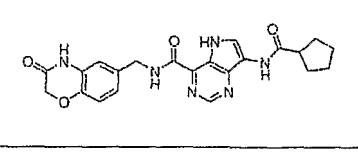
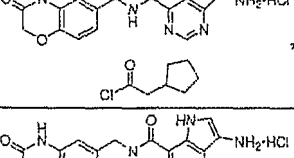
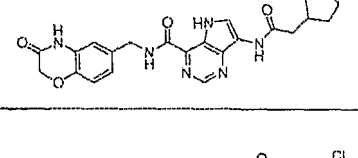
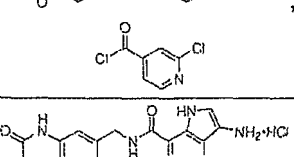
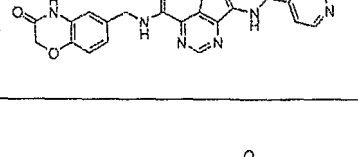
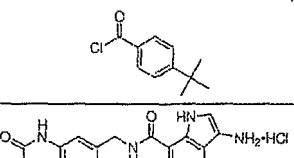
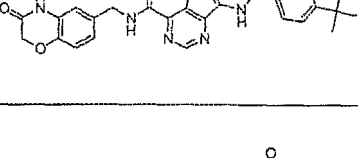
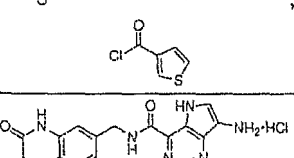
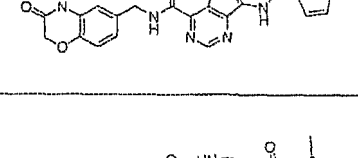
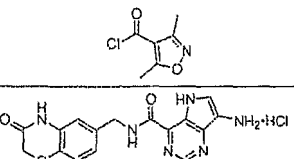
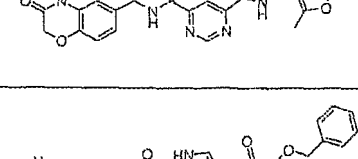
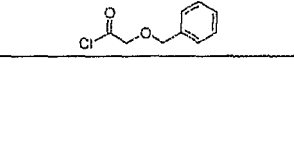
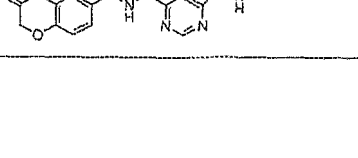
30

2367			B, n.d. [MH] ⁺ = 425
2368			B, n.d. [MH] ⁺ = 519
2369			B, n.d. [MH] ⁺ = 449
2370			B, n.d. [MH] ⁺ = 461
2371			B, n.d. [MH] ⁺ = 421
2372			B, n.d. [MH] ⁺ = 463
2373			B, n.d. [MH] ⁺ = 467
2374			B, n.d. [MH] ⁺ = 483

10

20

30

2375			B, n.d. [MH] ⁺ = 473
2376			B, n.d. [MH] ⁺ = 435
2377			B, n.d. [MH] ⁺ = 449
2378			B, n.d. [MH] ⁺ = 478
2379			B, n.d. [MH] ⁺ = 499
2380			B, n.d. [MH] ⁺ = 449
2381			B, n.d. [MH] ⁺ = 462
2382			B, n.d. [MH] ⁺ = 487

10

20

30

2383			B, n.d. [MH] ⁺ = 468
2384			B, n.d. [MH] ⁺ = 465
2385			B, n.d. [MH] ⁺ = 499
2386			B, n.d. [MH] ⁺ = 478
2387			B, n.d. [MH] ⁺ = 445

【1701】

(実施例2388)

【1702】

【化452】



【1703】

段階A

実施例2286からの標題化合物(4.5mg)を、準備実施例228段階Aからの標題化合物に代えて市販のtert-ブチルアミンを用いた以外は、実施例2段階Aに記載の方法と同様に処理して、標題化合物を得た(19mg、37%)。[MH]⁺ = 468。

【1704】

(実施例2389)

【1705】

【化453】



【1706】

段階A

実施例2289からの標題化合物(20mg)の脱水THF(2mL)溶液に、1,1'-カルボニルジイミダゾール(35mg)を加えた。得られた混合物を室温で1時間攪

10

20

30

40

50

拌し、冷却して0から5℃（氷浴）とした。2 MメチルアミンのTHF溶液（1 mL）を加え、氷浴を外した。混合物を室温で3時間攪拌し、濃縮し、H₂Oおよび10%クエン酸水溶液で希釈し、EtOAcで抽出した（3回）。合わせた有機相を飽和NaCl水溶液（200 mL）で洗浄し、脱水し（MgSO₄）、濾過し、濃縮し、分取薄層クロマトグラフィー（シリカ、CH₂Cl₂/MeOH）によって精製して、標題化合物を得た（14 mg、85%）。[MH]⁺ = 392。

【1707】

（実施例2390）

【1708】

【化454】

10



【1709】

段階A

実施例2289からの標題化合物（20 mg）を、2 MメチルアミンのTHF溶液に代えて2 MジメチルアミンのTHF溶液を用いた以外は、実施例2389段階Aに記載の方法と同様に処理して、標題化合物を得た（17.9 mg、83%）。[MH]⁺ = 406。

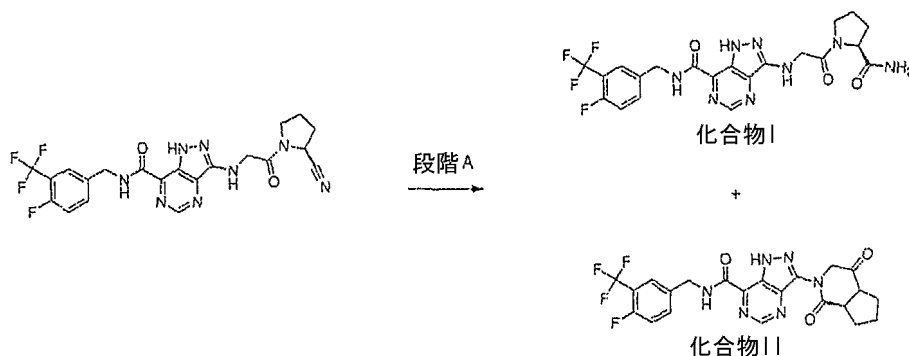
20

【1710】

（実施例2391）

【1711】

【化455】



30

【1712】

段階A

実施例2285からの標題化合物（8.5 mg）および濃HCl（4.5 mL）のTHF（3 mL）中の混合物を室温で6時間攪拌し、濃縮し、シリカに吸収させ、クロマトグラフィーによって精製して（シリカ、CH₂Cl₂/MeOH）、標題化合物 I（1.3 mg、15%、[MH]⁺ = 509）および標題化合物 II（4 mg、47%、[MH]⁺ = 492）を得た。

40

【1713】

（実施例2392）

【1714】

【化456】



【1715】

50

段階 A

準備実施例 377 段階 E (30 mg) のシクロヘキサン (5 mL) 中懸濁液に、tert-ブチル 2, 2, 2-トリクロロアセトイミデート (44 mg) および $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (2 滴) を加えた。得られた混合物を室温で終夜攪拌し、濃縮し、シリカに吸収させ、クロマトグラフィーによって精製して (シリカ、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$)、標題化合物を得た (10.2 mg、34%)。[MH]⁺ = 377。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2007/012337

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 INV. C07D487/04 A61K31/519 A61P19/02

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 C07D

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

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

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/060883 A (AVENTIS PHARMA GMBH [DE]) 22 July 2004 (2004-07-22) the whole document	1-174
P, X	WO 2006/128184 A (ALANTOS PHARMACEUTICALS INC [US]; STEENECK CHRISTOPH [DE]; GEGE CHRIST) 30 November 2006 (2006-11-30) the whole document	1-174



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 February 2008

Date of mailing of the international search report

13/02/2008

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5616 Patentkan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Grassl, Damian

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/012337

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004060883	A	22-07-2004	AU 2003293951 A1	29-07-2004
			BR 0317834 A	29-11-2005
			CA 2512183 A1	22-07-2004
			DE 10300017 A1	15-07-2004
			EP 1587803 A1	26-10-2005
			JP 2006515595 T	01-06-2006
			MX PA05006401 A	19-08-2005
WO 2006128184	A	30-11-2006	AU 2006251989 A1	30-11-2006
			US 2006293345 A1	28-12-2006

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K 31/55 (2006.01)	A 6 1 K 31/538	
A 6 1 K 31/675 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/55	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/675	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 3
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 9/14 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 9/14	
A 6 1 P 7/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 3/02 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/08 (2006.01)	A 6 1 P 7/02	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 9/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/02	
A 6 1 P 13/02 (2006.01)	A 6 1 P 25/08	
A 6 1 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 27/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/04	
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 13/02	
A 6 1 P 1/02 (2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 31/12 (2006.01)	A 6 1 P 27/16	
A 6 1 P 9/08 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 17/02 (2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 25/02 (2006.01)	A 6 1 P 1/02	
A 6 1 P 17/10 (2006.01)	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 9/08	
A 6 1 P 1/18 (2006.01)	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 25/02	1 0 1
A 6 1 P 11/14 (2006.01)	A 6 1 P 17/10	
A 6 1 P 39/02 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 1/18	
A 6 1 P 19/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 31/22 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 31/18 (2006.01)	A 6 1 P 11/14	
A 6 1 P 7/00 (2006.01)	A 6 1 P 39/02	
A 6 1 P 33/06 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 19/10 (2006.01)	A 6 1 P 19/06	

A 6 1 P 15/06	(2006.01)	A 6 1 P 31/22
A 6 1 P 21/00	(2006.01)	A 6 1 P 31/18
A 6 1 P 17/04	(2006.01)	A 6 1 P 7/00
A 6 1 P 17/06	(2006.01)	A 6 1 P 33/06
A 6 1 P 9/12	(2006.01)	A 6 1 P 43/00
C 0 7 F 9/6524	(2006.01)	A 6 1 P 19/10
		A 6 1 P 15/06
		A 6 1 P 21/00
		A 6 1 P 17/04
		A 6 1 P 17/06
		A 6 1 P 9/12
		C 0 7 F 9/6524 C S P

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MT,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100103920

弁理士 大崎 勝真

(74)代理人 100124855

弁理士 坪倉 道明

(72)発明者 ゲーゲー, クリスチヤン

ドイツ国、デー 6 9 2 5 6・マオアー、エルゼンツシュトラッセ・7

(72)発明者 クロート, ハイコ

ドイツ国、デー 6 9 1 8 1・ライメン、マリーークリーベーク・3

(72)発明者 シュテナーネック, クリストフ

ドイツ国、デー 6 9 2 2 1・ドツセンハイム、シユールシュトラッセ・8

(72)発明者 リヒター, フランク

ドイツ国、デー 6 9 1 2 1・ハー・デーハントシユースハイム、モイーリンクシュトラッセ・1 5

(72)発明者 ホーホゲルテル, マテイアス

ドイツ国、デー 6 9 1 9 8・シユリースハイム、ラベンデルベーク・2 2

(72)発明者 ノルテ, ベルト

ドイツ国、デー 5 2 0 7 8・アーヘン、ボンヘツフアーシュトラッセ・3

(72)発明者 バン・ベルディーゼン, ジョシユア

アメリカ合衆国、ワシントン・9 8 1 0 2、シアトル、ブロードウェイ・7 0 0、イースト・3 0 9

(72)発明者 エツサース, ミヒヤエル

ドイツ国、デー 5 1 4 6 7・ベルギツシュ・グラートバハ、カルミウンテナー・シュトラッセ・8 1・ベ

(72)発明者 ギヤラガー, ブライアン

アメリカ合衆国、マサチューセッツ・0 1 8 6 0、メリマツク、オーチャード・ストリート・2 8

(72)発明者 フオイアーシュタイン, ティム

ドイツ国、デー 6 9 1 5 1・ネットカーゲムエント、クルトーリンデマンシュトラッセ・4 8

(72)発明者 アルント, トルステン

ドイツ国、デー 6 4 6 2 5・ベンスハイム、アム・フラーモルゲン・7

(72)発明者 シュナイダー, マテイアス

ドイツ国、デー 6 9 2 2 1・ドツセンハイム、アーダルベルト・シュティフター・シュトラッセ
・ 8

(72)発明者 ウー, シンユワン
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・0 2 4 6 0、ニュートン、ワシントン・ストリート・9 3 5
、ナンバー・1 4

(72)発明者 タベラズ, アーサー・ジー
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・0 1 7 7 2、サウスボロー、ジョスリン・レイン・6

(72)発明者 ブルーム, ハラルト
ドイツ国、デー 6 9 2 2 1・ドツセンハイム、ベルクシュトラッセ・3 0・ツエー

(72)発明者 スチヨライキ, アービング
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・0 1 8 9 0、ウインチエスター、ミステイツク・バリー・パ
ークウェイ・2 2 5

(72)発明者 ビーシンガー, ラルフ
ドイツ国、デー 6 7 0 6 3・ルートビヒスハーフェン、ズルツバハ・シュトラッセ・8

(72)発明者 デン, ホンボー
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・0 1 7 7 2、サウスボロー、ウツドランド・ロード・1 7 8

Fターム(参考) 4C050 AA01 BB03 BB04 BB05 BB06 CC08 EE03 EE04 EE05 FF02
FF03 FF05 GG01 GG02 GG03 GG04 GG05 HH01 HH02 HH03
HH04
4C072 MM01 MM02 UU01
4C084 AA19 MA02 NA14 NA15 ZA02 ZA06 ZA15 ZA16 ZA18 ZA22
ZA34 ZA36 ZA39 ZA42 ZA45 ZA51 ZA54 ZA59 ZA60 ZA62
ZA66 ZA67 ZA68 ZA75 ZA81 ZA89 ZA94 ZA96 ZA97 ZB08
ZB11 ZB13 ZB15 ZB26 ZB33 ZB35 ZB38 ZC20 ZC31 ZC35
ZC37 ZC52
4C086 AA01 AA03 CB03 CB06 CB17 DA38 MA02 MA03 MA05 NA14
NA15 ZA02 ZA06 ZA15 ZA16 ZA18 ZA33 ZA34 ZA36 ZA39
ZA42 ZA45 ZA51 ZA54 ZA59 ZA60 ZA62 ZA66 ZA67 ZA68
ZA75 ZA81 ZA89 ZA94 ZA96 ZA97 ZB08 ZB11 ZB13 ZB15
ZB26 ZB33 ZB35 ZB38 ZC20 ZC31 ZC35 ZC37 ZC52
4H050 AA01 AB22