(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7665518号
(P7665518)

(45)発行日　令和7年4月21日(2025.4.21)

(24)登録日　令和7年4月11日(2025.4.11)

(51)国際特許分類

C07D 417/12 (2006.01)	C07D 417/12
A61K 45/00 (2006.01)	A61K 45/00
A61P 35/00 (2006.01)	A61P 35/00
A61P 31/12 (2006.01)	A61P 31/12
A61K 31/4439(2006.01)	A61K 31/4439

FI

請求項の数　106　（全615頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2021-544152(P2021-544152)
(86)(22)出願日　令和2年1月29日(2020.1.29)
(65)公表番号　特表2022-523074(P2022-523074A)
(43)公表日　令和4年4月21日(2022.4.21)
(86)国際出願番号　PCT/US2020/015723
(87)国際公開番号　WO2020/160180
(87)国際公開日　令和2年8月6日(2020.8.6)
審査請求日　令和5年1月27日(2023.1.27)
(31)優先権主張番号　62/938,415
(32)優先日　令和1年11月21日(2019.11.21)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　62/881,275
(32)優先日　令和1年7月31日(2019.7.31)
最終頁に続く

(73)特許権者　520281789
フォグホーン セラピューティクス インコーポレイテッド
FOGHORN THERAPEUTICS INC.
アメリカ合衆国 ０２１３９ マサチューセッツ州 ケンブリッジ テクノロジースクエア ５００ スイート ７００
(74)代理人　100105957
弁理士　恩田 誠
(74)代理人　100068755
弁理士　恩田 博宣
(74)代理人　100142907
弁理士　本田 淳
(74)代理人　100152489
最終頁に続く

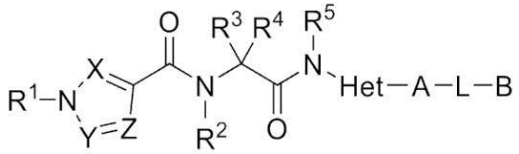
(54)【発明の名称】　化合物及びその使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

構造：

【化１】



式Ｉ

（式中、

Ｘ、Ｙ、およびＺの各々は、独立して、ＮまたはＣＨであり、

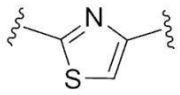
R^1は、Ｈ、任意に置換されたC_1－C_6アシル、任意に置換されたC_1－C_6アルキル、任意に置換されたC_1－C_6ヘテロアルキル、任意に置換されたC_2－C_9ヘテロシクリル、または－SO_2R^6であり、

R^2及びR^5の各々は、独立して、Ｈまたは任意に置換されたC_1－C_6アルキルであり、

R^3は、Ｈであり、

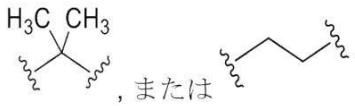
R^4は、Ｈであり、

Ｒ^{6}は、任意に置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルまたは－ＮＲ^{7}Ｒ^{8}であり、
Ｒ^{7}及びＲ^{8}は、独立して、任意に置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルであり、
Ｈｅｔは、
【化２】

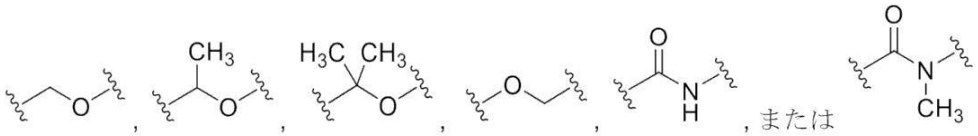


であり、
Ａは、任意に置換されたＣ$_{6}$－Ｃ$_{10}$アリーレン、任意に置換されたＣ$_{2}$－Ｃ$_{9}$ヘテロシクリレン、または任意に置換されたＣ$_{2}$－Ｃ$_{9}$ヘテロアリーレンであり、
Ｌは、非存在、任意に置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン、任意に置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヘテロアルキレン、または任意に置換されたＣ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニレンであり、
Ｂは、Ｈ、シアノ、任意に置換されたＣ$_{6}$－Ｃ$_{10}$アリール、任意に置換されたＣ$_{3}$－Ｃ$_{10}$シクロアルキル、任意に置換されたＣ$_{2}$－Ｃ$_{9}$ヘテロシクリル、または任意に置換されたＣ$_{2}$－Ｃ$_{9}$ヘテロアリールである）
を有するか、またはその薬学的に許容可能な塩である、化合物。
【請求項２】
Ｘ、Ｙ、及びＺの各々は、ＣＨである、請求項１に記載の化合物。
【請求項３】
Ｘは、Ｎであり、Ｙ及びＺの各々は、ＣＨである、請求項１に記載の化合物。
【請求項４】
Ｚは、Ｎであり、Ｘ及びＹの各々は、ＣＨである、請求項１に記載の化合物。
【請求項５】
Ｙは、Ｎであり、Ｘ及びＺの各々は、ＣＨである、請求項１に記載の化合物。
【請求項６】
Ｒ^{2}は、Ｈである、請求項１～５のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項７】
Ｒ^{5}は、Ｈである、請求項１～６のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項８】
Ｒ^{5}は、任意に置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルである、請求項１～６のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項９】
Ｒ^{5}は、メチルである、請求項８に記載の化合物。
【請求項１０】
Ｒ^{3}は、Ｈである、請求項１～９のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項１１】
Ｒ^{4}は、Ｈである、請求項１～１０のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項１２】
Ｌは、非存在である、請求項１～１１のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項１３】
Ｌは、任意に置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレンである、請求項１～１１のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項１４】
Ｌは、

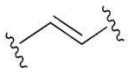
【化３】



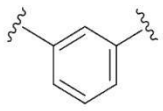
である、請求項１３に記載の化合物。
【請求項１５】
Ｌは、任意に置換されたＣ１－Ｃ６ヘテロアルキレンである、請求項１～１１のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項１６】
Ｌは、
【化４】



である、請求項１５に記載の化合物。
【請求項１７】
Ｌは、任意に置換されたＣ２－Ｃ６アルケニレンである、請求項１～１１のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項１８】
Ｌは、
【化５】

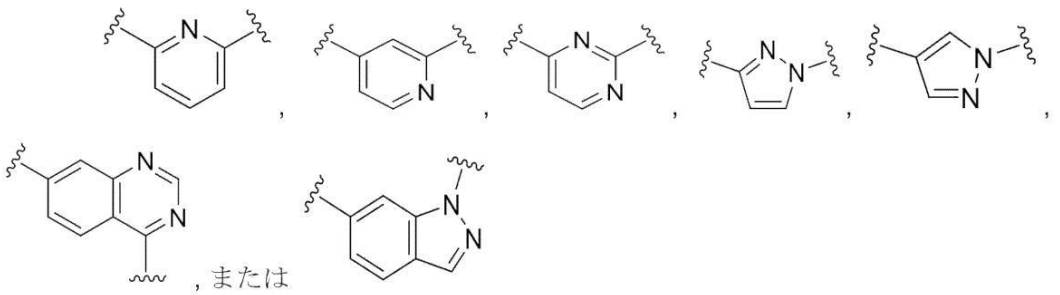


である、請求項１７に記載の化合物。
【請求項１９】
Ａは、任意に置換されたＣ６－Ｃ１０アリーレンである、請求項１～１８のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項２０】
Ａは、
【化６】



である、請求項１９に記載の化合物。
【請求項２１】
Ａは、任意に置換されたＣ２－Ｃ９ヘテロアリーレンである、請求項１～１８のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項２２】
Ａは、

【化７】

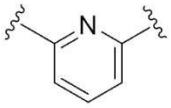


である、請求項２１に記載の化合物。

【請求項２３】

Ａは、

【化８】



である、請求項２２に記載の化合物。

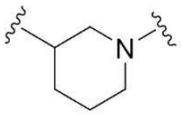
【請求項２４】

Ａは、任意に置換されたＣ$_2$－Ｃ$_9$ヘテロシクリレンである、請求項１～１８のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項２５】

Ａは、

【化９】



である、請求項２４に記載の化合物。

【請求項２６】

Ｂは、Ｈである、請求項１～２５のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項２７】

Ｂは、シアノである、請求項１～２５のいずれか１項に記載の化合物。

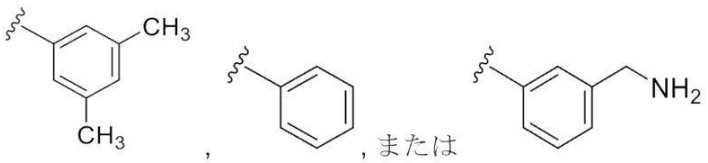
【請求項２８】

Ｂは、任意に置換されたＣ$_6$－Ｃ$_{10}$アリールである、請求項１～２５のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項２９】

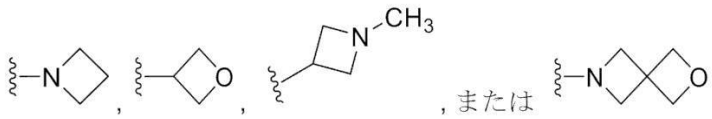
Ｂは、

【化１０】

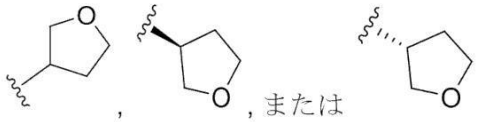


である、請求項２８に記載の化合物。

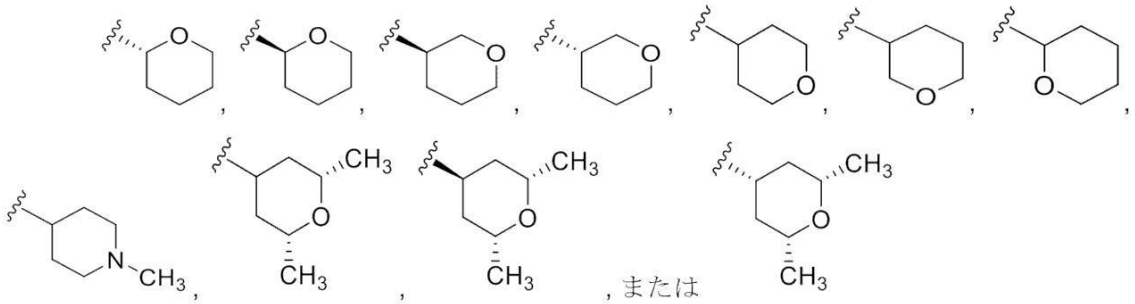
【請求項３０】
Ｂは、任意に置換されたＣ$_3$－Ｃ$_{10}$シクロアルキルである、請求項１～２５のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項３１】
Ｂは、任意に置換されたＣ$_2$－Ｃ$_9$ヘテロシクリルである、請求項１～２５のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項３２】
Ｂは、
【化１１】



である、請求項３１に記載の化合物。
【請求項３３】
Ｂは、
【化１２】

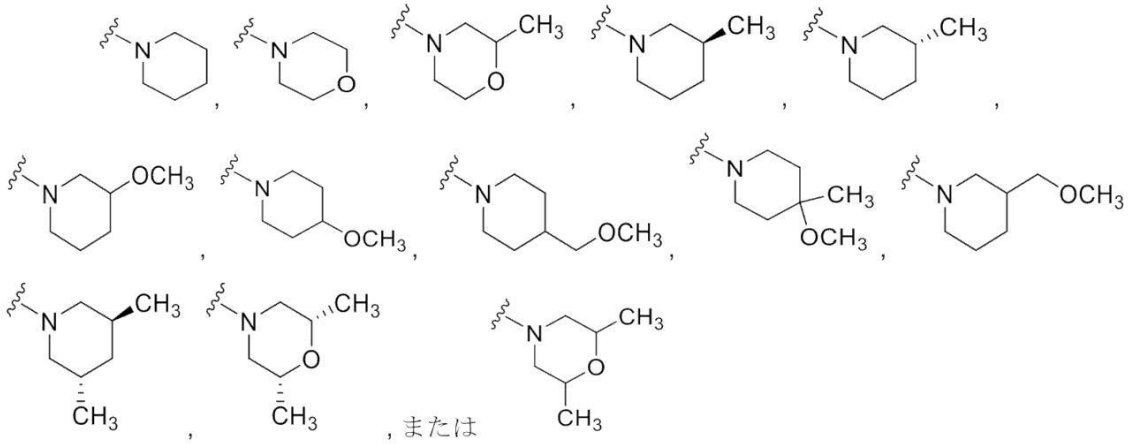


である、請求項３１に記載の化合物。
【請求項３４】
Ｂは、
【化１３】



である、請求項３１に記載の化合物。
【請求項３５】
Ｂは、

【化１４】

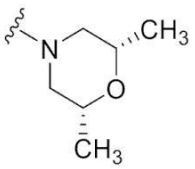


である、請求項３１に記載の化合物。

【請求項３６】

Ｂは、

【化１５】



である、請求項３５に記載の化合物。

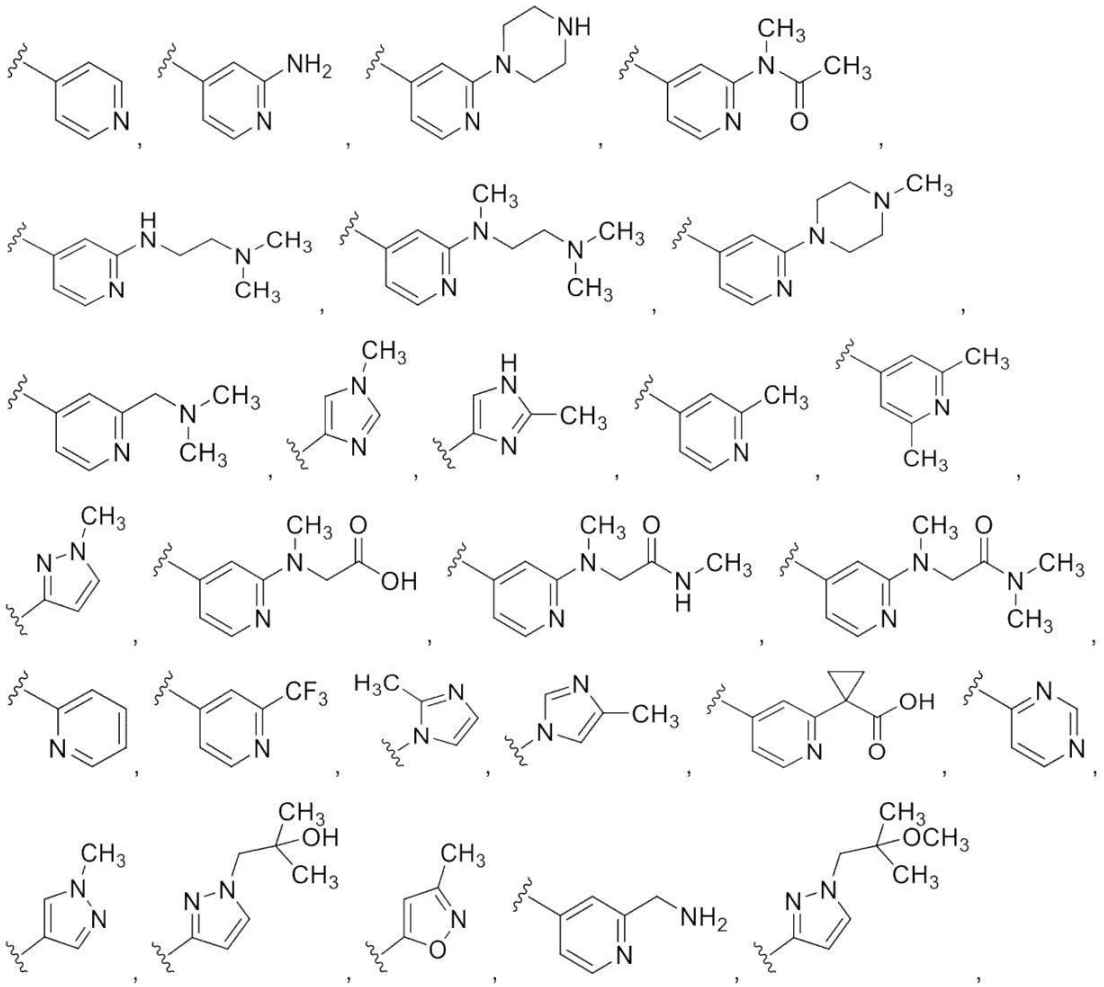
【請求項３７】

Ｂは、任意に置換されたＣ$_2$－Ｃ$_9$ヘテロアリールである、請求項１～２５のいずれか１項に記載の化合物。

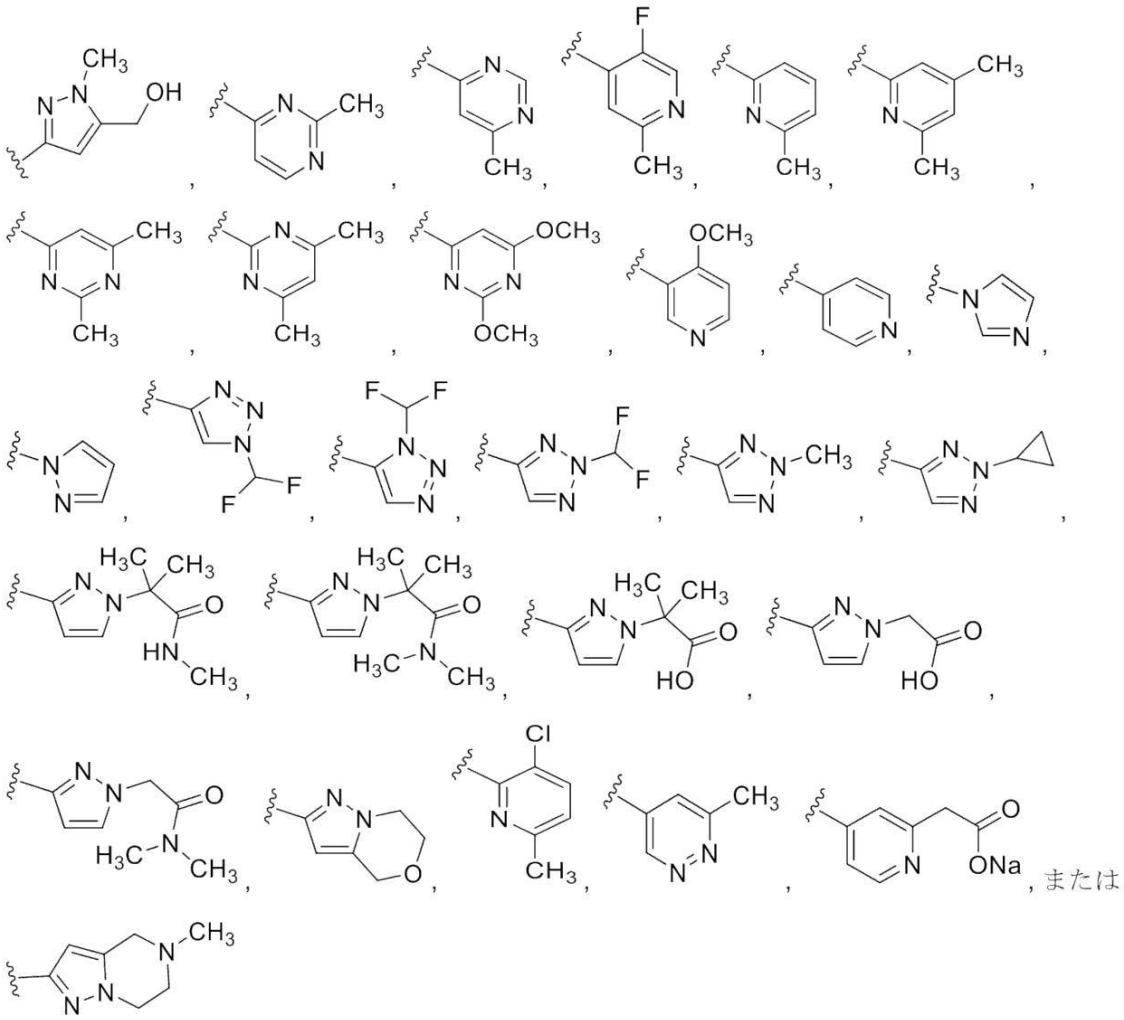
【請求項３８】

Ｂは、

【化１６－１】



【化１６－２】



である、請求項３７に記載の化合物。

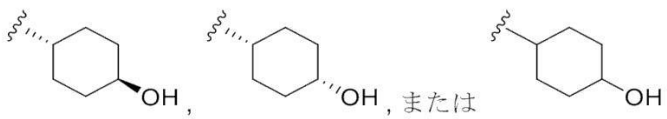
【請求項３９】

Ｂは、任意に置換されたＣ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキルである、請求項１～２５のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項４０】

Ｂは、

【化１７】



である、請求項３９に記載の化合物。

【請求項４１】

Ｒ^{1}は、Ｈである、請求項１～４０のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項４２】

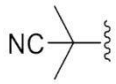
Ｒ^{1}は、任意に置換されたＣ$_1$－Ｃ$_6$アシルである、請求項１～４０のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項４３】

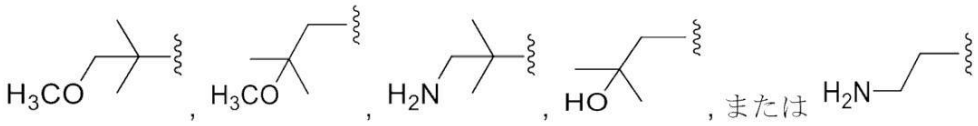
Ｒ^{1}は、アセチルである、請求項４２に記載の化合物。

【請求項４４】

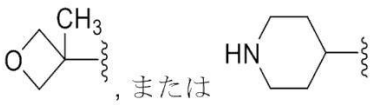
Ｒ^{1}は、任意に置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルである、請求項１～４０のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項４５】
Ｒ^{1}は、メチル、ｔｅｒｔ－ブチル、イソプロピル、または
【化１８】



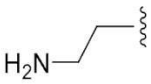
である、請求項４４に記載の化合物。
【請求項４６】
Ｒ^{1}は、任意に置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヘテロアルキルである、請求項１～４０のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項４７】
Ｒ^{1}は、
【化１９】



である、請求項４６に記載の化合物。
【請求項４８】
Ｒ^{1}は、任意に置換されたＣ$_{2}$－Ｃ$_{9}$ヘテロシクリルである、請求項１～４０のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項４９】
Ｒ^{1}は、
【化２０】

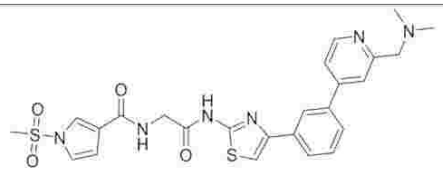
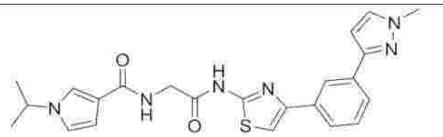
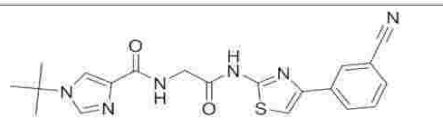
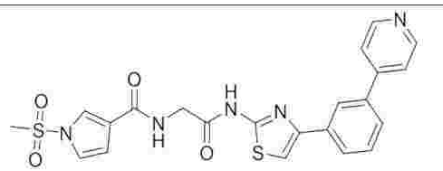
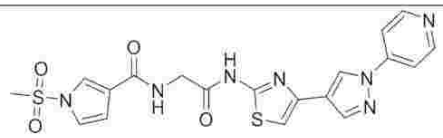
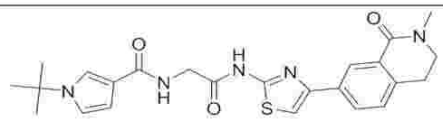
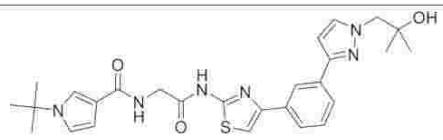
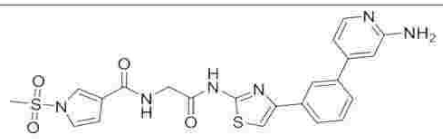
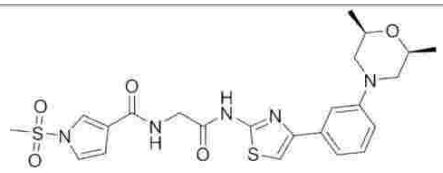


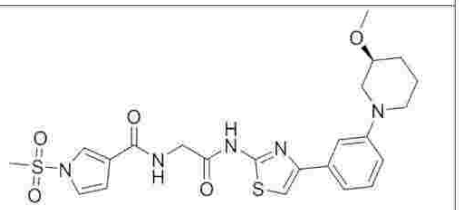
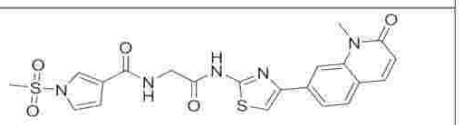
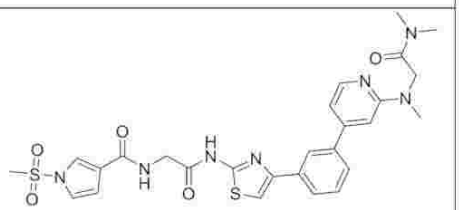
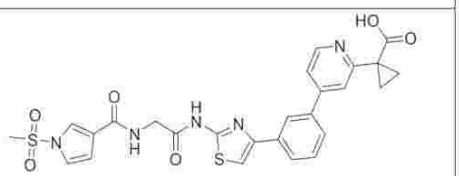
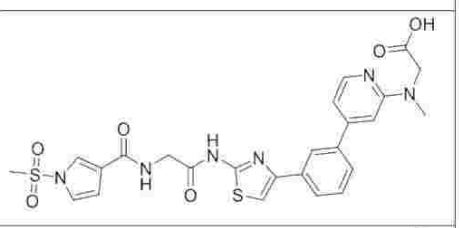
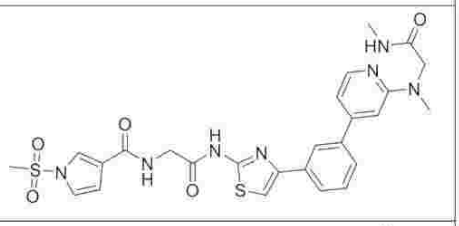
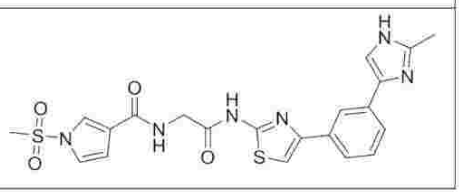
である、請求項４８に記載の化合物。
【請求項５０】
Ｒ^{1}は、－ＳＯ$_{2}$Ｒ^{6}である、請求項１～４０のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項５１】
Ｒ^{6}は、任意に置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルである、請求項５０に記載の化合物。
【請求項５２】
Ｒ^{6}は、メチル、イソプロピル、または
【化２１】



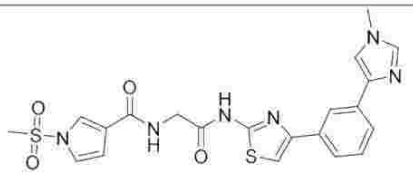
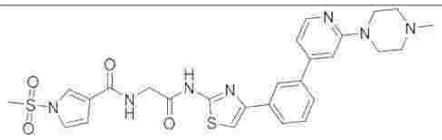
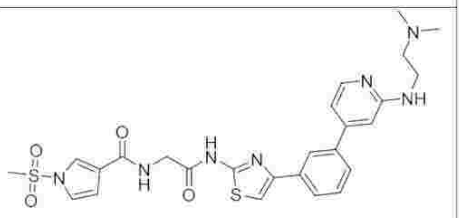
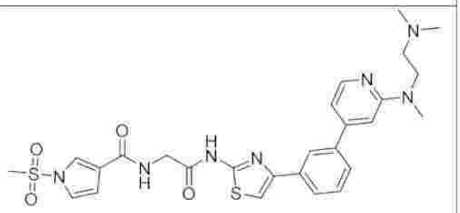
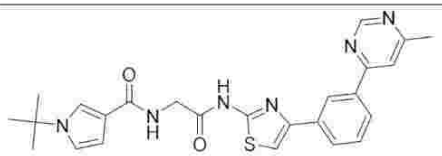
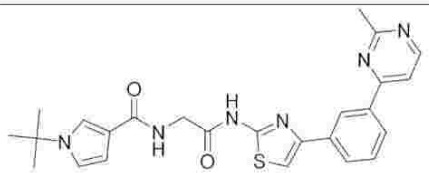
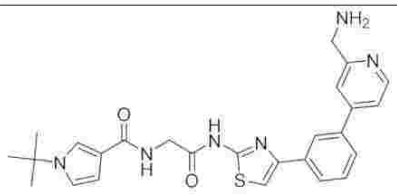
である、請求項５１に記載の化合物。
【請求項５３】
Ｒ^{6}は、－ＮＲ^{7}Ｒ^{8}である、請求項５０に記載の化合物。

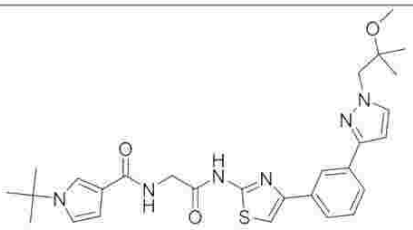
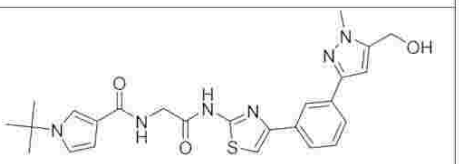
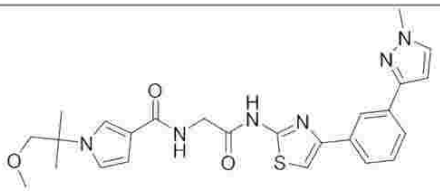
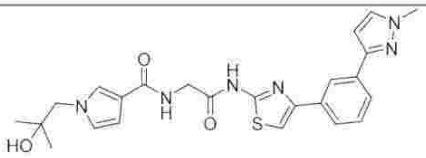
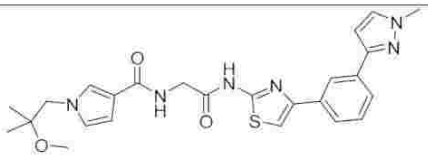
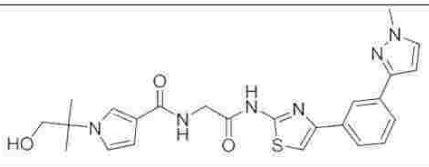
【請求項５４】
Ｒ^{7}は、メチルである、請求項５３に記載の化合物。
【請求項５５】
Ｒ^{8}は、メチルである、請求項５３または５４に記載の化合物。
【請求項５６】
前記化合物は、以下の化合物：
【化２２－１】

#	化合物
1	
2	
3	
4	
6	
7	
8	
9	
10	

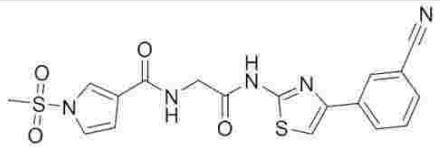
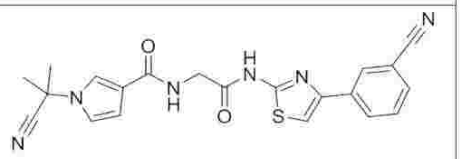
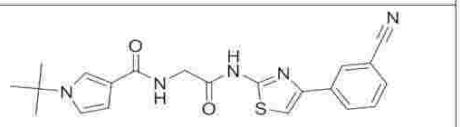
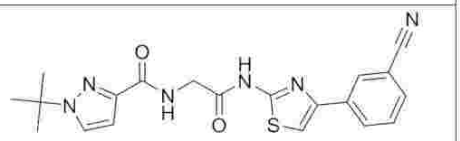
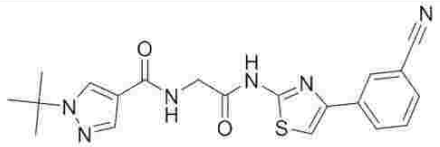
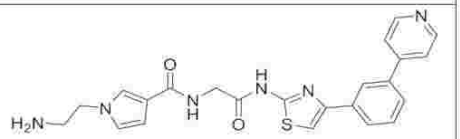
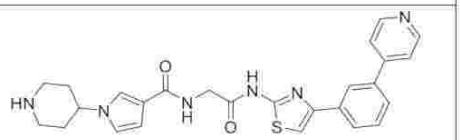
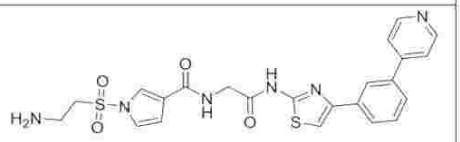
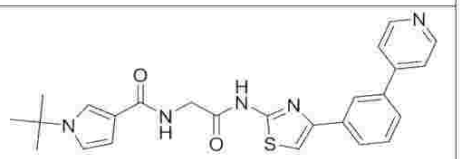
#	化合物
11	
12	
13	
14	
15	
16	
17	

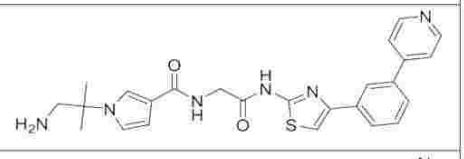
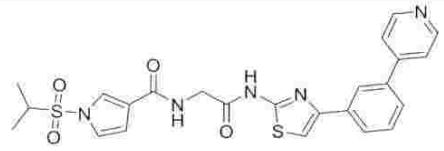
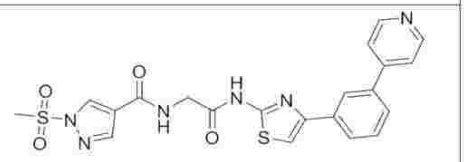
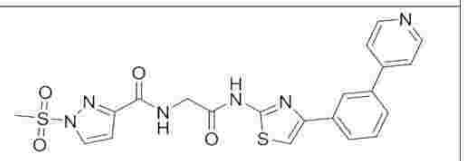
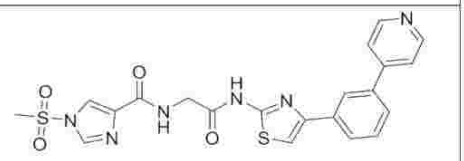
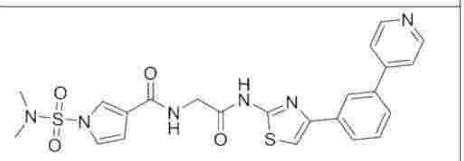
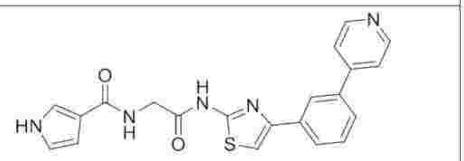
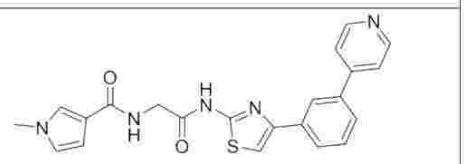
【化２２－２】

#	化合物
18	
19	
20	
21	
22	
23	
24	

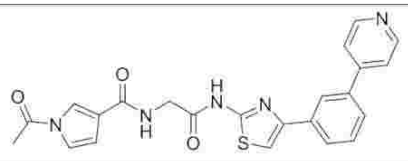
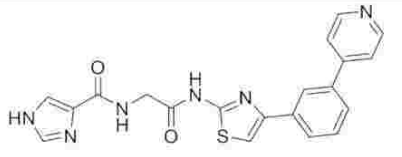
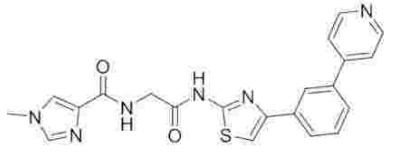
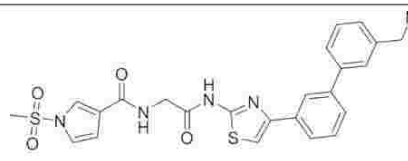
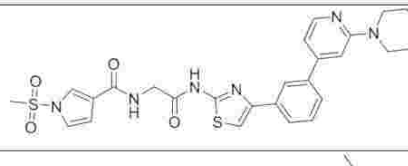
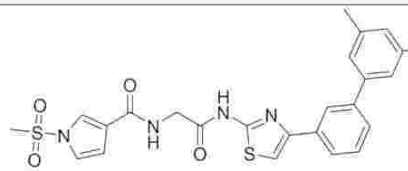
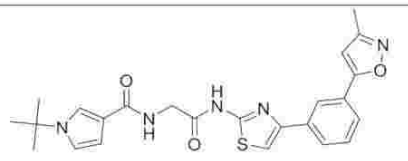
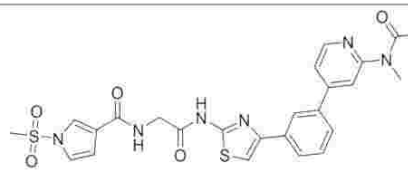
#	化合物
25	
26	
27	
28	
29	
30	

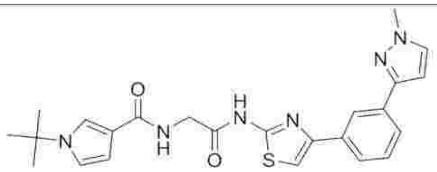
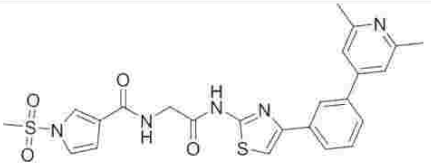
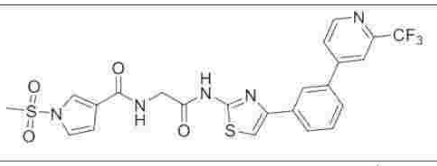
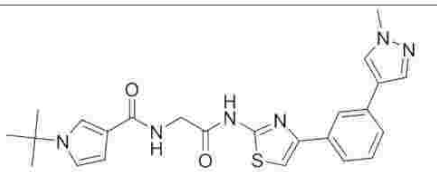
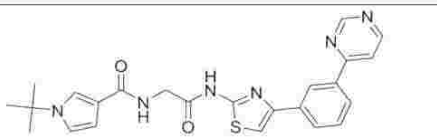
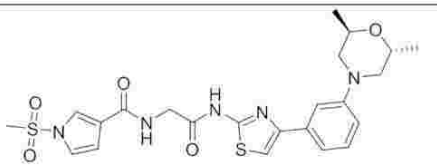
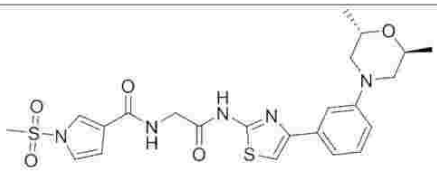
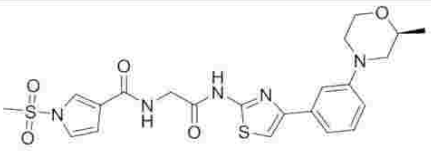
【化２２－３】

#	化合物
33	
34	
35	
36	
37	
38	
39	
40	
41	

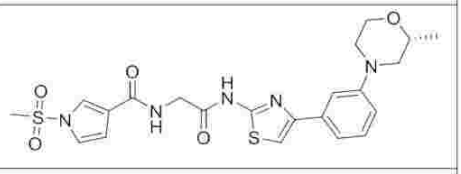
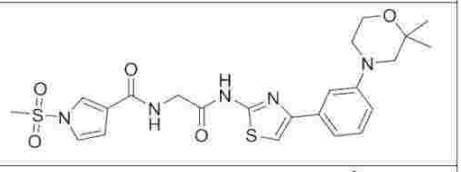
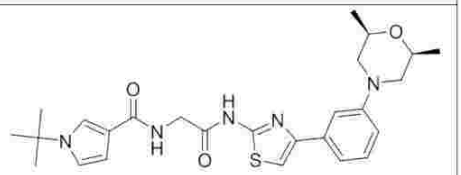
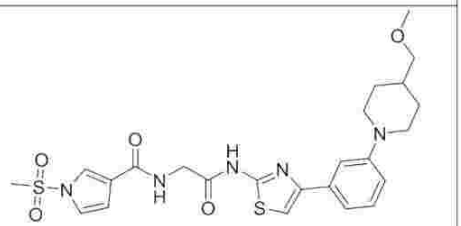
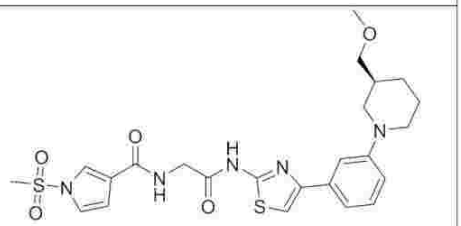
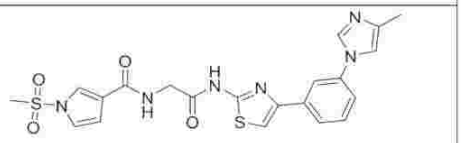
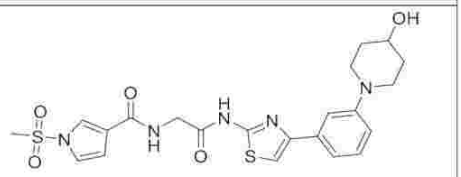
#	化合物
42	
43	
44	
45	
46	
47	
48	
49	

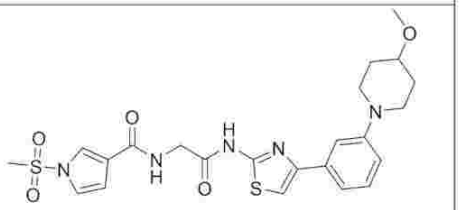
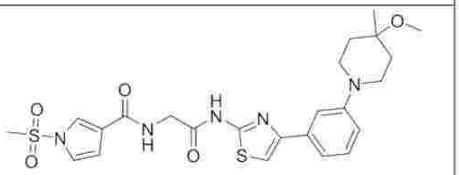
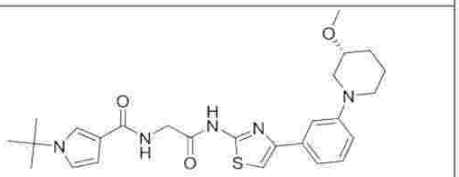
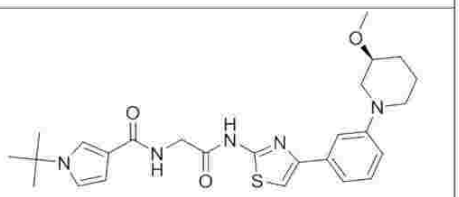
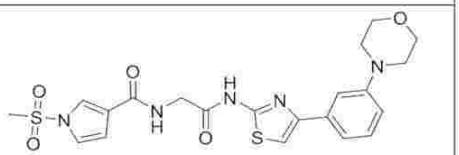
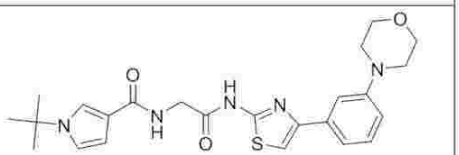
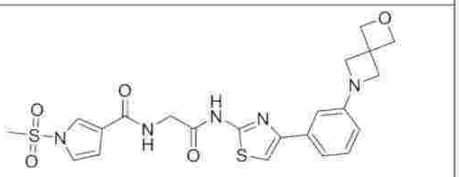
【化２２－４】

#	化合物
50	
51	
52	
53	
54	
55	
56	
57	

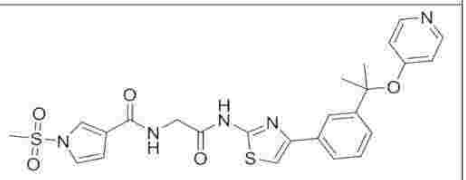
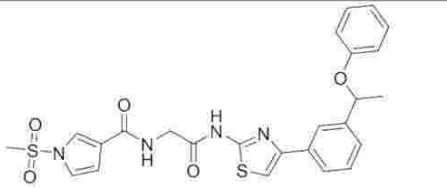
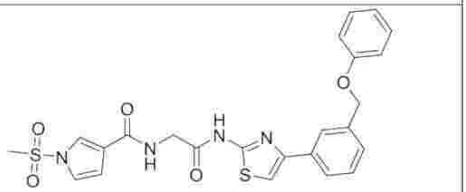
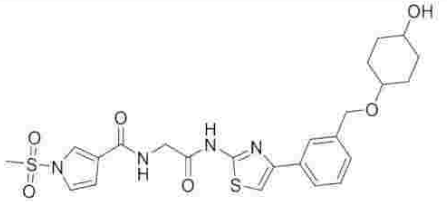
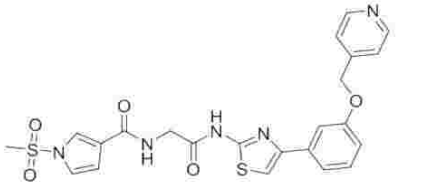
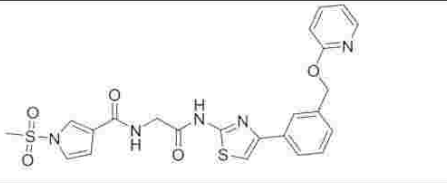
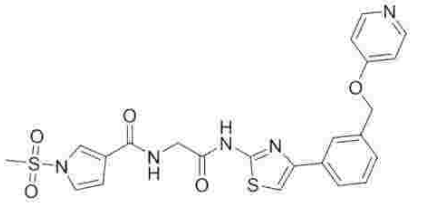
#	化合物
58	
81	
82	
83	
84	
85	
86	
87	

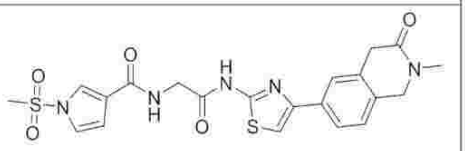
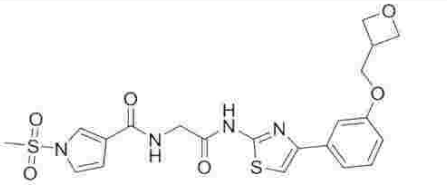
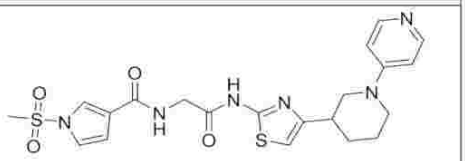
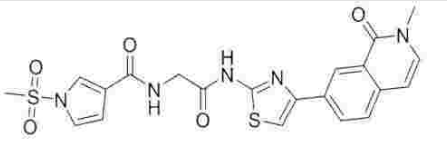
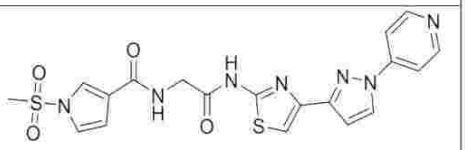
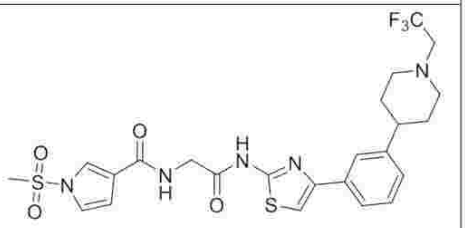
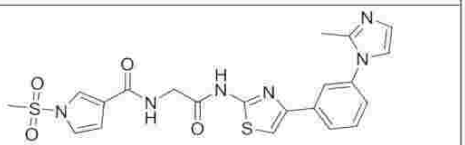
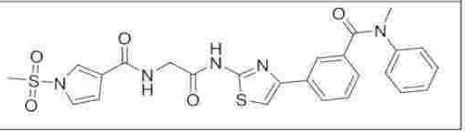
【化２２－５】

#	化合物
88	
89	
90	
91	
92	
93	
94	

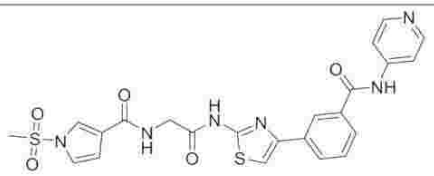
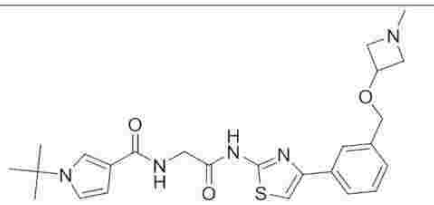
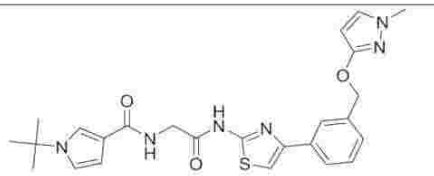
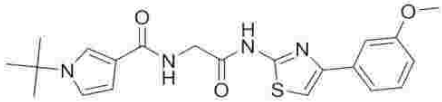
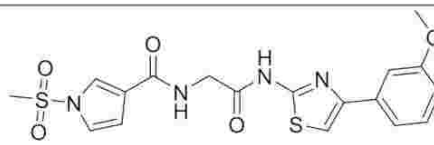
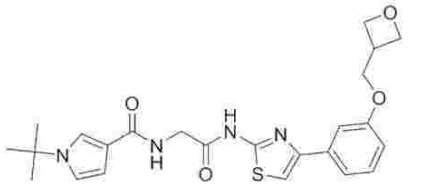
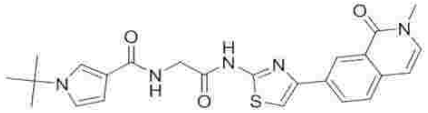
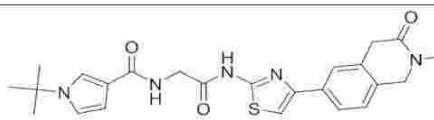
#	化合物
95	
96	
97	
98	
99	
100	
101	

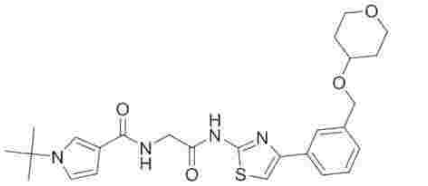
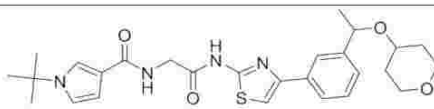
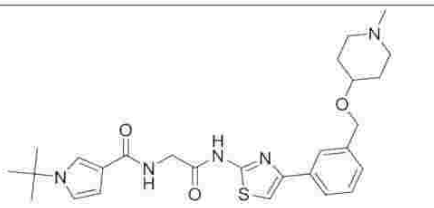
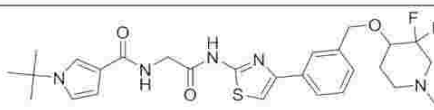
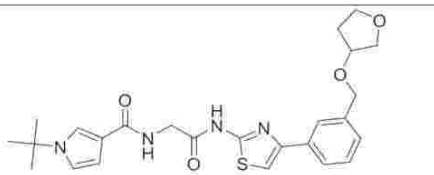
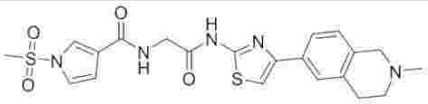
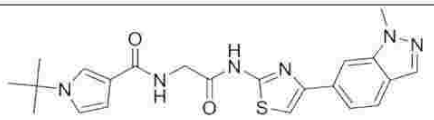
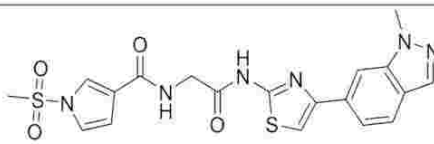
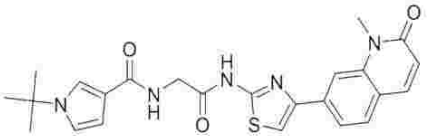
【化２２－６】

#	化合物
102	
103	
104	
105	
106	
107	
108	

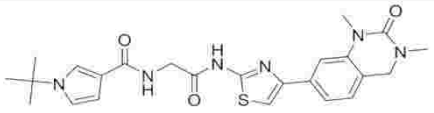
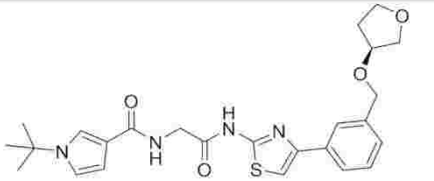
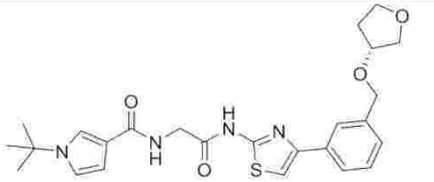
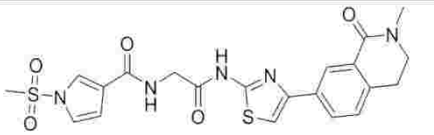
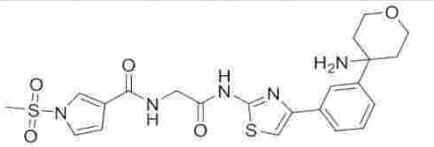
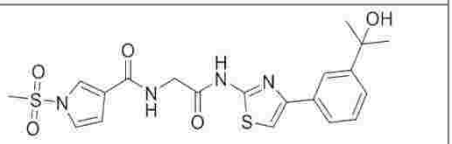
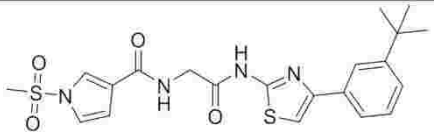
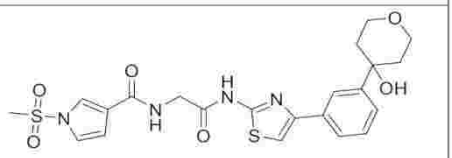
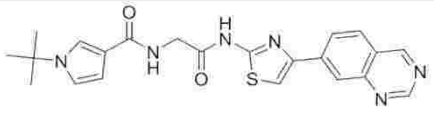
#	化合物
109	
110	
111	
112	
113	
114	
115	
116	

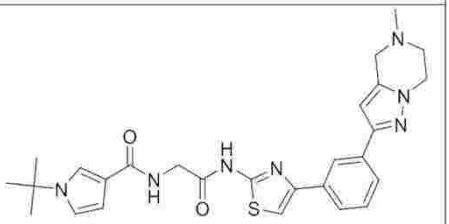
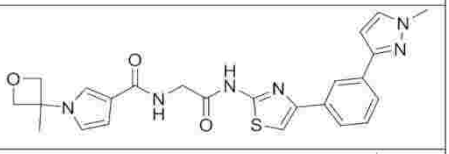
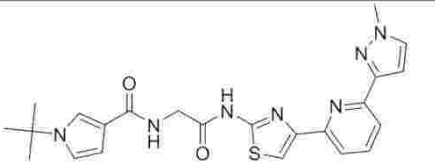
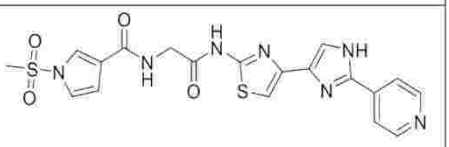
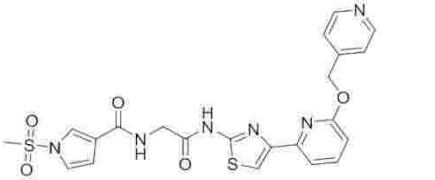
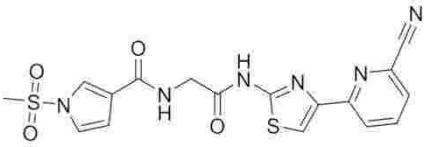
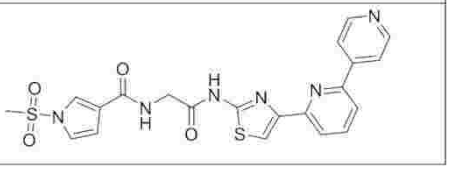
【化２２－７】

#	化合物
117	
118	
119	
120	
121	
122	
123	
124	

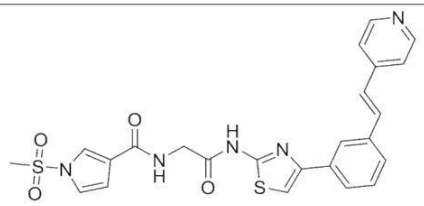
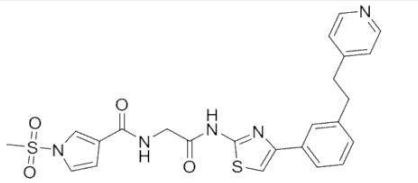
#	化合物
125	
126	
127	
128	
129	
130	
131	
132	
133	

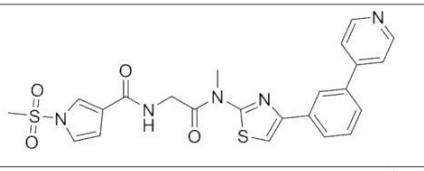
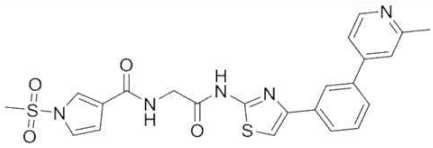
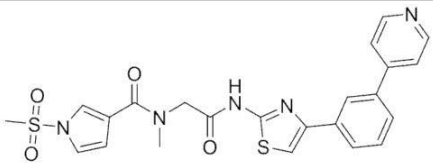
【化２２－８】

#	化合物
134	
135	
136	
137	
138	
139	
140	
141	
142	

#	化合物
143	
144	
145	
146	
147	
148	
149	

【化２２－９】

#	化合物
150	
151	

#	化合物
152	
154	
155	

のいずれか１つの構造を有する、請求項１～５５のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項５７】

請求項１～５６のいずれか１項に記載の化合物及び薬学的に許容可能な賦形剤を含む薬学的組成物。

【請求項５８】

細胞におけるＢＡＦ複合体の活性を低下させるための、有効量の請求項１～５６のいずれか１項に記載の化合物を含む薬学的組成物、または請求項５７に記載の薬学的組成物。

【請求項５９】

前記ＢＡＦ複合体は、がん細胞にある、請求項５８に記載の薬学的組成物。

【請求項６０】

ＢＡＦ複合体関連障害の処置を、該処置を必要とする対象において行うための、有効量の請求項１～５６のいずれか１項に記載の化合物を含む薬学的組成物、または請求項５７に記載の薬学的組成物。

【請求項６１】

前記ＢＡＦ複合体関連障害は、がんまたはウイルス感染症である、請求項６０に記載の薬学的組成物。

【請求項６２】

ＢＲＭを阻害する方法のための、有効量の請求項１～５６のいずれか１項に記載の化合物を含む薬学的組成物、または請求項５７に記載の薬学的組成物であって、前記方法が、細胞に前記化合物を接触させることを含む、薬学的組成物。

【請求項６３】

前記細胞は、がん細胞である、請求項６２に記載の薬学的組成物。

【請求項６４】

ＢＲＧ１機能喪失変異に関連する障害の処置を、該処置を必要とする対象において行うための、有効量の請求項１～５６のいずれか１項に記載の化合物を含む薬学的組成物、または請求項５７に記載の薬学的組成物。

【請求項６５】

前記ＢＲＧ１機能喪失変異に関連する障害は、がんである、請求項６４に記載の薬学的組成物。

【請求項６６】

細胞におけるアポトーシスを誘導するための、有効量の請求項１～５６のいずれか１項に記載の化合物を含む薬学的組成物、または請求項５７に記載の薬学的組成物。

【請求項６７】

前記細胞は、がん細胞である、請求項６６に記載の薬学的組成物。
【請求項６８】
がんの処置を、該処置を必要とする対象において行うための、有効量の請求項１～５６のいずれか１項に記載の化合物を含む薬学的組成物、または請求項５７に記載の薬学的組成物。
【請求項６９】
前記がんは、非小細胞肺癌、大腸癌、膀胱癌、原発不明のがん、神経膠腫、乳癌、黒色腫、非黒色腫皮膚癌、子宮内膜癌、食道胃癌、膵臓癌、肝胆道癌、軟部組織肉腫、卵巣癌、頭頸部癌、腎細胞癌、骨癌、非ホジキンリンパ腫、小細胞肺癌、前立腺癌、胎児性腫瘍、胚細胞腫瘍、子宮頸癌、甲状腺癌、唾液腺癌、消化管神経内分泌腫瘍、子宮肉腫、消化管間質腫瘍、ＣＮＳ癌、胸腺腫瘍、副腎皮質癌、虫垂癌、小腸癌、または陰茎癌である、請求項５９、６１、６３、６５、及び６７のいずれか１項に記載の薬学的組成物。
【請求項７０】
前記がんは、非小細胞肺癌、大腸癌、膀胱癌、原発不明のがん、神経膠腫、乳癌、黒色腫、非黒色腫皮膚癌、子宮内膜癌、または陰茎癌である、請求項５９、６１、６３、６５、及び６７のいずれか１項に記載の薬学的組成物。
【請求項７１】
前記がんは、非小細胞肺癌である、請求項５９、６１、６３、６５、及び６７のいずれか１項に記載の薬学的組成物。
【請求項７２】
前記がんは、軟部組織肉腫である、請求項５９、６１、６３、６５、及び６７のいずれか１項に記載の薬学的組成物。
【請求項７３】
ウイルス感染症の処置を、該処置を必要とする対象において行うための、有効量の請求項１～５６のいずれか１項に記載の化合物を含む薬学的組成物、または請求項５７に記載の薬学的組成物。
【請求項７４】
前記ウイルス感染症は、Ｒｅｔｒｏｖｉｒｉｄａｅ科、Ｈｅｐａｄｎａｖｉｒｉｄａｅ科、Ｆｌａｖｉｖｉｒｉｄａｅ科、Ａｄｅｎｏｖｉｒｉｄａｅ科、Ｈｅｒｐｅｓｖｉｒｉｄａｅ科、Ｐａｐｉｌｌｏｍａｖｉｒｉｄａｅ科、Ｐａｒｖｏｖｉｒｉｄａｅ科、Ｐｏｌｙｏｍａｖｉｒｉｄａｅ科、Ｐａｒａｍｙｘｏｖｉｒｉｄａｅ科、またはＴｏｇａｖｉｒｉｄａｅ科のウイルスでの感染症である、請求項７３に記載の薬学的組成物。
【請求項７５】
黒色腫、前立腺癌、乳癌、骨癌、腎細胞癌、または血液癌の処置を、該処置を必要とする対象において行うための、有効量の請求項１～５６のいずれか１項に記載の化合物を含む薬学的組成物、または請求項５７に記載の薬学的組成物。
【請求項７６】
黒色腫、前立腺癌、乳癌、骨癌、腎細胞癌、または血液癌の腫瘍成長の減少を、該減少を必要とする対象において行うための、有効量の請求項１～５６のいずれか１項に記載の化合物を含む薬学的組成物、または請求項５７に記載の薬学的組成物。
【請求項７７】
対象における黒色腫、前立腺癌、乳癌、骨癌、腎細胞癌、または血液癌の転移性進行を抑制するための、有効量の請求項１～５６のいずれか１項に記載の化合物を含む薬学的組成物、または請求項５７に記載の薬学的組成物。
【請求項７８】
対象における黒色腫、前立腺癌、乳癌、骨癌、腎細胞癌、または血液癌の転移性コロニー形成を抑制するための、有効量の請求項１～５６のいずれか１項に記載の化合物を含む薬学的組成物、または請求項５７に記載の薬学的組成物。
【請求項７９】
黒色腫、前立腺癌、乳癌、骨癌、腎細胞癌、または血液癌細胞におけるＢＲＧ１及び／

またはＢＲＭのレベル及び／または活性を減少させるための、有効量の請求項１～５６のいずれか１項に記載の化合物を含む薬学的組成物、または請求項５７に記載の薬学的組成物。

【請求項８０】

前記細胞は、対象におけるものである、請求項７９に記載の薬学的組成物。

【請求項８１】

前記黒色腫、前立腺癌、乳癌、骨癌、腎細胞癌、または血液癌は、転移性である、請求項７５～８０のいずれか１項に記載の薬学的組成物。

【請求項８２】

抗がん療法が前記対象にさらに実施される、請求項７５～７８及び８０～８１のいずれか１項に記載の薬学的組成物。

【請求項８３】

前記抗がん療法は、化学療法剤または細胞毒性剤の投与、免疫療法、手術、放射線療法、温熱療法、または光凝固術である、請求項８２に記載の薬学的組成物。

【請求項８４】

前記抗がん療法は、手術である、請求項８２に記載の薬学的組成物。

【請求項８５】

前記抗がん療法は、化学療法剤または細胞毒性剤の投与である、請求項８２に記載の薬学的組成物。

【請求項８６】

前記化学療法剤または細胞毒性剤は、代謝拮抗剤、有糸分裂阻害剤、抗腫瘍抗生物質、アスパラギン特異的酵素、ビスホスホネート、抗新生物剤、アルキル化剤、ＤＮＡ修復酵素阻害剤、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤、コルチコステロイド、脱メチル化剤、免疫調節剤、ヤヌス関連キナーゼ阻害剤、ホスフィノシチド３－キナーゼ阻害剤、プロテアソーム阻害剤、またはチロシンキナーゼ阻害剤である、請求項８５に記載の薬学的組成物。

【請求項８７】

前記化学療法剤または細胞毒性剤は、ダカルバジン、テモゾロミド、シスプラチン、トレオスルファン、フォテムスチン、ＩＭＣｇｐ１５０、ＣＴＬＡ－４阻害剤、ＰＤ－１阻害剤、ＰＤ－Ｌ１阻害剤、マイトジェン活性化プロテインキナーゼ阻害剤、及び／またはプロテインキナーゼＣ阻害剤である、請求項８５または８６に記載の薬学的組成物。

【請求項８８】

前記抗がん療法及び前記薬学的組成物は、互いに２８日以内に、各々が一緒に前記対象を処置するのに有効な量で投与または実施される、請求項８２～８７のいずれか１項に記載の薬学的組成物。

【請求項８９】

前記対象またはがんは、ＢＲＧ１機能喪失変異を有する、及び／または有するものとして特定されている、請求項７５～８８のいずれか１項に記載の薬学的組成物。

【請求項９０】

前記対象またはがんは、ＢＲＭ機能喪失変異を有する、及び／または有するものとして特定されている、請求項７５～８８のいずれか１項に記載の薬学的組成物。

【請求項９１】

前記黒色腫、前立腺癌、乳癌、骨癌、腎細胞癌、または血液癌は、１つ以上の化学療法剤または細胞毒性剤に反応しなかった、またはその投与後に進行した、請求項７５～９０のいずれか１項に記載の薬学的組成物。

【請求項９２】

前記黒色腫、前立腺癌、乳癌、骨癌、腎細胞癌、または血液癌は、１つ以上の化学療法剤に耐性である、または耐性であると予測されている、請求項７５～９１のいずれか１項に記載の薬学的組成物。

【請求項９３】

前記化学療法剤または細胞毒性剤は、ダカルバジン、テモゾロミド、シスプラチン、ト

レオスルファン、フォテムスチン、ＩＭＣｇｐ１５０、ＣＴＬＡ－４阻害剤、ＰＤ－１阻害剤、ＰＤ－Ｌ１阻害剤、マイトジェン活性化プロテインキナーゼ阻害剤、及び／またはプロテインキナーゼＣ阻害剤である、請求項９１または９２に記載の薬学的組成物。

【請求項９４】

前記黒色腫、前立腺癌、乳癌、骨癌、腎細胞癌、または血液癌は、黒色腫である、請求項７５～９３のいずれか１項に記載の薬学的組成物。

【請求項９５】

前記黒色腫は、ブドウ膜黒色腫である、請求項９４に記載の薬学的組成物。

【請求項９６】

前記黒色腫は、粘膜黒色腫である、請求項９４に記載の薬学的組成物。

【請求項９７】

前記黒色腫は、皮膚黒色腫である、請求項９４に記載の薬学的組成物。

【請求項９８】

前記黒色腫、前立腺癌、乳癌、骨癌、腎細胞癌、または血液癌は、血液癌である、請求項７５～９３のいずれか１項に記載の薬学的組成物。

【請求項９９】

前記血液癌は、多発性骨髄腫、大細胞リンパ腫、急性Ｔ細胞白血病、急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、免疫グロブリンＡラムダ骨髄腫、びまん性混合型組織球性及びリンパ球性リンパ腫、Ｂ細胞リンパ腫、急性リンパ芽球性白血病、びまん性大細胞リンパ腫、または非ホジキンリンパ腫である、請求項９８に記載の薬学的組成物。

【請求項１００】

前記黒色腫、前立腺癌、乳癌、骨癌、腎細胞癌、または血液癌は、前立腺癌である、請求項７５～９３のいずれか１項に記載の薬学的組成物。

【請求項１０１】

前記黒色腫、前立腺癌、乳癌、骨癌、腎細胞癌、または血液癌は、乳癌である、請求項７５～９３のいずれか１項に記載の薬学的組成物。

【請求項１０２】

前記乳癌は、ＥＲ陽性乳癌、ＥＲ陰性乳癌、トリプルポジティブ乳癌、またはトリプルネガティブ乳癌である、請求項１０１に記載の薬学的組成物。

【請求項１０３】

前記黒色腫、前立腺癌、乳癌、骨癌、腎細胞癌、または血液癌は、骨癌である、請求項７５～９３のいずれか１項に記載の薬学的組成物。

【請求項１０４】

前記骨癌は、ユーイング肉腫である、請求項１０３に記載の薬学的組成物。

【請求項１０５】

前記黒色腫、前立腺癌、乳癌、骨癌、腎細胞癌、または血液癌は、腎細胞癌である、請求項７５～９３のいずれか１項に記載の薬学的組成物。

【請求項１０６】

前記腎細胞癌は、小眼球症転写因子（ＭＩＴＦ）ファミリー転座腎細胞癌である、請求項１０５に記載の薬学的組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、ＢＲＧ１またはＢＲＭ関連因子（ＢＡＦ）複合体を調節するのに有用な化合物に関する。特に、本発明は、ＢＡＦ複合体機能に関連する障害の処置に有用な化合物に関する。

【背景技術】

【０００２】

クロマチン調節は遺伝子発現に不可欠であり、ＡＴＰ依存性クロマチンリモデリングは、そのような遺伝子発現が生じるメカニズムである。ＢＡＦ複合体としても知られている

ヒトスイッチ／スクロース非発酵性（ＳＷＩ／ＳＮＦ）クロマチンリモデリング複合体は、ＢＲＧ１（Ｂｒａｈｍａ関連遺伝子－１）及びＢＲＭ（Ｂｒａｈｍａ）として知られている２つのＳＷＩ２様ＡＴＰアーゼを有する。ＡＴＰ依存性クロマチンリモデリング因子ＳＭＡＲＣＡ４としても知られている転写活性化因子ＢＲＧ１は、１９番染色体上のＳＭＡＲＣＡ４遺伝子によってコードされる。ＢＲＧ１は、いくつかのがん腫瘍において過剰発現し、がん細胞増殖に必要とされる。可能性のあるグローバル転写活性化因子ＳＮＦ２Ｌ２及び／またはＡＴＰ依存性クロマチンリモデリング因子ＳＭＡＲＣＡ２としても知られているＢＲＭは、９番染色体上のＳＭＡＲＣＡ２遺伝子によってコードされ、ＢＲＧ１機能喪失変異を特徴とする細胞における腫瘍細胞成長に必須であることが示されている。ＢＲＧ及び／またはＢＲＭの失活は、細胞周期停止及び腫瘍抑制を含む、細胞における下流作用をもたらす。

【発明の概要】

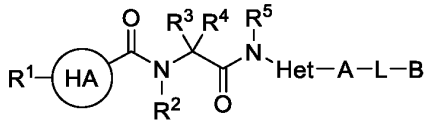
【０００３】

本発明は、ＢＡＦ複合体を調節するのに有用な化合物を特徴とする。いくつかの実施形態では、化合物は、ＢＡＦ複合体における変化に関連する障害、例えば、ＢＲＧ１及びＢＲＭタンパク質の一方または両方における変化に関連する障害の処置に有用である。本発明の化合物は、単独でまたは他の薬学的活性剤と組み合わせて、そのような障害を処置するために使用され得る。

【０００４】

一態様では、本発明は、構造：

【化１】



式Ａ

（式中、R^1は、非存在、Ｈ、任意に置換されたC_1－C_6アシル、任意に置換されたC_1－C_6アルキル、任意に置換されたC_3－C_8シクロアルキル、任意に置換されたC_1－C_6ヘテロアルキル、任意に置換されたC_2－C_9ヘテロシクリル、または－SO_2R^6であり、

【化２】



は、５または６員ヘテロアリーレンであり、

R^2及びR^5の各々は、独立して、Ｈまたは任意に置換されたC_1－C_6アルキルであり、

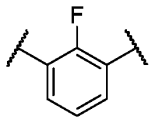
R^3は、Ｈまたは任意に置換されたC_1－C_6アルキルであり、R^4は、Ｈ、任意に置換されたC_1－C_6アルキル、または任意に置換されたC_1－C_6ヘテロアルキルであり、またはR^3及びR^4は、各々が結合した炭素原子と一緒に、任意に置換されたC_3－C_6シクロアルキルを形成し、

R^6は、任意に置換されたC_1－C_6アルキルまたは－NR^7R^8であり、

R^7及びR^8は、独立して、任意に置換されたC_1－C_6アルキルであり、

Ｈｅｔは、任意に置換された５員ヘテロアリーレン、任意に置換された６員ヘテロアリーレン、または

【化３】



であり、

Ａは、任意に置換されたＣ$_6$－Ｃ$_{10}$アリーレン、任意に置換されたＣ$_2$－Ｃ$_9$ヘテロシクリレン、または任意に置換されたＣ$_2$－Ｃ$_9$ヘテロアリーレンであり、

Ｌは、非存在、－Ｏ－、任意に置換されたＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン、任意に置換されたＣ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロアルキレン、任意に置換されたＣ$_2$－Ｃ$_6$アルケニレン、任意に置換されたＣ$_2$－Ｃ$_6$ヘテロアルケニレン、任意に置換されたＣ$_2$－Ｃ$_6$アルキニレン、任意に置換されたＣ$_2$－Ｃ$_6$ヘテロアルキニレン、任意に置換されたＣ$_2$－Ｃ$_9$ヘテロシクリレン、任意に置換されたＣ$_2$－Ｃ$_9$ヘテロシクリルＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン、任意に置換されたＣ$_2$－Ｃ$_9$ヘテロアリーレン、または任意に置換されたＣ$_2$－Ｃ$_9$ヘテロアリールＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキレンであり、

Ｂは、Ｈ、ハロゲン、シアノ、任意に置換されたＣ$_6$－Ｃ$_{10}$アリール、任意に置換されたＣ$_3$－Ｃ$_{10}$シクロアルキル、任意に置換されたＣ$_2$－Ｃ$_9$ヘテロシクリル、または任意に置換されたＣ$_2$－Ｃ$_9$ヘテロアリールである）を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を特徴とする。

【０００５】

いくつかの実施形態では、

【化４】



は、６員ヘテロアリーレンである。いくつかの実施形態では、

【化５】



は、５員ヘテロアリーレンである。

【０００６】

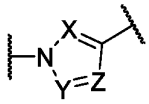
いくつかの実施形態では、

【化６】



は、

【化７】

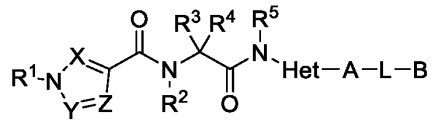


（式中、Ｘ、Ｙ、及びＺの各々は、独立して、ＮまたはＣＨである）である。

【０００７】

いくつかの実施形態では、式Ａの化合物は、式Ｉの構造：

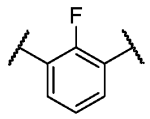
【化８】



式Ｉ

（式中、Ｘ、Ｙ、及びＺの各々は、独立して、ＮまたはＣＨであり、
Ｒ^{1}は、Ｈ、任意に置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アシル、任意に置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、任意に置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、任意に置換されたＣ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキル、任意に置換されたＣ$_{2}$－Ｃ$_{9}$ヘテロシクリル、または－ＳＯ$_{2}$Ｒ^{6}であり、
Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、及びＲ^{5}の各々は、独立して、Ｈまたは任意に置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルであり、
Ｒ^{4}は、Ｈ、任意に置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、または任意に置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヘテロアルキルであり、
Ｒ^{6}は、任意に置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルまたは－ＮＲ^{7}Ｒ^{8}であり、
Ｒ^{7}及びＲ^{8}の各々は、独立して、任意に置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルであり、
Ｈｅｔは、任意に置換された５員ヘテロアリーレン、任意に置換された６員ヘテロアリーレン、または

【化９】



であり、
Ａは、任意に置換されたＣ$_{6}$－Ｃ$_{10}$アリーレン、任意に置換されたＣ$_{2}$－Ｃ$_{9}$ヘテロシクリレン、または任意に置換されたＣ$_{2}$－Ｃ$_{9}$ヘテロアリーレンであり、
Ｌは、非存在、－Ｏ－、任意に置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン、任意に置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヘテロアルキレン、任意に置換されたＣ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニレン、任意に置換されたＣ$_{2}$－Ｃ$_{6}$ヘテロアルケニレン、任意に置換されたＣ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニレン、任意に置換されたＣ$_{2}$－Ｃ$_{6}$ヘテロアルキニレン、任意に置換されたＣ$_{2}$－Ｃ$_{9}$ヘテロシクリレン、任意に置換されたＣ$_{2}$－Ｃ$_{9}$ヘテロシクリルＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン、任意に置換されたＣ$_{2}$－Ｃ$_{9}$ヘテロアリーレン、または任意に置換されたＣ$_{2}$－Ｃ$_{9}$ヘテロアリールＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレンであり、
Ｂは、Ｈ、ハロゲン、シアノ、任意に置換されたＣ$_{6}$－Ｃ$_{10}$アリール、任意に置換されたＣ$_{3}$－Ｃ$_{10}$シクロアルキル、任意に置換されたＣ$_{2}$－Ｃ$_{9}$ヘテロシクリル、または任意に置換されたＣ$_{2}$－Ｃ$_{9}$ヘテロアリールである）、またはその薬学的に許容可能な塩を有する。

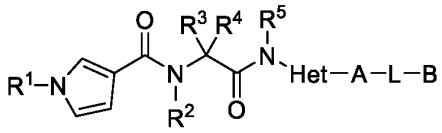
【０００８】

いくつかの実施形態では、Ｘ、Ｙ、及びＺは、ＣＨである；Ｘは、Ｎであり、Ｙ及びＺは、ＣＨである；Ｚは、Ｎであり、Ｘ及びＹは、ＣＨである；Ｙは、Ｎである、Ｘ及びＺは、ＣＨである；Ｘは、ＣＨであり、Ｙ及びＺは、Ｎであり；Ｚは、ＣＨであり、Ｘ及びｙは、Ｎである；Ｙは、ＣＨであり、Ｘ及びＺは、Ｎである；またはＸ、Ｙ、及びＺは、Ｎである。

【０００９】

いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物は、式Ｉａの構造：

【化１０】



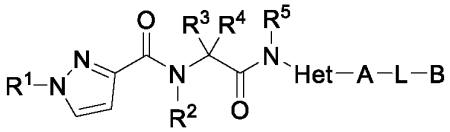
式Ｉａ

またはその薬学的に許容可能な塩を有する。

【００１０】

いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物は、式Ｉｂの構造：

【化１１】



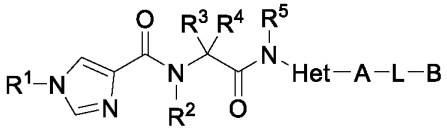
式Ｉｂ

またはその薬学的に許容可能な塩を有する。

【００１１】

いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物は、式Ｉｃの構造：

【化１２】



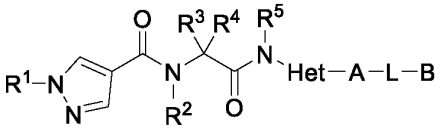
式Ｉｃ

またはその薬学的に許容可能な塩を有する。

【００１２】

いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物は、式Ｉｄの構造：

【化１３】



式Ｉｄ

またはその薬学的に許容可能な塩を有する。

【００１３】

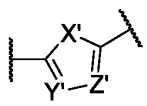
いくつかの実施形態では、

【化１４】



は、

【化１５】

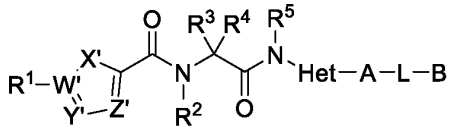


（式中、Ｘ’は、ＯまたはＳであり、Ｙ’は、ＮまたはＣＨであり、Ｚ’は、ＮまたはＣＨである）である。

【００１４】

いくつかの実施形態では、式Ａの化合物は、式ＩＩの構造：

【化１６】



式ＩＩ

（式中、

Ｗ’は、ＣまたはＮであり、

Ｘ’は、Ｏ、Ｓ、またはＮ－ＣＨ$_3$であり、

Ｙ’は、ＮまたはＣＨであり、

Ｚ’は、ＮまたはＣＨであり、

Ｒ^{1}は、非存在、Ｈ、任意に置換されたＣ$_1$－Ｃ$_6$アシル、任意に置換されたＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、任意に置換されたＣ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロアルキル、任意に置換されたＣ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキル、任意に置換されたＣ$_2$－Ｃ$_9$ヘテロシクリル、または－ＳＯ$_2$Ｒ^{6}であり、

Ｒ^2、Ｒ^3、及びＲ^{5}の各々は、独立して、Ｈまたは任意に置換されたＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルであり、

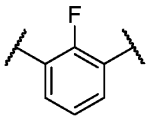
Ｒ^{4}は、Ｈ、任意に置換されたＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、または任意に置換されたＣ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロアルキルであり、

Ｒ^{6}は、任意に置換されたＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルまたは－ＮＲ^{7}Ｒ^{8}であり、

Ｒ^{7}及びＲ^{8}の各々は、独立して、任意に置換されたＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルであり、

Ｈｅｔは、任意に置換された５員ヘテロアリーレン、任意に置換された６員ヘテロアリーレン、または

【化１７】



であり、

Ａは、任意に置換されたＣ$_6$－Ｃ$_{10}$アリーレン、任意に置換されたＣ$_2$－Ｃ$_9$ヘテロシクリレン、または任意に置換されたＣ$_2$－Ｃ$_9$ヘテロアリーレンであり、

Ｌは、非存在、－Ｏ－、任意に置換されたＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン、任意に置換されたＣ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロアルキレン、任意に置換されたＣ$_1$－Ｃ$_6$アルケニレン、任意に置換されたＣ$_2$－Ｃ$_6$ヘテロアルケニレン、任意に置換されたＣ$_2$－Ｃ$_6$アルキニレン、任意に置換されたＣ$_2$－Ｃ$_6$ヘテロアルキニレン、任意に置換されたＣ$_2$－Ｃ$_9$ヘテロシクリレン、任意に置換されたＣ$_2$－Ｃ$_9$ヘテロシクリルＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン、任意に置換されたＣ$_2$－Ｃ$_9$ヘテロアリーレン、または任意に置換されたＣ$_2$－Ｃ$_9$ヘテロアリールＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキレンであり、

Ｂは、Ｈ、ハロゲン、シアノ、任意に置換されたＣ$_6$－Ｃ$_{10}$アリール、任意に置換されたＣ$_3$－Ｃ$_{10}$シクロアルキル、任意に置換されたＣ$_2$－Ｃ$_9$ヘテロシクリル、または任意に置換されたＣ$_2$－Ｃ$_9$ヘテロアリールである）

またはその薬学的に許容可能な塩を有する。

【００１５】

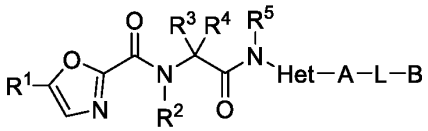
いくつかの実施形態では、Ｘ’はＯであり、Ｙ’はＣＨであり、Ｚ’はＮである；Ｘ’はＳであり、Ｙ’はＣＨであり、Ｚ’はＮである；Ｘ’はＯであり、Ｙ’はＮであり、Ｚ’はＣＨである；Ｘ’はＳであり、Ｙ’はＮであり、Ｚ’はＣＨである；Ｘ’はＯであり、Ｙ’はＮであり、

Ｚ’はＮである；またはＸ’はＳであり、Ｙ’はＮであり、Ｚ’はＮである。

【００１６】

いくつかの実施形態では、式ＩＩの化合物は、式ＩＩａの構造：

【化１８】



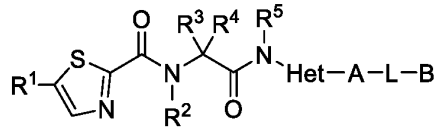
式ＩＩａ

またはその薬学的に許容可能な塩を有する。

【００１７】

いくつかの実施形態では、式ＩＩの化合物は、式ＩＩｂの構造：

【化１９】



式ＩＩｂ

またはその薬学的に許容可能な塩を有する。

【００１８】

いくつかの実施形態では、R^2は、Ｈである。

【００１９】

いくつかの実施形態では、R^5は、Ｈである。他の実施形態では、R^5は、任意に置換されたC_1－C_6アルキル、例えば、メチルである。

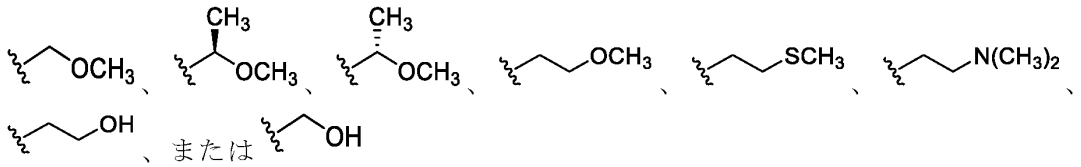
【００２０】

いくつかの実施形態では、R^3は、Ｈである。いくつかの実施形態では、R^3は、任意に置換されたC_1－C_6アルキル、例えば、R^3は、メチルである。

【００２１】

さらなる実施形態では、R^4は、Ｈである。他の実施形態では、R^4は、任意に置換されたC_1－C_6アルキル、例えば、メチル、ｔｅｒｔ－ブチル、イソプロピル、イソブチル、またはｔｅｒｔ－ペンチルである。さらなる実施形態では、R^4は、任意に置換されたC_1－C_6ヘテロアルキル、例えば、

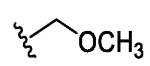
【化２０】



、または

である。いくつかの実施形態では、R^4は、

【化２１】

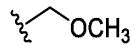


である。

【００２２】

いくつかの実施形態では、R^3は、Ｈであり、R^4は、

【化２２】



である。

【００２３】

いくつかの実施形態では、R^3及びR^4は、各々が結合した炭素原子と一緒に、任意に置換されたC_3-C_6シクロアルキルを形成する。

【００２４】

いくつかの実施形態では、R^3及びR^4は、各々が結合した炭素原子と一緒に、C_3-C_6シクロアルキルを形成する。

【００２５】

いくつかの実施形態では、R^3及びR^4は、各々が結合した炭素原子と一緒に、

【化２３】



を形成する。

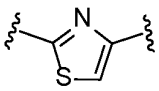
【００２６】

いくつかの実施形態では、Ｈｅｔは、任意に置換された５員ヘテロアリーレンである。

【００２７】

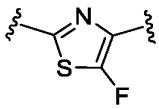
いくつかの実施形態では、Ｈｅｔは、

【化２４】



である。さらなる実施形態では、Ｈｅｔは、

【化２５】



である。

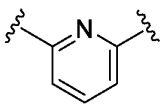
【００２８】

いくつかの実施形態では、Ｈｅｔは、任意に置換された６員ヘテロアリーレンである。

【００２９】

いくつかの実施形態では、Ｈｅｔは、

【化２６】

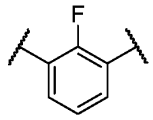


である。

【００３０】

いくつかの実施形態では、Ｈｅｔは、

【化２７】

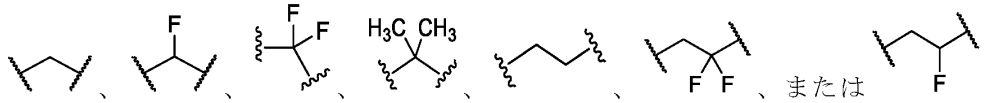


である。

【００３１】

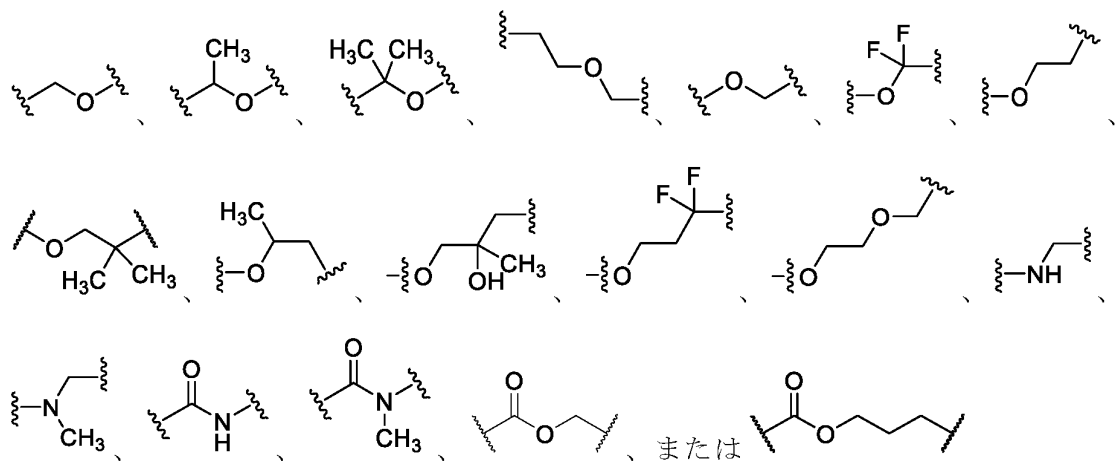
いくつかの実施形態では、Ｌは、非存在である。いくつかの実施形態では、Ｌは、－Ｏ－である。いくつかの実施形態では、Ｌは、任意に置換されたＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン、例えば、Ｌは、

【化２８】



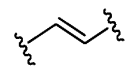
である。さらなる実施形態では、Ｌは、任意に置換されたＣ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロアルキレンであり、例えば、Ｌは、

【化２９】



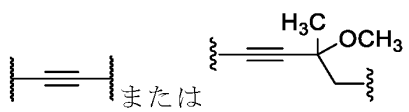
である。いくつかの実施形態では、Ｌは、特定の実施形態では、Ｌは、任意に置換されたＣ$_1$－Ｃ$_6$アルケニレン、例えば、

【化３０】



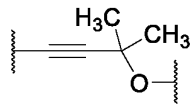
である。さらなる実施形態では、Ｌは、任意に置換されたＣ$_2$－Ｃ$_6$ヘテロアルケニレンである。他の実施形態では、Ｌは、任意に置換されたＣ$_2$－Ｃ$_6$アルキニレンであり、例えば、Ｌは、

【化３１】



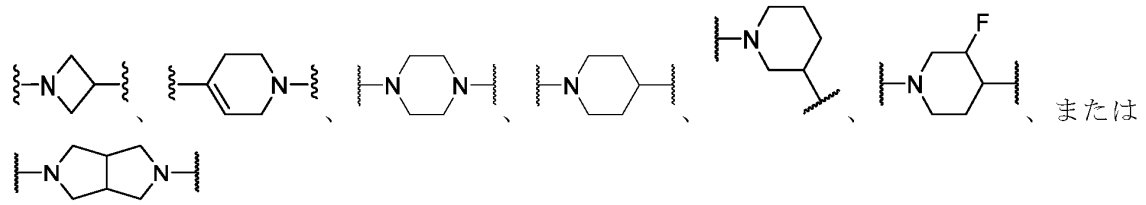
である。なおも他の実施形態では、Ｌは、任意に置換されたＣ$_2$－Ｃ$_6$アルキニレンであり、例えば、Ｌは、

【化３２】



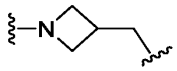
である。いくつかの実施形態では、Ｌは、任意に置換されたＣ２－Ｃ９ヘテロシクリレンであり、例えば、Ｌは、

【化３３】



である。さらなる実施形態では、Ｌは、任意に置換されたＣ２－Ｃ９ヘテロシクリルＣ１－Ｃ６アルキレンであり、例えば、Ｌは、

【化３４】

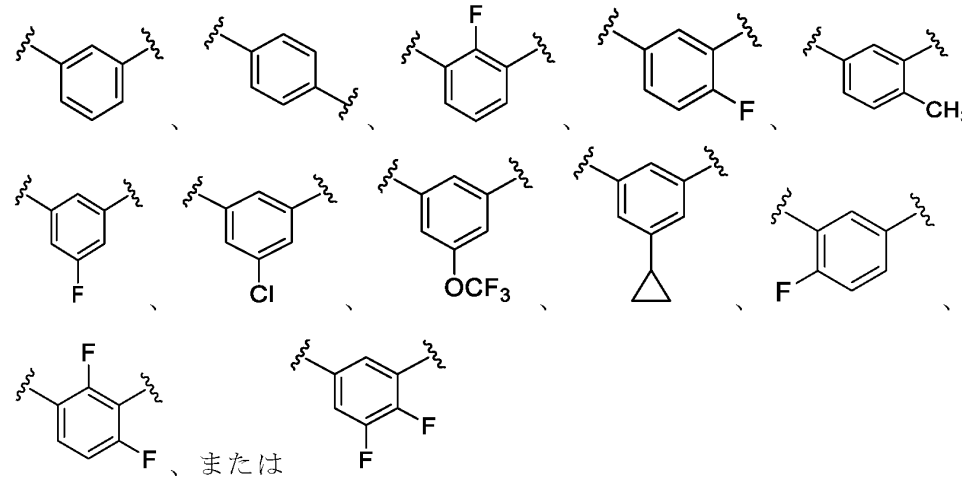


である。他の実施形態では、Ｌは、任意に置換されたＣ２－Ｃ９ヘテロアリーレンである。なおも他の実施形態では、Ｌは、任意に置換されたＣ２－Ｃ９ヘテロアリールＣ１－Ｃ６アルキレンである。

【００３２】

いくつかの実施形態では、Ａは、任意に置換されたＣ６－Ｃ１０アリーレン、例えば、

【化３５】

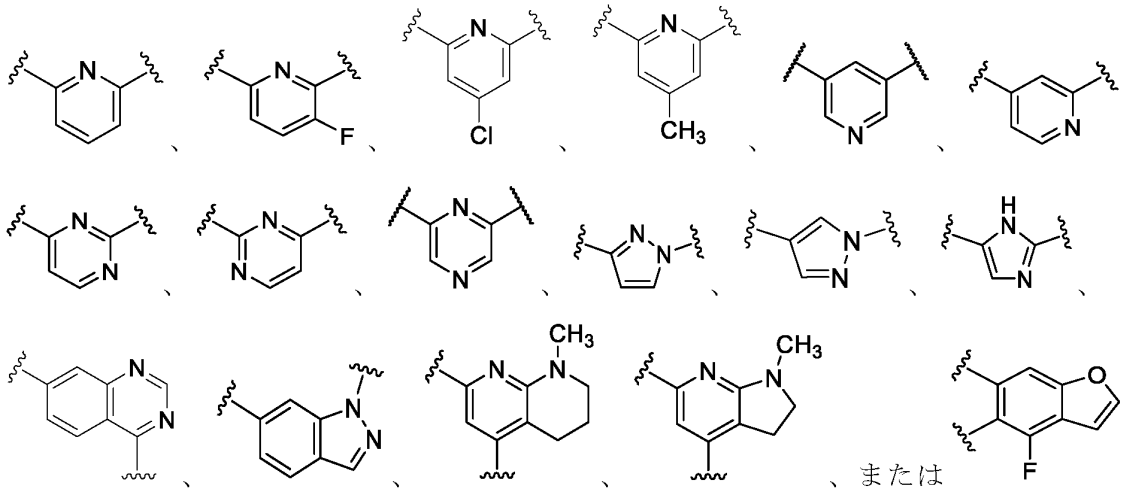


である。

【００３３】

他の実施形態では、Ａは、任意に置換されたＣ２－Ｃ９ヘテロアリーレン、例えば、

【化３６】

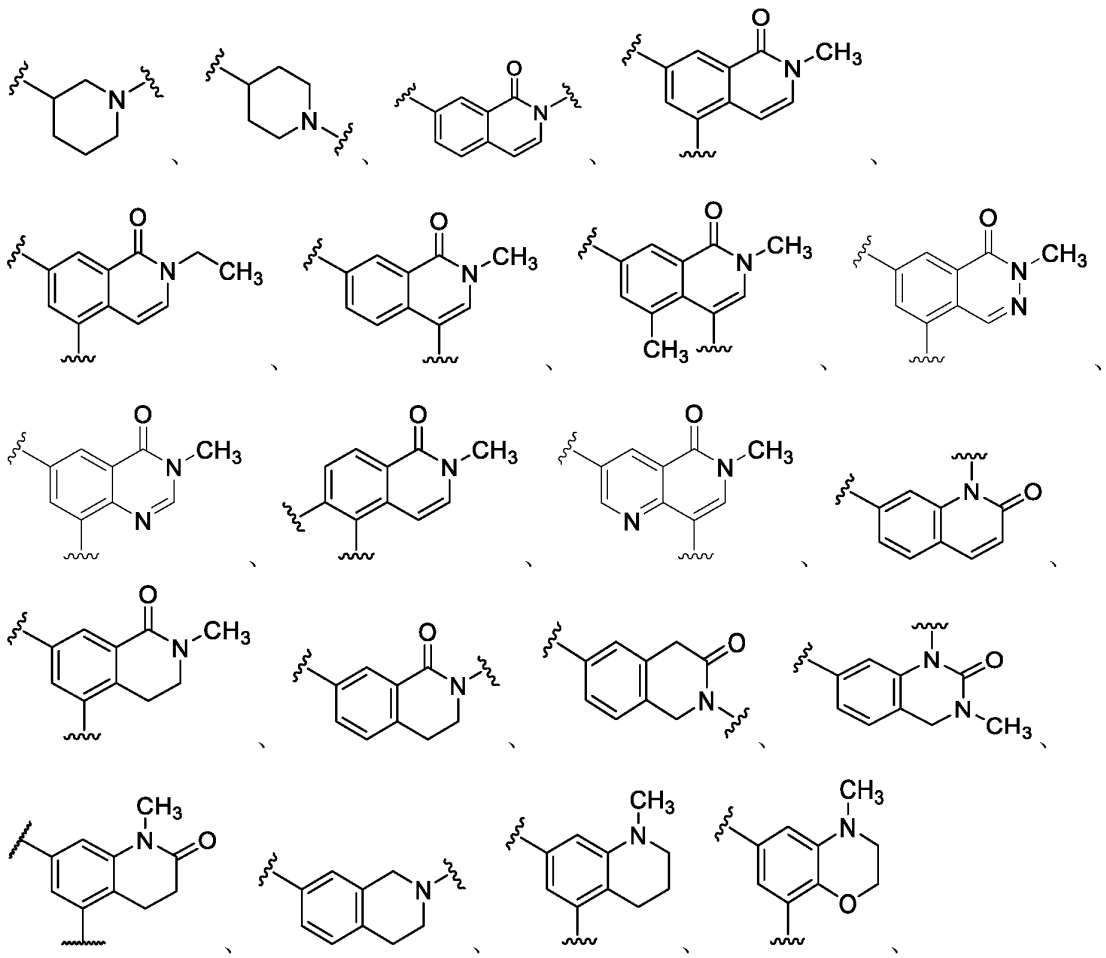


である。

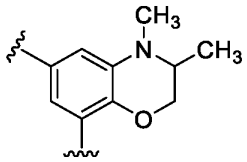
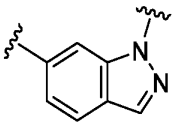
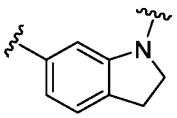
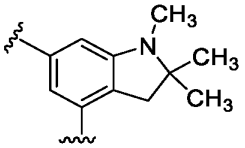
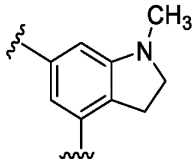
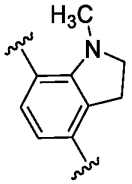
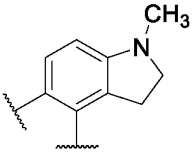
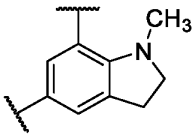
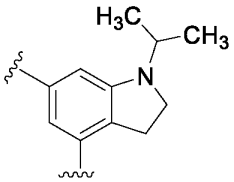
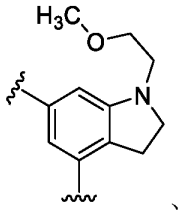
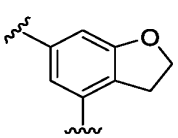
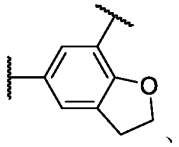
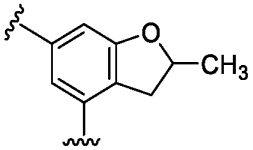
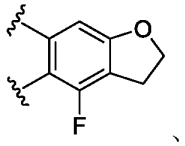
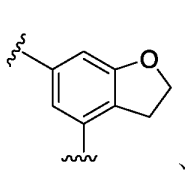
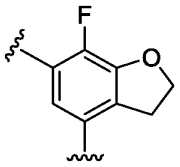
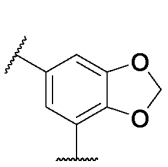
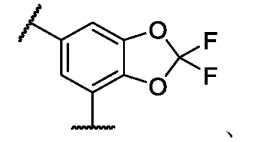
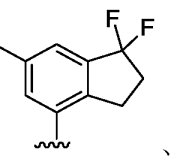
【００３４】

さらなる実施形態では、Ａは、任意に置換されたＣ$_2$－Ｃ$_9$ヘテロシクリレン、例えば、

【化３７－１】



【化３７－２】

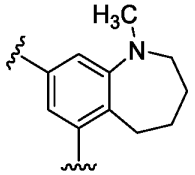
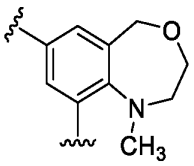

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

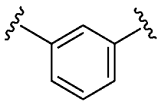
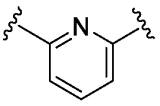
、


、または

である。

【００３５】

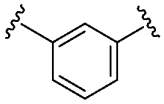
いくつかの実施形態では、Ａは、

【化３８】


または


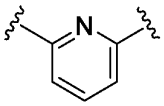
である。いくつかの実施形態では、Ａは、

【化３９】



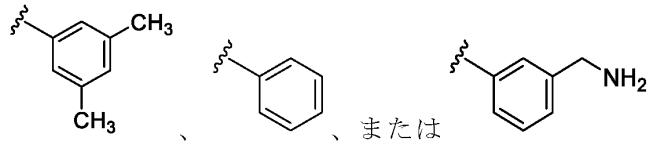
である。いくつかの実施形態では、Ａは、

【化４０】

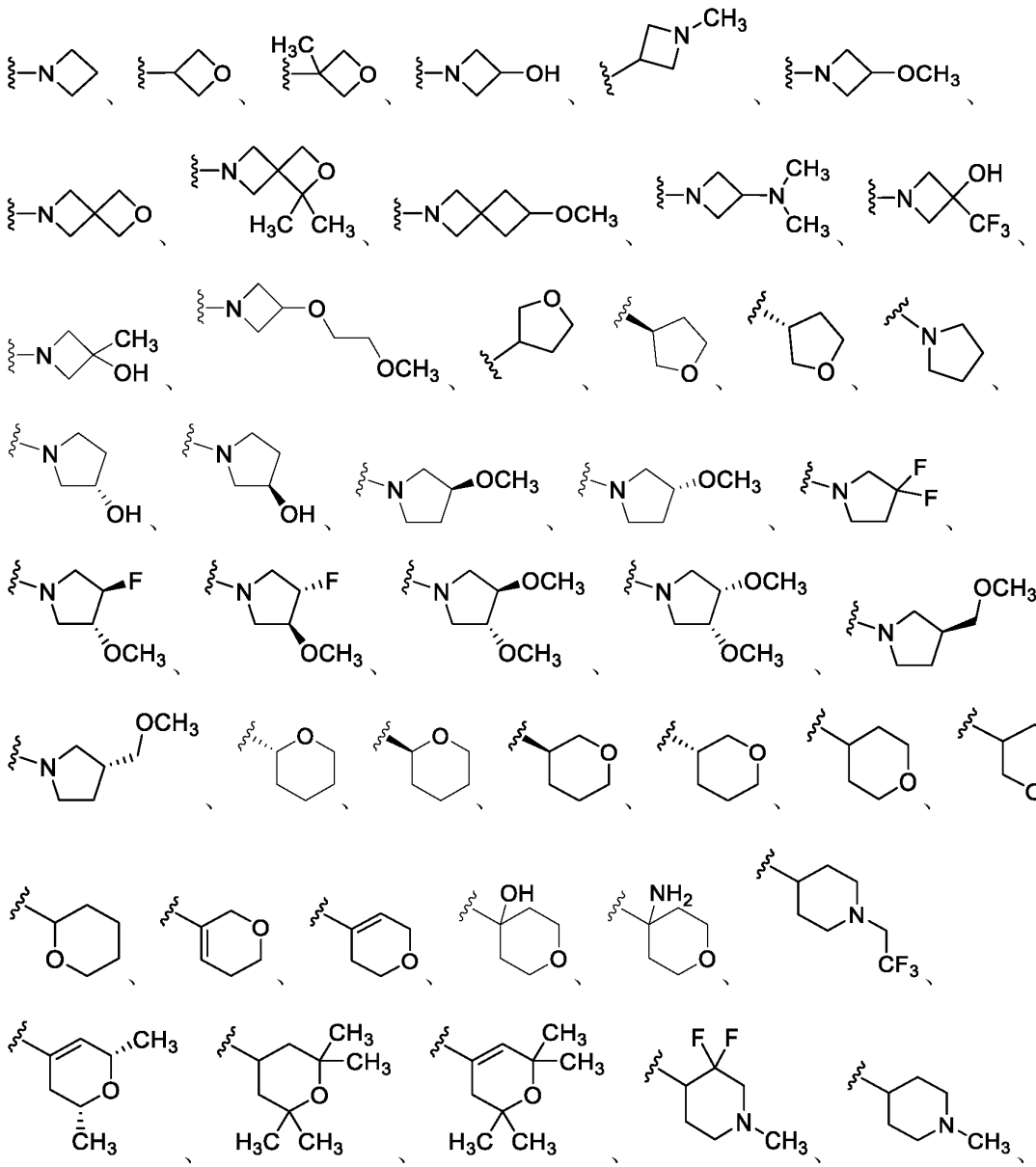


である。

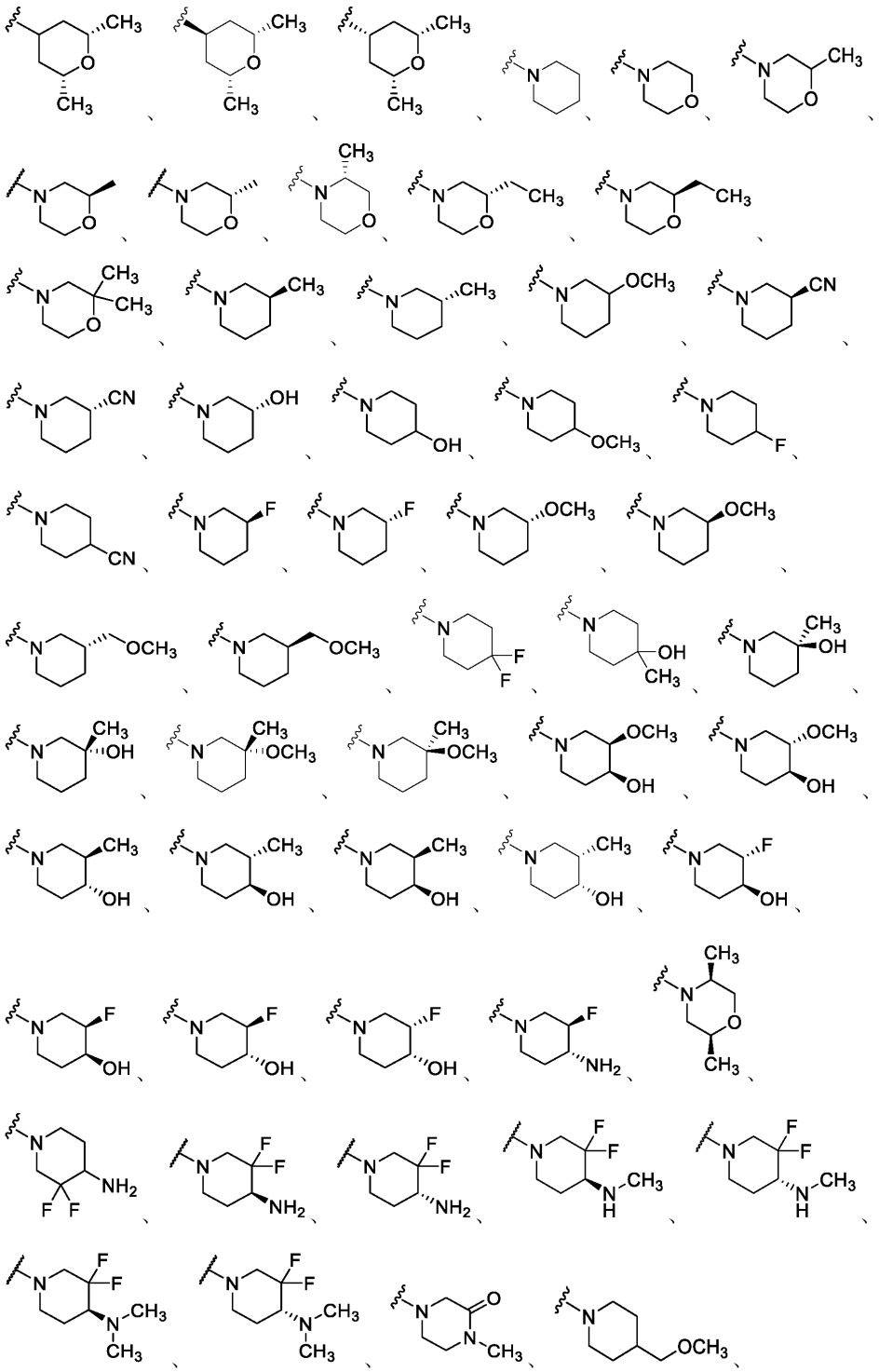
【００３６】
いくつかの実施形態では、Ｂは、Ｈである。他の実施形態では、Ｂは、シアノである。さらなる実施形態では、Ｂは、任意に置換されたＣ６－Ｃ１０アリール、例えば、
【化４１】



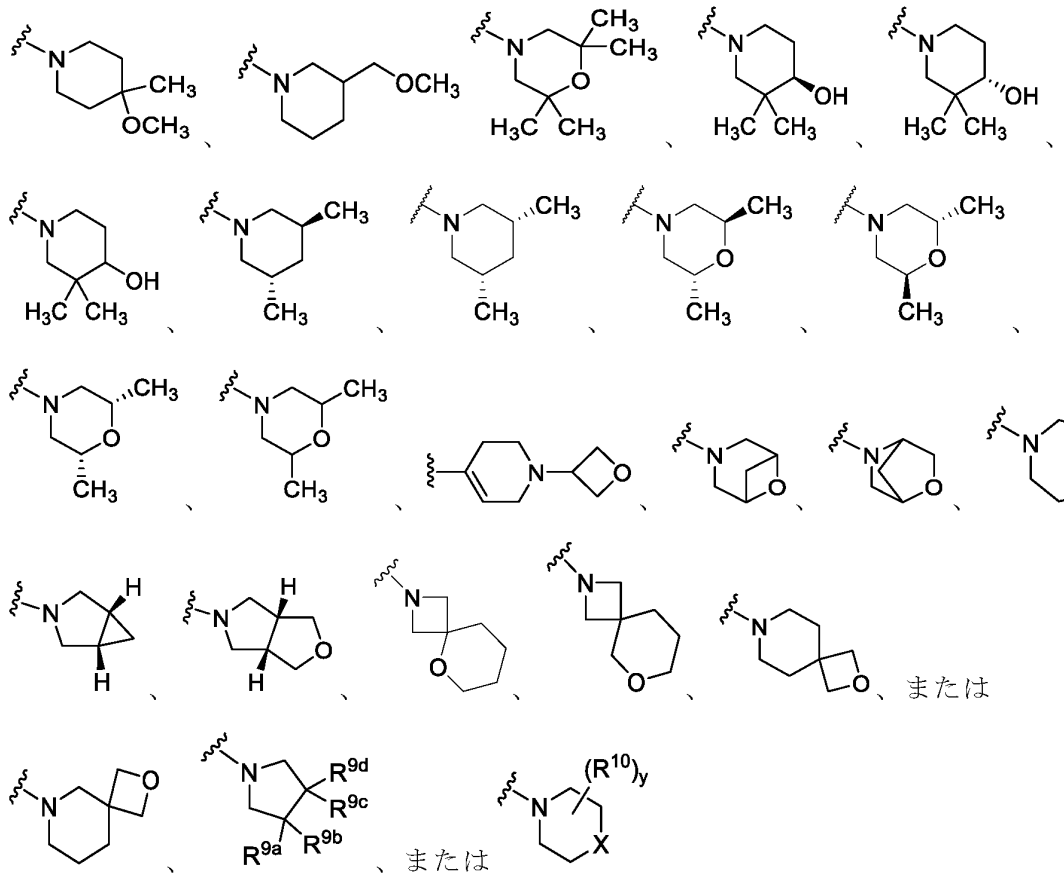
である。なおもさらなる実施形態では、Ｂは、任意に置換されたＣ２－Ｃ９ヘテロシクリル、例えば、
【化４２－１】



【化４２－２】



【化４２－３】

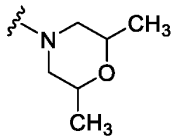


である。いくつかの実施形態では、R^{9a}、R^{9b}、R^{9c}、及びR^{9d}のそれぞれは、独立して、H、ハロゲン、ヒドロキシル、任意に置換されたC_{1-6}アルキル、または任意に置換されたC_{1-6}ヘテロアルキルである。他の実施形態では、Xは、OまたはC（R^{10}）$_2$であり；yは、０、１、２、３、４、５、６、７、または８であり得；各R^{10}は、独立して、H、ハロゲン、シアノ、アミノ、ヒドロキシル、アリル、ヘテロアリル、任意に置換されたC_{1-6}アルキル、任意に置換されたC_{1-6}ヘテロアルキルであり、またはその２つは、それらが結合した炭素と組み合わさってC＝Oを形成する。

【００３７】

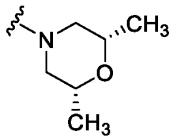
いくつかの実施形態では、Bは、モルホリノである。いくつかの実施形態では、Bは、

【化４３】



である。いくつかの実施形態では、Bは、

【化４４】

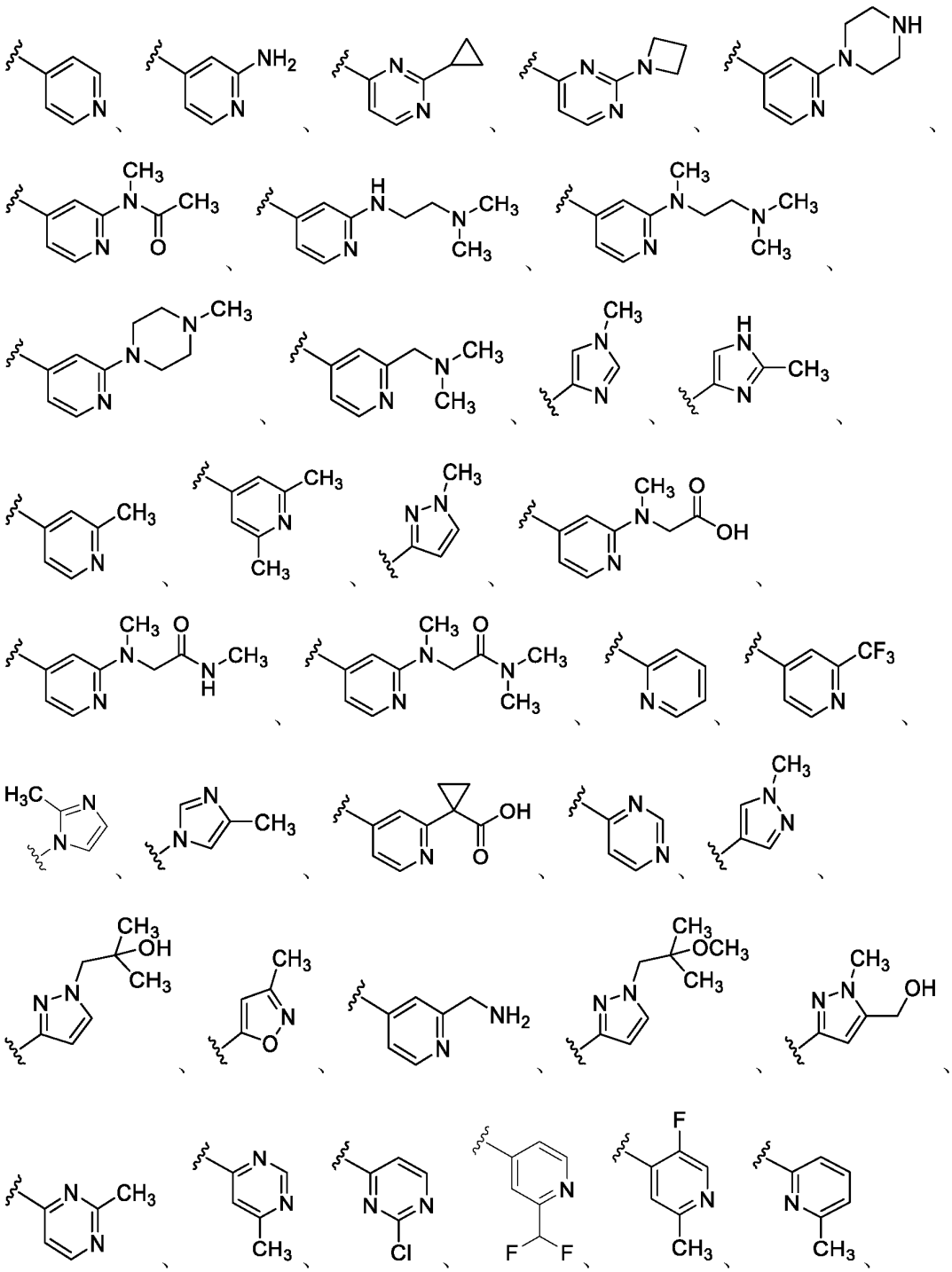


である。

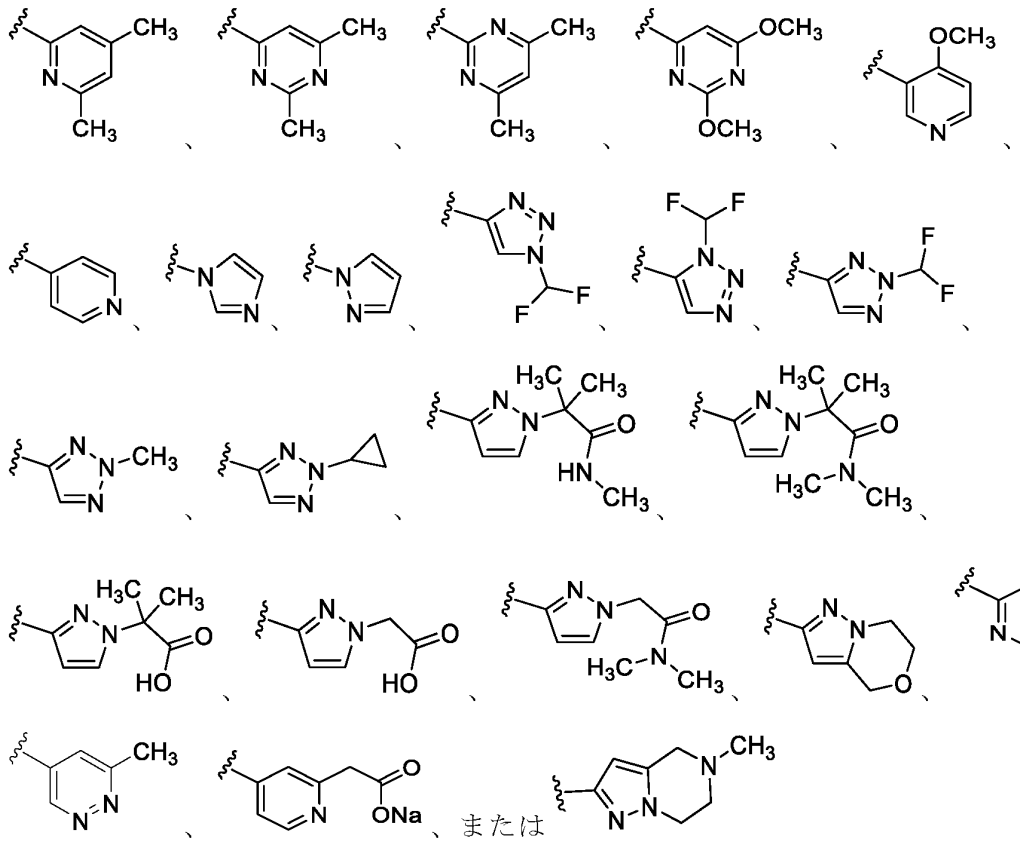
【００３８】

さらに他の実施形態では、Bは、任意に置換されたC_2-C_9ヘテロアリール、例えば、

【化４５－１】

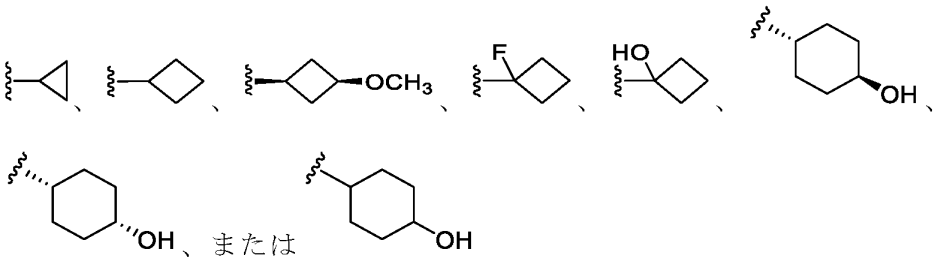


【化４５－２】



である。さらなる実施形態では、Ｂは、任意に置換されたＣ３－Ｃ１０シクロアルキル、例えば、

【化４６】

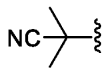


である。

【００３９】

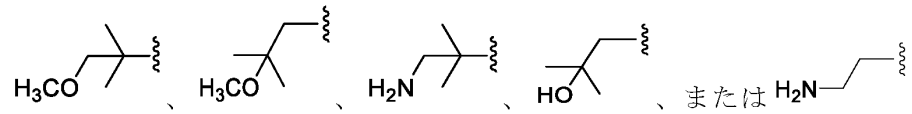
所定の実施形態では、Ｒ１は、Ｈである。他の実施形態では、Ｒ１は、任意に置換されたＣ１－Ｃ６アシル、例えば、アセチルである。さらなる実施形態では、Ｒ１は、任意に置換されたＣ１－Ｃ６アルキル、例えば、メチル、ｔｅｒｔ－ブチル、イソプロピル、または

【化４７】



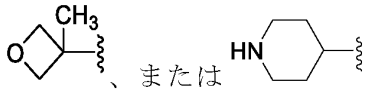
である。さらに他の実施形態では、Ｒ１は、任意に置換されたＣ１－Ｃ６ヘテロアルキル、例えば、

【化４８】



である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、任意に置換されたＣ$_{2}$－Ｃ$_{9}$ヘテロシクリル、例えば、

【化４９】

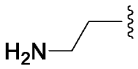


である。

【００４０】

さらなる実施形態では、Ｒ^{1}は、－ＳＯ$_{2}$Ｒ^{6}である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{6}は、任意に置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、例えば、メチル、イソプロピル、または

【化５０】



である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{6}は、－ＮＲ^{7}Ｒ^{8}である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{7}は、メチルである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{8}は、メチルである。

【００４１】

いくつかの実施形態では、化合物は、表１における化合物１～８２７のいずれか１つである。いくつかの実施形態では、化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、表１における化合物１～４２１のいずれか１つの構造を有する。

【００４２】

いくつかの実施形態では、化合物は、表１における化合物１～１５６のいずれか１つである。他の実施形態では、化合物は、表１における化合物１５７～４２１のいずれか１つである。いくつかの実施形態では、化合物は、表１における化合物４２２～８２７のいずれか１つである。

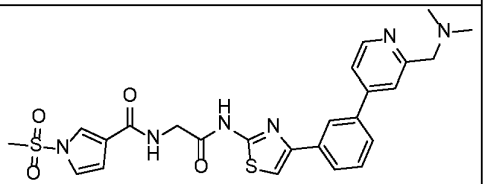
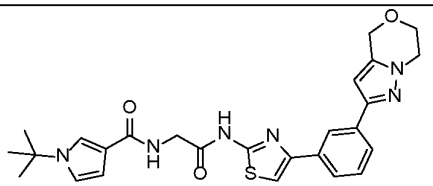
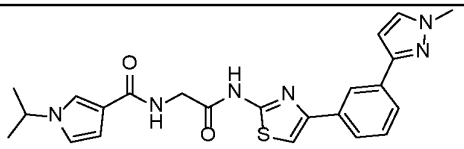
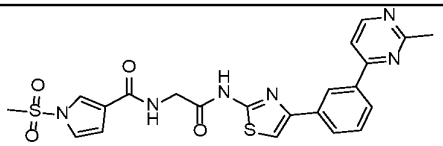
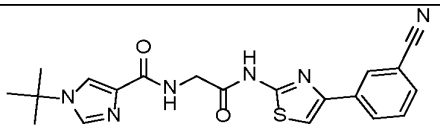
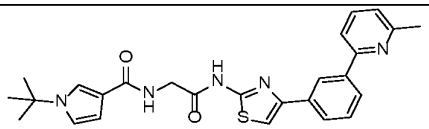
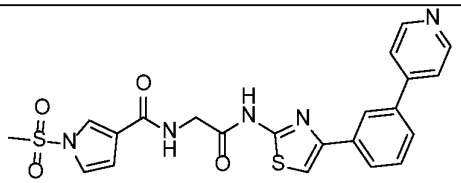
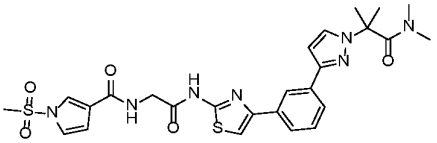
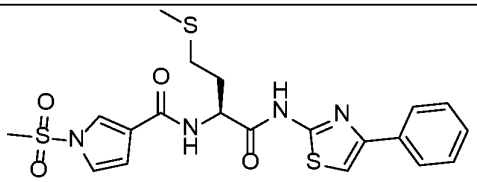
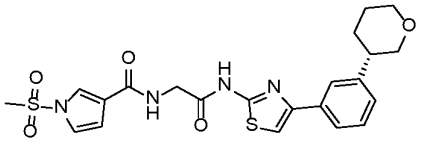
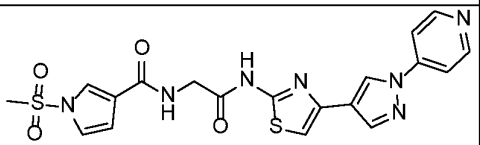
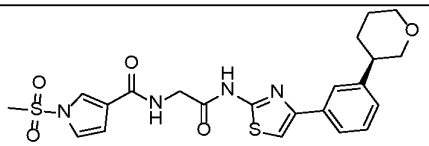
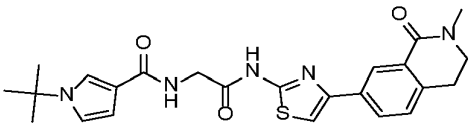
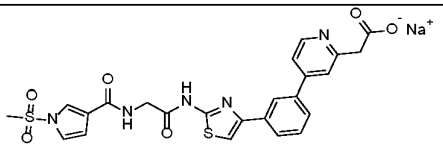
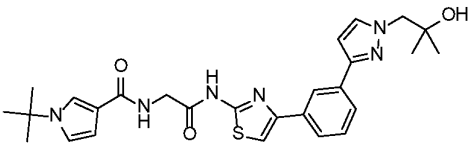
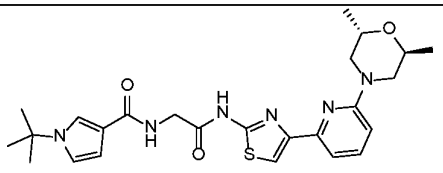
【００４３】

いくつかの実施形態では、化合物は、表１における化合物１～７７６のいずれか１つである。いくつかの実施形態では、化合物は、表１における化合物７７７～８１９のいずれか１つである。いくつかの実施形態では、化合物は、表１における化合物８２０～８２７のいずれか１つである。

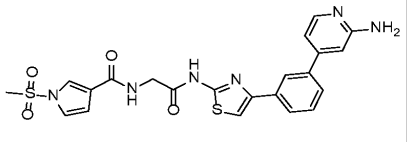
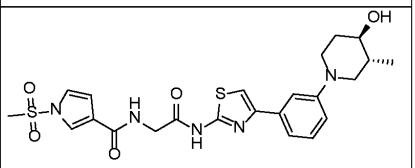
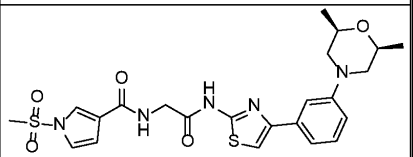
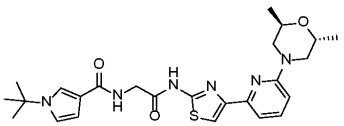
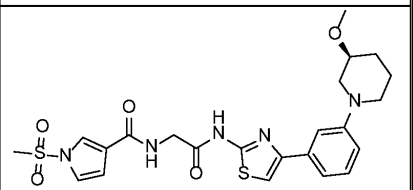
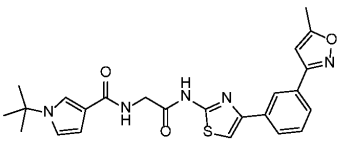
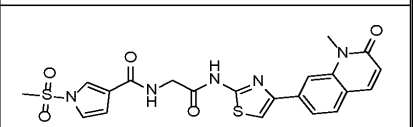
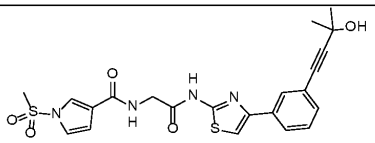
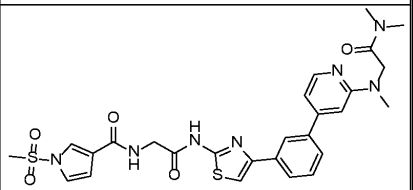
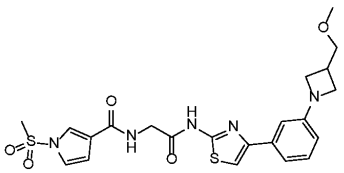
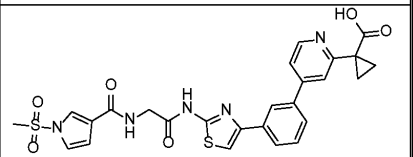
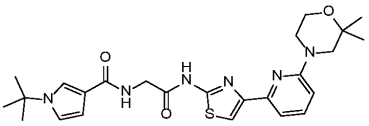
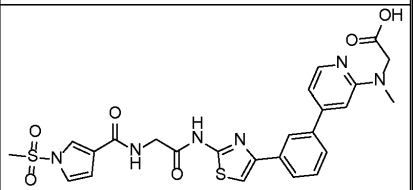
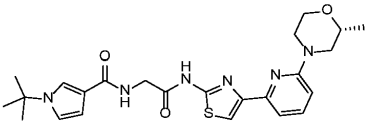
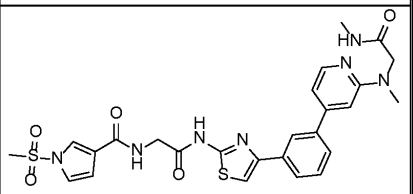
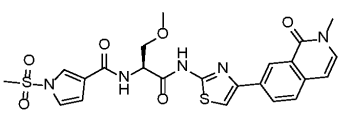
【００４４】

【表１－１】

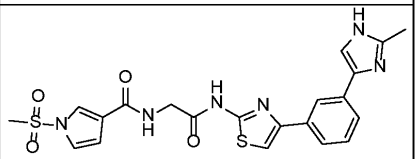
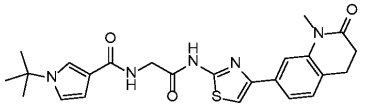
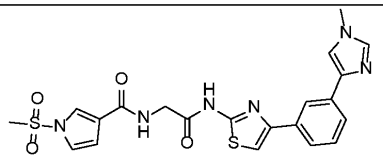
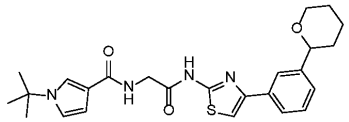
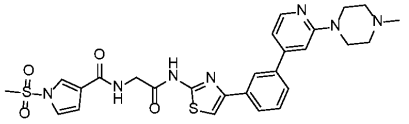
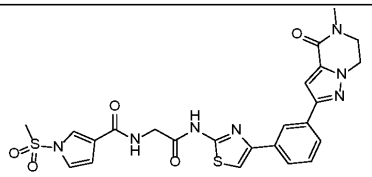
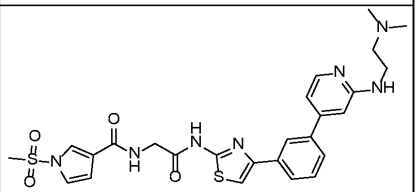
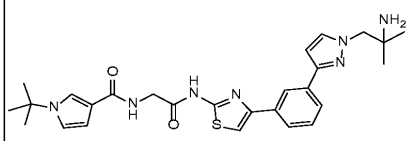
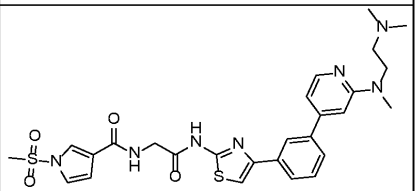
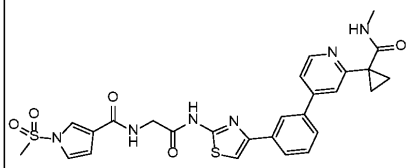
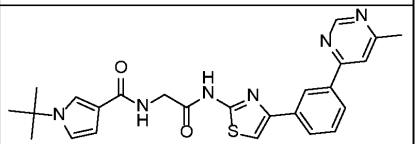
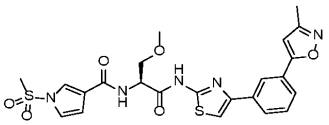
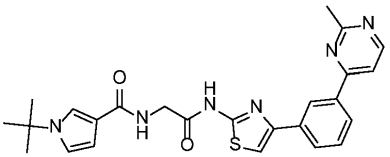
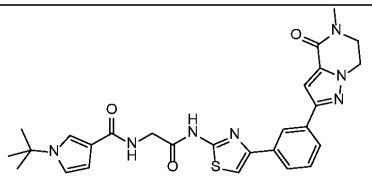
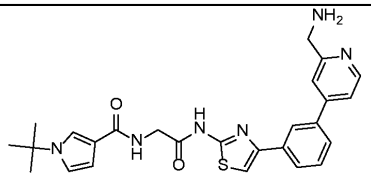
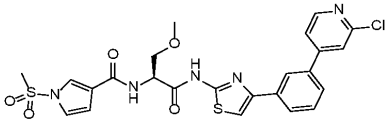
表１．本発明の化合物

#	化合物	#	化合物
1		415	
2		416	
3		417	
4		418	
5		419	
6		420	
7		421	
8		422	

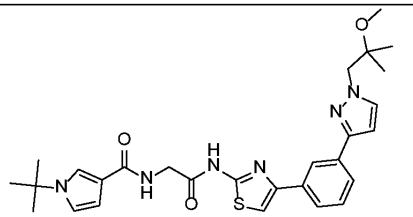
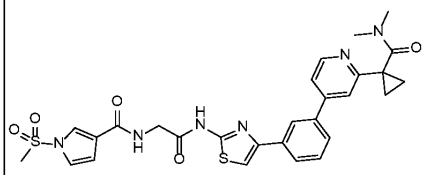
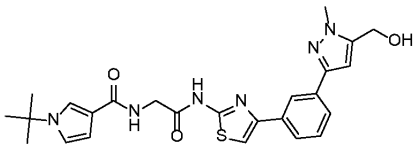
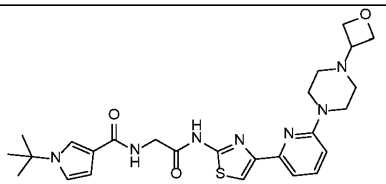
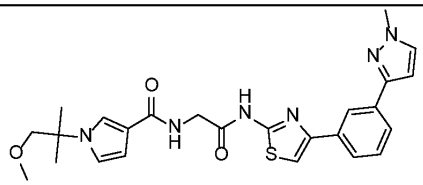
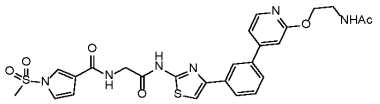
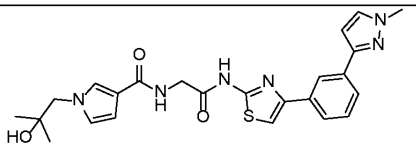
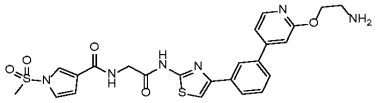
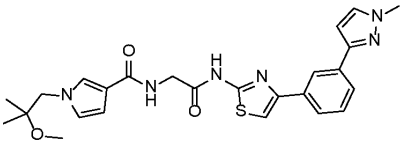
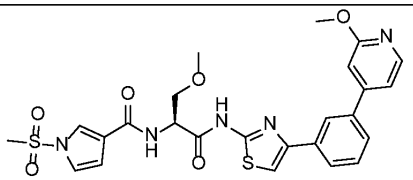
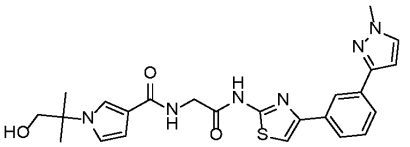
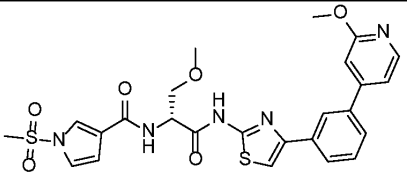
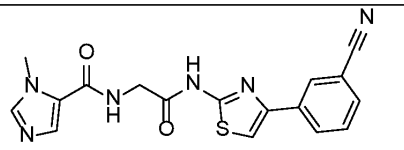
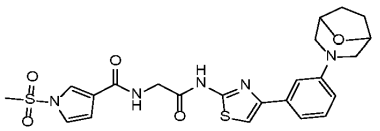
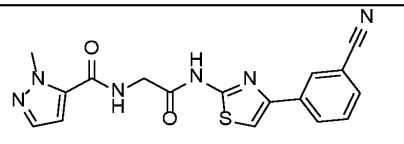
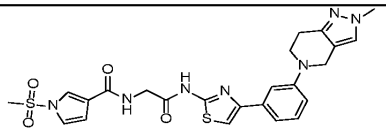
【表１－２】

#	化合物	#	化合物
9		423	
10		424	
11		425	
12		426	
13		427	
14		428	
15		429	
16		430	

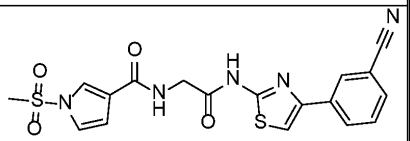
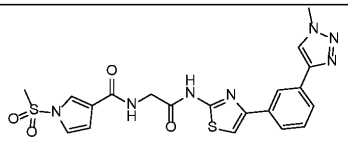
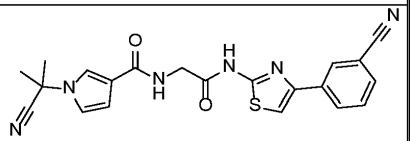
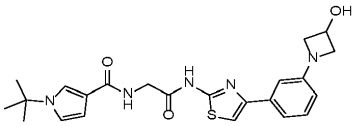
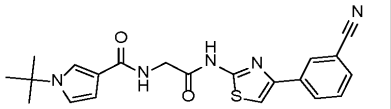
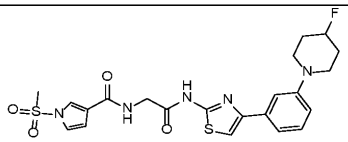
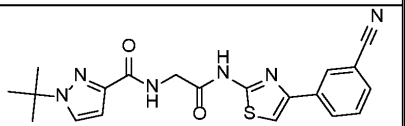
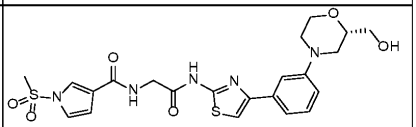
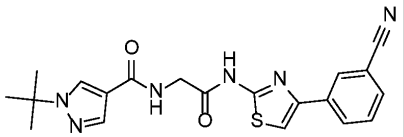
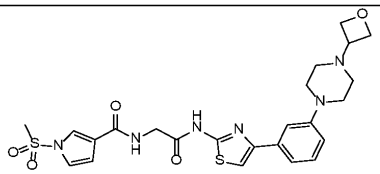
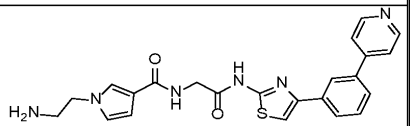
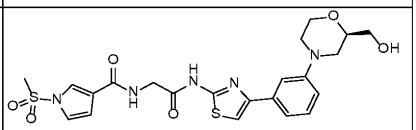
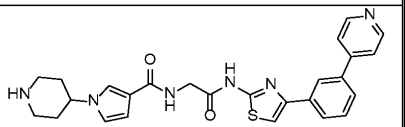
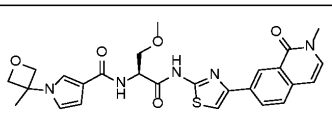
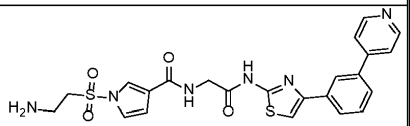
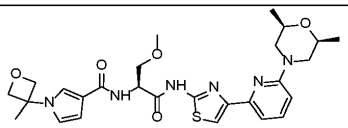
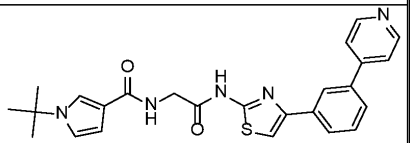
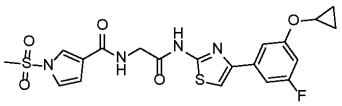
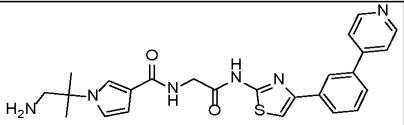
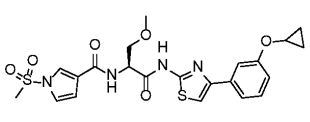
【表１－３】

#	化合物	#	化合物
17		431	
18		432	
19		433	
20		434	
21		435	
22		436	
23		437	
24		438	

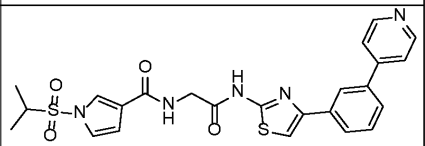
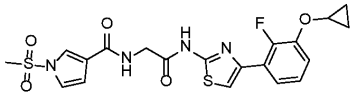
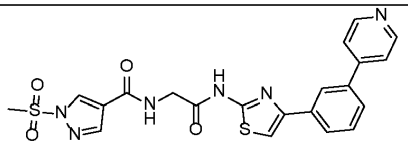
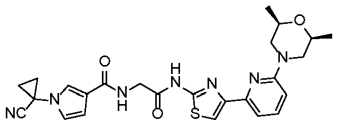
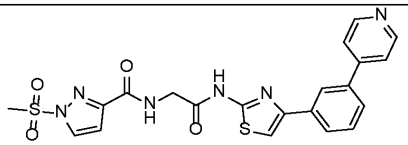
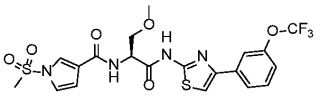
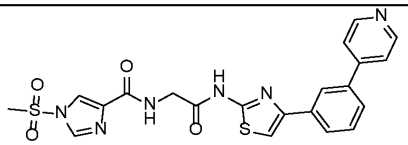
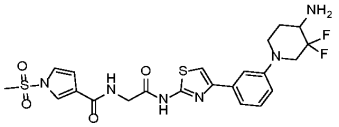
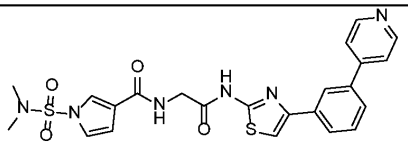
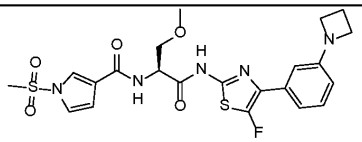
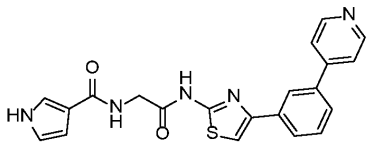
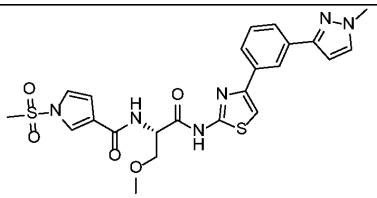
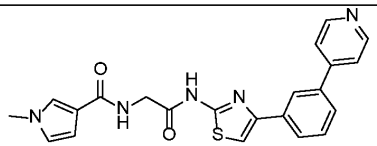
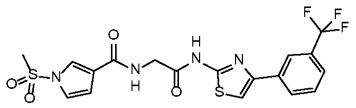
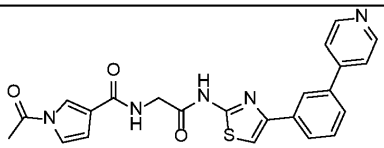
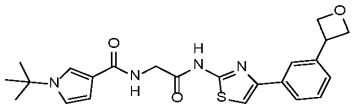
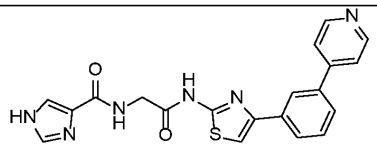
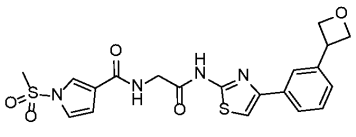
【表１－４】

#	化合物	#	化合物
25		439	
26		440	
27		441	
28		442	
29		443	
30		444	
31		445	
32		446	

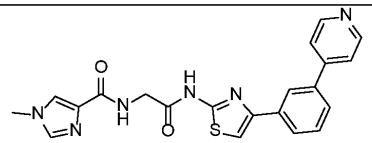
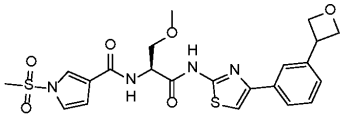
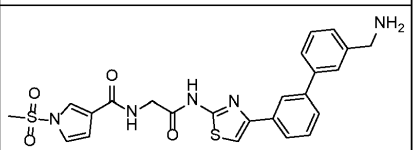
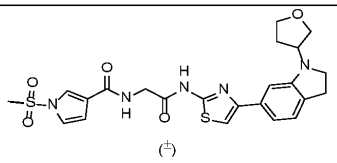
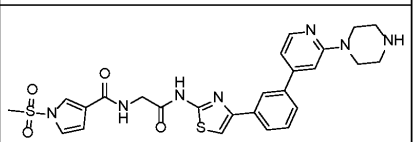
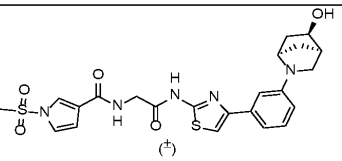
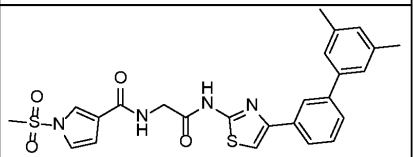
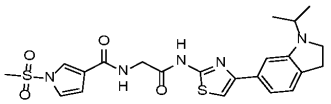
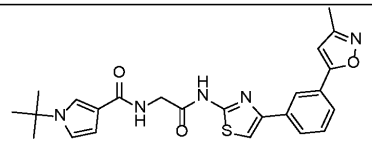
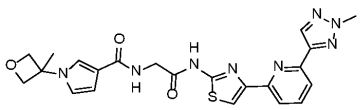
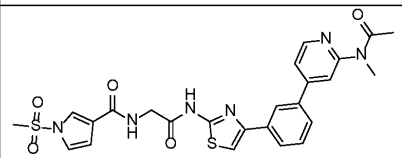
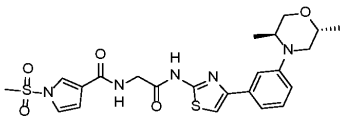
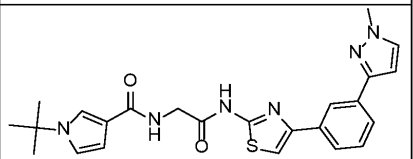
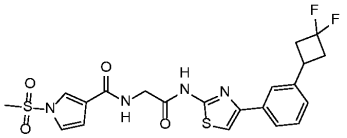
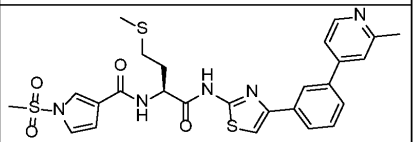
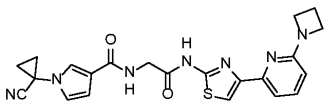
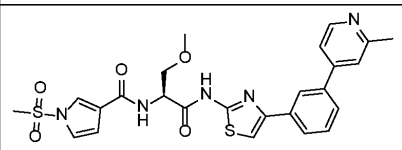
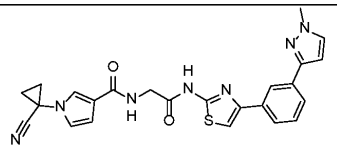
【表１－５】

#	化合物	#	化合物
33		447	
34		448	
35		449	
36		450	
37		451	
38		452	
39		453	
40		454	
41		455	
42		456	

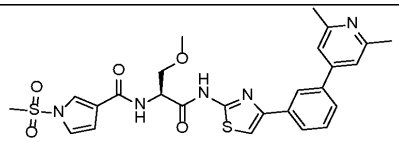
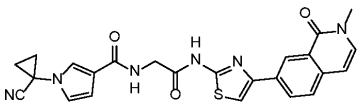
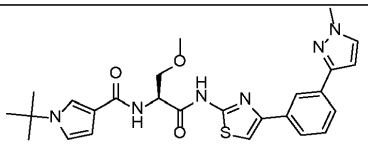
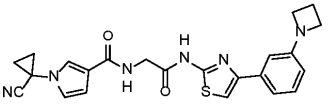
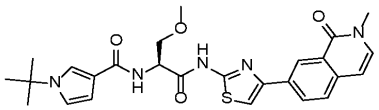
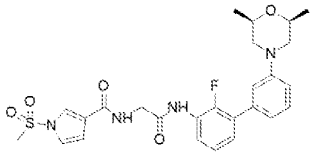
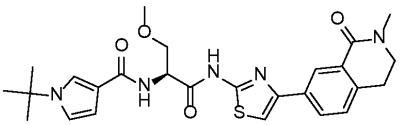
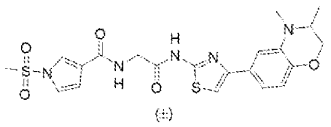
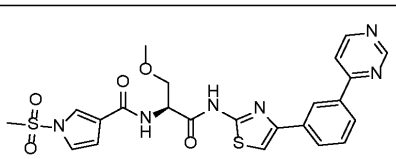
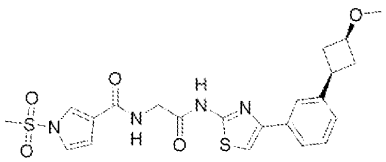
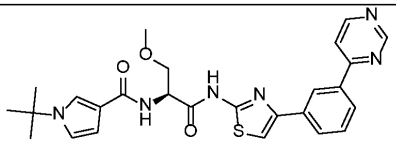
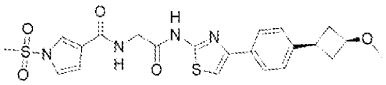
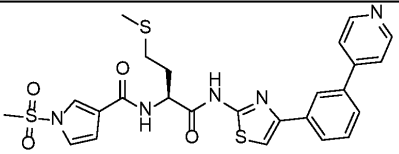
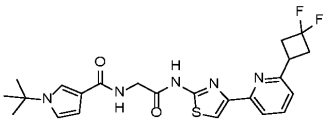
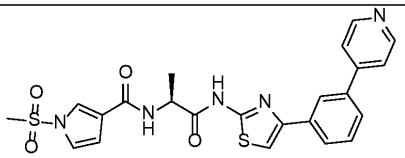
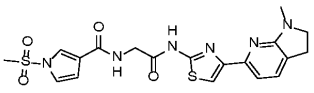
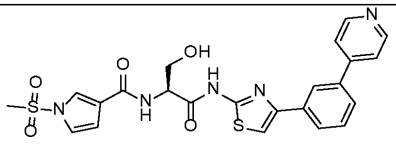
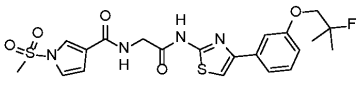
【表１－６】

#	化合物	#	化合物
43		457	
44		458	
45		459	
46		460	
47		461	
48		462	
49		463	
50		464	
51		465	

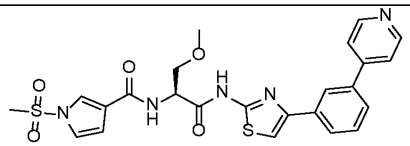
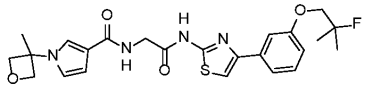
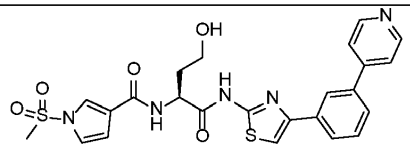
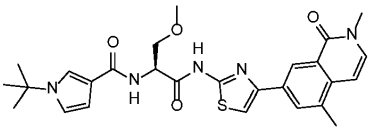
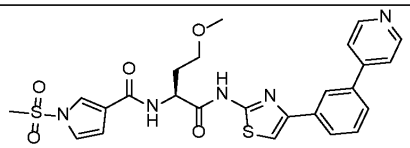
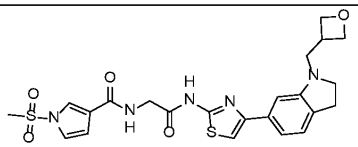
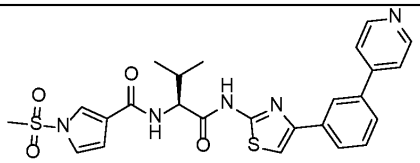
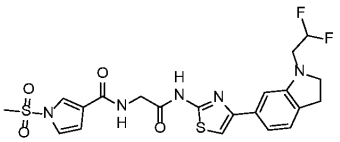
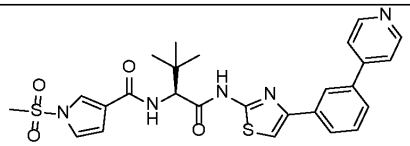
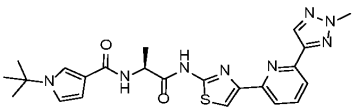
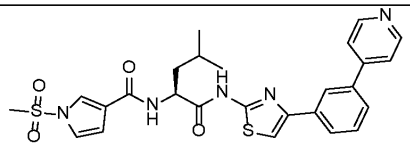
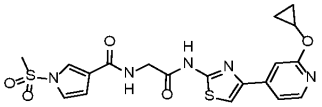
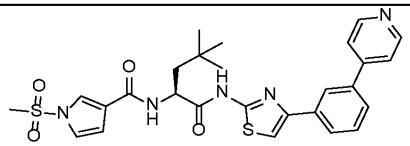
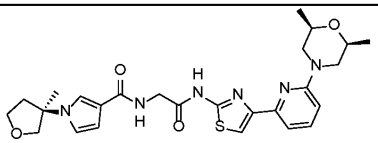
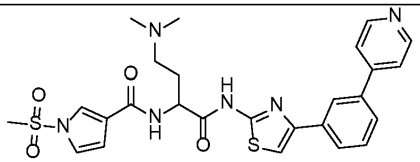
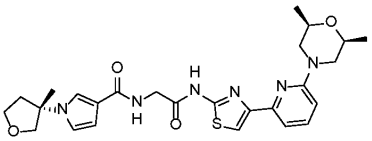
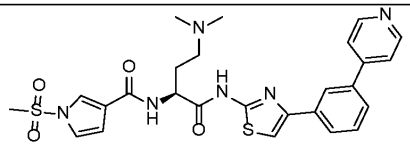
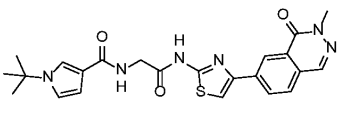
【表１－７】

#	化合物	#	化合物
52		466	
53		467	
54		468	
55		469	
56		470	
57		471	
58		472	
59		473	
60		474	

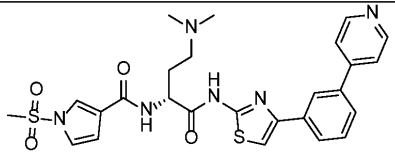
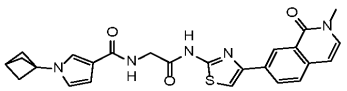
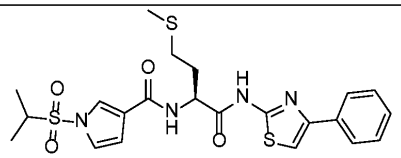
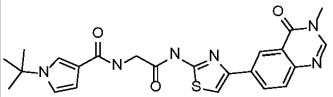
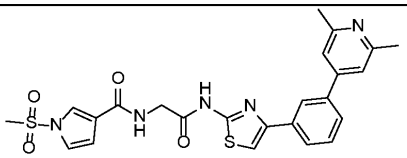
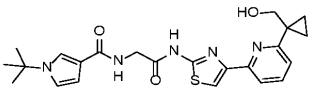
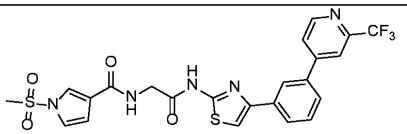
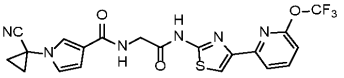
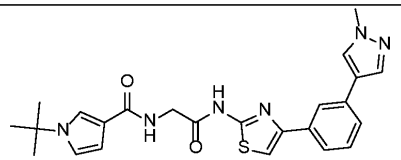
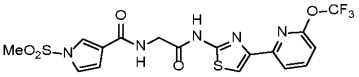
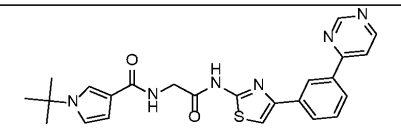
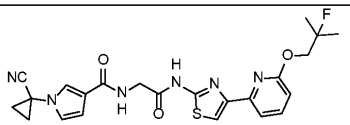
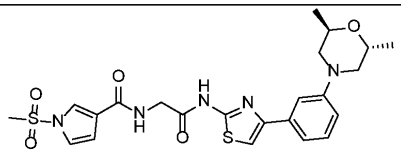
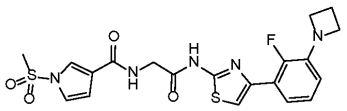
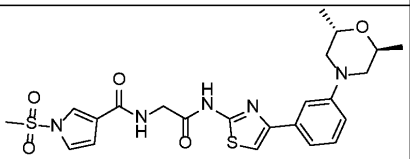
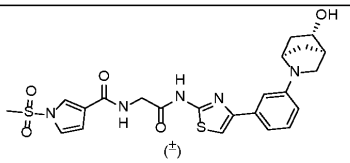
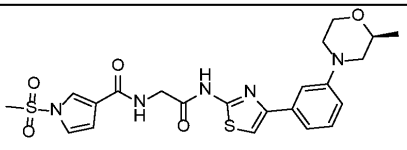
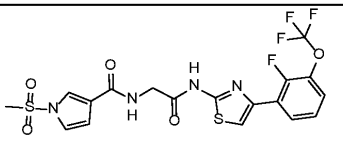
【表１－８】

#	化合物	#	化合物
61		475	
62		476	
63		477	
64		478	
65		479	
66		480	
67		481	
68		482	
69		483	

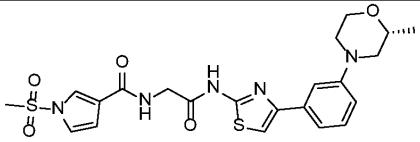
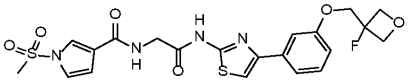
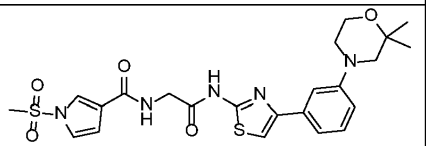
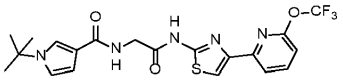
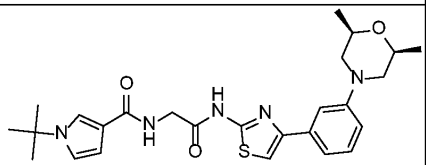
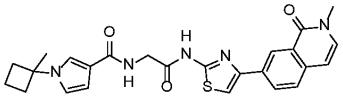
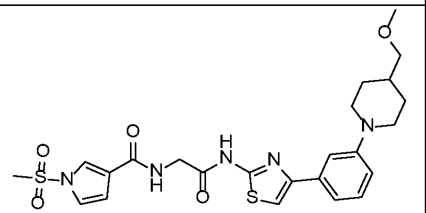
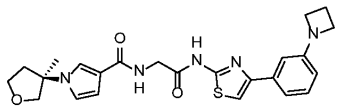
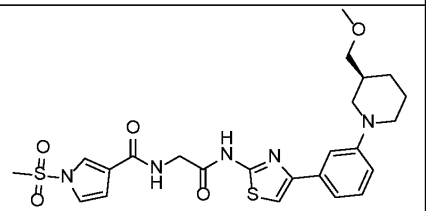
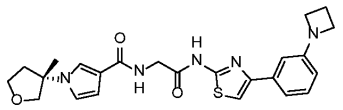
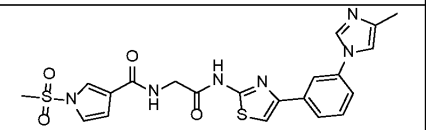
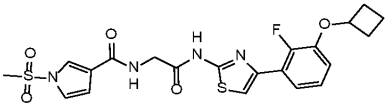
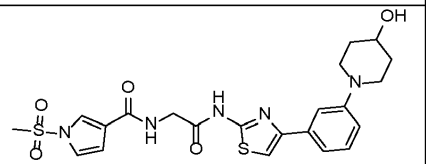
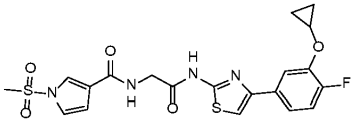
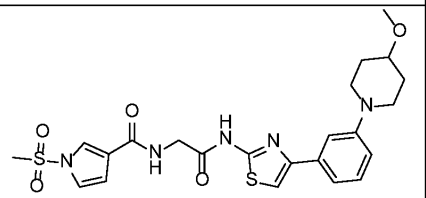
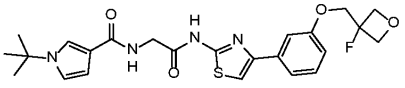
【表１－９】

#	化合物	#	化合物
70		484	
71		485	
72		486	
73		487	
74		488	
75		489	
76		490	
77		491	
78		492	

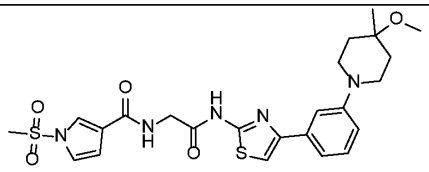
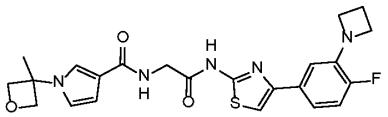
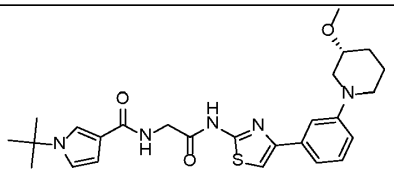
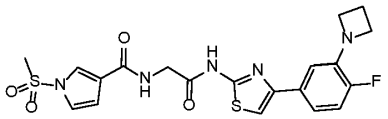
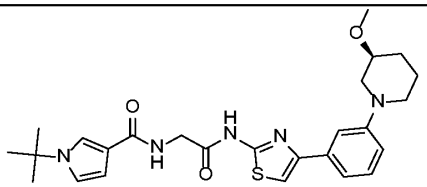
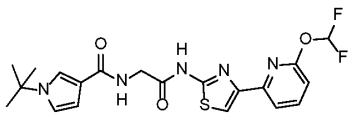
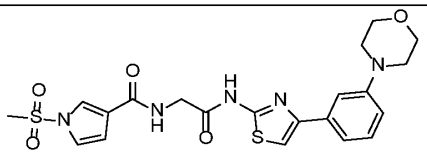
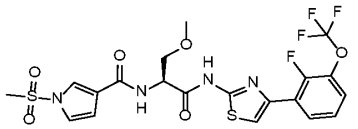
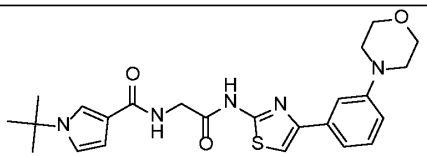
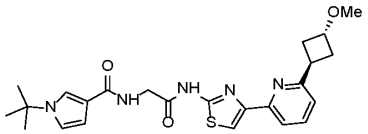
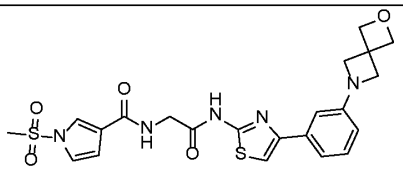
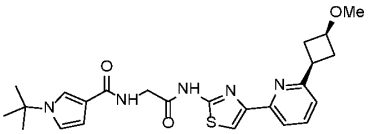
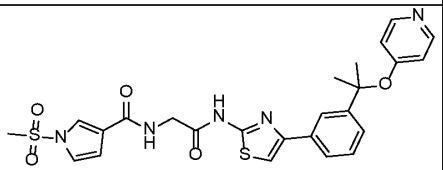
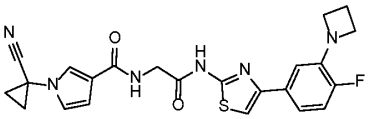
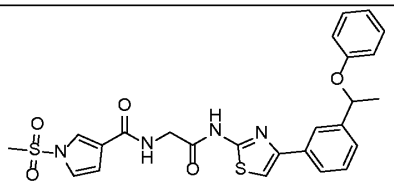
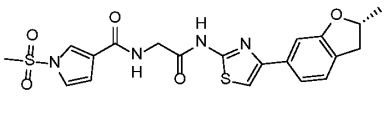
【表１－１０】

#	化合物	#	化合物
79		493	
80		494	
81		495	
82		496	
83		497	
84		498	
85		499	
86		500	
87		501	

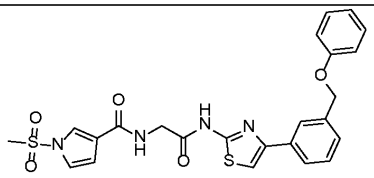
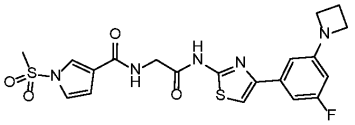
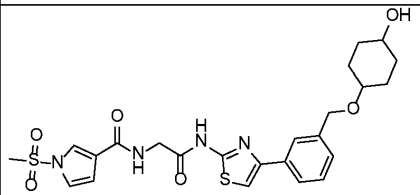
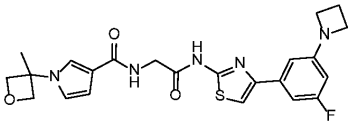
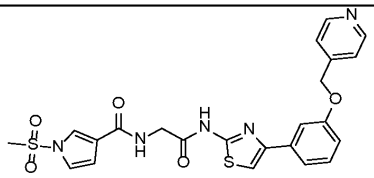
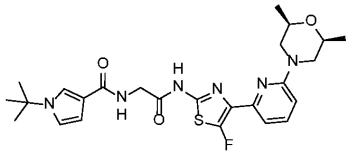
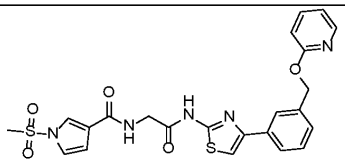
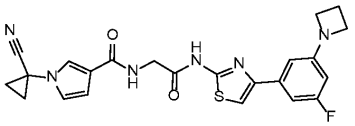
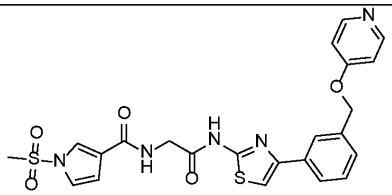
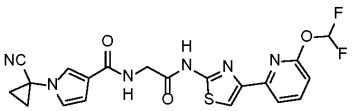
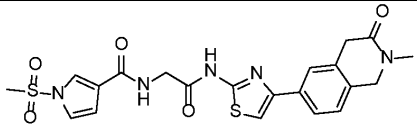
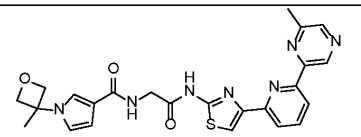
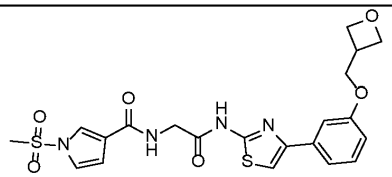
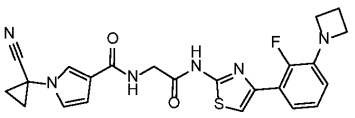
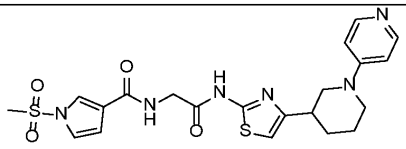
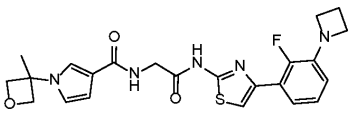
【表１－１１】

#	化合物	#	化合物
88		502	
89		503	
90		504	
91		505	
92		506	
93		507	
94		508	
95		509	

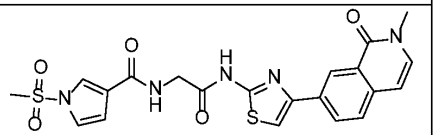
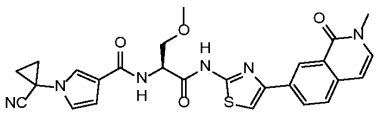
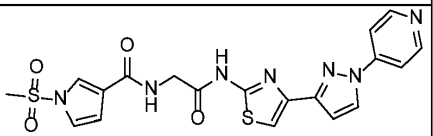
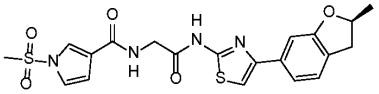
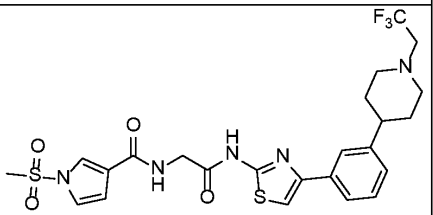
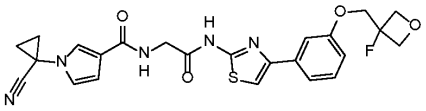
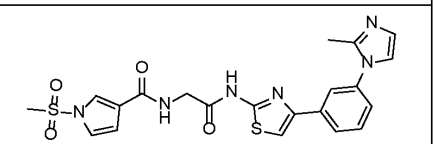
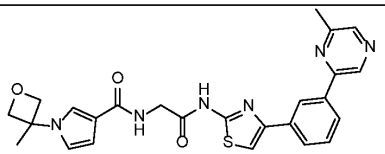
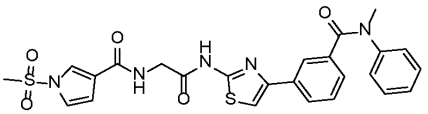
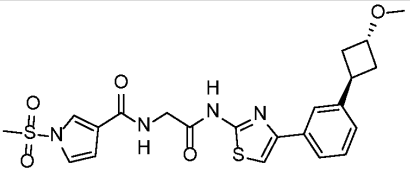
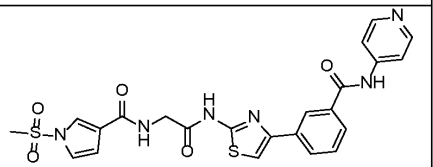
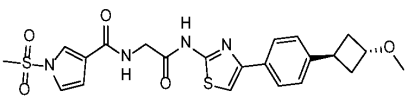
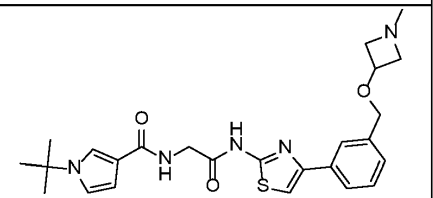
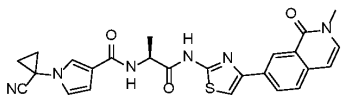
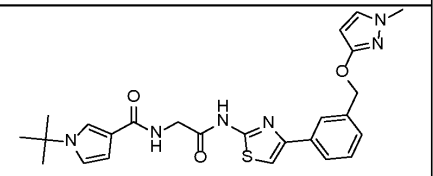
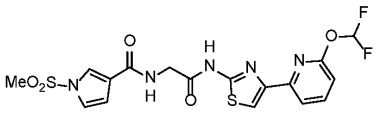
【表１－１２】

#	化合物	#	化合物
96		510	
97		511	
98		512	
99		513	
100		514	
101		515	
102		516	
103		517	

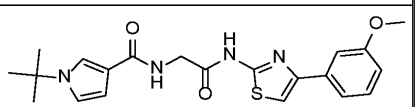
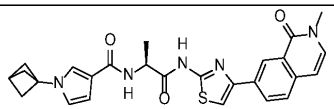
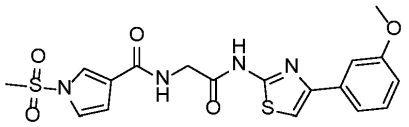
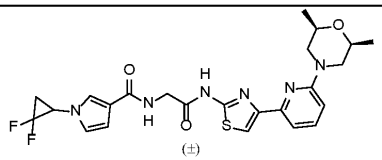
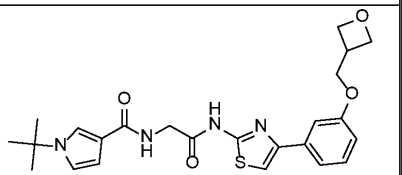
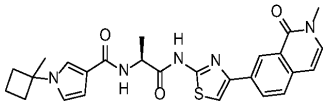
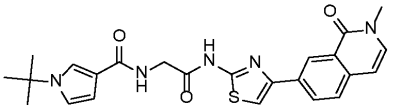
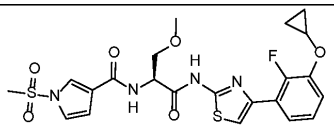
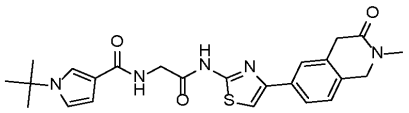
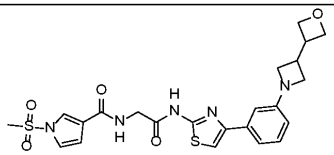
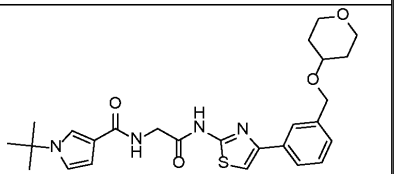
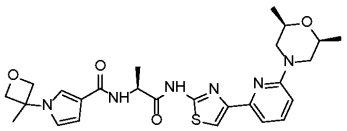
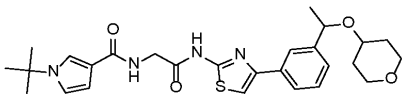
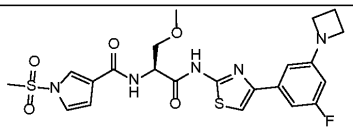
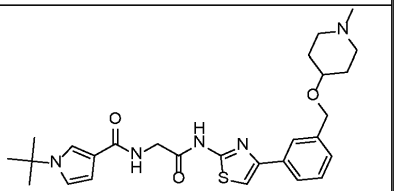
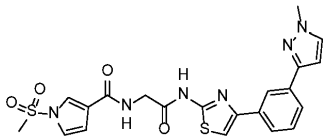
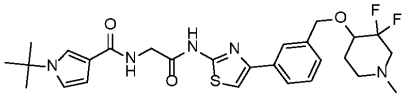
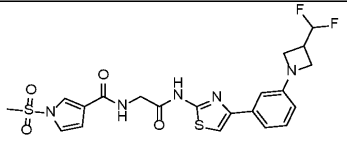
【表１－１３】

#	化合物	#	化合物
104		518	
105		519	
106		520	
107		521	
108		522	
109		523	
110		524	
111		525	

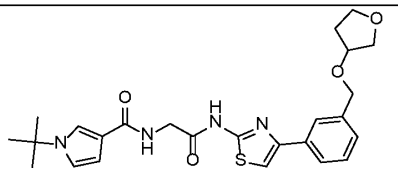
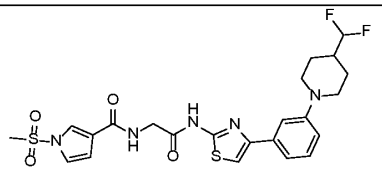
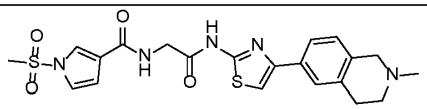
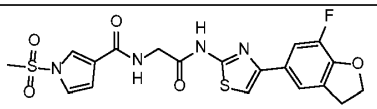
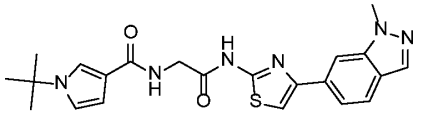
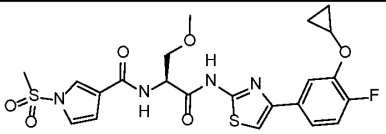
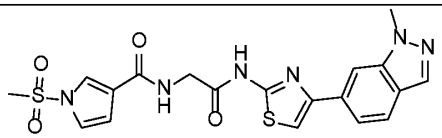
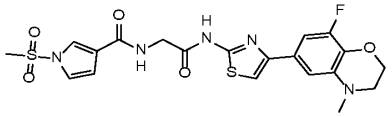
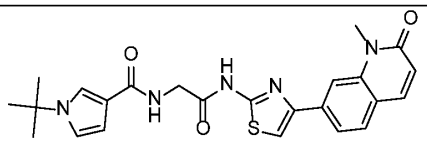
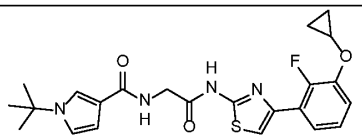
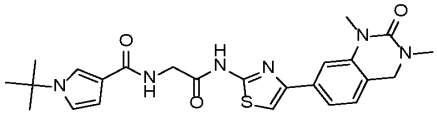
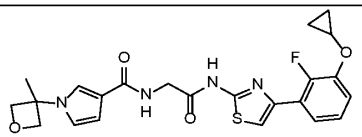
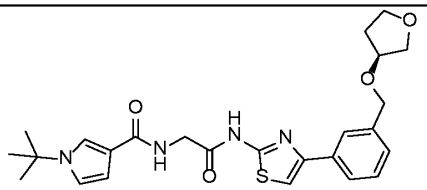
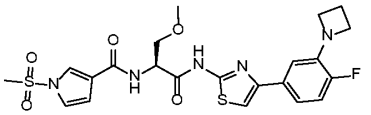
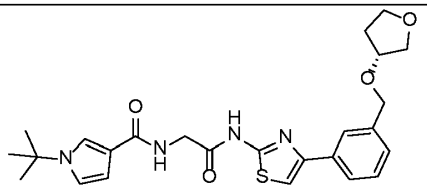
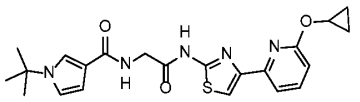
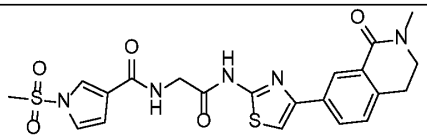
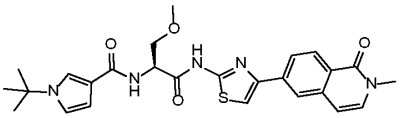
【表１－１４】

#	化合物	#	化合物
112		526	
113		527	
114		528	
115		529	
116		530	
117		531	
118		532	
119		533	

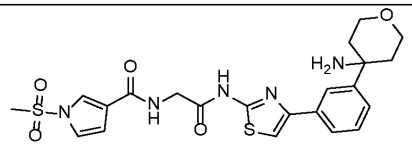
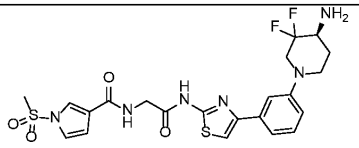
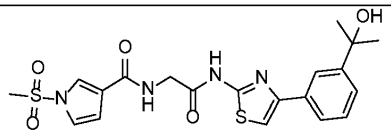
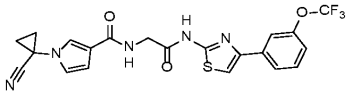
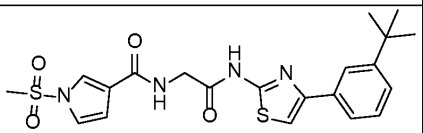
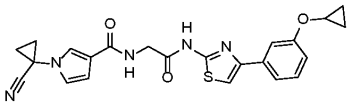
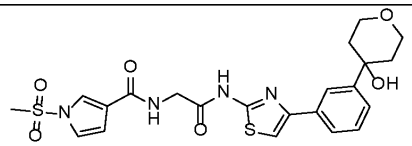
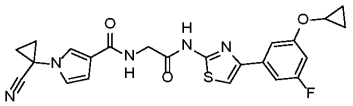
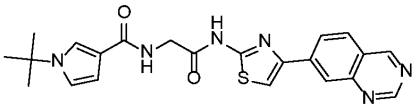
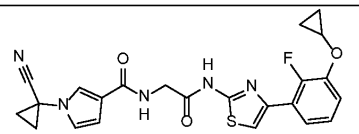
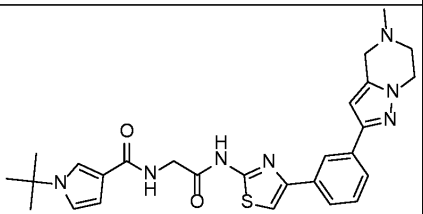
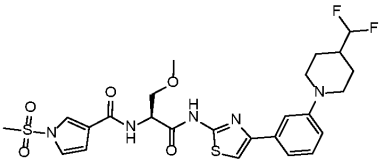
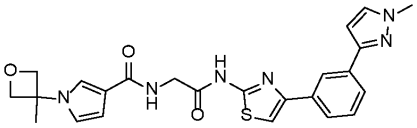
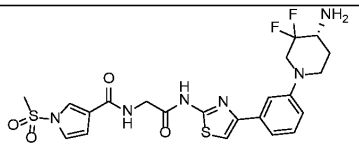
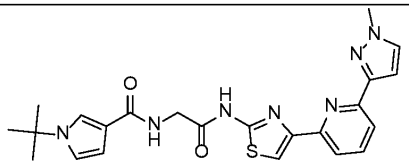
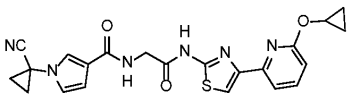
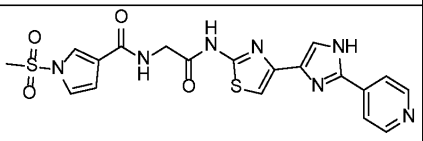
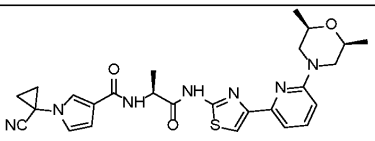
【表１－１５】

#	化合物	#	化合物
120		534	
121		535	
122		536	
123		537	
124		538	
125		539	
126		540	
127		541	
128		542	

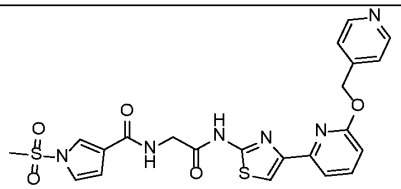
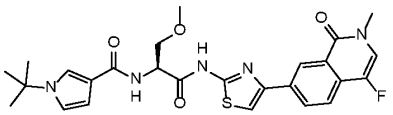
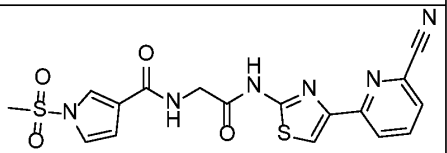
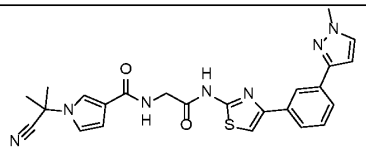
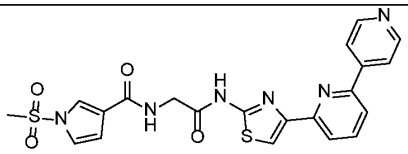
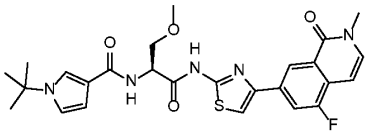
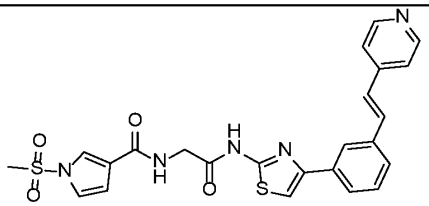
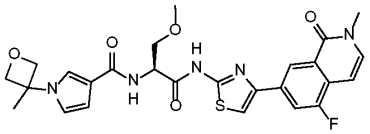
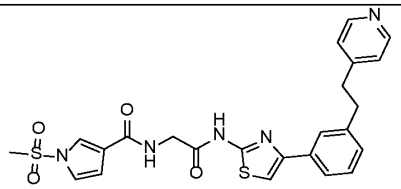
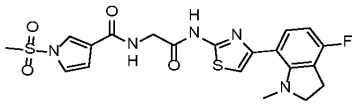
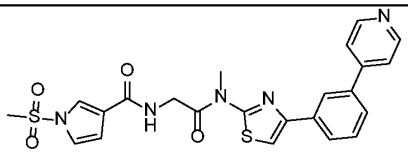
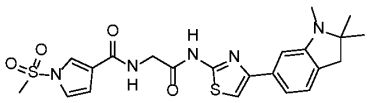
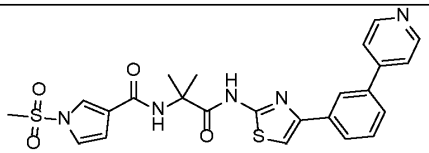
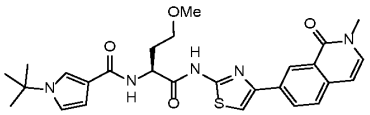
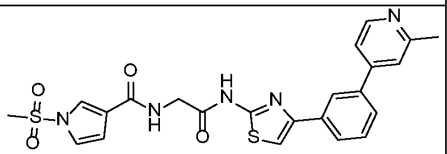
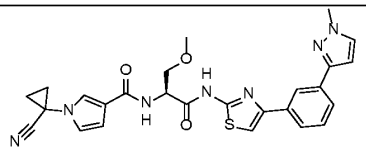
【表１－１６】

#	化合物	#	化合物
129		543	
130		544	
131		545	
132		546	
133		547	
134		548	
135		549	
136		550	
137		551	

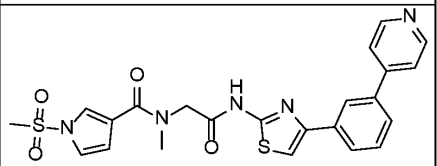
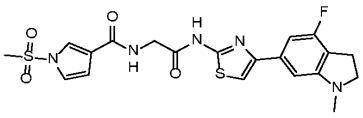
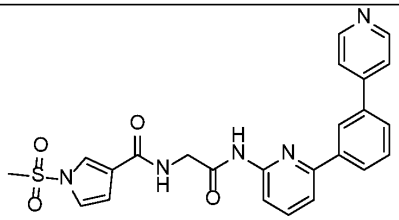
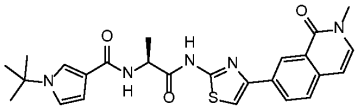
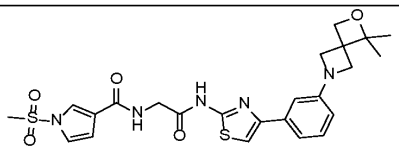
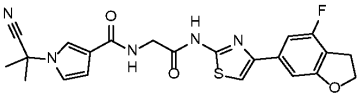
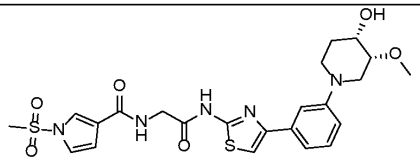
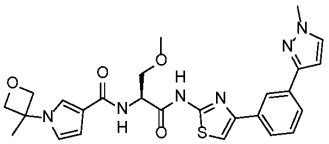
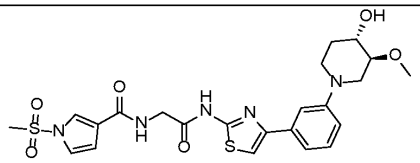
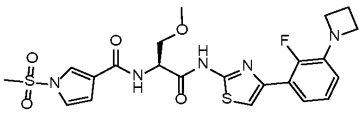
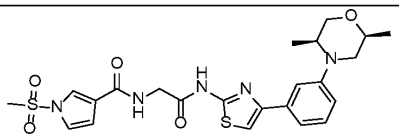
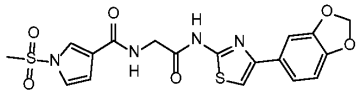
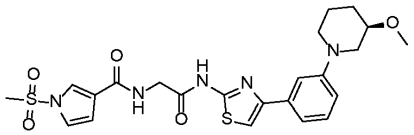
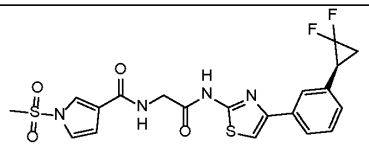
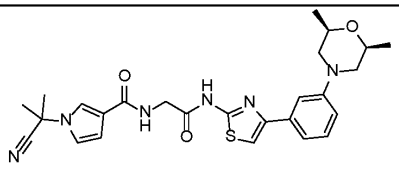
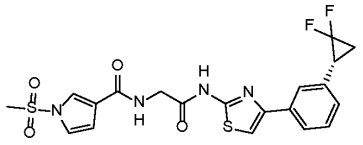
【表１－１７】

#	化合物	#	化合物
138		552	
139		553	
140		554	
141		555	
142		556	
143		557	
144		558	
145		559	
146		560	

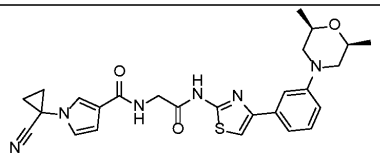
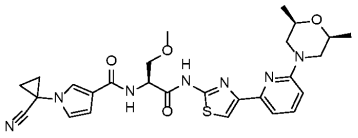
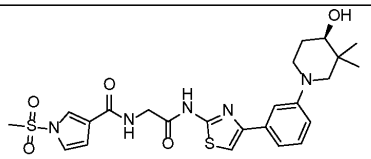
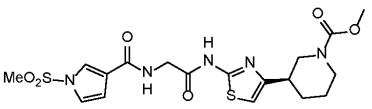
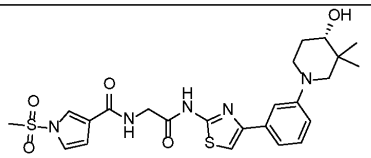
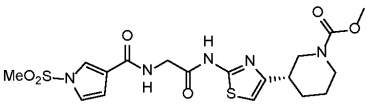
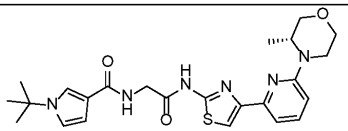
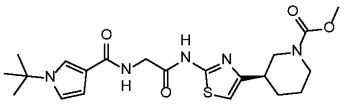
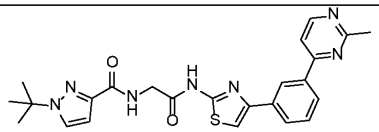
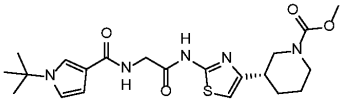
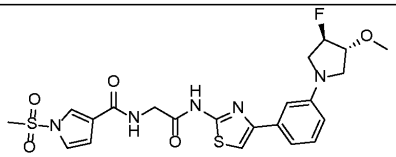
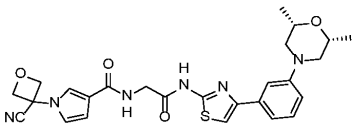
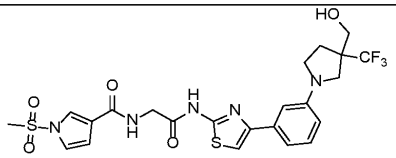
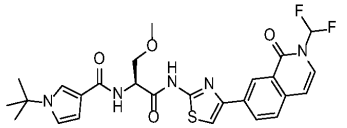
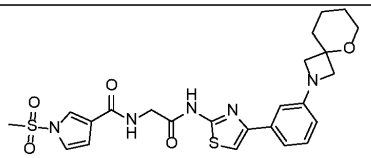
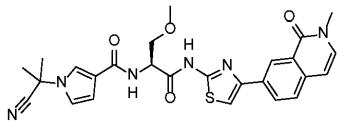
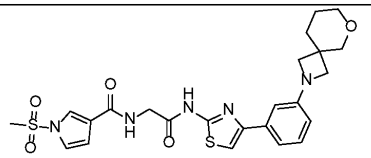
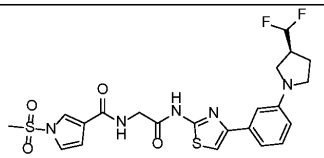
【表１－１８】

#	化合物	#	化合物
147		561	
148		562	
149		563	
150		564	
151		565	
152		566	
153		567	
154		568	

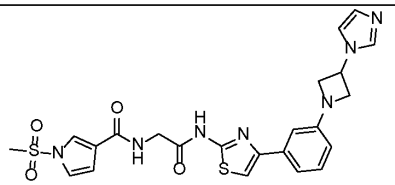
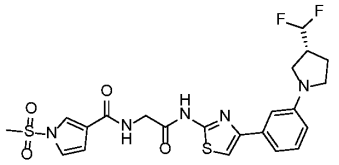
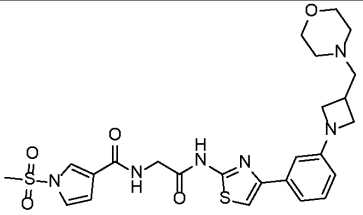
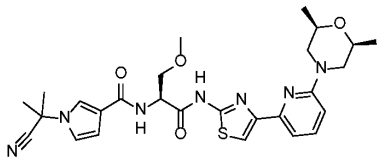
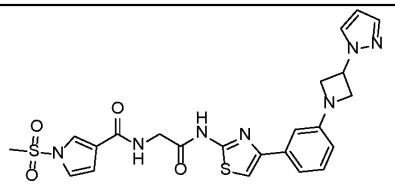
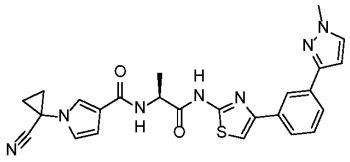
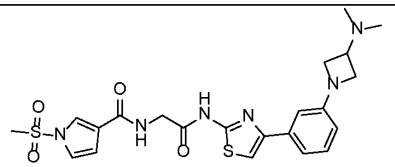
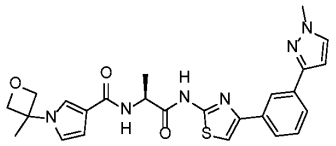
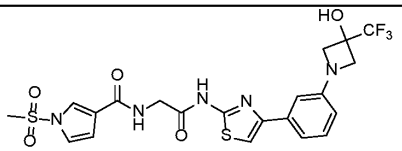
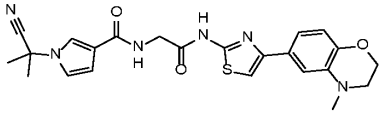
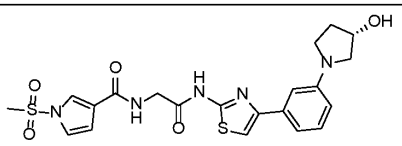
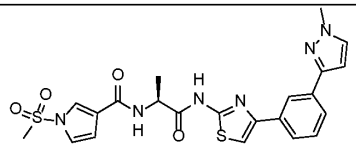
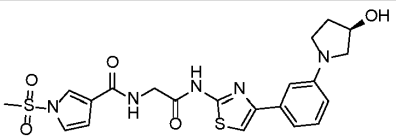
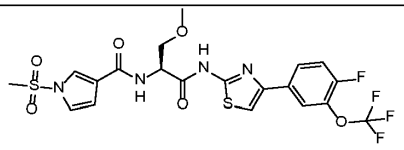
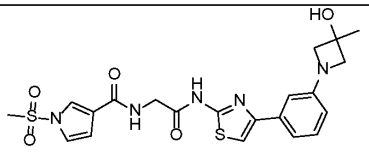
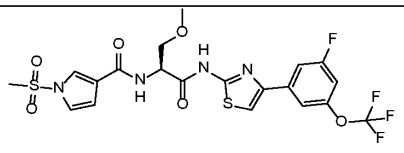
【表１－１９】

#	化合物	#	化合物
155		569	
156		570	
157		571	
158	 (±)	572	
159	 (±)	573	
160		574	
161		575	
162		576	

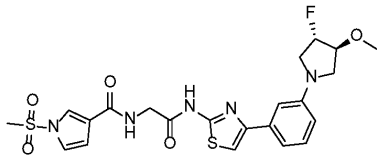
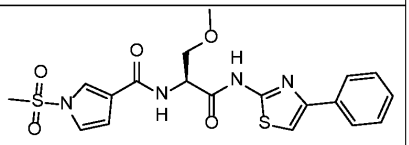
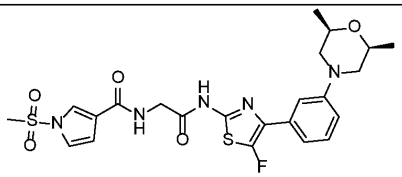
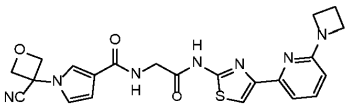
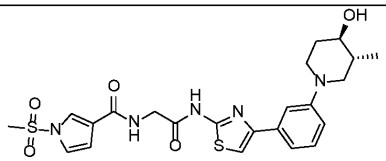
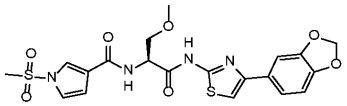
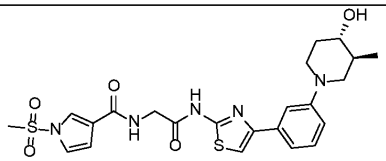
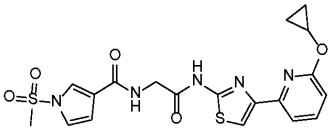
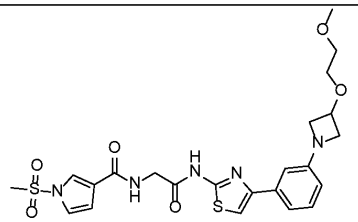
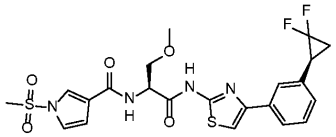
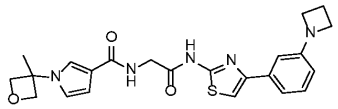
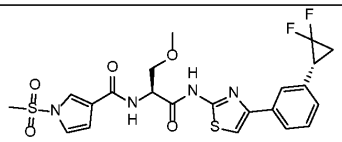
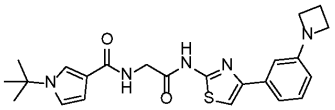
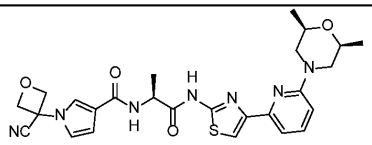
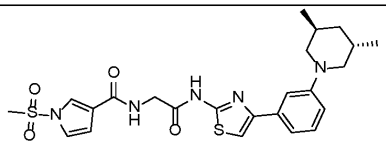
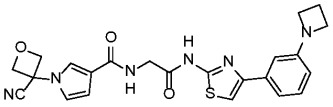
【表１－２０】

#	化合物	#	化合物
163		577	
164		578	
165		579	
166		580	
167		581	
168		582	
169		583	
170		584	
171		585	

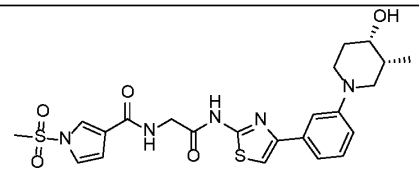
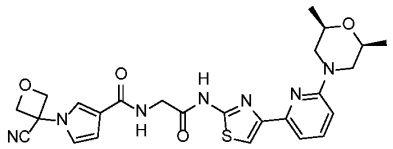
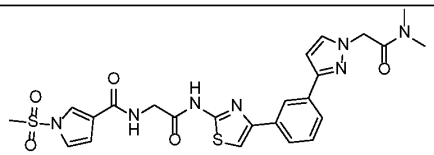
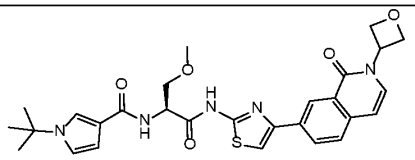
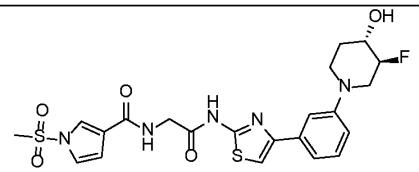
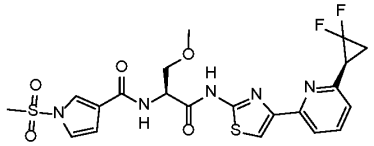
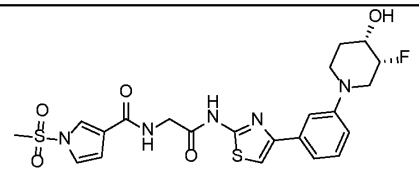
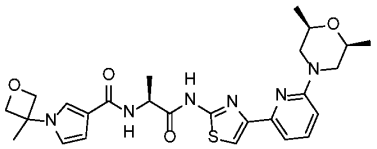
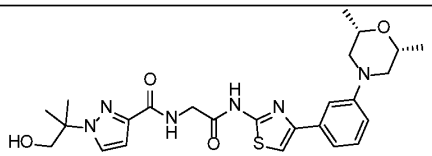
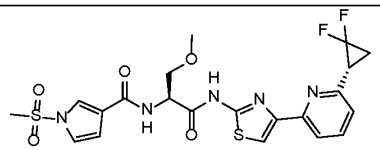
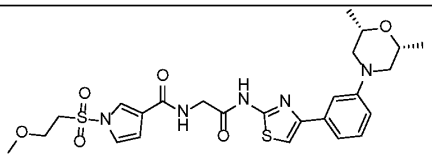
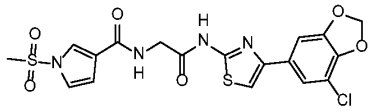
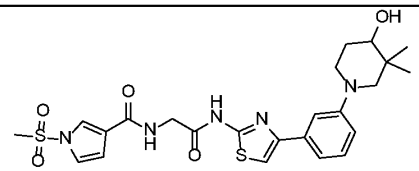
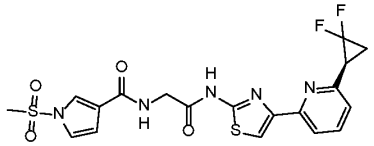
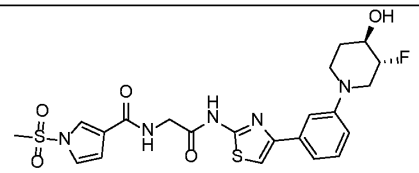
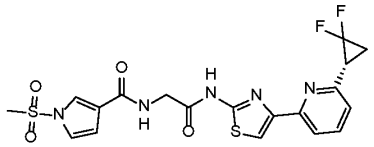
【表１－２１】

#	化合物	#	化合物
172		586	
173		587	
174		588	
175		589	
176		590	
177		591	
178		592	
179		593	

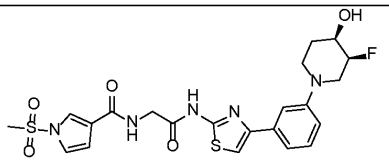
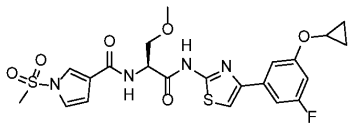
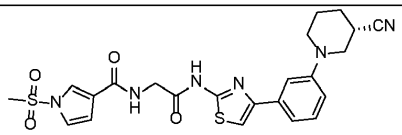
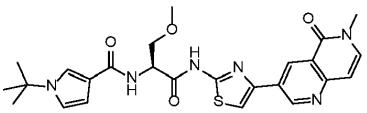
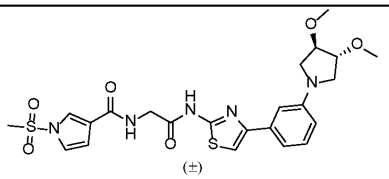
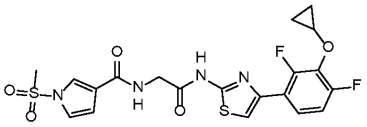
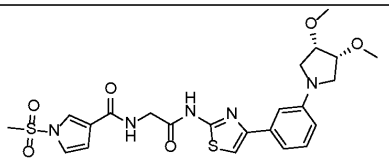
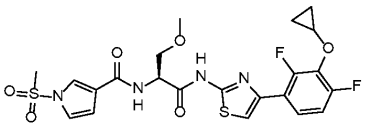
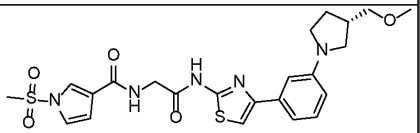
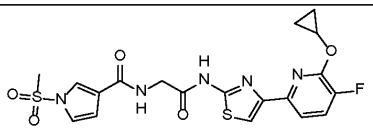
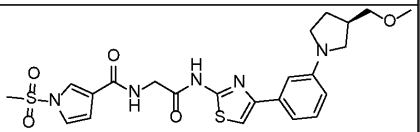
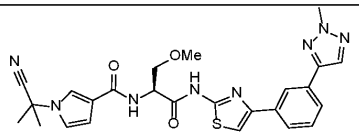
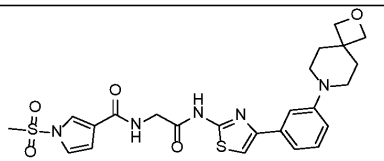
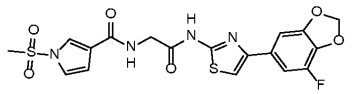
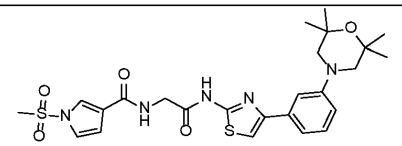
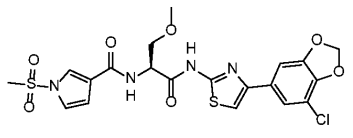
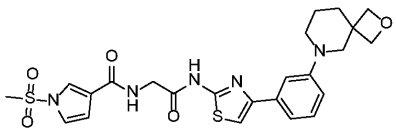
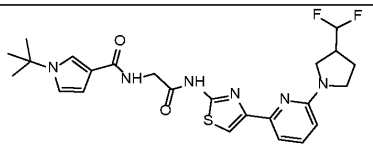
【表１－２２】

#	化合物	#	化合物
180		594	
181		595	
182		596	
183		597	
184		598	
185		599	
186		600	
187	 (±)	601	

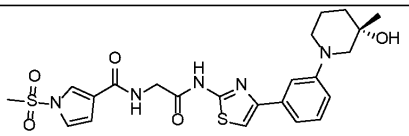
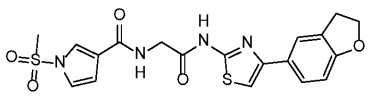
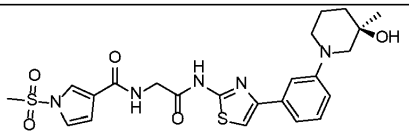
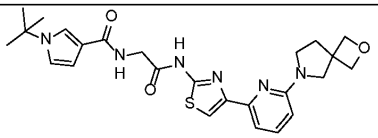
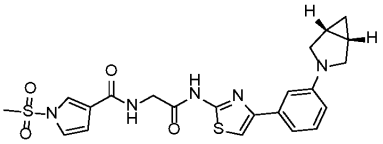
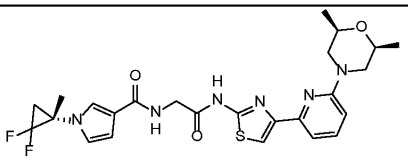
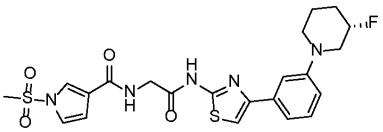
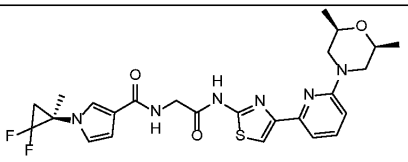
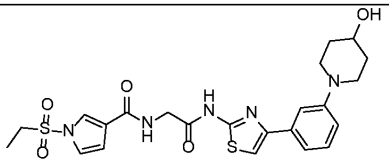
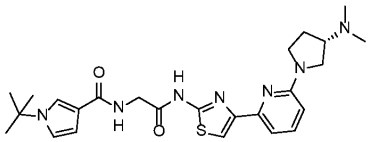
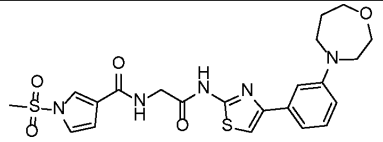
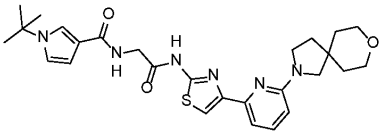
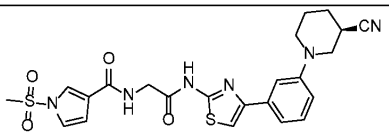
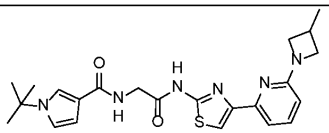
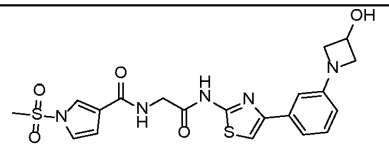
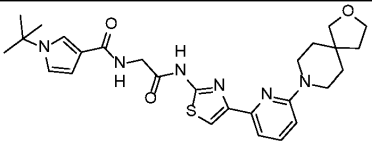
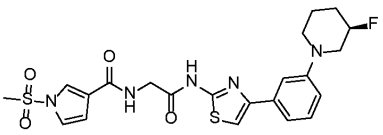
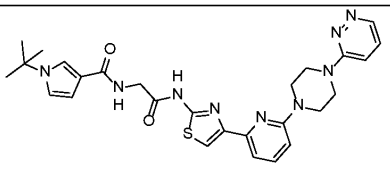
【表１－２３】

#	化合物	#	化合物
188		602	
189		603	
190		604	
191		605	
192		606	
193		607	
194	 (±)	608	
195		609	

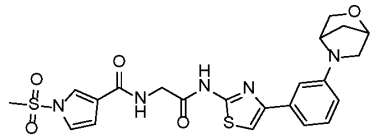
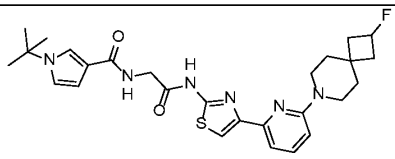
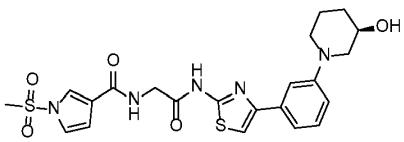
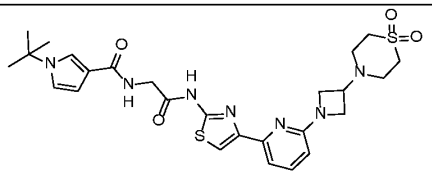
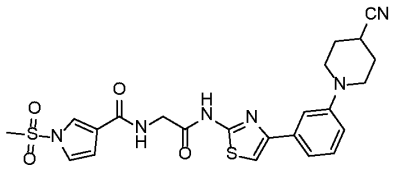
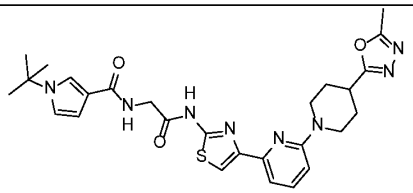
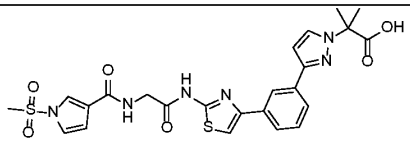
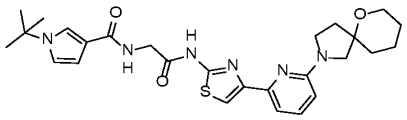
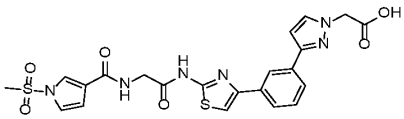
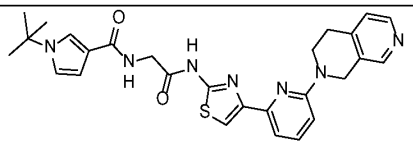
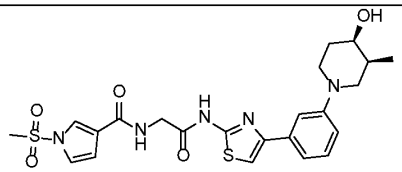
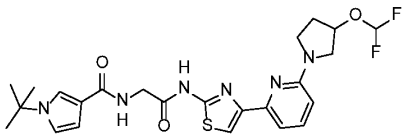
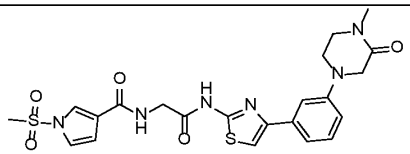
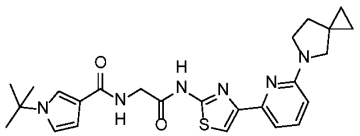
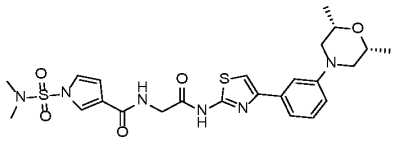
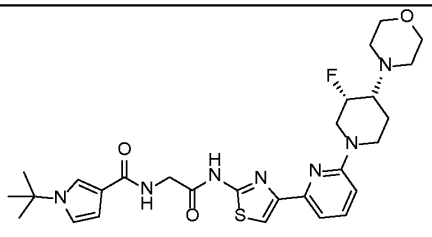
【表１－２４】

#	化合物	#	化合物
196		610	
197		611	
198		612	
199		613	
200		614	
201		615	
202		616	
203		617	
204		618	

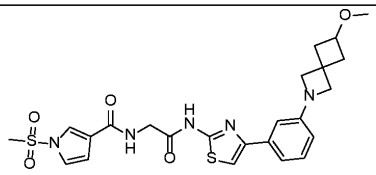
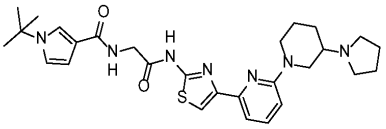
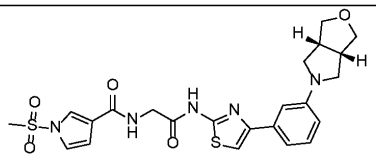
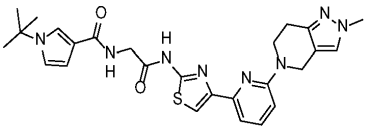
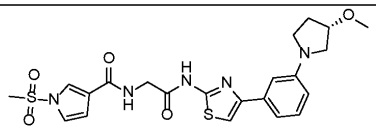
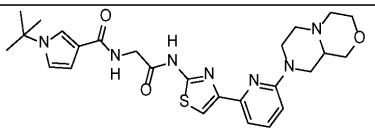
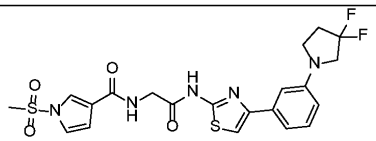
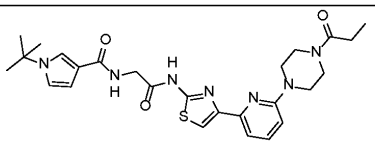
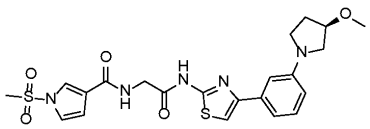
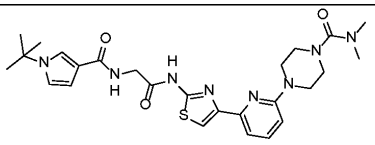
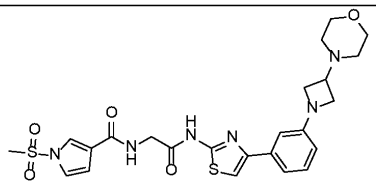
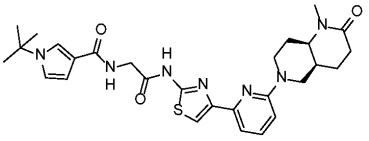
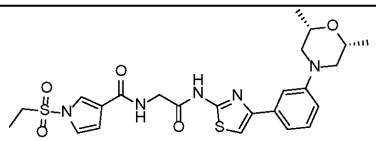
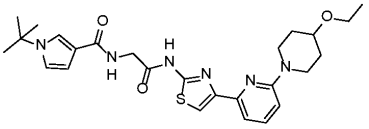
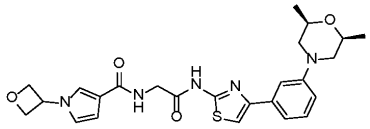
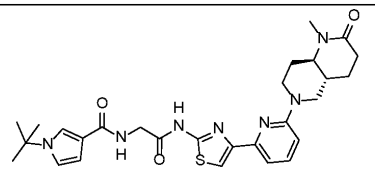
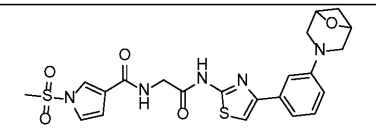
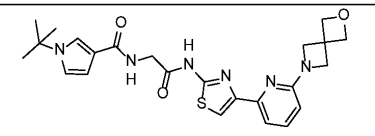
【表１－２５】

#	化合物	#	化合物
205		619	
206		620	
207		621	
208		622	
209		623	
210		624	
211		625	
212		626	
213		627	

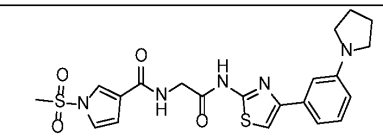
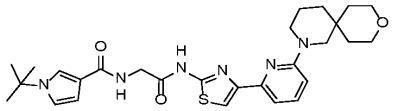
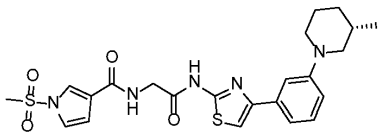
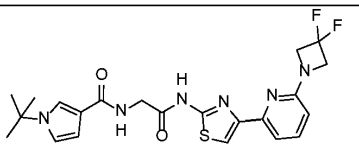
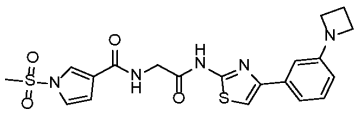
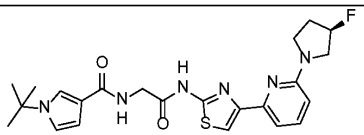
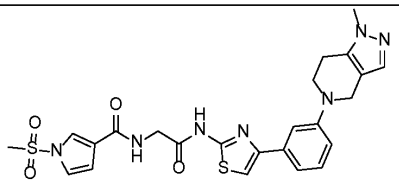
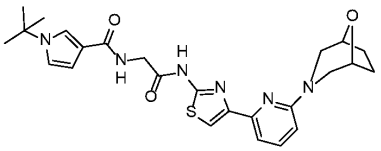
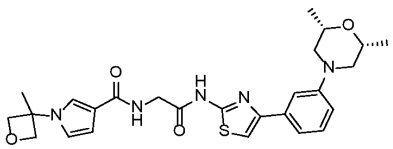
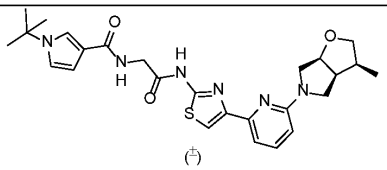
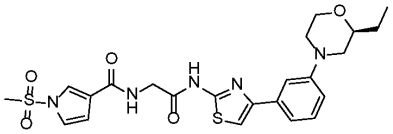
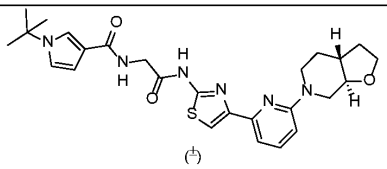
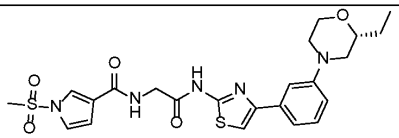
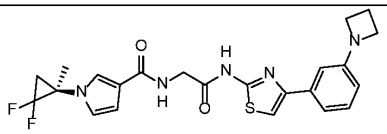
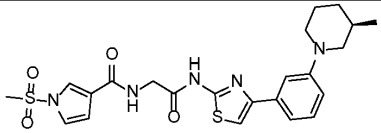
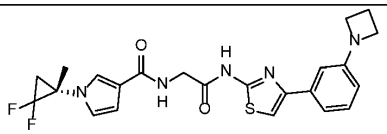
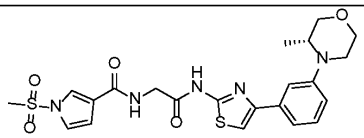
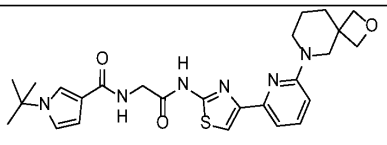
【表１－２６】

#	化合物	#	化合物
214		628	
215		629	
216		630	
217		631	
218		632	
219		633	
220		634	
221		635	

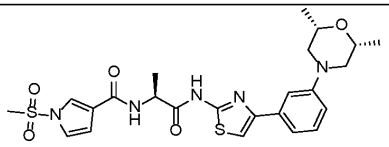
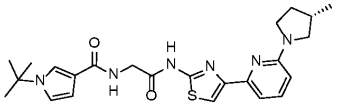
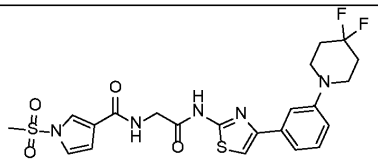
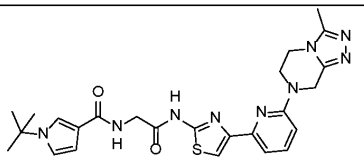
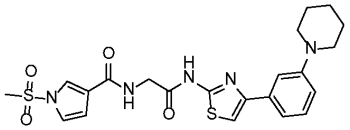
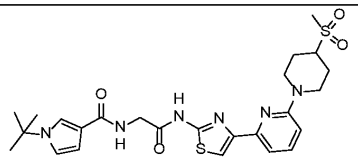
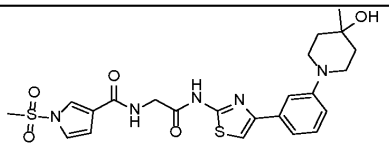
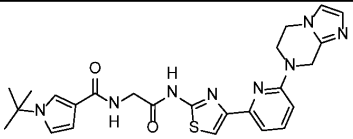
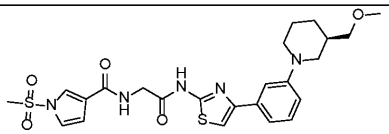
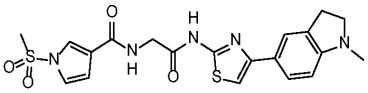
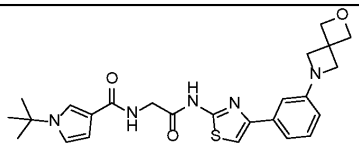
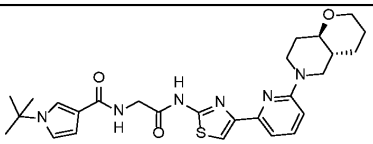
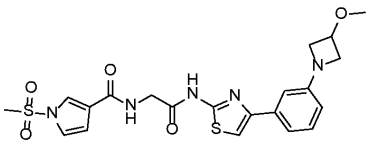
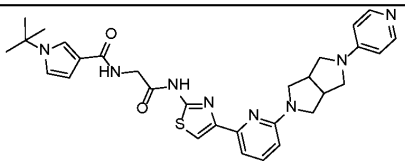
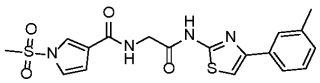
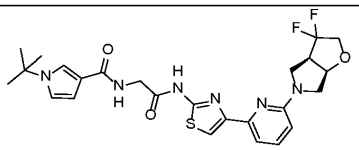
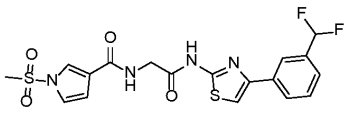
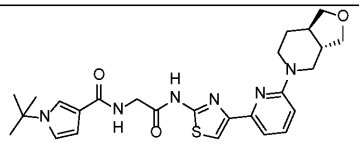
【表１－２７】

#	化合物	#	化合物
222		636	
223		637	
224		638	
225		639	
226		640	
227		641	
228		642	
229		643	
230		644	

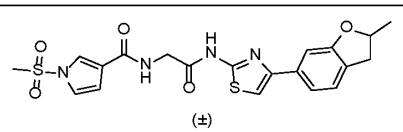
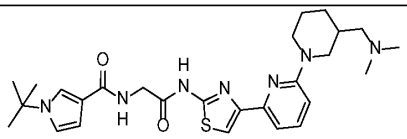
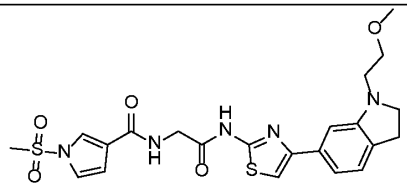
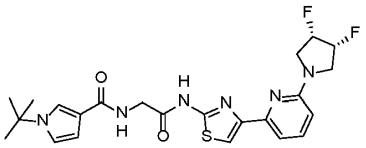
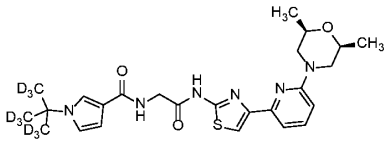
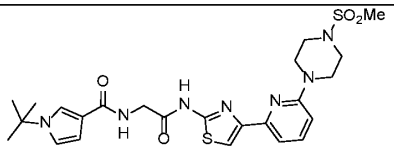
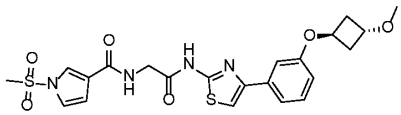
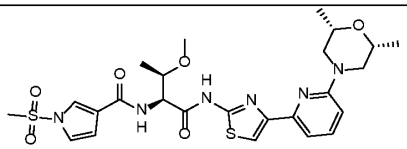
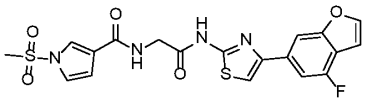
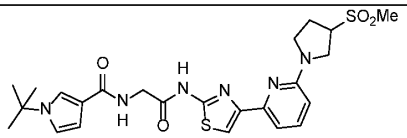
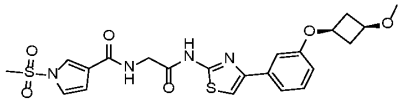
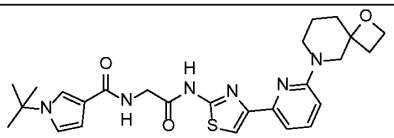
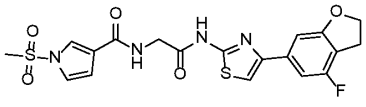
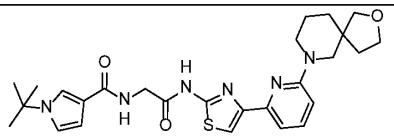
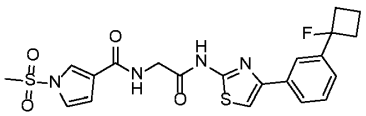
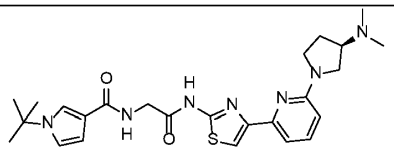
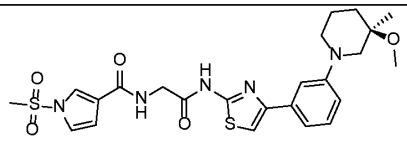
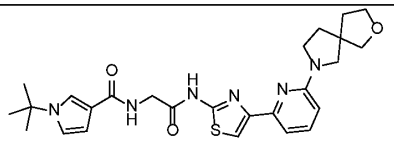
【表１－２８】

#	化合物	#	化合物
231		645	
232		646	
233		647	
234		648	
235		649	
236		650	
237		651	
238		652	
239		653	

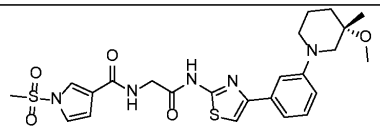
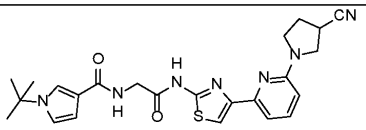
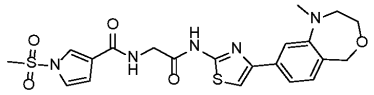
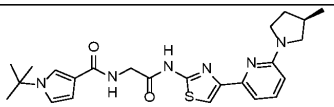
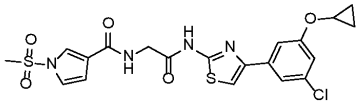
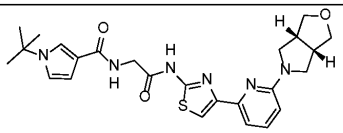
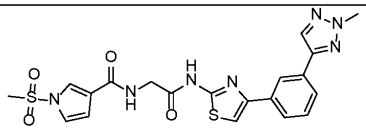
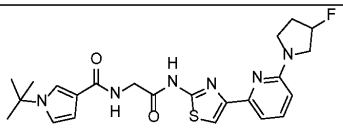
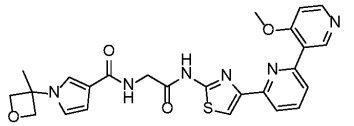
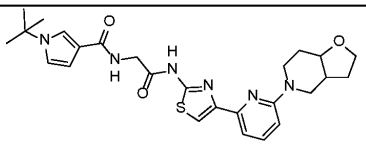
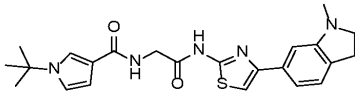
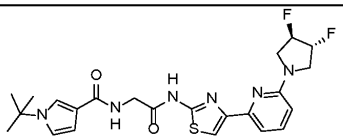
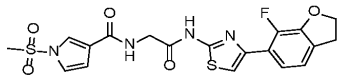
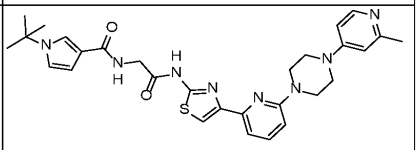
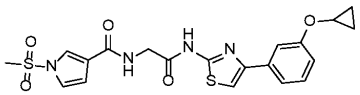
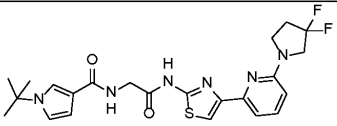
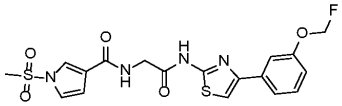
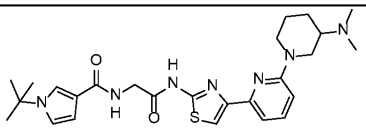
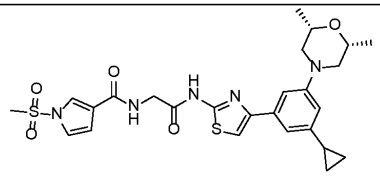
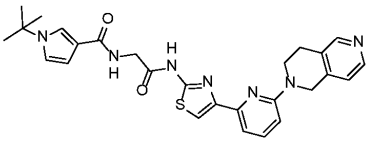
【表１－２９】

#	化合物	#	化合物
240		654	
241		655	
242		656	
243		657	
244		658	
245		659	
246		660	
247		661	
248		662	

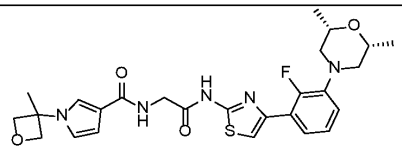
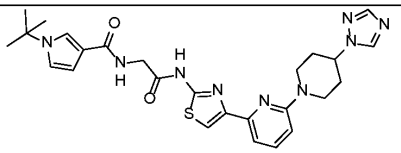
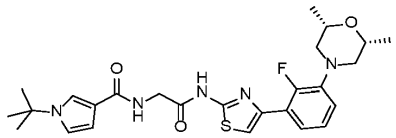
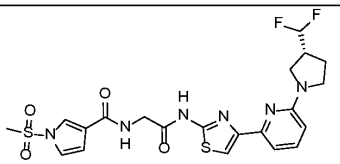
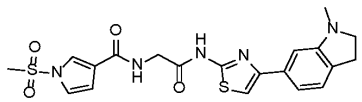
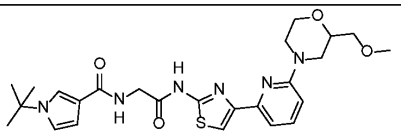
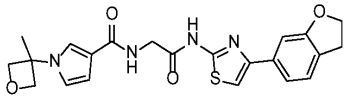
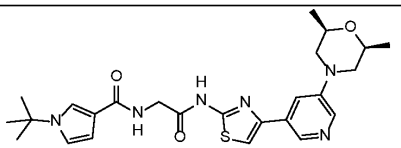
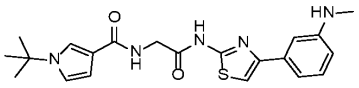
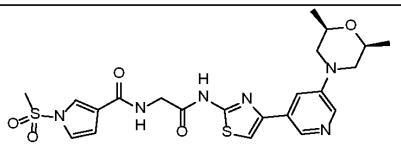
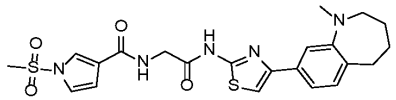
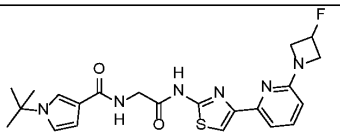
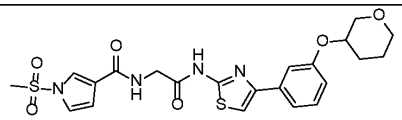
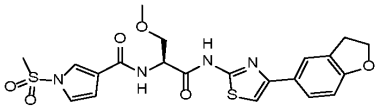
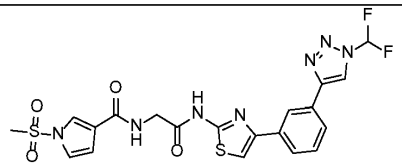
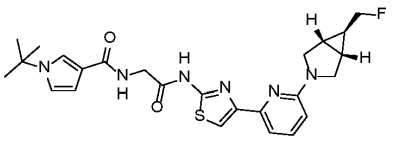
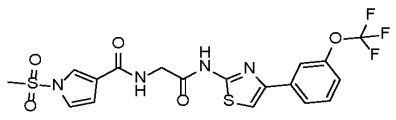
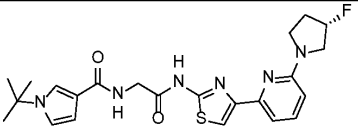
【表１－３０】

#	化合物	#	化合物
249	 (±)	663	
250		664	
251		665	
252		666	
253		667	
254		668	
255		669	
256		670	
257		671	

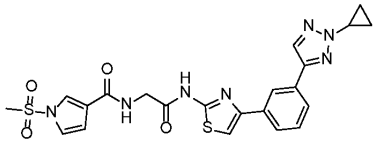
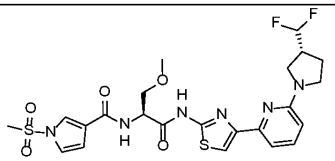
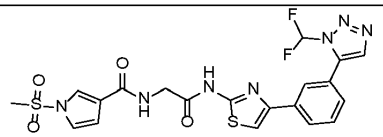
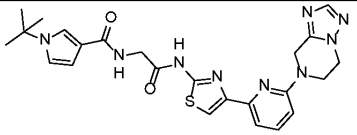
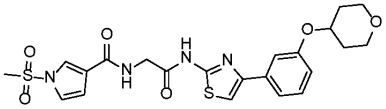
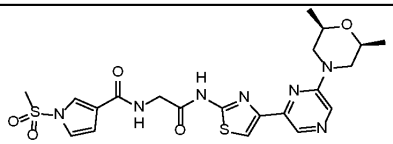
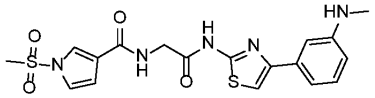
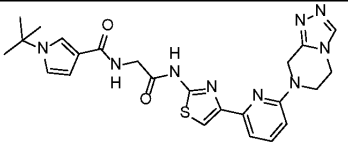
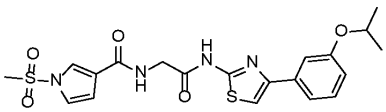
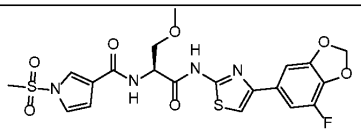
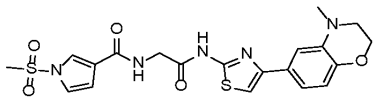
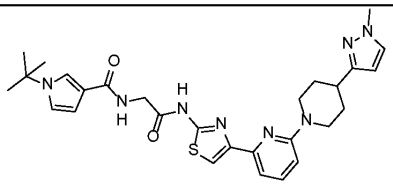
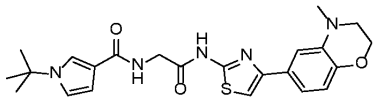
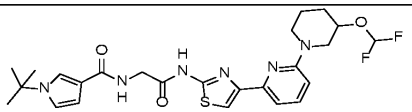
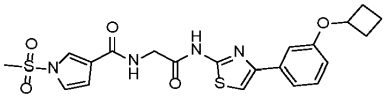
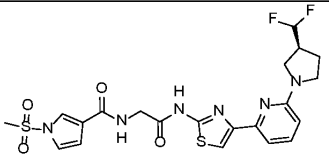
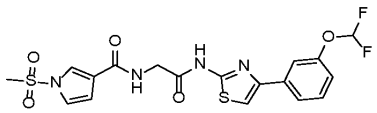
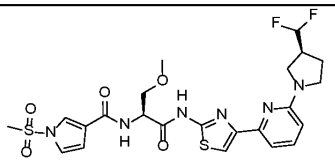
【表１－３１】

#	化合物	#	化合物
258		672	
259		673	
260		674	
261		675	
262		676	
263		677	
264		678	
265		679	
266		680	
267		681	

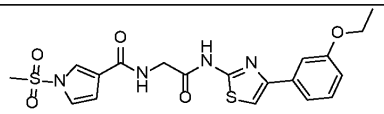
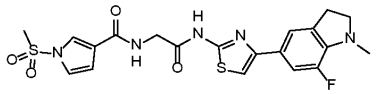
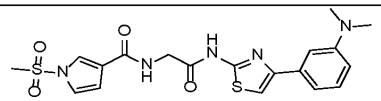
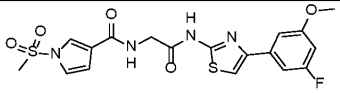
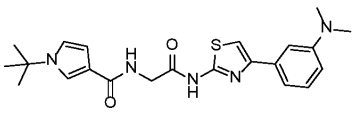
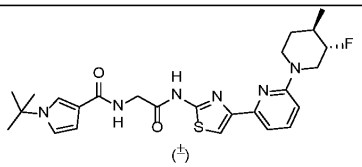
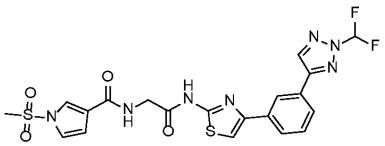
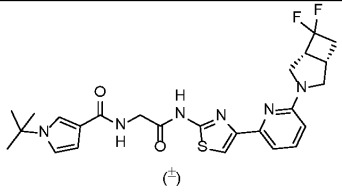
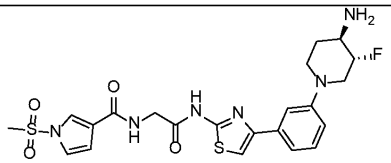
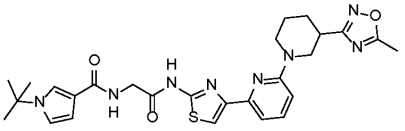
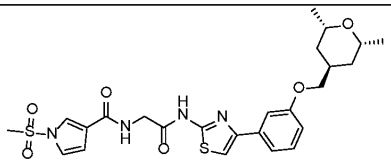
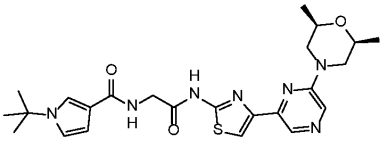
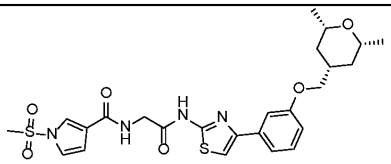
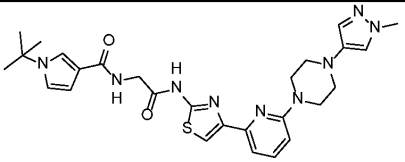
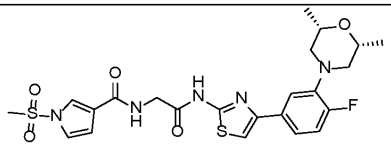
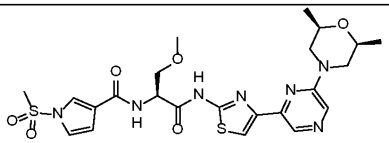
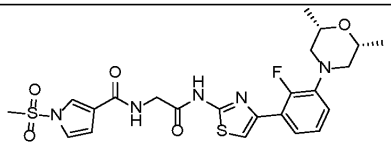
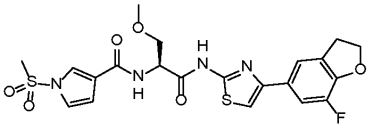
【表１－３２】

#	化合物	#	化合物
268		682	
269		683	
270		684	
271		685	
272		686	
273		687	
274	 (±)	688	
275		689	
276		690	

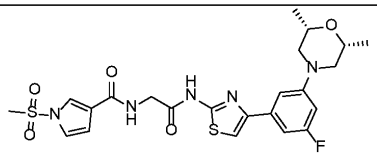
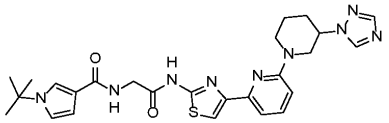
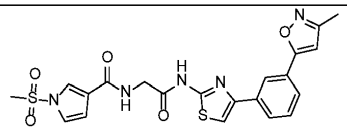
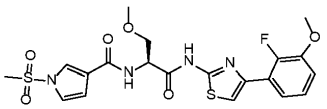
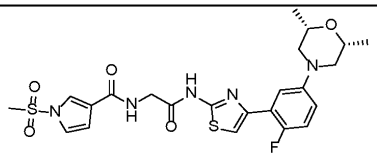
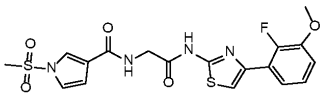
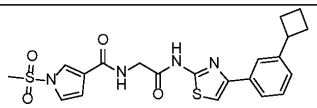
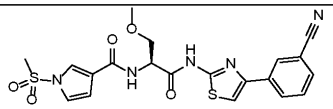
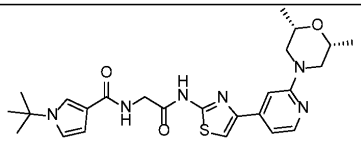
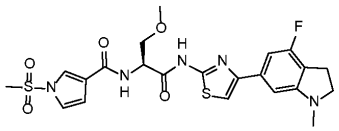
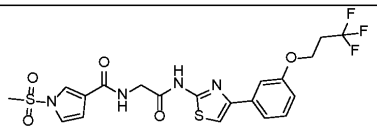
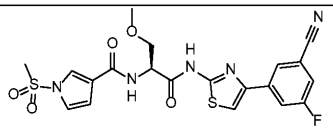
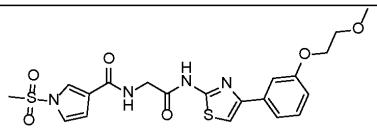
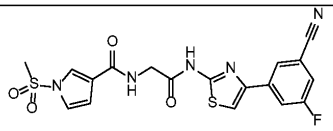
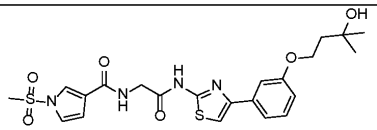
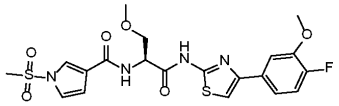
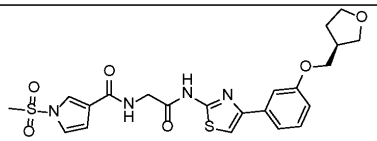
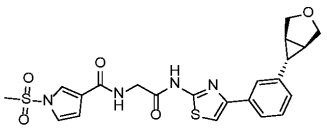
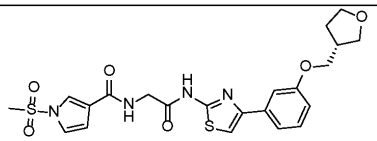
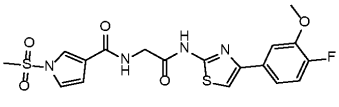
【表１－３３】

#	化合物	#	化合物
277		691	
278		692	
279		693	
280		694	
281		695	
282		696	
283		697	
284		698	
285		699	

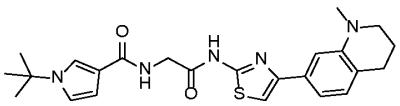
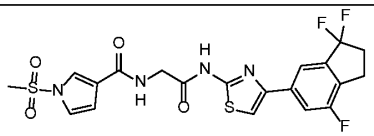
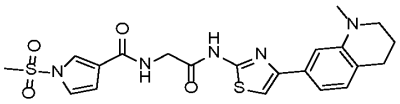
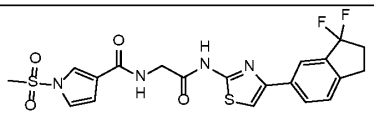
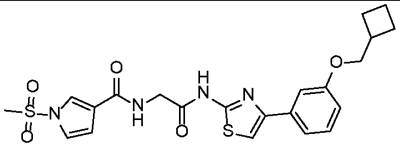
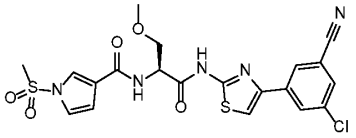
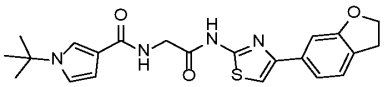
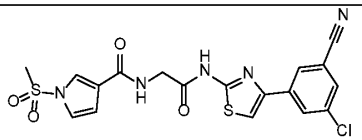
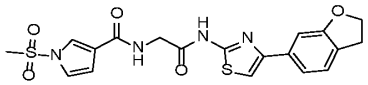
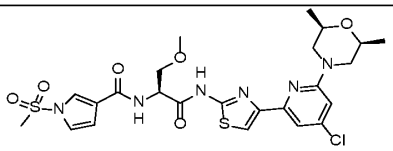
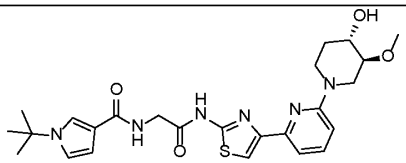
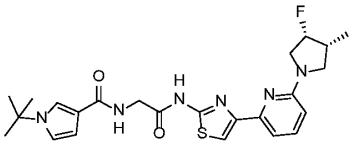
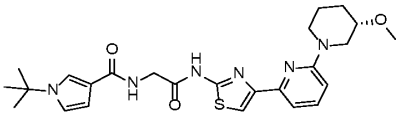
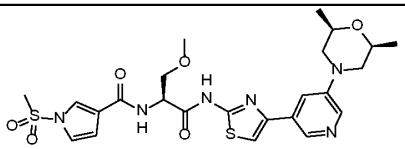
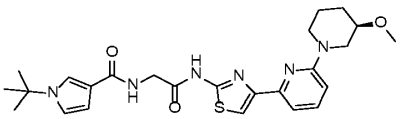
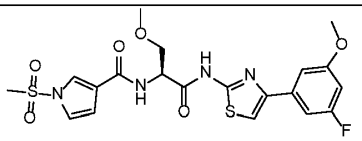
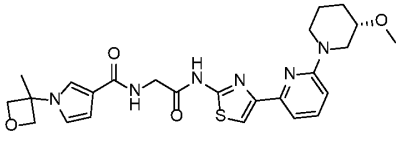
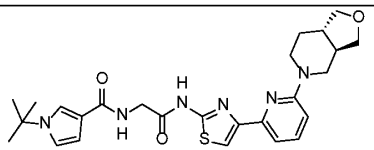
【表１－３４】

#	化合物	#	化合物
286		700	
287		701	
288		702	
289		703	
290		704	
291		705	
292		706	
293		707	
294		708	

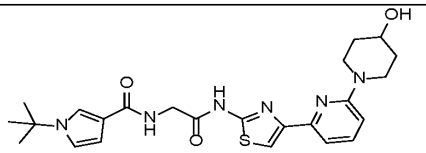
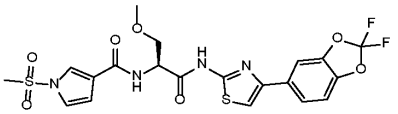
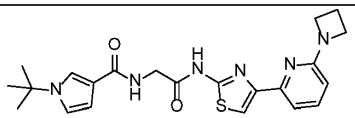
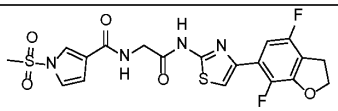
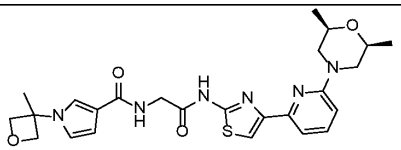
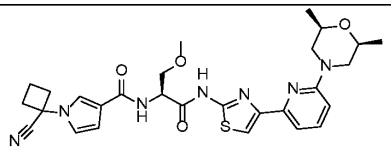
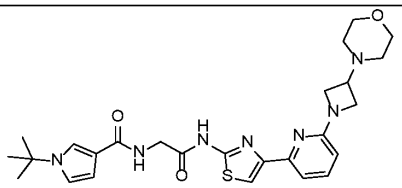
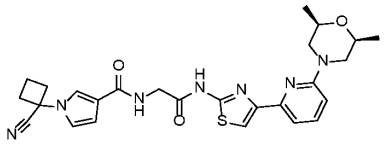
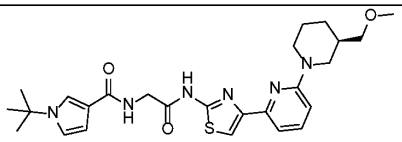
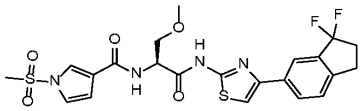
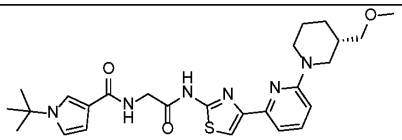
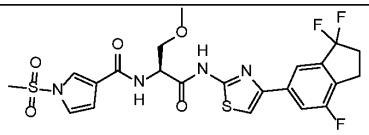
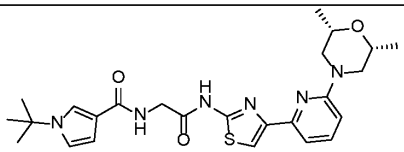
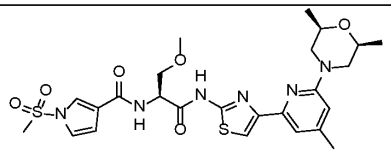
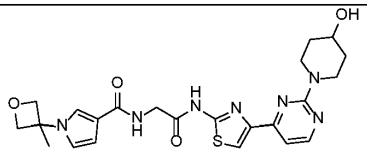
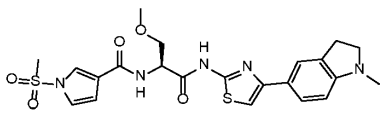
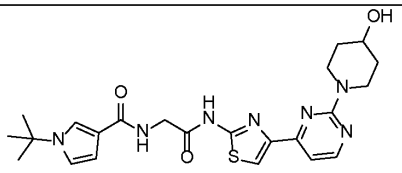
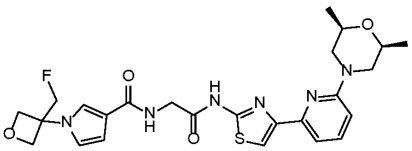
【表１－３５】

#	化合物	#	化合物
295		709	
296		710	
297		711	
298		712	
299		713	
300		714	
301		715	
302		716	
303		717	
304		718	

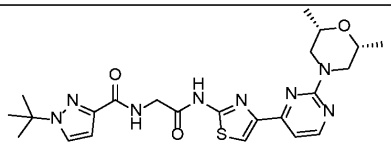
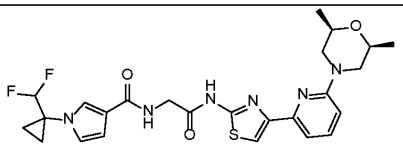
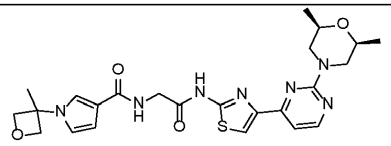
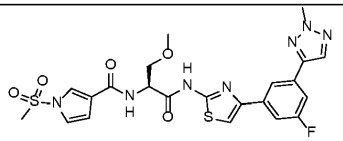
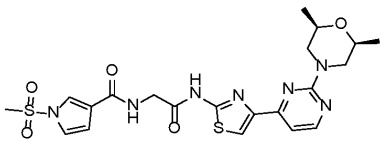
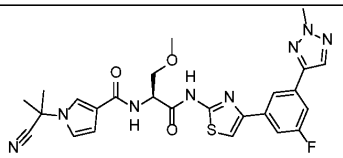
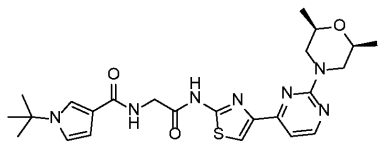
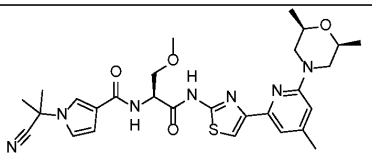
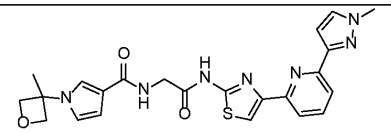
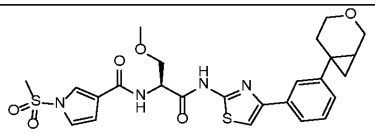
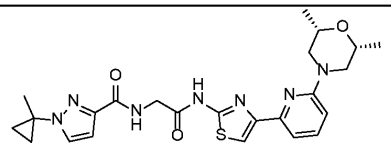
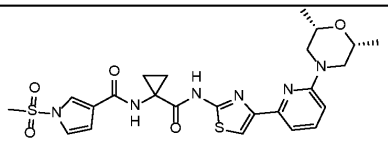
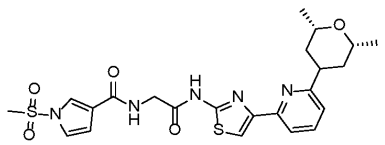
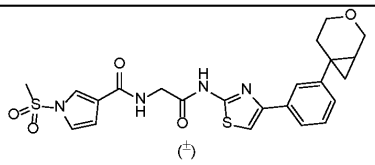
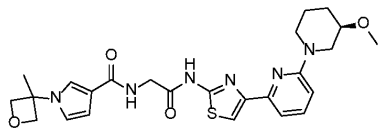
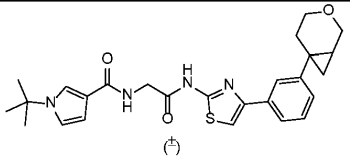
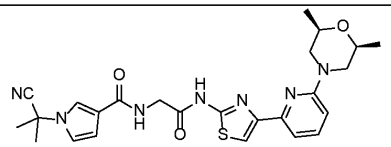
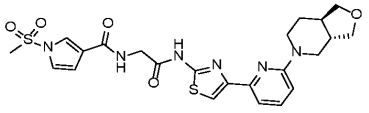
【表１－３６】

#	化合物	#	化合物
305		719	
306		720	
307		721	
308		722	
309		723	
310	 (±)	724	 (+)
311		725	
312		726	
313		727	

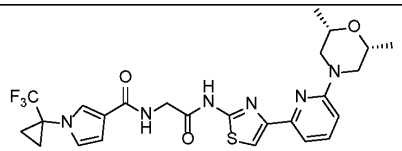
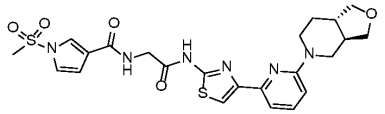
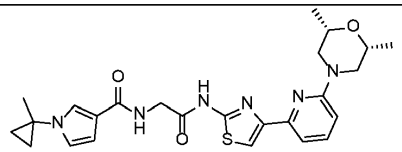
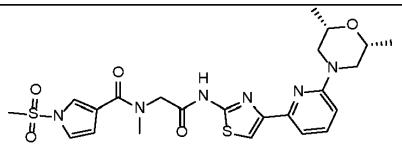
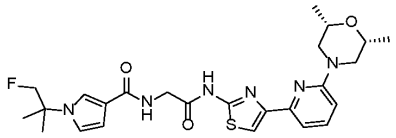
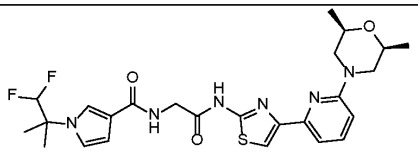
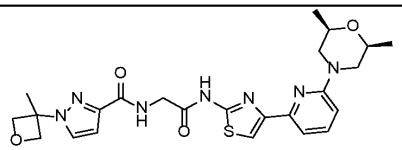
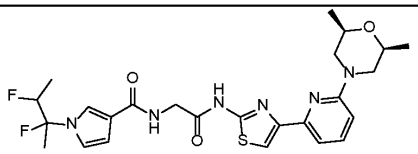
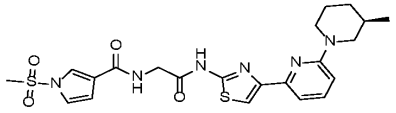
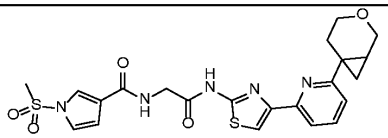
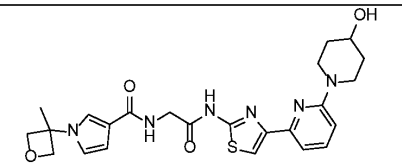
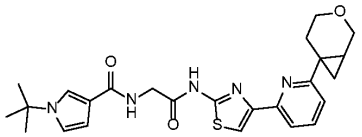
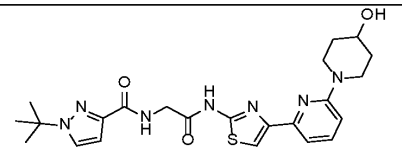
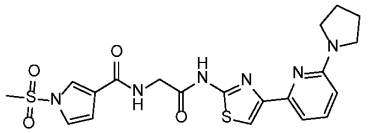
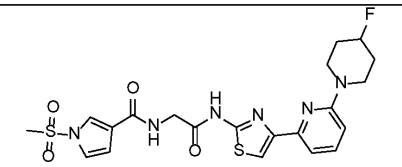
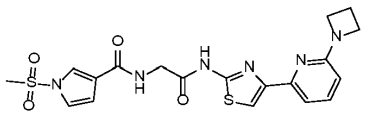
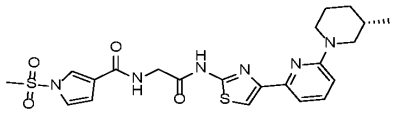
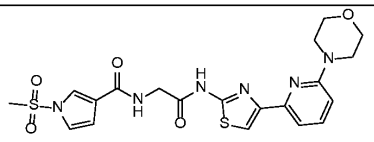
【表１－３７】

#	化合物	#	化合物
314		728	
315		729	
316		730	
317		731	
318		732	
319		733	
320		734	
321		735	
322		736	

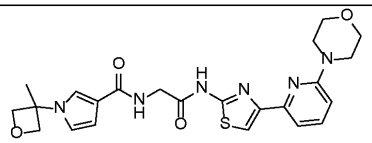
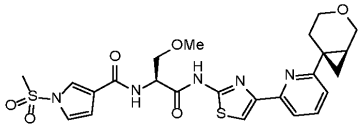
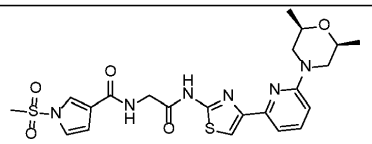
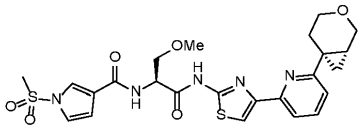
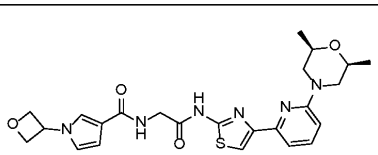
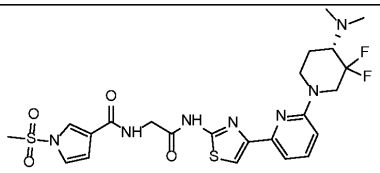
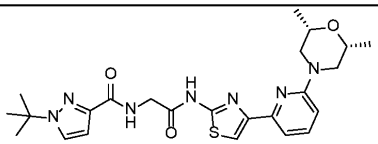
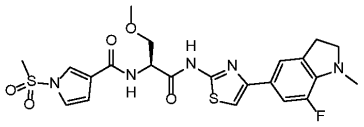
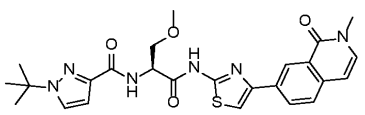
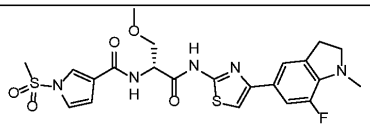
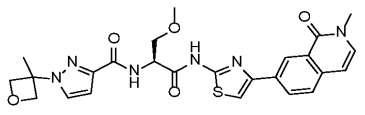
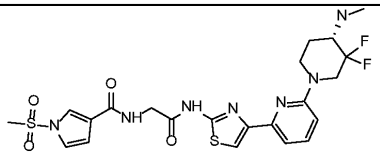
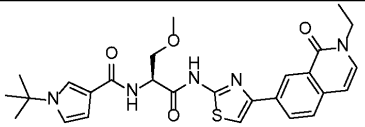
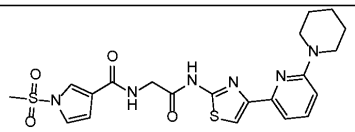
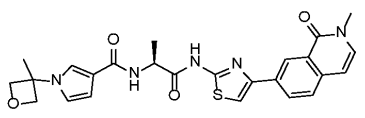
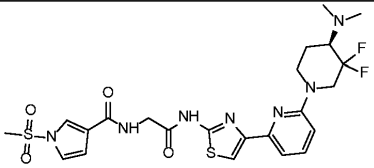
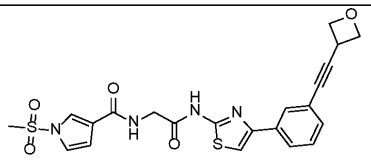
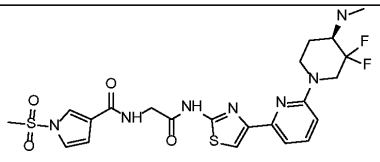
【表１－３８】

#	化合物	#	化合物
323		737	
324		738	
325		739	
326		740	
327		741	
328		742	
329		743	 (+)
330		744	 (+)
331		745	

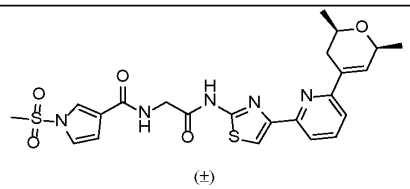
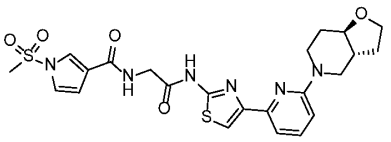
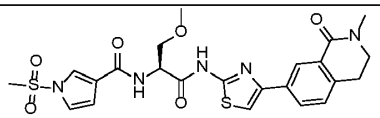
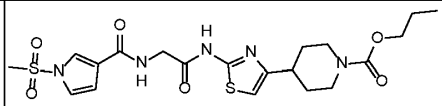
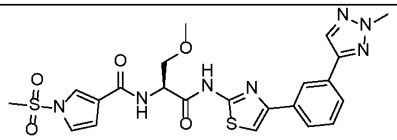
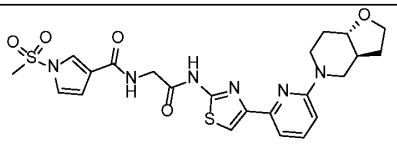
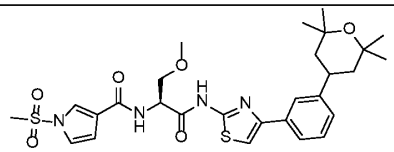
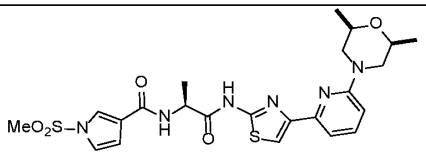
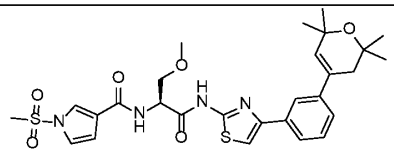
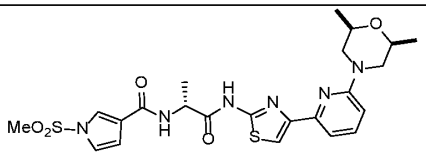
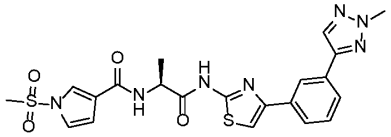
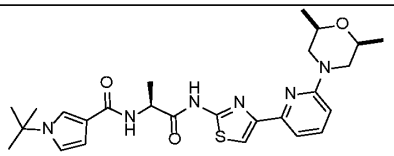
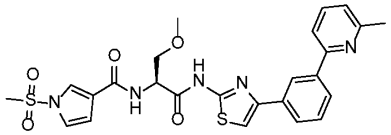
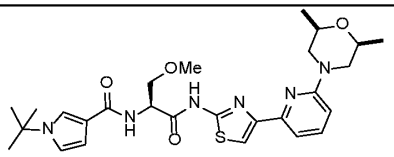
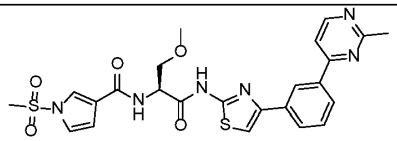
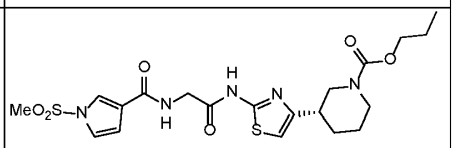
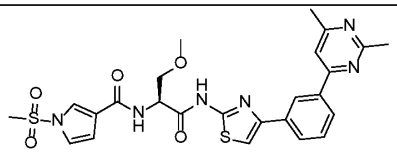
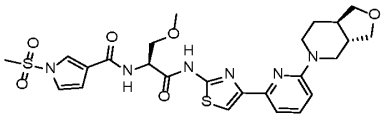
【表１－３９】

#	化合物	#	化合物
332		746	
333		747	
334		748	
335		749	
336		750	
337		751	
338		752	
339		753	
340		754	

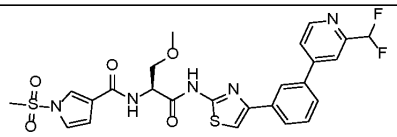
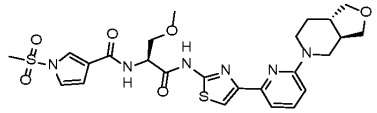
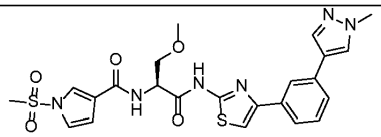
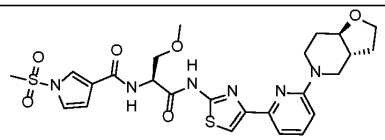
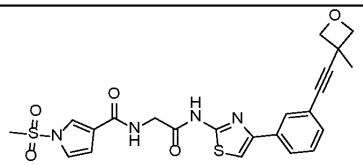
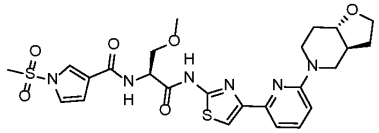
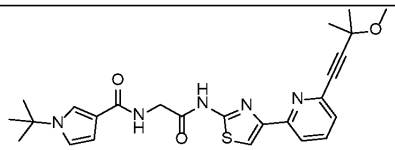
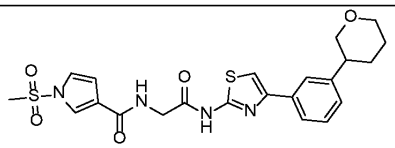
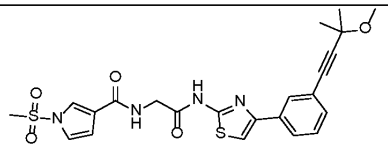
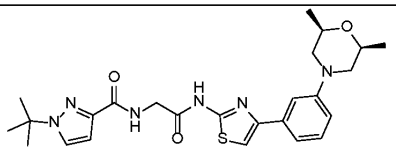
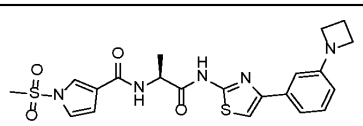
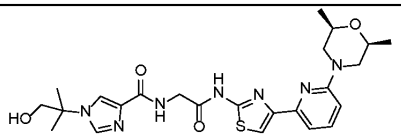
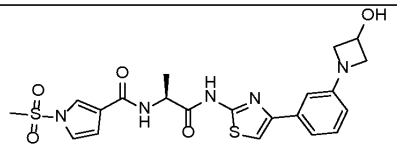
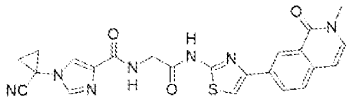
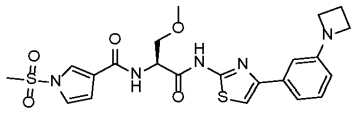
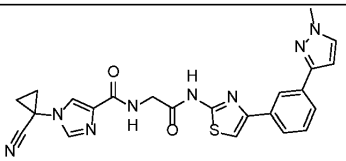
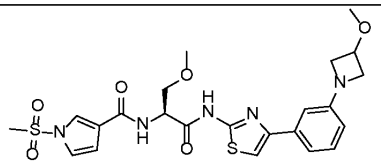
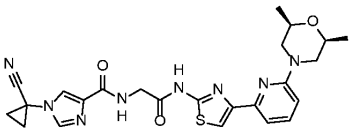
【表１－４０】

#	化合物	#	化合物
341		755	
342		756	
343		757	
344		758	
345		759	
346		760	
347		761	
348		762	
349		763	

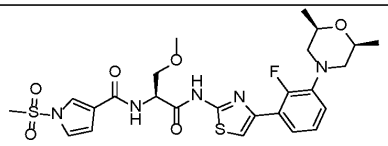
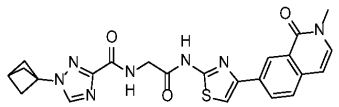
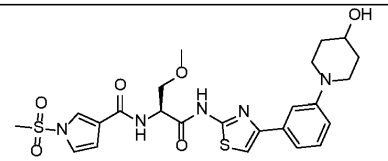
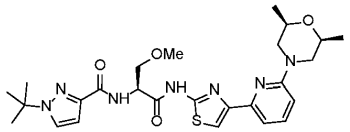
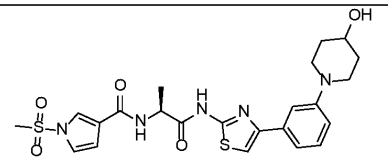
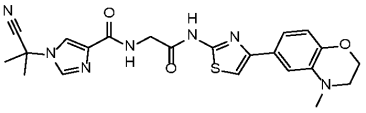
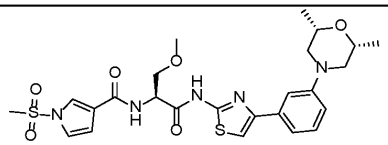
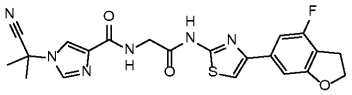
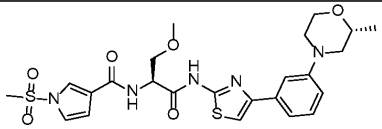
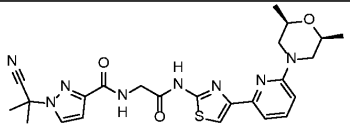
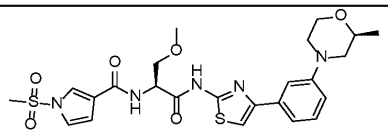
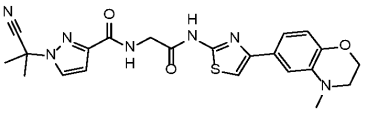
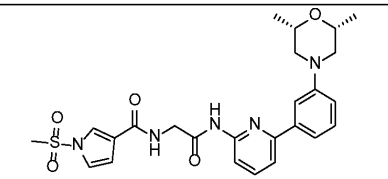
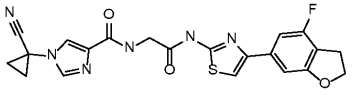
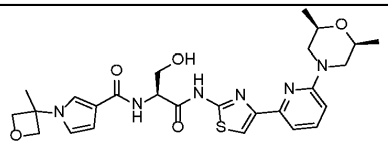
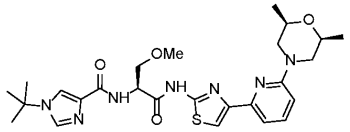
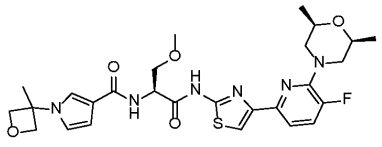
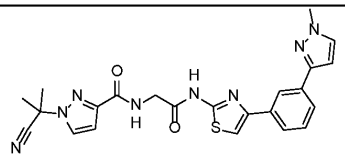
【表１－４１】

#	化合物	#	化合物
350	 (±)	764	
351		765	
352		766	
353		767	
354		768	
355		769	
356		770	
357		771	
358		772	

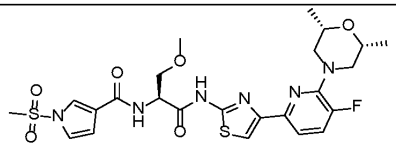
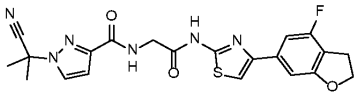
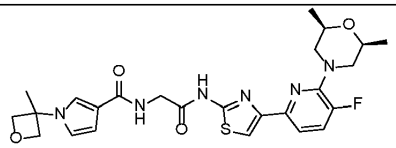
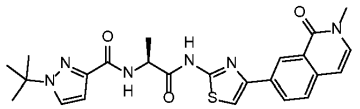
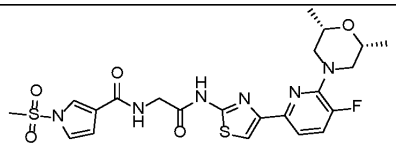
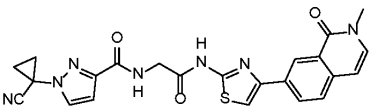
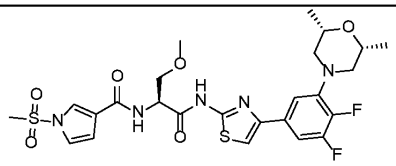
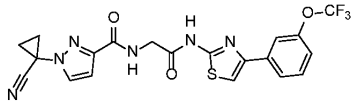
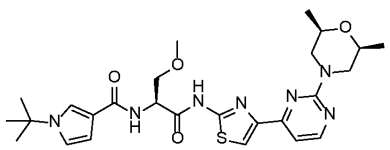
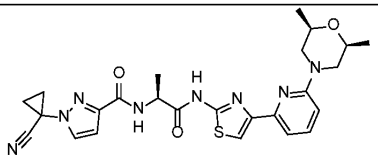
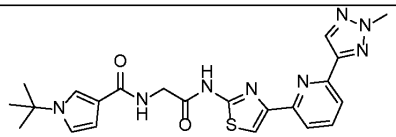
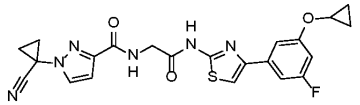
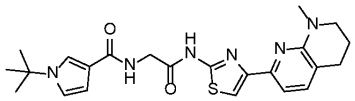
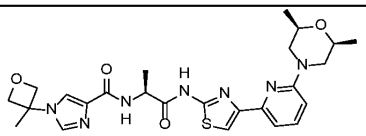
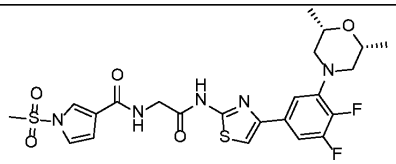
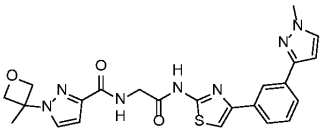
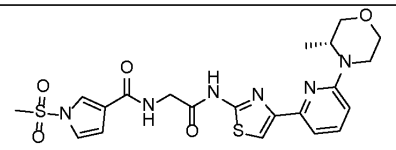
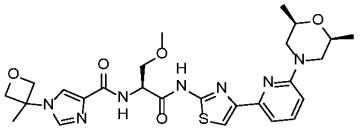
【表１－４２】

#	化合物	#	化合物
359		773	
360		774	
361		775	
362		776	
363		777	
364		778	
365		779	
366		780	
367		781	

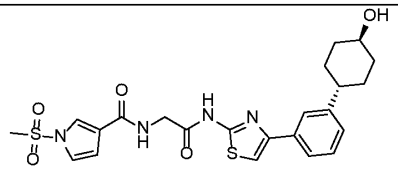
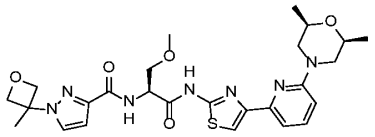
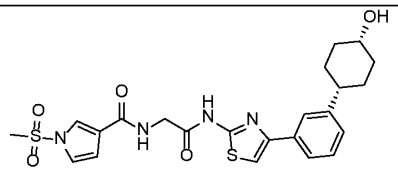
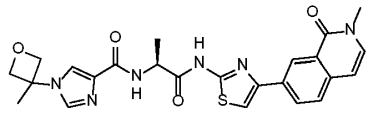
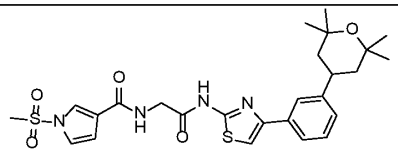
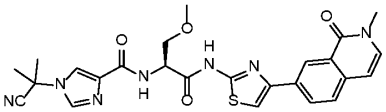
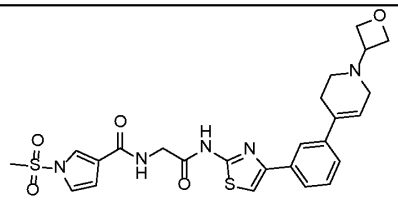
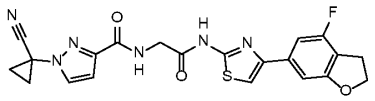
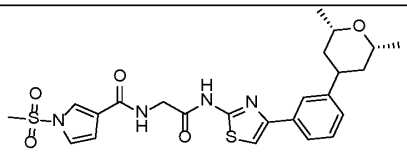
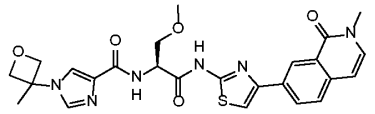
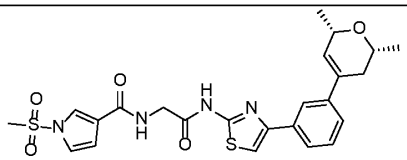
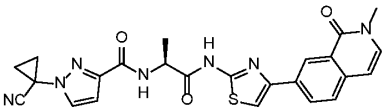
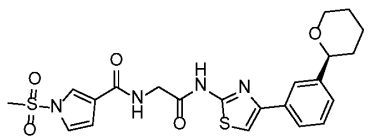
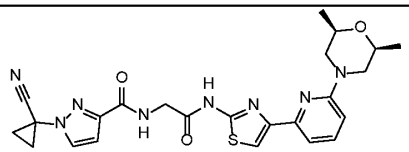
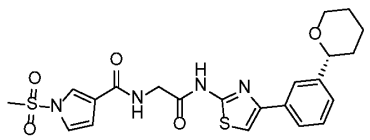
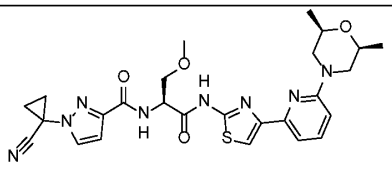
【表１－４３】

#	化合物	#	化合物
368		782	
369		783	
370		784	
371		785	
372		786	
373		787	
374		788	
375		789	
376		790	

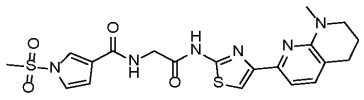
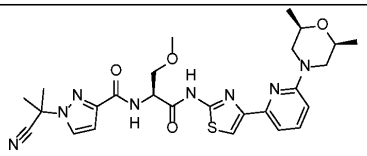
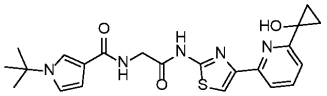
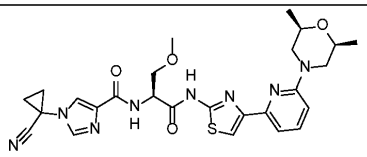
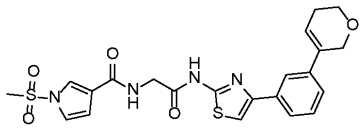
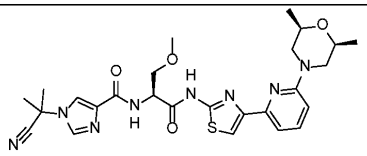
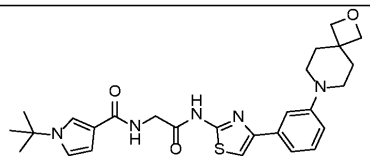
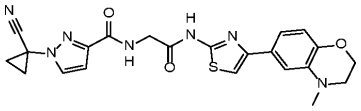
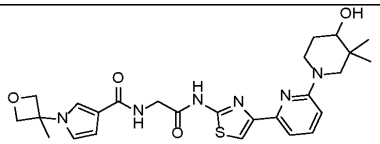
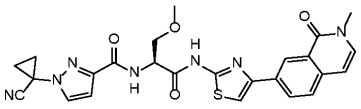
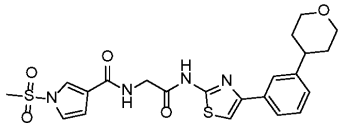
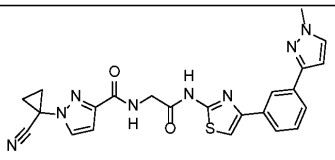
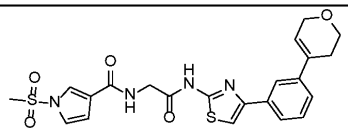
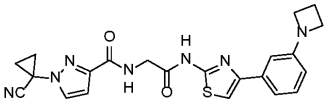
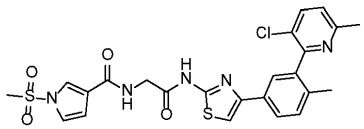
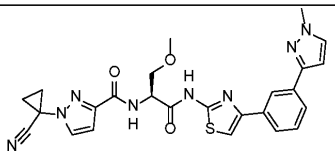
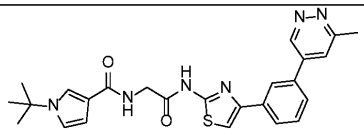
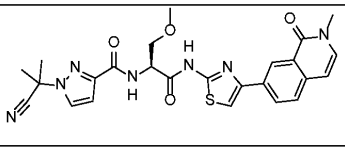
【表１－４４】

#	化合物	#	化合物
377		791	
378		792	
379		793	
380		794	
381		795	
382		796	
383		797	
384		798	
385		799	

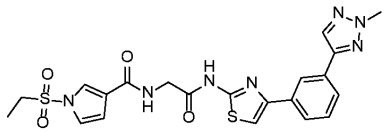
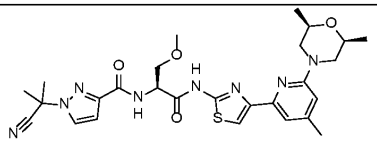
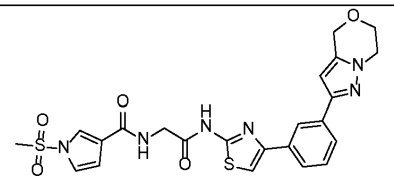
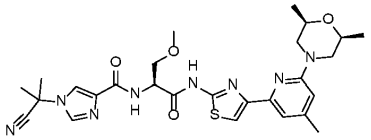
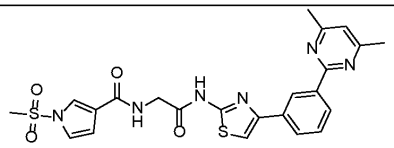
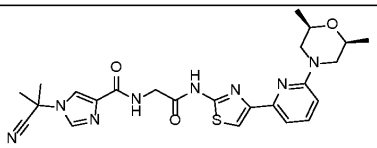
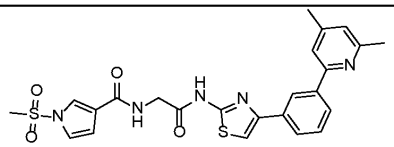
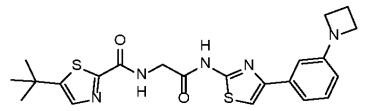
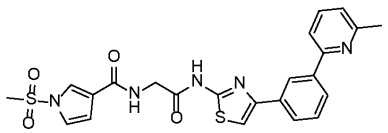
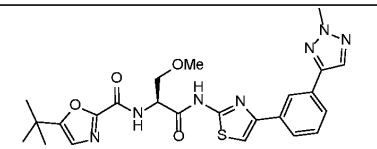
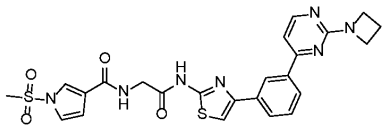
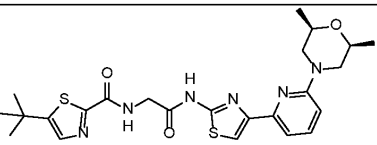
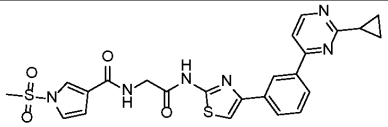
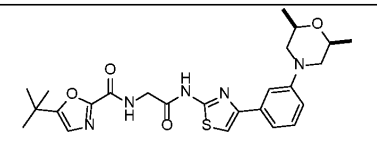
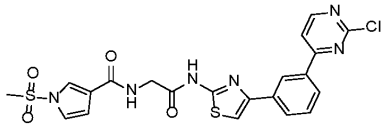
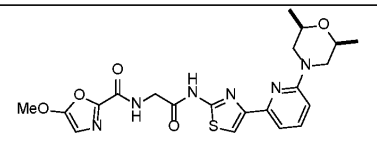
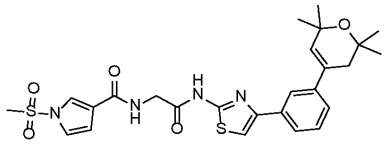
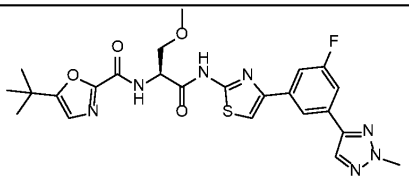
【表１－４５】

#	化合物	#	化合物
386		800	
387		801	
388		802	
389		803	
390		804	
391	 (±)	805	
392		806	
393		807	

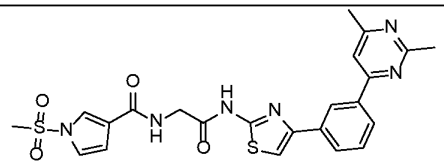
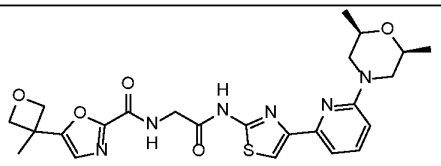
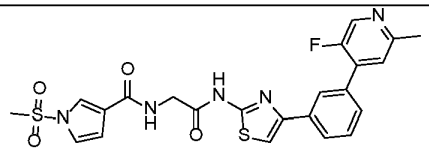
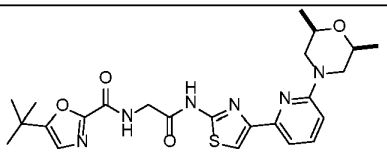
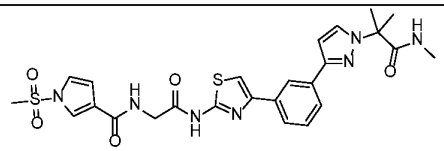
【表１－４６】

#	化合物	#	化合物
394		808	
395		809	
396		810	
397		811	
398		812	
399		813	
400		814	
401		815	
402		816	

【表１－４７】

#	化合物	#	化合物
403		817	
404		818	
405		819	
406		820	
407		821	
408		822	
409		823	
410		824	
411		825	

【表１－４８】

#	化合物	#	化合物
412		826	
413		827	
414			

【００４５】
別の態様では、本発明は、上記化合物のいずれか１つ及び薬学的に許容可能な賦形剤を含む薬学的組成物を特徴とする。
【００４６】
別の態様では、本発明は、細胞におけるＢＡＦ複合体の活性を低下させる方法であって、方法は、細胞を、有効量の前述の化合物またはその薬学的組成物のいずれかと接触させることを含む、方法を特徴とする。
【００４７】
いくつかの実施形態では、細胞は、がん細胞である。
【００４８】
別の態様では、本発明は、ＢＡＦ複合体関連障害の処置を、それを必要とする対象において行う方法であって、方法は、有効量の前述の化合物またはその薬学的組成物のいずれかを対象に投与することを含む、方法を特徴とする。
【００４９】
いくつかの実施形態では、ＢＡＦ複合体関連障害は、がんである。
【００５０】
さらなる態様では、本発明は、ＢＲＭを阻害する方法であって、方法は、細胞を、有効量の前述の化合物またはその薬学的組成物のいずれかと接触させることを含む、方法を特徴とする。いくつかの実施形態では、細胞は、がん細胞である。
【００５１】
別の態様では、本発明は、ＢＲＧ１を阻害する方法であって、方法は、細胞を、有効量の前述の化合物またはその薬学的組成物のいずれかと接触させることを含む、方法を特徴とする。いくつかの実施形態では、細胞は、がん細胞である。
【００５２】
さらなる態様では、本発明は、ＢＲＭ及びＢＲＧ１を阻害する方法であって、方法は、細胞を、有効量の前述の化合物またはその薬学的組成物のいずれかと接触させることを含む、方法を特徴とする。いくつかの実施形態では、細胞は、がん細胞である。
【００５３】
別の態様では、本発明は、ＢＲＧ１機能喪失変異に関連する障害の処置を、それを必要とする対象において行う方法であって、方法は、有効量の前述の化合物またはその薬学的組成物のいずれかを対象に投与することを含む、方法を特徴とする。
【００５４】
いくつかの実施形態では、ＢＲＧ１機能喪失変異に関連する障害は、がんである。他の

実施形態では、対象は、ＢＲＧ１機能喪失障害を有すると決定されており、例えば、ＢＲＧ１機能喪失がんを有すると決定されている（例えば、がんが、ＢＲＧ１機能の喪失を有するがん細胞を含むと決定されている）。

【００５５】

別の態様では、本発明は、細胞におけるアポトーシスを誘導する方法であって、方法は、細胞を、有効量の前述の化合物またはその薬学的組成物のいずれかと接触させることを含む、方法を特徴とする。いくつかの実施形態では、細胞は、がん細胞である。

【００５６】

さらなる態様では、本発明は、がんの処置を、それを必要とする対象において行う方法であって、方法は、有効量の前述の化合物またはその薬学的組成物のいずれかを対象に投与することを含む、方法を特徴とする。

【００５７】

前述の方法のいずれかのいくつかの実施形態では、がんは、非小細胞肺癌、大腸癌、膀胱癌、原発不明のがん、神経膠腫、乳癌、黒色腫、非黒色腫皮膚癌、子宮内膜癌、食道胃癌、膵臓癌、肝胆道癌、軟部組織肉腫、卵巣癌、頭頸部癌、腎細胞癌、骨癌、非ホジキンリンパ腫、小細胞肺癌、前立腺癌、胎児性腫瘍、胚細胞腫瘍、子宮頸癌、甲状腺癌、唾液腺癌、消化管神経内分泌腫瘍、子宮肉腫、消化管間質腫瘍、ＣＮＳ癌、胸腺腫瘍、副腎皮質癌、虫垂癌、小腸癌、または陰茎癌である。

【００５８】

前述の方法のいずれかのいくつかの実施形態では、がんは、非小細胞肺癌、大腸癌、膀胱癌、原発不明のがん、神経膠腫、乳癌、黒色腫、非黒色腫皮膚癌、子宮内膜癌、または陰茎癌である。

【００５９】

前述の方法のいずれかのいくつかの実施形態では、がんは、薬物耐性がんであり、または先行療法（例えば、ベムラフェニブ、ダカルバジン、ＣＴＬＡ４阻害剤、ＰＤ１阻害剤、インターフェロン療法、ＢＲＡＦ阻害剤、ＭＥＫ阻害剤、放射線療法、テモゾリミド、イリノテカン、ＣＡＲ－Ｔ療法、ハーセプチン、パージェタ、タモキシフェン、ゼローダ、ドセタキソール、白金剤、例えば、カルボプラチン、タキサン、例えば、パクリタキセル及びドセタキセル、ＡＬＫ阻害剤、ＭＥＴ阻害剤、アリムタ、アブラキサン、アドリアマイシン（登録商標）、ゲムシタビン、アバスチン、ハラベン、ネラチニブ、ＰＡＲＰ阻害剤、ＡＲＮ８１０、ｍＴＯＲ阻害剤、トポテカン、ジェムザール、ＶＥＧＦＲ２阻害剤、葉酸受容体アンタゴニスト、デムシズマブ、ホスブレタブリン、またはＰＤＬ１阻害剤）に反応しなかったものである。

【００６０】

前述の方法のいずれかのいくつかの実施形態では、がんは、ＢＲＧ１変異を有する、または有すると決定されている。いくつかの実施形態では前述の方法のいずれかの、ＢＲＧ１変異は、ホモ接合型である。前述の方法のいずれかのいくつかの実施形態では、がんは、上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）変異を有さない、または有さないと決定されている。前述の方法のいずれかのいくつかの実施形態では、がんは、未分化リンパ腫キナーゼ（ＡＬＫ）ドライバー変異を有さない、または有さないと決定されている。前述の方法のいずれかのいくつかの実施形態では、がんは、ＫＲＡＳ変異を有する、または有すると決定されている。前述の方法のいずれかのいくつかの実施形態では、ＢＲＧ１変異は、タンパク質のＡＴＰアーゼ触媒ドメインにおけるものである。前述の方法のいずれかのいくつかの実施形態では、ＢＲＧ１変異は、ＢＲＧ１のＣ末端における欠失である。

【００６１】

別の態様では、本開示は、ＢＡＦに関連する障害（例えば、がんまたはウイルス感染症）の処置を、それを必要とする対象において行う方法を提供する。この方法は、細胞を、有効量の前述の化合物、もしくはその薬学的に許容可能な塩のいずれか、または前述の薬学的組成物のいずれかと接触させることを含む。いくつかの実施形態では、障害は、Ｒｅｔｒｏｖｉｒｉｄａｅ科、例えば、レンチウイルス（例えば、ヒト免疫不全ウイルス（Ｈ

ＩＶ）及びデルタレトロウイルス（例えば、ヒトＴ細胞白血病ウイルスＩ（ＨＴＬＶ－Ｉ）、ヒトＴ細胞白血病ウイルスＩＩ（ＨＴＬＶ－ＩＩ））、Ｈｅｐａｄｎａｖｉｒｉｄａｅ科（例えば、Ｂ型肝炎ウイルス（ＨＢＶ））、Ｆｌａｖｉｖｉｒｉｄａｅ科（例えば、Ｃ型肝炎ウイルス（ＨＣＶ））、Ａｄｅｎｏｖｉｒｉｄａｅ科（例えば、ヒトアデノウイルス）、Ｈｅｒｐｅｓｖｉｒｉｄａｅ科（例えば、ヒトサイトメガロウイルス（ＨＣＭＶ）、エプスタイン・バーウイルス、単純ヘルペスウイルス１（ＨＳＶ－１）、単純ヘルペスウイルス２（ＨＳＶ－２）、ヒトヘルペスウイルス６（ＨＨＶ－６）、ヘルペスウイルスＫ＊、ＣＭＶ、水痘帯状疱疹ウイルス）、Ｐａｐｉｌｌｏｍａｖｉｒｉｄａｅ科（例えば、ヒトパピローマウイルス（ＨＰＶ、ＨＰＶ　Ｅ１））、Ｐａｒｖｏｖｉｒｉｄａｅ科（例えば、パルボウイルスＢ１９）、Ｐｏｌｙｏｍａｖｉｒｉｄａｅ科（例えば、ＪＣウイルス及びＢＫウイルス）、Ｐａｒａｍｙｘｏｖｉｒｉｄａｅ科（例えば、麻疹ウイルス）、Ｔｏｇａｖｉｒｉｄａｅ科（例えば、風疹ウイルス）のウイルスによる感染症であるウイルス感染症である。いくつかの実施形態では、障害は、コフィンシリス、神経線維腫症（例えば、ＮＦ－１、ＮＦ－２、または神経鞘腫症）、または多発性髄膜腫である。

【００６２】

別の態様では、本開示は、ウイルス感染症の処置を、それを必要とする対象において行うための方法を提供する。この方法は、有効量の前述の化合物、もしくはその薬学的に許容可能な塩のいずれか、または前述の薬学的組成物のいずれかを対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、ウイルス感染症は、Ｒｅｔｒｏｖｉｒｉｄａｅ科、例えば、レンチウイルス（例えば、ヒト免疫不全ウイルス（ＨＩＶ）及びデルタレトロウイルス（例えば、ヒトＴ細胞白血病ウイルスＩ（ＨＴＬＶ－Ｉ）、ヒトＴ細胞白血病ウイルスＩＩ（ＨＴＬＶ－ＩＩ））、Ｈｅｐａｄｎａｖｉｒｉｄａｅ科（例えば、Ｂ型肝炎ウイルス（ＨＢＶ））、Ｆｌａｖｉｖｉｒｉｄａｅ科（例えば、Ｃ型肝炎ウイルス（ＨＣＶ））、Ａｄｅｎｏｖｉｒｉｄａｅ科（例えば、ヒトアデノウイルス）、Ｈｅｒｐｅｓｖｉｒｉｄａｅ科（例えば、ヒトサイトメガロウイルス（ＨＣＭＶ）、エプスタイン・バーウイルス、単純ヘルペスウイルス１（ＨＳＶ－１）、単純ヘルペスウイルス２（ＨＳＶ－２）、ヒトヘルペスウイルス６（ＨＨＶ－６）、ヘルペスウイルスＫ＊、ＣＭＶ、水痘帯状疱疹ウイルス）、Ｐａｐｉｌｌｏｍａｖｉｒｉｄａｅ科（例えば、ヒトパピローマウイルス（ＨＰＶ、ＨＰＶ　Ｅ１））、Ｐａｒｖｏｖｉｒｉｄａｅ科（例えば、パルボウイルスＢ１９）、Ｐｏｌｙｏｍａｖｉｒｉｄａｅ科（例えば、ＪＣウイルス及びＢＫウイルス）、Ｐａｒａｍｙｘｏｖｉｒｉｄａｅ科（例えば、麻疹ウイルス）、またはＴｏｇａｖｉｒｉｄａｅ科（例えば、風疹ウイルス）のウイルスによる感染症である。

【００６３】

別の態様では、本発明は、黒色腫、前立腺癌、乳癌、骨癌、腎細胞癌、または血液癌の処置を、それを必要とする対象において行う方法であって、方法は、有効量の前述の化合物またはその薬学的組成物のいずれかを対象に投与することを含む、方法を特徴とする。

【００６４】

別の態様では、本発明は、黒色腫、前立腺癌、乳癌、骨癌、腎細胞癌、または血液癌の腫瘍成長を減少させる方法であって、方法は、有効量の前述の化合物またはその薬学的組成物のいずれかを対象に投与することを含む、方法を特徴とする。

【００６５】

別の態様では、本発明は、対象における黒色腫、前立腺癌、乳癌、骨癌、腎細胞癌、または血液癌の転移性進行を抑制する方法であって、方法は、有効量の前述の化合物またはその薬学的組成物のいずれかを投与することを含む、方法を特徴とする。

【００６６】

別の態様では、本発明は、対象における黒色腫、前立腺癌、乳癌、骨癌、腎細胞癌、または血液癌の転移性コロニー形成を抑制する方法であって、方法は、有効量の前述の化合物またはその薬学的組成物のいずれかを投与することを含む、方法を特徴とする。

【００６７】

別の態様では、本発明は、黒色腫、前立腺癌、乳癌、骨癌、腎細胞癌、または血液癌細

胞におけるＢＲＧ１及び／またはＢＲＭのレベル及び／または活性を減少させる方法であって、方法は、細胞を、有効量の前述の化合物またはその薬学的組成物のいずれかと接触させることを含む、方法を特徴とする。

【００６８】

上記の態様のいずれかのいくつかの実施形態では、黒色腫、前立腺癌、乳癌、骨癌、腎細胞癌、または血液細胞は、対象におけるものである。

【００６９】

上記の態様のいずれかのいくつかの実施形態では、有効量の化合物は、ＢＲＧ１のレベル及び／または活性を参照と比較して少なくとも５％（例えば、６％、７％、８％、９％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、または９５％）減少させる。いくつかの実施形態では、有効量の化合物は、ＢＲＧ１のレベル及び／または活性を参照と比較して少なくとも５０％（例えば、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、または９５％）減少させる。いくつかの実施形態では、有効量の化合物は、ＢＲＧ１のレベル及び／または活性を少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％）減少させる。

【００７０】

いくつかの実施形態では、有効量の化合物は、ＢＲＧ１のレベル及び／または活性を少なくとも１２時間（例えば、１４時間、１６時間、１８時間、２０時間、２２時間、２４時間、３０時間、３６時間、４８時間、７２時間、またはそれ以上）参照と比較して少なくとも５％（例えば、６％、７％、８％、９％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、または９５％）減少させる。いくつかの実施形態では、有効量の化合物は、ＢＲＧ１のレベル及び／または活性を少なくとも４日（例えば、５日、６日、７日、１４日、２８日、またはそれ以上）参照と比較して少なくとも５％（例えば、６％、７％、８％、９％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、または９５％）減少させる。

【００７１】

上記の態様のいずれかのいくつかの実施形態では、有効量の化合物は、ＢＲＭのレベル及び／または活性を参照と比較して少なくとも５％（例えば、６％、７％、８％、９％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、または９５％）減少させる。いくつかの実施形態では、有効量の化合物は、ＢＲＭのレベル及び／または活性を参照と比較して少なくとも５０％（例えば、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、または９５％）減少させる。いくつかの実施形態では、有効量の化合物は、ＢＲＭのレベル及び／または活性を少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％）減少させる。

【００７２】

いくつかの実施形態では、有効量の化合物は、ＢＲＭのレベル及び／または活性を少なくとも１２時間（例えば、１４時間、１６時間、１８時間、２０時間、２２時間、２４時間、３０時間、３６時間、４８時間、７２時間、またはそれ以上）参照と比較して少なくとも５％（例えば、６％、７％、８％、９％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、または９５％）減少させる。いくつかの実施形態では、有効量の化合物は、ＢＲＭのレベル及び／または活性を少なくとも４日（例えば、５日、６日、７日、１４日、２８日、またはそれ以上）参照と比較して少なくとも５％（例えば、６％、７％、８％、９％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、または９５％）減少させる。

【００７３】
いくつかの実施形態では、対象は、がんを有する。いくつかの実施形態では、がんは、ＢＲＧ１及び／またはＢＲＭタンパク質を発現し、及び／または細胞もしくは対象は、ＢＲＧ１及び／またはＢＲＭを発現するものとして特定されている。いくつかの実施形態では、がんは、ＢＲＧ１タンパク質を発現し、及び／または細胞もしくは対象は、ＢＲＧ１を発現するものとして特定されている。いくつかの実施形態では、がんは、ＢＲＭタンパク質を発現し、及び／または細胞もしくは対象は、ＢＲＭを発現するものとして特定されている。いくつかの実施形態では、がんは、黒色腫（例えば、ブドウ膜黒色腫、粘膜黒色腫、または皮膚黒色腫）である。いくつかの実施形態では、がんは、前立腺癌である。いくつかの実施形態では、がんは、血液癌、例えば、多発性骨髄腫、大細胞リンパ腫、急性Ｔ細胞白血病、急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、免疫グロブリンＡラムダ骨髄腫、びまん性混合型組織球性及びリンパ球性リンパ腫、Ｂ細胞リンパ腫、急性リンパ芽球性白血病（例えば、Ｔ細胞急性リンパ芽球性白血病またはＢ細胞急性リンパ芽球性白血病）、びまん性大細胞リンパ腫、または非ホジキンリンパ腫である。いくつかの実施形態では、がんは、乳癌（例えば、ＥＲ陽性乳癌、ＥＲ陰性乳癌、トリプルポジティブ乳癌、またはトリプルネガティブ乳癌）である。いくつかの実施形態では、がんは、骨癌（例えば、ユーイング肉腫）である。いくつかの実施形態では、がんは、腎細胞癌（例えば、小眼球症転写因子（ＭＩＴＦ）ファミリー転座腎細胞癌（ｔＲＣＣ））である。いくつかの実施形態では、がんは、転移性である（例えば、がんが肝臓に広がっている）。転移性がんは、遊走及び／または遊走細胞の浸潤を示す細胞を含み得、及び／または内皮動員及び／または血管新生を示す細胞を含み得る。他の実施形態では、遊走するがんは、細胞遊走癌である。さらに他の実施形態では、細胞遊走癌は、非転移性細胞遊走癌である。転移性がんは、腹膜、胸膜、心膜、またはくも膜下腔の表面に播種することにより広がるがんであり得る。代替的には、転移性がんは、リンパ系を介して広がるがん、または血行性に広がるがんであり得る。いくつかの実施形態では、ＢＲＧ１及び／またはＢＲＭのレベル及び／または活性を減少させる薬剤の有効量は、がんの肝臓への転移性コロニー形成を阻害するのに有効な量である。

【００７４】
いくつかの実施形態では、がんは、ＧＮＡＱにおける変異を保有する。いくつかの実施形態では、がんは、ＧＮＡ１１における変異を保有する。いくつかの実施形態では、がんは、ＰＬＣＢ４における変異を保有する。いくつかの実施形態では、がんは、ＣＹＳＬＴＲ２における変異を保有する。いくつかの実施形態では、がんは、ＢＡＰ１における変異を保有する。いくつかの実施形態では、がんは、ＳＦ３Ｂ１における変異を保有する。いくつかの実施形態では、がんは、ＥＩＦ１ＡＸにおける変異を保有する。いくつかの実施形態では、がんは、ＴＦＥ３転座を保有する。いくつかの実施形態では、がんは、ＴＦＥＢ転座を保有する。いくつかの実施形態では、がんは、ＭＩＴＦ転座を保有する。いくつかの実施形態では、がんは、ＥＺＨ２変異を保有する。いくつかの実施形態では、がんは、ＳＵＺ１２変異を保有する。いくつかの実施形態では、がんは、ＥＥＤ変異を保有する。

【００７５】
いくつかの実施形態では、方法は、抗がん療法、例えば、化学療法剤または細胞毒性剤、免疫療法、手術、放射線療法、温熱療法、または光凝固術を対象に投与すること、またはそれを細胞と接触させることをさらに含む。いくつかの実施形態では、抗がん療法は、化学療法剤または細胞毒性剤、例えば、代謝拮抗剤、有糸分裂阻害剤、抗腫瘍抗生物質、アスパラギン特異的酵素、ビスホスホネート、抗新生物剤、アルキル化剤、ＤＮＡ修復酵素阻害剤、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤、コルチコステロイド、脱メチル化剤、免疫調節剤、ヤヌス関連キナーゼ阻害剤、ホスフィノシチド３－キナーゼ阻害剤、プロテアソーム阻害剤、またはチロシンキナーゼ阻害剤である。

【００７６】
いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、ブドウ膜黒色腫の処置のために使用される別の抗がん療法、例えば、手術、ＭＥＫ阻害剤、及び／またはＰＫＣ阻害剤と組み合わ

せて使用される。例えば、いくつかの実施形態では、方法は、本発明の化合物の投与の前、後または同時に手術を実施することをさらに含む。いくつかの実施形態では、方法は、本発明の化合物の投与の前、後または同時にＭＥＫ阻害剤及び／またはＰＫＣ阻害剤を投与することをさらに含む。

【００７７】

いくつかの実施形態では、抗がん療法及び本発明の化合物は、互いに２８日以内に各々が一緒に対象を処置するのに有効な量で投与される。

【００７８】

いくつかの実施形態では、対象またはがんは、ＢＲＧ１機能喪失変異を有する、及び／または有するものとして特定されている。いくつかの実施形態では、対象またはがんは、ＢＲＭ機能喪失変異を有する、及び／または有するものとして特定されている。

【００７９】

いくつかの実施形態では、がんは、１つ以上の化学療法剤または細胞毒性剤に対して耐性である（例えば、がんは、遺伝子マーカーなどによって化学療法剤または細胞毒性剤に耐性があると決定されているか、または化学療法剤または細胞毒性剤に耐性がある可能性が高く、例えば、化学療法剤または細胞毒性剤に反応しなかったがんである）。いくつかの実施形態では、がんは、１つ以上の化学療法剤または細胞毒性剤に反応しなかったものである。いくつかの実施形態では、がんは、ダカルバジン、テモゾロミド、シスプラチン、トレオスルファン、フォテムスチン、ＩＭＣｇｐ１００、ＣＴＬＡ－４阻害剤（例えば、イピリムマブ）、ＰＤ－１阻害剤（例えば、ニボルマブまたはペムブロリズマブ）、ＰＤ－Ｌ１阻害剤（例えば、アテゾリズマブ、アベルマブ、またはデュルバルマブ）、マイトジェン活性化プロテインキナーゼ（ＭＥＫ）阻害剤（例えば、セルメチニブ、ビニメチニブ、またはタメチニブ）、及び／またはプロテインキナーゼＣ（ＰＫＣ）阻害剤（例えば、ソトラスタウリンまたはＩＤＥ１９６）に耐性があるか、またはそれに反応しなかったものである。

【００８０】

いくつかの実施形態では、がんは、ＭＥＫ阻害剤またはＰＫＣ阻害剤などのブドウ膜黒色腫の処置に使用される以前に投与された治療剤に耐性であり、または反応しなかった。例えば、いくつかの実施形態では、がんは、マイトジェン活性化プロテインキナーゼ（ＭＥＫ）阻害剤（例えば、セルメチニブ、ビニメチニブ、またはタメチニブ）、及び／またはプロテインキナーゼＣ（ＰＫＣ）阻害剤（例えば、ソトラスタウリンまたはＩＤＥ１９６）に耐性であり、または反応しなかった。

【００８１】

化学的用語

本明細書で用いられる用語は、特定の実施形態を説明する目的のためのものであり、限定することは意図されていない。

【００８２】

以下の化学的定義のいずれかのため、原子記号に続く数字は、その元素の原子の総数が特定の化学的部位に存在することを示す。理解されるように、他の原子、例えば、Ｈ原子、または本明細書に記載される置換基が、原子価を満足するために必要に応じて存在し得る。例えば、非置換C_2アルキル基は、式－CH_2CH_3を有する。本明細書で定義される基を用いて使用される場合、炭素原子の数に対する言及は、アセタール及びケタール基における二価炭素を含むが、アシル、エステル、カルボネート、またはカルバメート基におけるカルボニル炭素を含まない。ヘテロアリール基中の酸素、窒素、または硫黄原子の数への言及には、複素環の一部を形成する原子のみが含まれる。

【００８３】

用語「アシル」は、本明細書で使用される場合、本明細書で定義されるカルボニル基を介して親分子基に結合したＨまたはアルキル基を表し、ホルミル（すなわち、カルボキシアルデヒド基）、アセチル、トリフルオロアセチル、プロピオニル、及びブタノイルによって例示される。例示的な非置換アシル基は、１～６個、１～１１個、または１～２１個

の炭素を含む。

【００８４】

用語「アルキル」は、本明細書で使用される場合、１～２０個の炭素原子（例えば、１～１６個の炭素原子、１～１０個の炭素原子、１～６個の炭素原子、または１～３個の炭素原子）の分岐または直鎖一価飽和脂肪族炭化水素ラジカルを指す。

【００８５】

アルキレンは、二価アルキル基である。用語「アルケニル」は、本明細書で使用される場合、単独でまたは他の基と組み合わせて、炭素－炭素二重結合を有し、且つ２～２０個の炭素原子（例えば、２～１６個の炭素原子、２～１０個の炭素原子、２～６個の炭素原子、または２個の炭素原子）を有する直鎖または分岐炭化水素残基を指す。

【００８６】

用語「アルキニル」は、本明細書で使用される場合、単独でまたは他の基と組み合わせて、炭素－炭素三重結合を有し、且つ２～２０個の炭素原子（例えば、２～１６個の炭素原子、２～１０個の炭素原子、２～６個の炭素原子、または２個の炭素原子）を有する直鎖または分岐炭化水素残基を指す。

【００８７】

用語「アミノ」は、本明細書で使用される場合、－Ｎ（R^{N1}）$_2$（式中、各R^{N1}は、独立して、Ｈ、ＯＨ、NO_2、Ｎ（R^{N2}）$_2$、SO_2OR^{N2}、SO_2R^{N2}、SOR^{N2}、Ｎ保護基、アルキル、アルコキシ、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、アシル（例えば、アセチル、トリフルオロアセチル、または本明細書に記載の他のもの）であり、これらの列挙されたR^{N1}基の各々は、任意に置換されていてもよく；または２つのR^{N1}が組み合わさってアルキレンまたはヘテロアルキレンを形成し、各R^{N2}は、独立して、Ｈ、アルキル、またはアリールである）を表す。本発明のアミノ基は、非置換アミノ（すなわち、$-NH_2$）または置換アミノ（すなわち、－Ｎ（R^{N1}）$_2$）であり得る。

【００８８】

用語「アリール」は、本明細書で使用される場合、少なくとも１つの芳香環を有する６～１２個の炭素原子の芳香族単または多炭素環式ラジカルを指す。そのような基の例には、フェニル、ナフチル、１，２，３，４－テトラヒドロナフチル、１，２－ジヒドロナフチル、インダニル、及び１Ｈ－インデニルが含まれるがこれらに限定されない。「アリーレン」は、二価アリール基である。

【００８９】

用語「アリールアルキル」は、本明細書で使用される場合、アリール基で置換されたアルキル基を表す。例示的な非置換アリールアルキル基は、７～３０個の炭素（例えば、７～１６個または７～２０個の炭素、例えば、C_1-C_6アルキルC_6-C_{10}アリール、C_1-C_{10}アルキルC_6-C_{10}アリール、またはC_1-C_{20}アルキルC_6-C_{10}アリール）、例えば、ベンジル及びフェネチルである。いくつかの実施形態では、アルキル及びアリールは、それぞれ、各基について本明細書で定義される１、２、３、または４個の置換基でさらに置換され得る。

【００９０】

用語「アジド」は、本明細書で使用される場合、$-N_3$基を表す。

【００９１】

用語「架橋ポリシクロアルキル」は、本明細書で使用される場合、１～３個の架橋を含有する５～２０個の炭素の架橋多環式基を指す。

【００９２】

用語「シアノ」は、本明細書で使用される場合、－ＣＮ基を表す。

【００９３】

用語「カルボシクリル」は、本明細書で使用される場合、非芳香族C_3-C_{12}単環式、二環式、または三環式構造であって、環が炭素原子によって形成されているものを指す。カルボシクリル構造には、シクロアルキル基及び不飽和カルボシクリルラジカルが含まれる。

【００９４】
用語「シクロアルキル」は、本明細書で使用される場合、３～１０個、好ましくは３～６個の炭素原子の飽和非芳香族一価単または多炭素環式ラジカルを指す。この用語は、さらに、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、ノルボルニル、及びアダマンチルなどのラジカルによって例示される。
【００９５】
用語「ハロ」は、本明細書で使用される場合、フッ素（フルオロ）、塩素（クロロ）、臭素（ブロモ）、またはヨウ素（ヨード）ラジカルを意味する。
【００９６】
用語「ヘテロアルキル」は、本明細書で使用される場合、本明細書で定義されるアルキル基であって、構成炭素原子の１つ以上が、窒素、酸素、または硫黄によって置き換えられているものを指す。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキル基は、アルキル基について本明細書に記載される１、２、３、または４個の置換基でさらに置換され得る。ヘテロアルキル基の例は、本明細書で使用される場合、アルキル－Ｏ－（例えば、メトキシ及びエトキシ）を指す「アルコキシ」である。ヘテロアルキレンは、二価ヘテロアルキル基である。用語「ヘテロアルケニル」は、本明細書で使用される場合、本明細書で定義されるアルケニル基であって、構成炭素原子の１つ以上が窒素、酸素、または硫黄によって置き換えられているものを指す。いくつかの実施形態では、ヘテロアルケニル基は、アルケニル基について本明細書に記載される１、２、３、または４個の置換基でさらに置換され得る。ヘテロアルケニル基の例は、本明細書で使用される場合、アルケニル－Ｏ－を指す「アルケノキシ」である。ヘテロアルケニレンは、二価ヘテロアルケニル基である。用語「ヘテロアルキニル」は、本明細書で使用される場合、本明細書で定義されるアルキニル基であって、構成炭素原子の１つ以上が窒素、酸素、または硫黄によって置き換えられているものを指す。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキニル基は、アルキニル基について本明細書に記載される１、２、３、または４個の置換基でさらに置換され得る。ヘテロアルキニル基の例は、本明細書で使用される場合、アルキニル－Ｏ－を指す「アルキノキシ」である。ヘテロアルキニレンは、二価ヘテロアルキニル基である。
【００９７】
用語「ヘテロアリール」は、本明細書で使用される場合、窒素、酸素、及び硫黄から選択される１、２、または３個の環原子を含有し、残りの環原子が炭素である、少なくとも１つの芳香環を有する５～１２個の原子の芳香族単または多環式ラジカルを指す。ヘテロアリール基の１または２個の環炭素原子は、カルボニル基で置き換えられ得る。ヘテロアリール基の例は、ピリジル、ピラゾイル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、イミダゾリル、オキサキソリル、及びチアゾリルである。「ヘテロアリーレン」は、二価ヘテロアリール基である。
【００９８】
用語「ヘテロアリールアルキル」は、本明細書で使用される場合、ヘテロアリール基で置換されたアルキル基を表す。例示的な非置換ヘテロアリールアルキル基は、７～３０個の炭素（例えば、７～１６または７～２０個の炭素、例えば、C_1－C_6アルキルC_2－C_9ヘテロアリール、C_1－C_{10}アルキルC_2－C_9ヘテロアリール、またはC_1－C_{20}アルキルC_2－C_9ヘテロアリール）である。いくつかの実施形態では、アルキル及びヘテロアリールは、それぞれ、各基について本明細書で定義される１、２、３、または４個の置換基でさらに置換され得る。
【００９９】
用語「ヘテロシクリル」は、本明細書で使用される場合、Ｎ、ＯまたはＳから選択される１、２、３、または４個の環原子を含有する少なくとも１つの非芳香環を有し、Ｎ、ＯまたはＳ原子を含有する芳香環を有さない３～１２個の原子を有する単または多環式ラジカルを指す。ヘテロシクリル基の例には、モルホリニル、チオモルホリニル、フリル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピラニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、及び１，３－ジオキサニルが含まれるがこれらに限定されない。「ヘテロ

シクレン」は、二価ヘテロシクリル基である。

【０１００】

用語「ヘテロシクリルアルキル」は、本明細書で使用される場合、ヘテロシクリル基で置換されたアルキル基を表す。例示的な非置換ヘテロシクリルアルキル基は、７～３０個の炭素（例えば、７～１６個または７～２０個の炭素、例えば、C_1－C_6アルキルC_2－C_9ヘテロシクリル、C_1－C_{10}アルキルC_2－C_9ヘテロシクリル、またはC_1－C_{20}アルキルC_2－C_9ヘテロシクリル）である。いくつかの実施形態では、アルキル及びヘテロシクリルは、それぞれ、各基について本明細書で定義される１、２、３、または４個の置換基でさらに置換され得る。

【０１０１】

用語「ヒドロキシアルキル」は、本明細書で使用される場合、－ＯＨ基で置換されたアルキル基を表す。

【０１０２】

用語「ヒドロキシル」は、本明細書で使用される場合、－ＯＨ基を表す。

【０１０３】

用語「Ｎ－保護基」は、本明細書で使用される場合、合成手順中に不要な反応に対してアミノ基を保護することが意図されたそれらの基を表す。一般的に使用されるＮ－保護基は、Ｇｒｅｅｎｅ，“Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，” ３ｒｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ（Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９９９）に開示されている。Ｎ－保護基には、アシル、アリーロイル、またはカルバミル基、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル、ｔ－ブチルアセチル、２－クロロアセチル、２－ブロモアセチル、トリフルオロアセチル、トリクロロアセチル、フタリル、ｏ－ニトロフェノキシアセチル、α－クロロブチリル、ベンゾイル、４－クロロベンゾイル、４－ブロモベンゾイル、４－ニトロベンゾイル、及びキラル補助基、例えば、保護または未保護Ｄ、Ｌ、またはＤ、Ｌ－アミノ酸、例えば、アラニン、ロイシン、及びフェニルアラニン；スルホニル含有基、例えば、ベンゼンスルホニル、及びｐ－トルエンスルホニル；カルバメート形成基、例えば、ベンジルオキシカルボニル、ｐ－クロロベンジルオキシカルボニル、ｐ－メトキシベンジルオキシカルボニル、ｐ－ニトロベンジルオキシカルボニル、２－ニトロベンジルオキシカルボニル、ｐ－ブロモベンジルオキシカルボニル、３，４－ジメトキシベンジルオキシカルボニル、３，５－ジメトキシベンジルオキシカルボニル、２，４－２０ジメトキシベンジルオキシカルボニル、４－メトキシベンジルオキシカルボニル、２－ニトロ－４，５－ジメトキシベンジルオキシカルボニル、３，４，５－トリメトキシベンジルオキシカルボニル、１－（ｐ－ビフェニリル）－１－メチルエトキシカルボニル、α，α－ジメチル－３，５－ジメトキシベンジルオキシカルボニル、ベンズヒドリルオキシカルボニル、ｔ－ブチルオキシカルボニル、ジイソプロピルメトキシカルボニル、イソプロピルオキシカルボニル、エトキシカルボニル、メトキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、２，２，２，－トリクロロエトキシカルボニル、フェノキシカルボニル、４－ニトロフェノキシカルボニル、フルオレニル－９－メトキシカルボニル、シクロペンチルオキシカルボニル、アダマンチルオキシカルボニル、シクロヘキシルオキシカルボニル、及びフェニルチオカルボニル、アリールアルキル基、例えば、ベンジル、トリフェニルメチル、及びベンジルオキシメチル、ならびにシリル基、例えば、トリメチルシリルが含まれるがこれらに限定されない。好ましいＮ－保護基は、アロック、ホルミル、アセチル、ベンゾイル、ピバロイル、ｔ－ブチルアセチル、アラニル、フェニルスルホニル、ベンジル、ｔ－ブチルオキシカルボニル（Ｂｏｃ）、及びベンジルオキシカルボニル（Ｃｂｚ）である。

【０１０４】

用語「ニトロ」は、本明細書で使用される場合、－NO_2基を表す。

【０１０５】

用語「オキソ」は、本明細書で使用される場合、＝Ｏ基を表す。

【０１０６】

用語「チオール」は、本明細書で使用される場合、－ＳＨ基を表す。

【０１０７】

アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル（例えば、シクロアルキル）、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロシクリル基は、置換または非置換であり得る。置換される場合、別段特定されない限り、通常は１～４個の置換基が存在することになる。置換基には、例えば、アルキル（例えば、非置換及び置換のものであり、置換基には、本明細書に記載の任意の基、例えば、アリール、ハロ、ヒドロキシが含まれる）、アリール（例えば、置換及び非置換フェニル）、カルボシクリル（例えば、置換及び非置換シクロアルキル）、ハロ（例えば、フルオロ）、ヒドロキシル、ヘテロアルキル（例えば、置換及び非置換メトキシ、エトキシ、またはチオアルコキシ）、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アミノ（例えば、NH_2またはモノもしくはジアルキルアミノ）、アジド、シアノ、ニトロ、オキソ、スルホニル、またはチオールが含まれる。アリール、カルボシクリル（例えば、シクロアルキル）、ヘテロアリール、及びヘテロシクリル基はまた、アルキル（非置換及び置換、例えば、アリールアルキル（例えば、置換及び非置換ベンジル））で置換され得る。

【０１０８】

本発明の化合物は、１つ以上の不斉炭素原子を有し得、光学的に純粋なエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、例えば、ラセミ化合物、光学的に純粋なジアステレオ異性体、ジアステレオ異性体の混合物、ジアステレオ異性ラセミ化合物、またはジアステレオ異性ラセミ化合物の混合物の形態で存在し得る。光学的に活性な形態は、例えば、ラセミ化合物の分割によって、不斉合成または不斉クロマトグラフィー（キラル吸着剤または溶離剤を用いたクロマトグラフィー）によって得られ得る。すなわち、開示される化合物の一部は、様々な立体異性形態で存在し得る。立体異性体は、それらの空間的配列のみが異なる化合物である。エナンチオマー（ｅｎａｎｔｉｏｍｅｒｓ）は、最も一般的には、それらがキラル中心として作用する非対称に置換された炭素原子を含有するので、鏡像が重ね合わせられない立体異性体の対である。「エナンチオマー（ｅｎａｎｔｉｏｍｅｒ）」は、互いの鏡像であり、且つ重ね合わせられない一対の分子の一方を意味する。ジアステレオマーは、最も一般的には、それらが２つ以上の非対称に置換された炭素原子を含有し、１つ以上のキラル炭素原子の周りの置換基の配置を表すので、鏡像として関連しない立体異性体である。化合物のエナンチオマーは、例えば、キラルクロマトグラフィー及びそれに基づく分離方法などの１つ以上のよく知られている技術及び方法を使用してラセミ化合物からエナンチオマーを分離することによって調製され得る。ラセミ混合物から本明細書に記載の化合物のエナンチオマーを分離するための適切な技術及び／または方法は、当業者によって容易に決定され得る。「ラセミ化合物」または「ラセミ混合物」は、２つのエナンチオマーを含有する化合物であって、そのような混合物が光学活性を示さない、すなわち、それらが偏光面を回転させないものを意味する。「幾何異性体」は、炭素－炭素二重結合、シクロアルキル環、または架橋二環式系に関係して置換基原子の配向が異なる異性体を意味する。炭素－炭素二重結合の各側の原子（Ｈ以外）は、Ｅ（置換基が炭素－炭素二重結合の反対側にある）またはＺ（置換基が同じ側に配向している）配置であり得る。「Ｒ」、「Ｓ」、「Ｓ＊」、「Ｒ＊」、「Ｅ」、「Ｚ」、「ｃｉｓ」、及び「ｔｒａｎｓ」は、コア分子に対する配置を示す。開示される化合物の一部は、アトロプ異性形態で存在し得る。アトロプ異性体は、回転に対する立体ひずみ障壁が配座異性体の分離を可能にするのに十分な高さである、単結合の周りの妨げられた回転から生じる立体異性体である。本発明の化合物は、異性体特異的合成により、または異性体混合物から分割して、個々の異性体として調製され得る。従来の分割手法には、光学活性酸を使用して異性体ペアの各異性体の遊離塩基の塩を形成すること（分別結晶化と遊離塩基の再生が続く）、光学活性アミンを使用して異性体ペアの各異性体の酸型の塩を形成すること（分別結晶化と遊離酸の再生が続く）、光学的に純粋な酸、アミン、またはアルコールを使用して異性体ペアの各異性体のエステルまたはアミドを形成すること（続いてクロマトグラフィー分離とキラル助剤の除去が続く）、または様々な周知のクロマトグラフィー法を使用して、出発

物質または最終生成物のいずれかの異性体混合物を分割すること、が含まれる。開示される化合物の立体化学が構造によって命名または描写される場合、命名または描写された立体異性体は、他の立体異性体に対して少なくとも６０重量％、７０重量％、８０重量％、９０重量％、９９重量％、または９９．９重量％である。単一のエナンチオマーが構造によって命名または描写される場合、描写または命名されたエナンチオマーは、少なくとも６０重量％、７０重量％、８０重量％、９０重量％、９９重量％、または９９．９重量％光学的に純粋である。単一のジアステレオマーが構造によって命名または描写される場合、描写または命名されたジアステレオマーは、少なくとも６０重量％、７０重量％、８０重量％、９０重量％、９９重量％、または９９．９重量％純粋である。光学純度パーセントは、エナンチオマーの重量の、そのエナンチオマーの重量にその光学異性体の重量を加えたものに対する比率である。重量によるジアステレオマー純度は、１つのジアステレオマーの重量の、すべてのジアステレオマーの重量に対する比率である。開示される化合物の立体化学が構造によって命名または描写される場合、命名または描写された立体異性体は、他の立体異性体に対して、モル分率で少なくとも６０％、７０％、８０％、９０％、９９％、または９９．９％純粋である。単一のエナンチオマーが構造によって命名または描写される場合、描写または命名されたエナンチオマーは、モル分率で少なくとも６０％、７０％、８０％、９０％、９９％、または９９．９％純粋である。単一のジアステレオマーが構造によって命名または描写される場合、描写または命名されたジアステレオマーは、モル分率で少なくとも６０％、７０％、８０％、９０％、９９％、または９９．９％純粋である。モル分率による純度パーセントは、エナンチオマーのモル数の、エナンチオマーのモル数とその光学異性体のモル数に対する比率である。同様に、モル分率による純度パーセントは、ジアステレオマーのモル数の、ジアステレオマーのモル数とその異性体のモル数に対する比率である。開示される化合物が立体化学を示さずに構造によって命名または描写され、その化合物が少なくとも１つのキラル中心を有する場合、その名前または構造は、対応する光学異性体を含まない化合物のいずれかのエナンチオマー、化合物のラセミ混合物、または対応する光学異性体と比較して１つのエナンチオマーが豊富な混合物を包含すると理解されるべきである。開示される化合物が立体化学を示さずに構造によって命名または描写され、２つ以上のキラル中心を有する場合、その名前または構造は他のジアステレオマーを含まないジアステレオマー、他のジアステレオマー対を含まない、いくつかのジアステレオマー、ジアステレオマーの混合物、ジアステレオマー対の混合物、１つのジアステレオマーが他のジアステレオマー（複数可）と比較して濃縮されているジアステレオマーの混合物、または１つ以上のジアステレオマーが他のジアステレオマーと比較して濃縮されているジアステレオマーの混合物を包含すると理解されるべきである。本発明は、これらの形態のすべてを包含する。

【０１０９】

本開示の化合物にはまた、中間または最終化合物で生じる原子の同位体のすべてが含まれる。「同位体」は、同じ原子番号を有するが、核内の中性子の異なる数に起因して異なる質量数を有する原子を指す。例えば、水素の同位体には、トリチウム及び重水素が含まれる。

【０１１０】

別段記述されない限り、本明細書で描写される構造はまた、１つ以上の同位体濃縮原子の存在のみが異なる化合物が含まれることを意味する。本発明の化合物に組み込まれ得る例示的な同位体には、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、塩素、及びヨウ素の同位体、例えば、^{2}Ｈ、^{3}Ｈ、^{11}Ｃ、^{13}Ｃ、^{14}Ｃ、^{13}Ｎ、^{15}Ｎ、^{15}Ｏ、^{17}Ｏ、^{18}Ｏ、^{32}Ｐ、^{33}Ｐ、^{35}Ｓ、^{18}Ｆ、^{36}Ｃｌ、^{123}Ｉ及び^{125}Ｉが含まれる。同位体標識化合物（例えば、^{3}Ｈ及び^{14}Ｃで標識されたもの）は、化合物または基質組織分布アッセイにおいて有用であり得る。トリチウム化（すなわち、^{3}Ｈ）及び炭素１４（すなわち、^{14}Ｃ）同位体は、それらの調製容易性及び検出可能性のため有用であり得る。さらに、より重い同位体、例えば、重水素（すなわち、^{2}Ｈ）での置換は、より高い代謝安定性に起因する、ある特定の治療的利点（例えば、ｉｎ　ｖｉｖｏ半減期の増加または投

薬必要性の減少）を提供し得る。いくつかの実施形態では、１つ以上の水素原子が^{2}Ｈまたは^{3}Ｈによって置き換えられ、または１つ以上の炭素原子が^{13}Ｃまたは^{14}Ｃ濃縮炭素によって置き換えられ。陽電子放出同位体、例えば、^{15}Ｏ、^{13}Ｎ、^{11}Ｃ、及び^{18}Ｆは、基質受容体占有を調査するために陽電子断層撮影法（ＰＥＴ）試験に有用である。同位体標識化合物の調製は、当業者に知られている。例えば、同位体標識化合物は、通常、非同位体標識試薬の代わりに同位体標識試薬を用いることによって、本明細書に記載の本発明の化合物について開示されるものと類似する手順に従って調製され得る。

【０１１１】

別段定義されない限り、本明細書で使用されるすべての技術的及び科学的用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般的に理解されるものと同じ意味を有する。方法及び物質は、本開示において使用するために本明細書に記載されており；当該技術分野で知られている他の好適な方法及び物質も使用され得る。物質、方法、及び例は、例示にすぎず、限定することは意図されていない。本明細書で挙げられるすべての刊行物、特許出願、特許、配列、データベースエントリ、及び他の参考文献は、それらの全体が参照により組み込まれる。矛盾する場合、定義を含む本明細書が優先する。

【０１１２】

定義

本出願では、文脈から別段明らかでない限り、（ｉ）用語「ａ」は、「少なくとも１つ」を意味すると理解され得、（ｉｉ）用語「または」は、「及び／または」を意味すると理解され得、（ｉｉｉ）用語「を含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」及び「を含む（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ）」は、それら自体で提示されるか、１つ以上の追加の構成要素またはステップと一緒に提示されるかにかかわらず、項目化された構成要素またはステップを包含すると理解され得る。

【０１１３】

本明細書で使用される場合、用語「約」及び「およそ」は、記載されている値を１０％以内で上回るまたは下回る値を指す。例えば、用語「約５ｎＭ」は、４．５～５．５ｎＭの範囲を示す。

【０１１４】

本明細書で使用される場合、用語「投与」は、組成物（例えば、化合物または本明細書に記載される化合物を含む調製物）の対象または系への投与を指す。動物対象（例えば、ヒト）への投与は、任意の適切な経路によるものであり得る。例えば、いくつかの実施形態では、投与は、気管支（気管支注入によるものを含む）、頬側、腸内、皮間（ｉｎｔｅｒｄｅｒｍａｌ）、動脈内、皮間、胃内、髄内、筋肉内、鼻腔内、腹腔内、髄腔内、腫瘍内、静脈内、脳室内、粘膜、鼻、経口、直腸、皮下、舌下、局所、気管（気管内注入によるものを含む）、経皮、膣、及び硝子体であり得る。

【０１１５】

本明細書で使用される場合、用語「ＢＡＦ複合体」は、ヒト細胞におけるＢＲＧ１またはＨＢＲＭ関連因子複合体を指す。

【０１１６】

本明細書で使用される場合、用語「ＢＡＦ複合体関連障害」は、ＢＡＦ複合体の活性のレベルによって引き起こされるまたは罹患する障害を指す。

【０１１７】

本明細書で使用される場合、用語「ＢＲＧ１機能喪失変異」は、減弱した活性（例えば、ＢＲＧ１活性の少なくとも１％の減少、例えば、ＢＲＧ１活性の２％、５％、１０％、２５％、５０％、または１００％の減少）を有するタンパク質をもたらすＢＲＧ１における変異を指す。例示的なＢＲＧ１機能喪失変異には、ホモ接合型ＢＲＧ１変異及びＢＲＧ１のＣ末端における欠失が含まれるがこれらに限定されない。

【０１１８】

本明細書で使用される場合、用語「ＢＲＧ１機能喪失障害」は、ＢＲＧ１活性の減少（例えば、ＢＲＧ１活性の少なくとも１％の減少、例えば、ＢＲＧ１活性の２％、５％、１

０％、２５％、５０％、または１００％の減少）を示す障害（例えば、がん）を指す。
【０１１９】
用語「がん」は、悪性新生物細胞の増殖によって引き起こされる状態、例えば、腫瘍、新生物、がん腫、肉腫、白血病、及びリンパ腫を指す。
【０１２０】
本明細書で使用される場合、「組み合わせ療法」または「組み合わされて投与される」は、２つ（またはそれ以上）の異なる薬剤または処置が、特定の疾患または病態のための定義された処置レジメンの一部として対象に投与されることを意味する。処置レジメンは、対象に対する別々の薬剤の効果が重複するように、各薬剤の投与の用量及び周期性を定義する。いくつかの実施形態では、２つ以上の薬剤の送達は、同時または並行であり、薬剤が共製剤化され得る。いくつかの実施形態では、２つ以上の薬剤は、共製剤化されておらず、処方されたレジメンの一部として逐次様式で投与される。いくつかの実施形態では、２つ以上の薬剤または処置を組み合わせて投与すると、症状または障害に関連する他のパラメータの減少が、１つの薬剤または処置が単独で、または他の不在下で送達されるときに観察されるより大きくなる。２つの処置の効果は、部分的に相加的、完全に相加的、または相加的より大きい（例えば、相乗的）であり得る。各治療剤の逐次的または実質的に同時の投与は、経口経路、静脈内経路、筋肉内経路、及び粘膜組織を介した直接吸収を含むがこれらに限定されない任意の適切な経路によって達成され得る。治療剤は、同じ経路によってまたは異なる経路によって投与され得る。例えば、組み合わせの第１の治療剤は、静脈内注射によって投与され得る一方で、組み合わせの第２の治療剤は、経口で投与され得る。
【０１２１】
タンパク質またはＲＮＡの「レベルを決定すること」は、直接的にまたは間接的にのいずれかで、当該技術分野で知られている方法によるタンパク質またはＲＮＡの検出を意味する。「直接的に決定すること」は、物理的実体または値を得るためのプロセスを実施すること（例えば、試料に対してアッセイまたは試験を実施すること、または「試料を分析すること」（この用語が本明細書において定義されているように））を意味する。「間接的に決定すること」は、物理的実体または値を別の組織または供給源（たとえば、物理的実体または値を直接取得した第三者の研究所）から受け取ることを指す。タンパク質レベルを測定するための方法には、通常、ウエスタンブロッティング、イムノブロッティング、酵素結合免疫吸着アッセイ（ＥＬＩＳＡ）、ラジオイムノアッセイ（ＲＩＡ）、免疫沈降、免疫蛍光法、表面プラズモン共鳴、化学発光、蛍光偏光、リン光、免疫組織化学分析、マトリックス支援レーザー脱離／イオン化飛行時間型（ＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ）質量分析、液体クロマトグラフィー（ＬＣ）－質量分析、ミクロサイトメトリー、顕微鏡検査、蛍光活性化セルソーティング（ＦＡＣＳ）、及びフローサイトメトリー、ならびに酵素活性または他のタンパク質パートナーとの相互作用を含むがこれらに限定されないタンパク質の特性に基づくアッセイが含まれるがこれらに限定されない。ＲＮＡレベルを測定するための方法は、当該技術分野で知られていおり、定量的ポリメラーゼ連鎖反応（ｑＰＣＲ）及びノーザンブロット分析を含むがこれらに限定されない。
【０１２２】
タンパク質またはＲＮＡの「低下したレベル」または「増加したレベル」は、それぞれ、参照と比較したときの、タンパク質またはＲＮＡレベルの低下または増加（例えば、約５％、約１０％、約１５％、約２０％、約２５％、約３０％、約３５％、約４０％、約４５％、約５０％、約５５％、約６０％、約６５％、約７０％、約７５％、約８０％、約８５％、約９０％、約９５％、約１００％、約１５０％、約２００％、約３００％、約４００％、約５００％、もしくはそれ以上の低下もしくは増加；参照と比較したときの、約１０％超、約１５％超、約２０％超、約５０％超、約７５％超、約１００％超、もしくは約２００％超の低下もしくは増加；約０．０１倍未満、約０．０２倍未満、約０．１倍未満、約０．３倍未満、約０．５倍未満、約０．８倍未満、もしくはそれ以下の低下もしくは増加；または、約１．２倍超、約１．４倍超、約１．５倍超、約１．８倍超、約２．０倍

超、約３．０倍超、約３．５倍超、約４．５倍超、約５．０倍超、約１０倍超、約１５倍超、約２０倍超、約３０倍超、約４０倍超、約５０倍超、約１００倍超、約１０００倍超、もしくはそれ以上の低下もしくは増加）をそれぞれ意味する。タンパク質のレベルは、質量／体積（例えば、ｇ／ｄＬ、ｍｇ／ｍＬ、μｇ／ｍＬ、ｎｇ／ｍｌ）または試料における総タンパク質に対する百分率で表され得る。

【０１２３】

「ＢＡＦ複合体の活性の低下」は、ＢＡＦ複合体に関連する活性または関連する下流効果のレベルを低下させることを意味する。ＢＡＦ複合体の活性を低下させる非限定的な例は、Ｓｏｘ２活性化である。ＢＡＦ複合体の活性レベルは、当該技術分野で知られている任意の方法、例えば、参照により本明細書に組み込まれるＫａｄｏｃｈ　ｅｔ　ａｌ．Ｃｅｌｌ，２０１３，１５３，７１－８５に記載の方法を使用して測定され得る。

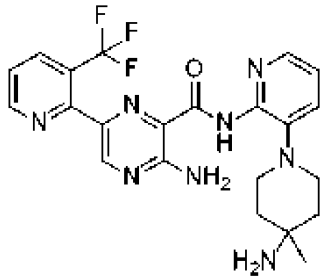
【０１２４】

本明細書で使用される場合、用語「ＢＲＭを阻害すること」は、タンパク質のＡＴＰアーゼ触媒結合ドメインまたはブロモドメインのレベルまたは活性を阻害または減少させることを指す。ＢＲＭ阻害は、当該技術分野で知られている方法、例えば、ＢＲＭ　ＡＴＰアーゼアッセイ、ナノＤＳＦアッセイ、またはＢＲＭルシフェラーゼ細胞アッセイを使用して決定され得る。

【０１２５】

本明細書で使用される場合、ＩＤＥ１９６としても知られている用語「ＬＸＳ１９６」は、構造：

【化５１】



またはその薬学的に許容可能な塩を有するＰＫＣ阻害剤を指す。

【０１２６】

用語「薬学的組成物」は、本明細書で使用される場合、薬学的に許容可能な賦形剤を用いて製剤化され、哺乳動物、例えば、ヒトへの投与に適切な本明細書に記載の化合物を含有する組成物を表す。典型的には、薬学的組成物は、哺乳動物における疾患の処置のための治療レジメンの一部として政府の規制当局の承認を得て製造または販売される。薬学的組成物は、例えば、単位投与形態で経口投与用（例えば、錠剤、カプセル、カプレット、ジェルキャップ、もしくはシロップ）に、局所投与用（例えば、クリーム、ジェル、ローション、もしくは軟膏として）に、静脈内投与用（例えば、静脈内使用に好適な溶媒系中での粒子状塞栓のない無菌溶液として）に、または他の任意の薬学的に許容可能な製剤で、製剤化され得る。

【０１２７】

「薬学的に許容可能な賦形剤」は、本明細書で使用される場合、本明細書に記載の化合物以外の任意の成分（例えば、活性化合物を懸濁または溶解することが可能なビヒクル）であり、患者において実質的に非毒性及び非炎症性である特性を有するものを指す。賦形剤には、例えば、抗接着剤、抗酸化剤、結合剤、コーティング剤、圧縮補助剤、崩壊剤、色素（着色剤）、軟化剤、乳化剤、充填剤（希釈剤）、膜形成剤またはコーティング剤、香料、芳香剤、流動促進剤（流動性向上剤）、滑沢剤、防腐剤、印刷インク、吸着剤、懸濁または分散剤、甘味料、及び水和水が含まれ得る。例示的な賦形剤には、ブチル化ヒドロキシトルエン（ＢＨＴ）、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム（二塩基性）、ステアリ

ン酸カルシウム、クロスカルメロース、架橋ポリビニルピロリドン、クエン酸、クロスポビドン、システイン、エチルセルロース、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ラクトース、ステアリン酸マグネシウム、マルチトール、マンニトール、メチオニン、メチルセルロース、メチルパラベン、微結晶性セルロース、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、ポビドン、アルファ化デンプン、プロピルパラベン、パルミチン酸レチノール、シェラック、二酸化ケイ素、カルボキシメチルセルロースナトリウム、クエン酸ナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、ソルビトール、デンプン（トウモロコシ）、ステアリン酸、スクロース、タルク、二酸化チタン、ビタミンＡ、ビタミンＥ、ビタミンＣ、及びキシリトールが含まれるがこれらに限定されない。

【０１２８】

本明細書で使用される場合、用語「薬学的に許容可能な塩」は、化合物、例えば、式Ｉの任意の化合物の任意の薬学的に許容可能な塩を意味する。本明細書に記載の化合物のいずれかの薬学的に許容可能な塩には、過度な毒性、刺激、アレルギー反応を伴わずにヒト及び動物の組織と接触して使用するのに好適な妥当な医学的判断の範囲内にあり、且つ合理的な利益／リスク比に見合うものが含まれ得る。薬学的に許容可能な塩は、当該技術分野でよく知られている。例えば、薬学的に許容可能な塩は、Ｂｅｒｇｅ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ ６６：１－１９，１９７７及びＰｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓａｌｔｓ：Ｐｒｏｐｅｒｔｉｅｓ，Ｓｅｌｅｃｔｉｏｎ，ａｎｄ Ｕｓｅ，（Ｅｄｓ．Ｐ．Ｈ．Ｓｔａｈｌ ａｎｄ Ｃ．Ｇ．Ｗｅｒｍｕｔｈ），Ｗｉｌｅｙ－ＶＣＨ，２００８に記載されている。塩は、本明細書に記載の化合物の最終的な単離及び精製中にその場で、または遊離塩基基を好適な有機酸と反応させることによって別々に調製され得る。

【０１２９】

本発明の化合物は、薬学的に許容可能な塩として調製が可能となるようにイオン化可能な基を有し得る。これらの塩は、無機または有機酸を含む酸付加塩であり得、または塩は、本発明の化合物の酸性形態の場合、無機または有機塩基から調製され得る。頻繁に、化合物は、薬学的に許容可能な酸または塩基の付加生成物として調製される薬学的に許容可能な塩として調製または使用される。好適な薬学的に許容可能な酸及び塩基ならびに適切な塩の調製のための方法は、当該技術分野でよく知られている。塩は、無機及び有機酸及び塩基を含む薬学的に許容可能な非毒性酸及び塩基から調製され得る。代表的な酸付加塩には、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、樟脳塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプトン酸塩、ヘキサン酸塩、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヨウ化水素酸塩、２－ヒドロキシ－エタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、２－ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、３－フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバリン酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、及び吉草酸塩が含まれる。代表的なアルカリまたはアルカリ土類金属塩には、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、及びマグネシウム、ならびに非毒性アンモニウム、第４級アンモニウム、及びアンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、及びエチルアミンを含むがこれらに限定されないアミンカチオンが含まれる。

【０１３０】

「参照」は、タンパク質またはＲＮＡレベルを比較するために使用される任意の有用な参照を意味する。参照は、比較目的のために使用される任意の試料、標準、標準曲線、ま

たはレベルであり得る。参照は、正常な参照試料または参照標準もしくはレベルであり得る。「参照試料」は、例えば、対照、例えば、「正常対照」などの既定の陰性対照値、または同じ対象から採取された以前の試料；正常な細胞または正常な組織などの正常な健康な対象からの試料；疾患を有さない対象からの試料（例えば、細胞または組織）；疾患と診断されているが、本発明の化合物でまだ処置されていない対象からの試料；本発明の化合物によって処置されている対象からの試料；または、既知の通常濃度の精製タンパク質またはＲＮＡ（例えば、本明細書に記載されているいずれかのもの）の試料であり得る。「参照標準またはレベル」は、参照試料に由来する値または数値を意味する。「正常な対照値」は、非疾患状態を示す既定の値、例えば、健康な対照対象において予期される値である。典型的には、正常な対照値は、範囲（「ＸとＹとの間」）、高い閾値（「Ｘ以下」）、または低い閾値（「Ｘ以上」）として表される。特定のバイオマーカーについて正常な対照値の範囲内の測定値を有する対象は、典型的には、そのバイオマーカーについて「正常な限度内」と称される。正常な参照標準またはレベルは、疾患または障害（例えば、がん）を有していない正常な対象；本発明の化合物で処置されている対象に由来する値または数であり得る。好ましい実施形態では、参照試料、標準、またはレベルは、以下の基準：年齢、体重、性別、疾患段階、及び全般的健康状態のうちの少なくとも１つによって試料の対象試料と一致する。正常な参照範囲内の、精製されたタンパク質またはＲＮＡ、例えば、本明細書に記載されているいずれかのもののレベルの標準曲線も参照として使用され得る。

【０１３１】

本明細書で使用される場合、用語「対象」は、本発明に従う組成物が、例えば、実験、診断、予防、及び／または治療目的のために投与され得る任意の生物を指す。典型的な対象には、任意の動物（例えば、哺乳動物、例えば、マウス、ラット、ウサギ、非ヒト霊長類、及びヒト）が含まれる。対象は、処置を求めいているか、もしくは処置を必要とする、処置を要求する、処置を受けている、将来処置を受ける、または特定の疾患または病態について訓練を受けた専門家によるケア下にあるヒトもしくは動物であり得る。

【０１３２】

本明細書で使用される場合、用語「処置する」、「処置された」または「処置すること」は、目的が、望ましくない生理的病態、障害、もしくは疾患を遅延（減弱）させること、または有益なもしくは所望の臨床的結果を得ることである治療処置または任意の手段を意味する。有益なまたは所望の臨床的結果には、症状の軽減；病態、障害、または疾患の程度の低下；病態、障害、または疾患の安定化した（すなわち、悪化していない）状態；病態、障害、または疾患進行の開始遅延またはそれを遅らせること；病態、障害、または疾患状態または寛解の好転（部分的または全体的にかかわらない）；患者によって必ずしも認識可能ではない少なくとも１つの測定可能な身体的パラメータの好転；または病態、障害、または疾患の好転もしくは改善が含まれるがこれらに限定されない。処置は、過剰なレベルの副作用を伴わずに臨床的に有意な反応を引き起こすことを含む。処置にはまた、処置を受けていない場合に予期される生存期間と比較して生存期間を延長させることが含まれる。本発明の化合物はまた、例えば、障害を発症するリスクが増加した対象において障害を「予防的に処置」または「予防」するために使用され得る。

【０１３３】

本明細書で使用される場合、用語「バリアント」及び「誘導体」は、互換的に使用され、化合物、ペプチド、タンパク質、または本明細書に記載の他の物質の天然、合成、及び半合成アナログを指す。本明細書に記載の化合物、ペプチド、タンパク質、または他の物質のバリアントまたは誘導体は、元の物質の生物学的活性を保持または改善し得る。

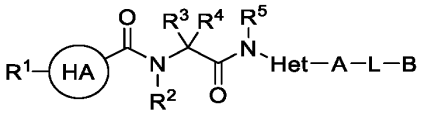
【０１３４】

本発明の１つ以上の実施形態の詳細が明細書において以下に説明されている。本発明の他の特徴、目的、及び利点は、明細書及び特許請求の範囲から明らかになる。

【図面の簡単な説明】

【０１３５】

【図１】ＢＲＧ１／ＢＲＭ阻害剤（化合物Ａ）によるいくつかのがん細胞株の細胞増殖の阻害を示すグラフである。
【図２Ａ】ＢＲＧ１／ＢＲＭ阻害剤（化合物Ａ）、ＭＥＫ阻害剤（セルメチニブ）、及びＰＫＣ阻害剤（ＬＸＳ１９６）によるブドウ膜黒色腫細胞株９２－１の細胞増殖の阻害を示すグラフである。
【図２Ｂ】ＢＲＧ１／ＢＲＭ阻害剤（化合物Ａ）、ＭＥＫ阻害剤（セルメチニブ）、及びＰＫＣ阻害剤（ＬＸＳ１９６）によるブドウ膜黒色腫細胞株ＭＰ４１の細胞増殖の阻害を示すグラフである。
【図３】ＢＲＧ１／ＢＲＭ阻害剤（化合物６７）によるいくつかのがん細胞株の細胞増殖の阻害を示すグラフである。
【図４】ＢＲＧ１／ＢＲＭ阻害剤（化合物６７）で処理されたがん細胞株についての用量－反応曲線から計算された曲線下面積（ＡＵＣ）を示すグラフである。
【図５】ＢＲＧ１／ＢＲＭ阻害剤（化合物６７）によるブドウ膜黒色腫及び非小細胞肺癌細胞株の細胞増殖の阻害を示すグラフである。
【図６Ａ】ＢＲＧ１／ＢＲＭ阻害剤（化合物６７）、ＭＥＫ阻害剤（セルメチニブ）、及びＰＫＣ阻害剤（ＬＸＳ１９６）によるブドウ膜黒色腫細胞株９２－１の細胞増殖の阻害を示すグラフである。
【図６Ｂ】ＢＲＧ１／ＢＲＭ阻害剤（化合物６７）、ＭＥＫ阻害剤（セルメチニブ）、及びＰＫＣ阻害剤（ＬＸＳ１９６）によるブドウ膜黒色腫細胞株ＭＰ４１の細胞増殖の阻害を示すグラフである。
【図７Ａ】ＰＫＣ阻害剤（ＬＸＳ１９６）による親及びＰＫＣ阻害剤難治性ブドウ膜黒色腫細胞株の細胞増殖の阻害を示すグラフである。
【図７Ｂ】ＢＲＧ１／ＢＲＭ阻害剤（化合物６７）による親及びＰＫＣ阻害剤難治性ブドウ膜黒色腫細胞株の細胞増殖の阻害を示すグラフである。
【図８Ａ】ＢＲＧ１／ＢＲＭ阻害剤（化合物３２０）によるブドウ膜黒色腫細胞株が移植されたマウスにおける腫瘍成長の阻害を示すグラフである。
【図８Ｂ】ブドウ膜黒色腫細胞株が移植され、ＢＲＧ１／ＢＲＭ阻害剤（化合物３２０）が投薬されたマウスからの腫瘍のサイズの図である。
【図８Ｃ】ブドウ膜黒色腫細胞株が移植され、ＢＲＧ１／ＢＲＭ阻害剤（化合物３２０）が投薬されたマウスの体重変化を示すグラフである。
【発明を実施するための形態】
【０１３６】
本開示は、ＢＲＧ１及び／またはＢＲＭの阻害に有用な化合物を特徴とする。これらの化合物は、ＢＡＦ複合体の活性を調節するために、例えば、ＢＡＦ関連障害、例えば、がんの処置のために使用され得る。本明細書に記載の例示的な化合物には、式Ａに従う構造を有する化合物：
【化５２】



式Ａ

（式中、R^1は、Ｈ、任意に置換されたC_1－C_6アシル、任意に置換されたC_1－C_6アルキル、任意に置換されたC_3－C_8シクロアルキル、任意に置換されたC_1－C_6ヘテロアルキル、任意に置換されたC_2－C_9ヘテロシクリル、または－SO_2R^6であり、
【化５３】

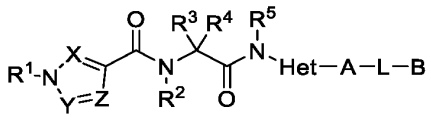


は、５または６員ヘテロアリーレンであり、R^2、R^3、及びR^5の各々は、独立して、Ｈまたは任意に置換されたC_1－C_6アルキルであり、R^4は、Ｈ、任意に置換されたC_1－C_6アルキル、または任意に置換されたC_1－C_6ヘテロアルキルであり、R^6は、任意に置換されたC_1－C_6アルキルまたは－NR^7R^8であり、R^7及びR^8は、独立して、任意に置換されたC_1－C_6アルキルであり、Ｈｅｔは、任意に置換された５または６員ヘテロアリーレンであり、Ａは、任意に置換されたC_6－C_{10}アリーレン、任意に置換されたC_2－C_9ヘテロシクリレン、または任意に置換されたC_2－C_9ヘテロアリーレンであり、Ｌは、非存在、－Ｏ－、任意に置換されたC_1－C_6アルキレン、任意に置換されたC_1－C_6アルケニレン、任意に置換されたC_1－C_6ヘテロアルキレン、任意に置換されたC_2－C_9ヘテロシクリルC_1－C_6アルキレン、または任意に置換されたC_2－C_9ヘテロアリールC_1－C_6アルキレンであり、Ｂは、Ｈ、ハロゲン、シアノ、任意に置換されたC_6－C_{10}アリール、任意に置換されたC_3－C_{10}シクロアルキル、任意に置換されたC_2－C_9ヘテロシクリル、または任意に置換されたC_2－C_9ヘテロアリールである）またはその薬学的に許容可能な塩が含まれる。

【０１３７】

いくつかの実施形態では、化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、式Ｉの構造：

【化５４】



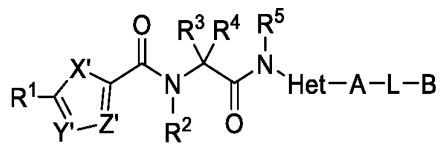
式Ｉ

（式中、Ｘ、Ｙ、及びＺの各々は、独立して、ＮまたはＣＨであり、R^1は、水素、任意に置換されたC_1－C_6アシル、任意に置換されたC_1－C_6アルキル、任意に置換されたC_1－C_6ヘテロアルキル、任意に置換されたC_2－C_9ヘテロシクリル、または－SO_2R^6であり、R^2、R^3、及びR^5の各々は、独立して、Ｈまたは任意に置換されたC_1－C_6アルキルであり、R^4は、水素、任意に置換されたC_1－C_6アルキル、または任意に置換されたC_1－C_6ヘテロアルキルであり、R^6は、任意に置換されたC_1－C_6アルキルまたは－NR^7R^8であり、R^7及びR^8の各々は、独立して、任意に置換されたC_1－C_6アルキルであり、Ｈｅｔは、５または６員ヘテロアリーレンであり、Ｈｅｔは、５または６員ヘテロアリーレンであり、Ａは、任意に置換されたC_6－C_{10}アリーレン、任意に置換されたC_2－C_9ヘテロシクリレン、または任意に置換されたC_2－C_9ヘテロアリーレンであり、Ｌは、非存在、－Ｏ－、任意に置換されたC_1－C_6アルキレン、任意に置換されたC_1－C_6アルケニレン、任意に置換されたC_1－C_6ヘテロアルキレン、任意に置換されたC_2－C_9ヘテロシクリルC_1－C_6アルキレン、または任意に置換されたC_2－C_9ヘテロアリールC_1－C_6アルキレンであり、Ｂは、水素、ハロゲン、シアノ、任意に置換されたC_6－C_{10}アリール、任意に置換されたC_3－C_{10}シクロアルキル、任意に置換されたC_2－C_9ヘテロシクリル、または任意に置換されたC_2－C_9ヘテロアリールである）またはその薬学的に許容可能な塩を有する。

【０１３８】

いくつかの実施形態では、化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、式ＩＩの構造：

【化５５】



式ＩＩ

（式中、Ｘ’は、ＯまたはＳであり、Ｙ’は、ＮまたはＣＨであり、Ｚ’は、ＮまたはＣＨであり、R^1は、Ｈ、任意に置換されたC_1－C_6アシル、任意に置換されたC_1－C_6アルキル、任意に置換されたC_1－C_6ヘテロアルキル、任意に置換されたC_3－C_8シクロアルキル、任意に置換されたC_2－C_9ヘテロシクリル、または－SO_2R^6であり、R^2、R^3、及びR^5の各々は、独立して、Ｈまたは任意に置換されたC_1－C_6アルキルであり、R^4は、Ｈ、任意に置換されたC_1－C_6アルキル、または任意に置換されたC_1－C_6ヘテロアルキルであり、R^6は、任意に置換されたC_1－C_6アルキルまたは－NR^7R^8であり、R^7及びR^8の各々は、独立して、任意に置換されたC_1－C_6アルキルであり、Ｈｅｔは、５または６員ヘテロアリーレンであり、Ａは、任意に置換されたC_6－C_{10}アリーレン、任意に置換されたC_2－C_9ヘテロシクリレン、または任意に置換されたC_2－C_9ヘテロアリーレンであり、Ｌは、非存在、－Ｏ－、任意に置換されたC_1－C_6アルキレン、任意に置換されたC_1－C_6アルケニレン、任意に置換されたC_1－C_6ヘテロアルキレン、任意に置換されたC_2－C_9ヘテロシクリルC_1－C_6アルキレン、または任意に置換されたC_2－C_9ヘテロアリールC_1－C_6アルキレンであり、Ｂは、Ｈ、ハロゲン、シアノ、任意に置換されたC_6－C_{10}アリール、任意に置換されたC_3－C_{10}シクロアルキル、任意に置換されたC_2－C_9ヘテロシクリル、または任意に置換されたC_2－C_9ヘテロアリールである）またはその薬学的に許容可能な塩を有する。

【０１３９】

いくつかの実施形態では、化合物は、表１における化合物１～８２７のいずれか１つである。いくつかの実施形態では、化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、表１における化合物１～４２１のいずれか１つの構造を有する。いくつかの実施形態では、化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、表１における化合物１～１５６のいずれか１つの構造を有する。いくつかの実施形態では、化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、表１における化合物１５７～４２１のいずれか１つの構造を有する。いくつかの実施形態では、化合物は、表１における化合物４２２～８２７のいずれか１つである。

【０１４０】

いくつかの実施形態では、化合物は、表１における化合物１～７７６のいずれか１つである。いくつかの実施形態では、化合物は、表１における化合物７７７～８１９のいずれか１つである。いくつかの実施形態では、化合物は、表１における化合物８２０～８２７のいずれか１つである。

【０１４１】

他の実施形態、及びこれらの化合物の生成の合成のための例示的な方法が本明細書に記載されている。

【０１４２】

薬学的使用

本明細書に記載の化合物は、本発明の方法において有用であり、理論に縛られないが、ＢＡＦ複合体のレベル、状態、及び／または活性を調節するそれらの能力を、すなわち、哺乳動物におけるＢＡＦ複合体内のＢＲＧ１及び／またはＢＲＭタンパク質の活性を阻害することによって、発揮すると考えられている。ＢＡＦ複合体関連障害には、ＢＲＧ１機能喪失変異関連障害が含まれるがこれに限定されない。

【０１４３】

本発明の態様は、ＢＲＧ１機能喪失変異に関連する障害、例えば、がん（例えば、非小細胞肺癌、大腸癌、膀胱癌、原発不明のがん、神経膠腫、乳癌、黒色腫、非黒色腫皮膚癌、子宮内膜癌、または陰茎癌）の処置を、それを必要とする対象において行う方法に関する。いくつかの実施形態では、化合物は、（ａ）減少した腫瘍サイズ、（ｂ）減少した腫瘍成長速度、（ｃ）増加した腫瘍細胞死、（ｄ）減少した腫瘍進行、（ｅ）減少した転移の数、（ｆ）減少した転移速度、（ｇ）低下した腫瘍再発、（ｈ）増加した対象の生存期間、（ｉ）増加した対象の無憎悪生存期間のうちの１つ以上（例えば、２つ以上、３つ以上、４つ以上）をもたらすのに有効な量及び時間で投与される。

【０１４４】

がんの処置は、腫瘍のサイズまたは体積の減少をもたらし得る。例えば、処置の後、腫瘍サイズは、処置の前のそのサイズに対して５％以上（例えば、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、またはそれ以上）減少する。腫瘍のサイズは、測定の任意の再現可能な手段によって測定され得る。例えば、腫瘍のサイズは、腫瘍の直径として測定され得る。

【０１４５】

がんの処置は、腫瘍の数の減少をさらにもたらし得る。例えば、処置の後、腫瘍数は、処置の前の数に対して５％以上（例えば、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、またはそれ以上）減少する。腫瘍の数は、測定の任意の再現可能な手段によって測定され得、例えば、腫瘍の数は、裸眼または特定の倍率（例えば、２×、３×、４×、５×、１０×、または５０×）で視認可能な腫瘍を計数することによって測定され得る。

【０１４６】

がんの処置は、原発腫瘍部位から離れた他の組織または器官における転移性小塊の数の減少をもたらし得る。例えば、処置の後、転移性小塊数は、処置の前の数に対して５％以上（例えば、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、またはそれ以上）減少する。転移性小塊の数は、測定の任意の再現可能な手段によって測定され得る。例えば、転移性小塊の数は、裸眼または特定の倍率（例えば、２×、１０×、または５０×）で視認可能な転移性小塊を計数することによって測定され得る。

【０１４７】

がんの処置は、未処置の対象の集団と比較して、本発明に従って処置された対象の集団の平均生存時間の増加をもたし得る。例えば、平均生存時間は、３０日超（６０日、９０日、または１２０日超）増加する。集団の平均生存時間の増加は、任意の再現可能な手段によって測定され得る。集団の平均生存時間の増加は、例えば、本発明の化合物での処置の開始の後の生存の平均長さを集団について計算することによって測定され得る。集団の平均生存時間の増加はまた、例えば、本発明の薬学的に許容可能な塩での処置の最初の回の完了の後の生存の平均長さを集団について計算することによって測定され得る。

【０１４８】

がんの処置はまた、未処置の集団と比較して処置された対象の集団の死亡率の低下をもたらし得る。例えば、死亡率は、２％超（例えば、５％、１０％、または２５％超）低下する。処置された対象の集団の死亡率の低下は、任意の再現可能な手段によって、例えば、本発明の薬学的に許容可能な塩での処置の開始の後の単位時間当たりの疾患関連死の平均数を集団について計算することによって測定され得る。集団の死亡率の低下はまた、例えば、本発明の薬学的に許容可能な塩での処置の最初の回の完了の後の単位時間当たりの疾患関連死の平均数を集団について計算することによって測定され得る。

【０１４９】

本発明によって処置され得る例示的ながんには、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、大腸癌、膀胱癌、神経膠腫、乳癌、黒色腫、非黒色腫皮膚癌、子宮内膜癌、食道胃癌、膵臓癌、肝胆道癌、軟部組織肉腫、卵巣癌、頭頸部癌、腎細胞癌、骨癌、非ホジキンリンパ腫、前立腺癌、胎児性腫瘍、胚細胞腫瘍、子宮頸癌、甲状腺癌、唾液腺癌、消化管神経内分泌腫瘍、子宮肉腫、消化管間質腫瘍、ＣＮＳ癌、胸腺腫瘍、副腎皮質癌、虫垂癌、小腸癌及び陰茎癌が含まれるがこれらに限定されない。

【０１５０】

組み合わせ製剤及びその使用

本発明の化合物は、１つ以上の治療剤と組み合わされ得る。特に、治療剤は、本明細書に記載の任意のがんを処置し、または予防的に処置するものであり得る。

【０１５１】

組み合わせ療法

本発明の化合物は、単独で、または追加の治療剤、例えば、がんまたはそれに関連する症状を処置する他の薬剤と組み合わせて、またはがんを処置するための他のタイプの処置

と組み合わせて使用され得る。組み合わせ処置において、治療化合物の１つ以上の投薬量は、単独で投与される場合に標準的な投薬量から減少され得る。例えば、用量は、薬物の組み合わせ及び順序から経験的に決定され得、またはアイソボログラフ分析（例えば、Ｂｌａｃｋ ｅｔ ａｌ．，Ｎｅｕｒｏｌｏｇｙ ６５：Ｓ３－Ｓ６，２００５）によって推定され得る。この場合では、組み合わされる場合の化合物の投薬量は、治療効果を提供すべきである。

【０１５２】

いくつかの実施形態では、第２の治療剤は、化学療法剤（例えば、細胞毒性剤またはがんの処置において有用な他の化学的化合物）である。これらには、アルキル化剤、代謝拮抗剤、葉酸アナログ、ピリミジンアナログ、プリンアナログ及び関連阻害剤、ビンカアルカロイド、エピポドフィロトキシン、抗生物質、Ｌ－アスパラギナーゼ、トポイソメラーゼ阻害剤、インターフェロン、白金配位錯体、アントラセンジオン置換ウレア、メチルヒドラジン誘導体、副腎皮質抑制剤、副腎皮質ステロイド、プロゲスチン、エストロゲン、抗エストロゲン剤、アンドロゲン、抗アンドロゲン剤、及びゴナドトロピン放出ホルモンアナログが含まれる。また、５－フルオロウラシル（５－ＦＵ）、ロイコボリン（ＬＶ）、イレノテカン、オキサリプラチン、カペシタビン、パクリタキセル及びドキセタキセルも含まれる。化学療法剤の非限定的な例には、アルキル化剤、例えば、チオテパ及びシクロホスファミド；アルキルスルホネート、例えば、ブスルファン、インプロスルファン及びピポスルファン；アジリジン、例えば、ベンゾドパ、カルボコン、メツレドパ、及びウレドパ；アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホルアミド、トリエチレンチオホスホルアミド及びトリメチローロメラミンを含むエチレンイミン及びメチラメラミン；アセトゲニン（特にブラタシン及びブラタシノン）；カンプトテシン（合成アナログのトポテカンを含む）；ブリオスタチン；カリスタチン；ＣＣ－１０６５（そのアドゼレシン、カルゼレシン及びビゼレシン合成アナログを含む）；クリプトフィシン（特にクリプトフィシン１及びクリプトフィシン８）；ドラスタチン；デュオカルマイシン（合成アナログ、ＫＷ－２１８９及びＣＢ１－ＴＭ１を含む）；エリュテロビン；パンクラチスタチン；サルコジクチイン；スポンジスタチン；ナイトロジェンマスタード、例えば、クロラムブシル、クロルナファジン、クロロホスファミド、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、メクロレタミンオキシド塩酸塩、メルファラン、ノベムビチン、フェネステリン、プレドニムスチン、トロホスファミド、ウラシルマスタード；ニトロスウレア、例えば、カルムスチン、クロロゾトシン、フォテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、及びラニムスチン；抗生物質、例えば、エンジイン抗生物質（例えば、カリケアミシン、特にカリケアミシンガンマル及びカリケアミシンオメガル（例えば、Ａｇｎｅｗ，Ｃｈｅｍ．Ｉｎｔｌ．Ｅｄ Ｅｎｇｌ．３３：１８３－１８６（１９９４）を参照されたい）、ダイネミシンＡを含むダイネミシン；ビスホスホネート、例えば、クロドロネート；エスペラミシン；ならびにネオカルジノスタチン発色団及び関連するクロモタンパク質エンジイン抗生物質発色団）、アクラシノマイシン、アクチノマイシン、オートラマイシン、アザセリン、ブレオマイシン、カクチノマイシン、カラビシン、カミノマイシン、カルジノフィリン、クロモマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デトルビシン、６－ジアゾ－５－オキソ－Ｌ－ノルロイシン、アドリアマイシン（登録商標）（モルホリノ－ドキソルビシン、シアノモルホリノ－ドキソルビシン、２－ピロリノ－ドキソルビシン及びデオキシドキソルビシンを含むドキソルビシン）、エピルビシン、エソルビシン、イダルビシン、マルセロマイシン、マイトマイシン、例えば、マイトマイシンＣ、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、ポトフィロマイシン、ピューロマイシン、ケラマイシン、ロドルビシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメクス、ジノスタチン、ゾルビシン；代謝拮抗剤、例えば、メトトレキサート及び５－フルオロウラシル（５－ＦＵ）；葉酸類似体、例えば、デノプテリン、メトトレキサート、プテロプテリン、トリメトレキサート；プリン類似体、例えば、フルダラビン、６－メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニン；ピリミジン類似体、例えば、アンシタビン、アザシチジン、６－アザウリジン、カルモフール、シタ

ラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタビン、フロクスウリジン；アンドロゲン、例えば、カルステロン、ドロモスタロンプロピオネート、エピチオスタノール、メピチオスタン、テストラクトン；抗アドレナール、例えば、アミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタン；葉酸補充剤、例えば、フロリン酸；アセグラトン；アルドホスファミドグリコシド；アミノレブリン酸；エニルウラシル；アムサクリン；ベストラブシル；ビサントレン；エダトラキサート；デフォファミン；デメコルシン；ジアジコン；エルフォミチン；酢酸エリプチニウム；エポチロン；エトグルシド；硝酸ガリウム；ヒドロキシ尿素；レンチナン；ロニダイニン；メイタンシノイド、例えば、メイタンシン及びアンサマイトシン；ミトグアゾン；ミトキサントロン；モピダンモール；ニトラエリン；ペントスタチン；フェナメット；ピラルビシン；ロソキサントロン；ポドフィリン酸；２－エチルヒドラジド；プロカルバジン；ＰＳＫ（登録商標）多糖類複合体（ＪＨＳ Ｎａｔｕｒａｌ Ｐｒｏｄｕｃｔｓ，Ｅｕｇｅｎｅ，Ｏｒｅｇ）；ラゾキサン；リゾキシン；シゾフラン；スピロゲルマニウム；テヌアゾン酸；トリアジコン；２，２’，２’’－トリクロロトリエチルアミン、トリコテセン（特にＴ－２毒素、ベラクリンＡ、ロリジンＡ、及びアンギジン）；ウレタン；ビンデシン；ダカルバジン；マノムスチン；ミトブロニトール；ミトラクトール；ピポブロマン；ガシトシン；アラビノシド（「Ａｒａ－Ｃ」）；シクロホスファミド；チオテパ；タキソイド、例えば、Ｔａｘｏｌ（登録商標）パクリタキセル（Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｙｅｒｓ Ｓｑｕｉｂｂ Ｏｎｃｏｌｏｇｙ，Ｐｒｉｎｃｅｔｏｎ，Ｎ．Ｊ．）、ＡＢｒａｘａｎｅ（登録商標）、パクリタキセルのクレモホール非含有アルブミン操作ナノ粒子製剤（Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｐａｒｔｎｅｒｓ，Ｓｃｈａｕｍｂｅｒｇ，Ｉｌｌ．）、及びタキソテール（登録商標）ドキセタキセル（Ｒｈｏｎｅ－Ｐｏｕｌｅｎｃ Ｒｏｒｅｒ，Ａｎｔｏｎｙ，Ｆｒａｎｃｅ）、クロランブシル；Ｇｅｍｚａｒ（登録商標）ゲムシタビン；６－チオグアニン；メルカプトプリン；メトトレキサート；白金配位錯体、例えば、シスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン；ビンブラスチン；白金；エトポシド（ＶＰ－１６）；イホスファミド；ミトキサントロン；ビンクリスチン；Ｎａｖｅｌｂｉｎｅ（登録商標）ビノレルビン；ノバントロン；テニポシド；エダトレキサート；ダウノマイシン；アミノプテリン；ゼローダ；イバンドロネート；イリノテカン（例えば、ＣＰＴ－１１）、トポイソメラーゼ阻害剤ＲＦＳ２０００；ジフルオロメチルオルニチン（ＤＭＦＯ）；レチノイド、例えば、レチノイン酸；カペシタビン；ならびに上述のいずれかの薬学的に許容可能な塩、酸または誘導体が含まれる。本明細書に記載の第１の治療剤と組み合わせて投与されるカクテルにおいて２つ以上の化学療法剤が使用され得る。組み合わせ化学療法の好適な投薬レジメンは、当該技術分野で知られており、例えば、Ｓａｌｔｚ ｅｔ ａｌ．（１９９９）Ｐｒｏｃ ＡＳＣＯ １８：２３３a及びＤｏｕｉｌｌａｒｄ ｅｔ ａｌ．（２０００）Ｌａｎｃｅｔ ３５５：１０４１－７に記載されている。

【０１５３】

いくつかの実施形態では、第２の治療剤は、がんの処置において使用されるサイトカイン（例えば、インターフェロンまたはインターロイキン（例えば、ＩＬ－２））のような生物製剤である治療剤である。いくつかの実施形態では、生物製剤は、抗血管形成剤、例えば、抗ＶＥＧＦ剤、例えば、ベバシズマブ（Ａｖａｓｔｉｎ（登録商標））である。いくつかの実施形態では、生物製剤は、抗がん反応を刺激するように標的を作動させる、またはがんに重要な抗原に拮抗する免疫グロブリン系生物製剤、例えば、モノクローナル抗体（例えば、ヒト化抗体、完全ヒト抗体、Ｆｃ融合タンパク質またはその機能的断片）である。そのような薬剤には、Ｒｉｔｕｘａｎ（リツキシマブ）；Ｚｅｎａｐａｘ（ダクリズマブ）；Ｓｉｍｕｌｅｃｔ（バシリキシマブ）；Ｓｙｎａｇｉｓ（パリビズマブ）；Ｒｅｍｉｃａｄｅ（インフリキシマブ）；Ｈｅｒｃｅｐｔｉｎ（トラスツズマブ）；Ｍｙｌｏｔａｒｇ（ゲムツズマブオゾガマイシン）；Ｃａｍｐａｔｈ（アレムツズマブ）；Ｚｅｖａｌｉｎ（イブリツモマブチウキセタン）；Ｈｕｍｉｒａ（アダリムマブ）；Ｘｏｌａｉｒ（オマリズマブ）；Ｂｅｘｘａｒ（トシツモマブ－Ｉ－１３１）；Ｒａｐｔｉｖａ（エファリズマブ）；Ｅｒｂｉｔｕｘ（セツキシマブ）；Ａｖａｓｔｉｎ（ベバシズマブ）

；Ｔｙｓａｂｒｉ（ナタリズマブ）；Ａｃｔｅｍｒａ（トシリズマブ）；Ｖｅｃｔｉｂｉｘ（パニツムマブ）；Ｌｕｃｅｎｔｉｓ（ラニビズマブ）；Ｓｏｌｉｒｉｓ（エクリズマブ）；Ｃｉｍｚｉａ（セルトリズマブペゴル）；Ｓｉｍｐｏｎｉ（ゴリムマブ）；Ｉｌａｒｉｓ（カナキヌマブ）；Ｓｔｅｌａｒａ（ウステキヌマブ）；Ａｒｚｅｒｒａ（オファツムマブ）；Ｐｒｏｌｉａ（デノスマブ）；Ｎｕｍａｘ（モタビズマブ）；ＡＢＴｈｒａｘ（ラキシバクマブ）；Ｂｅｎｌｙｓｔａ（ベリムマブ）；Ｙｅｒｖｏｙ（イピリムマブ）；Ａｄｃｅｔｒｉｓ（ブレンツキシマブベドチン）；Ｐｅｒｊｅｔａ（ペルツズマブ）；Ｋａｄｃｙｌａ（Ａｄｏ－トラスツズマエムタンシン）及びＧａｚｙｖａ（オビヌツズマブ）が含まれる。また、抗体－薬物コンジュゲートも含まれる。

【０１５４】

第２の薬剤は、非薬物処置である治療剤であり得る。例えば、第２の治療剤は、放射線療法、凍結療法、温熱療法及び／または腫瘍組織の外科的切除である。

【０１５５】

第２の薬剤は、チェックポイント阻害剤であり得る。一実施形態では、チェックポイントの阻害剤は、阻害性抗体（例えば、単一特異性抗体、例えば、モノクローナル抗体）である。抗体は、例えば、ヒト化または完全ヒトであり得る。いくつかの実施形態では、チェックポイントの阻害剤は、融合タンパク質、例えば、Ｆｃ－受容体融合タンパク質である。いくつかの実施形態では、チェックポイントの阻害剤は、チェックポイントタンパク質と相互作用する抗体などの薬剤である。いくつかの実施形態では、チェックポイントの阻害剤は、チェックポイントタンパク質のリガンドと相互作用する抗体などの薬剤である。いくつかの実施形態では、チェックポイントの阻害剤は、ＣＴＬＡ－４の阻害剤（例えば、阻害性抗体または小分子阻害剤）（例えば、抗ＣＴＬＡ４抗体、例えば、イピリムマブ／Ｙｅｒｖｏｙまたはトレメリムマブ）である。いくつかの実施形態では、チェックポイントの阻害剤は、ＰＤ－１の阻害剤（例えば、阻害性抗体または小分子阻害剤）（例えば、ニボルマブ／Ｏｐｄｉｖｏ（登録商標）；ペムブロリズマブ／Ｋｅｙｔｒｕｄａ（登録商標）；ピジリズマブ／ＣＴ－０１１）である。いくつかの実施形態では、チェックポイントの阻害剤は、ＰＤＬ１の阻害剤（例えば、阻害性抗体または小分子阻害剤）（例えば、ＭＰＤＬ３２８０Ａ／ＲＧ７４４６；ＭＥＤＩ４７３６；ＭＳＢ００１０７１８Ｃ；ＢＭＳ９３６５５９）である。いくつかの実施形態では、チェックポイントの阻害剤は、ＰＤＬ２の阻害剤（例えば、阻害性抗体またはＦｃ融合もしくは小分子阻害剤）（例えば、ＰＤＬ２／Ｉｇ融合タンパク質、例えば、ＡＭＰ２２４）である。いくつかの実施形態では、チェックポイントの阻害剤は、Ｂ７－Ｈ３の阻害剤（例えば、阻害性抗体または小分子阻害剤）（例えば、ＭＧＡ２７１）、Ｂ７－Ｈ４、ＢＴＬＡ、ＨＶＥＭ、ＴＩＭ３、ＧＡＬ９、ＬＡＧ３、ＶＩＳＴＡ、ＫＩＲ、２Ｂ４、ＣＤ１６０、ＣＧＥＮ－１５０４９、ＣＨＫ１、ＣＨＫ２、Ａ２ａＲ、Ｂ－７ファミリーリガンド、またはそれらの組み合わせである。

【０１５６】

本明細書に記載の組み合わせの実施形態のいずれかにおいて、第１及び第２の治療剤は、同時にまたはいずれかの順序で逐次投与される。第１の治療剤は、第２の治療剤の前または後に、直ぐに、最大１時間、最大２時間、最大３時間、最大４時間、最大５時間、最大６時間、最大７時間、最大８時間、最大９時間、最大１０時間、最大１１時間、最大１２時間、最大１３時間、１４時間、最大１６時間、最大１７時間、最大１８時間、最大１９時間、最大２０時間、最大２１時間、最大２２時間、最大２３時間、最大２４時間または最大１～７日、１～１４日、１～２１日、または１～３０日で投与され得る。

【０１５７】

薬学的組成物

本発明の化合物は、好ましくは、ｉｎ　ｖｉｖｏでの投与に好適な生物学的適合性形態で哺乳動物、好ましくはヒトに投与するための薬学的組成物に製剤化される。したがって、一態様では、本発明は、好適な希釈剤、担体、または賦形剤と混合された本発明の化合物を含む薬学的組成物を提供する。

【０１５８】
本発明の化合物は、遊離塩基の形態で、塩、溶媒和物の形態で、及びプロドラッグとして使用され得る。すべての形態は、本発明の範囲内である。本発明の方法によれば、記載される化合物またはその塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグは、当業者によって理解されるように、選択された投与経路に応じて多様な形態で患者に投与され得る。本発明の化合物は、例えば、経口、非経口、頬側、舌下、鼻、直腸、パッチ、ポンプ、または経皮投与及びそれに応じて製剤化された薬学的組成物によって投与され得る。非経口投与には、静脈内、腹腔内、皮下、筋肉内、経上皮、鼻、肺内、髄腔内、直腸、及び局所投与様式が含まれる。非経口投与は、選択された期間にわたる連続的注入によるものであり得る。

【０１５９】
本発明の化合物は、例えば、不活性希釈剤または吸収可能な食用担体を用いて経口で投与され得、またはそれは、硬または軟シェルゼラチンカプセルに封入され得、またはそれは、錠剤に圧縮され得、またはそれは、食餌と共に直接的に組み込まれ得る。経口治療投与の場合、本発明の化合物は、賦形剤と共に組み込まれ、摂取可能な錠剤、バッカル錠、トローチ、カプセル、エリキシル、懸濁液、シロップ、及びウェハの形態で使用され得る。本発明の化合物はまた、非経口で投与され得る。本発明の化合物の溶液は、界面活性剤、例えば、ヒドロキシプロピルセルロースと好適に混合される水中で調製され得る。分散液もまた、グリセロール、液体ポリエチレングリコール、ＤＭＳＯ、及びアルコールを含むかまたは含まないそれらの混合物中、ならびに油中で調製され得る。保存及び使用の通常の条件下では、これらの調製物は、微生物の成長を防止するための防腐剤を含有し得る。好適な製剤の選択及び調製のための従来の手順及び成分は、例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ（２００３，２０ｔｈ ｅｄ．）及びＴｈｅ Ｕｎｉｔｅｄ Ｓｔａｔｅｓ Ｐｈａｒｍａｃｏｐｅｉａ：Ｔｈｅ Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｆｏｒｍｕｌａｒｙ（ＵＳＰ ２４ ＮＦ１９），ｐｕｂｌｉｓｈｅｄ ｉｎ １９９９に記載されている。注射用途に好適な薬学的形態には、滅菌水溶液または分散液、及び滅菌注射溶液または分散液の即時調製用の滅菌粉末が含まれる。すべての場合において、形態は、無菌でなければならず、シリンジを介して容易に投与され得る程度に流動的でなければならない。鼻投与のための組成物は、好都合には、エアロゾル、液滴、ゲル、及び粉末として製剤化され得る。エアロゾル製剤は、典型的には、生理的に許容可能な水性または非水性溶媒中の活性物質の溶液または微細懸濁液を含み、通常、噴霧装置を伴う使用のためのカートリッジまたはリフィルの形態を取り得る、密封容器内の滅菌形態で単回または複数投薬量で提供される。代替的には、密封容器は、使用後の廃棄が意図された計量弁が装着された、単回用量経鼻吸入器またはエアロゾル分注器などの一体型分注装置であり得る。投薬形態がエアロゾル分注器を含む場合、それは、圧縮空気などの圧縮ガスまたはフルオロクロロ炭化水素などの有機噴霧剤であり得る噴霧剤を含有する。エアロゾル投薬形態はまた、ポンプ噴霧器の形態を取り得る。頬側または舌下投与に好適な組成物には、錠剤、ロゼンジ、及びトローチであって、活性成分が、担体、例えば、糖、アカシア、トラガカント、ゼラチン、及びグリセリンを用いて製剤化されているものが含まれる。直腸投与のための組成物は、好都合には、従来の座剤基材、例えば、ココアバターを含有する座剤の形態である。本明細書に記載の化合物は、例えば、腫瘍内注射として、腫瘍内に投与され得る。腫瘍内注射は、腫瘍血管系への直接的な注射であり、別個の到達可能な固形腫瘍のために具体的に企図される。局所的、領域的、または全身的投与もまた適切であり得る。本明細書に記載される化合物は、例えば、約１ｃｍ間隔で間隔をあけて腫瘍に注射または複数回注射を投与することによって有利に接触され得る。外科的介入の場合、本発明は、手術不能の腫瘍を切除に供するためなど、術前に使用され得る。連続投与がまた、適切な場合、例えば、カテーテルを腫瘍または腫瘍脈管構造に埋め込むことによって適用され得る。

【０１６０】
本発明の化合物は、動物、例えば、ヒトに、単独で、または本明細書に記載の薬学的に許容可能な担体と組み合わせて投与され得、その割合は、化合物の溶解度及び化学的性質

、選択された投与経路、及び標準的な薬学的実務によって決定される。

【０１６１】

投薬量

本発明の化合物、及び／または本発明の化合物を含む組成物の投薬量は、多くの要素、例えば、化合物の薬力学的特性；投与様式；摂取者の年齢、健康状態、及び体重；症状の特質及び程度；処置の頻度、及び存在する場合は同時処置のタイプ；ならびに処置される動物における化合物のクリアランス速度に応じて変化し得る。当業者は、上記の要素に基づいて適切な投薬量を決定し得る。本発明の化合物は、最初に、臨床反応に応じて、必要に応じて調整され得る好適な投薬量で投与され得る。通常、例えば、０．０５ｍｇ～３０００ｍｇ（固体形態として測定される）の間の１日投薬量でヒトに投与される場合に満足な結果が得られ得る。用量範囲には、例えば、１０～１０００ｍｇ（例えば、５０～８００ｍｇ）の間が含まれる。いくつかの実施形態では、５０、１００、１５０、２００、２５０、３００、３５０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、８５０、９００、９５０、または１０００ｍｇの化合物が投与される。

【０１６２】

代替的には、投薬量は、患者の体重を使用して計算され得る。例えば、患者に投与される化合物、またはその薬学的組成物の用量は、０．１～１００ｍｇ／ｋｇ（例えば、０．１～５０ｍｇ／ｋｇ、０．２５～２５ｍｇ／ｋｇ）の範囲であり得る。例示的な非限定的な実施形態では、用量は、０．５～５．０ｍｇ／ｋｇ（例えば、０．５、１．０、１．５、２．０、２．５、３．０、３．５、４．０、４．５、または５．０ｍｇ／ｋｇ）または５．０～２０ｍｇ／ｋｇ（例えば、５．５、６．０、６．５、７．０、７．５、８．０、８．５、９．０、９．５、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０ｍｇ／ｋｇ）の範囲であり得る。

【実施例】

【０１６３】

次の略語が以下の実施例を通して使用される。

【表２－１】

２－ｂｉｐｙ	２－（２－ピリジル）ピリジン
Ａｃ	アセチル
ＡＣＮまたはＭｅＣＮ	アセトニトリル
ＡｃＯＨ	酢酸
Ac_2O	無水酢酸
$AlMe_3$	トリメチルアルミニウム
ａｑ．	水性
ＢＩＮＡＰ	２，２′－ビス（ジフェニルホスフィノ）－１，１′－ビナフタレン
Ｂｎ	ベンジル
Ｂｏｃ	ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル
ＢＰｉｎ	４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル
B_2pin_2	４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン
Ｂｕまたはｎ－Ｂｕ	ブチル
ＣＤＩ	１，１′－カルボニルジイミダゾール
ＤＡＳＴ	（ジエチルアミノ）硫黄トリフルオリド
ＤＢＵ	１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデス－７－エン
ＤＣＥまたは１，２－ＤＣＥ	１，２－ジクロロエタン
ＤＣＭ	ジクロロメタン
ｄｃｐｐ	１，３－ビス（ジシクロヘキシルホスフィノ）プロパン
ＤＩＡＤ	ジイソプロピルアゾジカルボキシレート
ＤＩＰＥＡまたはＤＩＥＡ	Ｎ．Ｎ－ジイソプロピエルエチルアミン
ＤＭＡＰ	４－（ジメチルアミノ）ピリジン
ＤＭＥ	１，２－ジメトキシエタン
ＤＭＦ	Ｎ．Ｎ－ジメチルホルムアミド
ＤＭＳＯ	ジメチルスルホキシド
ＥＡまたはＥｔＯＡｃ	酢酸エチル
ＥＤＣＩ	Ｎ－（３－ジメチルアミノプロピル）－Ｎ′－エチルカルボジイミド塩酸塩
ＥＥＤＱ	２－エトキシ－１－エトキシカルボニル－１，２－ジヒドロキノリン
ｅｑ	当量
Et_3NまたはＴＥＡ	トリエチルアミン
ＥｔＯＨ	エチルアルコール

【表２－２】

ＦＡ	ギ酸
Ｆｍｏｃ	９－フルオレニルメトキシカルボニル
Ｆｍｏｃ－ＯＳｕｃ	９－フルオレニルメチルＮ－スクシンイミジルカルボネート
ｈまたはｈｒ	時間
ＨＡＴＵ	１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート
ＨＯＢｔまたはＨＯＢＴ	１－ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物
ｉＰｒ	イソプロピル
ｉＰｒＭｇＣｌ	イソプロピルマグネシウムクロリド
ＫＨＭＤＳ	カリウムビス（トリメチルシリル）アミド
ＫＯＡｃまたはＡｃＯＫ	酢酸カリウム
ＬＤＡ	リチウムジイソプロピルアミド
ＬＥＤ	発光ダイオード
ＭｅＭｇＢｒ	メチルマグネシウムブロミド
$MeNH_2$	メチルアミン
ＭｅＯＨ	メチルアルコール
Me_4ｔ－ＢｕＸｐｈｏｓ	ジｔｅｒｔ－ブチル－［２，３，４，５－テトラメチル－６－（２，４，６－トリイソプロピルフェニル）フェニル］ホスファン
ＭｓＣｌ	メタンスルホニルクロリド
ＭＴＢＥ	ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル
ＮａＨＭＤＳ	ナトリウムビス（トリメチルシリル）アミド
ＮａＯｔＢｕまたはｔ－ＢｕＯＮａ	ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド
ＮＢＳ	Ｎ－ブロモスクシンイミド
ｎ－ＢｕＬｉ	ｎ－ブチルリチウム
ＮＭＰ	１－メチル－２－ピロリジノン
ＯＡｃ	アセテート
Ｐｄ／Ｃ	パラジウム担持炭素
$PdCl_2$（ｄｔｂｐｆ）またはＰｄ（ｄｔｂｐｆ）Cl_2	ジクロロ［１，１’－ビス（ジ－ｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）
$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）または Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2	［１，１′－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）
Pd_2（ｄｂａ）$_3$	トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）
Ｐｄ（PPh_3）$_4$	テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０
Ｐｄ（PPh_3）$_2Cl_2$	ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）

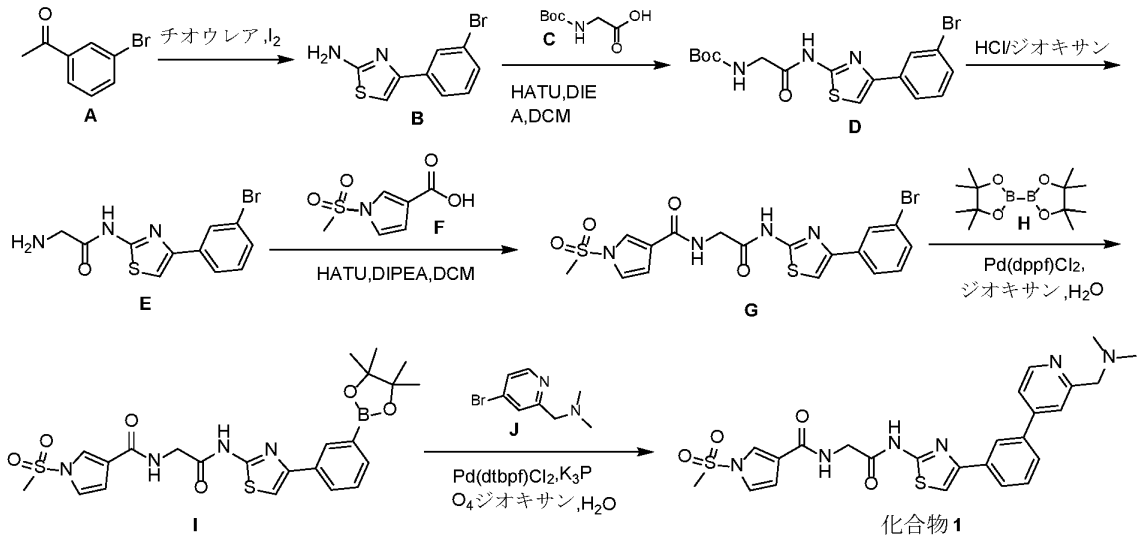
【表２－３】

ＰＥ	石油エーテル
PPh_3	トリフェニルホスフィン
Ｐｒ	ｎ－プロピル
Ｐｙ	ピリジン
ｒａｃ	ラセミ
Ｒｆ	保持因子
ｒ．ｔ．またはｒｔ	室温
ＲｕＰｈｏｓ　Ｐｒｅｃａｔ Ｇ４	メタンスルホナト（２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，６’－ジ－ｉ－プロポキシ－１，１’－ビフェニル）（２’－メチルアミノ－１，１’－ビフェニル－２－イル）パラジウム（ＩＩ）
ｓａｔ．	飽和
ＳＦＣ	超臨界流体クロマトグラフィー
ＴＢＡＦ	テトラブチルアンモニウムフルオリド
ＴＢＤＰＳ	ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル
ＴＢＳ	ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル
ｔ－Ｂｕ	ｔｅｒｔ－ブチル
ｔ－ＢｕＯＫ	カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド
ｔＢｕＸｐｈｏｓ－Ｐｄ－Ｇ３またはｔＢｕＸｐｈｏｓ Ｐｄ　G_3または ｔ－ＢｕＸｐｈｏｓ－Ｐｄ（ｇｅｎ３）	［２－（２－アミノフェニル）フェニル］－メチルスルホニルオキシパラジウム；ジｔｅｒｔ－ブチル－［２－（２，４，６－トリイソプロピルフェニル）フェニル］ホスファン
ＴＣＦＨ	クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ′，Ｎ′－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート
ＴＦＡ	トリフルオロ酢酸
Tf_2O	トリフルオロメタンスルホン酸無水物
ＴＨＦ	テトラヒドロフラン
ＴＬＣ	薄層クロマトグラフィー
ＴＭＳ	トリメチルシリル
$TMSCHN_2$	（ジアゾメチル）トリメチルシラン
ＴｓＯＨ	ｐ－トルエンスルホン酸
Ｔｓ	ｐ－トルエンスルホニル
Ｘａｎｔｐｈｏｓ－Ｐｄ－Ｇ３	［２－（２－アミノフェニル）フェニル］－メチルスルホニルオキシ－パラジウム；（５－ジフェニルホスファニル－９，９－ジメチル－キサンテン－４－イル）－ジフェニル－ホスファン

【０１６４】

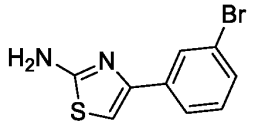
実施例１．Ｎ－（２－（（４－（３－（２－（（ジメチルアミノ）メチル）ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１）の調製

【化５６】



ステップ１：４－（３－ブロモフェニル）チアゾール－２－アミン（中間体Ｂ）の調製

【化５７】



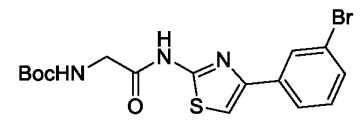
B

１－（３－ブロモフェニル）エタノン（４７３ｇ、２．３８ｍｏｌ、３１３．２５ｍＬ）及びチオウレア（３６１．７８ｇ、４．７５ｍｏｌ）の混合物にI_2（６０３．１４ｇ、２．３８ｍｏｌ、４７８．６８ｍＬ、１当量）を添加した。混合物を１１０℃で１６時間撹拌した。冷却の後、反応混合物をＭＴＢＥ（５Ｌ）で粉砕し、次いで濾過して、すべての未反応ヨウ素及びアセトフェノンを除去した。濾過ケーキを氷水（４Ｌ）に入れ、２５％NH_3．H_2Oで処理してｐＨ約９～１０とした。懸濁液を２５℃で１５分間撹拌し、次いで濾過し、水（１Ｌ）で洗浄して湿潤固体を得た。湿潤固体をＥｔＯＡｃ（４Ｌ）に溶解し、飽和$NaHCO_3$（１Ｌ×２）及びブライン（１Ｌ）で洗浄した。ＥｔＯＡｃ層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をＰＥ／ＥＡ＝１００：１（４Ｌ）で２５℃にて３時間粉砕し、次いで懸濁液を濾過し、濾過ケーキをＰＥ（１Ｌ）で洗浄し、真空中で乾燥させて中間体Ｂ（４５０ｇ、１．６９ｍｏｌ、７１．２０％の収率、９５．９３％の純度）を桃色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ$^+$］＝２５４．９；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ７．９８－７．９７（ｍ，１Ｈ），７．８０－７．７７（ｍ，１Ｈ），７．４３－７．４２（ｍ，１Ｈ），７．３４－７．３０（ｍ，１Ｈ），７．１５（ｓ，１Ｈ），７．１０（ｓ，２Ｈ）。

【０１６５】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－［［４－（３－ブロモフェニル）チアゾール－２－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］カルバメート（中間体Ｄ）の調製

【化５８】



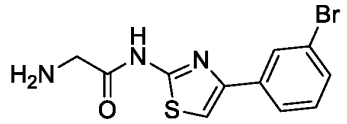
D

ＤＣＭ（１０００．００ｍＬ）中の２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）酢酸（８２．４０ｇ、４７０．３４ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（１７８．８４ｇ、４７０．３４ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（１５１．９７ｇ、１．１８ｍｏｌ、２０４．８１ｍＬ）の溶液に中間体Ｂ（１００．００ｇ、３９１．９５ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を３０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を飽和クエン酸（５００ｍＬ×４）及びブライン（５００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をＭｅＯＨ（２００．０ｍＬ）で粉砕し、濾過し、真空中で乾燥させて中間体Ｄ（１００ｇ、２４１．８９ｍｍｏｌ、６１．７１％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４１３．８．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．２９（ｓ，１Ｈ），８．０９－８．０９（ｍ，１Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．７６（ｓ，１Ｈ），７．５２－７．４９（ｍ，１Ｈ），７．４１－７．３７（ｍ，１Ｈ），７．１６－７．１３（ｍ，１Ｈ），３．８７－３．８１（ｍ，２Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ）。

【０１６６】

ステップ３：２－アミノ－Ｎ－（４－（３－ブロモフェニル）チアゾール－２－イル）アセトアミド（中間体Ｅ）の調製

【化５９】



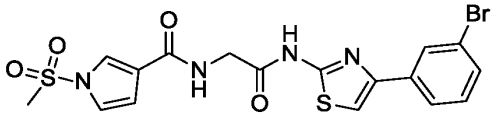
Ｅ

ＨＣｌ／ジオキサン（１００ｍＬ）中の中間体Ｄ（１０ｇ、２４．２５ｍｍｏｌ）の混合物を３０℃で２時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮して中間体Ｅ（８．４ｇ、粗製、ＨＣｌ）を白色の固体として得、これを次のステップのために直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３１３．８。

【０１６７】

ステップ４：Ｎ－（２－（（４－（３－ブロモフェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（中間体Ｇ）の調製

【化６０】



Ｇ

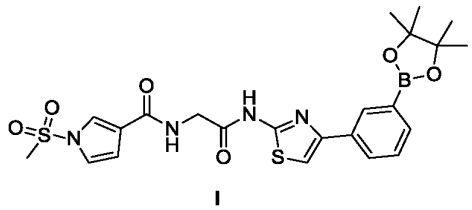
ＤＣＭ（１００ｍＬ）中の中間体Ｅ（８．４ｇ、２４．０９ｍｍｏｌ、ＨＣｌ）、１－メチルスルホニルピロール－３－カルボン酸［実施例４における方法に従って調製した］（５．４７ｇ、２８．９１ｍｍｏｌ）の溶液にＨＡＴＵ（１０．９９ｇ、２８．９１ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（１８．６８ｇ、１４４．５６ｍｍｏｌ、２５．１８ｍＬ）を添加した。混合物を２０℃で１６時間撹拌した。次いで反応混合物を濾過し、ＭＴＢＥ（５０ｍＬ×２）で洗浄して濾過ケーキを得、濾過ケーキを真空中で乾燥させて中間体Ｇ（１０ｇ、２０．５８ｍｍｏｌ、８５．４３％の収率）を白色の固体として得、これをさらなる精製をせずに次のステップに使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４８４．８．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １２．４０－１２．３５（ｍ，１Ｈ），８．６９－８．６６（ｍ，１Ｈ），８．１１－８．１０（ｍ，１Ｈ），７．９２－７．９０（ｍ，１Ｈ），７．８５－７．

８４（ｍ，１Ｈ），７．７８（ｓ，１Ｈ），７．５３－７．５１（ｍ，１Ｈ），７．４２－７．３８（ｍ，１Ｈ），７．３２－７．３０（ｍ，１Ｈ），６．７８－６．７７（ｍ，１Ｈ），４．１４（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．５７（ｓ，３Ｈ）。

【０１６８】

ステップ５：１－（メチルスルホニル）－Ｎ－（２－オキソ－２－（（４－（３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）エチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（中間体Ｉ）の調製

【化６１】



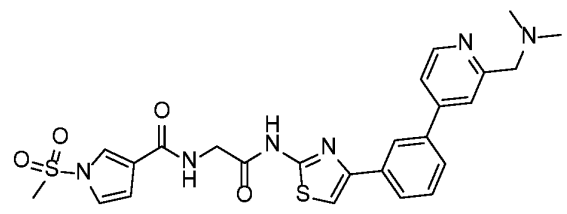
Ｉ

ジオキサン（１５ｍＬ）中の中間体Ｇ（１．５ｇ、３．１０ｍｍｏｌ）及び４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（１．１８ｇ、４．６５ｍｍｏｌ）の溶液にＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（２２７．０７ｍｇ、３１０．３３μｍｏｌ）及びＫＯＡｃ（９１３．６９ｍｇ、９．３１ｍｍｏｌ）を添加した。次いで混合物を８０℃で２時間撹拌した。反応混合物を水（１００ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、シリカゲルを通して濾過し、濃縮して残渣を得た。残渣を溶液（ＰＥ：ＥＡ＝１：１、２０ｍＬ）で粉砕し、濾過し、真空中で濃縮して中間体Ｉ（６．５ｇ、１２．００ｍｍｏｌ、９６．７１％の収率）を茶色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５３１．２；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １２．４５（ｓ，１Ｈ），８．６７（ｔ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．２９（ｓ，１Ｈ），８．０１（ｂｒ ｄ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．８４（ｓ，１Ｈ），７．６５（ｓ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｔ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．３１（ｔ，Ｊ＝２．８ Ｈｚ，１Ｈ），６．７８（ｄ，Ｊ＝１．６ Ｈｚ，１Ｈ），４．１４（ｄ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，２Ｈ），３．５７（ｓ，３Ｈ），１．３１（ｓ，１２Ｈ）。

【０１６９】

ステップ６：Ｎ－（２－（（４－（３－（２－（（ジメチルアミノ）メチル）ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１）の調製

【化６２】



化合物1

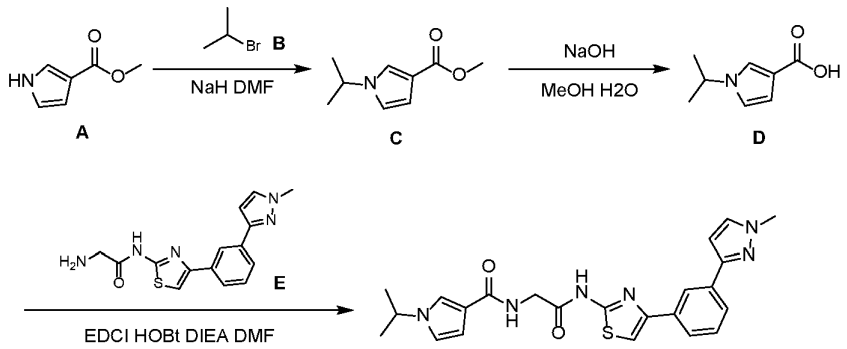
ジオキサン（１．５ｍＬ）／H_2O（０．２ｍＬ）中の１－（４－ブロモ－２－ピリジル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－メタンアミン（３０ｍｇ、１３９．４８μｍｏｌ）、中間体Ｉ

（８８．７８ｍｇ、１６７．３７μｍｏｌ）、K_3PO_4（１１８．４２ｍｇ、５５７．９１μｍｏｌ）の混合物に１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（９．０９ｍｇ、１３．９５μｍｏｌ）を添加し、次いで反応混合物をN_2下、１００℃で２時間撹拌した。反応混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ（移動相：［水（０．０５％水酸化アンモニアｖ／ｖ）－アセトニトリル］；Ｂ％：２２％～５２％）によって精製し、凍結乾燥させて化合物１（１２．３６ｍｇ、２２．４９μｍｏｌ、１６．１２％の収率、９８％の純度）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５３９．４；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．４５（ｓ，１Ｈ），８．７０－８．５９（ｍ，２Ｈ），８．２８（ｓ，１Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝８ Ｈｚ，１Ｈ），７．８５－７．７４（ｍ，４Ｈ），７．６６－７．５８（ｍ，２Ｈ），７．３２－７．３１（ｍ，１Ｈ），６．７９－６．７７（ｍ，１Ｈ），４．１５（ｄ，Ｊ＝５．６ Ｈｚ，２Ｈ），３．６８（ｓ，２Ｈ），３．５７（ｓ，３Ｈ），２．２９（ｓ，６Ｈ）。

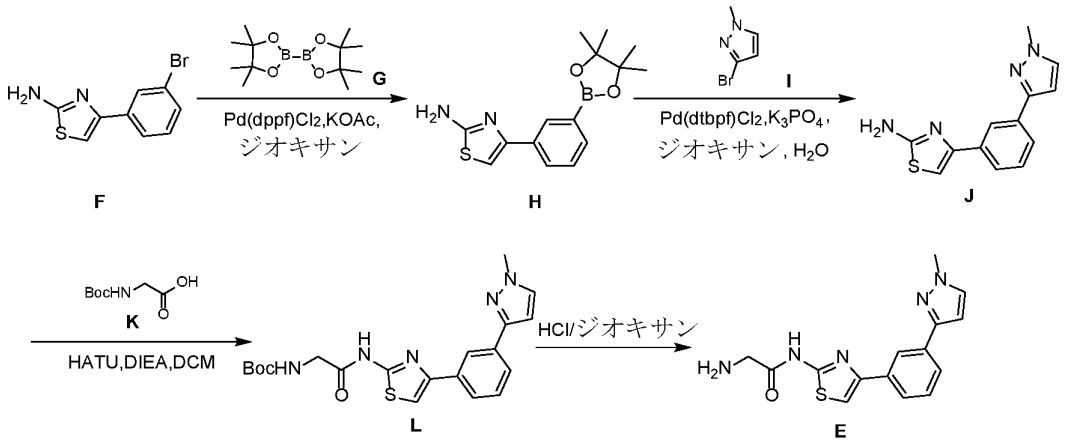
【０１７０】

実施例２．１－イソプロピル－Ｎ－（２－（（４－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物２）の調製

【化６３】

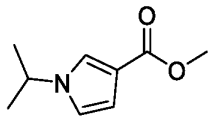


化合物 2



ステップ１：メチル１－イソプロピル－１Ｈ－ピロール－３－カルボキシレート（中間体Ｃ）の調製

【化６４】



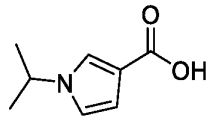
C

ＤＭＦ（１０ｍＬ）中のメチル１Ｈ－ピロール－３－カルボキシレート（５００ｍｇ、４．００ｍｍｏｌ）の溶液にＮａＨ（２３９．７４ｍｇ、５．９９ｍｍｏｌ、６０％の純度）を２５℃で添加し、次いで混合物をこの温度で１時間撹拌し、次いで２－ヨードプロパン（６７９．２９ｍｇ、４．００ｍｍｏｌ、３９９．５８μＬ）を添加した。得られた混合物をこの温度で１時間撹拌し、次いでNH_4Cl（３ｍＬ）によってクエンチし、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して中間体Ｃ（０．４９ｇ、１．２２ｍｍｏｌ、３０．４３％の収率）を黄色の油として得、これをさらなる精製をせずに次のステップに使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１６８．１。

【０１７１】

ステップ２：１－イソプロピル－１Ｈ－ピロール－３－カルボン酸（中間体Ｄ）の調製

【化６５】



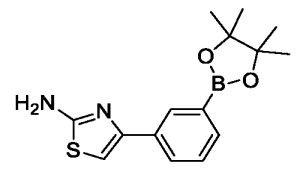
D

ＭｅＯＨ（１ｍＬ）及びH_2O（３ｍＬ）中の中間体Ｃ（２００ｍｇ、１．２０ｍｍｏｌ）の溶液にＮａＯＨ（９６．００ｍｇ、２．４０ｍｍｏｌ）を添加し、次いで混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、次いで逆相（ＦＡ条件）によって精製し、減圧下で濃縮してアセトニトリルを除去した。次いで残渣をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して中間体Ｄ（６８ｍｇ、４３５．８９μｍｏｌ、３６．３２％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１５４．２；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １１．７９－１１．４８（ｍ，１Ｈ），７．４４－７．４２（ｍ，１Ｈ），６．８９－６．８７（ｍ，１Ｈ），６．３５（ｄｄ，Ｊ＝２．０，２．８ Ｈｚ，１Ｈ），４．３９－４．２４（ｍ，１Ｈ），１．４１－１．３４（ｍ，６Ｈ）。

【０１７２】

ステップ３：４－（３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）チアゾール－２－アミン（中間体Ｈ）の調製

【化６６】



H

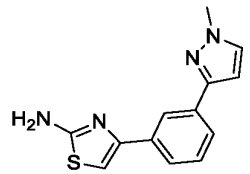
ジオキサン（３００ｍＬ）中の４－（３－ブロモフェニル）チアゾール－２－アミン（２０ｇ、７８．３９ｍｍｏｌ）、４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボ

ロラン（２１．９０ｇ、８６．２３ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（２ｇ、２．７３ｍｍｏｌ）の溶液にＫＯＡｃ（２３．０８ｇ、２３５．１７ｍｍｏｌ）をN_2下で添加し、混合物を８０℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を水（３００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（４００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗製中間体Ｈ（２３．６９ｇ、粗製）を茶色の固体として得、これをさらなる精製をせずに次のステップに使用した。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝３０３．２。

【０１７３】

ステップ４：４－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）チアゾール－２－アミン（中間体Ｊ）の調製

【化６７】



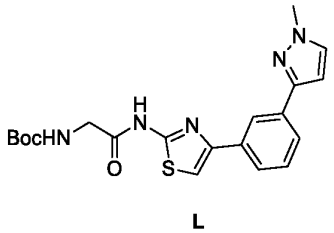
Ｊ

ジオキサン（２００ｍＬ）及び水（５０ｍＬ）中の中間体Ｈ（２３ｇ、７６．１１ｍｍｏｌ）、３－ブロモ－１－メチル－ピラゾール（１２．２５ｇ、７６．１１ｍｍｏｌ）及び［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（３ｇ、４．６０ｍｍｏｌ）の溶液にK_3PO_4（４８．４７ｇ、２２８．３３ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を８０℃で４時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝３：１～２：１）によって精製し、減圧下で濃縮して中間体Ｊ（１５ｇ、５８．５２ｍｍｏｌ、７６．８９％の収率）を灰色の固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝ ２５７．１；^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－d_6） δ ８．２５－８．２４ （ｍ， １Ｈ）， ７．７３－７．６３ （ｍ， ３Ｈ）， ７．３８－７．３４ （ｍ， １Ｈ）， ７．０８－６．０６ （ｍ， ３Ｈ）， ６．６９－６．６８ （ｍ， １Ｈ）， ３．８９ （ｓ， ３Ｈ）。

【０１７４】

ステップ５：ｔｅｒｔ－ブチル（２－（（４－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）カルバメート（中間体Ｌ）の調製

【化６８】



Ｌ

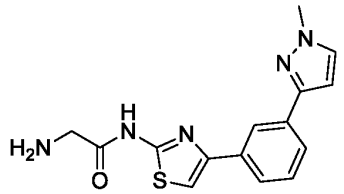
ＤＣＭ（４０ｍＬ）中の２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）酢酸（４．１０ｇ、２３．４１ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（６．０５ｇ、４６．８２ｍｍｏｌ、８．１５ｍＬ）及びＨＡＴＵ（８．９０ｇ、２３．４１ｍｍｏｌ）の溶液に中間体Ｊ（４ｇ、１５．６１ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を３０℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を逆相（ＦＡ）によって精製し、凍結乾燥させて中間体Ｌ（２ｇ、４．４４ｍｍｏｌ、２８．４５％の収率）を茶色の固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ）

ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　＝４１４．１。

【０１７５】

ステップ６：２－アミノ－Ｎ－（４－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アセトアミド（中間体Ｅ）の調製

【化６９】



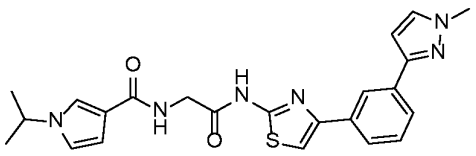
Ｅ

４ＭのＨＣｌ／ジオキサン（２０ｍＬ）中の中間体Ｌ（２ｇ、４．８４ｍｍｏｌ）の溶液を３０℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をＭＴＢＥ（５０．０ｍＬ）で粉砕し、次いで濾過し、減圧下で濃縮して中間体Ｅ（２ｇ、粗製、ＨＣｌ塩）を茶色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３１３．９；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １２．８０（ｓ，１Ｈ），８．５１（ｓ，３Ｈ），８．３９（ｓ，１Ｈ），７．８２－７．７２（ｍ，４Ｈ），７．４７－７．４３（ｍ，１Ｈ），６．７４－６．７３（ｍ，１Ｈ），３．９３－３．９０（ｍ，５Ｈ）。

【０１７６】

ステップ７：１－イソプロピル－Ｎ－（２－（（４－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物２）の調製

【化７０】



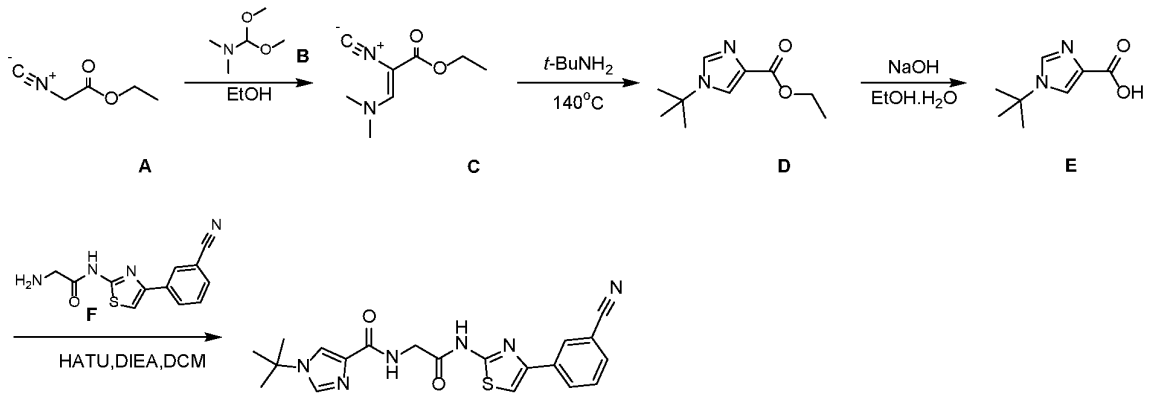
化合物２

ＤＭＦ（２ｍＬ）中の中間体Ｄ（６５ｍｇ、４２４．３４μｍｏｌ）、中間体Ｅ（１９９．４７ｍｇ、６３６．５１μｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（１１４．６８ｍｇ、８４８．６９μｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（１６２．６９ｍｇ、８４８．６９μｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（１６４．５３ｍｇ、１．２７ｍｍｏｌ、２２１．７４μＬ）の混合物を脱気し、Ｎ$_{2}$で３回パージし、次いで混合物を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。残渣を逆相（塩基性条件）によって精製し、凍結乾燥させて化合物２（６４ｍｇ、１４２．６９μｍｏｌ、３３．６２％の収率）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４４９．４；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １２．４０（ｓ，１Ｈ），８．３９（ｓ，１Ｈ），８．１８－８．１６（ｍ，１Ｈ），７．８３－７．６８（ｍ，４Ｈ），７．４８－７．４０（ｍ，２Ｈ），６．８８－６．８６（ｍ，１Ｈ），６．７３（ｄ，Ｊ＝２．２ Ｈｚ，１Ｈ），６．４８（ｄｄ，Ｊ＝２．０，２．８ Ｈｚ，１Ｈ），４．３２（ｍ，１Ｈ），４．１０（ｄ，Ｊ＝５．６ Ｈｚ，２Ｈ），３．９１（ｓ，３Ｈ），１．３９（ｄ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，６Ｈ）。

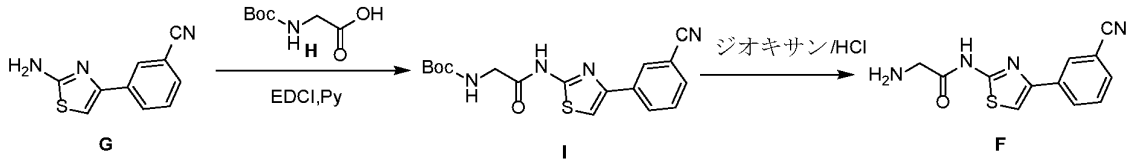
【０１７７】

実施例３．１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（２－（（４－（３－シアノフェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボキサミド（化合物３）の調製

【化７１】

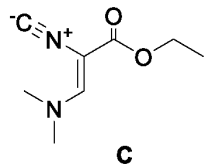


化合物3



ステップ１：（Ｚ）－エチル３－（ジメチルアミノ）－２－イソシアノアクリレート（中間体Ｃ）の調製

【化７２】



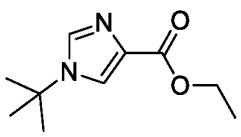
C

ＥｔＯＨ（１０ｍＬ）中のエチル２－イソシアノアセテート（１ｇ、８．８４ｍｍｏｌ、９７０．８７μＬ）の溶液に１，１－ジメトキシ－Ｎ，Ｎジメチル－メタンアミン（２．１１ｇ、１７．６８ｍｍｏｌ、２．３５ｍＬ）を０℃で滴下して添加し、混合物をN_2下、３０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝３０／１から１０：１）によって精製し、濃縮して中間体Ｃ（１ｇ、粗製）を茶色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１６９．２．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ ７．３４－７．３１（ｓ，１Ｈ），４．２０－４．１３（ｍ，２Ｈ），３．３１－３．２４（ｍ，６Ｈ），１．２９－１．２５（ｍ，３Ｈ）。

【０１７８】

ステップ２：エチル１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボキシレート（中間体Ｄ）の調製

【化７３】



D

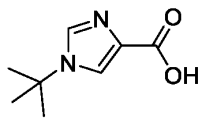
中間体Ｃ（１ｇ、５．９５ｍｍｏｌ）及び２－メチルプロパン－２－アミン（１．３０ｇ、１７．８４ｍｍｏｌ、１．８７ｍＬ）の混合物を１４０℃で２４時間撹拌した。反応

混合物を濃縮して残渣を得た。粗生成物を逆相ＨＰＬＣ（０．１％$NH_3 \cdot H_2O$）によって精製し、溶液をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出し、組み合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮して中間体Ｄ（２００ｍｇ、８４７．００μｍｏｌ、１４．２５％の収率）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１９７．３。

【０１７９】

ステップ３：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸（中間体Ｅ）の調製

【化７４】



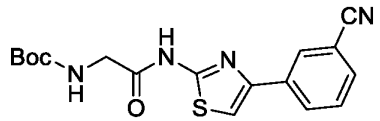
Ｅ

H_2O（１ｍＬ）及びＥｔＯＨ（１ｍＬ）中の中間体Ｄ（８０ｍｇ、４０７．６５μｍｏｌ）の溶液にＮａＯＨ（１６．３０ｍｇ、４０７．６５μｍｏｌ）を添加し、混合物を３０℃で２時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮して中間体Ｅ（６０ｍｇ、粗製）を黄色の固体として得、これを次のステップのために直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１６９．１。

【０１８０】

ステップ４：ｔｅｒｔ－ブチル（２－（（４－（３－シアノフェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）カルバメート（中間体Ｉ）の調製

【化７５】



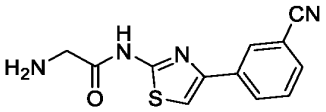
Ｉ

ピリジン（１４０ｍＬ）中の３－（２－アミノチアゾール－４－イル）ベンゾニトリル（７ｇ、３４．７８ｍｍｏｌ）及び２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）酢酸（９．１４ｇ、５２．１７ｍｍｏｌ）の溶液にＥＤＣＩ（２０．００ｇ、１０４．３５ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を３０℃で２時間撹拌した。反応混合物を濃縮して残渣を得た。残渣をクエン酸水溶液（２００ｍＬ）に注ぎ、溶液を３０℃で３０分間撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３）で抽出し、組み合わせた有機層をブライン（２００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮して残渣を得た。残渣をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で粉砕し、次いで濾過し、真空中で乾燥させて中間体Ｉ（６．６ｇ、１５．９８ｍｍｏｌ、４５．９３％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ－５６］$^+$＝３０３．０；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．３９－１２．３１（ｍ，１Ｈ），８．３４－８．２９（ｍ，１Ｈ），８．２５－８．１８（ｍ，１Ｈ），７．８８－７．８４（ｍ，１Ｈ），７．８１－７．７６（ｍ，１Ｈ），７．７０－７．６２（ｍ，１Ｈ），７．２４－７．１２（ｍ，１Ｈ），３．９４－３．８０（ｍ，２Ｈ），１．４８－１．３２（ｍ，９Ｈ）。

【０１８１】

ステップ５：２－アミノ－Ｎ－（４－（３－シアノフェニル）チアゾール－２－イル）アセトアミド（中間体Ｆ）の調製

【化７６】



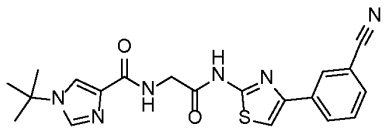
F

ＨＣｌ／ジオキサン（７０ｍＬ）中の中間体Ｉ（６．６ｇ、１８．１９ｍｍｏｌ）の混合物を３０℃で２時間撹拌した。反応混合物を濃縮して残渣を得た。残渣をＭＴＢＥ（１０ｍＬ）で粉砕し、次いで濾過し、真空中で乾燥させて中間体Ｆ（６．１ｇ、粗製、ＨＣｌ塩）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２５８．９．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ８．２７（ｓ，１Ｈ），８．２０（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．６６－７．６４（ｍ，２Ｈ），７．６０－７．５６（ｍ，１Ｈ），４．０２（ｓ，２Ｈ）。

【０１８２】

ステップ６：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（２－（（４－（３－シアノフェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボキサミド（化合物３）の調製

【化７７】



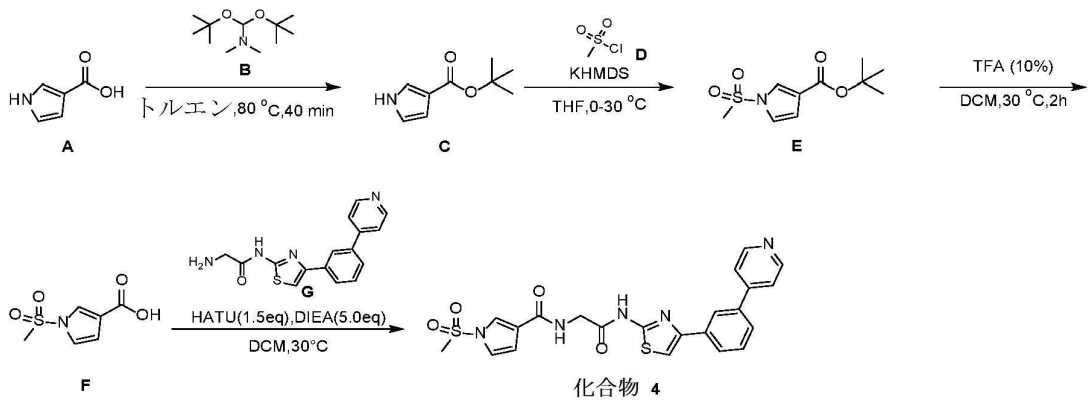
化合物３

ＤＣＭ（２ｍＬ）中の中間体Ｅ（６０ｍｇ、３５６．７３μｍｏｌ）及び中間体Ｆ（５２．５８ｍｇ、１７８．３７μｍｏｌ、ＨＣｌ塩）の溶液にＨＡＴＵ（８１．３８ｍｇ、２１４．０４μｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（１１５．２６ｍｇ、８９１．８３μｍｏｌ、１５５．３４μＬ）を添加し、混合物を３０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濃縮して残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ（移動相：［水（０．２２５％ＦＡ）－アセトニトリル］；Ｂ％：２２％～５２％）によって精製し、凍結乾燥させて化合物３（３３．５２ｍｇ、８２．０６μｍｏｌ、４６．０１％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４０９．２；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １２．３９（ｓ，１Ｈ），８．３２（ｓ，１Ｈ），８．２３－８．２１（ｍ，２Ｈ），７．８９－７．８６（ｍ，３Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．６７－７．６３（ｍ，１Ｈ），４．１７（ｄ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，２Ｈ），１．５３（ｓ，９Ｈ）。

【０１８３】

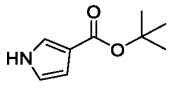
実施例４．１－（メチルスルホニル）－Ｎ－（２－オキソ－２－（（４－（３－（ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）エチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物４）の調製

【化７８】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル１Ｈ－ピロール－３－カルボキシレート（中間体Ｃ）の調製

【化７９】



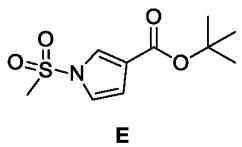
C

トルエン（１５ｍＬ）中の１Ｈ－ピロール－３－カルボン酸（５００ｍｇ、４．５０ｍｍｏｌ）の混合物に１，１－ジ－ｔｅｒｔ－ブトキシ－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンアミン（３．６６ｇ、１８．００ｍｍｏｌ、４．３２ｍＬ）を８０℃で２０分以内に滴下して添加した。反応混合物を８０℃で１０分間撹拌した。反応混合物を室温（３０℃）に冷却し、ＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ）で希釈し、H_2O（６０ｍＬ）で洗浄し、ＥｔＯＡｃ（６０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を逆相カラム（$NH_3 \cdot H_2O$条件）によって精製し、凍結乾燥させて中間体Ｃ（４５０ｍｇ、２．６９ｍｍｏｌ、５９．８０％の収率）を黄色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ$_3$） δ ８．５２ （ｂｒ ｓ， １Ｈ）， ７．３７－７．３５ （ｍ， １Ｈ）， ６．７４－６．７２ （ｍ， １Ｈ）， ６．６２－６．６０ （ｍ， １Ｈ）， １．５６ （ｓ， ９Ｈ）。

【０１８４】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキシレート（中間体Ｅ）の調製

【化８０】



E

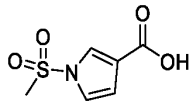
ＴＨＦ（２５ｍＬ）中の中間体Ｃ（６２０ｍｇ、３．７１ｍｍｏｌ）の溶液にＫＨＭＤＳ（１Ｍ、７．４２ｍＬ）をN_2下、０℃で徐々に添加した。反応混合物をN_2下、０℃で３０分間撹拌した。次いで反応混合物にメタンスルホニルクロリド（５０９．７１ｍｇ、４．４５ｍｍｏｌ、３４４．４０μＬ）をN_2下、０℃で徐々に添加した。反応混合物を３０℃に温め、N_2下、３０℃で１６時間撹拌した。反応混合物をH_2O（６０ｍＬ）に徐々に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（６０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を逆相カラム（$NH_3 \cdot H_2O$条件）によって精製して中間体Ｅ（５１０ｍｇ、２．０１ｍｍｏｌ、５４．１９％の収率）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳ

Ｉ）　ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$＝２６８．２．　^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ　７．６５－７．６４　（ｍ，　１Ｈ），　７．０９－７．０８　（ｍ，　１Ｈ），　６．７２－６．７１　（ｍ，　１Ｈ），　３．２１　（ｓ，　３Ｈ），　１．５６　（ｓ，　９Ｈ）。

【０１８５】

ステップ３：１－メチルスルホニルピロール－３－カルボン酸［実施例４における方法に従って調製した］（中間体Ｆ）の調製

【化８１】



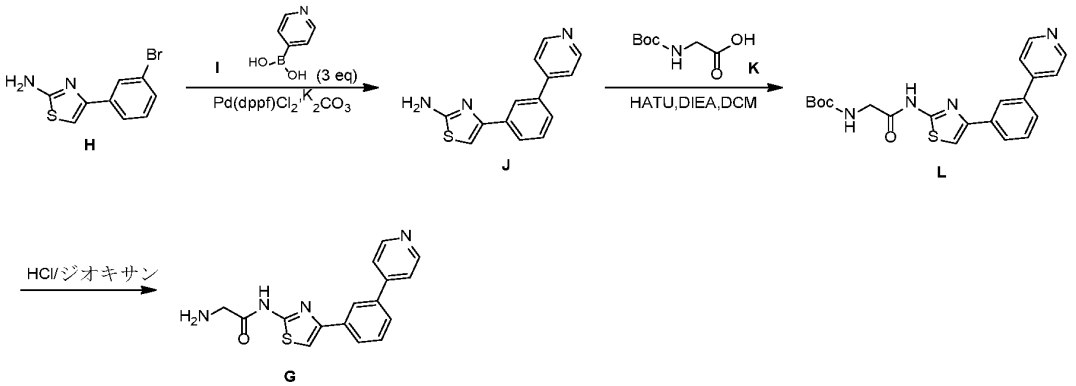
Ｆ

ＤＣＭ（２５ｍＬ）中の中間体Ｅ（５６０ｍｇ、２．２８ｍｍｏｌ）の溶液にＴＦＡ（３．８５ｇ、３３．７７ｍｍｏｌ、２．５ｍＬ）を３０℃で徐々に添加した。反応混合物を３０℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を逆相カラム（ＦＡ条件）によって精製して中間体Ｆ（３１０ｍｇ、１．５７ｍｍｏｌ、６８．５７％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝１９０．０．　^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　メタノール－ｄ$_{4}$）　δ　７．７７－７．７６　（ｍ，　１Ｈ），　７．２４－７．２２　（ｍ，　１Ｈ），　６．７１－６．７０　（ｍ，　１Ｈ），　３．３７　（ｓ，　３Ｈ）。

【０１８６】

２－アミノ－Ｎ－［４－［３－（４－ピリジル）フェニル］チアゾール－２－イル］アセトアミド（中間体Ｇ）の調製

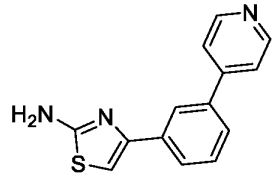
【化８２】



Ｈ　Ｊ　Ｌ　Ｇ

ステップ４：４－［３－（４－ピリジル）フェニル］チアゾール－２－アミン（中間体Ｊ）の調製

【化８３】



Ｊ

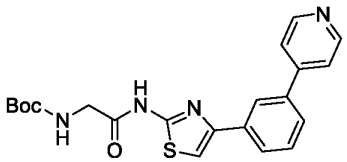
ジオキサン（１２０ｍＬ）及び水（３０ｍＬ）中の４－（３－ブロモフェニル）チアゾール－２－アミン（１０ｇ、３９．２０ｍｍｏｌ）、４－ピリジルボロン酸（１４．４５ｇ、１１７．５９ｍｍｏｌ）及びＫ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（１６．２５ｇ、１１７．５９ｍｍｏｌ）の溶液にＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$（１ｇ、１．３７ｍｍｏｌ）をＮ$_{2}$下で添加し、混合物を

１００℃で４時間撹拌した。反応混合物を水（５００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５００ｍＬ）で抽出し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をＤＣＭ／ＭＴＢＥ＝１：２０（２００ｍＬ）からの結晶化によって精製し、濾過して中間体Ｊ（９．５ｇ、３６．３３ｍｍｏｌ、９２．６９％の収率）を茶色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２５４．２；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ８．６６（ｄ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，２Ｈ），８．１９（ｓ，１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．７６－７．７０（ｍ，２Ｈ），７．６８（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｔ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｓ，１Ｈ），７．１１（ｓ，２Ｈ）。

【０１８７】

ステップ５：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－オキソ－２－［［４－［３－（４－ピリジル）フェニル］チアゾール－２－イル］アミノ］エチル］カルバメート（中間体Ｌ）の調製

【化８４】



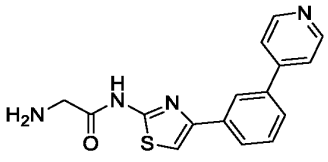
Ｌ

ＤＣＭ（２００ｍＬ）中の２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）酢酸（９．８５ｇ、５６．２５ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（２１．３９ｇ、５６．２５ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（１４．５４ｇ、１１２．５１ｍｍｏｌ）の溶液に中間体Ｃ（９．５ｇ、３７．５０ｍｍｏｌ、１当量）を添加し、混合物を３０℃で１６時間撹拌した。沈殿物が形成した。反応混合物を濾過して黄色の固体を得た。粗生成物をＥｔＯＡｃ（３００．０ｍＬ）及びＭｅＯＨ（５０．０ｍＬ）で粉砕し、真空中で乾燥させて中間体Ｌ（１１ｇ、２５．８９ｍｍｏｌ、６９．０３％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４１１．３．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１２．３２（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．６９－８．６７（ｍ，２Ｈ），８．３０（ｓ，１Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝７．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．８３（ｓ，１Ｈ），７．８０－７．７６（ｍ，３Ｈ），７．６４－７．６０（ｍ，１Ｈ），７．２０－７．１５（ｍ，１Ｈ），３．８８（ｄ，Ｊ＝６．４ Ｈｚ，２Ｈ），１．４４（ｓ，９Ｈ）。

【０１８８】

ステップ６：２－アミノ－Ｎ－［４－［３－（４－ピリジル）フェニル］チアゾール－２－イル］アセトアミド（中間体Ｇ）の調製

【化８５】



Ｇ

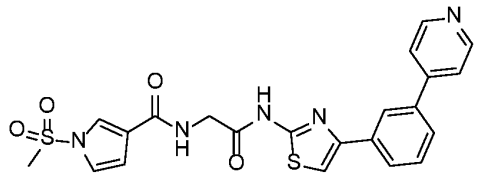
ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）中の中間体Ｌ（１１ｇ、２６．８０ｍｍｏｌ）の溶液に４ＭのＨＣｌ／ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）を添加した。混合物を２０℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、ＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）及びＭＴＢＥ（５０ｍＬ）で粉砕することにより精製し、真空中で乾燥させて中間体Ｇ（１２ｇ、ＨＣｌ塩）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３１１．３．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ８．９２（ｄ，Ｊ＝

６．８ Ｈｚ，２Ｈ），８．５２－８．４７（ｍ，３Ｈ），８．２２（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．９４（ｍ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．７５－７．６６（ｍ，２Ｈ），４．０４（ｓ，２Ｈ）。

【０１８９】

ステップ７：１－（メチルスルホニル）－Ｎ－（２－オキソ－２－（（４－（３－（ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）エチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物４）の調製

【化８６】



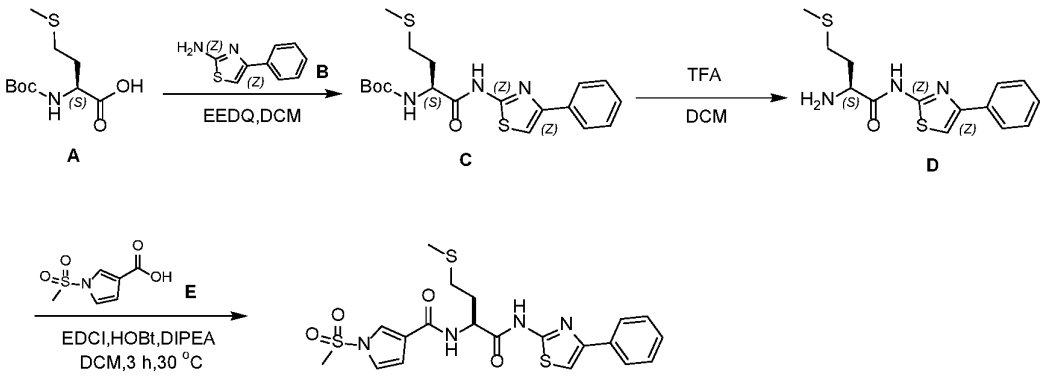
化合物4

ＤＣＭ（１５ｍＬ）中の中間体Ｆ（２４８．７４ｍｇ、１．３１ｍｍｏｌ）の混合物にＤＩＰＥＡ（７０８．０１ｍｇ、５．４８ｍｍｏｌ、９５４．１９μＬ）、ＨＡＴＵ（６２４．８８ｍｇ、１．６４ｍｍｏｌ）及び２－アミノ－Ｎ－（４－（３－（ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アセトアミド（３８０ｍｇ、１．１０ｍｍｏｌ、ＨＣｌ塩）を３０℃で添加した。反応混合物を３０℃で１３時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾過ケーキをＤＣＭ（５０ｍＬ）及びＭｅＯＨ（２０ｍＬ）で洗浄して黄色の固体（６００ｍｇ）を得た。黄色の固体をＥｔＯＨ（５０ｍＬ）にて３０℃で１５分間粉砕し、濾過して黄色の固体（２７０ｍｇ）を得た。黄色の固体をＭｅＣＮ（２０ｍＬ）及び１０滴のＴＦＡにて３０℃で２０分間粉砕し、濾過して化合物４（２５７．１０ｍｇ、４１９．７７μｍｏｌ、３８．３１％の収率、ＴＦＡ塩）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４８１．９；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ １２．４６（ｓ，１Ｈ），８．８５（ｄ，Ｊ＝５．２ Ｈｚ，２Ｈ），８．７１－８．６９（ｍ，１Ｈ），８．４０（ｓ，１Ｈ），８．１３－８．０８（ｍ，３Ｈ），７．８９－７．８４（ｍ，３Ｈ），７．６８－７．６４（ｍ，１Ｈ），７．３３－７．３１（ｍ，１Ｈ），６．７８－６．７７（ｍ，１Ｈ），４．１５（ｄ，Ｊ＝５．６ Ｈｚ，２Ｈ），３．５８（ｓ，３Ｈ）。

【０１９０】

実施例５．（Ｓ）－１－（メチルスルホニル）－Ｎ－（４－（メチルチオ）－１－オキソ－１－（（４－フェニルチアゾール－２－イル）アミノ）ブタン－２－イル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物５）の調製

【化８７】

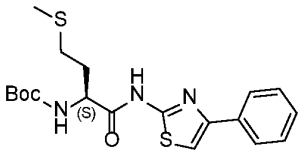


化合物5

ステップ１：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル（４－（メチルチオ）－１－オキソ－１－（（

４－フェニルチアゾール－２－イル）アミノ）ブタン－２－イル）カルバメート（中間体Ｃ）の調製

【化８８】



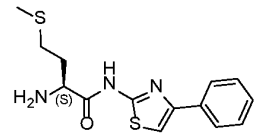
Ｃ

ＤＣＭ（２０．０ｍＬ）中の（２Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－４－メチルスルファニル－ブタン酸（５．０ｇ、２０．０５ｍｍｏｌ）の溶液にＥＥＤＱ（６．２０ｇ、２５．０７ｍｍｏｌ）を添加し、次いで４－フェニルチアゾール－２－アミン（２．９５ｇ、１６．７１ｍｍｏｌ）を混合物に添加した。混合物を２５℃で３時間撹拌した。１０％クエン酸（８００．０ｍＬ）を添加し、反応混合物をＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝５０／１から８：１）によって精製して中間体Ｃ（５．８ｇ、１４．２３ｍｍｏｌ、８５．１６％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４０８．０；ｅｅ％＝１００％。

【０１９１】

ステップ２：（Ｓ）－２－アミノ－４－（メチルチオ）－Ｎ－（４－フェニルチアゾール－２－イル）ブタンアミド（中間体Ｄ）の調製

【化８９】



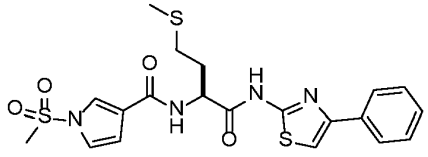
Ｄ

ＤＣＭ（２０．０ｍＬ）中の中間体Ｃ（５．８ｇ、１４．２３ｍｍｏｌ）の溶液にＴＦＡ（４．０ｍＬ）を添加した。混合物を１０℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮してＤＣＭを除去した。粗生成物中間体Ｄ（７ｇ、粗製、ＴＦＡ塩）を凍結乾燥させ、さらなる精製をせずに白色の固体として次のステップに使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３０７．９；ｅｅ％＝１００％。

【０１９２】

ステップ３：（Ｓ）－１－（メチルスルホニル）－Ｎ－（４－（メチルチオ）－１－オキソ－１－（（４－フェニルチアゾール－２－イル）アミノ）ブタン－２－イル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物５）の調製

【化９０】



化合物５

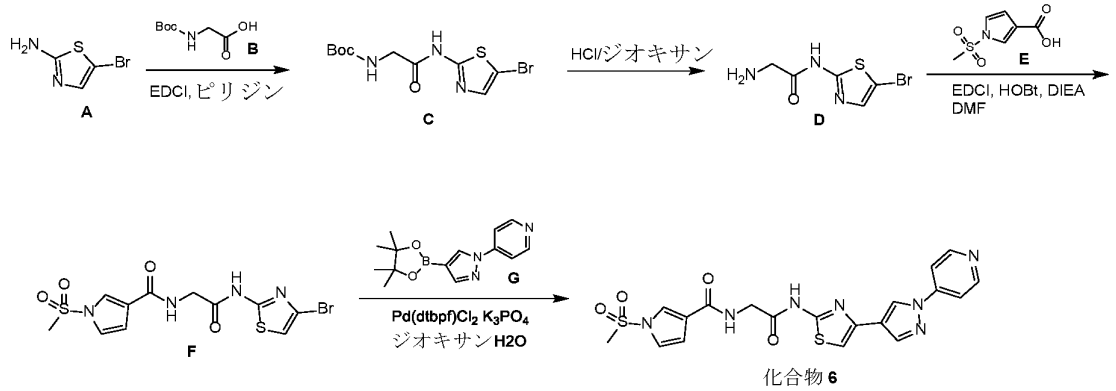
ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の１－メチルスルホニルピロール－３－カルボン酸［実施例４における方法に従って調製した］（３００ｍｇ、１．５９ｍｍｏｌ）及び中間体Ｄ（４８７．５０ｍｇ、１．５９ｍｍｏｌ）の溶液にＤＩＰＥＡ（６１４．８１ｍｇ、４．７６ｍｍｏｌ、８２８．５９μＬ）、ＥＤＣＩ（４５５．９７ｍｇ、２．３８ｍｍｏｌ）及びＨＯ

Ｂｔ（３２１．３９ｍｇ、２．３８ｍｍｏｌ）を３０℃で添加した。反応混合物を３０℃で３時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を逆相カラム（ＦＡ条件）によって精製し、凍結乾燥させて化合物５（５０７．０３ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ、６６．３５％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４７８．９；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ７．９３－７．８５（ｍ，３Ｈ），７．４２－７．３５（ｍ，３Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．２８－７．２４（ｍ，１Ｈ），６．８４－６．８２（ｍ，１Ｈ），４．９０－４．８８（ｍ，１Ｈ），３．３６（ｓ，３Ｈ），２．７３－２．５７（ｍ，２Ｈ），２．３１－２．１１（ｍ，５Ｈ）；ｅｅ％＝１００％。

【０１９３】

実施例６．１－（メチルスルホニル）－Ｎ－（２－オキソ－２－（（４－（１－（ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チアゾール－２－イル）アミノ）エチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物６）の調製

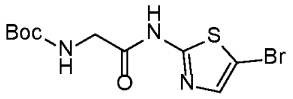
【化９１】





ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（２－（（４－ブロモチアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）カルバメート（中間体Ｃ）の調製

【化９２】



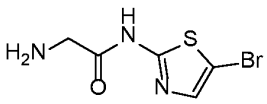
ピリジン（１５０ｍＬ）中の２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）酢酸（１４．６８ｇ、８３．７８ｍｍｏｌ）及び４－ブロモチアゾール－２－アミン（１０ｇ、５５．８５ｍｍｏｌ）の溶液にＥＤＣＩ（５３．５４ｇ、２７９．２７ｍｍｏｌ）を２５℃で添加した。反応混合物を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機相をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝１：０から０：１）によって精製して固体を得た。固体をＭＴＢＥ（２０ｍＬ）で粉砕し、濾過し、真空中で乾燥させて中間体Ｃ（８ｇ、２１．６５ｍｍｏｌ、３８．７７％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３３６．１／３３８．１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １２．４４（ｓ，１Ｈ），７．２９（ｓ，１Ｈ），７．１７（

ｓ，１Ｈ），６．５９－６．５６（ｍ，１Ｈ），３．８４（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ）。

【０１９４】

ステップ２：２－アミノ－Ｎ－（４－ブロモチアゾール－２－イル）アセトアミド（中間体Ｄ）の調製

【化９３】



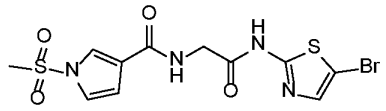
Ｄ

ＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、５０ｍＬ）中の中間体Ｃ（５ｇ、１４．８７ｍｍｏｌ）の溶液を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、固体を真空中で乾燥させて中間体Ｄ（４．２ｇ、ＨＣｌ塩）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２３６．２／２３８．２。

【０１９５】

ステップ３：Ｎ－（２－（（４－ブロモチアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（中間体Ｆ）の調製

【化９４】



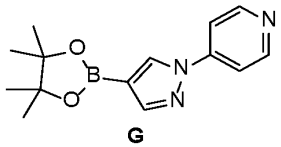
Ｆ

ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の１－メチルスルホニルピロール－３－カルボン酸［実施例４における方法に従って調製した］（１．６７ｇ、８．８１ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（２．８５ｇ、２２．０１ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（４．１９ｇ、１１．０１ｍｍｏｌ）の溶液を２５℃で５分間撹拌した。次いで中間体Ｄ（２ｇ、７．３４ｍｍｏｌ）を２５℃で添加した。反応混合物を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過して茶色の固体を得た。固体をＤＣＭ（５ｍＬ）で粉砕し、次いでＤＭＳＯ（５ｍＬ）で溶解し、逆相ＨＰＬＣ（ＦＡ）によって再精製し、濃縮し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×２）で抽出し、組み合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して中間体Ｆ（５５０ｍｇ、１．３１ｍｍｏｌ、１７．８３％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４０７．１／４０９．１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １２．５４（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．６９－８．６７（ｍ，１Ｈ），７．８３－７．８３（ｍ，１Ｈ），７．３３－７．２８（ｍ，２Ｈ），６．７６－６．７５（ｍ，１Ｈ），４．１０（ｄ，Ｊ＝５．８ Ｈｚ，２Ｈ），３．５７（ｓ，３Ｈ）。

【０１９６】

ステップ４：４－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピラゾール－１－イル］ピリジン（中間体Ｇ）の調製

【化９５】



Ｇ

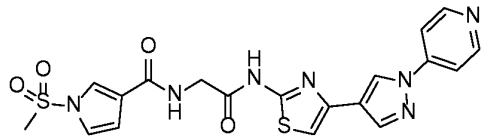
ＤＭＦ（５ｍＬ）中の４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（５００ｍｇ、２．５８ｍｍｏｌ）及び４－フル

オロピリジン（３７５．２８ｍｇ、２．８１ｍｍｏｌ、１．０９当量、ＨＣｌ）の溶液にCs_2CO_3（１．６８ｇ、５．１５ｍｍｏｌ）を添加した。次いで混合物を１００℃で１６時間撹拌した。反応混合物をブライン（１０ｍＬ）で希釈し、次いでＥｔＯＡｃ（５ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して中間体Ｇ（１．５ｇ、粗製）を黄色の油として得、これを次のステップにおいて直接使用した。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） $[M+H]^+$ ＝ ２７２．１。

【０１９７】

ステップ５：１－（メチルスルホニル）－Ｎ－（２－オキソ－２－（（４－（１－（ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チアゾール－２－イル）アミノ）エチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物６）の調製

【化９６】



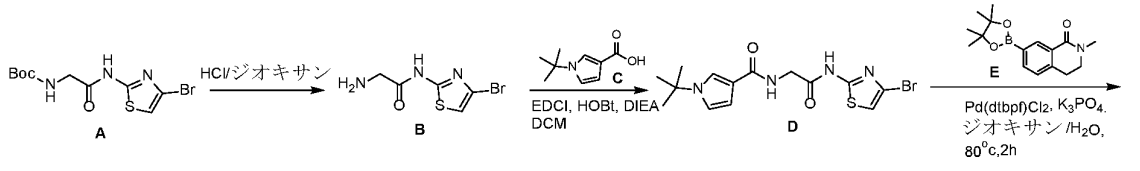
化合物6

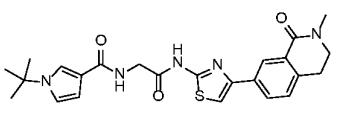
ジオキサン／H_2O＝４／１（５ｍＬ）中の中間体Ｆ（１００ｍｇ、２４５．５４μｍｏｌ）及び中間体Ｇ（３３２．８６ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ）の溶液にK_3PO_4（１５６．３６ｍｇ、７３６．６２μｍｏｌ）及び［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（３２．０１ｍｇ、４９．１１μｍｏｌ）を添加した。混合物をN_2下、７５℃で１６時間撹拌した。混合物にH_2O（０．５ｍＬ）を添加し、黄色の固体を混合物から沈殿させ、固体を濾過して粗生成物を得た。粗生成物を逆相（０．１％ＦＡ条件）によって精製し、凍結乾燥させて化合物６（１１．１５ｍｇ、２０．６２μｍｏｌ、８．４０％の収率、ＦＡ塩）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ $[M+H]^+$＝ ４７２．３；^1H ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ １２．４１ （ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．９８ （ｓ，１Ｈ），８．６８－８．６６ （ｍ，３Ｈ），８．２２ （ｓ，１Ｈ），７．９０－７．８８ （ｍ，２Ｈ），７．８５－７．８４ （ｍ，１Ｈ），７．４１ （ｓ，１Ｈ），７．３２－７．３２（ｍ，１Ｈ），６．７８－６．７８ （ｍ，１Ｈ），４．２２－４．０７ （ｍ，２Ｈ），３．６６－３．５０ （ｍ，３Ｈ）。

【０１９８】

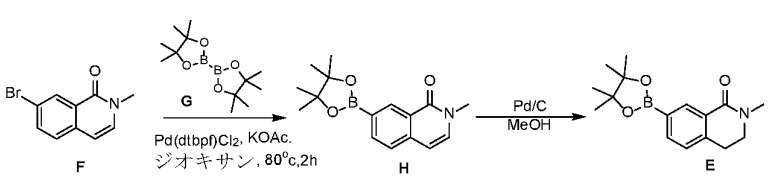
実施例７．１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（２－（（４－（２－メチル－１－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物７）の調製

【化９７】





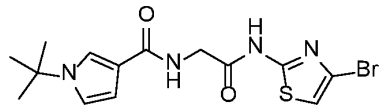
化合物7



ステップ１：Ｎ－（２－（（４－ブロモチアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソ

エチル）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（中間体Ｄ）の調製

【化９８】



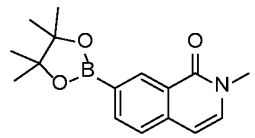
Ｄ

ＤＣＭ（４ｍＬ）中の１－ｔｅｒｔ－ブチルピロール－３－カルボン酸［実施例３４における方法に従って調製した］（７３．６２ｍｇ、４４０．２９μｍｏｌ）の溶液にＥＤＣＩ（１０５．５０ｍｇ、５５０．３６μｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（１８９．６８ｍｇ、１．４７ｍｍｏｌ、２５５．６３μＬ）及びＨＯＢｔ（７４．３７ｍｇ、５５０．３６μｍｏｌ）を添加した。次いで２－アミノ－Ｎ－（４－ブロモチアゾール－２－イル）アセトアミド［実施例６における方法に従って調製した］（１００ｍｇ、３６６．９０μｍｏｌ、ＨＣｌ塩）を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。水（２０ｍＬ）を添加し、反応混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ／石油エーテルグラジエント）によって精製し、濃縮して中間体Ｄ（１２０ｍｇ、３０３．５５μｍｏｌ、８２．７３％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝ ３８７．０。

【０１９９】

ステップ２：２－メチル－７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン（中間体Ｈ）の調製

【化９９】



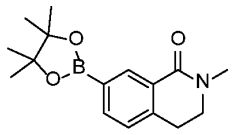
Ｈ

ジオキサン（４ｍＬ）中の７－ブロモ－２－メチル－イソキノリン－１－オン（３００ｍｇ、１．２６ｍｍｏｌ）、４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（３５１．９８ｍｇ、１．３９ｍｍｏｌ）、ＫＯＡｃ（３７１．００ｍｇ、３．７８ｍｍｏｌ）及び［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（８２．１２ｍｇ、１２６．０１μｍｏｌ）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで混合物をN_2雰囲気下、８０℃で２時間撹拌した。水（２０ｍＬ）を添加し、反応混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して中間体Ｈ（３００ｍｇ、粗製）を黄色の固体として得、これをさらなる精製をせずに次のステップのために使用した。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝ ２８６．２。

【０２００】

ステップ３：２－メチル－７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－１（２Ｈ）－オン（中間体Ｅ）の調製

【化１００】



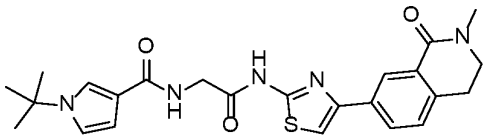
E

ＭｅＯＨ（５ｍＬ）中の中間体Ｈ（８０ｍｇ、２８０．５６μｍｏｌ）の溶液にＰｄ／Ｃ（１０ｍｇ、２８０．５６μｍｏｌ、１０％の純度）を添加した。混合物をH_2（１５ｐｓｉ）下、２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して中間体Ｅ（７０ｍｇ、粗製）を白色の固体として得、これをさらなる精製をせずに次のステップのために使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２８７．８。

【０２０１】

ステップ４：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（２－（（４－（２－メチル－１－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物７）の調製

【化１０１】



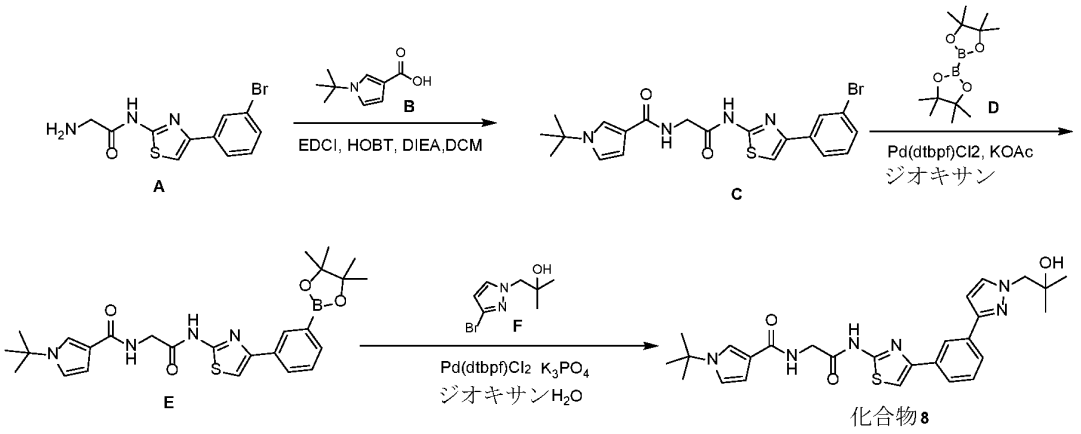
化合物7

ジオキサン（２ｍＬ）及びH_2O（０．５ｍＬ）中のＮ－（２－（（４－ブロモチアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（５０ｍｇ、１２９．７８μｍｏｌ）、中間体Ｅ（４８．４５ｍｇ、１６８．７１μｍｏｌ）、K_3PO_4（８２．６４ｍｇ、３８９．３４μｍｏｌ）及び［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（１６．９２ｍｇ、２５．９６μｍｏｌ）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで混合物をN_2雰囲気下、８０℃で２時間撹拌した。水（２０ｍＬ）を添加し、反応混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ（移動相：［水（０．０５％水酸化アンモニアｖ／ｖ）－アセトニトリル］；Ｂ％：２８％～５８％）によって精製し、凍結乾燥させて化合物７（７ｍｇ、１５．０４μｍｏｌ、１１．５９％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４６６．２；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．３６（ｓ，１Ｈ），８．４６（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．１７－８．１４（ｍ，１Ｈ），７．９８－７．９５（ｍ，１Ｈ），７．６５（ｓ，１Ｈ），７．５２－７．５０（ｍ，１Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），６．９７－６．９５（ｍ，１Ｈ），６．４７－６．４６（ｍ，１Ｈ），４．０９（ｄ，Ｊ＝５．６ Ｈｚ，２Ｈ），３．５８－３．５５（ｍ，２Ｈ），３．０４－２．９８（ｍ，５Ｈ），１．５０（ｓ，９Ｈ）。

【０２０２】

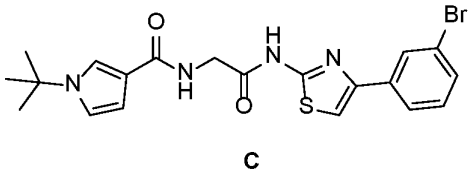
実施例８．１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（２－（（４－（３－（１－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物８）の調製

【化１０２】



ステップ１：Ｎ－（２－（（４－（３－ブロモフェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（中間体Ｃ）の調製

【化１０３】

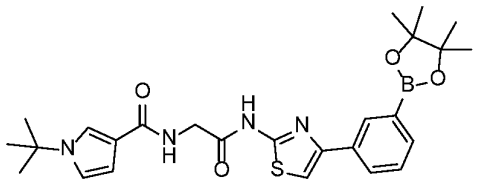


ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の２－アミノ－Ｎ－［４－（３－ブロモフェニル）チアゾール－２－イル］アセトアミド（実施例１における方法に従って調製した）（２．０９ｇ、５．９８ｍｍｏｌ、ＨＣｌ塩）の溶液にＥＤＣＩ（１．７２ｇ、８．９７ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（３．８６ｇ、２９．９０ｍｍｏｌ、５．２１ｍＬ）及びＨＯＢｔ（１．２１ｇ、８．９７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で３０分間撹拌し、次いで１－ｔｅｒｔ－ブチルピロール－３－カルボン酸［実施例３４における方法に従って調製した］（１ｇ、５．９８ｍｍｏｌ）を２５℃で添加し、１６時間撹拌した。混合物を２５℃に冷却し、減圧中、４０℃で濃縮した。残渣を氷水（２０ｍＬ）に注いだ。水相をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機相をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝１：０、０：１））によって精製し、濃縮して中間体Ｃ（１．５ｇ、３．２５ｍｍｏｌ、５４．３６％の収率）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４６３．０；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．３７（ｓ，１Ｈ），８．２４－８．１７（ｍ，１Ｈ），８．１２（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．９５－７．８８（ｍ，１Ｈ），７．７８（ｓ，１Ｈ），７．５７－７．４９（ｍ，２Ｈ），７．４１（ｓ，１Ｈ），６．９９－６．９７（ｍ，１Ｈ），６．４８－６．４７（ｍ，１Ｈ），４．１３－４．０７（ｍ，２Ｈ），１．５０（ｓ，９Ｈ）。

【０２０３】

ステップ２：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（２－オキソ－２－（（４－（３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）エチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（中間体Ｅ）の調製

【化１０４】



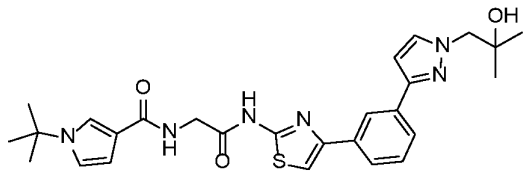
E

ジオキサン（５ｍＬ）中の中間体Ｃ（５００ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ）、４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（８２５．５９ｍｇ、３．２５ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１５８．５９ｍｇ、２１６．７４μｍｏｌ）、ＫＯＡｃ（３１９．０８ｍｇ、３．２５ｍｍｏｌ）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで混合物をN_2雰囲気下、８０℃で４時間撹拌した。混合物を２５℃に冷却し、減圧中で、４０℃で濃縮した。残渣を氷水（１０ｍＬ）に注いだ。水相をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機相をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝１０／１、０／１）によって精製し、濃縮して中間体Ｅ（５００ｍｇ、９７３．５７μｍｏｌ、８９．８４％の収率）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５０９．４。

【０２０４】

ステップ３：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（２－（（４－（３－（１－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物８）の調製

【化１０５】



化合物8

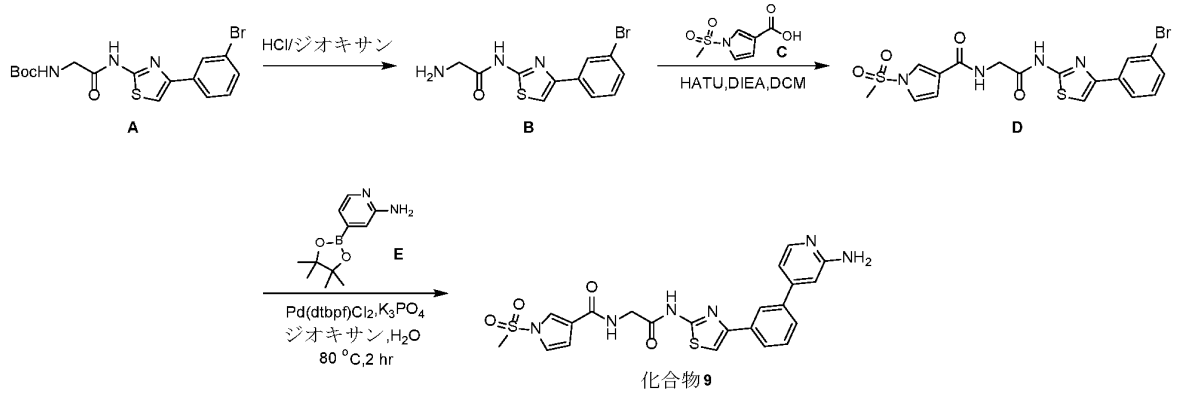
ジオキサン（１．２ｍＬ）及びH_2O（０．３ｍＬ）中の１－（３－ブロモピラゾール－１－イル）－２－メチル－プロパン－２－オール（５０ｍｇ、２２８．２３μｍｏｌ）及び中間体Ｅ（１１６．０４ｍｇ、２２８．２３μｍｏｌ）の混合物に［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（２９．７５ｍｇ、４５．６５μｍｏｌ）及びK_3PO_4（１４５．３４ｍｇ、６８４．６９μｍｏｌ）をN_2下、２５℃で添加した。反応混合物を７５℃に加熱し、７５℃で２時間撹拌した。混合物を２５℃に冷却し、減圧中、４０℃で濃縮した。残渣を氷水（１０ｍＬ）に注いだ。水相をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機相をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して残渣を得た。残渣を逆相ＨＰＬＣ（ＦＡ）によって精製し、凍結乾燥させて化合物８（２０．８６ｍｇ、３９．６７μｍｏｌ、１７．３８％の収率）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５２１．３；^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ８．３９－８．３０（ｍ，１Ｈ），７．８７－７．７９（ｍ，１Ｈ），７．７５－７．６７（ｍ，２Ｈ），７．６０－７．５６（ｍ，１Ｈ），７．４６－７．４０（ｍ，２Ｈ），６．９８－６．９３（ｍ，１Ｈ），６．７３－６．６７（ｍ，１Ｈ），６．６０－６．５４（ｍ，１Ｈ），４．２７－４．２０（ｍ，２Ｈ），４．１８－４．１２（ｍ，２Ｈ），１．５７（ｓ，９Ｈ）

，　１．２２　（ｓ，　６Ｈ）。

【０２０５】

実施例９．Ｎ－（２－（（４－（３－（２－アミノピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物９）の調製

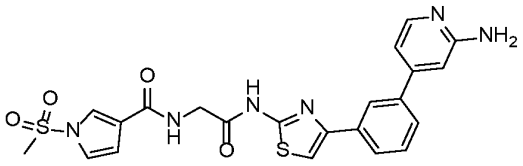
【化１０６】



化合物9

ステップ１：Ｎ－（２－（（４－（３－（２－アミノピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物９）の調製

【化１０７】



化合物9

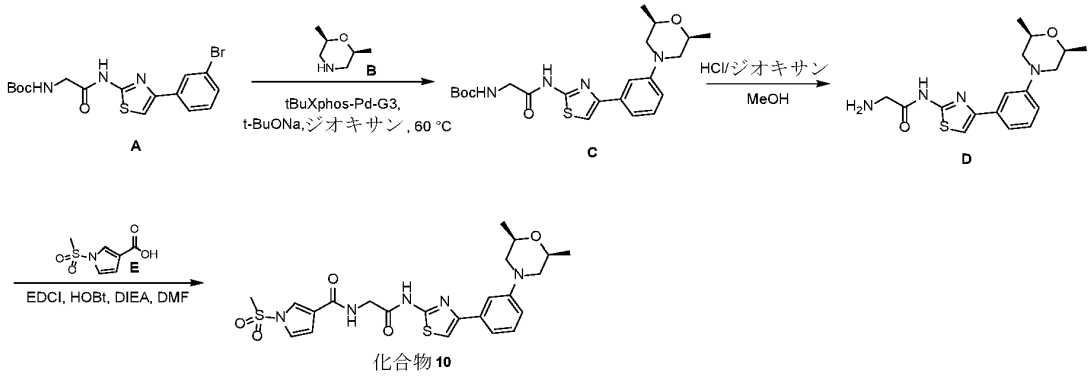
ジオキサン（２ｍＬ）及びH_2O（０．２ｍＬ）中のＮ－（２－（（４－（３－ブロモフェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド［実施例１における方法に従って調製した］（５０ｍｇ、９６．２６μｍｏｌ）及び４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－アミン（３１．７８ｍｇ、１４４．４０μｍｏｌ）の溶液にK_3PO_4（６１．３０ｍｇ、２８８．７９μｍｏｌ）及び［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（１２．５５ｍｇ、１９．２５μｍｏｌ）をN_2下で添加した。反応混合物を８０℃で２時間撹拌した。反応混合物を水（５ｍＬ）に注ぎ、溶液をＥｔＯＡｃ（５ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮して残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ（移動相：［水（０．２５％ＦＡ）－アセトニトリル］；Ｂ％：１５％～３６％）によって精製して化合物９（４．９５ｍｇ、９．９７μｍｏｌ、１０．３６％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４９７．１．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．７８－１２．４３（ｍ，１Ｈ），８．６９－８．６７（ｍ，１Ｈ），８．２５（ｓ，１Ｈ），８．１６（ｓ，１Ｈ），７．９９（ｄ，Ｊ＝５．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．９８（ｓ，１Ｈ），７．８５－７．８３（ｍ，１Ｈ），７．７５（ｓ，１Ｈ），７．５６－７．５５（ｍ，２Ｈ），７．３０（ｓ，１Ｈ），６．８１（ｄｄ，Ｊ＝１．６，５．４ Ｈｚ，１Ｈ），６．７７（ｄ，Ｊ＝１．６ Ｈｚ，１Ｈ），６．７３（ｓ，１Ｈ），５．９８（ｓ，２Ｈ），４．１４（ｄ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，２Ｈ），３．５６

（ｓ，　３Ｈ）。

【０２０６】

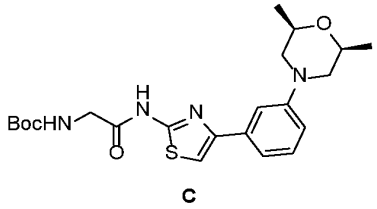
実施例１０．Ｎ－（２－（（４－（３－ｃｉｓ－２，６－ジメチルモルホリノ）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１０）の調製

【化１０８】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（２－（（４－（３－ｃｉｓ－２，６－ジメチルモルホリノ）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）カルバメート（中間体Ｃ）の調製

【化１０９】

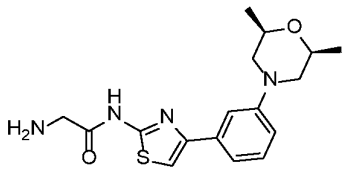


ジオキサン（４ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－［［４－（３－ブロモフェニル）チアゾール－２－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］カルバメート（４００ｍｇ、９７０．１７μｍｏｌ）（実施例１における方法に従って調製した）、ｃｉｓ－２，６－ジメチルモルホリン（１６７．６１ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ）、［２－（２－アミノフェニル）フェニル］－メチルスルホニルオキシパラジウム、ｔｅｒｔ－ブチル－［２－（２，４，６－トリイソプロピルフェニル）フェニル］ホスファン（７７．０７ｍｇ、９７．０２μｍｏｌ）及びｔ－ＢｕＯＮａ（２７９．７１ｍｇ、２．９１ｍｍｏｌ）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで混合物をN_2雰囲気下、６０℃で１２時間撹拌した。水（２０ｍＬ）を添加し、反応混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（１０～６０％酢酸エチル／石油エーテルグラジエントの溶離液）によって精製し、真空中で濃縮して中間体Ｃ（２００ｍｇ、３６２．７７μｍｏｌ、３７．３９％の収率）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$　＝　４４７．３。

【０２０７】

ステップ２：２－アミノ－Ｎ－（４－（３－ｃｉｓ－２，６－ジメチルモルホリノ）フェニル）チアゾール－２－イル）アセトアミド（中間体Ｄ）の調製

【化１１０】



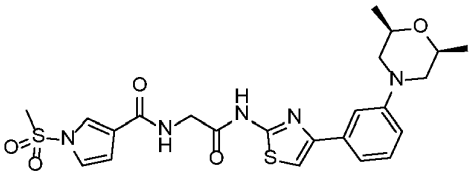
D

ＭｅＯＨ（２ｍＬ）中の中間体Ｃ（１８０ｍｇ、４０３．０８μｍｏｌ）の溶液にＨＣｌ／ジオキサン（２ｍＬ）を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して中間体Ｄ（１６０ｍｇ、粗製、ＨＣｌ塩）を黄色の固体として得、これをさらなる精製をせずに次のステップに使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３４７．２。

【０２０８】

ステップ３：Ｎ－（２－（（４－（３－ｃｉｓ－２，６－ジメチルモルホリノ）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１０）の調製

【化１１１】



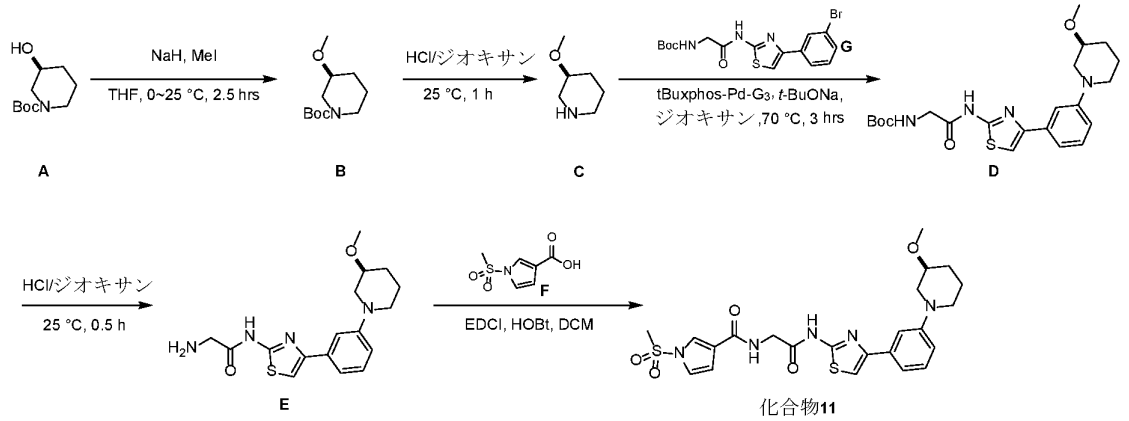
化合物10

ＤＭＦ（２ｍＬ）中の１－メチルスルホニルピロール－３－カルボン酸［実施例４における方法に従って調製した］（４７．４３ｍｇ、２５０．７１μｍｏｌ）の溶液にＥＤＣＩ（６０．０８ｍｇ、３１３．３９μｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（１０８．０１ｍｇ、８３５．７１μｍｏｌ、１４５．５７μＬ）及びＨＯＢｔ（４２．３５ｍｇ、３１３．３９μｍｏｌ）を添加し、次いで中間体Ｄ（８０ｍｇ、２０８．９３μｍｏｌ、ＨＣｌ塩）を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ（移動相：［水（０．０７５％ＴＦＡ）－アセトニトリル］；Ｂ％：３０％～６０％）によって精製し、凍結乾燥させて化合物１０（４０ｍｇ、６０．７９μｍｏｌ、２９．１０％の収率、ＴＦＡ塩）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５１８．３．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．３５（ｓ，１Ｈ），８．６７－８．６５（ｍ，１Ｈ），７．８４（ｓ，１Ｈ），７．６１（ｓ，１Ｈ），７．４４（ｓ，１Ｈ），７．３６－７．３０（ｍ，２Ｈ），７．２９－７．２４（ｍ，１Ｈ），６．９３（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），６．７９－６．７５（ｍ，１Ｈ），４．１３（ｄ，Ｊ＝５．６ Ｈｚ，２Ｈ），３．７８－３．６７（ｍ，２Ｈ），３．６２（ｄ，Ｊ＝１１．０ Ｈｚ，２Ｈ），３．５７（ｓ，３Ｈ），２．３２－２．２５（ｍ，２Ｈ），１．１７（ｄ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，６Ｈ）；ｅｅ％＝１００％。

【０２０９】

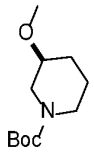
実施例１１．（Ｓ）－Ｎ－（２－（（４－（３－（３－メトキシピペリジン－１－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１１）の調製

【化１１２】



ステップ１：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－メトキシピペリジン－１－カルボキシレート（中間体Ｂ）の調製

【化１１３】



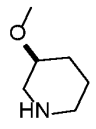
Ｂ

ＴＨＦ（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシレート（２ｇ、９．９４ｍｍｏｌ）の溶液にＮａＨ（７９４．９１ｍｇ、１９．８７ｍｍｏｌ、６０％の純度）を０℃で添加し、０℃で３０分間撹拌し、次いでＭｅＩ（２．１２ｇ、１４．９１ｍｍｏｌ、９２７．９５μＬ）を混合物に添加し、２５℃で２時間撹拌した。混合物をNH_4Cl水溶液（８０ｍＬ）に注ぎ、次いでＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（２５ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して中間体Ｂ（２．１４ｇ、粗製）を黒茶色の油として得、これをさらなる精製をせずに次のステップに使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｎａ］$^+$＝２３７．９。

【０２１０】

ステップ２：（Ｓ）－３－メトキシピペリジン（中間体Ｃ）の調製

【化１１４】



Ｃ

ＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、１２．８２ｍＬ）中の中間体Ｂ（１．７８ｇｇ、８．２７ｍｍｏｌ）の溶液を２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮して中間体Ｃ（１．２ｇ、粗製、ＨＣｌ塩）を黒茶色の固体として得、これをさらなる精製をせずに次のステップに使用した。

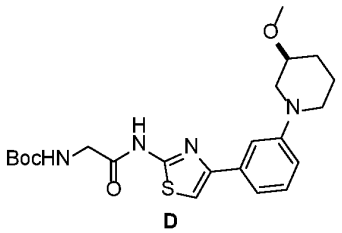
【０２１１】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ ３．６３（ｓ，１Ｈ），３．３９（ｓ，３Ｈ），３．２７（ｓ，１Ｈ），３．２２－３．１２（ｍ，２Ｈ），３．０５－３．００（ｍ，１Ｈ），２．０１－１．９４（ｍ，２Ｈ），１．７６－１．６６（ｍ，２Ｈ）。

【０２１２】

ステップ３：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル（２－（（４－（３－（３－メトキシピペリジン－１－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）カルバメート（中間体Ｄ）の調製

【化１１５】



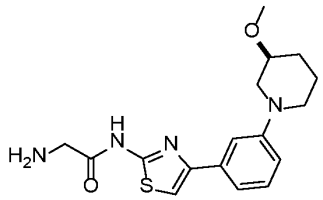
D

ジオキサン（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－［［４－（３－ブロモフェニル）チアゾール－２－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］カルバメート（実施例１における方法に従って調製した）（２５０ｍｇ、６０６．３５μｍｏｌ）、中間体Ｃ（１３７．９２ｍｇ、９０９．５３μｍｏｌ、ＨＣｌ塩）、ｔ－ＢｕＯＮａ（２３３．０８ｍｇ、２．４３ｍｍｏｌ）及び［２－（２－アミノフェニル）フェニル］－メチルスルホニルオキシ－パラジウム、ジｔｅｒｔ－ブチル－［２－（２，４，６－トリイソプロピルフェニル）フェニル］ホスファン（４８．１７ｍｇ、６０．６４μｍｏｌ）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで混合物をN_2下、７０℃で３時間撹拌した。反応混合物を水（１００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１５０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（４５ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝２０／１～１：１）によって精製し、真空中で濃縮して中間体Ｄ（３４０ｍｇ、７２３．３０μｍｏｌ、５９．６４％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４４７．５。

【０２１３】

ステップ４：（Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－（４－（３－（３－メトキシピペリジン－１－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アセトアミド（中間体Ｅ）の調製

【化１１６】



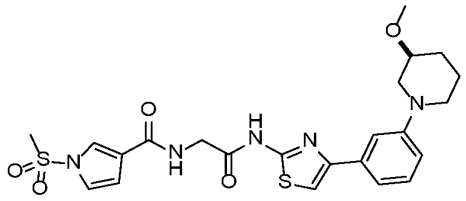
E

ＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、３ｍＬ）中の中間体Ｄ（３００ｍｇ、６７１．８０μｍｏｌ）の混合物をN_2下、２５℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮して中間体Ｅ（３００ｍｇ、粗製、ＨＣｌ塩）を茶色の固体として得、これを次のステップに直接使用した。

【０２１４】

ステップ５：（Ｓ）－Ｎ－（２－（（４－（３－（３－メトキシピペリジン－１－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１１）の調製

【化１１７】



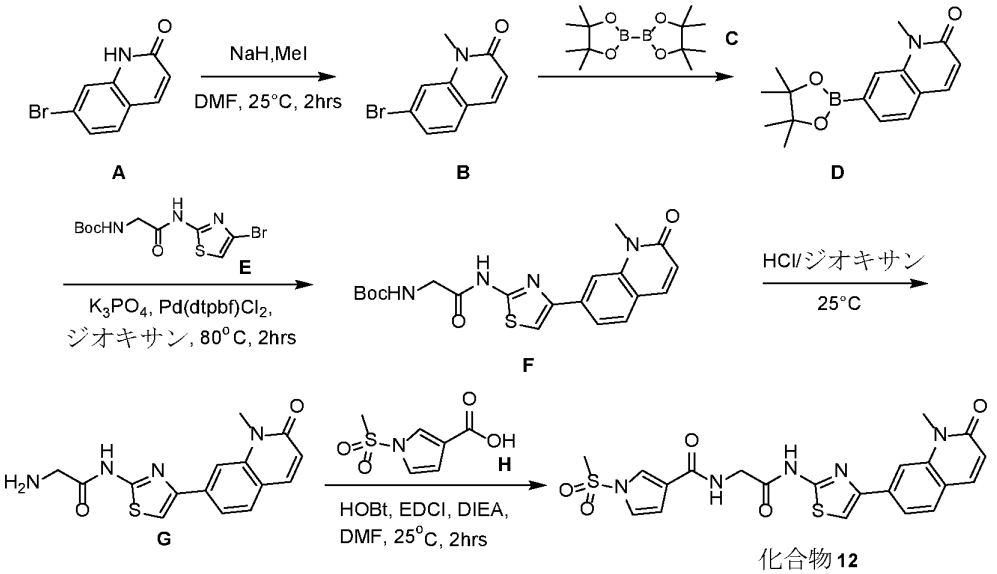
化合物11

ＤＣＭ（２ｍＬ）中の中間体Ｅ（６０ｍｇ、１５６．７０μｍｏｌ、ＨＣｌ塩）、１－メチルスルホニルピロール－３－カルボン酸［実施例４における方法に従って調製した］（３５．５７ｍｇ、１８８．０４μｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（１０１．２６ｍｇ、７８３．４８μｍｏｌ、１３６．４６μＬ）の溶液にＨＯＢｔ（２５．４１ｍｇ、１８８．０４μｍｏｌ）及びＥＤＣＩ（９０．１２ｍｇ、４７０．０９μｍｏｌ）を添加し、反応混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ（移動相：［水（０．１％ＴＦＡ）－アセトニトリル］；Ｂ％：２０％～４０％）によって精製し、凍結乾燥させて化合物１１（８８．５５ｍｇ、１４０．１９μｍｏｌ、８９．４７％の収率、ＴＦＡ塩）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ＝５１８．４．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．１２－８．００（ｍ，２Ｈ），７．８３（ｓ，１Ｈ），７．６２－７．５１（ｍ，３Ｈ），７．２８－７．２７（ｍ，１Ｈ），６．８１－６．８０（ｍ，１Ｈ），４．２６（ｓ，２Ｈ），３．８０－３．７２（ｍ，３Ｈ），３．６４－３．５９（ｍ，１Ｈ），３．５５－３．５１（ｍ，１Ｈ），３．４８（ｓ，３Ｈ），３．３８（ｓ，３Ｈ），２．２８－２．２０（ｍ，１Ｈ），２．０４－１．９９（ｍ，１Ｈ），１．９５－１．８７（ｍ，２Ｈ）；ｅｅ％＝１００％。

【０２１５】

実施例１２．Ｎ－（２－（（４－（１－メチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロキノリン－７－イル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１２）の調製

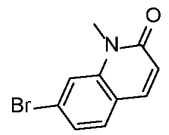
【化１１８】



化合物12

ステップ１：７－ブロモ－１－メチルキノリン－２（１Ｈ）－オン（中間体Ｂ）の調製

【化１１９】



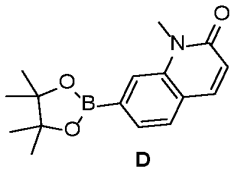
B

ＤＭＦ（５ｍＬ）中の７－ブロモ－１Ｈ－キノリン－２－オン（５００ｍｇ、２．２３ｍｍｏｌ）の溶液にＮａＨ（１０７．１１ｍｇ、２．６８ｍｍｏｌ、６０％の純度）を０℃で添加し、０℃で０．５時間撹拌した。次いでＭｅＩ（６１０ｍｇｍｇ、４．３０ｍｍｏｌ、２６７．５４μＬ）を０℃で添加し、２５℃で１．５時間撹拌した。反応混合物を水（２ｍＬ）の添加によってクエンチし、次いでＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して中間体Ｂ（４００ｍｇ、１．６８ｍｍｏｌ、７５．２９％の収率）を茶色の固体として得、これをさらなる精製をせずに次のステップのために直接使用した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－d_6） δ ７．９１ （ｄ， Ｊ ＝ ９．６ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．７４ （ｓ， １Ｈ）， ７．６７ （ｄ， Ｊ ＝ ８．４ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．４６－７．４４ （ｍ， １Ｈ）， ６．６５ （ｄ， Ｊ ＝ ９．２ Ｈｚ， １Ｈ）， ３．６０ （ｓ， ３Ｈ）。

【０２１６】

ステップ２：１－メチル－７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）キノリン－２（１Ｈ）－オン（中間体Ｄ）の調製

【化１２０】



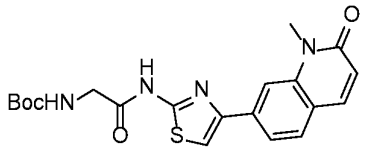
D

ジオキサン（５ｍＬ）中の中間体Ｂ（４００ｍｇ、１．６８ｍｍｏｌ）の溶液に４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（６３９．９６ｍｇ、２．５２ｍｍｏｌ）及びＫＯＡｃ（４９４．６７ｍｇ、５．０４ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１２２．９３ｍｇ、１６８．０１μｍｏｌ）を添加した。混合物を８０℃で２時間撹拌した。混合物を水（３ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝２０／１～１：１）によって精製し、濃縮して中間体Ｄ（２０４ｍｇ、７１５．４３μｍｏｌ、４２．５８％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝２８６．３；^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－d_6） δ ７．８２ （ｓ， １Ｈ）， ７．６９－７．６５ （ｍ， ２Ｈ）， ７．５６ （ｄ， Ｊ ＝ ７．６ Ｈｚ， １Ｈ）， ６．７６ （ｄ， Ｊ ＝ ９．６ Ｈｚ， １Ｈ）， ３．８０ （ｓ， ３Ｈ）， １．３９ （ｓ， １２Ｈ）。

【０２１７】

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル（２－（（４－（１－メチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロキノリン－７－イル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）カルバメート（中間体Ｆ）の調製

【化１２１】



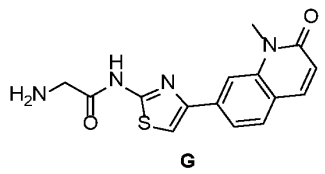
F

ジオキサン（３ｍＬ）及びH_2O（０．６ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－［（４－ブロモチアゾール－２－イル）アミノ］－２－オキソ－エチル］カルバメート（実施例６における方法に従って調製した）（１６０ｍｇ、４７５．９０μｍｏｌ）、中間体Ｄ（２０３．５５ｍｇ、７１３．８５μｍｏｌ）、K_3PO_4（３０３．０５ｍｇ、１．４３ｍｍｏｌ）の混合物に［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（３１．０２ｍｇ、４７．５９μｍｏｌ）添加し、脱気し、N_2で３回パージし、次いで混合物をN_2雰囲気下、８０℃で２時間撹拌した。残渣をH_2O（１０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝１：１～０：１）によって精製し、濃縮して中間体Ｆ（１４０ｍｇ、３３６．９０μｍｏｌ、７０．７９％の収率）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４１５．１；^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１２．３５（ｓ，１Ｈ），７．９７（ｓ，１Ｈ），７．９０－７．８８（ｍ，２Ｈ），７．８０－７．７３（ｍ，２Ｈ），７．１６－７．１３（ｍ，１Ｈ），６．５９（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），３．８６（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．６６（ｓ，３Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ）。

【０２１８】

ステップ４：２－アミノ－Ｎ－（４－（１－メチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロキノリン－７－イル）チアゾール－２－イル）アセトアミド（中間体Ｇ）の調製

【化１２２】



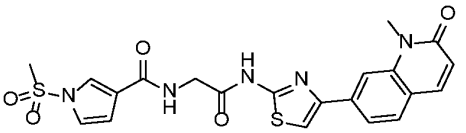
G

ジオキサン（０．５ｍＬ）中の中間体Ｆ（４０ｍｇ、９６．５１μｍｏｌ）の溶液にＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、２４１．２７μＬ）を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して中間体Ｇ（３５ｍｇ、粗製、ＨＣｌ塩）を黄色の固体として得、これを次のステップに直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３１５．０。

【０２１９】

ステップ５：Ｎ－（２－（（４－（１－メチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロキノリン－７－イル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１２）の調製

【化１２３】



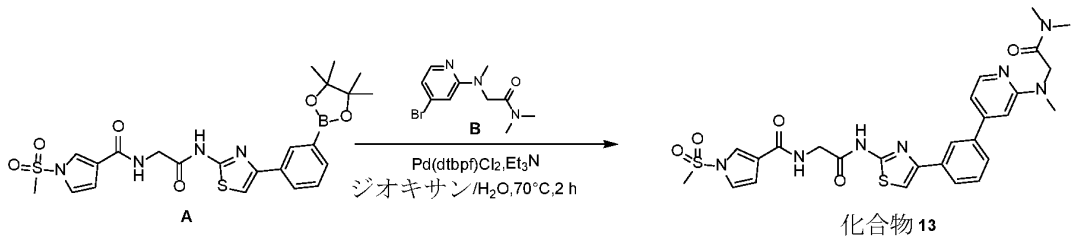
化合物12

ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中の１－メチルスルホニルピロール－３－カルボン酸［実施例４における方法に従って調製した］（２２．６５ｍｇ、１１９．７２μｍｏｌ）の溶液にＥＤＣＩ（２８．６９ｍｇ、１４９．６５μｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（２０．２２ｍｇ、１４９．６５μｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（３８．６８ｍｇ、２９９．３０μｍｏｌ、５２．１３μＬ）及び中間体Ｇ（３５ｍｇ、９９．７７μｍｏｌ、ＨＣｌ塩）を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物をH_2O（５ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層を飽和ブライン（５ｍＬ×３）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ（移動相：［水（０．０５％水酸化アンモニアｖ／ｖ）－アセトニトリル］；Ｂ％：１０％～４０％）によって精製し、凍結乾燥させて化合物１２（１２．９８ｍｇ、２６．３０μｍｏｌ、２６．３６％の収率）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４８６．０；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．６３（ｓ，１Ｈ），８．０６－７．９８（ｍ，１Ｈ），７．９５－７．７３（ｍ，５Ｈ），７．３１（ｓ，１Ｈ），６．７８（ｓ，１Ｈ），６．６０（ｄ，Ｊ＝９．２ Ｈｚ，１Ｈ），４．１３（ｄ，Ｊ＝４．４ Ｈｚ，２Ｈ），３．６８（ｓ，３Ｈ），３．５７（ｓ，３Ｈ）。

【０２２０】

実施例１３．Ｎ－（２－（（４－（３－（２－（（２－（ジメチルアミノ）－２－オキソエチル）（メチル）アミノ）ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１３）の調製

【化１２４】



化合物13

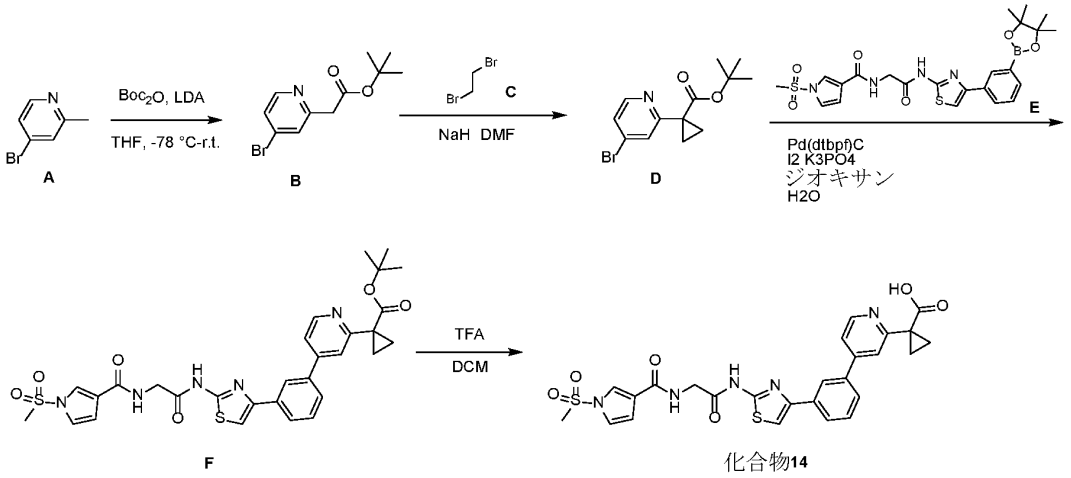
ジオキサン（１．６ｍＬ）及びH_2O（０．４ｍＬ）中の１－メチルスルホニル－Ｎ－［２－オキソ－２－［［４－［３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］チアゾール－２－イル］アミノ］エチル］ピロール－３－カルボキサミド（実施例１における方法に従って調製した）（７５ｍｇ、１４１．４０μｍｏｌ）及び２－［（４－ブロモ－２－ピリジル）－メチル－アミノ］－Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（３８．４８ｍｇ、１４１．４０μｍｏｌ）の混合物にEt_3N（４２．９２ｍｇ、４２４．１９μｍｏｌ、５９．０４μＬ）及び［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（９．２２ｍｇ、１４．１４μｍｏｌ）をN_2下、３０℃で添加した。反応混合物を７０℃に加熱し、N_2下、７０℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を逆相カラム（中性条件）によって精製して化合物１３（３９．０１ｍｇ、６４．９０μｍｏｌ、４５．９０％の収率）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５９６．２．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_{67}）δ １

２．４１（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．７３－８．６１（ｍ，１Ｈ），８．２１（ｓ，１Ｈ），８．１２（ｄ，Ｊ＝５．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．９７（ｄ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．８５（ｓ，１Ｈ），７．８０（ｓ，１Ｈ），７．６８（ｄ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．６１－７．５２（ｍ，１Ｈ），７．３６－７．２７（ｍ，１Ｈ），６．９２－６．８３（ｍ，２Ｈ），６．７９－６．７７（ｍ，１Ｈ），４．５１（ｓ，２Ｈ），４．１５（ｄ，Ｊ＝５．６ Ｈｚ，２Ｈ），３．５７（ｓ，３Ｈ），３．１２－３．００（ｍ，６Ｈ），２．８１（ｓ，３Ｈ）。

【０２２１】

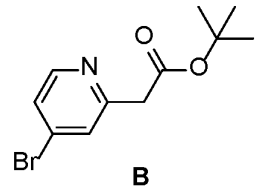
実施例１４．１－（４－（３－（２－（２－（１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド）アセトアミド）チアゾール－４－イル）フェニル）ピリジン－２－イル）シクロプロパンカルボン酸（化合物１４）の調製

【化１２５】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－ブロモピリジン－２－イル）アセテート（中間体Ｂ）の調製

【化１２６】

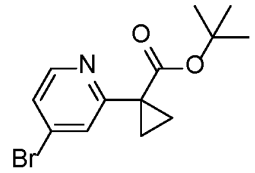


ＴＨＦ（２０ｍＬ）中の４－ブロモ－２－メチル－ピリジン（１．４ｇ、８．１４ｍｍｏｌ）の溶液にＬＤＡ（２Ｍ、４．８８ｍＬ）を－７０℃で滴下して添加した。添加の後、混合物をこの温度で１時間撹拌した。次いでBoc_2O（１．９５ｇ、８．９５ｍｍｏｌ、２．０６ｍＬ）を－７０℃で滴下して添加した。得られた混合物を２５℃で１１時間撹拌した。反応混合物を水（３０ｍＬ）の添加によってクエンチし、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ×３）で洗浄し、Na_2O_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を逆相（ＦＡ）によって精製し、凍結乾燥させて中間体Ｂ（５００ｍｇ、１．８４ｍｍｏｌ、２２．５８％の収率）を黄色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ８．３８（ｄ，Ｊ＝５．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝１．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．３７（ｄｄ，Ｊ＝１．８，５．４ Ｈｚ，１Ｈ），３．７４（ｓ，２Ｈ），１．４７（ｓ，９Ｈ）。

【０２２２】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル１－（４－ブロモピリジン－２－イル）シクロプロパンカルボキシレート（中間体Ｄ）の調製

【化１２７】



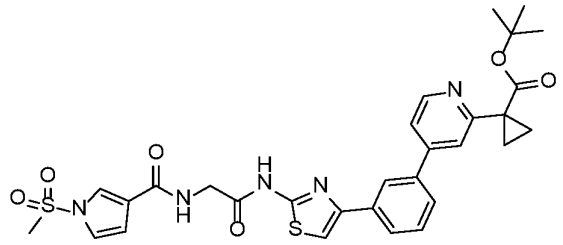
D

ＤＭＦ（５ｍＬ）中の中間体Ｂ（４５０ｍｇ、１．６５ｍｍｏｌ）の溶液にＮａＨ（１９８．４３ｍｇ、４．９６ｍｍｏｌ、６０％の純度）を２５℃で添加した。添加の後、混合物をこの温度で１時間撹拌し、次いで１，２－ジブロモエタン（６２１．２８ｍｇ、３．３１ｍｍｏｌ、２４９．５１μＬ）を２５℃で滴下して添加した。得られた混合物を２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を水（１０ｍＬ）の添加によってクエンチし、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ×３）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を逆相（ＦＡ）によって精製し、凍結乾燥させて中間体Ｄ（４００ｍｇ、１．３４ｍｍｏｌ、８１．１３％の収率）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ－５６］$^+$ ＝ ２４２．０。

【０２２３】

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル１－（４－（３－（２－（２－（１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド）アセトアミド）チアゾール－４－イル）フェニル）ピリジン－２－イル）シクロプロパンカルボキシレート（中間体Ｆ）の調製

【化１２８】



F

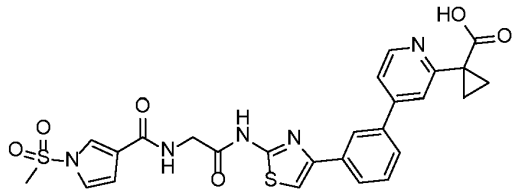
ジオキサン（２ｍＬ）H_2O（０．５ｍＬ）中の中間体Ｄ（２００ｍｇ、６７０．７５μｍｏｌ）、１－メチルスルホニル－Ｎ－［２－オキソ－２－［［４－［３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］チアゾール－２－イル］アミノ］エチル］ピロール－３－カルボキサミド（実施例１における方法に従って調製した）（３９１．３６ｍｇ、７３７．８３μｍｏｌ）、K_3PO_4（４２７．１４ｍｇ、２．０１ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（４３．７２ｍｇ、６７．０８μｍｏｌ）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで混合物をN_2雰囲気下、８０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を水（１０ｍＬ）の添加によってクエンチし、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層をＮａＣｌ（１０ｍＬ×３）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を逆相（ＦＡ）によって精製し、凍結乾燥させて中間体Ｆ（２００ｍｇ、３２１．６９μｍｏｌ、４７．９６％の収率）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝ ６２２．４。

【０２２４】

ステップ４：１－（４－（３－（２－（２－（１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロ

ール－３－カルボキサミド）アセトアミド）チアゾール－４－イル）フェニル）ピリジン－２－イル）シクロプロパンカルボン酸（化合物１４）の調製

【化１２９】



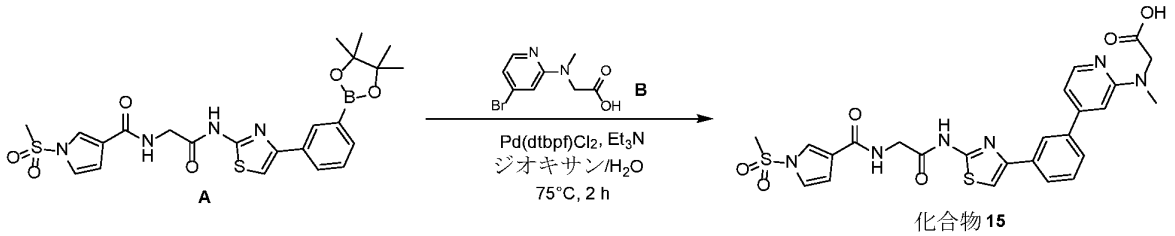
化合物14

ＤＣＭ（１ｍＬ）中の中間体Ｆ（１００ｍｇ、１６０．８４μｍｏｌ）、ＴＦＡ（１８３．３９ｍｇ、１．６１ｍｍｏｌ、１１９．０９μＬ）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで混合物をN_2雰囲気下、２５℃で１時間撹拌した。混合物を濃縮して残渣を得た。残渣を逆相（ＦＡ）によって精製し、凍結乾燥させて化合物１４（４３ｍｇ、７６．０２μｍｏｌ、４７．２７％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５６６．４；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．６６－１２．２７（ｍ，１Ｈ），８．７２－８．７０（ｍ，１Ｈ），８．５７（ｄ，Ｊ＝５．４ Ｈｚ，１Ｈ），８．２８（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．８８－７．８３（ｍ，３Ｈ），７．７６（ｄ，Ｊ＝８．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．６５－７．５７（ｍ，２Ｈ），７．３２（ｄｄ，Ｊ＝２．４，３．４ Ｈｚ，１Ｈ），６．７８（ｄｄ，Ｊ＝１．６，３．４ Ｈｚ，１Ｈ），４．１５（ｄ，Ｊ＝５．８ Ｈｚ，２Ｈ），３．５８（ｓ，３Ｈ），１．６１－１．４６（ｍ，４Ｈ）。

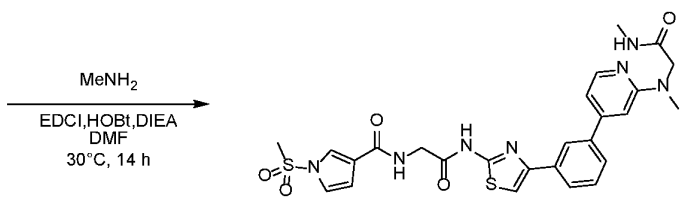
【０２２５】

実施例１５．２－（メチル（４－（３－（２－（２－（１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド）アセトアミド）チアゾール－４－イル）フェニル）ピリジン－２－イル）アミノ）酢酸（化合物１５）及びＮ－（２－（（４－（３－（２－（メチル（２－（メチルアミノ）－２－オキソエチル）アミノ）ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１６）の調製

【化１３０】



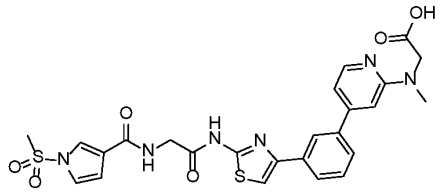
化合物15



化合物16

ステップ１：２－（メチル（４－（３－（２－（２－（１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド）アセトアミド）チアゾール－４－イル）フェニル）ピリジン－２－イル）アミノ）酢酸（化合物１５）の調製

【化１３１】



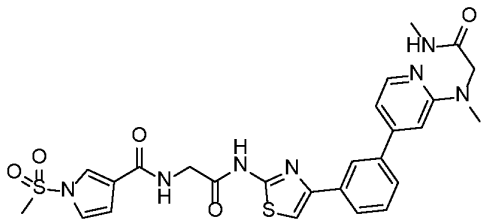
化合物15

ジオキサン（２ｍＬ）及びH_2O（０．５ｍＬ）中の１－メチルスルホニル－Ｎ－［２－オキソ－２－［［４－［３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］チアゾール－２－イル］アミノ］エチル］ピロール－３－カルボキサミド（実施例１における方法に従って調製した）（１００ｍｇ、１８８．５３μｍｏｌ）及び２－［（４－ブロモ－２－ピリジル）－メチル－アミノ］－Ｎ－メチルアセトアミド（４８．６６ｍｇ、１８８．５３μｍｏｌ）の混合物に［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（１２．２９ｍｇ、１８．８５μｍｏｌ）及びEt_3N（５７．２３ｍｇ、５６５．５９μｍｏｌ、７８．７２μＬ）をN_2下、３０℃で添加した。反応混合物を７０℃に加熱し、N_2下、７０℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を逆相カラム（ＦＡ条件）によって精製して化合物１５（６０ｍｇ、９７．６２μｍｏｌ、５１．７８％の収率、ＦＡ塩）を緑色の固体として得た。この生成物は、加水分解した副生成物であった。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５６９．１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．７０－８．６７（ｍ，１Ｈ），８．２２（ｓ，１Ｈ），８．１５（ｄ，Ｊ＝５．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．９８（ｄ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．８８－７．８０（ｍ，２Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．６０－７．５４（ｍ，１Ｈ），７．３５－７．３０（ｍ，１Ｈ），６．９７－６．８５（ｍ，２Ｈ），６．７９－６．７７（ｍ，１Ｈ），４．２９（ｓ，２Ｈ），４．１５（ｄ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，２Ｈ），３．５７（ｓ，３Ｈ），３．２１－３．０６（ｍ，２Ｈ）。

【０２２６】

ステップ２：Ｎ－（２－（（４－（３－（２－（メチル（２－（メチルアミノ）－２－オキソエチル）アミノ）ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１６）の調製

【化１３２】



化合物16

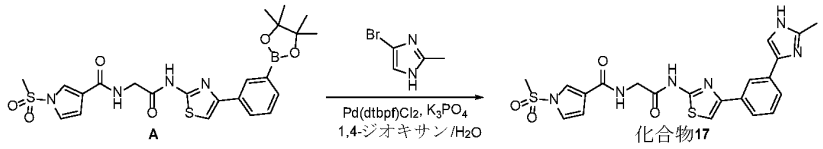
ＤＭＦ（１ｍＬ）中の化合物１０１（６０ｍｇ、９７．６２μｍｏｌ、ＦＡ塩）の混合物にＥＤＣＩ（２８．０７ｍｇ、１４６．４３μｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（１９．７８ｍｇ、１４６．４３μｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（６３．０８ｍｇ、４８８．１０μｍｏｌ、８５．０１μＬ）及びメタンアミン（３１．８４ｍｇ、４７１．５８μｍｏｌ、３５．７８μＬ、ＨＣｌ塩）を３０℃で添加した。反応混合物を３０℃で１４時間撹拌した。反応混合物を濾過して黒色の溶液を得た。黒色の溶液を逆相カラム（中性条件）によって精製して化合物１６（２６．９２ｍｇ、４４．８８μｍｏｌ、４５．９７％の収率）を黄色の固体と

して得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５８２．２；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １２．４２（ｓ，１Ｈ），８．６９－８．６６（ｍ，１Ｈ），８．２１（ｓ，１Ｈ），８．１５（ｄ，Ｊ＝５．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．９８（ｄ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．８６－７．８４（ｍ，１Ｈ），７．７９（ｓ，１Ｈ），７．７８－７．７３（ｍ，１Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．５９－７．５５（ｍ，１Ｈ），７．３３－７．３１（ｍ，１Ｈ），６．９５－６．９２（ｍ，１Ｈ），６．８７（ｓ，１Ｈ），６．７９－６．７７（ｍ，１Ｈ），４．２０（ｓ，２Ｈ），４．１６（ｄ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，２Ｈ），３．５７（ｓ，３Ｈ），３．１３（ｓ，３Ｈ），２．６０（ｄ，Ｊ＝４．８ Ｈｚ，３Ｈ）。

【０２２７】

実施例１６．Ｎ－（２－（（４－（３－（２－（（ジメチルアミノ）メチル）ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１７）の調製

【化１３３】

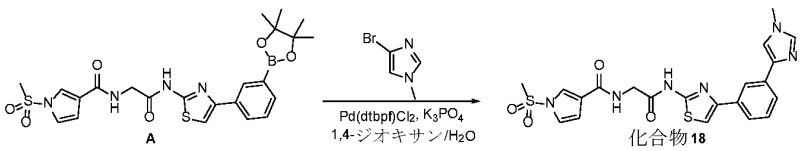


ジオキサン（２ｍＬ）／Ｈ$_{2}$Ｏ（０．２ｍＬ）中の４－ブロモ－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール（３０ｍｇ、１８６．３４μｍｏｌ）及び１－メチルスルホニル－Ｎ－［２－オキソ－２－［［４－［３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］チアゾール－２－イル］アミノ］エチル］ピロール－３－カルボキサミド（実施例１における方法に従って調製した）（９８．８４ｍｇ、１８６．３４μｍｏｌ）の溶液にＫ$_{3}$ＰＯ$_{4}$（１１８．６６ｍｇ、５５９．０１μｍｏｌ）及び［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（１２．１４ｍｇ、１８．６３μｍｏｌ）をＮ$_{2}$下で添加した。混合物を１００℃で２時間撹拌した。反応混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１２ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ×２）で洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ（移動相：［水（０．１％ＴＦＡ）－アセトニトリル］；Ｂ％：２２％～５２％）によって精製し、凍結乾燥させて化合物１７（１１．２１ｍｇ、２２．９０μｍｏｌ、１２．２９％の収率）を灰色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４８５．０；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ８．２２－８．２１（ｍ，１Ｈ），８．０１－７．９９（ｍ，１Ｈ），７．８３－７．８２（ｍ，１Ｈ），７．７８（ｓ，１Ｈ），７．６３－７．６０（ｍ，１Ｈ），７．５６－７．５１（ｍ，２Ｈ），７．２８－７．２６（ｍ，１Ｈ），６．８１－６．７９（ｍ，１Ｈ），４．２５（ｓ，２Ｈ），３．３７（ｓ，３Ｈ），２．７０（ｓ，３Ｈ）。

【０２２８】

実施例１７．Ｎ－（２－（（４－（３－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１８）の調製

【化１３４】



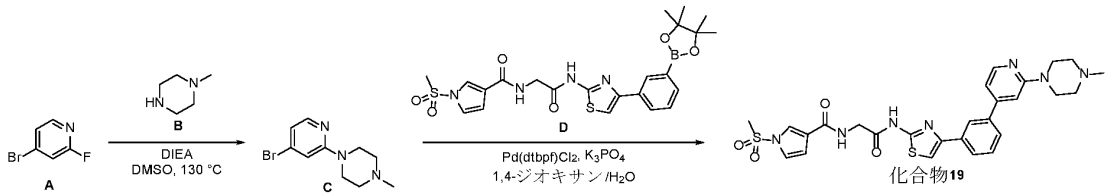
ジオキサン（２ｍＬ）及びＨ$_{2}$Ｏ（０．５ｍＬ）中の４－ブロモ－１－メチル－イミダ

ゾール（３６．４２ｍｇ、２２６．２３μｍｏｌ）、１－メチルスルホニル－Ｎ－［２－オキソ－２－［［４－［３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］チアゾール－２－イル］アミノ］エチル］ピロール－３－カルボキサミド（実施例１における方法に従って調製した）（１００ｍｇ、１８８．５３μｍｏｌ）、K_3PO_4（１２０．０５ｍｇ、５６５．５９μｍｏｌ）及び［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（２４．５７ｍｇ、３７．７１μｍｏｌ）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで混合物をN_2雰囲気下、８０℃で１２時間撹拌した。水（２０ｍＬ）を添加し、反応混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ（移動相：［水（０．０７５％ＴＦＡ）－アセトニトリル］；Ｂ％：１２％～４２％）によって精製し、凍結乾燥させて化合物１８（１８．２５ｍｇ、３０．４９μｍｏｌ、１６．１７％の収率、ＴＦＡ塩）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４８５．１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．４１（ｓ，１Ｈ），９．０５（ｓ，１Ｈ），８．６９－８．６８（ｍ，１Ｈ），８．２８（ｓ，１Ｈ），８．１３（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．８５－７．８４（ｍ，１Ｈ），７．７１－７．６８（ｍ，２Ｈ），７．６０－７．５６（ｍ，１Ｈ），７．３２－７．３１（ｍ，１Ｈ），６．７８－６．７６（ｍ，１Ｈ），４．１５（ｄ，Ｊ＝５．６ Ｈｚ，２Ｈ），３．９０（ｓ，３Ｈ），３．５７（ｓ，３Ｈ）。

【０２２９】

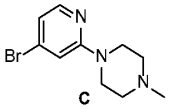
実施例１８．Ｎ－（２－（（４－（３－（２－（４－メチルピペラジン－１－イル）ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１９）の調製

【化１３５】



ステップ１：１－（４－ブロモピリジン－２－イル）－４－メチルピペラジン（中間体Ｃ）の調製

【化１３６】

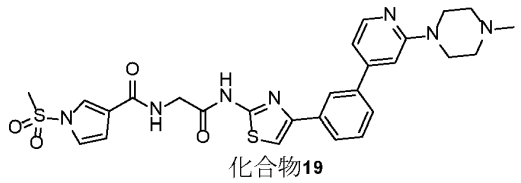


ＤＭＳＯ（５ｍＬ）中の４－ブロモ－２－フルオロピリジン（５００ｍｇ、２．８４ｍｍｏｌ）及び１－メチルピペラジン（３１３．０３ｍｇ、３．１３ｍｍｏｌ、３４６．６６μＬ）の溶液にＤＩＰＥＡ（１．１０ｇ、８．５２ｍｍｏｌ、１．４８ｍＬ）を添加し、次いで混合物を１３０℃で２時間撹拌した。反応混合物を水（５０．０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（３０．０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機物を水及びブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾過物を乾燥するまで蒸発させて中間体Ｃ（７２０ｍｇ、粗製）を黄色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ ７．９３（ｄ，Ｊ＝５．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．００（ｄ，Ｊ＝１．２ Ｈｚ，１Ｈ），６．８３－６．８１（ｍ，１Ｈ），３．５６－３．５４（ｍ，４Ｈ），２．５６－２．４９（ｍ，４Ｈ），２．３３（ｓ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２５８．０。

【０２３０】

ステップ２：Ｎ－（２－（（４－（３－（２－（４－メチルピペラジン－１－イル）ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１９）の調製

【化１３７】



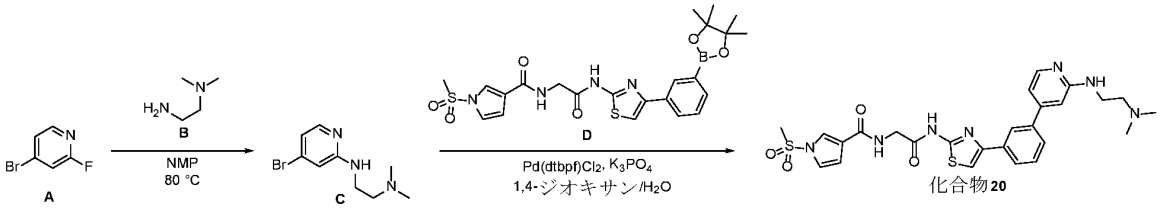
化合物19

１－（メチルスルホニル）－Ｎ－（２－オキソ－２－（（４－（３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）エチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（実施例１における方法に従って調製した）（６０ｍｇ、１１３．１２μｍｏｌ）、中間体Ｃ（８６．９２ｍｇ、３３９．３５μｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（１４．７４ｍｇ、２２．６２μｍｏｌ）及びK_3PO_4（９６．０５ｍｇ、４５２．４７μｍｏｌ）をジオキサン（１．５ｍＬ）及びH_2O（０．３ｍＬ）に添加し、混合物をN_2で３回パージし、次いで８０℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾過物を乾燥するまで蒸発させた。残渣を分取ＨＰＬＣ（移動相：［水（０．１％ＴＦＡ）－アセトニトリル］；Ｂ％：８％～３８％）によって精製し、凍結乾燥させて化合物１９（３３．８０ｍｇ、４８．７２μｍｏｌ、４３．０７％の収率、ＴＦＡ塩）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５８０．２；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ ８．２５－８．２４（ｍ，２Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．８４－７．８３（ｍ，１Ｈ），７．６８－７．６６（ｍ，１Ｈ），７．５６－７．５２（ｍ，２Ｈ），７．２９－７．２８（ｍ，２Ｈ），７．２０－７．１８（ｍ，１Ｈ），６．８２－６．８０（ｍ，１Ｈ），４．２６（ｓ，２Ｈ），３．８６－３．３４（ｍ，１１Ｈ），２．９８（ｓ，３Ｈ）。

【０２３１】

実施例１９．Ｎ－（２－（（４－（３－（２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）アミノ）ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物２０）の調製

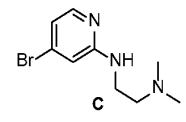
【化１３８】



化合物20

ステップ１：Ｎ１－（４－ブロモピリジン－２－イル）－Ｎ２，Ｎ２－ジメチルエタン－１，２－ジアミン（中間体Ｃ）の調製

【化１３９】



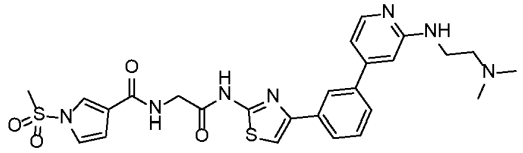
ＮＭＰ（５ｍＬ）中の４－ブロモ－２－フルオロ－ピリジン（１ｇ、５．６８ｍｍｏｌ

）及びＮ’，Ｎ’－ジメチルエタン－１，２－ジアミン（５２５．９４ｍｇ、５．９７ｍｍｏｌ、６５１．７２μＬ）の溶液を８０℃で２時間撹拌した。混合物を水（５０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層を水（５ｍＬ×３）及びブライン（５ｍＬ×２）で洗浄し、次いでNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して中間体Ｃ（１．２ｇ、４．９２ｍｍｏｌ、８６．５０％の収率）を黄色の油として得た。粗生成物をさらなる精製をせずに次のステップに直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２４６．２。

【０２３２】

ステップ２：Ｎ－（２－（（４－（３－（２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）アミノ）ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物２０）の調製

【化１４０】



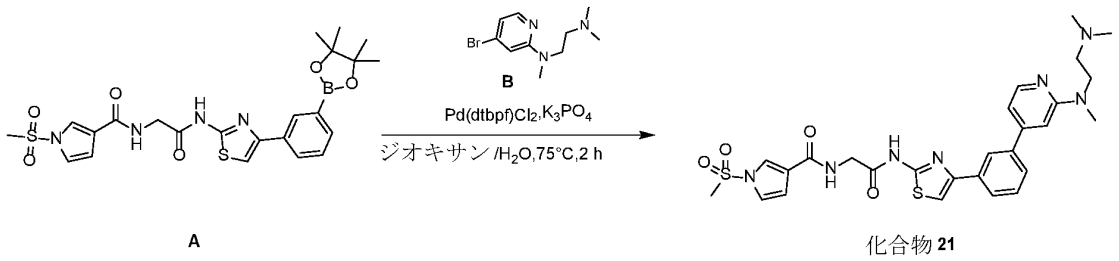
化合物 20

ジオキサン（３ｍＬ）及び水（０．５ｍＬ）中の中間体Ｃ（６０ｍｇ、２４５．７７μｍｏｌ）、１－メチルスルホニル－Ｎ－［２－オキソ－２－［［４－［３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］チアゾール－２－イル］アミノ］エチル］ピロール－３－カルボキサミド（実施例１における方法に従って調製した）（１０８．６４ｍｇ、２０４．８１μｍｏｌ）、K_3PO_4（１３０．４２ｍｇ、６１４．４３μｍｏｌ）の溶液に［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（２６．７０ｍｇ、４０．９６μｍｏｌ）を添加した。混合物を９０℃で２時間撹拌した。反応物をシリカパッドに通し、パッドをＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）、ＭｅＯＨ（３０ｍＬ）及びＤＭＦ（２ｍＬ）で洗浄した。組み合わせた有機層を水（５ｍＬ×３）及びブライン（５ｍＬ×２）で洗浄し、次いでNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（ＦＡ条件）によって精製し、凍結乾燥させて化合物２０（４０ｍｇ、６４．９８μｍｏｌ、３１．７３％の収率、ＦＡ塩）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５６８．２；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．４３（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．７０－８．６７（ｍ，１Ｈ），８．２１－８．１７（ｍ，２Ｈ），８．０７（ｄ，Ｊ＝５．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．８６－７．８５（ｍ，１Ｈ），７．７８（ｓ，１Ｈ），７．６４－７．５２（ｍ，２Ｈ），７．３２－７．３０（ｍ，１Ｈ），６．８６－６．８０（ｍ，２Ｈ），６．７９－６．７７（ｍ，１Ｈ），６．５３－６．４２（ｍ，１Ｈ），４．１５（ｄ，Ｊ＝５．８ Ｈｚ，２Ｈ），３．５８（ｓ，３Ｈ），３．４３（ｂｒ ｄ，Ｊ＝５．８ Ｈｚ，２Ｈ），２．５８－２．５４（ｍ，２Ｈ），２．２９（ｓ，６Ｈ）。

【０２３３】

実施例２０．Ｎ－（２－（（４－（３－（２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物２１）の調製

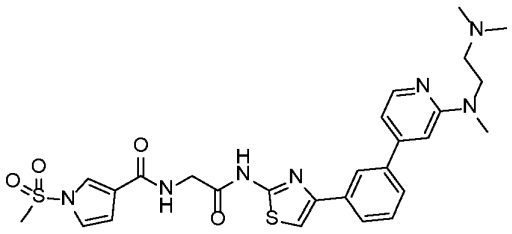
【化１４１】



A　　化合物21

ステップ１：Ｎ－（２－（（４－（３－（２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物２１）の調製

【化１４２】



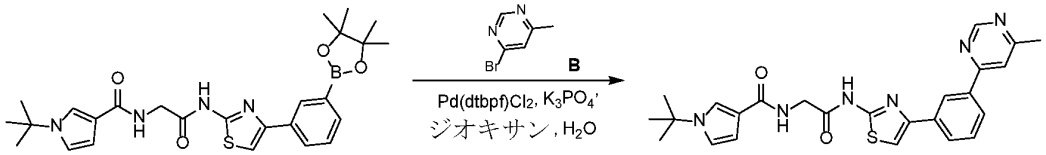
化合物21

ジオキサン（２ｍＬ）及びＨ$_2$Ｏ（０．５ｍＬ）中の１－メチルスルホニル－Ｎ－［２－オキソ－２－［［４－［３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］チアゾール－２－イル］アミノ］エチル］ピロール－３－カルボキサミド（実施例１における方法に従って調製した）（１００ｍｇ、１８８．５３μｍｏｌ）及びＮ’－（４－ブロモ－２－ピリジル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’－トリメチル－エタン－１，２－ジアミン（４０．５６ｍｇ、１５７．１１μｍｏｌ）の混合物にＫ$_3$ＰＯ$_4$（１００．０５ｍｇ、４７１．３３μｍｏｌ）及び［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（１０．２４ｍｇ、１５．７１μｍｏｌ）を３０℃で添加した。反応混合物を７５℃に加熱し、７５℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ（移動相：［水（０．２２５％ＦＡ）－アセトニトリル］；Ｂ％：２５％～５５％）によって精製し、凍結乾燥させて化合物２１（４７．０１ｍｇ、７３．２６μｍｏｌ、４６．６３％の収率、ＦＡ塩）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５８２．０；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １２．４１（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．７０－８．６７（ｍ，１Ｈ），８．２１（ｓ，２Ｈ），８．１７（ｄ，Ｊ＝５．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．９７（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．８６－７．８５（ｍ，１Ｈ），７．７９（ｓ，１Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．６１－７．５２（ｍ，１Ｈ），７．３３－７．３１（ｍ，１Ｈ），６．８９－６．８７（ｍ，１Ｈ），６．８３（ｓ，１Ｈ），６．７９－６．７７（ｍ，１Ｈ），４．１６（ｄ，Ｊ＝５．６ Ｈｚ，２Ｈ），３．７５－３．７１（ｍ，２Ｈ），３．５７（ｓ，３Ｈ），３．０９（ｓ，３Ｈ），２．５４（ｓ，２Ｈ），２．２７（ｓ，６Ｈ）。

【０２３４】

実施例２１．１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（２－（（４－（３－（６－メチルピリミジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物２２）の調製

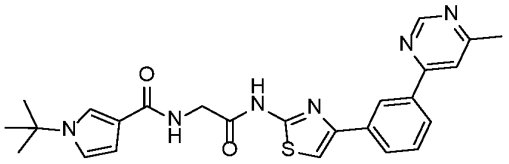
【化１４３】



A　　化合物 22

ステップ１：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（２－（（４－（３－（６－メチルピリミジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物２２）の調製

【化１４４】



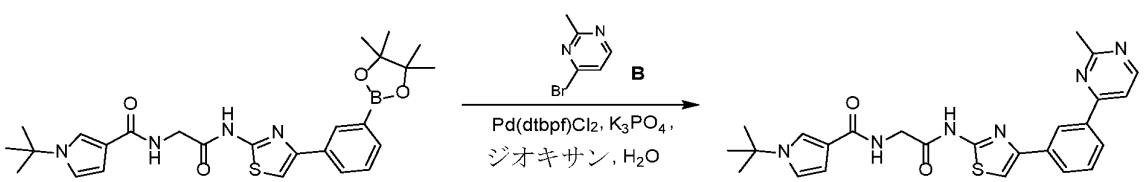
化合物 22

ジオキサン（２ｍＬ）及びH_2O（０．４ｍＬ）中の１－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－［２－オキソ－２－［［４－［３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］チアゾール－２－イル］アミノ］エチル］ピロール－３－カルボキサミド（実施例８における方法に従って調製した）（１００ｍｇ、１９６．６８μｍｏｌ）、４－ブロモ－６－メチル－ピリミジン（５１．０４ｍｇ、２９５．０２μｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（１２．８２ｍｇ、１９．６７μｍｏｌ）、K_3PO_4（１２５．２５ｍｇ、５９０．０４μｍｏｌ）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで混合物をN_2雰囲気下、１００℃で２時間撹拌した。反応混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（５ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、シリカゲルを介して濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をＭＴＢＥ（５ｍＬ）にて２０℃で１０分間粉砕した。次いで混合物を濾過し、ＭＴＢＥ（３ｍＬ）で洗浄して茶色の固体を得た。次いで固体をH_2O／CH_3CN（４：１、３０ｍＬ）に溶解し、次いで凍結乾燥させて化合物２２（６７．２４ｍｇ、１３８．９６μｍｏｌ、７０．６５％の収率）を茶色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４７５．３；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ ９．０５（ｄ，Ｊ＝０．８ Ｈｚ，１Ｈ），８．６９（ｓ，１Ｈ），８．０８－８．０６（ｍ，２Ｈ），７．９５（ｓ，１Ｈ），７．５８－７．５４（ｍ，３Ｈ），６．９６－６．９４（ｍ，１Ｈ），６．５８－６．５７（ｍ，１Ｈ），４．２４（ｓ，２Ｈ），２．６１（ｓ，３Ｈ），１．５６（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ。

【０２３５】

実施例２２．１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（２－（（４－（３－（２－メチルピリミジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物２３）の調製

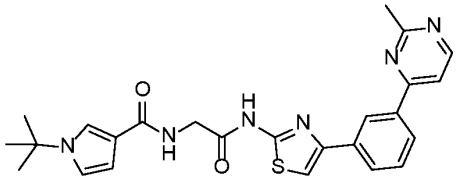
【化１４５】



A　　化合物 23

ステップ１：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（２－（（４－（３－（２－メチルピリミジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物２３）の調製

【化１４６】



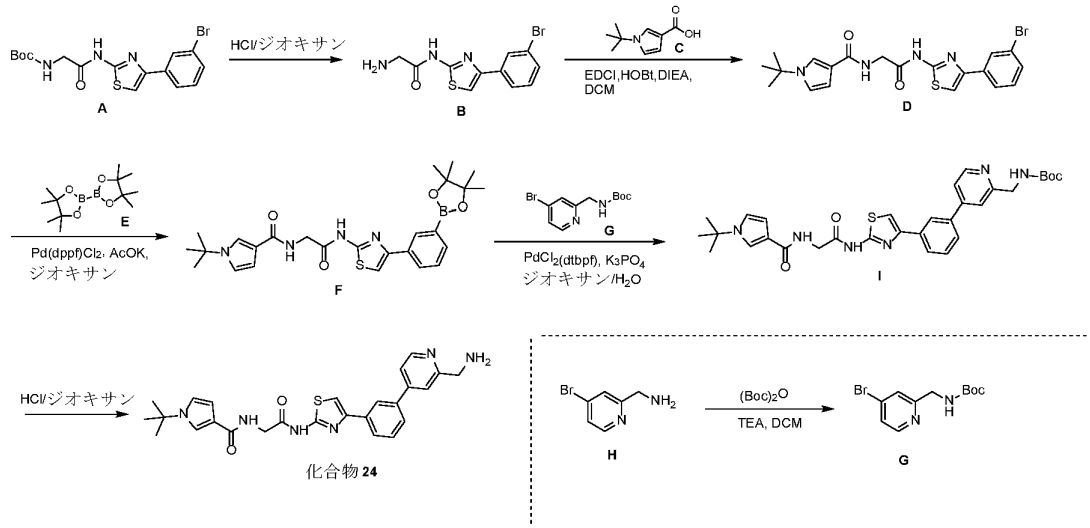
化合物23

ジオキサン（１ｍＬ）及び$Ｈ_2Ｏ$（０．２ｍＬ）中の１－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－［２－オキソ－２－［［４－［３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］チアゾール－２－イル］アミノ］エチル］ピロール－３－カルボキサミド（実施例８における方法に従って調製した）（５０ｍｇ、９８．３４μｍｏｌ）、４－ブロモ－２－メチルピリミジン（２５．５２ｍｇ、１４７．５１μｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（６．４１ｍｇ、９．８３μｍｏｌ）、$Ｋ_3ＰＯ_4$（６２．６２ｍｇ、２９５．０２μｍｏｌ）の混合物を脱気し、$Ｎ_2$で３回パージし、次いで混合物を$Ｎ_2$雰囲気下、１００℃で２時間撹拌した。反応混合物を水（５ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（３ｍＬ）で洗浄し、$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をＭＴＢＥ（３ｍＬ）にて２０℃で１０分間粉砕した。次いで混合物を濾過し、ＭＴＢＥ（３ｍＬ）で洗浄して黄色の固体を得た。固体を$Ｈ_2Ｏ$／$ＣＨ_3ＣＮ$（４：１、３０ｍＬ）に溶解し、次いで凍結乾燥させて化合物２３（２０．９６ｍｇ、４４．１７μｍｏｌ、４４．９１％の収率）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４７５．３；^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－$ｄ_4$）δ８．７３－８．７０（ｍ，２Ｈ），８．０８（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．８４（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５９－７．５５（ｍ，３Ｈ），６．９６－６．９５（ｍ，１Ｈ），６．５８－６．５７（ｍ，１Ｈ），４．２４（ｓ，２Ｈ），２．７６（ｓ，３Ｈ），１．５７（ｓ，９Ｈ）。

【０２３６】

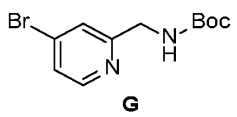
実施例２３．Ｎ－（２－（（４－（３－（２－（アミノメチル）ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物２４）の調製

【化１４７】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（（４－ブロモピリジン－２－イル）メチル）カルバメート（中間体Ｇ）の調製

【化１４８】



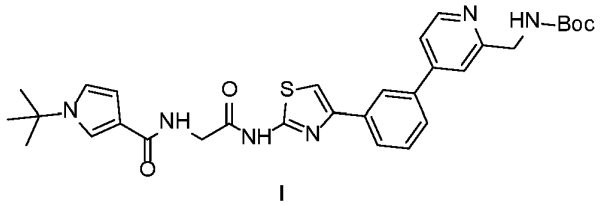
Ｇ

ＤＣＭ（３ｍＬ）中の（４－ブロモ－２－ピリジル）メタンアミン（２００ｍｇ、８９４．８６μｍｏｌ、ＨＣｌ塩）、Boc_2O（２３４．３６ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ、２４６．７０μＬ）、ＴＥＡ（２７１．６５ｍｇ、２．６８ｍｍｏｌ、３７３．６６μＬ）の混合物を２５℃で４時間撹拌した。反応物を水（５ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（２ｍＬ×３）で抽出し、組み合わせた有機層を真空中で濃縮した。残渣を逆相ＨＰＬＣ（０．１％ＦＡ条件）によって精製し、凍結乾燥させて中間体Ｇ（１５０ｍｇ、４７５．３６μｍｏｌ、５３．１２％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝ ２８９．０。

【０２３７】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル（（４－（３－（２－（２－（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド）アセトアミド）チアゾール－４－イル）フェニル）ピリジン－２－イル）メチル）カルバメート（中間体Ｉ）の調製

【化１４９】



Ｉ

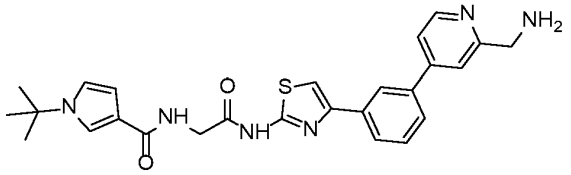
ジオキサン（０．５ｍＬ）及びH_2O（０．２５ｍＬ）中の１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（２－オキソ－２－（（４－（３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）エチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド［８における方法に従って調製した］（５０ｍｇ、９８．３４μｍｏｌ）、中間体Ｇ（３３．８９ｍｇ、１１８．０１μｍｏｌ）、K_3PO_4（６２．６２ｍｇ、２９５．０２μｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（６．４１ｍｇ、９．８３μｍｏｌ

）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで混合物をN_2雰囲気下、８０℃で１４時間撹拌した。反応物を水（５ｍＬ）で希釈し、濾過して固体を得た。固体をＤＭＳＯ（１ｍＬ）で溶解し、逆相ＨＰＬＣ（０．１％ＦＡ条件）によって精製し、凍結乾燥させて中間体Ｉ（１５ｍｇ、２２．１７μｍｏｌ、２２．５４％の収率）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５８９．２。

【０２３８】

ステップ３：Ｎ－（２－（（４－（３－（２－（アミノメチル）ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物２４）の調製

【化１５０】



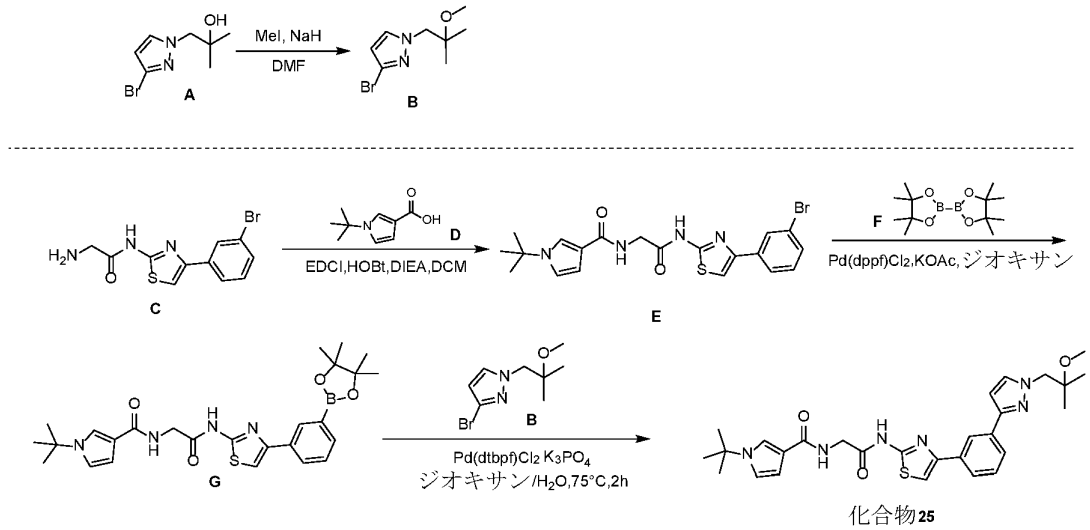
化合物24

ＭｅＯＨ（０．１ｍＬ）中の中間体Ｉ（１５ｍｇ、２２．１７μｍｏｌ）の溶液にＨＣｌ／ジオキサン（０．２ｍＬ）を添加した。混合物を２５℃で６時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。粗生成物を逆相ＨＰＬＣ（０．１％ＦＡ条件）によって精製し、凍結乾燥させて化合物２４（１．６５ｍｇ、２．９０μｍｏｌ、１３．０７％の収率、ＦＡ塩）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４８９．１．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ ８．６１－８．５９（ｍ，１Ｈ），８．１９（ｓ，１Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｓ，１Ｈ），７．６６－７．５９（ｍ，２Ｈ），７．４８－７．４３（ｍ，３Ｈ），６．８７－６．８５（ｍ，１Ｈ），６．４８－６．４７（ｍ，１Ｈ），４．２６（ｓ，２Ｈ），４．１４（ｓ，２Ｈ），１．４６（ｓ，９Ｈ）。

【０２３９】

実施例２４．１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（２－（（４－（３－（１－（２－メトキシ－２－メチルプロピル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物２５）の調製

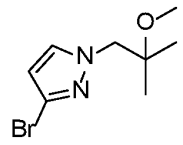
【化１５１】



化合物25

ステップ１：３－ブロモ－１－（２－メトキシ－２－メチルプロピル）－１Ｈ－ピラゾ

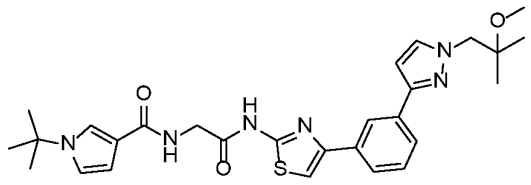
ール（中間体Ｂ）の調製
【化１５２】



Ｂ

ＤＭＦ（２ｍＬ）中の１－（３－ブロモピラゾール－１－イル）－２－メチル－プロパン－２－オール（２００ｍｇ、９１２．９１μｍｏｌ）及びＭｅＩ（２５９．１５ｍｇ、１．８３ｍｍｏｌ、１１３．６６μＬ）の混合物にＮａＨ（４３．８２ｍｇ、１．１０ｍｍｏｌ、６０％の純度）を０℃で部分に分けて添加した。反応混合物を２５℃に温め、２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を飽和NH_4Cl水溶液（５ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（５ｍＬ×３）で抽出した。有機相をブライン（５ｍＬ×２）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を逆相カラム（ＦＡ条件）によって精製し、凍結乾燥させて中間体Ｂ（９０ｍｇ、３８６．０９μｍｏｌ、４２．２９％の収率）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋＝２３３．９．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ ７．４１（ｄ，Ｊ＝２．４ Ｈｚ，１Ｈ），６．２８（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，１Ｈ），４．１０（ｓ，２Ｈ），３．２５（ｓ，３Ｈ），１．１６（ｓ，６Ｈ）。

【０２４０】
ステップ２：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（２－（（４－（３－（１－（２－メトキシ－２－メチルプロピル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物２５）の調製
【化１５３】



化合物25

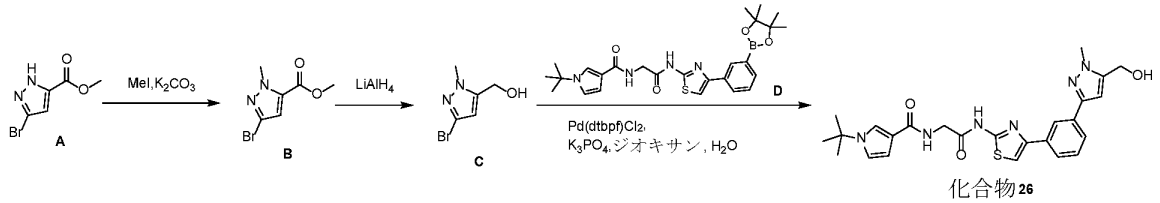
ジオキサン（０．８ｍＬ）及びH_2O（０．２ｍＬ）中の中間体Ｂ（２２．９２ｍｇ、９８．３４μｍｏｌ）及び１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（２－オキソ－２－（（４－（３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）エチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド［８における方法に従って調製した］（５０ｍｇ、９８．３４μｍｏｌ）の混合物にK_3PO_4（６２．６２ｍｇ、２９５．０２μｍｏｌ）及び［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（６．４１ｍｇ、９．８３μｍｏｌ）をN_2下、２５℃で添加した。反応混合物を７５℃に加熱し、７５℃で２時間撹拌した。反応混合物をH_2O（２ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（２ｍＬ×５）で抽出し、組み合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝３／１－ＥｔＯＡｃ）（ＴＬＣ：ＥｔＯＡｃ、Ｒｆ＝０．７）によって精製して黄色の固体を得た。黄色の固体を逆相カラム（ＦＡ条件）によって精製し、凍結乾燥させて化合物２５（３．５１ｍｇ、６．０４μｍｏｌ、６．１５％の収率、ＦＡ塩）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５３５．２；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ ８．５０（ｓ，１Ｈ），８．３４（ｓ，１Ｈ），７．８３（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ

，１Ｈ），７．６５（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５９－７．５８（ｍ，１Ｈ），７．４７－７．３９（ｍ，２Ｈ），６．９６－６．９４（ｍ，１Ｈ），６．６８（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．５８－６．５７（ｍ，１Ｈ），４．２４（ｓ，２Ｈ），４．２１（ｓ，２Ｈ），３．３０（ｂｒ ｓ，３Ｈ），１．５７（ｓ，９Ｈ），１．１９（ｓ，６Ｈ）。

【０２４１】

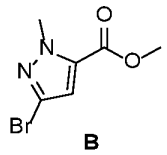
実施例２５．１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（２－（（４－（３－（５－（ヒドロキシメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物２６）の調製

【化１５４】



ステップ１：メチル３－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキシレート（中間体Ｂ）の調製

【化１５５】

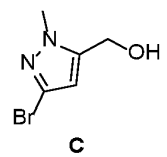


ＤＭＦ（５ｍＬ）中のメチル３－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキシレート（５００ｍｇ、２．４４ｍｍｏｌ）及びＭｅＩ（１．７３ｇ、１２．１９ｍｍｏｌ、７５９．１６μＬ）の溶液にK_2CO_3（５０５．６１ｍｇ、３．６６ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を６０℃で２時間撹拌した。反応混合物を水（５０Ｍｌ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝３／１～１：１）によって精製し、濃縮して中間体Ｂ（３３０ｍｇ、１．５１ｍｍｏｌ、６１．７７％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２２０．８；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ６．９９（ｓ，１Ｈ），４．０６（ｓ，３Ｈ），３．８４（ｓ，３Ｈ）。

【０２４２】

ステップ２：（３－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）メタノール（中間体Ｃ）の調製

【化１５６】



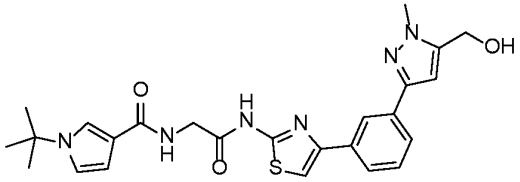
ＴＨＦ（４ｍＬ）中のＬｉＡｌＨ$_4$（１１０．９０ｍｇ、２．９２ｍｍｏｌ）の溶液にＴＨＦ（２ｍＬ）中の中間体Ｂ（３２０ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ）の溶液を０℃で添加し、次いで混合物を３０℃に温め、３０℃で１時間撹拌した。反応混合物を１０ｍＬの添加ＥｔＯＡｃによって０℃でクエンチし、次いで水（０．１１ｍＬ）、１５％ＮａＯＨ溶液

（０．１１ｍＬ）、水（０．４ｍＬ）及び２ｇのＮａ$_2$ＳＯ$_4$で希釈し、次いで濾過した。組み合わせた有機層を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝３／１～２：１）によって精製し、減圧下で濃縮して中間体Ｃ（１１０ｍｇ、５７５．８４μｍｏｌ、３９．４２％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１９１．１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ６．２６（ｓ，１Ｈ），５．３７－５．３４（ｍ，１Ｈ），４．４５（ｄ，Ｊ＝５．６ Ｈｚ，２Ｈ），３．７４（ｓ，３Ｈ）。

【０２４３】

ステップ３：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（２－（（４－（３－（５－（ヒドロキシメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物２６）の調製

【化１５７】



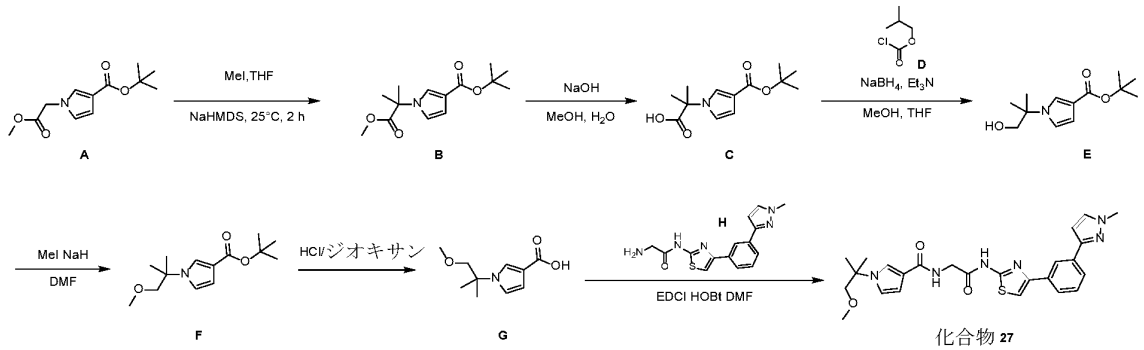
化合物**26**

ジオキサン（１ｍＬ）及び水（０．２５ｍＬ）中の１－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－［２－オキソ－２－［［４－［３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］チアゾール－２－イル］アミノ］エチル］ピロール－３－カルボキサミド（実施例８における方法に従って調製した）（１００ｍｇ、１９６．６８μｍｏｌ）、中間体Ｃ（４５．０９ｍｇ、２３６．０２μｍｏｌ）及び［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（１２．８２ｍｇ、１９．６７μｍｏｌ）の溶液にＫ$_3$ＰＯ$_4$（１２５．２５ｍｇ、５９０．０４μｍｏｌ）をＮ$_2$下で添加し、混合物を８０℃で１時間撹拌した。反応混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝０：１）（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝０：１、Ｒｆ＝０．６）によって精製し、減圧下で濃縮して化合物２６（２３．６０ｍｇ、４７．２９μｍｏｌ、２４．０４％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４９３．４；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ ８．３１－８．３０（ｍ，１Ｈ），７．８４－７．８２（ｍ，１Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．５９－７．５８（ｍ，１Ｈ），７．４３－７．３９（ｍ，２Ｈ），６．９６－６．９４（ｍ，１Ｈ），６．６４（ｓ，１Ｈ），６．５８－６．５７（ｍ，１Ｈ），４．６７（ｓ，２Ｈ），４．２４（ｓ，２Ｈ），３．９３（ｓ，３Ｈ），１．５６（ｓ，９Ｈ）。

【０２４４】

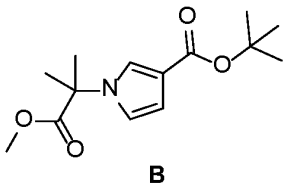
実施例２６．１－（１－メトキシ－２－メチルプロパン－２－イル）－Ｎ－（２－（（４－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物２７）の調製

【化１５８】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル１－（１－メトキシ－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキシレート（中間体Ｂ）の調製

【化１５９】



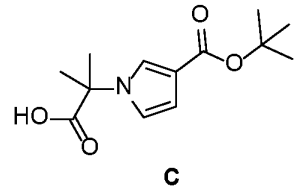
B

ＴＨＦ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル１－（２－メトキシ－２－オキソ－エチル）ピロール－３－カルボキシレート（５００ｍｇ、２．０９ｍｍｏｌ）、ＭｅＩ（１．１９ｇ、８．３６ｍｍｏｌ、５２０．３８μＬ）の溶液にＮａＨＭＤＳ（１Ｍ、１０．４５ｍＬ）を０℃で添加した。添加の後、得られた混合物を２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を水（１０ｍＬ）の添加によってクエンチし、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層をＮａＣｌ（１０ｍＬ×３）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して中間体Ｂ（４４０ｍｇ、粗製）を黄色の油として得、これをさらなる精製をせずに次のステップに直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ－５６］$^+$ ＝ ２１２．１。

【０２４５】

ステップ２：２－（３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－１Ｈ－ピロール－１－イル）－２－メチルプロパン酸（中間体Ｃ）の調製

【化１６０】



C

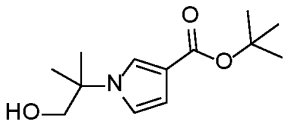
H_2O（２ｍＬ）及びＭｅＯＨ（６ｍＬ）中の中間体Ｂ（４００ｍｇ、１．５０ｍｍｏｌ）の溶液にＮａＯＨ（１１９．７１ｍｇ、２．９９ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。残渣を逆相（ＦＡ条件）によって精製し、凍結乾燥させて中間体Ｃ（２２４ｍｇ、８０９．２７μｍｏｌ、５４．０８％の収率）を淡黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ－５６］$^+$ ＝ １９８．１．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １３．１９－１３．０８（ｍ，１Ｈ），７．３８－７．３６（ｍ，１Ｈ），６．９３－６．９１（ｍ，１Ｈ），６．３５－６．３４（ｍ，１Ｈ），１．７１（ｓ，６Ｈ），１．４８（ｓ，９Ｈ）。

【０２４６】

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル１－（１－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル

）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキシレート（中間体Ｅ）の調製

【化１６１】



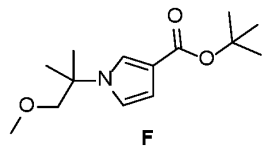
Ｅ

ＴＨＦ（２ｍＬ）中の中間体Ｃ（２００ｍｇ、７８９．６０μｍｏｌ）、Et_3N（１９．８５ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ、１６４．８５μＬ）の溶液にイソブチルクロロホルメート（１２９．４１ｍｇ、９４７．５２μｍｏｌ、１２４．４３μＬ）を０℃で添加した。添加の後、混合物をこの温度で１時間撹拌し、次いでＭｅＯＨ（０．４ｍＬ）中の$NaBH_4$（２６８．８３ｍｇ、７．１１ｍｍｏｌ）を０℃で滴下して添加した。得られた混合物を２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を水（１０ｍＬ）の添加によってクエンチし、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ×３）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を逆相（ＦＡ条件）によって精製し、凍結乾燥させて中間体Ｅ（１７０ｍｇ、７１０．３８μｍｏｌ、８９．９７％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ－５６］$^+$＝１８４．１．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ７．３７－７．３５（ｍ，１Ｈ），６．９６－６．９０（ｍ，１Ｈ），６．３１（ｄｄ，Ｊ＝１．８，３．０ Ｈｚ，１Ｈ），５．０６－５．５３（ｍ，１Ｈ），３．４８（ｄ，Ｊ＝５．４ Ｈｚ，２Ｈ），１．４８（ｓ，９Ｈ），１．４２（ｓ，６Ｈ）。

【０２４７】

ステップ４：ｔｅｒｔ－ブチル１－（１－メトキシ－２－メチルプロパン－２－イル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキシレート（中間体Ｆ）の調製

【化１６２】



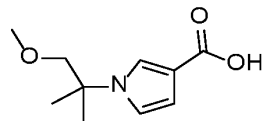
Ｆ

ＴＨＦ（１ｍＬ）中の中間体Ｅ（９０ｍｇ、３７６．０８μｍｏｌ）の溶液にＭｅＩ（１０６．７６ｍｇ、７５２．１６μｍｏｌ、４６．８３μＬ）を２５℃で添加し、次いでＮａＨ（３０．０９ｍｇ、７５２．１６μｍｏｌ、６０％の純度）を０℃で添加した。得られた混合物を２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を水（３ｍＬ）の添加によってクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（２ｍＬ×３）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して中間体Ｆ（１３０ｍｇ、粗製）を黄色の油として得、これをさらなる精製をせずに次のステップに直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ－５６］$^+$＝１９８．１．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ７．３６－７．２９（ｍ，１Ｈ），６．７１－６．７０（ｍ，１Ｈ），６．４５（ｄｄ，Ｊ＝１．８，３．０ Ｈｚ，１Ｈ），３．３５（ｓ，２Ｈ），３．２１（ｓ，３Ｈ），１．４９－１．４３（ｍ，１５Ｈ）。

【０２４８】

ステップ５：１－（１－メトキシ－２－メチルプロパン－２－イル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボン酸（中間体Ｇ）の調製

【化１６３】



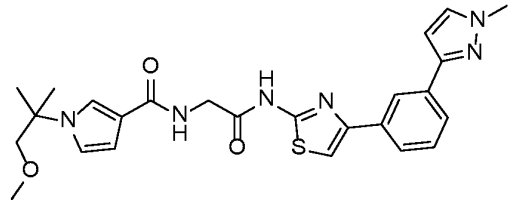
G

ＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、１．２８ｍＬ）中の中間体Ｆ（１３０ｍｇ、５１３．１５μｍｏｌ）の溶液を２５℃で２時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮して中間体Ｇ（５０ｍｇ、粗製）を黄色の油として得、これをさらなる精製をせずに次のステップに使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝１９８．１。

【０２４９】

ステップ６：１－（１－メトキシ－２－メチルプロパン－２－イル）－Ｎ－（２－（（４－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物２７）の調製

【化１６４】



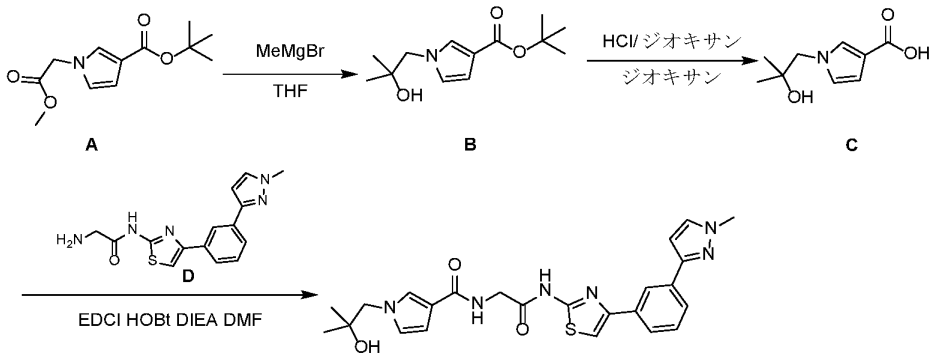
化合物27

ＤＭＦ（２ｍＬ）中の中間体Ｇ（５０ｍｇ、２５３．５１μｍｏｌ）、２－アミノ－Ｎ－［４－［３－（１－メチルピラゾール－３－イル）フェニル］チアゾール－２－イル］アセトアミド（実施例２における方法に従って調製した）（１１９．１７ｍｇ、３４０．６３μｍｏｌ、ＨＣｌ塩）、ＤＩＥＡ（１６３．８２ｍｇ、１．２７ｍｍｏｌ、２２０．７８μＬ）、ＥＤＣＩ（９７．２０ｍｇ、５０７．０２μｍｏｌ）及びＨＯＢｔ（６８．５１ｍｇ、５０７．０２μｍｏｌ）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで混合物をN_2雰囲気下、２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を水（１０ｍＬ）の添加によってクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（３ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ（ＴＦＡ条件）によって精製し、凍結乾燥させて化合物２７（１１ｍｇ、２１．８８μｍｏｌ、８．６３％の収率、ＴＦＡ塩）を茶色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４９３．４；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．３９（ｓ，１Ｈ），８．３８（ｓ，１Ｈ），８．２１－８．２０（ｍ，１Ｈ），７．８５－７．６４（ｍ，４Ｈ），７．５３－７．４０（ｍ，２Ｈ），６．９５－６．９４（ｍ，１Ｈ），６．７３（ｄ，Ｊ＝２．２ Ｈｚ，１Ｈ），６．５１－６．４４（ｍ，１Ｈ），４．１０（ｂｒ ｄ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，２Ｈ），３．９０（ｓ，３Ｈ），３．２２－３．２０（ｍ，３Ｈ），１．４８－１．４３（ｍ，６Ｈ）。

【０２５０】

実施例２７．１－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）－Ｎ－（２－（（４－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物２８）の調製

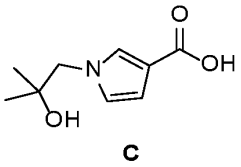
【化１６５】



化合物 **28**

ステップ１：１－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボン酸（中間体Ｃ）の調製

【化１６６】



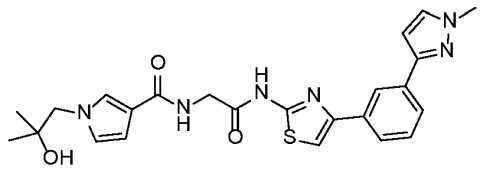
C

ジオキサン（０．５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル１－（１－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキシレート［実施例２６に記載の方法に従って調製した］（５０ｍｇ、２０８．９３μｍｏｌ）の溶液にＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、５２２．３４μＬ）を添加し、次いで混合物を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して中間体Ｃ（２３ｍｇ、粗製）を茶色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　＝　１８４．１。

【０２５１】

ステップ２：１－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）－Ｎ－（２－（（４－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物２８）の調製

【化１６７】



化合物 **28**

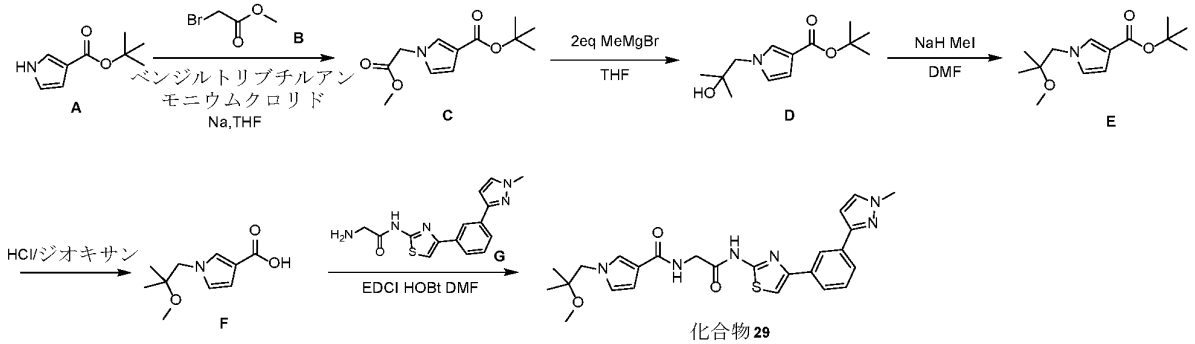
ＤＭＦ（１ｍＬ）中の中間体Ｃ（２０ｍｇ、１０９．１７μｍｏｌ）、２－アミノ－Ｎ－［４－［３－（１－メチルピラゾール－３－イル）フェニル］チアゾール－２－イル］アセトアミド（実施例２における方法に従って調製した）（５１．３２ｍｇ、１４６．６９μｍｏｌ、ＨＣｌ塩）、ＤＩＥＡ（４２．３３ｍｇ、３２７．５０μｍｏｌ、５７．０５μＬ）、ＨＯＢｔ（２９．５０ｍｇ、２１８．３４μｍｏｌ）及びＥＤＣＩ（４１．８６ｍｇ、２１８．３４μｍｏｌ）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで混合物をN_2雰囲気下、２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（ＦＡ条件）を介して精製し、凍結乾燥させて化合物２８（８ｍｇ、１５．７４μｍｏｌ、１４．４２％の収率）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　＝　４７９．２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）

δ １２．８１－１１．８５ （ｍ， １Ｈ），８．４５ （ｓ， １Ｈ），８．３９ （ｓ， １Ｈ），８．２０－８．１８ （ｍ， １Ｈ），７．８４－７．６７ （ｍ，４Ｈ），７．４６－７．４４ （ｍ， １Ｈ），７．３２ （ｓ， １Ｈ），６．７６－６．７１ （ｍ， ２Ｈ），６．４８－６．４４ （ｍ， １Ｈ），４．６６ （ｂｒｓ， １Ｈ），４．１０ （ｄ， Ｊ ＝ ６．０ Ｈｚ， ２Ｈ），３．９１ （ｓ，３Ｈ），３．８０ （ｓ， ２Ｈ），１．０６ （ｓ， ６Ｈ）。

【０２５２】

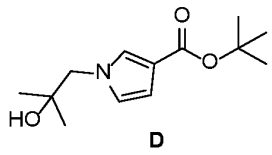
実施例２８．１－（２－メトキシ－２－メチルプロピル）－Ｎ－（２－（（４－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物２９）の調製

【化１６８】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル１－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキシレート（中間体Ｄ）の調製

【化１６９】

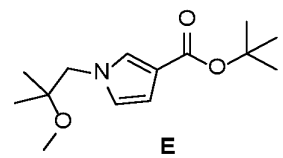


ＴＨＦ（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル１－（２－メトキシ－２－オキソエチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキシレート［実施例２７に記載の方法に従って調製した］（５００ｍｇ、２．０９ｍｍｏｌ）の溶液にＭｅＭｇＢｒ（３Ｍ、２．７９ｍＬ）を０℃で添加した。添加の後、混合物を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物をNH_4Cl（３ｍＬ）によってクエンチし、次いでＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～５０％酢酸エチル／石油エーテルグラジエントの溶離液４０ｍＬ／分）によって精製し、濃縮して中間体Ｄ（２０２ｍｇ、７７４．６２μｍｏｌ、３７．０７％の収率）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ－５６］$^+$ ＝ １８４．１。

【０２５３】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル１－（２－メトキシ－２－メチルプロピル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキシレート（中間体Ｅ）の調製

【化１７０】



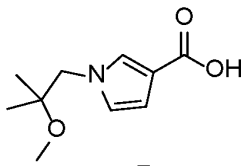
ＤＭＦ（１ｍＬ）中の中間体Ｄ（５０ｍｇ、２０８．９３μｍｏｌ）の溶液にＮａＨ（

１６．７１ｍｇ、４１７．８７μｍｏｌ、６０％の純度）を０℃で添加した。添加の後、混合物をこの温度で１時間撹拌し、次いでＭｅＩ（４４．４８ｍｇ、３１３．４０μｍｏｌ、１９．５１μＬ）を０℃で添加した。得られた混合物を２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を水（２ｍＬ）の添加によってクエンチし、ＥｔＯＡｃ（５ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（５ｍＬ×３）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して中間体Ｅ（５０ｍｇ、粗製）を黄色の油として得、これをさらなる精製をせずに次のステップに直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ－５６］$^+$＝１９８．１。

【０２５４】

ステップ３：１－（２－メトキシ－２－メチルプロピル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボン酸（中間体Ｆ）の調製

【化１７１】



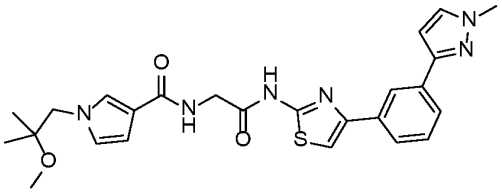
Ｆ

ＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、３３０．５９μＬ）中の中間体Ｅ（５０ｍｇ、１３２．２４μｍｏｌ）の混合物を２５℃で１２時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮して中間体Ｆ（４０ｍｇ、粗製）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１９８．１。

【０２５５】

ステップ４：１－（２－メトキシ－２－メチルプロピル）－Ｎ－（２－（（４－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物２９）の調製

【化１７２】



化合物29

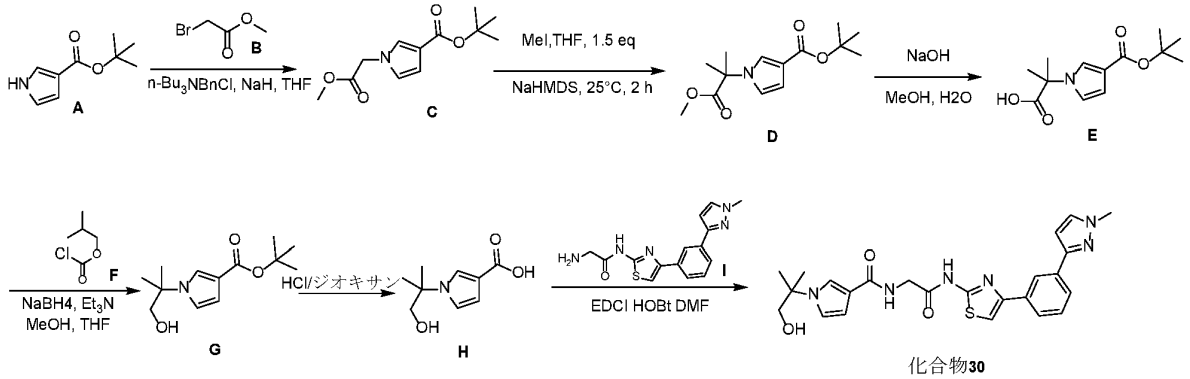
ＤＭＦ（１ｍＬ）中の中間体Ｆ（４０ｍｇ、２０２．８１μｍｏｌ）、２－アミノ－Ｎ－［４－［３－（１－メチルピラゾール－３－イル）フェニル］チアゾール－２－イル］アセトアミド（実施例２における方法に従って調製した）（１２７．１１ｍｇ、３６３．３４μｍｏｌ、ＨＣｌ塩）、ＥＤＣＩ（７７．７６ｍｇ、４０５．６２μｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（５４．８１ｍｇ、４０５．６２μｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（１３１．０６ｍｇ、１．０１ｍｍｏｌ、１７６．６２μＬ）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで混合物をN_2雰囲気下、２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を水（２ｍＬ）の添加によってクエンチし、ＥｔＯＡｃ（１ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（３ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を逆相（ＦＡ）によって精製し、凍結乾燥させて化合物２９（１２ｍｇ、２４．１２μｍｏｌ、１１．８９％の収率）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４９３．４．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．５３－１２．２５（ｍ，１Ｈ），８．３９（ｓ，１Ｈ），８．２２－８．２０（ｍ，１Ｈ），７．８３－７．６８（ｍ，４Ｈ），７．４６－７．４４（ｍ，１Ｈ），７．２９－７．２７（ｍ，１Ｈ），６．７９－６．７０（ｍ，２Ｈ），６．５１－６．３９（ｍ，１Ｈ），４．１０（ｂｒ ｄ，Ｊ＝５．８

Ｈｚ，２Ｈ），３．９１（ｓ，５Ｈ），３．１７（ｓ，３Ｈ），１．０６（ｓ，６Ｈ）。

【０２５６】

実施例２９．１－（１－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）－Ｎ－（２－（（４－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物３０）の調製

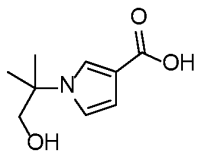
【化１７３】



化合物30

ステップ１：１－（１－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボン酸（中間体Ｈ）の調製

【化１７４】



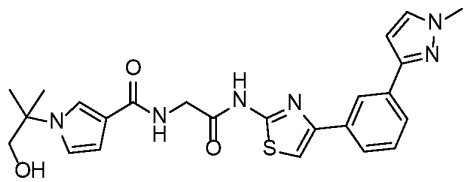
Ｈ

ｔｅｒｔ－ブチル１－（１－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキシレート［実施例２６に記載の方法に従って調製した］（７０ｍｇ、２９２．５１μｍｏｌ）、ＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、７３１．２７μＬ）の混合物を脱気し、次いで混合物をN_2雰囲気下、２５℃で１２時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮して中間体Ｈ（５０ｍｇ、粗製）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１８４．１。

【０２５７】

ステップ２：１－（１－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）－Ｎ－（２－（（４－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物３０）の調製

【化１７５】



化合物30

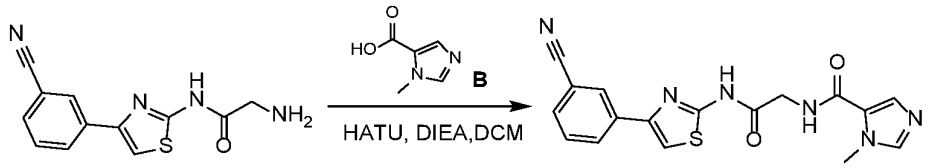
ＤＭＦ（１ｍＬ）中の中間体Ｈ（５０ｍｇ、２７２．９２μｍｏｌ）、２－アミノ－Ｎ－［４－［３－（１－メチルピラゾール－３－イル）フェニル］チアゾール－２－イル］

アセトアミド（実施例２における方法に従って調製した）（１２８．２９ｍｇ、４０９．３８μｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（１７６．３６ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ、２３７．６８μＬ）、ＥＤＣＩ（１０４．６４ｍｇ、５４５．８４μｍｏｌ）及びＨＯＢｔ（７３．７５ｍｇ、５４５．８４μｍｏｌ）の混合物を脱気し、$Ｎ_2$で３回パージし、次いで混合物を$Ｎ_2$雰囲気下、２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を水（５ｍＬ）の添加によってクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（３ｍＬ×２）で洗浄し、$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を逆相（ＦＡ条件）によって精製し、凍結乾燥させて化合物３０（１０ｍｇ、２０．９０μｍｏｌ、７．６６％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４７９．３；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）δ １２．５０－１２．２５（ｍ，１Ｈ），８．３９（ｓ，１Ｈ），８．１７－８．１５（ｍ，１Ｈ），７．８７－７．６５（ｍ，４Ｈ），７．５４－７．３９（ｍ，２Ｈ），６．９４－６．９２（ｍ，１Ｈ），６．７３（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．５１－６．４２（ｍ，１Ｈ），５．０８－５．０６（ｍ，１Ｈ），４．１０（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．９１（ｓ，３Ｈ），３．４９（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，２Ｈ），１．４４（ｓ，６Ｈ）。

【０２５８】

実施例３０．Ｎ－（２－（（４－（３－シアノフェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド（化合物３１）の調製

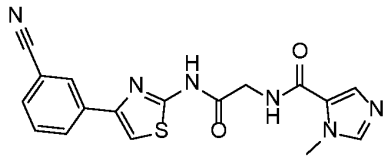
【化１７６】



A　　化合物31

ステップ１：Ｎ－（２－（（４－（３－シアノフェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド（化合物３１）の調製

【化１７７】



化合物31

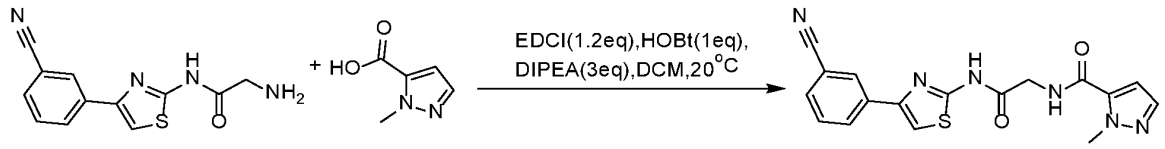
ＤＣＭ（１ｍＬ）中の３－メチルイミダゾール－４－カルボン酸（２４．４１ｍｇ、１９３．５６μｍｏｌ）の溶液にＨＡＴＵ（８８．３２ｍｇ、２３２．２８μｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（１２５．０９ｍｇ、９６７．８７μｍｏｌ、１６８．５８μＬ）を添加し、混合物を２５℃で５分間撹拌した。次いで２－アミノ－Ｎ－［４－（３－シアノフェニル）チアゾール－２－イル］アセトアミド（実施例３における方法に従って調製した）（５０ｍｇ、１６９．６３μｍｏｌ、ＨＣｌ塩）を添加し、混合物を２５℃で１時間撹拌した。白色の固体が形成され、形成した沈殿物を濾過によって収集した。固体をＭｅＯＨ（２ｍＬ）で粉砕し、次いで濾過し、真空中で乾燥させて化合物３１（２７．７４ｍｇ、７５．３８μｍｏｌ、４４．４４％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３６７．０；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）δ ８．７１－８．６８（ｍ，１Ｈ），８．３３－８．３２（ｍ，１Ｈ），８．

２４－８．２１（ｍ，１Ｈ），７．８７（ｓ，１Ｈ），７．８０－７．７７（ｍ，２Ｈ），７．６７－７．６４（ｍ，２Ｈ），４．１４（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．８０（ｓ，３Ｈ）。

【０２５９】

実施例３１．Ｎ－（２－（（４－（３－シアノフェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド（化合物３２）の調製

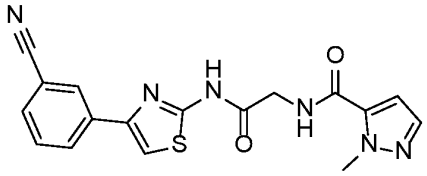
【化１７８】



A　　B　　化合物 32

ステップ１：Ｎ－（２－（（４－（３－シアノフェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド（化合物３２）の調製

【化１７９】



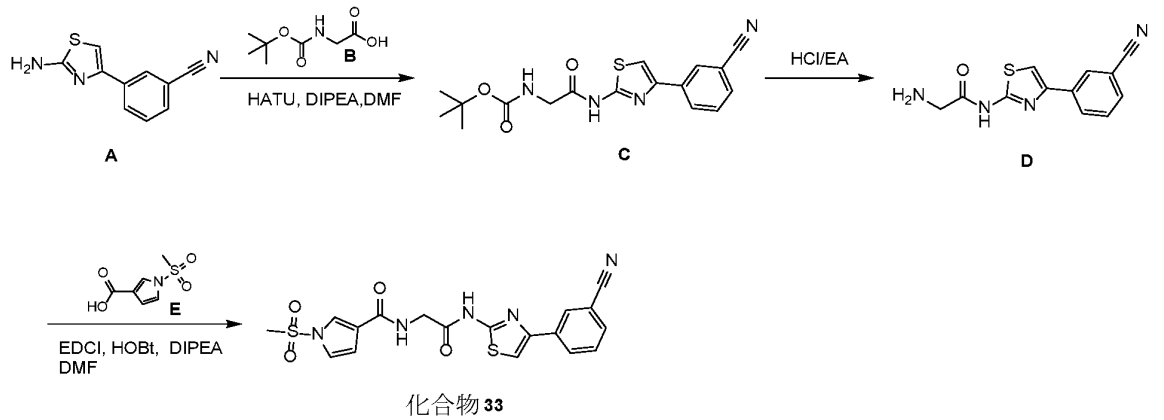
化合物32

ＤＣＭ（３ｍＬ）中の２－アミノ－Ｎ－［４－（３－シアノフェニル）チアゾール－２－イル］アセトアミド（実施例３における方法に従って調製した）（５０ｍｇ、１６９．６３μｍｏｌ、ＨＣｌ塩）の溶液に２－メチルピラゾール－３－カルボン酸（２１．３９ｍｇ、１６９．６３μｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（２２．９２ｍｇ、１６９．６３μｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（６５．７７ｍｇ、５０８．８９μｍｏｌ、８８．６４μＬ）及びＥＤＣＩ（３９．０２ｍｇ、２０３．５６μｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を乾燥するまで濃縮して残渣を得た。残渣をＭｅＯＨ（５ｍＬ）にて２５℃で３０分間粉砕し、濾過し、真空中で乾燥させて化合物３２（２２．０７ｍｇ、５９．４２μｍｏｌ、３５．０３％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３６７．１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １２．５０（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．９３－８．９１（ｍ，１Ｈ），８．３７－８．３０（ｍ，１Ｈ），８．２７－８．２１（ｍ，１Ｈ），７．８９（ｓ，１Ｈ），７．８３－７．７６（ｍ，１Ｈ），７．７０－７．６３（ｍ，１Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，１Ｈ），４．１９－４．１７（ｍ，２Ｈ），４．０６（ｓ，３Ｈ）。

【０２６０】

実施例３２．Ｎ－（２－（（４－（３－シアノフェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物３３）の調製

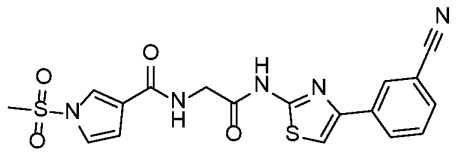
【化１８０】



化合物33

ステップ１：Ｎ－（２－（（４－（３－シアノフェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物３３）の調製

【化１８１】



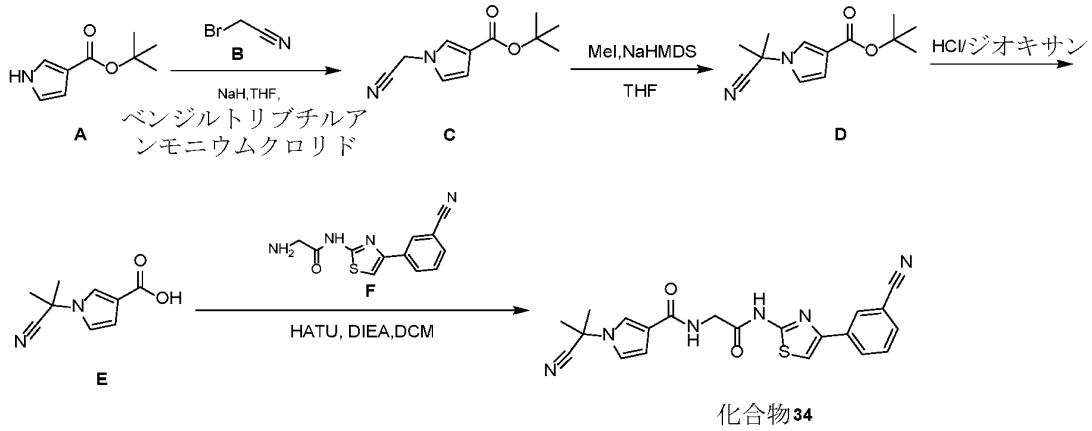
化合物33

ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中の１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボン酸［実施例４における方法に従って調製した］（２１．９７ｍｇ、１１６．１４μｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（３３．４０ｍｇ、１７４．２２μｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（２３．５４ｍｇ、１７４．２２μｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（４５．０３ｍｇ、３４８．４３μｍｏｌ、６０．６９μＬ）の溶液に２－アミノ－Ｎ－［４－（３－シアノフェニル）チアゾール－２－イル］アセトアミド（実施例３における方法に従って調製した）（３０ｍｇ、１１６．１４μｍｏｌ）を２５℃で添加した。反応混合物を３０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を水（２ｍＬ）に注ぎ、濾過して粗製の所望の化合物を白色の固体として得た。残渣をＤＭＳＯ（２ｍＬ）に溶解し、分取ＨＰＬＣ（移動相：［水（０．２２５％ＦＡ）－アセトニトリル］；Ｂ％：４０％～７０％）によって精製し、凍結乾燥させて化合物３３（２１．２５ｍｇ、４４．２９μｍｏｌ、３８．１４％の収率、ＦＡ塩）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４３０．０；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １２．４３（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．６７－８．６５（ｍ，１Ｈ），８．３２（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．８８－７．８２（ｍ，２Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝７．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．６７－７．６５（ｍ，１Ｈ），７．３１－７．３０（ｍ，１Ｈ），６．７７－６．７６（ｍ，１Ｈ），４．１４（ｄ，Ｊ＝５．６ Ｈｚ，２Ｈ），３．５７（ｓ，３Ｈ）。

【０２６１】

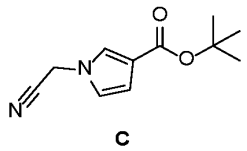
実施例３３．Ｎ－（２－（（４－（３－シアノフェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（２－シアノプロパン－２－イル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物３４）の調製

【化１８２】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル１－（シアノメチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキシレート（中間体Ｃ）の調製

【化１８３】



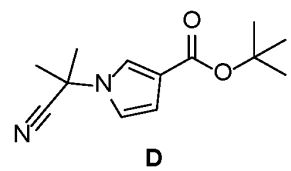
C

ＴＨＦ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル１Ｈ－ピロール－３－カルボキシレート（５００ｍｇ、２．９９ｍｍｏｌ）、２－ブロモアセトニトリル（４３０．４２ｍｇ、３．５９ｍｍｏｌ、２３９．１２μＬ）及びベンジルトリブチルアンモニウムクロリド（９３．２８ｍｇ、２９９．０３μｍｏｌ）の混合物をN_2雰囲気下、０℃で撹拌し、次いでＮａＨ（１７９．４２ｍｇ、４．４９ｍｍｏｌ、６０％の純度）を添加し、反応混合物を２５℃まで温め、さらに２時間撹拌した。反応混合物をNH_4Cl（１５ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ×２）で抽出し、組み合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ×ｍＬ×２）で洗浄し、次いで真空下で濃縮して残渣を得た。残渣を逆相ＨＰＬＣ（０．１％ＦＡ）によって精製し、溶液をＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ×２）で抽出し、真空下で濃縮して中間体Ｃ（３０４ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ、４５．３５％の収率）を黒茶色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ－５６］$^+$＝１５０．９；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ７．２９－７．２８（ｍ，１Ｈ），６．６８－６．６７（ｍ，１Ｈ），６．６３－６．６２（ｍ，１Ｈ），４．８２（ｓ，２Ｈ），１．５５（ｓ，９Ｈ）。

【０２６２】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル１－（２－シアノプロパン－２－イル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキシレート（中間体Ｄ）の調製

【化１８４】



D

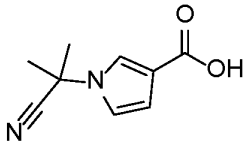
ＴＨＦ（８ｍＬ）中の中間体Ｃ（３０４ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ）及びＭｅＩ（７６９．９３ｍｇ、５．４２ｍｍｏｌ、３３７．６９μＬ）の溶液にＮａＨＭＤＳ（１Ｍ、６．７８ｍＬ）を０℃で添加し、次いで反応混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物をNH_4Cl（２５ｍＬ）の添加によって２５℃でクエンチし、次いで水（１０ｍＬ）で希

釈し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（１５ｍＬ×３）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を逆相（０．１％ＦＡ）によって精製し、次いで溶液をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して中間体Ｄ（２８５ｍｇ、１．１２ｍｍｏｌ、８２．５２％の収率）を茶色の油として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ－５６］$^+$ ＝ １７８．９。

【０２６３】

ステップ３：１－（２－シアノプロパン－２－イル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボン酸（中間体Ｅ）の調製

【化１８５】



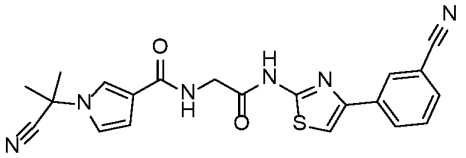
Ｅ

中間体Ｄ（１００ｍｇ、４２６．８２μｍｏｌ）をＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、１ｍＬ）に溶解し、反応混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮して中間体Ｅ（７６ｍｇ、粗製）を茶色の油として得、これをさらなる精製をせずに次のステップに使用した。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝ １７８．９。

【０２６４】

ステップ４：Ｎ－（２－（（４－（３－シアノフェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（２－シアノプロパン－２－イル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物３４）の調製

【化１８６】



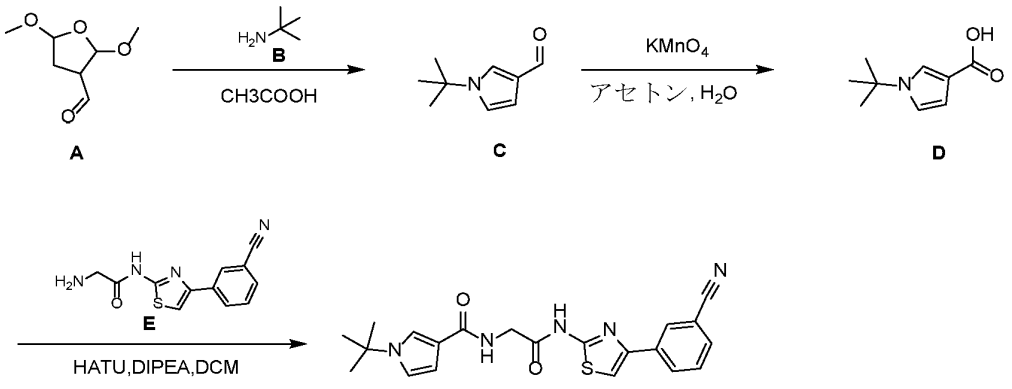
化合物**34**

ＤＣＭ（２ｍＬ）中の中間体Ｅ（７２．５４ｍｇ、４０７．１１μｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（１５４．８０ｍｇ、４０７．１１μｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（１７５．３９ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ、２３６．３７μＬ）の溶液に２－アミノ－Ｎ－［４－（３－シアノフェニル）チアゾール－２－イル］アセトアミド（実施例３における方法に従って調製した）（８０ｍｇ、２７１．４１μｍｏｌ、ＨＣｌ塩）を添加し、次いで反応混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ（移動相：［水（０．１％ＴＦＡ）－アセトニトリル］；Ｂ％：４６％～５８％）によって精製し、凍結乾燥させて化合物３４（１２．２８ｍｇ、２９．０５μｍｏｌ、１０．７０％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝ ４１９．０；^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－d_6） δ １２．４０ （ｓ， １Ｈ），８．３９－８．３２ （ｍ， ２Ｈ），８．２３－８．２１ （ｍ， １Ｈ），７．８６（ｓ， １Ｈ），７．８０－７．７８ （ｍ， １Ｈ），７．６８－７．６４ （ｍ，２Ｈ），７．１５－７．１４ （ｍ， １Ｈ），６．６１－６．６０ （ｍ， １Ｈ），４．１２ （ｄ， Ｊ＝６．０ Ｈｚ， ２Ｈ），１．９５ （ｓ， ６Ｈ）。

【０２６５】

実施例３４．１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（２－（（４－（３－シアノフェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物３５）の調製

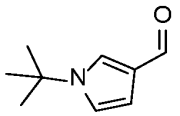
【化１８７】



化合物35

ステップ１：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルバルデヒド（中間体Ｃ）の調製

【化１８８】



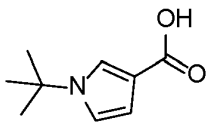
C

ＣＨ$_3$ＣＯＯＨ（２５ｍＬ）中の２，５－ジメトキシテトラヒドロフラン－３－カルバルデヒド（８００ｍｇ、４．９９ｍｍｏｌ、７０７．９６μＬ）及び２－メチルプロパン－２－アミン（３６５．３０ｍｇ、４．９９ｍｍｏｌ、５２４．８６μＬ）の溶液を１２０℃で２時間撹拌した。混合物を水（５０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層を水（５ｍＬ×ｍＬ×３）及びブライン（５ｍＬ×ｍＬ×２）で洗浄し、次いでＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して中間体Ｃ（８００ｍｇ、粗製）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１５２．０；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ９．６７（ｓ，１Ｈ），７．３９－７．３８（ｍ，１Ｈ），６．８０－６．７９（ｍ，１Ｈ），６．５７－６．５６（ｍ，１Ｈ），１．４９（ｓ，９Ｈ）。

【０２６６】

ステップ２：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボン酸（中間体Ｄ）の調製

【化１８９】



D

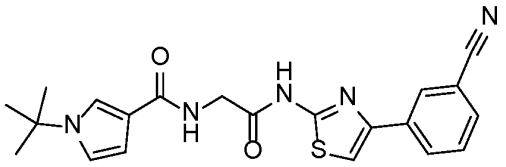
ＫＭｎＯ$_4$（１．２５ｇ、７．９４ｍｍｏｌ）をアセトン（４０ｍＬ）及び水（８ｍＬ）中の中間体Ｃ（８００ｍｇ、５．２９ｍｍｏｌ）の冷却（０℃）懸濁液に滴下して添加した。酸化剤の紫色の消失後、各々の少しの添加を行った。添加が完了した後、混合物を３０℃で２時間撹拌した。過剰の過マンガン酸カリウムを３８％亜硫酸水素ナトリウム溶液でクエンチし、溶液をＨＣｌ（６Ｎ）でｐＨ＝４～５まで酸性化した。混合物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層を水（１０ｍＬ×３）及びブライン（１０ｍＬ×２）で洗浄し、次いでＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮し

た。残渣を逆相フラッシュ（ＦＡ条件）によって精製し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×３）によって抽出した。組み合わせた有機層を水（１０ｍＬ×３）及びブライン（１０ｍＬ×２）で洗浄し、次いでNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して中間体Ｄ（４００ｍｇ、粗製）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１６８．０；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ７．５３－７．４２（ｍ，１Ｈ），６．７７－６．７１（ｍ，１Ｈ），６．５６－６．５５（ｍ，１Ｈ），１．４８（ｓ，９Ｈ）。

【０２６７】

ステップ３：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（２－（（４－（３－シアノフェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物３５）の調製

【化１９０】



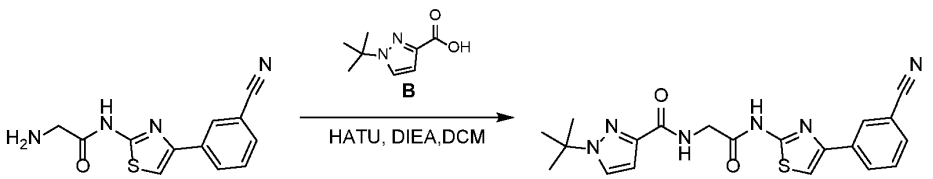
化合物35

ＤＣＭ（３ｍＬ）中の中間体Ｄ（３４．０４ｍｇ、２０３．５６μｍｏｌ）の溶液にＨＡＴＵ（９６．７５ｍｇ、２５４．４４μｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（６５．７７ｍｇ、５０８．８９μｍｏｌ、８８．６４μＬ）を添加した。次いで２－アミノ－Ｎ－［４－（３－シアノフェニル）チアゾール－２－イル］アセトアミド（実施例３における方法に従って調製した）（５０ｍｇ、１６９．６３μｍｏｌ、ＨＣｌ塩）を添加した。混合物を３０℃で２時間撹拌した。混合物をＤＣＭ（３０ｍＬ）で希釈し、水（５ｍＬ×３）及びブライン（５ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（移動相：［水（１０ｍＭのNH_4HCO_3）－アセトニトリルアセトニトリル］；Ｂ％：２５％～５５％）によって精製し、凍結乾燥させて化合物３５（６ｍｇ、１４．７２μｍｏｌ、８．６８％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４０８．２；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．３６（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．３３（ｓ，１Ｈ），８．２４（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），８．１８（ｓ，１Ｈ），７．８７（ｓ，１Ｈ），７．８０（ｄ，Ｊ＝７．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．７０－７．６３（ｍ，１Ｈ），７．５２－７．５１（ｍ，１Ｈ），６．９８－６．９６（ｍ，１Ｈ），６．４８－６．４７（ｍ，１Ｈ），４．１０（ｄ，Ｊ＝５．６ Ｈｚ，２Ｈ），３．２９（ｓ，２Ｈ），１．５０（ｓ，９Ｈ）。

【０２６８】

実施例３５．１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（２－（（４－（３－シアノフェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド（化合物３６）の調製

【化１９１】

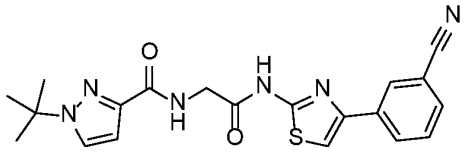


A 化合物36

ステップ１：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（２－（（４－（３－シアノフェニル）

チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド（化合物３６）の調製

【化１９２】



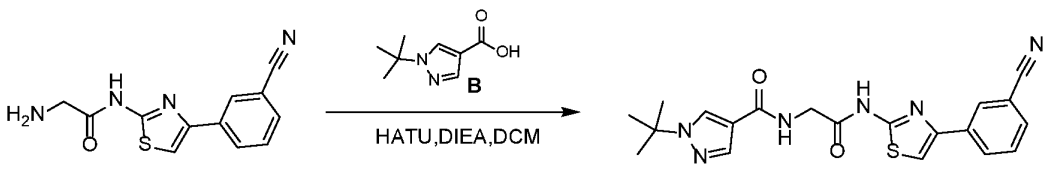
化合物36

ＤＣＭ（２ｍＬ）中の２－アミノ－Ｎ－［４－（３－シアノフェニル）チアゾール－２－イル］アセトアミド（実施例３における方法に従って調製した）（５０ｍｇ、１６９．６３μｍｏｌ、ＨＣｌ塩）及び１－ｔｅｒｔブチルピラゾール－３－カルボン酸（３４．２４ｍｇ、２０３．５６μｍｏｌ）の溶液にＨＡＴＵ（７７．４０ｍｇ、２０３．５６μｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（１０９．６２ｍｇ、８４８．１５μｍｏｌ、１４７．７３μＬ）を添加し、混合物を３０℃で１６時間撹拌した。反応混合物をＭｅＯＨ（２ｍＬ）に注ぎ、溶液を濾過して固体を得、固体を真空下で乾燥させて化合物３６（１５．６３ｍｇ、３７．８１μｍｏｌ、２２．２９％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４０９．２；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １２．４４（ｓ，１Ｈ），８．３３－８．２２（ｍ，３Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝２．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．８８（ｓ，１Ｈ），７．８０（ｄ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．６８－７．６５（ｍ，１Ｈ），６．６５（ｄ，Ｊ＝２．４ Ｈｚ，１Ｈ），４．１９（ｄ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，２Ｈ），１．５８（ｓ，９Ｈ）。

【０２６９】

実施例３６．１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（２－（（４－（３－シアノフェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（化合物３７）の調製

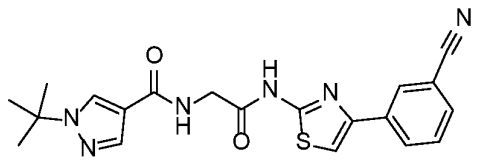
【化１９３】



A　　化合物37

ステップ１：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（２－（（４－（３－シアノフェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（化合物３７）の調製

【化１９４】



化合物37

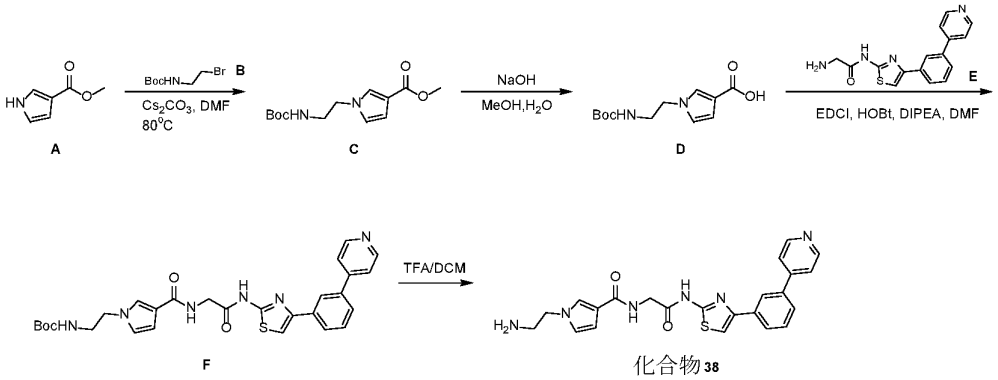
ＤＣＭ（２ｍＬ）中の２－アミノ－Ｎ－［４－（３－シアノフェニル）チアゾール－２－イル］アセトアミド（実施例３における方法に従って調製した）（５０ｍｇ、１９３．５７μｍｏｌ）及び１－ｔｅｒｔ－ブチルピラゾール－４－カルボン酸（３９．０７ｍｇ

、２３２．２９μｍｏｌ）の溶液にＨＡＴＵ（８８．３２ｍｇ、２３２．２９μｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（１２５．０９ｍｇ、９６７．８７μｍｏｌ、１６８．５９μＬ）を添加し、混合物を３０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濃縮して残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ（移動相：［水（０．２２５％ＦＡ）－アセトニトリル］；Ｂ％：２９％～５９％）によって精製し、凍結乾燥させて化合物３７（２２．１２ｍｇ、５４．１５μｍｏｌ、２７．９８％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４０９．１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １２．４２（ｓ，１Ｈ），８．５０－８．４８（ｍ，１Ｈ），８．３２－８．３１（ｍ，２Ｈ），８．２３－８．２１（ｍ，１Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，２Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．６７－７．６４（ｍ，１Ｈ），４．１４（ｄ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，２Ｈ），１．５３（ｓ，９Ｈ）。

【０２７０】

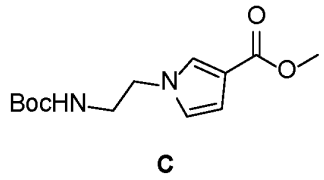
実施例３７．１－（２－アミノエチル）－Ｎ－（２－オキソ－２－（（４－（３－（ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）エチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物３８）の調製

【化１９５】



ステップ１：メチル１－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキシレート（中間体Ｃ）の調製

【化１９６】

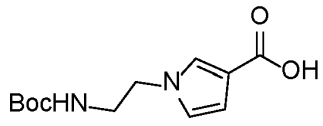


ＤＭＦ（５ｍＬ）中のメチル１Ｈ－ピロール－３－カルボキシレート（３００ｍｇ、２．４０ｍｍｏｌ）の溶液にＣｓ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（２．３４ｇ、７．１９ｍｍｏｌ）をＮ$_{2}$下、０℃で添加し、混合物を０℃で０．５時間撹拌した。次いでｔｅｒｔ－ブチル（２－ブロモエチル）カルバメート（８０５．９４ｍｇ、３．６０ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を８０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾過物を乾燥するまで蒸発させた。残渣を分取ＨＰＬＣ（ＦＡ条件）によって精製し、凍結乾燥させて中間体Ｃ（４２０ｍｇ、１．５５ｍｍｏｌ、６４．６４％の収率）を黄色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ７．３４（ｓ，１Ｈ），６．７０－６．６９（ｍ，１Ｈ），６．４９（ｂｒ ｓ，１Ｈ），４．０１－３．９８（ｍ，２Ｈ），３．７６（ｓ，３Ｈ），３．３６－３．３３（ｍ，２Ｈ），１．４０（ｓ，９Ｈ）。

【０２７１】

ステップ２：１－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボン酸（中間体Ｄ）の調製

【化１９７】



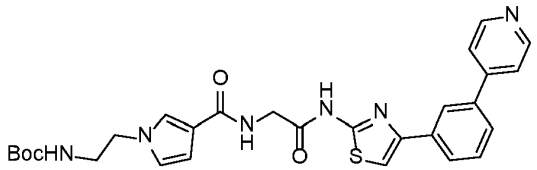
D

ＭｅＯＨ（１ｍＬ）中の中間体Ｃ（２５０ｍｇ、９３１．７６μｍｏｌ）の溶液にＮａＯＨ水溶液（２Ｍ、５５９．０６μＬ）を添加し、混合物を３０℃で１時間撹拌した。１．５ｍｌのＨＣｌ水溶液（１Ｍ）及び水（３０．０ｍＬ）を添加し、混合物をＥｔＯＡｃ（３０．０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機物を水及びブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾過物を乾燥するまで蒸発させて中間体Ｄ（２００ｍｇ、７８６．５３μｍｏｌ、８４．４１％の収率）を黄色の油として得、これを次のステップのために直接使用した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， メタノール－d_4） δ ７．３３ （ｓ， １Ｈ）， ６．７０－６．６９ （ｍ， １Ｈ）， ６．４９ （ｂｒ ｓ，１Ｈ）， ４．０１－３．９８ （ｍ， ２Ｈ）， ３．３６－３．３３ （ｍ， ２Ｈ），１．４１ （ｓ， ９Ｈ）。

【０２７２】

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル（２－（３－（（２－オキソ－２－（（４－（３－（ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）エチル）カルバモイル）－１Ｈ－ピロール－１－イル）エチル）カルバメート（中間体Ｆ）の調製

【化１９８】



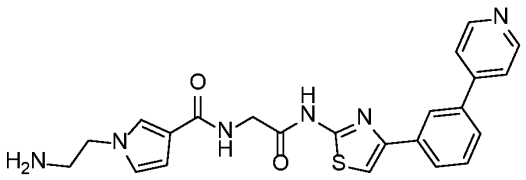
F

ＤＭＦ（２ｍＬ）中の中間体Ｄ（５０ｍｇ、１９６．６３μｍｏｌ）及び２－アミノ－Ｎ－（４－（３－（ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アセトアミド（実施例４における方法に従って調製した）（６８．２０ｍｇ、１９６．６３μｍｏｌ、ＨＣｌ塩）の混合物にＤＩＰＥＡ（１０１．６５ｍｇ、７８６．５３μｍｏｌ、１３７．００μＬ）を添加した。混合物を３０℃で１５分間撹拌し、次いでＥＤＣＩ（５６．５４ｍｇ、２９４．９５μｍｏｌ）及びＨＯＢｔ（３９．８５ｍｇ、２９４．９５μｍｏｌ）を添加し、３０℃で６時間撹拌した。反応溶液をH_2O（３ｍＬ）に注ぎ、５分間撹拌した。沈殿物を濾過によって収集し、ＭｅＯＨ（３ｍＬ）で洗浄し、真空中で乾燥させて中間体Ｆ（９０ｍｇ、１６３．００μｍｏｌ、８２．８９％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝ ５４７．２。

【０２７３】

ステップ４：１－（２－アミノエチル）－Ｎ－（２－オキソ－２－（（４－（３－（ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）エチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物３８）の調製

【化１９９】



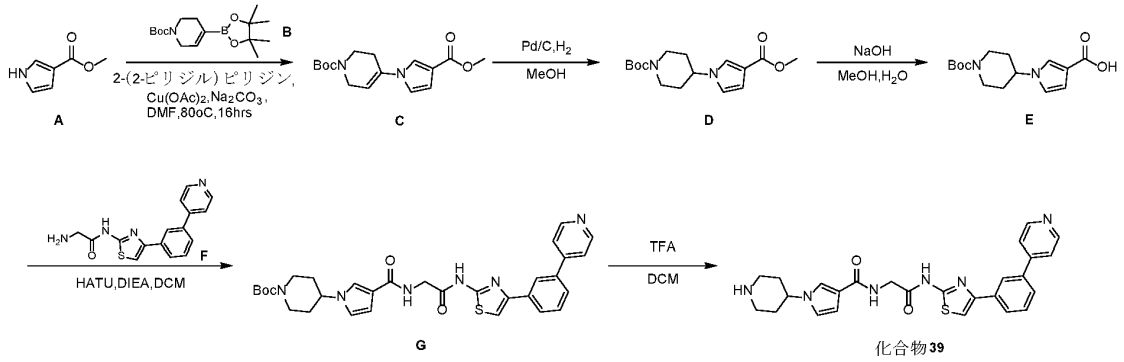
化合物38

ＤＣＭ（０．５ｍＬ）中の中間体Ｆ（４０ｍｇ、７３．１７μｍｏｌ）の混合物にＴＦＡ（１６６．８７ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ、１０８．３６μＬ）を添加した。混合物を３０℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を乾燥するまで蒸発させた。残渣をＭＴＢＥ（５ｍＬ）中で粉砕し、５分間撹拌した。沈殿物を濾過によって収集し、ＭＴＢＥ（５ｍＬ）で洗浄し、真空中で乾燥させて化合物３８（１８．５２ｍｇ、３３．０４μｍｏｌ、４５．１５％の収率、ＴＦＡ塩）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４４７．１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ８．８５（ｄ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，２Ｈ），８．４８－８．４７（ｍ，１Ｈ），８．３６－８．３４（ｍ，２Ｈ），８．１８（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．６９－７．６５（ｍ，１Ｈ），７．６２（ｓ，１Ｈ），７．４３－７．４２（ｍ，１Ｈ），６．８６－６．８５（ｍ，１Ｈ），６．６７－６．６６（ｍ，１Ｈ），４．２９－４．２６（ｍ，４Ｈ），３．３９－３．３５（ｍ，２Ｈ）。

【０２７４】

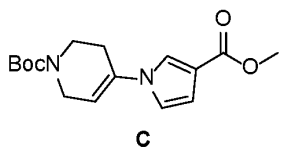
実施例３８．Ｎ－（２－オキソ－２－（（４－（３－（ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）エチル）－１－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物３９）の調製

【化２００】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（メトキシカルボニル）－１Ｈ－ピロール－１－イル）－５，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレート（中間体Ｃ）の調製

【化２０１】



C

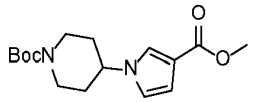
ＤＭＦ（３０ｍＬ）中のメチル１Ｈ－ピロール－３－カルボキシレート（５００ｍｇ、４．００ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキ

シレート（２．４７ｇ、７．９９ｍｍｏｌ）、酢酸銅（ＩＩ）（８７０．９５ｍｇ、４．８０ｍｍｏｌ）、２－（２－ピリジル）ピリジン（６２４．１０ｍｇ、４．００ｍｍｏｌ）及びNa_2CO_3（８４７．０７ｍｇ、７．９９ｍｍｏｌ）の混合物を８０℃で１６時間撹拌した。混合物を水（５０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層を水（１５ｍＬ×３）及びブライン（１５ｍＬ×２）で洗浄し、次いでNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ２、ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝２０：１～１：１）によって精製して中間体Ｃ（３６０ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ、２９．４１％の収率）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ－５６］$^+$＝２５１．１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ ７．５４－７．４７（ｍ，１Ｈ），６．８９－６．８５（ｍ，１Ｈ），６．６７－６．６２（ｍ，１Ｈ），５．７７（ｂｒ ｓ，１Ｈ），４．０９（ｂｒ ｄ，Ｊ＝２．８ Ｈｚ，２Ｈ），３．８３（ｓ，３Ｈ），３．７１－３．６８（ｍ，２Ｈ），２．６４－２．５０（ｍ，２Ｈ），１．５１（ｓ，９Ｈ）。

【０２７５】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（メトキシカルボニル）－１Ｈ－ピロール－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（中間体Ｄ）の調製

【化２０２】



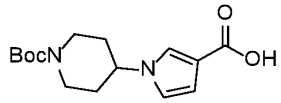
Ｄ

ＭｅＯＨ（３０ｍＬ）中の中間体Ｃ（３００ｍｇ、９７９．２５μｍｏｌ）の溶液にギ酸アンモニウム（６１７．４８ｍｇ、９．７９ｍｍｏｌ）及びＰｄ／Ｃ（２００ｍｇ、１０％の純度）を添加した。混合物を７０℃で１６時間撹拌した。混合物をＭｅＯＨ（３０ｍＬ）で希釈し、濾過してＰｄ／Ｃを除去した。濾液を真空下で濃縮して中間体Ｄ（３００ｍｇ、粗製）を黄色の油として得、これをさらなる精製をせずに次のステップに直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｎａ］$^+$＝３３１．２；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ７．２９－７．２８（ｍ，１Ｈ），６．５９－６．５８（ｍ，１Ｈ），６．５４－６．４８（ｍ，１Ｈ），４．１９（ｂｒ ｄ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，２Ｈ），３．９２－３．８４（ｍ，１Ｈ），３．７２（ｓ，３Ｈ），２．７８－２．７６（ｍ，２Ｈ），１．９８（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１２．０ Ｈｚ，２Ｈ），１．７８－１．６８（ｍ，２Ｈ），１．４１（ｓ，９Ｈ）。

【０２７６】

ステップ３：１－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボン酸（中間体Ｅ）の調製

【化２０３】



Ｅ

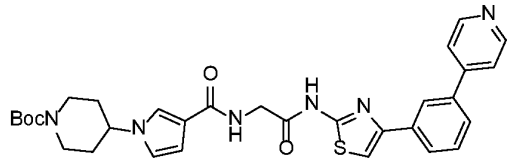
ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の中間体Ｄ（３００ｍｇ、９７２．８５μｍｏｌ）の溶液に水（１０ｍＬ）及びＮａＯＨ（３８．９１ｍｇ、９７２．８５μｍｏｌ）を添加した。混合物を３０℃で３時間撹拌した。混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×３）で抽出した。有機層を廃棄し、水層をＨＣｌ（２Ｍ）で処理してｐＨを６～７に調整し、次いでＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×５）で抽出した。組み合わせた有機層を水（５ｍＬ×３）及びブライン（５ｍＬ×２）で洗浄し、次いでNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、

真空下で濃縮して中間体Ｅ（１４０ｍｇ、４７５．６３μｍｏｌ、４８．８９％の収率）を黄色の油として得、これをさらなる精製をせずに次のステップに直接使用した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ$_{3}$） δ ７．３６ （ｂｒ ｓ， １Ｈ）， ６．５８ （ｂｒ ｄ， Ｊ ＝ １７．２ Ｈｚ， ２Ｈ）， ４．２１ （ｂｒ ｓ， ２Ｈ）， ３．９２－３．８６ （ｍ， １Ｈ）， ２．７８－２．７３ （ｍ， ２Ｈ）， １．９８ （ｂｒ ｄ， Ｊ ＝ １１．４ Ｈｚ， ２Ｈ）， １．８１－１．６５ （ｍ， ２Ｈ）， １．４１ （ｓ， ９Ｈ）。

【０２７７】

ステップ４：ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（（２－オキソ－２－（（４－（３－（ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）エチル）カルバモイル）－１Ｈ－ピロール－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（中間体Ｇ）の調製

【化２０４】



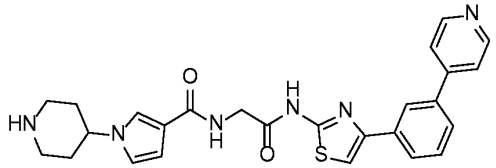
Ｇ

ＤＭＦ（２ｍＬ）中の中間体Ｅ（２０ｍｇ、６７．９５μｍｏｌ）の溶液にＨＡＴＵ（３２．２９ｍｇ、８４．９３μｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（２１．９５ｍｇ、１６９．８７μｍｏｌ）を添加した。次いで２－アミノ－Ｎ－［４－［３－（４－ピリジル）フェニル］チアゾール－２－イル］アセトアミド（実施例４における方法に従って調製した）（１９．６４ｍｇ、５６．６２μｍｏｌ、ＨＣｌ塩）を添加した。混合物を３０℃で２時間撹拌した。混合物を水（３０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層を水（５ｍＬ×３）及びブライン（５ｍＬ×２）で洗浄し、次いでＮａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して中間体Ｇ（３０ｍｇ、粗製）を黄色の油として得、これを次のステップに直接使用した。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ＝ ５８７．２。

【０２７８】

ステップ５：Ｎ－（２－オキソ－２－（（４－（３－（ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）エチル）－１－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物３９）の調製

【化２０５】



化合物39

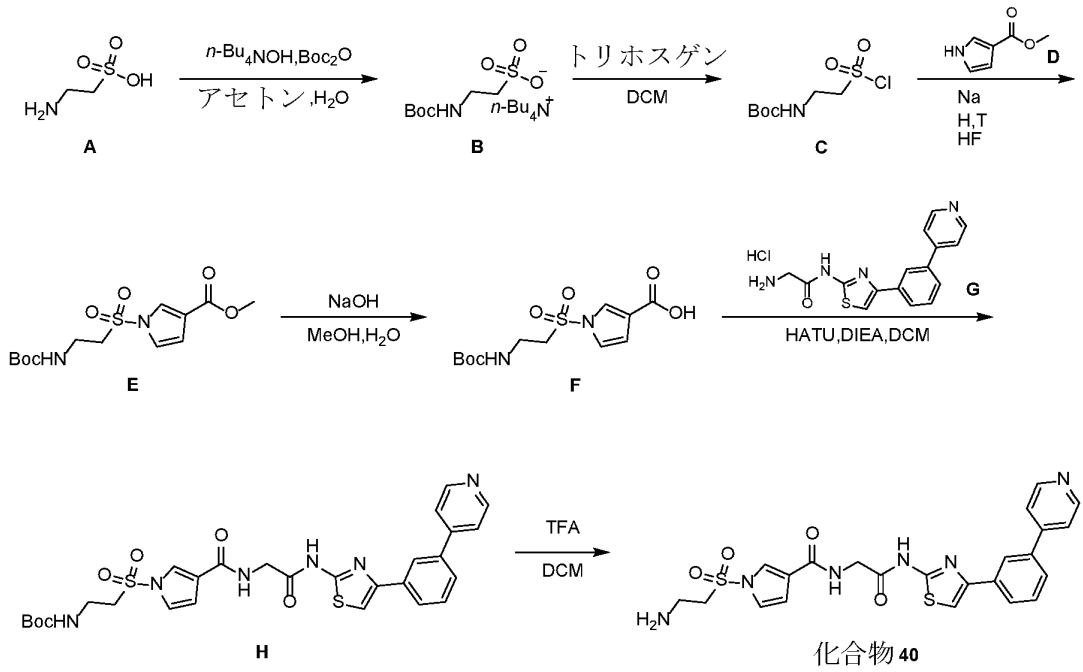
ＤＣＭ（３ｍＬ）及びＴＦＡ（０．５ｍＬ）中の中間体Ｇ（２５ｍｇ、４２．６１μｍｏｌ）の混合物を３０℃で２時間撹拌した。混合物をＤＣＭ（３０ｍＬ）で希釈し、減圧下で濃縮した。この操作を３回繰り返した。残渣を分取ＨＰＬＣ（移動相：［水（０．１％ＴＦＡ）－アセトニトリル］；Ｂ％：５％～３５％、９分）によって精製し、凍結乾燥させて化合物３９（１５．２８ｍｇ、２５．４４μｍｏｌ、５９．７０％の収率、ＴＦＡ塩）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ＝ ４８７．２；^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ １２．３９ （ｓ， １Ｈ）， ８．８２ （ｄ， Ｊ ＝ ６．４ Ｈｚ， ２Ｈ）， ８．７３ （ｂｒ ｄ， Ｊ ＝ １０．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．４６ （ｂｒ ｄ， Ｊ ＝ １０．０ Ｈｚ， １Ｈ

），８．３８（ｓ，１Ｈ），８．２８－８．２５（ｍ，１Ｈ），８．０７（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），７．８８－７．８３（ｍ，２Ｈ），７．６６－７．６３（ｍ，１Ｈ），７．４２－７．４１（ｍ，１Ｈ），６．８７－６．８６（ｍ，１Ｈ），６．５５－６．５４（ｍ，１Ｈ），４．３５－４．２３（ｍ，１Ｈ），４．１２（ｂｒｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．４３（ｂｒｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，２Ｈ），３．１３－２．９９（ｍ，２Ｈ），２．１８（ｂｒｄ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，２Ｈ），２．０７－１．９１（ｍ，２Ｈ）。

【０２７９】

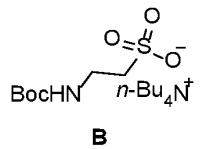
実施例３９．１－（（２－アミノエチル）スルホニル）－Ｎ－（２－オキソ－２－（（４－（３－（ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）エチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物４０）の調製

【化２０６】



ステップ１：テトラブチルアンモニウム２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エタンスルホネート（中間体Ｂ）の調製

【化２０７】

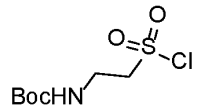


２－アミノエタンスルホン酸（１．２５ｇ、９．９９ｍｍｏｌ、１．２５ｍＬ）をH_2O（１０ｍＬ）に溶解し、次いでテトラブチルアンモニウム、水酸化物（６．４８ｇ、９．９９ｍｍｏｌ、８．１０ｍＬ、４０％の純度）を添加した。次いでアセトン（３０ｍＬ）中のBoc_2O（２．１８ｇ、９．９９ｍｍｏｌ、２．２９ｍＬ）を滴下して添加した。混合物を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮してアセトンを除去した。水層をＤＣＭ（２０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して中間体Ｂ（４ｇ、粗製）を無色の油として得た。

【０２８０】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル（２－（クロロスルホニル）エチル）カルバメート（中

間体Ｃ）の調製
【化２０８】

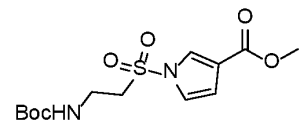


Ｃ

ＤＣＭ（１３ｍＬ）中の中間体Ｂ（１．８ｇ、３．８６ｍｍｏｌ）の溶液にトリホスゲン（４５７．７９ｍｇ、１．５４ｍｍｏｌ）及びＤＭＦ（２８．１９ｍｇ、３８５．６７μｍｏｌ、２９．６７μＬ）をN_2下、２０℃で一度に添加した。混合物を２０℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をＰＥ／ＥｔＯＡｃ（２：１、ｖ／ｖ、５ｍＬ）に溶解し、次いでカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油、石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝２：１）によって精製し、減圧下で濃縮して中間体Ｃ（５００ｍｇ、粗製）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ$_3$） δ ５．１１ （ｂｒ ｓ， １Ｈ）， ３．９２－３．９０ （ｍ， ２Ｈ）， ３．８０－３．７６ （ｍ， ２Ｈ）， １．４６ （ｓ， ９Ｈ）。

【０２８１】

ステップ３：メチル１－（（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）スルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキシレート（中間体Ｅ）の調製
【化２０９】

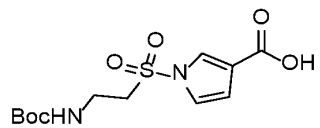


Ｅ

ＴＨＦ（２ｍＬ）中のメチル１Ｈ－ピロール－３－カルボキシレート（１００ｍｇ、７９９．２０μｍｏｌ）にＮａＨ（９５．８９ｍｇ、２．４０ｍｍｏｌ、６０％の純度）をN_2下、０℃で一度に添加した。混合物を０℃で３０分間撹拌し、次いで中間体Ｃ（２３３．７３ｍｇ、９５９．０４μｍｏｌ）をこの溶液に添加し、２０℃に加熱し、０．５時間撹拌した。反応混合物を２０ｍＬのNH_4Clを２０℃で添加することによってクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（３０Ｍｌ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。反応物を逆相（NH_3・H_2O）によって精製し、減圧下で濃縮してＭｅＣＮを除去し、３０ｍＬのＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して中間体Ｅ（１００ｍｇ、２８８．８３μｍｏｌ、３６．１４％の収率）を淡黄色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ＭＨｚ， ＣＤＣｌ$_3$） δ ７．７２－７．７１ （ｍ， １Ｈ）， ７．１０－７．０９ （ｍ， １Ｈ）， ６．７８－６．７７ （ｍ， １Ｈ）， ４．８６ （ｂｒ ｓ， １Ｈ）， ３．８５ （ｓ， ３Ｈ）， ３．５２ （ｂｒ ｓ， ４Ｈ）， １．４１ （ｓ， ９Ｈ）。

【０２８２】

ステップ４：１－（（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）スルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボン酸（中間体Ｆ）の調製
【化２１０】



Ｆ

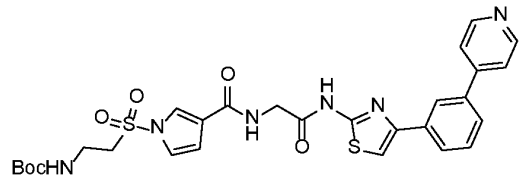
ＭｅＯＨ（０．２ｍＬ）及びＴＨＦ（０．１ｍＬ）中の中間体Ｅ（５０ｍｇ、１５０．

４３μｍｏｌ）の溶液にＮａＯＨ水溶液（２Ｍ、２２５．６５μＬ）を添加した。混合物を２５℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を２ＮのＨＣｌでｐＨ＝６～７まで酸性化し、次いで混合物を真空中で濃縮して中間体Ｆ（５０ｍｇ、粗製）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ－１００］$^{+}$＝２１８．２。

【０２８３】

ステップ５：ｔｅｒｔ－ブチル（２－（（３－（（２－オキソ－２－（（４－（３－（ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）エチル）カルバモイル）－１Ｈ－ピロール－１－イル）スルホニル）エチル）カルバメート（中間体Ｈ）の調製

【化２１１】



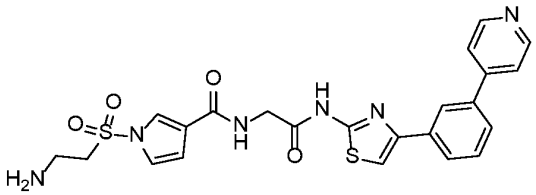
Ｈ

ＤＣＭ（０．６ｍＬ）中の中間体Ｆ（４９．２３ｍｇ、１５４．６５μｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（５８．８０ｍｇ、１５４．６５μｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（９９．９４ｍｇ、７７３．２６μｍｏｌ、１３４．６９μＬ）の溶液に２－アミノ－Ｎ－（４－（３－（ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アセトアミド（実施例４における方法に従って調製した）（４０ｍｇ、１１５．３３μｍｏｌ、ＨＣｌ塩）を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。次いで混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。粗生成物を逆相ＨＰＬＣ（０．１％NH_3・H_2O）によって精製した。溶液を真空中で濃縮してＭｅＣＮを除去し、次いで水層をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機相を真空中で濃縮して中間体Ｈ．（２０ｍｇ、２８．２９μｍｏｌ、２１．９５％の収率）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝６１１．２。

【０２８４】

ステップ６：１－（（２－アミノエチル）スルホニル）－Ｎ－（２－オキソ－２－（（４－（３－（ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）エチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物４０）の調製

【化２１２】



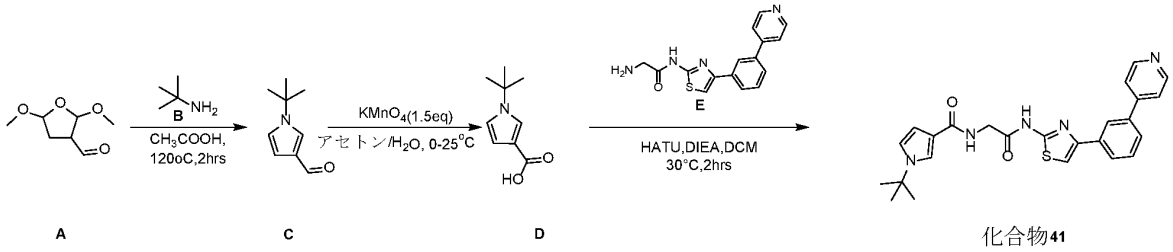
化合物**40**

ＴＦＡ（０．０５ｍＬ）及びＤＣＭ（０．５ｍＬ）中の中間体Ｈ（２０ｍｇ、３２．７５μｍｏｌ）の混合物をN_2雰囲気下、２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ（移動相：［水（０．１％ＴＦＡ）－アセトニトリル］；Ｂ％：５％～３５％）によって精製し、凍結乾燥させて化合物４０（６．７６ｍｇ、１３．２４μｍｏｌ、４０．４３％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５１１．１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ ８．８６－８．８４（ｍ，２Ｈ），８．４７（ｓ，１Ｈ），８．３７－８．３５（ｍ，２Ｈ），８．１８（ｄ，Ｊ＝８．３０ Ｈｚ，１Ｈ），７．９１－７．８７（ｍ，２Ｈ），７．６９－７．６５（ｍ，１Ｈ），７．６３（ｓ，１Ｈ），７．３６－７．３５（ｍ，１Ｈ），６．９０－６．８９（ｍ，１Ｈ），４．２８（ｓ，２Ｈ），３．９２－３．８８（ｍ，２Ｈ），３．３３－３．３０（ｍ，２Ｈ）。

【０２８５】

実施例４０．１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（２－オキソ－２－（（４－（３－（ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）エチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物４１）の調製

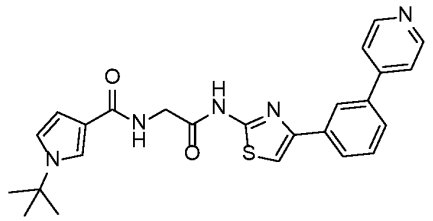
【化２１３】



A　　C　　D　　化合物41

ステップ１：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（２－オキソ－２－（（４－（３－（ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）エチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物４１）の調製

【化２１４】



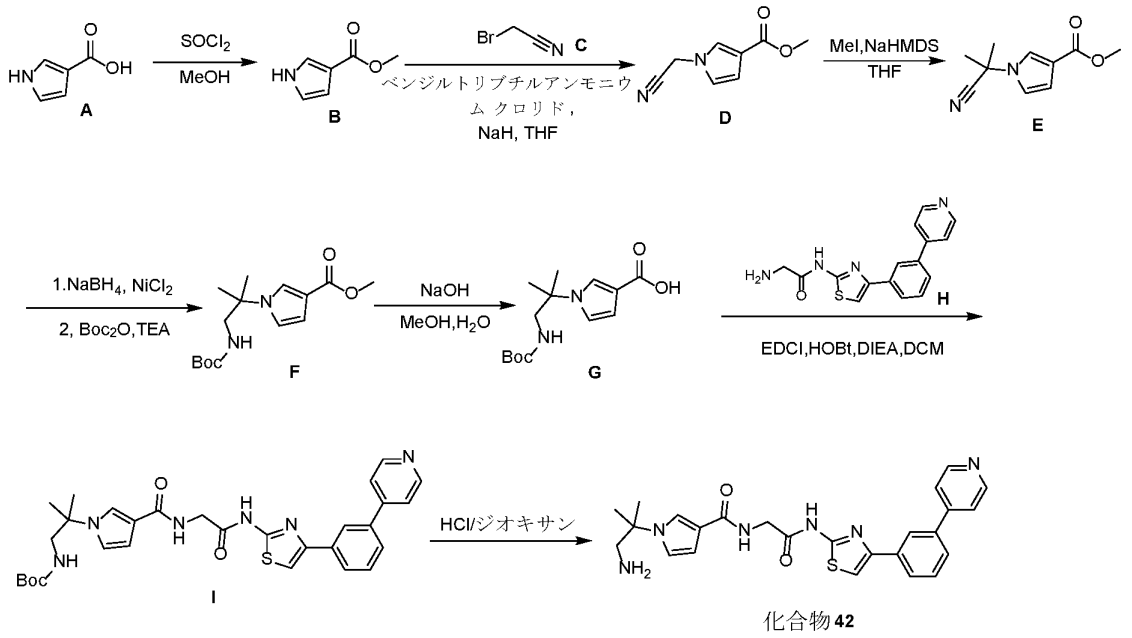
化合物41

ＤＣＭ（３ｍＬ）中の１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボン酸［実施例３４における方法に従って調製した］（３６．１６ｍｇ、２１６．２４μｍｏｌ）の溶液にＨＡＴＵ（８２．２２ｍｇ、２１６．２４μｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（５５．８９ｍｇ、４３２．４８μｍｏｌ、７５．３３μＬ）を添加した。次いで２－アミノ－Ｎ－［４－［３－（４－ピリジル）フェニル］チアゾール－２－イル］アセトアミド［実施例４における方法に従って調製した］（５０ｍｇ、１４４．１６μｍｏｌ、ＨＣｌ塩）を添加した。混合物を３０℃で２時間撹拌した。混合物をＤＣＭ（３０ｍＬ）で希釈し、水（５ｍＬ×３）及びブライン（５ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（移動相：［水（０．１％ＴＦＡ）－アセトニトリル］；Ｂ％：２５％～５５％）によって精製し、凍結乾燥させて化合物４１（２３．３２ｍｇ、４０．６６μｍｏｌ、２８．２０％の収率、ＴＦＡ塩）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４６０．３；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．３６（ｓ，１Ｈ），８．８５（ｂｒ ｄ，Ｊ＝６．６ Ｈｚ，２Ｈ），８．４０（ｓ，１Ｈ），８．２１－８．１６（ｍ，１Ｈ），８．１５－８．０６（ｍ，３Ｈ），７．９０－７．８３（ｍ，２Ｈ），７．６８－７．６２（ｍ，１Ｈ），７．５３（ｓ，１Ｈ），６．９８－６．９７（ｍ，１Ｈ），６．５０－６．４６（ｍ，１Ｈ），４．１１（ｄ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，２Ｈ），１．５０（ｓ，９Ｈ）。

【０２８６】

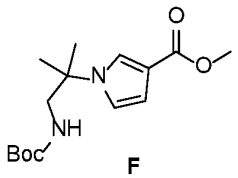
実施例４１．１－（１－アミノ－２－メチルプロパン－２－イル）－Ｎ－（２－オキソ－２－（（４－（３－（ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）エチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物４２）の調製

【化２１５】



ステップ１：メチル１－［２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－１，１－ジメチル－エチル］ピロール－３－カルボキシレート（中間体Ｆ）の調製

【化２１６】

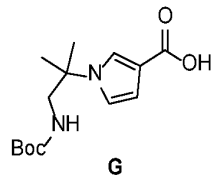


ＭｅＯＨ（５０ｍＬ）中のメチル１－（２－シアノプロパン－２－イル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキシレート［実施例３３における方法に従って調製した］（２ｇ、９．４７ｍｍｏｌ、１当量）及び$NiCl_2 \cdot 6H_2O$（５．６３ｇ、２３．６７ｍｍｏｌ）の溶液に$NaBH_4$（３．５８ｇ、９４．６９ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、１時間撹拌し、次いでＴＥＡ（２．８７ｇ、２８．４１ｍｍｏｌ、３．９５ｍＬ）及びBoc_2O（４．１３ｇ、１８．９４ｍｍｏｌ、４．３５ｍＬ）を反応混合物に添加し、２５℃でさらに２時間撹拌した。反応混合物をｐＨ＝５までＨＣｌ水溶液（２Ｍ）によって酸性化し、ＥｔＯＡｃ（１５０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝５０／１～５：１）によって精製し、真空中で濃縮して中間体Ｆ（１．９３ｇ、６．１９ｍｍｏｌ、６５．３４％の収率）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ－１００］$^+$＝１９７．３．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ ７．４４（ｓ，１Ｈ），６．７６（ｓ，１Ｈ），６．６２（ｓ，１Ｈ），４．３０（ｓ，１Ｈ），３．８０（ｓ，３Ｈ），３．４１（ｓ，２Ｈ），１．５３（ｓ，６Ｈ），１．４０（ｓ，９Ｈ）。

【０２８７】

ステップ２：１－［２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－１，１－ジメチル－エチル］ピロール－３－カルボン酸（中間体Ｇ）の調製

【化２１７】



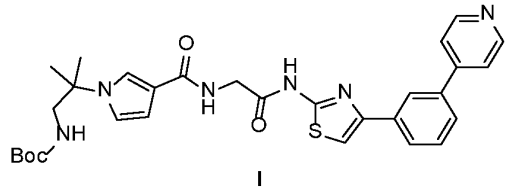
G

ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）中の中間体Ｆ（１．８７ｇ、６．３１ｍｍｏｌ）及びＮａＯＨ（２Ｍ、６．３１ｍＬ）の溶液を２５℃で２時間撹拌し、次いでＮａＯＨ（５０４．７５ｍｇ、１２．６２ｍｍｏｌ）の別のバッチを反応混合物に添加した。反応混合物を５５℃でさらに２時間撹拌した。反応混合物をＨＣｌ水溶液（２Ｍ）でｐｈ＝６に調整し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）によって抽出した。組み合わせた有機層をブライン（１５ｍＬ×３）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を逆相ＨＰＬＣ（ＦＡ条件）によって精製し、組み合わされた画分をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３）によって抽出した。組み合わせた有機層をブライン（２５５ｍＬ×３）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して中間体Ｇ（１．４７ｇ、５．２１ｍｍｏｌ、８２．５１％の収率）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋２３］$^+$＝３０５．０。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ ７．４９（ｓ，１Ｈ），６．８９（ｄ，Ｊ＝５．６ Ｈｚ，１Ｈ），６．５１（ｄ，Ｊ＝５．２ Ｈｚ，１Ｈ），３．３２（ｓ，２Ｈ），１．５２（ｓ，６Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ）。

【０２８８】

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－２－（３－（（２－オキソ－２－（（４－（３－（ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）エチル）カルバモイル）－１Ｈ－ピロール－１－イル）プロピル）カルバメート（中間体Ｉ）の調製

【化２１８】



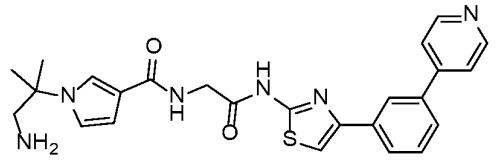
I

ＤＣＭ（２ｍＬ）中の中間体Ｇ（９７．６８ｍｇ、３４５．９９μｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（６６．３３ｍｇ、３４５．９９μｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（４６．７５ｍｇ、３４５．９９μｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（１８６．３２ｍｇ、１．４４ｍｍｏｌ、２５１．１０μＬ）の溶液に２－アミノ－Ｎ－［４－［３－（４－ピリジル）フェニル］チアゾール－２－イル］アセトアミド［実施例４における方法に従って調製した］（１００ｍｇ、２８８．３２μｍｏｌ、ＨＣｌ塩）を添加し、次いで混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮して残渣を得た。残渣をＭｅＯＨ（１０ｍＬ）にて２５℃で１５分間粉砕し、次いで濾過し、真空中で乾燥させて中間体Ｉ（７０ｍｇ、１１０．８４μｍｏｌ、３８．４４％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５７５．５。

【０２８９】

ステップ４：１－（１－アミノ－２－メチルプロパン－２－イル）－Ｎ－（２－オキソ－２－（（４－（３－（ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）エチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物４２）の調製

【化２１９】



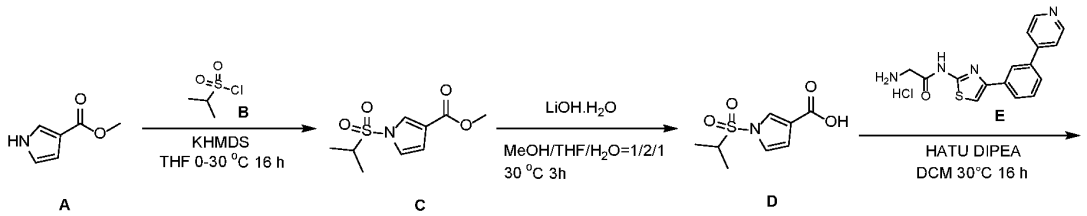
化合物42

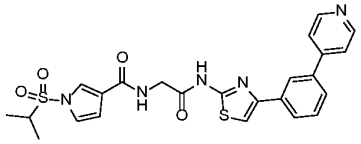
ＨＣｌ／ジオキサン（１ｍＬ）中の中間体Ｉ（６８ｍｇ、１１８．３２μｍｏｌ）の溶液を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮して残渣を得た。残渣を逆相ＨＰＬＣ（０．１％ＦＡ）によって精製し、画分を凍結乾燥させて化合物４２（２６．２３ｍｇ、４８．８７μｍｏｌ、４１．３０％の収率、ＦＡ塩）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４７５．０；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．６９－８．６８（ｍ，２Ｈ），８．３１－８．３０（ｍ，１Ｈ），８．２３－８．２０（ｍ，２Ｈ），８．０３－８．００（ｍ，１Ｈ），７．８３－７．７６（ｍ，４Ｈ），７．６２－７．５８（ｍ，１Ｈ），７．５０（ｓ，１Ｈ），６．９４（ｓ，１Ｈ），６．５１（ｓ，１Ｈ），４．１０（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．８３（ｓ，２Ｈ），１．４６（ｓ，６Ｈ）。

【０２９０】

実施例４２．１－イソプロピルスルホニル－Ｎ－［２－オキソ－２－［［４－［３－（４－ピリジル）フェニル］チアゾール－２－イル］アミノ］エチル］ピロール－３－カルボキサミド（化合物４３）の調製

【化２２０】

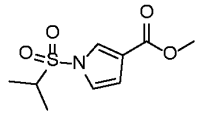




化合物43

ステップ１：メチル１－イソプロピルスルホニルピロール－３－カルボキシレート（中間体Ｃ）の調製

【化２２１】



C

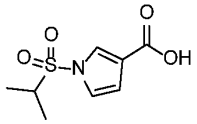
ＴＨＦ（２０ｍＬ）中のメチル１Ｈ－ピロール－３－カルボキシレート（５００ｍｇ、４．００ｍｍｏｌ）の溶液にＫＨＭＤＳ（１Ｍ、７．９９ｍＬ）をN_2下、０℃で徐々に添加した。反応混合物をN_2下、０℃で３０分間撹拌した。次いで反応混合物にプロパン－２－スルホニルクロリド（６８３．８２ｍｇ、４．８０ｍｍｏｌ、５３４．２３μＬ）

をＮ$_2$下、０℃で徐々に添加した。反応混合物を３０℃に温め、Ｎ$_2$下、３０℃で１６時間撹拌した。反応混合物をＨ$_2$Ｏ（１００ｍＬ）に徐々に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を逆相カラム（ＦＡ条件）によって精製し、凍結乾燥させて中間体Ｃ（４９０ｍｇ、２．１２ｍｍｏｌ、５３％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２３２．０；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ７．７０－７．６９（ｍ，１Ｈ），７．０７－７．０６（ｍ，１Ｈ），６．７５－６．７４（ｍ，１Ｈ），３．８５（ｓ，３Ｈ），３．４９－３．３９（ｍ，１Ｈ），１．３６（ｄ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，６Ｈ）。

【０２９１】

ステップ２：１－イソプロピルスルホニルピロール－３－カルボン酸（中間体Ｄ）の調製

【化２２２】



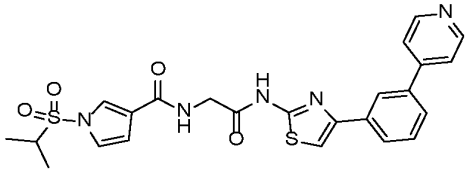
Ｄ

ＴＨＦ（１０ｍＬ）及びＭｅＯＨ（５ｍＬ）中の中間体Ｃ（４９０ｍｇ、２．１２ｍｍｏｌ）の混合物にＨ$_2$Ｏ（５ｍＬ）中のＬｉＯＨ．Ｈ$_2$Ｏ（２６６．７３ｍｇ、６．３６ｍｍｏｌ）の溶液を２５℃で添加した。反応混合物を２５℃で３時間撹拌した。反応混合物をｐＨ＝４までＨＣｌ水溶液（１Ｍ）を添加することによってクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×４）で抽出した。組み合わせた有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を逆相カラム（ＦＡ条件）によって精製して中間体Ｄ（３６０ｍｇ、１．６６ｍｍｏｌ、７８％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２１８．０；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ７．８０－７．７９（ｍ，１Ｈ），７．１２－７．１１（ｍ，１Ｈ），６．８０－６．７９（ｍ，１Ｈ），３．５３－３．４２（ｍ，１Ｈ），１．３９（ｄ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，６Ｈ）。

【０２９２】

ステップ３：１－イソプロピルスルホニル－Ｎ－［２－オキソ－２－［［４－［３－（４－ピリジル）フェニル］チアゾール－２－イル］アミノ］エチル］ピロール－３－カルボキサミド（化合物４３）の調製

【化２２３】



化合物43

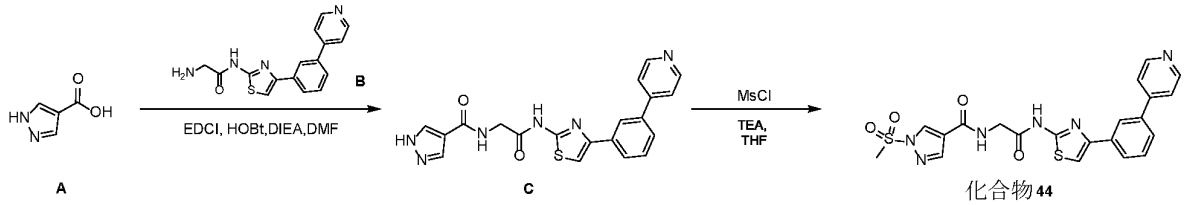
ＤＣＭ（１ｍＬ）中の中間体Ｄ（１７．００ｍｇ、７８．２７μｍｏｌ）の混合物にＤＩＰＥＡ（５０．５８ｍｇ、３９１．３４μｍｏｌ、６８．１６μＬ）、ＨＡＴＵ（４４．６４ｍｇ、１１７．４０μｍｏｌ）及び２－アミノ－Ｎ－［４－［３－（４－ピリジル）フェニル］チアゾール－２－イル］アセトアミド［実施例４における方法に従って調製した］（３０ｍｇ、７８．２７μｍｏｌ、２ＨＣｌ塩）を３０℃で添加した。反応混合物を３０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾過ケーキをＤＣＭ（５ｍＬ）及びＭｅＯＨ（２ｍＬ）で洗浄して化合物４３（８．５９ｍｇ、１５．８５μｍｏｌ、２０％の収率）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５１０．１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １２．４３（ｂｒ

ｓ，１Ｈ），８．７２－８．６９（ｍ，３Ｈ），８．３１（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８３－７．８２（ｍ，２Ｈ），７．７７－７．７６（ｍ，３Ｈ），７．６２－７．５８（ｍ，１Ｈ），７．３０－７．２７（ｍ，１Ｈ），６．８０－６．７９（ｍ，１Ｈ），４．１６（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．９１－３．８５（ｍ，１Ｈ），１．２４（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）。

【０２９３】

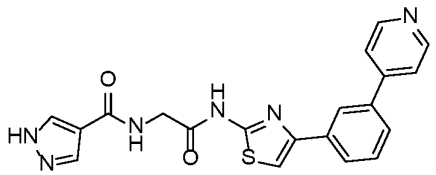
実施例４３．１－（メチルスルホニル）－Ｎ－（２－オキソ－２－（（４－（３－（ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）エチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（化合物４４）の調製

【化２２４】



ステップ１：Ｎ－（２－オキソ－２－（（４－（３－（ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）エチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（中間体Ｃ）の調製

【化２２５】



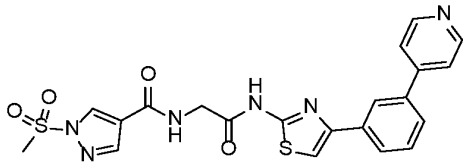
C

ＤＭＦ（３ｍＬ）中の１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸（６０ｍｇ、５３５．３０μｍｏｌ）、２－アミノ－Ｎ－［４－［３－（４－ピリジル）フェニル］チアゾール－２－イル］アセトアミド［実施例４における方法に従って調製した］（１６６．１４ｍｇ、４７９．０３μｍｏｌ、ＨＣｌ塩）及びＤＩＥＡ（３４５．９２ｍｇ、２．６８ｍｍｏｌ、４６６．２０μＬ）の混合物にＨＯＢｔ（８６．８０ｍｇ、６４２．３６μｍｏｌ）及びＥＤＣＩ（１２３．１４ｍｇ、６４２．３６μｍｏｌ）を添加し、次いで混合物をN_2雰囲気下、２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を水（５ｍＬ）に注ぎ、濾過し、濾過ケーキを空気中で乾燥させて粗生成物を得た。粗生成物をＭｅＯＨ（３ｍＬ）にて２５℃で３０分間粉砕し、濾過し、真空中で乾燥させて中間体Ｃ（１４０ｍｇ、３１８．４６μｍｏｌ、５９．４９％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４０５．０。

【０２９４】

ステップ２：１－（メチルスルホニル）－Ｎ－（２－オキソ－２－（（４－（３－（ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）エチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（化合物４４）の調製

【化２２６】



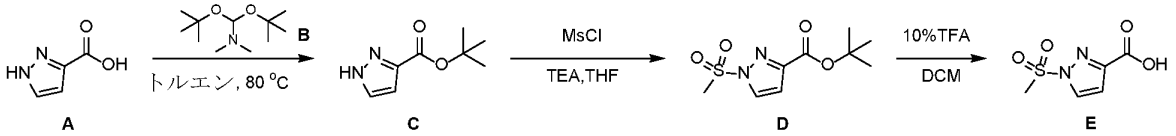
化合物**44**

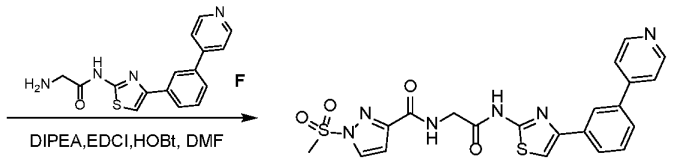
ＴＨＦ（２ｍＬ）中の中間体Ｃ（５０ｍｇ、１２３．６３μｍｏｌ）の溶液にＴＥＡ（１００．０８ｍｇ、９８９．０１μｍｏｌ、１３７．６６μＬ）を添加し、ＭｓＣｌ（４２．４８ｍｇ、３７０．８８μｍｏｌ、２８．７１μＬ）を滴下して添加した。混合物を２５℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を水３ｍＬで希釈し、いくらかの沈殿物が形成され、混合物を濾過して濾過ケーキを得、空気中で乾燥させて粗生成物を得た。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（移動相：[水（０．１％ＴＦＡ）－アセトニトリル；Ｂ％：１３％～３７％）によって精製し、凍結乾燥させて化合物４４（３５．１８ｍｇ、５７．２０μｍｏｌ、４６．２７％の収率、ＴＦＡ塩）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４８２．９；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．４７（ｓ，１Ｈ），８．９５－８．９２（ｍ，１Ｈ），８．８２－８．８１（ｍ，３Ｈ），８．３７（ｓ，１Ｈ），８．２９（ｓ，１Ｈ），８．０８－８．０５（ｍ，３Ｈ），７．８６－７．８４（ｄ，Ｊ＝８．８ Ｈｚ，２Ｈ），７．６６－７．６２（ｍ，１Ｈ），４．１９－４．１８（ｄ，Ｊ＝６ Ｈｚ，２Ｈ），３．６４（ｓ，３Ｈ）。

【０２９５】

実施例４４．１－（メチルスルホニル）－Ｎ－（２－オキソ－２－（（４－（３－（ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）エチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド（化合物４５）の調製

【化２２７】

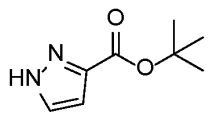




化合物**45**

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキシレート（中間体Ｃ）の調製

【化２２８】



C

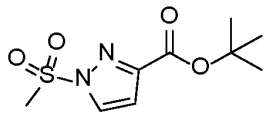
トルエン（１０ｍＬ）中の１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸（６００ｍｇ、５．３５ｍｍｏｌ）の溶液に１，１－ジ－ｔｅｒｔ－ブトキシ－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンアミン（

４．３５ｇ、２１．４１ｍｍｏｌ、５．１３ｍＬ）を８０℃で添加し、混合物を８０℃で２時間撹拌した。反応混合物を水（５０．０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（５０．０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機物を水及びブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾過物を乾燥するまで蒸発させた。残渣にＭＴＢＥ（１０ｍＬ）を添加し、１０分間撹拌し、次いで濾過し、真空中で乾燥させて中間体Ｃ（６００ｍｇ、３．４６ｍｍｏｌ、６４．６４％の収率）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｎａ］$^+$＝１９１．３；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １３．７７－１３．３４（ｍ，１Ｈ），７．８０－７．５７（ｍ，１Ｈ），６．７２－６．６４（ｍ，１Ｈ），１．５１（ｓ，９Ｈ）。

【０２９６】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキシレート（中間体Ｄ）の調製

【化２２９】



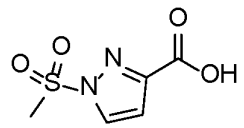
Ｄ

ＴＨＦ（３ｍＬ）中の中間体Ｃ（１５０ｍｇ、８９１．８３μｍｏｌ）の溶液にＴＥＡ（２７０．７３ｍｇ、２．６８ｍｍｏｌ、３７２．４０μＬ）をN_2下、０℃で添加し、混合物を０℃で１０分間撹拌した。次いでＭｓＣｌ（１３２．８１ｍｇ、１．１６ｍｍｏｌ、８９．７４μＬ）を添加し、混合物を３０℃で１時間撹拌した。反応混合物を低温NH_4Cl溶液（５０．０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機物を水及びブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して中間体Ｄ（２１０ｍｇ、粗製）を黄色の固体として得、これを次のステップのために直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ－５６］$^+$＝１９０．８．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－$ｄ_4$）δ ８．２４（ｄ，Ｊ＝２．８ Ｈｚ，１Ｈ），６．８８（ｄ，Ｊ＝２．４ Ｈｚ，１Ｈ），３．４９（ｓ，３Ｈ），１．６０（ｓ，９Ｈ）。

【０２９７】

ステップ３：１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸（中間体Ｅ）の調製

【化２３０】



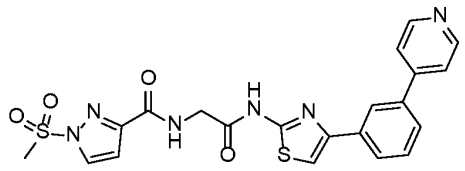
Ｅ

ＤＣＭ（３ｍＬ）中の中間体Ｄ（１００ｍｇ、４０６．０４μｍｏｌ）の混合物にＴＦＡ（４６２．９８ｍｇ、４．０６ｍｍｏｌ、３００．６３μＬ）を添加した。混合物を３０℃で１時間撹拌した。反応混合物を乾燥するまで蒸発させて中間体Ｅ（７５ｍｇ、粗製）を黄色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－$ｄ_4$）δ ８．２７（ｄ，Ｊ＝２．８ Ｈｚ，１Ｈ），６．９５（ｄ，Ｊ＝２．８ Ｈｚ，１Ｈ），３．５１（ｓ，３Ｈ）。

【０２９８】

ステップ４：１－（メチルスルホニル）－Ｎ－（２－オキソ－２－（（４－（３－（ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）エチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド（化合物４５）の調製

【化２３１】



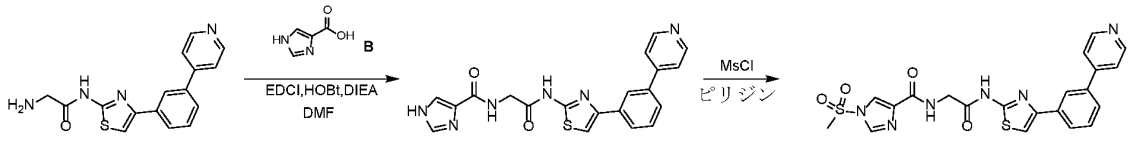
化合物45

ＤＭＦ（１ｍＬ）中の中間体Ｅ（７０ｍｇ、３６８．０８μｍｏｌ）及び２－アミノ－Ｎ－（４－（３－（ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アセトアミド［実施例４における方法に従って調製した］（１４０．４３ｍｇ、４０４．８９μｍｏｌ、ＨＣｌ塩）の混合物にＤＩＰＥＡ（１９０．２９ｍｇ、１．４７ｍｍｏｌ、２５６．４５μＬ）を添加した。混合物を３０℃で１５分間撹拌し、次いでＥＤＣＩ（１０５．８４ｍｇ、５５２．１２μｍｏｌ）及びＨＯＢｔ（７４．６０ｍｇ、５５２．１２μｍｏｌ）を添加し、３０℃で１時間撹拌した。反応混合物を水（３０．０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（３０．０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機物を水及びブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾過物を乾燥するまで蒸発させた。残渣を分取ＨＰＬＣ（移動相：［水（０．２２５％ＦＡ）－アセトニトリル］；Ｂ％：１０％～４０％）によって精製し、凍結乾燥させて化合物４５（４５ｍｇ、８５．１４μｍｏｌ、２３．１３％の収率、ＦＡ塩）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４８３．１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １２．４８（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．８５－８．８２（ｍ，１Ｈ），８．６８－８．６７（ｍ，２Ｈ），８．４１（ｄ，Ｊ＝２．８ Ｈｚ，１Ｈ），８．３０（ｓ，１Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｓ，１Ｈ），７．７７－７．７５（ｍ，３Ｈ），７．６１－７．５７（ｍ，１Ｈ），６．９６（ｄ，Ｊ＝２．８ Ｈｚ，１Ｈ），４．２０（ｄ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，２Ｈ），３．６８（ｓ，３Ｈ）。

【０２９９】

実施例４５．１－（メチルスルホニル）－Ｎ－（２－オキソ－２－（（４－（３－（ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）エチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボキサミド（化合物４６）の調製

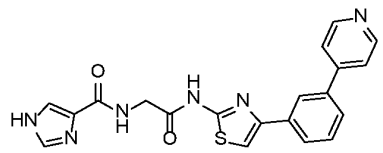
【化２３２】



A　　C　　化合物46

ステップ１：Ｎ－（２－オキソ－２－（（４－（３－（ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）エチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボキサミド（中間体Ｃ）の調製

【化２３３】



C

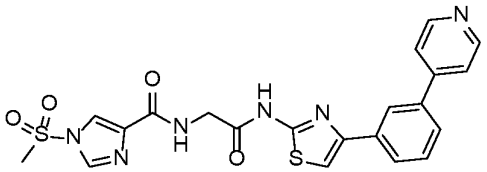
ＤＭＦ（４ｍＬ）中の２－アミノ－Ｎ－［４－［３－（４－ピリジル）フェニル］チアゾール－２－イル］アセトアミド［実施例４における方法に従って調製した］（２５０ｍ

ｇ、７２０．８１μｍｏｌ、ＨＣｌ塩）及び１Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸（１０５．０３ｍｇ、９３７．０５μｍｏｌ）の混合物にＤＩＥＡ（３７２．６３ｍｇ、２．８８ｍｍｏｌ、５０２．１９μＬ）、ＥＤＣＩ（２０７．２７ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ）及びＨＯＢｔ（１４６．０９ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を２５℃で４時間撹拌した。混合物を水（３０ｍＬ）に注ぎ、沈殿物を濾過によって収集した。沈殿物をＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中で粉砕し、５分間撹拌した。次いで沈殿物を濾過によって収集し、ＭＴＢＥ（２ｍＬ）で洗浄し、真空中で乾燥させて中間体Ｃ（１８０ｍｇ、４１７．８６μｍｏｌ、５７．９７％の収率）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４０５．２。

【０３００】

ステップ２：１－（メチルスルホニル）－Ｎ－（２－オキソ－２－（（４－（３－（ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）エチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボキサミド（化合物４６）の調製

【化２３４】



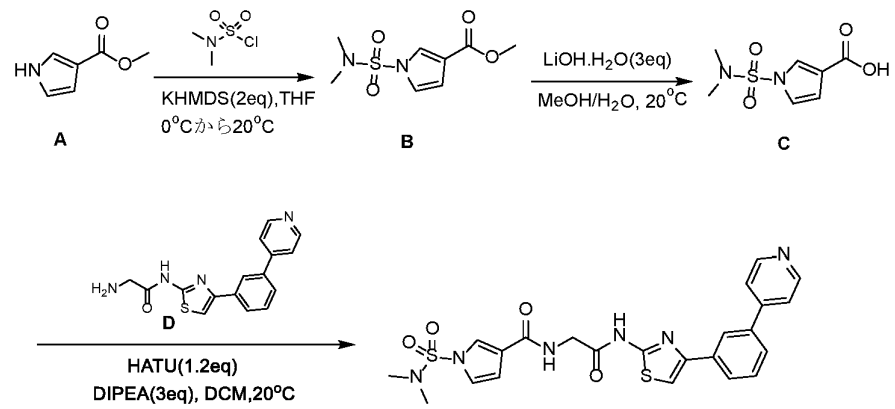
化合物 **46**

ピリジン（２ｍＬ）中の中間体Ｃ（１００ｍｇ、２４７．２５μｍｏｌ）の混合物にＭｓＣｌ（１．４２ｇ、１２．３６ｍｍｏｌ、９５６．８６μＬ）を２５℃で徐々に添加し、次いで混合物を２５℃で０．５時間撹拌した。混合物を水（５０ｍＬ）に注ぎ、沈殿物を濾過によって収集した。沈殿物をＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中で粉砕し、５分間撹拌した。次いで沈殿物を濾過によって収集し、ＭＴＢＥ（３ｍＬ）で洗浄し、真空中で乾燥させて化合物４６（５６．３２ｍｇ、１１５．２０μｍｏｌ、４６．５９％の収率）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４８２．８；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １２．４４（ｓ，１Ｈ），８．７０－８．６８（ｍ，２Ｈ），８．５９－８．５６（ｍ，１Ｈ），８．３２－８．３０（ｍ，２Ｈ），８．１５（ｄ，Ｊ＝１．２ Ｈｚ，１Ｈ），８．０２－８．００（ｍ，１Ｈ），７．８３（ｓ，１Ｈ），７．８０－７．７６（ｍ，３Ｈ），７．６２－７．５８（ｍ，１Ｈ），４．１５（ｄ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，２Ｈ），３．７７（ｓ，３Ｈ）。

【０３０１】

実施例４６．１－（Ｎ，Ｎ－ジメチルスルファモイル）－Ｎ－（２－オキソ－２－（（４－（３－（ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）エチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物４７）の調製

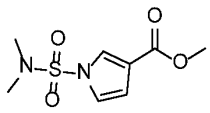
【化２３５】



化合物47

ステップ１：メチル１－（Ｎ，Ｎ－ジメチルスルファモイル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキシレート（中間体Ｂ）の調製

【化２３６】



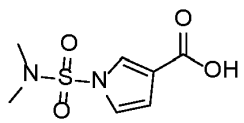
B

ＴＨＦ（３ｍＬ）中のメチル１Ｈ－ピロール－３－カルボキシレート（１００ｍｇ、７９９．２０μｍｏｌ）の溶液にＫＨＭＤＳ（１Ｍ、１．６０ｍＬ）を０℃で添加した。混合物をN_2下、０℃で３０分間撹拌した。Ｎ，Ｎ－ジメチルスルファモイルクロリド（１３７．７１ｍｇ、９５９．０４μｍｏｌ、１０２．７７μＬ）を０℃で添加し、混合物をN_2下、２０℃で１６時間撹拌した。反応物を、水（１０ｍＬ）を添加することによってクエンチし、得られた混合物をＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機相を水（１０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝２／１）によって精製して中間体Ｂ（６０ｍｇ、２５８．３４μｍｏｌ、３２．３２％の収率）を無色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２３３．２；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ７．７０（ｄｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１．６Ｈｚ，１Ｈ）７．０７（ｄｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．７３（ｄｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，１．６Ｈｚ，１Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ），２．８６（ｓ，６Ｈ）。

【０３０２】

ステップ２：１－（Ｎ，Ｎ－ジメチルスルファモイル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボン酸（中間体Ｃ）の調製

【化２３７】



C

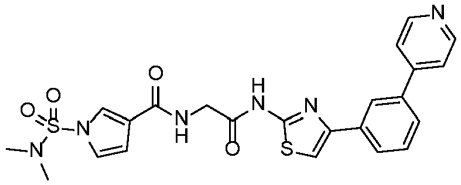
ＭｅＯＨ（２ｍＬ）及びH_2O（２ｍＬ）中の中間体Ｂ（５０ｍｇ、２１５．２８μｍｏｌ）の溶液に$LiOH.H_2O$（１８．０７ｍｇ、４３０．５６μｍｏｌ）を添加した。混合物を２０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を１ＮのＨＣｌ溶液でｐＨを４に調整し、得られた混合物をＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機相を水

（５ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して中間体Ｃ（３５ｍｇ、１６０．３８μｍｏｌ、７４．５０％の収率）を黄色の固体として得た。生成物をさらなる精製をせずに次のステップのために使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２１９．２；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ７．６９（ｍ，１Ｈ） ７．００（ｄｄ，Ｊ＝３．２ Ｈｚ，１．６ Ｈｚ，１Ｈ），６．６８（ｄｄ，Ｊ＝３．２ Ｈｚ，１．６ Ｈｚ，１Ｈ），２．７９（ｓ，６Ｈ）。

【０３０３】

ステップ３：１－（Ｎ，Ｎ－ジメチルスルファモイル）－Ｎ－（２－オキソ－２－（（４－（３－（ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）エチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物４７）の調製

【化２３８】



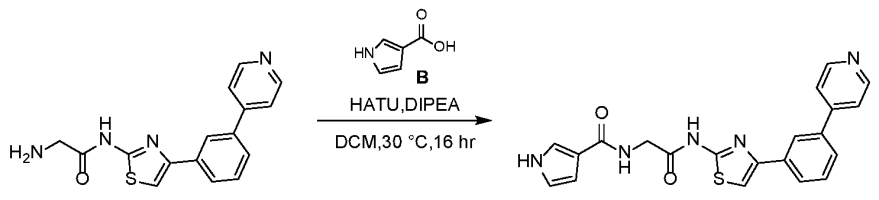
化合物47

ＤＣＭ（３ｍＬ）中の中間体Ｃ（３０ｍｇ、１３７．４７μｍｏｌ）の溶液にＤＩＰＥＡ（５３．３０ｍｇ、４１２．４１μｍｏｌ、７１．８３μＬ）及びＨＡＴＵ（６２．７２ｍｇ、１６４．９６μｍｏｌ）を添加した。混合物を２０℃で１０分間撹拌した。２－アミノ－Ｎ－［４－［３－（４－ピリジル）フェニル］チアゾール－２－イル］アセトアミド［実施例４における方法に従って調製した］（４７．６８ｍｇ、１３７．４７μｍｏｌ、ＨＣｌ塩）を添加し、混合物を２０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾過ケーキをＤＣＭ（１０ｍＬ）で洗浄し、真空中で乾燥させて化合物４７（４４．５５ｍｇ、８５．８４μｍｏｌ、６２．４４％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５１１．２；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １２．４４（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．７２－８．６４（ｍ，３Ｈ），８．３１（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝ ８．０． Ｈｚ，１Ｈ），７．８６－７．８０（ｍ，２Ｈ），７．７９－７．７４（ｍ，３Ｈ），７．６５－７．５６（ｍ，１Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝ ３．２ Ｈｚ，２．０ Ｈｚ，１Ｈ），６．７６（ｄ，Ｊ＝ ３．２ Ｈｚ，２．０ Ｈｚ，１Ｈ），４．１６（ｍ，２Ｈ），２．８１（ｓ，６Ｈ）。

【０３０４】

実施例４７．Ｎ－（２－オキソ－２－（（４－（３－（ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）エチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物４８）の調製

【化２３９】



A 化合物48

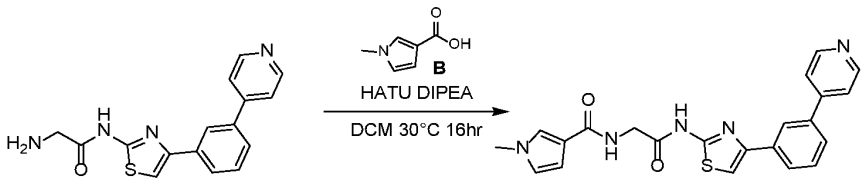
ＤＣＭ（２ｍＬ）中の１Ｈ－ピロール－３－カルボン酸（２０ｍｇ、１８０．０２μｍｏｌ）の混合物にＤＩＰＥＡ（１１６．３３ｍｇ、９００．１０μｍｏｌ、１５６．７８μＬ）、ＨＡＴＵ（１０２．６７ｍｇ、２７０．０３μｍｏｌ）及び２－アミノ－Ｎ－（４－（３－（ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アセトアミド［実

施例４における方法に従って調製した］（６９．００ｍｇ、１８０．０２μｍｏｌ、２ＨＣｌ塩）を３０℃で添加した。反応混合物を３０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾過ケーキをＤＣＭ（１０ｍＬ）及びＭｅＯＨ（３ｍＬ）で洗浄して茶色の固体を得、これを分取ＨＰＬＣ（移動相：［水（１０ｍＭのNH_4HCO_3）－アセトニトリル］；Ｂ％：２３％～５３％）によってさらに精製して化合物４８（２．０３ｍｇ、４．８９μｍｏｌ、２．７２％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４０４．０；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．３０（ｂｒ ｓ，１Ｈ），１１．１８（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．６９－８．６７（ｍ，２Ｈ），８．３１（ｓ，１Ｈ），８．１８－８．１７（ｍ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．８１（ｓ，１Ｈ），７．７７－７．７５（ｍ，３Ｈ），７．６２－７．５８（ｍ，１Ｈ），７．３６－７．３５（ｍ，１Ｈ），６．７９－６．７７（ｍ，１Ｈ），６．５１－６．５０（ｍ，１Ｈ），４．１１（ｄ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，２Ｈ）。

【０３０５】

実施例４８．１－メチル－Ｎ－（２－オキソ－２－（（４－（３－（ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）エチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物４９）の調製

【化２４０】



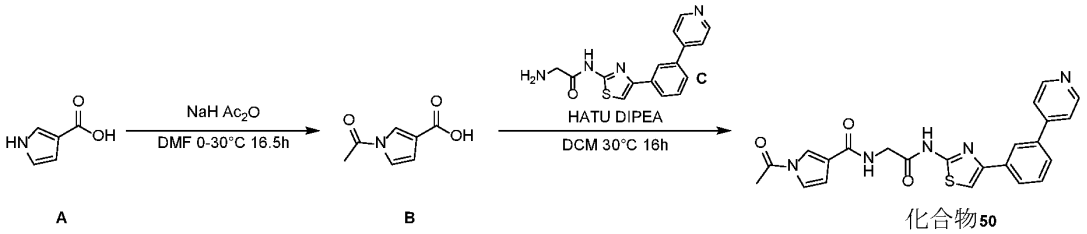
A　　化合物49

ＤＣＭ（１ｍＬ）中の１－メチル－１Ｈ－ピロール－３－カルボン酸（１０．８２ｍｇ、８６．５０μｍｏｌ）の混合物にＤＩＰＥＡ（５５．８９ｍｇ、４３２．４８μｍｏｌ、７５．３３μＬ）、ＨＡＴＵ（４９．３３ｍｇ、１２９．７５μｍｏｌ）及び２－アミノ－Ｎ－（４－（３－（ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アセトアミド［実施例４における方法に従って調製した］（３０ｍｇ、８６．５０μｍｏｌ、ＨＣｌ塩）を３０℃で添加した。反応混合物を３０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾過ケーキをＤＣＭ（５ｍＬ）及びＭｅＯＨ（２ｍＬ）で洗浄して黄色の固体を得た。黄色の固体を分取ＨＰＬＣ（移動相：［水（１０ｍＭのNH_4HCO_3）－アセトニトリル］；Ｂ％：２３％～５６％、１１分）によって精製して黄色の固体を得た。黄色の固体を分取ＨＰＬＣ（移動相：［水（０．２２５％ＦＡ）－アセトニトリル］；Ｂ％：２０％～５０％）によってさらに精製して化合物４９（９．２ｍｇ、１９．４４μｍｏｌ、２２．４７％の収率、ＦＡ塩）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４１８．０；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．３３（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．６８（ｄ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，２Ｈ），８．３０（ｓ，１Ｈ），８．１８－８．１６（ｍ，１Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．８１（ｓ，１Ｈ），７．７６－７．７４（ｍ，３Ｈ），７．６１－７．５７（ｍ，１Ｈ），７．２８（ｓ，１Ｈ），６．７３－６．７１（ｍ，１Ｈ），６．４７－６．４６（ｍ，１Ｈ），４．０９（ｄ，Ｊ＝５．６ Ｈｚ，２Ｈ），３．６４（ｓ，３Ｈ）。

【０３０６】

実施例４９．１－アセチル－Ｎ－（２－オキソ－２－（（４－（３－（ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）エチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物５０）の調製

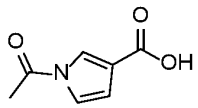
【化２４１】



A　　B　　化合物50

ステップ１：１－アセチル－１Ｈ－ピロール－３－カルボン酸（中間体Ｂ）の調製

【化２４２】



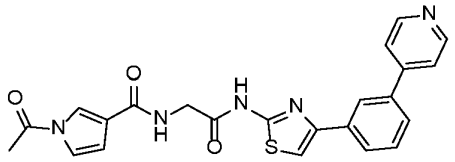
B

ＤＭＦ（２ｍＬ）中の１Ｈ－ピロール－３－カルボン酸（５０ｍｇ、４５０．０５μｍｏｌ）の溶液にＮａＨをN_2下、０℃で添加した。反応混合物を０℃で３０分間撹拌した。反応混合物にAc_2O（５０．５４ｍｇ、４９５．０５μｍｏｌ、４６．３７μＬ）を０℃で滴下して添加した。反応混合物を３０℃に温め、３０℃で１６時間撹拌した。反応混合物をH_2O（２ｍＬ）に徐々に注いだ。混合物にＨＣｌ（２Ｍ）を添加し、ｐＨ＝２に調整して赤色の溶液を得た。赤色の溶液を逆相カラム（ＦＡ条件）によって精製し、凍結乾燥させて中間体Ｂ（２５ｍｇ、１３５．６９μｍｏｌ、３０．１５％の収率）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１５４．０；^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ７．９１－７．９０（ｍ，１Ｈ），７．５０－７．４３（ｍ，１Ｈ），６．５６－６．５５（ｍ，１Ｈ），２．６０（ｓ，３Ｈ）。

【０３０７】

ステップ２：１－アセチル－Ｎ－（２－オキソ－２－（（４－（３－（ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）エチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物５０）の調製

【化２４３】



化合物50

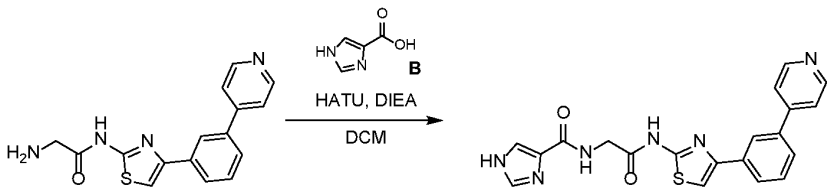
ＤＣＭ（１ｍＬ）中の中間体Ｂ（１５ｍｇ、９７．９５μｍｏｌ）の混合物にＤＩＰＥＡ（６３．３０ｍｇ、４８９．７６μｍｏｌ、８５．３１μＬ）、ＨＡＴＵ（５５．８７ｍｇ、１４６．９３μｍｏｌ）及び２－アミノ－Ｎ－（４－（３－（ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アセトアミド［実施例４における方法に従って調製した］（３３．９７ｍｇ、９７．９５μｍｏｌ、ＨＣｌ塩）を３０℃で添加した。反応混合物を３０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾過ケーキをＤＣＭ（５ｍＬ）及びＭｅＯＨ（２ｍＬ）で洗浄して黄色の固体を得た。黄色の固体を分取ＨＰＬＣ（移動相：［水（０．２２５％ＦＡ）－アセトニトリル］；Ｂ％：１２％～３６％）によって精製し、凍結乾燥させて化合物５０（７．５９ｍｇ、１５．４４μｍｏｌ、１５．７６％の収率、ＦＡ塩）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４４６．１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１２．２５（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．６９－８．６７（ｍ，２Ｈ），８．６４－８．６１（

ｍ，１Ｈ），８．４４（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．３１（ｓ，１Ｈ），８．０３－８．００（ｍ，２Ｈ），７．８２（ｓ，１Ｈ），７．７７－７．７６（ｍ，３Ｈ），７．６２－７．５８（ｍ，１Ｈ），７．４８－７．４６（ｍ，１Ｈ），６．７１－６．７０（ｍ，１Ｈ），４．１６（ｄ，Ｊ＝５．６ Ｈｚ，２Ｈ），２．６１（ｓ，３Ｈ）。

【０３０８】

実施例５０．Ｎ－（２－オキソ－２－（（４－（３－（ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）エチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボキサミド（化合物５１）の調製

【化２４４】



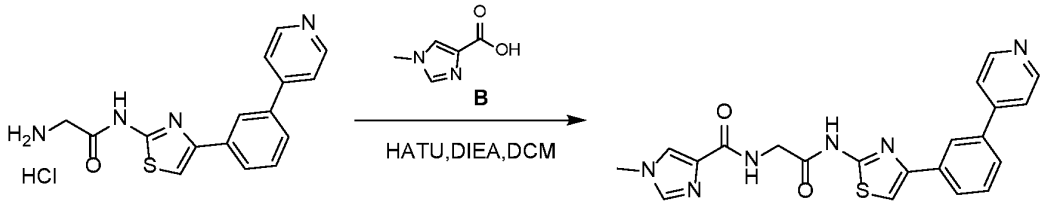
A　　化合物51

ＤＣＭ（１ｍＬ）中の１Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸（１５ｍｇ、１３３．８２μｍｏｌ）及び２－アミノ－Ｎ－［４－［３－（４－ピリジル）フェニル］チアゾール－２－イル］アセトアミド［実施例４における方法に従って調製した］（４６．４１ｍｇ、１３３．８２μｍｏｌ、ＨＣｌ塩）の混合物にＤＩＥＡ（５１．８９ｍｇ、４０１．４７μｍｏｌ、６９．９３μＬ）及びＨＡＴＵ（６１．０６ｍｇ、１６０．５９μｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を３０℃で１時間撹拌した。沈殿物を濾過によって収集した。固体をＭｅＯＨ（２ｍＬ）中でスラリー化し、５分間撹拌した。沈殿物を濾過によって収集した。次いで固体を分取ＨＰＬＣ（移動相：［水（０．１％ＴＦＡ）－アセトニトリル］；Ｂ％：１％～３０％）によって精製し、凍結乾燥させて化合物５１（５．４４ｍｇ、１３．４５μｍｏｌ、１０．０５％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４０５．２；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １２．５０（ｓ，１Ｈ），８．８７－８．８２（ｍ，３Ｈ），８．５５（ｓ，１Ｈ），８．４０－８．３８（ｍ，１Ｈ），８．１０－７．８５（ｍ，７Ｈ），７．６７－７．６３（ｍ，１Ｈ），４．２３（ｄ，Ｊ＝５．６ Ｈｚ，２Ｈ）。

【０３０９】

実施例５１．１－メチル－Ｎ－（２－オキソ－２－（（４－（３－（ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）エチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボキサミド（化合物５２）の調製

【化２４５】



A　　化合物52

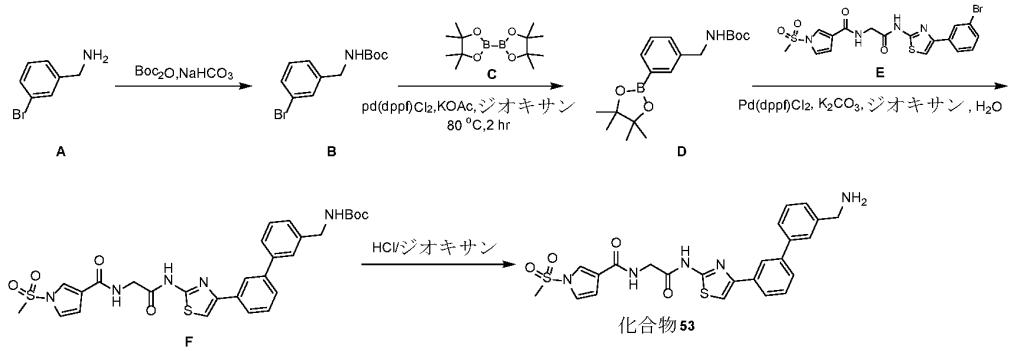
ＤＣＭ（０．５ｍＬ）中の１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸（２１．８２ｍｇ、１７２．９９μｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（６５．７８ｍｇ、１７２．９９μｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（９３．１６ｍｇ、７２０．８１μｍｏｌ、１２５．５５μＬ）の溶液に２－アミノ－Ｎ－（４－（３－（ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル

）アセトアミド［実施例４における方法に従って調製した］（５０ｍｇ、１４４．１６μｍｏｌ、ＨＣｌ塩）を添加し、混合物を３０℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をＭｅＯＨ（５．０ｍＬ）で粉砕し、濾過し、真空中で乾燥させて化合物５２（３２．７３ｍｇ、７７．９０μｍｏｌ、５４．０４％の収率）を灰色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４１９．２；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １２．３６（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．６８－８．６６（ｍ，２Ｈ），８．３０－８．２９（ｍ，１Ｈ），８．２１－８．１８（ｍ，１Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｓ，１Ｈ），７．７６－７．７４（ｍ，３Ｈ），７．６９－７．６６（ｍ，２Ｈ），７．６１－７．５７（ｍ，１Ｈ），４．１６（ｄ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，２Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ）。

【０３１０】

実施例５２．Ｎ－（２－（（４－（３’－（アミノメチル）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物５３）の調製

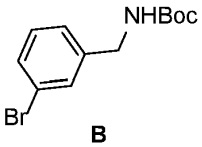
【化２４６】



A　B　C　D　E　F

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル３－ブロモベンジルカルバメート（中間体Ｂ）の調製

【化２４７】



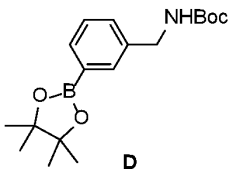
B

ＴＨＦ（２０ｍＬ）中の（３－ブロモフェニル）メタンアミン（３．７ｇ、１９．８９ｍｍｏｌ）の溶液に$NaHCO_3$（３．３４ｇ、３９．７７ｍｍｏｌ、１．５５ｍＬ）及びBoc_2O（４．７７ｇ、２１．８８ｍｍｏｌ、５．０３ｍＬ）を添加し、混合物を３０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過して濾液を得た。濾液を濃縮して中間体Ｂ（５．６ｇ、１６．６７ｍｍｏｌ、８３．８５％の収率）を白色の固体として得、次のステップのために直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ－５６］$^{+}$＝２３１．９。

【０３１１】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンジルカルバメート（中間体Ｄ）の調製

【化２４８】



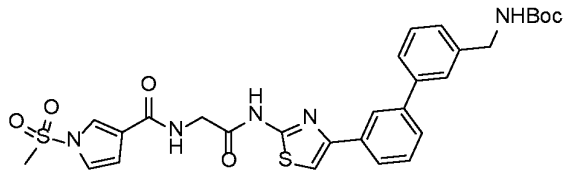
D

ジオキサン（６０ｍＬ）中の中間体Ｂ（５．６ｇ、１６．６７ｍｍｏｌ）及び４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（５．０８ｇ、２０．０１ｍｍｏｌ）の溶液にジクロロ１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンパラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン（１．３６ｇ、１．６７ｍｍｏｌ）及びＫＯＡｃ（４．９１ｇ、５０．０２ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を８０℃で２時間撹拌した。反応混合物を水（１００ｍＬ）に注ぎ、溶液をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（２００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝１：０～１０：１）によって精製し、真空中で濃縮して中間体Ｄ（５．５ｇ、１６．５１ｍｍｏｌ、９８．９８％の収率）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ ７．５８ （ｓ，１Ｈ），７．５３ （ｄ，Ｊ ＝ ６．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．３５－７．３２ （ｍ，３Ｈ），４．１３ （ｄ，Ｊ ＝ ６．０ Ｈｚ，２Ｈ），１．３９ （ｓ，９Ｈ），１．２９ （ｓ，１２Ｈ）。

【０３１２】

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル（（３’－（２－（２－（１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド）アセトアミド）チアゾール－４－イル）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メチル）カルバメート（中間体Ｆ）の調製

【化２４９】



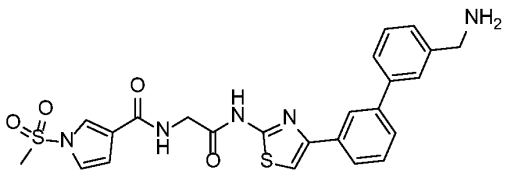
F

ジオキサン（５ｍＬ）及びH_2O（０．５ｍＬ）中のＮ－［２－［［４－（３－ブロモフェニル）チアゾール－２－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－１－メチルスルホニル－ピロール－３－カルボキサミド（実施例１における方法に従って調製した）（５００ｍｇ、１．０３ｍｍｏｌ）及び中間体Ｄ（４１３．６４ｍｇ、１．２４ｍｍｏｌ）の溶液に$Pd(dppf)Cl_2$（７５．６９ｍｇ、１０３．４４μｍｏｌ）及びK_2CO_3（４２８．８９ｍｇ、３．１０ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を８０℃で２時間撹拌した。反応混合物を濃縮して残渣を得た。粗生成物を逆相ＨＰＬＣ（０．１％ＦＡ条件）によって精製し、凍結乾燥させて中間体Ｆ（６００ｍｇ、粗製）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝ ６１０．２。

【０３１３】

ステップ４：Ｎ－（２－（（４－（３’－（アミノメチル）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物５３）の調製

【化２５０】



化合物53

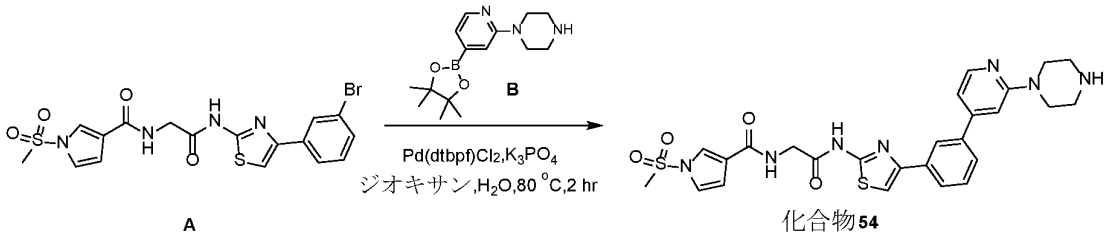
ＨＣｌ／ジオキサン（５ｍＬ）中の中間体Ｆ（４００ｍｇ、６５６．０４μｍｏｌ）の混合物を３０℃で２時間撹拌した。反応混合物を濃縮して残渣を得た。残渣をＭＴＢＥ（２ｍＬ）で粉砕し、次いで濾過して黄色の固体を得た。黄色の固体を２回の分取ＨＰＬＣ

（移動相：［水（０．０５％ＨＣｌ）－アセトニトリル］；Ｂ％：１８％～３８％）及び次いで（移動相：［水（０．２２５％ＦＡ）－アセトニトリル］；Ｂ％：１０％～４０％）によって精製し、溶液を凍結乾燥させて化合物５３（６８．４９ｍｇ、１３４．４０μｍｏｌ、５６．４５％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５１０．２；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ８．６９－８．６７（ｍ，１Ｈ），８．３３（ｓ，１Ｈ），８．２０（ｓ，１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８５－７．８３（ｍ，１Ｈ），７．７５（ｓ，２Ｈ），７．６４－７．６０（ｍ，２Ｈ），７．５５－７．５２（ｍ，１Ｈ），７．４９－７．４５（ｍ，１Ｈ），７．４０－７．３８（ｍ，１Ｈ），７．３２－７．３０（ｍ，１Ｈ），６．７８（ｄｄ，Ｊ＝１．６，３．２Ｈｚ，１Ｈ），４．１５（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．９２（ｓ，２Ｈ），３．５７（ｓ，３Ｈ）。

【０３１４】

実施例５３．１－（メチルスルホニル）－Ｎ－（２－オキソ－２－（（４－（３－（２－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）エチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物５４）の調製

【化２５１】



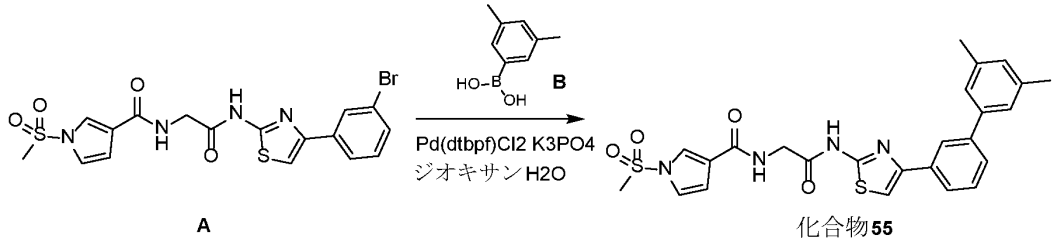
A　　化合物54

ジオキサン（０．５ｍＬ）及びＨ$_{2}$Ｏ（０．０５ｍＬ）中のＮ－［２－［［４－（３－ブロモフェニル）チアゾール－２－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－１－メチルスルホニル－ピロール－３－カルボキサミド（実施例１における方法に従って調製した）（５０ｍｇ、９６．２６μｍｏｌ）及び１－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２－ピリジル］ピペラジン（４１．７６ｍｇ、１４４．４０μｍｏｌ）の溶液にＫ$_{3}$ＰＯ$_{4}$（６１．３０ｍｇ、２８８．７９μｍｏｌ）及び［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（１２．５５ｍｇ、１９．２５μｍｏｌ）をＮ$_{2}$下で添加した。反応混合物を８０℃で２時間撹拌した。反応混合物を水（５ｍＬ）に注ぎ、溶液をＥｔＯＡｃ（５ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮して残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ（移動相：［水（０．２２５％ＦＡ）－アセトニトリル］；Ｂ％：１０％～３４％）によって精製して化合物５４（１８．８１ｍｇ、３３．２５μｍｏｌ、３４．５４％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５６６．２；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ８．７０（ｂｒ ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），８．６７－８．２６（ｍ，３Ｈ），８．２２－８．２０（ｍ，１Ｈ），７．８５（ｓ，１Ｈ），７．８１（ｓ，１Ｈ），７．７１（ｂｒ ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６２－７．５２（ｍ，１Ｈ），７．３２（ｄｄ，Ｊ＝２．４，３．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０８（ｓ，１Ｈ），６．９９（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），６．７８－６．７７（ｍ，１Ｈ），４．１５（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．５８（ｓ，７Ｈ），２．８８（ｂｒ ｓ，４Ｈ）。

【０３１５】

実施例５４．Ｎ－（２－（（４－（３’，５’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物５５）の調製

【化２５２】

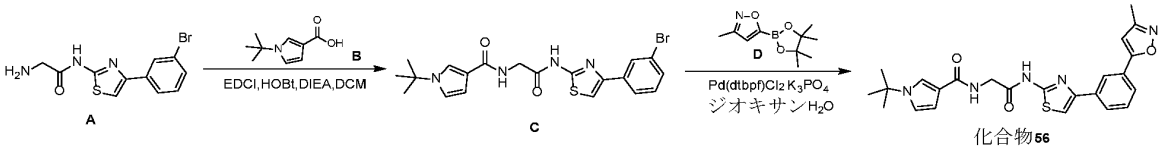


ジオキサン（０．８ｍＬ）及びH_2O（０．２ｍＬ）中のＮ－［２－［［４－（３－ブロモフェニル）チアゾール－２－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－１－メチルスルホニル－ピロール－３－カルボキサミド（実施例１における方法に従って調製した）（１００ｍｇ、２０６．８９μｍｏｌ）、（３，５－ジメチルフェニル）ボロン酸（６２．０６ｍｇ、４１３．７７μｍｏｌ）及びK_3PO_4（１３１．７４ｍｇ、６２０．６６μｍｏｌ）の溶液に［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（１３．４８ｍｇ、２０．６９μｍｏｌ）をN_2下、２５℃で添加した。反応混合物をN_2下、８０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を水（１０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×３）で抽出し、組み合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、次いで濃縮して茶色の固体を得た。茶色の固体をＤＭＳＯ（２ｍＬ）で溶解し、逆相ＨＰＬＣ（ＦＡ）によって精製し、次いで濃縮し、凍結乾燥させて化合物５５（５７．３１ｍｇ、１１０．３７μｍｏｌ、５３．３５％の収率）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５０９．１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．４０（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．６７－８．６６（ｍ，１Ｈ），８．１６（ｓ，１Ｈ），７．８７（ｄ，Ｊ＝７．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．８４－７．８３（ｍ，１Ｈ），７．７５（ｓ，１Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝７．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．５３－７．４６（ｍ，１Ｈ），７．３１（ｓ，３Ｈ），７．０２（ｓ，１Ｈ），６．７７－６．７６（ｍ，１Ｈ），４．１４（ｄ，Ｊ＝５．６ Ｈｚ，２Ｈ），３．５７（ｓ，３Ｈ），２．３５（ｓ，６Ｈ）。

【０３１６】

実施例５５．１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（２－（（４－（３－（３－メチルイソキサゾール－５－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物５６）の調製

【化２５３】



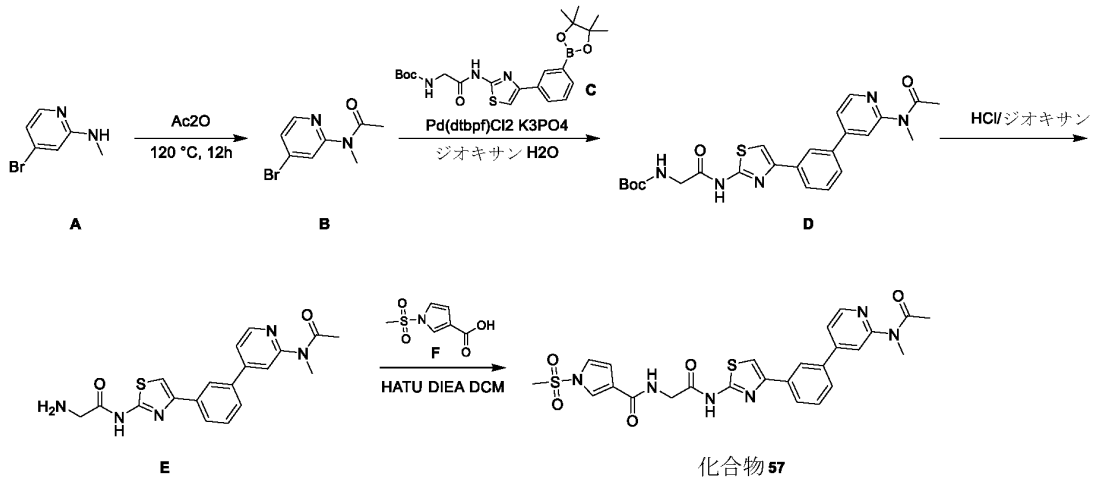
ジオキサン（１ｍＬ）及び水（０．２ｍＬ）中のＮ－［２－［［４－（３－ブロモフェニル）チアゾール－２－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－１－ｔｅｒｔ－ブチル－ピロール－３－カルボキサミド［実施例８における方法に従って調製した］（７０ｍｇ、１５１．７２μｍｏｌ）の溶液に３－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）イソキサゾール（３８．０６ｍｇ、１８２．０６μｍｏｌ）及びK_3PO_4（９６．６２ｍｇ、４５５．１６μｍｏｌ）及び［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（９．８９ｍｇ、１５．１７μｍｏｌ）をN_2雰囲気下で添加した。混合物を１００℃で２時間撹拌した。混合物を水（３ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×３）で抽出した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して残渣を得た。残渣を逆相ＨＰＬＣ（０．１％NH_3・H_2O）によって精製し、凍結乾燥させて化合物５６（２．５３ｍｇ、５

．４６μｍｏｌ、３．６０％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋＝４６４．３；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ １０．２９（ｓ，１Ｈ），８．２５（ｓ，１Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．５７－７．５５（ｍ，１Ｈ），７．４９－７．４７（ｍ，１Ｈ），７．２３（ｓ，１Ｈ），６．８６－６．８４（ｍ，１Ｈ），６．４７－６．４５（ｍ，３Ｈ），４．３７（ｄ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，２Ｈ），２．３８（ｓ，３Ｈ），１．５６（ｓ，９Ｈ）。

【０３１７】

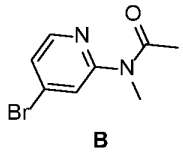
実施例５６．Ｎ－（２－（（４－（３－（２－（Ｎ－メチルアセトアミド）ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物５７）の調製

【化２５４】



ステップ１：Ｎ－（４－ブロモピリジン－２－イル）－Ｎ－メチルアセトアミド（中間体Ｂ）の調製

【化２５５】

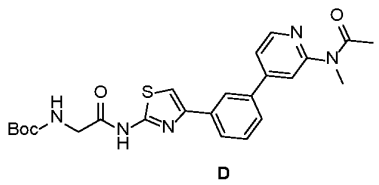


無水酢酸（３．２７ｇ、３２．０３ｍｍｏｌ、３ｍＬ）中の４－ブロモ－Ｎ－メチルピリジン－２－アミン（２００ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ）の混合物を１２０℃で４時間撹拌した。混合物を減圧中、５０℃で濃縮して中間体Ｂ（１８０ｍｇ、７８５．７７μｍｏｌ、７３．４８％の収率）を黄色の油として得た。油を、精製をせずに次のステップに用いた。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋＝２２９．１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ８．３３（ｄ，Ｊ＝５．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．９９（ｓ，１Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝５．４ Ｈｚ，１Ｈ），３．３５（ｓ，３Ｈ），２．１０（ｓ，３Ｈ）。

【０３１８】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル（２－（（４－（３－（２－（Ｎ－メチルアセトアミド）ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）カルバメート（中間体Ｄ）の調製

【化２５６】



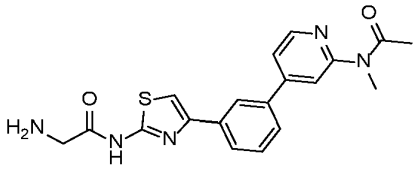
D

ジオキサン（１０ｍＬ）及びＨ$_2$Ｏ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２－オキソ－２－（（４－（３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）エチル）カルバメート［実施例５７における方法に従って調製した］（２００ｍｇ、４３５．３８μｍｏｌ）及び中間体Ｂ（１２９．６６ｍｇ、５６６．００μｍｏｌ）の混合物に［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（２８．３８ｍｇ、４３．５４μｍｏｌ）及びＫ$_3$ＰＯ$_4$（１８４．８４ｍｇ、８７０．７７μｍｏｌ）をＮ$_2$下、２５℃で一度に添加した。混合物をＮ$_2$下、７５℃で１２時間撹拌した。混合物を水（４０ｍＬ）に注ぎ、５分間撹拌した。水相をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機相をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して中間体Ｄ（１８０ｍｇ、３７３．７８μｍｏｌ、８５．８５％の収率）を黄色の油として得た。油を、精製をせずに次のステップのために直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４８２．０。

【０３１９】

ステップ３：２－アミノ－Ｎ－（４－（３－（２－（Ｎ－メチルアセトアミド）ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アセトアミド（中間体Ｅ）の調製

【化２５７】



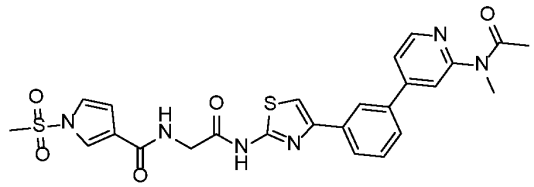
E

ＥＡ（５ｍＬ）中の中間体Ｄ（１８０ｍｇ、３７３．７８μｍｏｌ）の混合物にＨＣｌ／ＥｔＯＡｃ（４Ｍ、９３．４５μＬ）を２５℃で一度に添加した。混合物を２５℃で１時間撹拌した。混合物を濾過し、固体を真空中で乾燥させて中間体Ｅ（１００ｍｇ、２３９．２８μｍｏｌ、６４．０２％の収率、ＨＣｌ塩）を黒色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ８．５９（ｄ，Ｊ＝５．２ Ｈｚ，１Ｈ），８．３９－８．２８（ｍ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝３．２ Ｈｚ，２Ｈ），７．８２（ｄ，Ｊ＝７．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝４．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．６６－７．５７（ｍ，１Ｈ），３．９２（ｄ，Ｊ＝４．８ Ｈｚ，２Ｈ），３．３５（ｓ，３Ｈ），２．０９（ｓ，３Ｈ）。

【０３２０】

ステップ４：Ｎ－（２－（（４－（３－（２－（Ｎ－メチルアセトアミド）ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物５７）の調製

【化２５８】



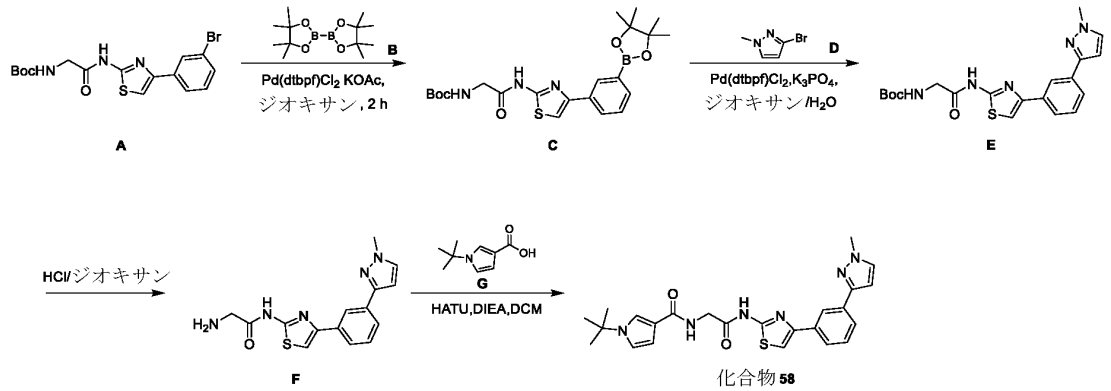
化合物57

ＤＣＭ（１ｍＬ）中の１－メチルスルホニルピロール－３－カルボン酸［実施例４における方法に従って調製した］（１６．３０ｍｇ、８６．１４μｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（４６．３９ｍｇ、３５８．９３μｍｏｌ、６２．５２μＬ）の混合物にＨＡＴＵ（４０．９４ｍｇ、１０７．６８μｍｏｌ）をN_2下、２５℃で一度に添加した。混合物を２５℃で５分間撹拌し、次いで中間体Ｅ（３０ｍｇ、７１．７９μｍｏｌ、ＨＣｌ）を混合物に添加し、２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を逆相カラム（ＦＡ）によって精製し、次いで凍結乾燥させて化合物５７（１１．７０ｍｇ、１９．２２μｍｏｌ、２６．７８％の収率、ＦＡ塩）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５５３．３；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．５６（ｄ，Ｊ＝５．２ Ｈｚ，１Ｈ），８．２９（ｓ，１Ｈ），８．００（ｄ，Ｊ＝７．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．８６（ｓ，１Ｈ），７．８４－７．８３（ｍ，１Ｈ），７．８１（ｓ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝７．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．６８－７．６６（ｍ，１Ｈ），７．６１－７．６０（ｍ，１Ｈ），７．３２－７．３１（ｍ，１Ｈ），６．７８－６．７７（ｍ，１Ｈ），４．１４（ｓ，２Ｈ），３．５５（ｓ，３Ｈ），３．３３（ｓ，３Ｈ），２．０６（ｍ，３Ｈ）。

【０３２１】

実施例５７．１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（２－（（４－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物５８）の調製

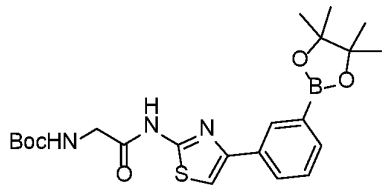
【化２５９】



化合物58

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（２－オキソ－２－（（４－（３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）エチル）カルバメート（中間体Ｃ）の調製

【化２６０】



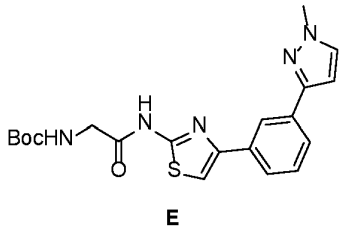
Ｃ

ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－［［４－（３－ブロモフェニル）チアゾール－２－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］カルバメート（６ｇ、１４．５５ｍｍｏｌ）、４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（４．０６ｇ、１６．０１ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（９４８．４５ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ）及びＫＯＡｃ（２．８６ｇ、２９．１０ｍｍｏｌ）をジオキサン（６０ｍＬ）に取り入れ、混合物をN_2で３回パージした。次いで得られた混合物を１００℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾過物を乾燥するまで蒸発させて中間体Ｃ（６．６８ｇ、粗製）を黒色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４６０．３。

【０３２２】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル（２－（（４－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）カルバメート（中間体Ｅ）の調製

【化２６１】



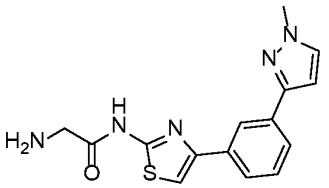
Ｅ

中間体Ｃ（６．６８ｇ、１４．５４ｍｍｏｌ）、３－ブロモ－１－メチル－ピラゾール（２．３４ｇ、１４．５４ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（９４７．７６ｍｇ、１．４５ｍｍｏｌ）及びK_3PO_4（６．１７ｇ、２９．０８ｍｍｏｌ）をジオキサン（５０ｍＬ）及びH_2O（１０ｍＬ）に取り入れ、混合物をN_2で３回パージした。次いで得られた混合物を８０℃で４時間撹拌した。反応混合物を水（１００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝５／１～１：１）によって精製し、真空中で濃縮して中間体Ｅ（３ｇ、７．２６ｍｍｏｌ、４９．８９％の収率）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４１４．１。

【０３２３】

ステップ３：２－アミノ－Ｎ－（４－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アセトアミド（中間体Ｆ）の調製

【化２６２】



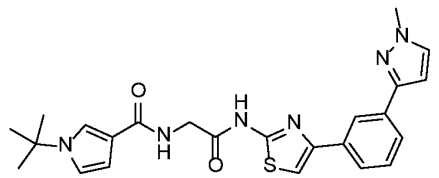
F

中間体Ｅ（３ｇ、７．２６ｍｍｏｌ）をＨＣｌ／ジオキサン（２０ｍＬ）に溶解した。混合物を３０℃で１時間撹拌した。反応混合物を乾燥するまで蒸発させて中間体Ｆ（４．２ｇ、粗製、ＨＣｌ塩）を黄色の固体として得、これを次のステップのために直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３１４．２。

【０３２４】

ステップ４：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（２－（（４－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物５８）の調製

【化２６３】



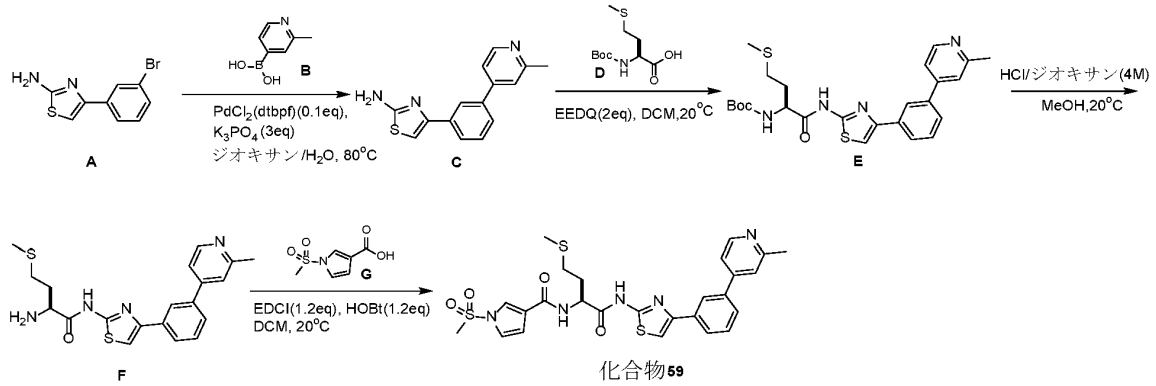
化合物**58**

ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の１－ｔｅｒｔ－ブチルピロール－３－カルボン酸［実施例３４における方法に従って調製した］（１．４３ｇ、８．５８ｍｍｏｌ）の混合物にＨＡＴＵ（２．６１ｇ、６．８６ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（３．６９ｇ、２８．５８ｍｍｏｌ、４．９８ｍＬ）を添加した。混合物を３０℃で１５分間撹拌し、次いで中間体Ｆ（２ｇ、５．７２ｍｍｏｌ、ＨＣｌ塩）を添加し、１時間撹拌した。反応混合物を水（５０．０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（５０．０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機物を水及びブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾過物を乾燥するまで蒸発させた。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１００／１～８０：１）によって精製し、真空中で濃縮して化合物５８（１．５ｇ、３．１８ｍｍｏｌ、５５．６４％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４６３．３；１Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．３９（ｓ，１Ｈ），８．３８（ｓ，１Ｈ），８．１９－８．１６（ｍ，１Ｈ），７．８１（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．７６（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．６８（ｓ，１Ｈ），７．５３－７．５２（ｍ，１Ｈ），７．４６－７．４２（ｍ，１Ｈ），６．９８－６．９６（ｍ，１Ｈ），６．７３（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，１Ｈ），６．４８－６．４７（ｍ，１Ｈ），４．１０（ｄ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，２Ｈ），３．９０（ｓ，３Ｈ），１．４９（ｓ，９Ｈ）。

【０３２５】

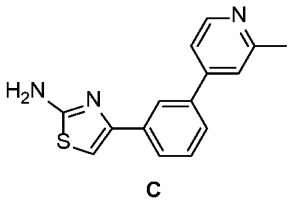
実施例５８．（Ｓ）－Ｎ－（１－（（４－（３－（２－メチルピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－４－（メチルチオ）－１－オキソブタン－２－イル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物５９）の調製

【化２６４】



ステップ１：４－（３－（２－メチルピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－アミン（中間体Ｃ）の調製

【化２６５】

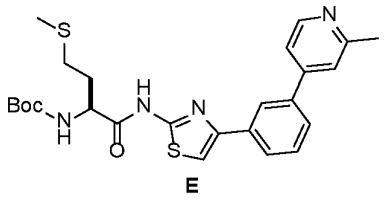


ジオキサン（１０ｍＬ）及びH_2O（３ｍＬ）中の４－（３－ブロモフェニル）チアゾール－２－アミン（１ｇ、３．９２ｍｍｏｌ）、（２－メチル－４－ピリジル）ボロン酸（５９０．４３ｍｇ、４．３１ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（１．６３ｇ、１１．７６ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（２８６．７９ｍｇ、３９１．９５μｍｏｌ）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで混合物をN_2雰囲気下、８０℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝３／１）によって精製し、濃縮して中間体Ｃ（１ｇ、３．７４ｍｍｏｌ、９５．４３％の収率）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２６８．２；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．５７（ｄ，Ｊ＝５．２ Ｈｚ，１Ｈ），８．１０－８．０８（ｍ，１Ｈ），７．８５－７．８３（ｍ，１Ｈ），７．５９－７．５４（ｍ，１Ｈ），７．５３－７．４７（ｍ，１Ｈ），７．４５（ｓ，１Ｈ），７．４０－７．３８（ｍ，１Ｈ），６．８４（ｓ，１Ｈ），５．０４（ｂｒ ｓ，２Ｈ），２．６６（ｓ，３Ｈ）。

【０３２６】

ステップ２：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル（１－（（４－（３－（２－メチルピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－４－（メチルチオ）－１－オキソブタン－２－イル）カルバメート（中間体Ｅ）の調製

【化２６６】



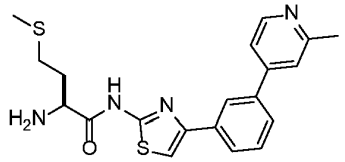
ＤＣＭ（８ｍＬ）中の中間体Ｃ（０．５ｇ、１．８７ｍｍｏｌ）及び２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－４－メチルスルファニル－ブタン酸（６９９．４５ｍｇ、２．８１ｍｍｏｌ）の溶液にＥＥＤＱ（９２４．９７ｍｇ、３．７４ｍｍｏｌ）を添加し

た。混合物を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝１／１）によって精製し、濃縮して中間体Ｅ（０．７４ｇ、１．４８ｍｍｏｌ、７９．３５％の収率）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４９９．１；１００％ ｅｅ値。

【０３２７】

ステップ３：（Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－（４－（３－（２－メチルピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）－４－（メチルチオ）ブタンアミド（中間体Ｆ）の調製

【化２６７】



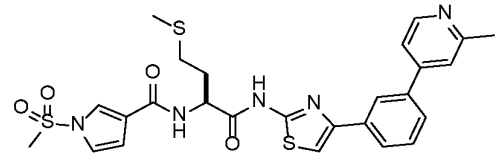
Ｆ

ＭｅＯＨ（５ｍＬ）中の中間体Ｅ（０．７ｇ、１．４０ｍｍｏｌ）の溶液にＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、５ｍＬ）を添加した。混合物を２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を乾燥するまで濃縮して中間体Ｆ（０．６ｇ、粗製、ＨＣｌ塩）を黄色の固体として得、これをさらなる精製をせずに次のステップのために使用した。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝ ３９９．０。

【０３２８】

ステップ４：（Ｓ）－Ｎ－（１－（（４－（３－（２－メチルピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－４－（メチルチオ）－１－オキソブタン－２－イル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物５９）の調製

【化２６８】



化合物**59**

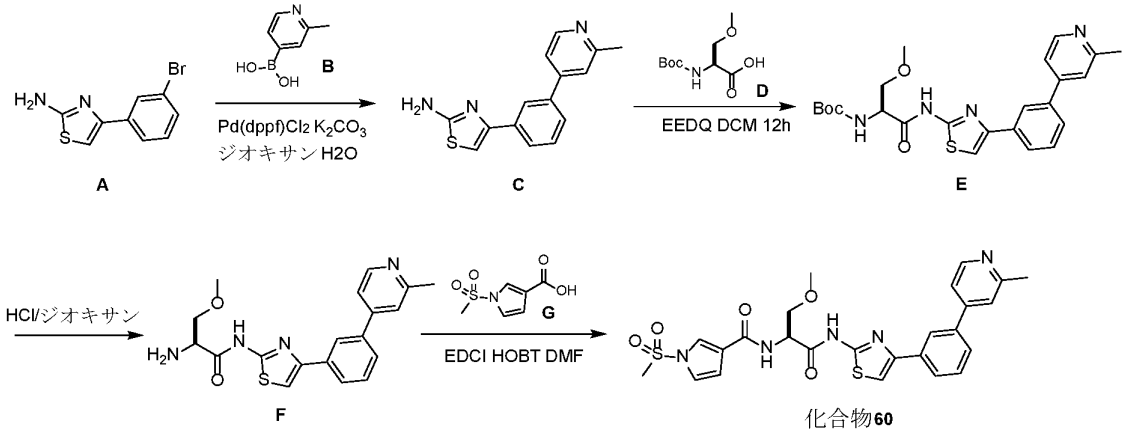
ＤＣＭ（３ｍＬ）中の中間体Ｆ（２００ｍｇ、４５９．７６μｍｏｌ、ＨＣｌ塩）の溶液に１－メチルスルホニルピロール－３－カルボン酸［実施例４における方法に従って調製した］（９５．６８ｍｇ、５０５．７４μｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（６２．１２ｍｇ、４５９．７６μｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（２３７．６８ｍｇ、１．８４ｍｍｏｌ、３２０．３２μＬ）及びＥＤＣＩ（１０５．７６ｍｇ、５５１．７２μｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を乾燥するまで濃縮して残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ（移動相：［水（０．１％ＴＦＡ）－アセトニトリル］；Ｂ％：１８％～４８％）で精製し、凍結乾燥させて化合物５９（９５．３７ｍｇ、１６７．４０μｍｏｌ、３６．４１％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝５７０．０；^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ １２．５３ （ｓ，１Ｈ），８．８４ （ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．５３－８．４１ （ｍ，２Ｈ），８．３３－８．０７ （ｍ，３Ｈ），７．９９－７．８６ （ｍ，３Ｈ），７．７０－７．６８ （ｍ，１Ｈ），７．３７－７．２６ （ｍ，１Ｈ），６．７９ （ｄｄ，Ｊ＝３．２ Ｈｚ，１．６０ Ｈｚ，１Ｈ），４．７８－４．６５ （ｍ，１Ｈ），３．５８ （ｓ，３Ｈ），２．７６ （ｂｒ ｄ，Ｊ＝２．４ Ｈｚ，３Ｈ）

，　２．１６－１．９６　（ｍ，　６Ｈ）；ｅｅ％＝１００％。

【０３２９】

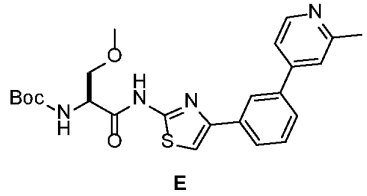
実施例５９．（Ｓ）－Ｎ－（３－メトキシ－１－（（４－（３－（２－メチルピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物６０）の調製

【化２６９】



ステップ１：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル（３－メトキシ－１－（（４－（３－（２－メチルピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（中間体Ｅ）の調製

【化２７０】



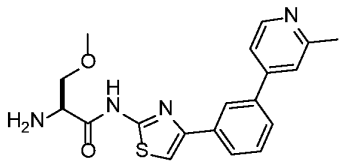
ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の４－（３－（２－メチルピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－アミン［実施例５８における方法に従って調製した］（９５０ｍｇ、３．５５ｍｍｏｌ）、２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－メトキシ－プロパン酸（９３４．８４ｍｇ、４．２６ｍｍｏｌ）、ＥＥＤＱ（１．７６ｇ、７．１１ｍｍｏｌ）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで混合物をN_2雰囲気下、２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）の添加によってクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ×３）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を逆相（NH_3OH）によって精製し、凍結乾燥させて中間体Ｅ（１．３ｇ、２．７７ｍｍｏｌ、７８．０８％の収率）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４６９．４；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．４３（ｓ，１Ｈ），８．５４（ｄ，Ｊ＝５．２ Ｈｚ，１Ｈ），８．２９（ｓ，１Ｈ），８．００（ｄ，Ｊ＝７．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．８３（ｓ，１Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝７．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．６７－７．４８（ｍ，３Ｈ），７．１７（ｂｒ ｄ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），４．５２（ｂｒ ｄ，Ｊ＝６．６ Ｈｚ，１Ｈ），３．５８（ｂｒ ｄ，Ｊ＝５．６ Ｈｚ，２Ｈ），３．２７（ｓ，３Ｈ），２．５６（ｓ，３Ｈ），１．４４－１．２５（ｍ，９Ｈ）。

【０３３０】

ステップ２：（Ｓ）－２－アミノ－３－メトキシ－Ｎ－（４－（３－（２－メチルピリ

ジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）プロパンアミド（中間体Ｆ）の調製

【化２７１】



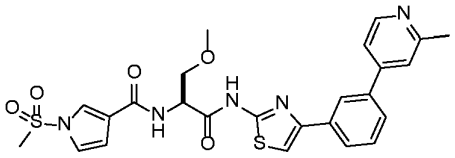
Ｆ

ＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、１．６０ｍＬ）中の中間体Ｅ（３００ｍｇ、６４０．２５μｍｏｌ）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで混合物をN_2雰囲気下、２５℃で２時間撹拌した。混合物を濃縮して溶媒を除去して中間体Ｆ（３５０ｍｇ、粗製、ＨＣｌ塩）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３６９．２。

【０３３１】

ステップ３：（Ｓ）－Ｎ－（３－メトキシ－１－（（４－（３－（２－メチルピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物６０）の調製

【化２７２】



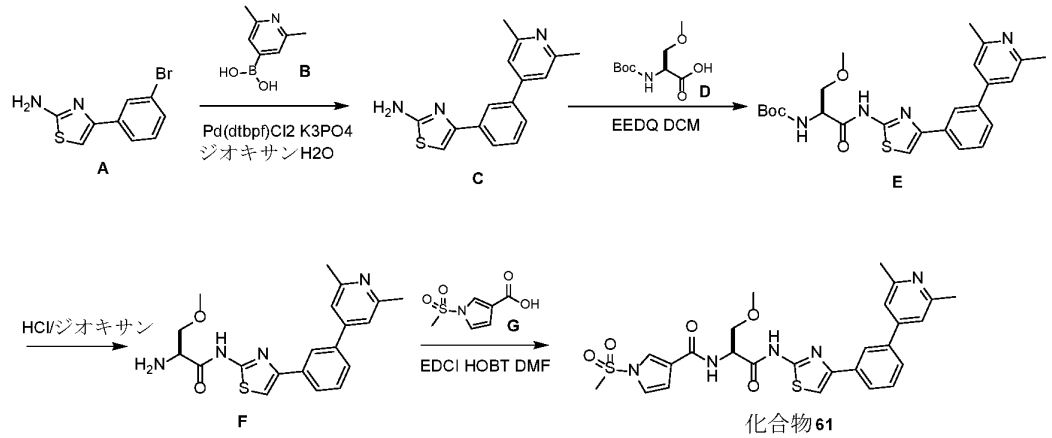
化合物60

ＤＭＦ（３ｍＬ）中の中間体Ｆ（２５０ｍｇ、６１７．４２μｍｏｌ、ＨＣｌ塩）、１－メチルスルホニルピロール－３－カルボン酸［実施例４における方法に従って調製した］（１４０．１７ｍｇ、７４０．９０μｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（３９８．９７ｍｇ、３．０９ｍｍｏｌ、５３７．７０μＬ）、ＨＯＢｔ（１６６．８５ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ）及びＥＤＣＩ（２３６．７２ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで混合物をN_2雰囲気下、２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物に水（１０ｍＬ）を添加し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ×３）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を逆相（ＦＡ）によって精製し、凍結乾燥させて化合物６０（１６０ｍｇ、２９６．５０μｍｏｌ、４８．０２％の収率、ＦＡ塩）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５４０．２．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．４８（ｄ，Ｊ＝５．４ Ｈｚ，１Ｈ），８．２７－８．２１（ｍ，１Ｈ），８．１３（ｓ，１Ｈ），８．０１－７．９０（ｍ，２Ｈ），７．７６－７．６８（ｍ，２Ｈ），７．６６－７．５２（ｍ，３Ｈ），７．２８（ｄｄ，Ｊ＝２．２，３．４ Ｈｚ，１Ｈ），６．７９（ｄｄ，Ｊ＝１．８ Ｈｚ，３．２ Ｈｚ，１Ｈ），４．８６－４．８４（ｍ，１Ｈ），３．７９－３．６３（ｍ，２Ｈ），３．４７（ｓ，３Ｈ），３．２９（ｓ，３Ｈ），２．５３（ｂｒ ｓ，３Ｈ）；ｅｅ％＝９５．２１２％。

【０３３２】

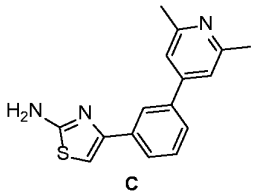
実施例６０．（Ｓ）－Ｎ－（１－（（４－（３－（２，６－ジメチルピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－３－メトキシ－１－オキソプロパン－２－イル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物６１）の調製

【化２７３】



ステップ１：４－（３－（２，６－ジメチルピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－アミン（中間体Ｃ）の調製

【化２７４】



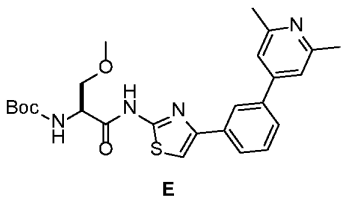
C

ジオキサン／H_2O＝４／１（１０ｍＬ）中の４－（３－ブロモフェニル）チアゾール－２－アミン（６００ｍｇ、２．３５ｍｍｏｌ）及び（２，６－ジメチル－４－ピリジル）ボロン酸（５３２．５６ｍｇ、３．５３ｍｍｏｌ）の溶液にK_3PO_4（１．５０ｇ、７．０６ｍｍｏｌ）及び［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（２２９．９１ｍｇ、３５２．７６μｍｏｌ）を添加した。混合物をN_2下、７５℃で４時間撹拌した。反応混合物をH_2O（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝１／０～１：１）によって精製し、真空中で濃縮して中間体Ｃ（４００ｍｇ、１．４２ｍｍｏｌ、６０．４５％の収率）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２８２．０；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ ８．１１（ｍ，１Ｈ），７．８３－７．８１（ｍ，１Ｈ），７．６１（ｍ，１Ｈ），７．５０－７．４８（ｍ，１Ｈ），７．４２（ｓ，２Ｈ），６．９６（ｓ，１Ｈ），２．５６（ｓ，６Ｈ）。

【０３３３】

ステップ２：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル（１－（（４－（３－（２，６－ジメチルピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－３－メトキシ－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（中間体Ｅ）の調製

【化２７５】



E

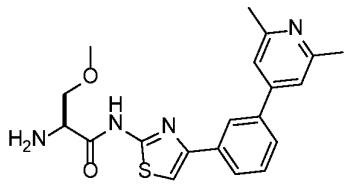
ＤＣＭ（５ｍＬ）中の（２Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－メトキシ－プロパン酸（３９７．３７ｍｇ、１．８１ｍｍｏｌ）の溶液にＥＥＤＱ（５９

７．６３ｍｇ、２．４２ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を３０℃で０．５時間撹拌した。次いで中間体Ｃ（３４０ｍｇ、１．２１ｍｍｏｌ）を混合物に添加した。混合物を３０℃で１６時間撹拌した。反応混合物をH_2O（１０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を逆相（０．１％ＦＡ条件）によって精製し、濃縮してアセトニトリルを除去し、次いでＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×２）で抽出し、組み合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して中間体Ｅ（３００ｍｇ、６２１．６４μｍｏｌ、５１．４５％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４８３．１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ９．８８－９．８０（ｍ，１Ｈ），８．０９（ｓ，１Ｈ），７．８７（ｄ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．５８－７．４９（ｍ，２Ｈ），７．２５（ｄ，Ｊ＝４．０ Ｈｚ，３Ｈ），５．４７－５．４６（ｍ，１Ｈ），４．５５（ｂｒ ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，１Ｈ），３．９８－３．９５（ｍ，１Ｈ），３．６３－３．６１（ｍ，１Ｈ），３．４４（ｓ，３Ｈ），１．６２（ｂｒｓ，６Ｈ），１．５０（ｓ，９Ｈ）。

【０３３４】

ステップ３：（Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－（４－（３－（２，６－ジメチルピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）－３－メトキシプロパンアミド（中間体Ｆ）の調製

【化２７６】



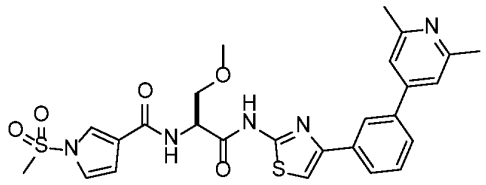
Ｆ

ＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、５ｍＬ）中の中間体Ｅ（３００ｍｇ、６２１．６４μｍｏｌ）の溶液を３０℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を直接的に濃縮して中間体Ｆ（２６０ｍｇ、６２０．６１μｍｏｌ、９９．８３％の収率、ＨＣｌ塩）を白色の固体として得、これを次のステップにおいて直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３８３．２；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １３．０２－１２．９５（ｍ，１Ｈ），８．６５－８．６２（ｍ，３Ｈ），８．４６（ｓ，１Ｈ），８．２０（ｓ，２Ｈ），８．１６（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），８．００（ｓ，１Ｈ），７．９６－７．９４（ｍ，１Ｈ），７．７３－７．６９（ｍ，１Ｈ），４．３７（ｂｒ ｄ，Ｊ＝４．４ Ｈｚ，１Ｈ），３．９２－３．７９（ｍ，２Ｈ），３．３２（ｓ，３Ｈ），２．７９（ｓ，６Ｈ）。

【０３３５】

ステップ４：（Ｓ）－Ｎ－（１－（（４－（３－（２，６－ジメチルピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－３－メトキシ－１－オキソプロパン－２－イル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物６１）の調製

【化２７７】



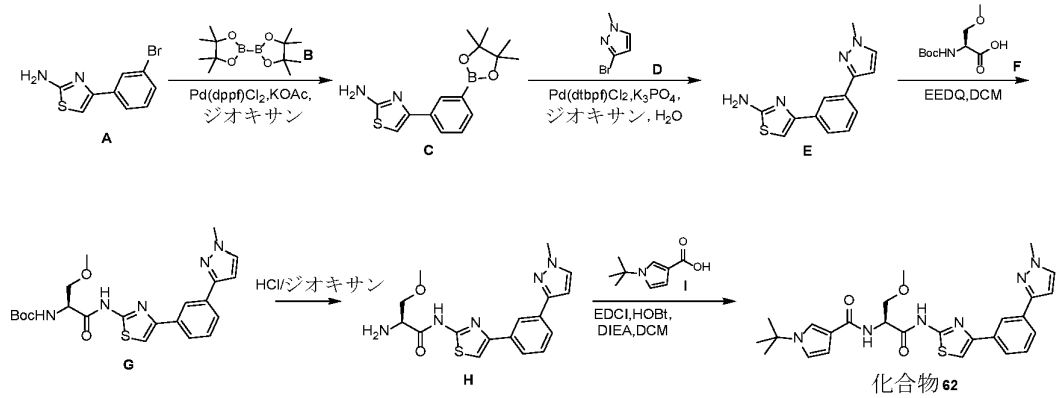
化合物61

ＤＭＦ（２ｍＬ）中の中間体Ｆ（１５０ｍｇ、３５８．０５μｍｏｌ、ＨＣｌ塩）の溶液に１－メチルスルホニルピロール－３－カルボン酸［実施例４における方法に従って調製した］（７４．５１ｍｇ、３９３．８５μｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（２３１．３７ｍｇ、１．７９ｍｍｏｌ、３１１．８２μＬ）を添加し、次いでＥＤＣＩ（１０２．９６ｍｇ、５３７．０７μｍｏｌ）及びＨＯＢｔ（５８．０６ｍｇ、４２９．６６μｍｏｌ）を混合物に添加した。混合物を３０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、次いで残渣を逆相（０．１％ＦＡ条件）によって精製し、凍結乾燥させて化合物６１（１０９．１５ｍｇ、１８２．０１μｍｏｌ、５０．８４％の収率、ＦＡ塩）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５５４．２；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ８．２６（ｂｒ ｄ，Ｊ ＝ ２．４ Ｈｚ，１Ｈ），８．０２－７．９５（ｍ，１Ｈ），７．９１－７．９０（ｍ，１Ｈ），７．７０－７．６３（ｍ，１Ｈ），７．５４－７．４７（ｍ，４Ｈ），７．２６－７．２５（ｍ，１Ｈ），６．８３（ｍ，１Ｈ），４．９７－４．９５（ｍ，１Ｈ），３．８８－３．８２（ｍ，２Ｈ），３．８１－３．７９（ｍ，３Ｈ），３．４４－３．４２（ｍ，３Ｈ），２．５８（ｄ，Ｊ ＝ １．６ Ｈｚ，６Ｈ）；ｅｅ％ ＝１００％。

【０３３６】

実施例６１．（Ｓ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（３－メトキシ－１－（（４－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物６２）の調製

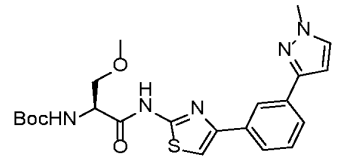
【化２７８】



化合物62

ステップ１：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル（３－メトキシ－１－（（４－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（中間体Ｇ）の調製

【化２７９】



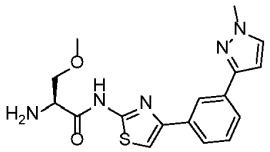
G

ＤＣＭ（５ｍＬ）中の４－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）チアゾール－２－アミン（実施例２における方法に従って調製した）（５００ｍｇ、１．９５ｍｍｏｌ）及び（２Ｓ）－２－（ｔｅｒｔブトキシカルボニルアミノ）－３－メトキシ－プロパン酸（５１３．１８ｍｇ、２．３４ｍｍｏｌ）の溶液にＥＥＤＱ（７２３．５６ｍｇ、２．９３ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を３０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝３／１～２：１）によって精製し、濃縮して中間体Ｇ（８００ｍｇ、１．７１ｍｍｏｌ、８７．８４％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４５８．４；ｅｅ％＝１００％。

【０３３７】

ステップ２：（Ｓ）－２－アミノ－３－メトキシ－Ｎ－（４－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）プロパンアミド（中間体Ｈ）の調製

【化２８０】



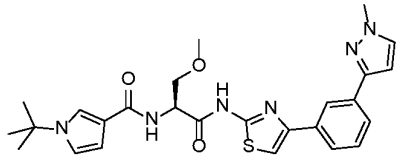
H

４ＭのＨＣｌ／ジオキサン（１０ｍＬ）中の中間体Ｇ（０．８ｇ、１．７５ｍｍｏｌ）の溶液を３０℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をＭＴＢＥ（１０ｍＬ）で粉砕し、濾過し、真空中で乾燥させて中間体Ｈ（６００ｍｇ、１．５２ｍｍｏｌ、８７．１２％の収率、ＨＣｌ塩）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３５８．４；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．９９（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．７０－８．６９（ｍ，３Ｈ），８．３９－８．３８（ｍ，１Ｈ），７．８２－７．７７（ｍ，４Ｈ），７．４６－７．４３（ｍ，１Ｈ），６．７４－６．７３（ｍ，１Ｈ），４．３４－４．３２（ｍ，１Ｈ），３．９３－３．８１（ｍ，５Ｈ），３．３１（ｍ，３Ｈ）；ｅｅ％＝１００％。

【０３３８】

ステップ３：（Ｓ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（３－メトキシ－１－（（４－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物６２）の調製

【化２８１】



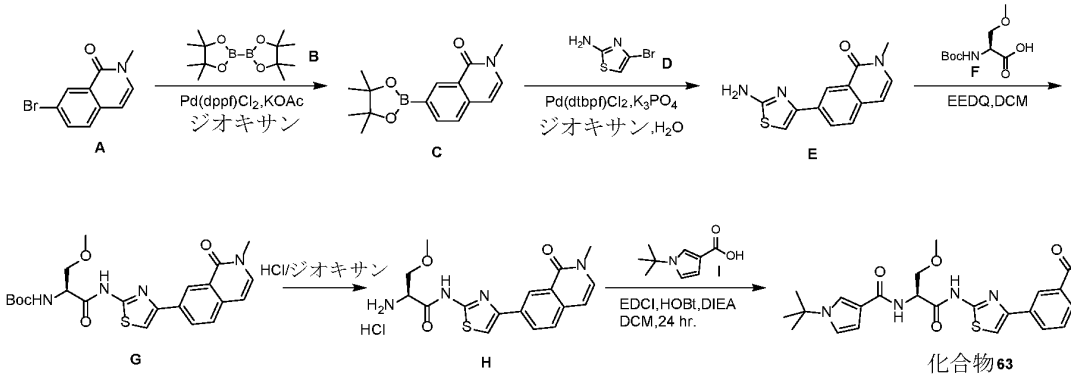
化合物62

ＤＣＭ（１ｍＬ）中の１－ｔｅｒｔ－ブチルピロール－３－カルボン酸［実施例３４における方法に従って調製した］（６３．６７ｍｇ、３８０．８２μｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（９７．３４ｍｇ、５０７．７６μｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（６８．６１ｍｇ、５０７．７６μｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（１６４．０６ｍｇ、１．２７ｍｍｏｌ、２２１．１０μＬ）の溶液に中間体Ｈ（１００ｍｇ、２５３．８８μｍｏｌ、ＨＣｌ塩）を添加し、混合物を３０℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を逆相（ＦＡ）によって精製し、凍結乾燥させて化合物６２（３１．２０ｍｇ、６０．６９μｍｏｌ、２３．９０％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５０７．４；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ８．３３－８．３２（ｍ，１Ｈ），７．８４－７．８２（ｍ，１Ｈ），７．７１－７．６９（ｍ，１Ｈ），７．６４－７．６１（ｍ，２Ｈ），７．４５－７．４０（ｍ，２Ｈ），６．９５－６．９４（ｍ，１Ｈ），６．６７－６．６６（ｍ，１Ｈ），６．６１－６．５９（ｍ，１Ｈ），４．９７－４．９４（ｍ，１Ｈ），３．９５（ｓ，３Ｈ），３．８６－３．８２（ｍ，２Ｈ），３．４３（ｓ，３Ｈ），１．５６（ｓ，９Ｈ）；ｅｅ％＝１００％。

【０３３９】

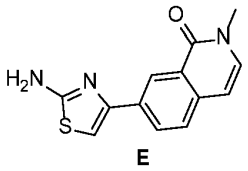
実施例６２．（Ｓ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（３－メトキシ－１－（（４－（２－メチル－１－オキソ－１，２－ジヒドロイソキノリン－７－イル）チアゾール－２－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物６３）の調製

【化２８２】



ステップ１：７－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－メチルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン（中間体Ｅ）の調製

【化２８３】



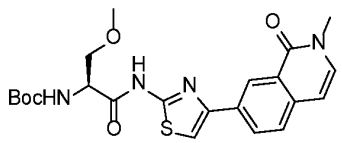
ジオキサン（８ｍＬ）及びＨ$_{2}$Ｏ（２ｍＬ）中の４－ブロモチアゾール－２－アミン（５００ｍｇ、２．７９ｍｍｏｌ）、２－メチル－７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン［実施例７における方法に従って調製した］（９５５．５９ｍｇ、３．３５ｍｍｏｌ）、Ｋ$_{3}$ＰＯ$_{4}$（１．７８ｇ、８．３８ｍｍｏｌ）及び［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（１８２．０１ｍｇ、２７９．２７μｍｏｌ）の混合物を脱気し、Ｎ$_{2}$で３回パージし、次いで混合物をＮ$_{2}$雰囲気下、１００℃で２時間撹拌した。水（５０ｍＬ）を添加し、反応混合物をＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ

、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。粗生成物を逆相ＨＰＬＣ（０．１％NH_3・H_2O）によって精製し、凍結乾燥させて中間体Ｅ（４００ｍｇ、１．３７ｍｍｏｌ、４８．９８％の収率）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝ ２５８．３。

【０３４０】

ステップ２：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル（３－メトキシ－１－（（４－（２－メチル－１－オキソ－１，２－ジヒドロイソキノリン－７－イル）チアゾール－２－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（中間体Ｇ）の調製

【化２８４】



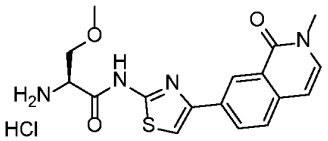
Ｇ

ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の中間体Ｅ（３３０ｍｇ、１．２８ｍｍｏｌ）及び（２Ｓ）－２－（ｔｅｒｔブトキシカルボニルアミノ）－３－メトキシ－プロパン酸（３３７．４０ｍｇ、１．５４ｍｍｏｌ）の溶液にＥＥＤＱ（４７５．７２ｍｇ、１．９２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮してＤＣＭを除去した。粗生成物をＭｅＯＨ（２０ｍＬ）にて２５℃で１０分間粉砕し、次いで濾過し、真空中で乾燥させて中間体Ｇ（４００ｍｇ、８１７．７４μｍｏｌ、６３．７６％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝ ４５９．０。

【０３４１】

ステップ３：（Ｓ）－２－アミノ－３－メトキシ－Ｎ－（４－（２－メチル－１－オキソ－１，２－ジヒドロイソキノリン－７－イル）チアゾール－２－イル）プロパンアミド（中間体Ｈ）の調製

【化２８５】



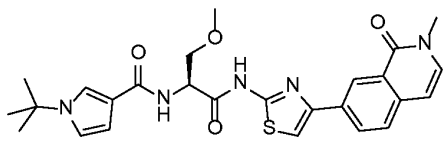
Ｈ

ジオキサン（２ｍＬ）中の中間体Ｇ（２００ｍｇ、４３６．１８μｍｏｌ）の溶液にＨＣｌ／ジオキサン（２ｍＬ）を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して中間体Ｈ（１８０ｍｇ、粗製、ＨＣｌ塩）を茶色の固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝ ３５９．１。

【０３４２】

ステップ４：（Ｓ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（３－メトキシ－１－（（４－（２－メチル－１－オキソ－１，２－ジヒドロイソキノリン－７－イル）チアゾール－２－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物６３）の調製

【化２８６】



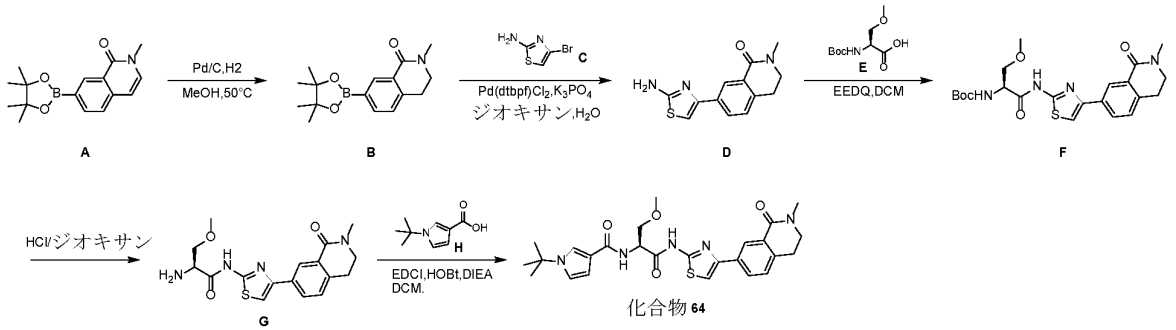
化合物63

ＤＣＭ（２ｍＬ）中の［実施例３４における方法に従って調製した］（５０．８１ｍｇ、３０３．８９μｍｏｌ）の溶液にＥＤＣＩ（５８．２６ｍｇ、３０３．８９μｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（４１．０６ｍｇ、３０３．８９μｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（１０４．７４ｍｇ、８１０．３８μｍｏｌ、１４１．１５μＬ）を添加し、次いで中間体Ｈ（８０ｍｇ、２０２．６０μｍｏｌ、ＨＣｌ塩）を添加した。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。水（３０ｍＬ）を添加し、反応混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ（移動相：［水（０．０７５％ＴＦＡ）－アセトニトリル］；Ｂ％：３５％～６５％）によって精製し、次いで分取ＴＬＣ（SiO_2、ＤＣＭ：ＥｔＯＡｃ＝２：１）によって再精製して化合物６３（１７ｍｇ、３３．４９μｍｏｌ、１６．５３％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５０８．４．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．５１（ｓ，１Ｈ），８．８２（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．２２－８．２０（ｍ，１Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｓ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．６３－７．６１（ｍ，１Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，１Ｈ），６．９６－６．９５（ｍ，１Ｈ），６．６３（ｄ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，１Ｈ），６．５１－６．５０（ｍ，１Ｈ），４．９４－４．８９（ｍ，１Ｈ），３．７５－３．６７（ｍ，２Ｈ），３．５２（ｓ，３Ｈ），３．３２－３．３１（ｍ，３Ｈ），１．４９（ｓ，９Ｈ）；ｅｅ％＝８９．３９２％。

【０３４３】

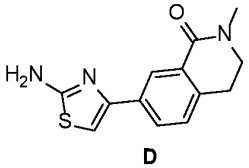
実施例６３．（Ｓ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（３－メトキシ－１－（（４－（２－メチル－１－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）チアゾール－２－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物６４）の調製

【化２８７】



ステップ１：７－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－メチル－３，４－ジヒドロイソキノリン－１（２Ｈ）－オン（中間体Ｄ）の調製

【化２８８】



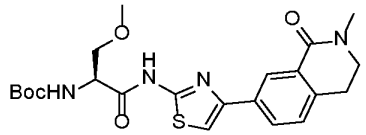
ジオキサン（２ｍＬ）及びH_2O（０．５ｍＬ）中の２－メチル－７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－１（２Ｈ）－オン［実施例７における方法に従って調製した］（２００ｍｇ、６９６．４７μｍｏｌ）、４－ブロモチアゾール－２－アミン（１２４．７０ｍｇ、６９６．４７μｍｏｌ）、K_3PO_4（５９１．３５ｍｇ、２．７９ｍｍｏｌ）及び［１，１’

－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（４５．３９ｍｇ、６９．６５μｍｏｌ）の混合物を脱気し、$Ｎ_2$で３回パージし、次いで混合物を$Ｎ_2$雰囲気下、１００℃で２時間撹拌した。水（２０ｍＬ）を添加し、反応混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。粗生成物をＭｅＯＨ（１０ｍＬ）にて２５℃で１０分間粉砕し、次いで濾過し、真空中で乾燥させて中間体Ｄ（１８０ｍｇ、６９１．７５μｍｏｌ、９９．３２％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝ ２６０．１。

【０３４４】

ステップ２：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル（３－メトキシ－１－（（４－（２－メチル－１－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）チアゾール－２－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（中間体Ｆ）の調製

【化２８９】



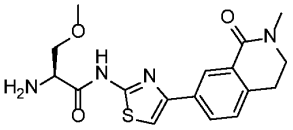
Ｆ

ＤＣＭ（２ｍＬ）中の中間体Ｄ（１１０．８６ｍｇ、４２７．５０μｍｏｌ）及び（２Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－メトキシ－プロパン酸（１０３．０９ｍｇ、４７０．２５μｍｏｌ）の溶液にＥＥＤＱ（１５８．５７ｍｇ、６４１．２５μｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮してＤＣＭを除去した。粗生成物をＭｅＯＨ（５ｍＬ）にて２５℃で１０分間粉砕し、次いで濾過し、真空中で乾燥させて中間体Ｆ（１５０ｍｇ、３２５．７０μｍｏｌ、７６．１９％の収率）を茶色の固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝ ４６１．４。

【０３４５】

ステップ３：（Ｓ）－２－アミノ－３－メトキシ－Ｎ－（４－（２－メチル－１－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）チアゾール－２－イル）プロパンアミド（中間体Ｇ）の調製

【化２９０】



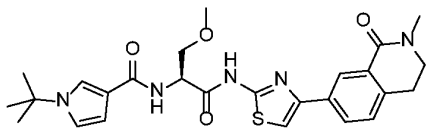
Ｇ

ＭｅＯＨ（２ｍＬ）中の中間体Ｆ（１００ｍｇ、２１７．１３μｍｏｌ）の溶液にＨＣｌ／ジオキサン（２ｍＬ）を添加した。混合物を３０℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して中間体Ｇ（８０ｍｇ、粗製、ＨＣｌ塩）を黄色の固体として得、これをさらなる精製をせずに次のステップに使用した。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝ ３６１．２。

【０３４６】

ステップ４：（Ｓ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（３－メトキシ－１－（（４－（２－メチル－１－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）チアゾール－２－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物６４）の調製

【化２９１】



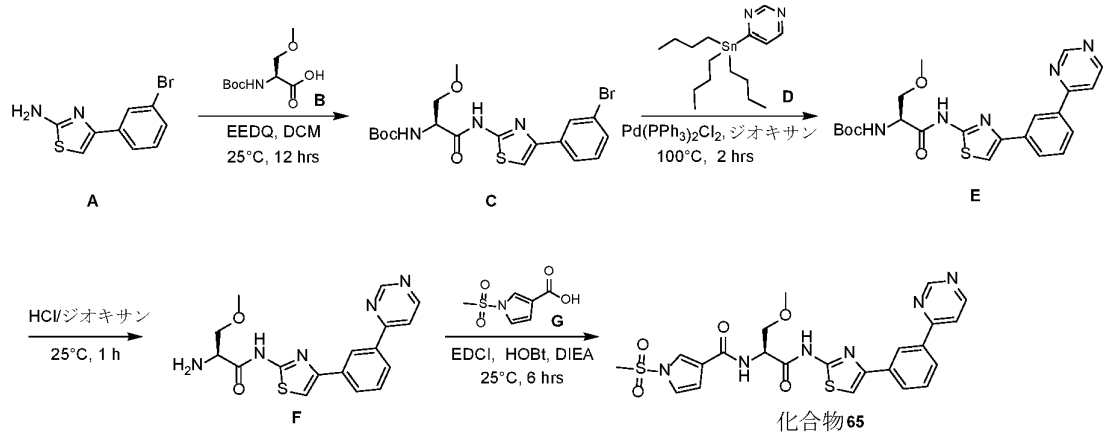
化合物64

ＤＭＦ（２ｍＬ）中の［実施例３４における方法に従って調製した］（５０．５５ｍｇ、３０２．３５μｍｏｌ）の溶液にＥＤＣＩ（５７．９６ｍｇ、３０２．３５μｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（４０．８５ｍｇ、３０２．３５μｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（１０４．２０ｍｇ、８０６．２７μｍｏｌ、１４０．４３μＬ）を添加し、次いで中間体Ｇ（８０ｍｇ、２０１．５７μｍｏｌ、ＨＣｌ塩）を添加した。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。水（３０ｍＬ）を添加し、反応混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ（移動相：［水（０．０７５％ＴＦＡ）－アセトニトリル］；Ｂ％：３５％～６５％）によって精製し、次いで分取ＴＬＣ（SiO_2、ＤＣＭ：ＥｔＯＡｃ＝２：１）によって再精製し、濃縮して化合物６４（１７ｍｇ、３３．３６μｍｏｌ、１６．５５％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５１０．３；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．４８（ｓ，１Ｈ），８．４７（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．９８－７．９１（ｍ，２Ｈ），７．６８（ｓ，１Ｈ），７．６２－７．６１（ｍ，１Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），６．９６－６．９５（ｍ，１Ｈ），６．５０－６．４９（ｍ，１Ｈ），４．９３－４．８８（ｍ，１Ｈ），３．７４－３．６６（ｍ，２Ｈ），３．５８－３．５５（ｍ，２Ｈ），３．３１（ｓ，３Ｈ），３．０５（ｓ，３Ｈ），３．０１－２．９８（ｍ，２Ｈ），１．４９（ｓ，９Ｈ）；ｅｅ％＝１００％。

【０３４７】

実施例６４．（Ｓ）－Ｎ－（３－メトキシ－１－オキソ－１－（（４－（３－（ピリミジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）プロパン－２－イル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物６５）

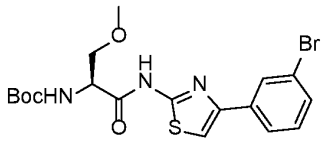
【化２９２】



化合物65

ステップ１：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル（１－（（４－（３－ブロモフェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－３－メトキシ－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（中間体Ｃ）の調製

【化２９３】



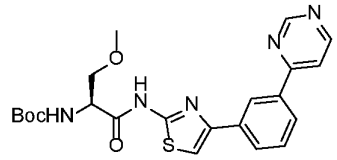
c

ＤＣＭ（５ｍＬ）中の（２Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－メトキシ－プロパン酸（３００ｍｇ、１．３７ｍｍｏｌ）、４－（３－ブロモフェニル）チアゾール－２－アミン（４１８．９５ｍｇ、１．６４ｍｍｏｌ）、ＥＥＤＱ（６７６．７８ｍｇ、２．７４ｍｍｏｌ）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで混合物をN_2雰囲気下、２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物をH_2O（１０ｍＬ）に注ぎ、次いでＥｔＯＡｃ（３ｍＬ×４）で抽出した。組み合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を逆相（ＦＡ）によって精製し、凍結乾燥させて中間体Ｃ（４１０ｍｇ、８４３．６２μｍｏｌ、６１．６５％の収率）を白色のゴムとして得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４５８．０；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．５３－１２．３０（ｍ，１Ｈ），８．１１（ｓ，１Ｈ），７．９５－７．８８（ｍ，１Ｈ），７．７９（ｓ，１Ｈ），７．５４－７．５０（ｍ，１Ｈ），７．４１（ｓ，１Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，１Ｈ），４．５０（ｄ，Ｊ＝５．６ Ｈｚ，１Ｈ），３．５７（ｄ，Ｊ＝５．２ Ｈｚ，２Ｈ），３．２７（ｓ，４Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ）。

【０３４８】

ステップ２：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル（３－メトキシ－１－オキソ－１－（（４－（３－（ピリミジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）プロパン－２－イル）カルバメート（中間体Ｅ）の調製

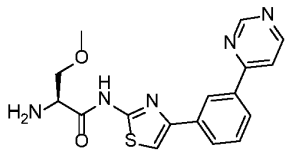
【化２９４】



E

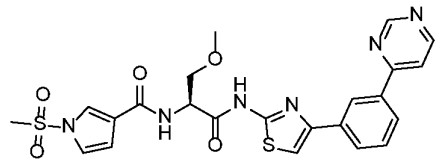
ジオキサン（３ｍＬ）中の中間体Ｃ（３００ｍｇ、６５７．３９μｍｏｌ）、トリブチル（ピリミジン－４－イル）スタンナン（３６３．９９ｍｇ、９８６．０８μｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_2$Ｃｌ$_2$（４６．１４ｍｇ、６５．７４μｍｏｌ）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで混合物をN_2雰囲気下、１００℃で２時間撹拌した。反応混合物をＫＦ水溶液（５ｍＬ）に注ぎ、３０分間撹拌し、次いでＥｔＯＡｃ（２ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～８０％酢酸エチル／石油エーテルグラジエントの溶離液）によって精製し、減圧下で濃縮して中間体Ｅ（２６５ｍｇ、４３１．８８μｍｏｌ、６５．７０％の収率）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４５６．１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．５２（ｓ，１Ｈ），９．３０（ｄ，Ｊ＝１．２ Ｈｚ，１Ｈ），８．９２（ｄ，Ｊ＝５．２ Ｈｚ，１Ｈ），８．８３－８．８２（ｍ，１Ｈ），８．１９－８．１５（ｍ，２Ｈ），８．１０（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．８４（ｓ，１Ｈ），７．６５－７．６１（ｍ，２Ｈ），７．２２－７．１７（ｍ，１Ｈ），４．５８－４．４７（ｍ，１Ｈ），３．５８（ｄ，Ｊ＝５．６ Ｈｚ，２Ｈ），３．２８（ｓ，３Ｈ），１．４０（ｓ，９Ｈ）。

【０３４９】
ステップ３：（Ｓ）－２－アミノ－３－メトキシ－Ｎ－（４－（３－（ピリミジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）プロパンアミド（中間体Ｆ）の調製
【化２９５】



Ｆ

ジオキサン（１ｍＬ）中の中間体Ｅ（１００ｍｇ、２１９．５２μｍｏｌ）の溶液にＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、５４８．８１μＬ）を添加し、次いで混合物を２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得、残渣をＭＴＢＥ（６ｍＬ）で洗浄し、真空中で濃縮して中間体Ｆ（７８ｍｇ、粗製）を淡黄色の固体として得、これをさらなる精製をせずに次のステップに使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３５６．２。
【０３５０】
ステップ４：（Ｓ）－Ｎ－（３－メトキシ－１－オキソ－１－（（４－（３－（ピリミジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）プロパン－２－イル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物６５）の調製
【化２９６】

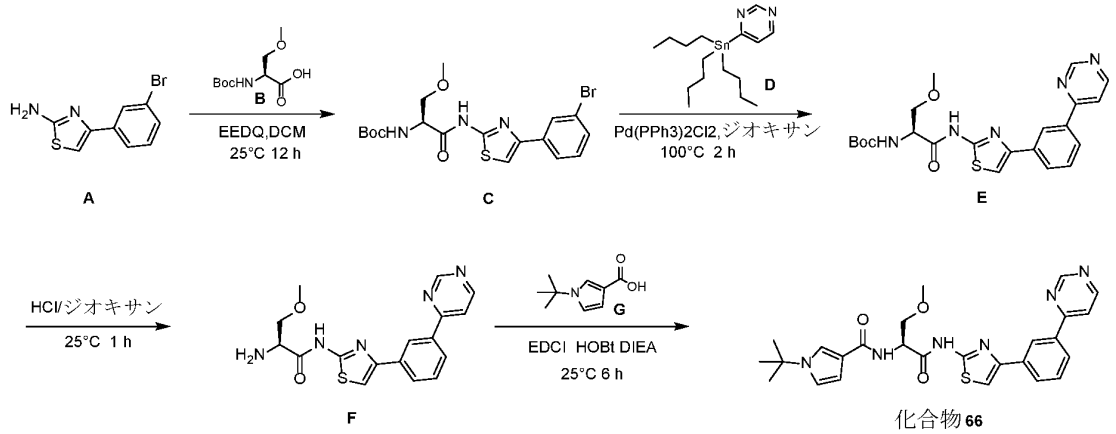


化合物65

ＤＭＦ（０．３ｍＬ）中の１－メチルスルホニルピロール－３－カルボン酸［実施例４における方法に従って調製した］（２６．６２ｍｇ、１４０．６８μｍｏｌ）及び中間体Ｆ（５０ｍｇ、１４０．６８μｍｏｌ）の溶液にＨＯＢＴ（３８．０２ｍｇ、２８１．３６μｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（５３．９４ｍｇ、２８１．３６μｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（５４．５５ｍｇ、４２２．０４μｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を２５℃で６時間撹拌した。反応混合物を水（５ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（５ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（５ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１００％酢酸エチル／石油エーテルグラジエントの溶離液）によって精製し、次いで分取ＨＰＬＣ（ＴＦＡ条件）を介して再精製し、凍結乾燥させて化合物６５（１８ｍｇ、２７．２２μｍｏｌ、１９．３５％の収率、ＴＦＡ塩）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５２７．２；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ＋D_2O）δ ９．２７（ｄ，Ｊ＝１．２ Ｈｚ，１Ｈ），８．８９（ｄ，Ｊ＝５．２ Ｈｚ，１Ｈ），８．７９（ｓ，１Ｈ），８．１５－８．１２（ｍ，２Ｈ），８．０９（ｄ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．９８－７．９７（ｍ，１Ｈ），７．７９（ｓ，１Ｈ），７．６６－７．６１（ｍ，１Ｈ），７．３１－７．２８（ｍ，１Ｈ），６．８０－６．７９（ｍ，１Ｈ），４．９４－４．８９（ｍ，１Ｈ），３．７４－３．７１（ｍ，２Ｈ），３．５４（ｓ，３Ｈ），３．３２（ｓ，３Ｈ）；ｅｅ％＝１００％。
【０３５１】
実施例６５．（Ｓ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（３－メトキシ－１－オキソ－

１－（（４－（３－（ピリミジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）プロパン－２－イル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物６６）の調製

【化２９７】



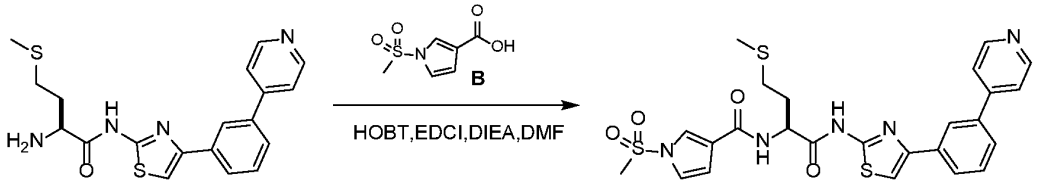
化合物66

ＤＭＦ（０．３ｍＬ）中の（Ｓ）－２－アミノ－３－メトキシ－Ｎ－（４－（３－（ピリミジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）プロパンアミド［実施例６４における方法に従って調製した］（５０ｍｇ、１４０．６８μｍｏｌ、ＨＣｌ塩）及び１－ｔｅｒｔ－ブチルピロール－３－カルボン酸［実施例３４における方法に従って調製した］（２３．５２ｍｇ、１４０．６８μｍｏｌ）の溶液にＨＯＢｔ（３８．０２ｍｇ、２８１．３６μｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（５３．９４ｍｇ、２８１．３６μｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（５４．５４ｍｇ、４２２．０４μｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を２５℃で６時間撹拌した。反応混合物をH_2O（５ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（５ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（５ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１００％酢酸エチル／石油エーテルグラジエントの溶離液３０ｍＬ／分）によって精製し、濃縮して化合物６６（２０ｍｇ、３９．６４μｍｏｌ、２８．１７％の収率）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５０５．４；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．６３－１２．４３（ｍ，１Ｈ），９．３０（ｓ，１Ｈ），８．９６－８．８９（ｍ，１Ｈ），８．８３（ｓ，１Ｈ），８．２０－８．０７（ｍ，３Ｈ），７．９７－７．９１（ｍ，１Ｈ），７．８２（ｓ，１Ｈ），７．６９－７．５９（ｍ，２Ｈ），６．９７（ｂｒ ｓ，１Ｈ），６．５８－６．４８（ｍ，１Ｈ），４．９６－４．９１（ｍ，１Ｈ），３．７３－３．７１（ｍ，２Ｈ），２．７０（ｄ，Ｊ＝１．０ Ｈｚ，３Ｈ），１．５０（ｓ，９Ｈ）；ｅｅ％＝９４．６１６％。

【０３５２】

実施例６６．（Ｓ）－１－（メチルスルホニル）－Ｎ－（４－（メチルチオ）－１－オキソ－１－（（４－（３－（ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）ブタン－２－イル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物６７）の調製

【化２９８】



化合物67

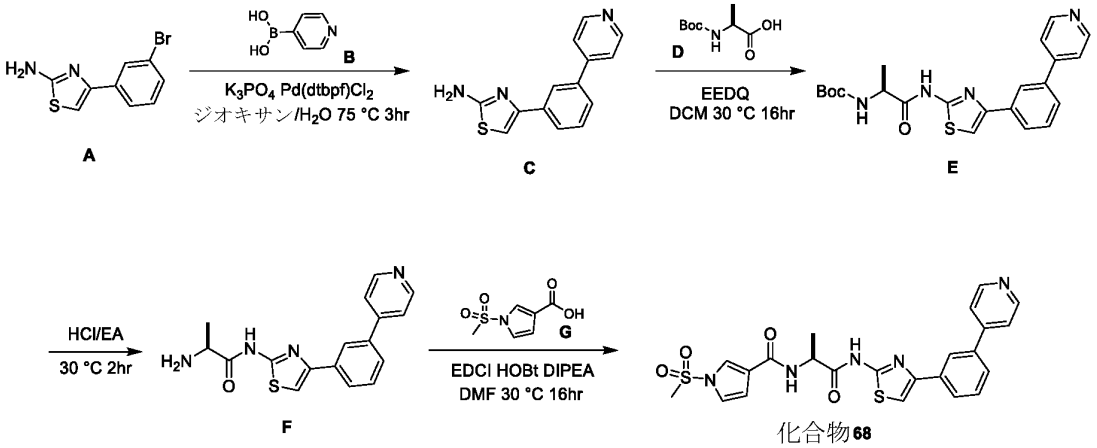
ＤＭＦ（２０ｍＬ）中の（２Ｓ）－２－アミノ－４－メチルスルファニル－Ｎ－［４－

［３－（４－ピリジル）フェニル］チアゾール－２－イル］ブタンアミド（２ｇ、４．７５ｍｍｏｌ、ＨＣｌ塩）及び１－メチルスルホニルピロール－３－カルボン酸［実施例４における方法に従って調製した］（８９８．８１ｍｇ、４．７５ｍｍｏｌ）の混合物にＥＤＣＩ（１．３７ｇ、７．１３ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（９６２．９２ｍｇ、７．１３ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（２．４６ｇ、１９．００ｍｍｏｌ、３．３１ｍＬ）を添加し、混合物を２５℃で３時間撹拌した。混合物をH_2O（１００ｍＬ）に注ぎ、沈殿物を濾過によって収集した。固体をＭｅＯＨ（２０ｍＬ）中で粉砕し、沈殿物を濾過によって収集した。固体をＤＭＳＯ（１０ｍＬ）に溶解し、次いで混合物をＭｅＯＨ（５０ｍＬ）に注ぎ、形成した沈殿物を濾過によって収集し、凍結乾燥させて化合物６７（２．０５ｇ、３．６６ｍｍｏｌ、７７．０１％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５５５．９；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．４９（ｓ，１Ｈ），８．６８－８．６６（ｍ，２Ｈ），８．４６（ｄ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，１Ｈ），８．３１－８．３０（ｍ，１Ｈ），８．０２－８．００（ｍ，１Ｈ），７．９４－７．９６（ｍ，１Ｈ），７．８３（ｓ，１Ｈ），７．７３－７．７４（ｍ，３Ｈ），７．６１－７．５７（ｍ，１Ｈ），７．３１－７．２９（ｍ，１Ｈ），６．７９－６．７７（ｍ，１Ｈ），４．７４－４．６９（ｍ，１Ｈ），３．５７（ｓ，３Ｈ），２．６７－２．５３（ｍ，２Ｈ），２．１３－２．０１（ｍ，５Ｈ）；ｅｅ％＝１００％。

【０３５３】

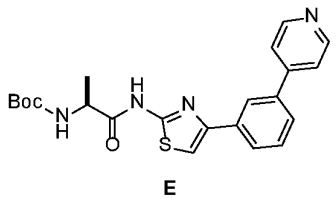
実施例６７．Ｎ－［（１Ｓ）－１－メチル－２－オキソ－２－［［４－［３－（４－ピリジル）フェニル］チアゾール－２－イル］アミノ］エチル］－１－メチルスルホニル－ピロール－３－カルボキサミド（化合物６８）の調製

【化２９９】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（１Ｓ）－１－メチル－２－オキソ－２－［［４－［３－（４－ピリジル）フェニル］チアゾール－２－イル］アミノ］エチル］カルバメート（中間体Ｅ）の調製

【化３００】



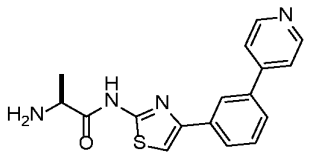
ＤＣＭ（７ｍＬ）中の－［３－（４－ピリジル）フェニル］チアゾール－２－アミン［実施例４における方法に従って調製した］（２０５ｍｇ、８０９．２５μｍｏｌ）及び（２Ｓ）－２－（ｔｅｒｔブトキシカルボニルアミノ）プロパン酸（１５３．１２ｍｇ、８０９．２５μｍｏｌ）の混合物にＥＥＤＱ（４００．２４ｍｇ、１．６２ｍｍｏｌ）を３

０℃で添加した。反応混合物を３０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を逆相カラム（$NH_3 \cdot H_2O$条件）によって精製して中間体Ｅ（８０ｍｇ、１８８．４５μｍｏｌ）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４２５．３；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．３４（ｓ，１Ｈ），８．６９－８．６７（ｍ，２Ｈ），８．３１（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．８４（ｓ，１Ｈ），７．７７－７．７５（ｍ，３Ｈ），７．６２－７．５８（ｍ，１Ｈ），７．２６（ｄ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，１Ｈ），４．２９－４．２５（ｍ，１Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ），１．３０－１．２８（ｍ，３Ｈ）。キラルＨＰＬＣ：ＯＪ－３－ＭｅＯＨ（ＤＥＡ）－５－４０－３ｍＬ－３５Ｔ、ｔ＝１．７４４分、ｅｅ％＝１００％。

【０３５４】

ステップ２：（２Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－［４－［３－（４－ピリジル）フェニル］チアゾール－２－イル］プロパンアミド（中間体Ｆ）の調製

【化３０１】



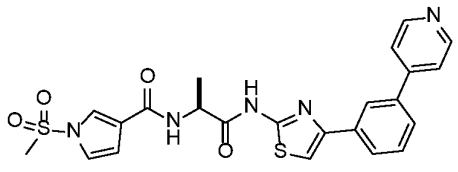
Ｆ

ジオキサン（２ｍＬ）中の中間体Ｅ（８０ｍｇ、１８８．４５μｍｏｌ）の混合物にＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、２ｍＬ）を３０℃で添加した。反応混合物を３０℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、真空中で乾燥させて中間体Ｆ（７５ｍｇ、１７２．２０μｍｏｌ、９１％の収率、ＨＣｌ塩）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３２５．１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．８９（ｂｒ ｓ，１Ｈ），９．００（ｄ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，２Ｈ），８．５３（ｂｒ ｓ，２Ｈ），８．４８（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｄ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，２Ｈ），８．１６（ｄ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），８．０２（ｓ，１Ｈ），７．９９（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．７３－７．６９（ｍ，１Ｈ），４．２３－４．１５（ｍ，１Ｈ），１．５１（ｄ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，３Ｈ）。

【０３５５】

ステップ３：Ｎ－［（１Ｓ）－１－メチル－２－オキソ－２－［［４－［３－（４－ピリジル）フェニル］チアゾール－２－イル］アミノ］エチル］－１－メチルスルホニル－ピロール－３－カルボキサミド（化合物６８）の調製

【化３０２】



化合物68

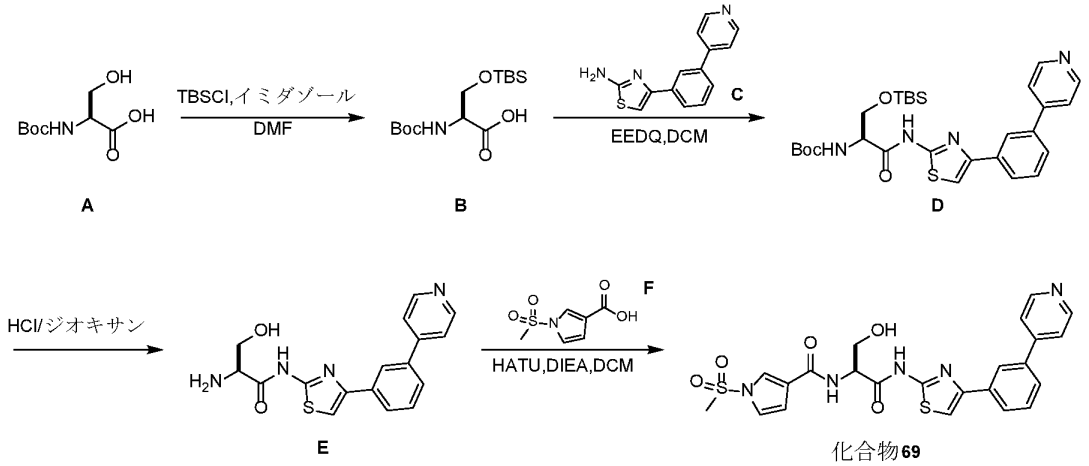
ＤＭＦ（１ｍＬ）中の中間体Ｆ（３０ｍｇ、８３．１３μｍｏｌ、ＨＣｌ塩）及び１－メチルスルホニルピロール－３－カルボン酸［実施例４における方法に従って調製した］（１５．７３ｍｇ、８３．１３μｍｏｌ）の混合物にＤＩＰＥＡ（５３．７２ｍｇ、４１５．６７μｍｏｌ、７２．４０μＬ）、ＥＤＣＩ（２３．９１ｍｇ、１２４．７０μｍｏｌ）及びＨＯＢｔ（１６．８５ｍｇ、１２４．７０μｍｏｌ）を３０℃で添加した。反応混合物を３０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、次いで逆相カラム（

ＮＨ$_3$．Ｈ$_2$Ｏ条件）によって精製し、凍結乾燥させて化合物６８（１２．５２ｍｇ、２５．２６μｍｏｌ、３０％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４９６．０；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １２．４３（ｓ，１Ｈ），８．６８（ｄ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，２Ｈ），８．５０（ｄ，Ｊ＝６．４ Ｈｚ，１Ｈ），８．３０（ｓ，１Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．９５－７．９４（ｍ，１Ｈ），７．８３（ｓ，１Ｈ），７．７７－７．７５（ｍ，３Ｈ），７．６１－７．５７（ｍ，１Ｈ），７．３０－７．２９（ｍ，１Ｈ），６．７９－６．７８（ｍ，１Ｈ），４．６８－４．６１（ｍ，１Ｈ），３．５６（ｓ，３Ｈ），１．４３（ｄ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，３Ｈ）；ｅｅ％＝１００％。

【０３５６】

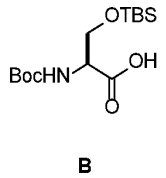
実施例６８．（Ｓ）－Ｎ－（３－ヒドロキシ－１－オキソ－１－（（４－（３－（ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）プロパン－２－イル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物６９）の調製

【化３０３】



ステップ１：（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロパン酸（中間体Ｂ）の調製

【化３０４】



B

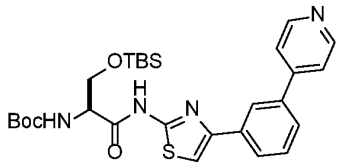
ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－ヒドロキシプロパン酸（１．０ｇ、４．８７ｍｍｏｌ）及びイミダゾール（６６３．１０ｍｇ、９．７５ｍｍｏｌ）の溶液にｔｅｒｔ－ブチル－クロロ－ジメチル－シラン（７７０．７１ｍｇ、５．１２ｍｍｏｌ、６２６．５９μＬ）を０℃で滴下して添加し、混合物を３０℃で２時間撹拌した。反応混合物を水（１００．０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１５０ｍＬ）で抽出した。有機層を水（４００．０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して中間体Ｂ（７００ｍｇ、粗製）を淡黄色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ５．３２（ｂｒ ｓ，１Ｈ），４．３５（ｂｒ ｓ，１Ｈ），４．１１－４．０８（ｍ，１Ｈ），３．８３－３．８０（ｍ，１Ｈ），１．４７（ｓ，９Ｈ），０．８９（ｍ，９Ｈ），０．０８（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，６Ｈ）。

【０３５７】

ステップ２：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル（３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）

オキシ）－１－オキソ－１－（（４－（３－（ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）プロパン－２－イル）カルバメート（中間体Ｄ）の調製

【化３０５】



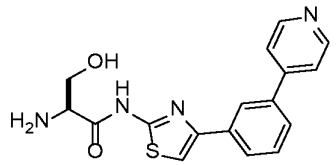
D

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の４－（３－（ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－アミン（実施例４における方法に従って調製した）（３００ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ）及び中間体Ｂ（５６７．５０ｍｇ、１．７８ｍｍｏｌ）の溶液にＥＥＤＱ（４３９．２９ｍｇ、１．７８ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を３０℃で４時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝４／１～３：１）によって精製し、減圧下で濃縮して中間体Ｄ（３００ｍｇ、５３５．３５μｍｏｌ、４５．３７％の収率）を淡黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝ ５５５．３；ｅｅ＝１００％。

【０３５８】

ステップ３：（Ｓ）－２－アミノ－３－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（３－（ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）プロパンアミド（中間体Ｅ）の調製

【化３０６】



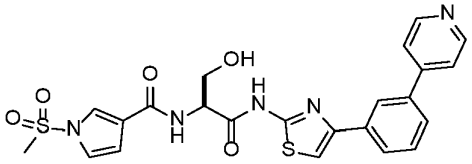
E

ＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、３ｍＬ）中の中間体Ｄ（３００ｍｇ、５４０．７６μｍｏｌ）の溶液を３０℃で０．２５時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をＭＴＢＥ（５．０ｍＬ）で粉砕し、濾過し、真空中で乾燥させて中間体Ｅ（２００ｍｇ、５２０．０９μｍｏｌ、９６．１８％の収率、ＨＣｌ塩）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝ ３４１．１；ｅｅ ＝ ９５．３９８％。

【０３５９】

ステップ４：（Ｓ）－Ｎ－（３－ヒドロキシ－１－オキソ－１－（（４－（３－（ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）プロパン－２－イル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物６９）の調製

【化３０７】



化合物69

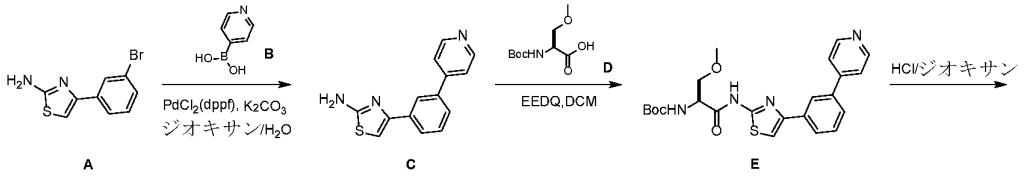
ＤＣＭ（０．５ｍＬ）中の中間体Ｅ（２０ｍｇ、５８．７５μｍｏｌ、ＨＣｌ塩）、１－メチルスルホニルピロール－３－カルボン酸［実施例４における方法に従って調製した］（９．０４ｍｇ、４７．７８μｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（３４．２９ｍｇ、２６５．３２μｍｏｌ、４６．２１μＬ）の溶液にＨＡＴＵ（２４．２１ｍｇ、６３．６７μｍｏｌ）

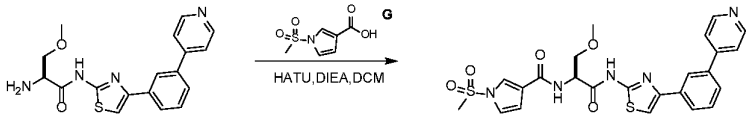
を添加し、混合物を３０℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ（移動相：水（０．１％ＴＦＡ）－アセトニトリル；Ｂ％：１８％～４８％、９分）によって精製し、凍結乾燥させて化合物６９（１５．３１ｍｇ、２４．４７μｍｏｌ、４１．６５％の収率、ＴＦＡ塩）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５１２．１．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １２．４２（ｓ，１Ｈ），８．８７（ｄ，Ｊ＝６．４ Ｈｚ，２Ｈ），８．４２（ｓ，１Ｈ），８．２９（ｄ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，１Ｈ），８．１９（ｂｒ ｄ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，２Ｈ），８．１０（ｄ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．９５－７．９５（ｍ，１Ｈ），７．９０－７．８７（ｍ，２Ｈ），７．６８－７．６４（ｍ，１Ｈ），７．３１－７．３０（ｍ，１Ｈ），６．７８（ｄｄ，Ｊ＝１．６，３．２ Ｈｚ，１Ｈ），６．７８－６．７７（ｍ，１Ｈ），４．７５－４．７０（ｍ，１Ｈ），３．８５－３．７７（ｍ，２Ｈ），３．５７（ｓ，３Ｈ）；ｅｅ＝１００％。

【０３６０】

実施例６９．（Ｓ）－Ｎ－（３－メトキシ－１－オキソ－１－（（４－（３－（ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）プロパン－２－イル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物７０）の調製

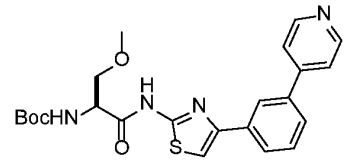
【化３０８】





ステップ１：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル（３－メトキシ－１－オキソ－１－（（４－（３－（ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）プロパン－２－イル）カルバメート（中間体Ｅ）の調製

【化３０９】



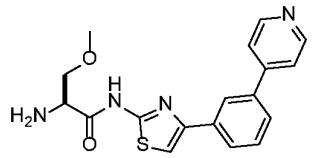
ＤＣＭ（５００ｍＬ）中の４－（３－（ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－アミン［実施例４における方法に従って調製した］（１２ｇ、４７．３７ｍｍｏｌ）及び（２Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－メトキシ－プロパン酸（１０．３９ｇ、４７．３７ｍｍｏｌ）の溶液にＥＥＤＱ（２３．４３ｇ、９４．７４ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濃縮して残渣を得た。残渣をＭＴＢＥ（１００ｍＬ）にて２０℃で３０分間粉砕し、濾過して粗生成物（６ｇ、茶色の固体）を得、粗生成物をＤＣＭ（１０ｍＬ）で２０℃で３０分間さらに粉砕し、濾過して生成物（４．４ｇ、白色の固体）を第１のバッチとして得た。母液を乾燥

するまで濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝５０：１）で精製して生成物（１．３ｇ、白色の固体）を第２のバッチとして得た。これにより２つのバッチについて中間体Ｅ（５．７ｇ、１２．３７ｍｍｏｌ、２６．１２％の収率）が白色の固体として得られた。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４５５．０；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ １０．２５（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．８１－８．７０（ｍ，２Ｈ），８．２０（ｓ，１Ｈ），７．９５－７．８７（ｍ，１Ｈ），７．６５－７．６０（ｍ，３Ｈ），７．５９－７．５３（ｍ，１Ｈ），７．２７（ｓ，１Ｈ），５．４９（ｂｒ ｓ，１Ｈ），４．６０（ｂｒ ｓ，１Ｈ），３．９８－３．９７（ｍ １Ｈ），３．６６－３．６５（ｍ，１Ｈ），３．４６（ｓ，３Ｈ），１．５２（ｓ，９Ｈ）；ｅｅ％＝１００％。

【０３６１】

ステップ２：（Ｓ）－２－アミノ－３－メトキシ－Ｎ－（４－（３－（ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）プロパンアミド（中間体Ｆ）の調製

【化３１０】



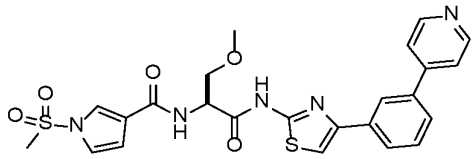
Ｆ

ＭｅＯＨ（５ｍＬ）中の中間体Ｅ（１．５ｇ、３．３０ｍｍｏｌ）の溶液にＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、８．５７ｍＬ）を添加した。混合物を２０℃で３０分間撹拌した。反応混合物を濃縮して中間体Ｆ（１．２ｇ、３．０７ｍｍｏｌ、９３．０３％の収率、ＨＣｌ塩）を白色の固体として得、これをさらなる精製をせずに次のステップにおいて使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３５５．０。

【０３６２】

ステップ３：（Ｓ）－Ｎ－（３－メトキシ－１－オキソ－１－（（４－（３－（ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）プロパン－２－イル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物７０）の調製

【化３１１】



化合物70

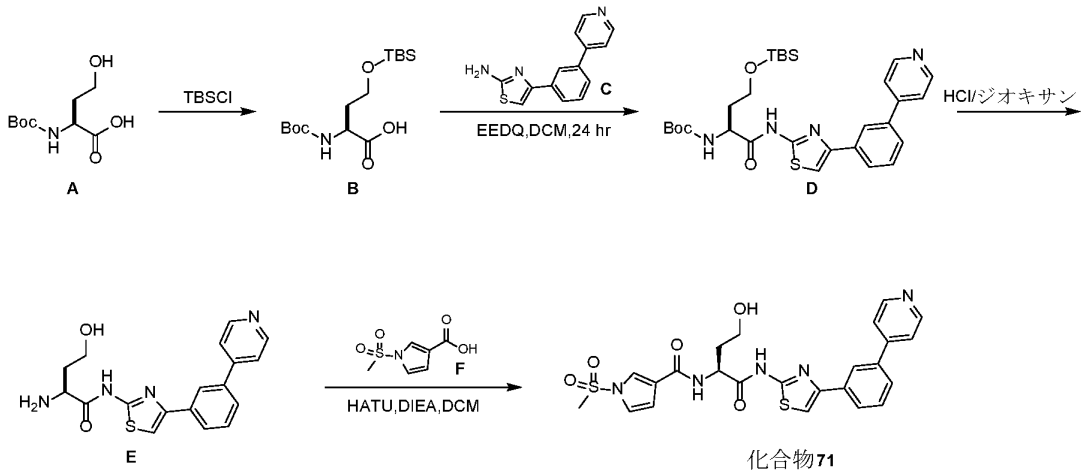
ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の１－メチルスルホニルピロール－３－カルボン酸［実施例４における方法に従って調製した］（２．０２ｇ、１０．６９ｍｍｏｌ）の溶液に中間体Ｆ（３．８ｇ、９．７２ｍｍｏｌ、ＨＣｌ塩）、ＤＩＰＥＡ（６．２８ｇ、４８．６１ｍｍｏｌ、８．４７ｍＬ）、ＨＯＢｔ（１．３１ｇ、９．７２ｍｍｏｌ）及びＥＤＣＩ（２．８０ｇ、１４．５８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、固体をＤＣＭ（１５ｍＬ）で洗浄し、真空中で乾燥させて標記化合物（３．４６ｇ、６．４１ｍｍｏｌ、６５．９０％の収率、ｅｅ％＝１００％、白色の固体）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５２６．０；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １２．５６（ｓ，１Ｈ），８．７１－８．６４（ｍ，２Ｈ），８．５１（ｄ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，１Ｈ），８．３２（ｓ，１Ｈ），８．０５－７．９６（ｍ，２Ｈ），７．８５（ｓ，１Ｈ），７．７９－７．７４（ｍ，３Ｈ），７．６２－７．６１（ｍ，１Ｈ），７．３８－７．２４（ｍ，１Ｈ），６．８１－６．８０（ｍ，１Ｈ），４．９５－４．９４（ｍ

，１Ｈ），３．７８－３．６９（ｍ，２Ｈ），３．５７（ｓ，３Ｈ），３．３０（ｂｒ ｓ，３Ｈ）；ｅｅ％＝１００％。

【０３６３】

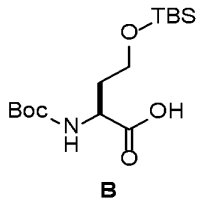
実施例７０．（Ｓ）－Ｎ－（４－ヒドロキシ－１－オキソ－１－（（４－（３－（ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）ブタン－２－イル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物７１）の調製

【化３１２】



ステップ１：（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）ブタン酸（中間体Ｂ）の調製

【化３１３】

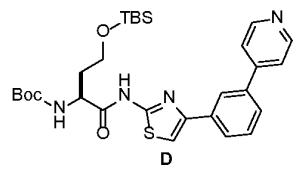


ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の（２Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－４－ヒドロキシ－ブタン酸（１ｇ、４．５６ｍｍｏｌ）及びイミダゾール（６２１．０４ｍｇ、９．１２ｍｍｏｌ）の溶液にＴＢＳＣｌ（７２１．８６ｍｇ、４．７９ｍｍｏｌ、５８６．８８μＬ）を０℃で滴下して添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。水（２０ｍＬ）を添加し、反応混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～９５％酢酸エチル／石油エーテルグラジエントの溶離液）によって精製し、真空中で濃縮して中間体Ｂ（９００ｍｇ、２．７０ｍｍｏｌ、５９．１６％の収率）を無色の油として得た。

【０３６４】

ステップ２：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－１－オキソ－１－（（４－（３－（ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）ブタン－２－イル）カルバメート（中間体Ｄ）の調製

【化３１４】

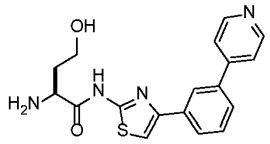


ＤＣＭ（１２ｍＬ）中の４－（３－（ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－アミン［実施例４における方法に従って調製した］（３００ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ）及び中間体Ｂ（５９２．４２ｍｇ、１．７８ｍｍｏｌ）の溶液にＥＥＤＱ（５８５．７１ｍｇ、２．３７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮してＤＣＭを除去した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～９５％酢酸エチル／石油エーテルグラジエントの溶離液）によって精製し、真空中で濃縮して中間体Ｄ（３００ｍｇ、５１１．６０μｍｏｌ、４３．２０％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ＝ ５６９．３；ｅｅ％＝１００％。

【０３６５】

ステップ３：（Ｓ）－２－アミノ－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（３－（ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）ブタンアミド（中間体Ｅ）の調製

【化３１５】



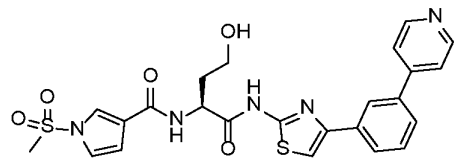
Ｅ

ジオキサン（３ｍＬ）中の中間体Ｄ（２２０ｍｇ、３８６．７８μｍｏｌ）の溶液にＨＣｌ／ジオキサン（３ｍＬ）を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して粗生成物中間体Ｅ（１４０ｍｇ、粗製、ＨＣｌ塩）を白色の固体として得、これをさらなる精製をせずに次のステップのために使用した。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ）ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ＝ ３５５．２。

【０３６６】

ステップ４：（Ｓ）－Ｎ－（４－ヒドロキシ－１－オキソ－１－（（４－（３－（ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）ブタン－２－イル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物７１）の調製

【化３１６】



化合物71

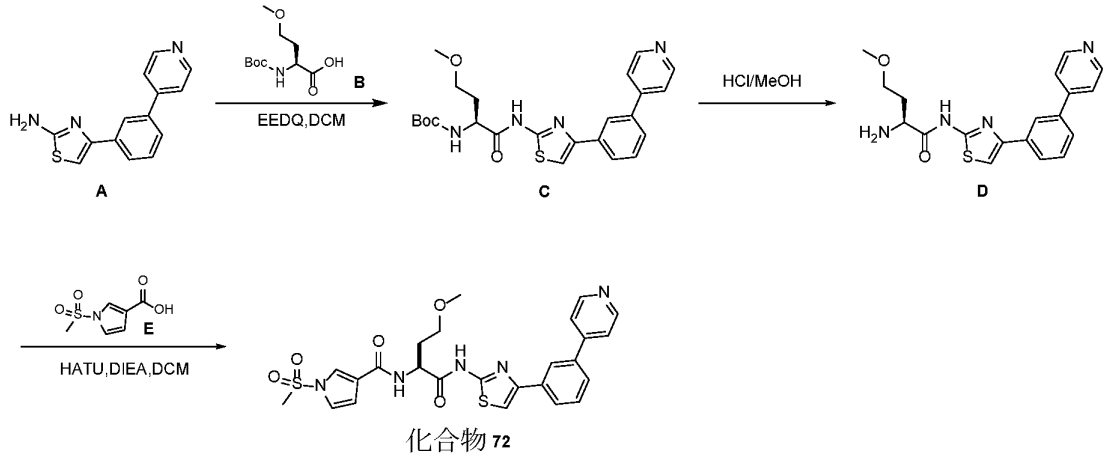
ＤＣＭ（４ｍＬ）中の中間体Ｅ（７０ｍｇ、１７９．０８μｍｏｌ、ＨＣｌ塩）及び１－メチルスルホニルピロール－３－カルボン酸［実施例４における方法に従って調製した］（３３．８８ｍｇ、１７９．０８μｍｏｌ）の溶液にＤＩＥＡ（６９．４３ｍｇ、５３７．２４μｍｏｌ、９３．５８μＬ）を添加し、次いでＨＡＴＵ（１３６．１８ｍｇ、３５８．１６μｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮してＤＣＭを除去した。残渣を分取ＨＰＬＣ（移動相：［水（０．１％ＴＦＡ）－アセトニトリル］；Ｂ％：１５％～４５％）によって精製し、凍結乾燥させて化合物７１（２３．７６ｍｇ、３７．１５μｍｏｌ、２０．７４％の収率、ＴＦＡ塩）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ＝５２６．２；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ １２．３９ （ｓ， １Ｈ），８．８４ （ｓ， ２Ｈ），８．４３－８．４０ （ｍ， ２Ｈ），８．０９－８．０７ （ｄ， Ｊ＝７．６ Ｈｚ， ３Ｈ），７．９５－７．９４ （ｍ， １Ｈ），７．８６ （ｓ，２Ｈ），７．６７－７．６３ （ｍ， １Ｈ），７．３１－７．２９ （ｍ， １Ｈ），６．７７－６．７６ （ｍ， １Ｈ），４．７１－４．６６ （ｍ， １Ｈ），３．５６

（ｓ，　３Ｈ），　３．５３－３．５２　（ｍ，　２Ｈ），　１．９８－１．９７　（ｍ，２Ｈ）；ｅｅ％＝９６．５６２％。

【０３６７】

実施例７１．（Ｓ）－Ｎ－（４－メトキシ－１－オキソ－１－（（４－（３－（ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）ブタン－２－イル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物７２）の調製

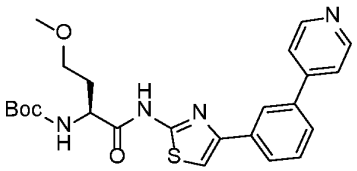
【化３１７】



化合物 72

ステップ１：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル（４－メトキシ－１－オキソ－１－（（４－（３－（ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）ブタン－２－イル）カルバメート（中間体Ｃ）の調製

【化３１８】



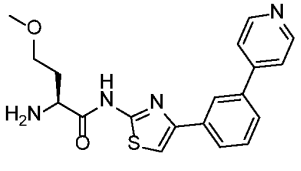
C

ＤＣＭ（５ｍＬ）中の４－（３－（ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－アミン［実施例４における方法に従って調製した］（３００ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ）及び（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－４－メトキシブタン酸（２７６．２４ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ）の混合物にＥＥＤＱ（５８５．７１ｍｇ、２．３７ｍｍｏｌ）を３０℃で添加した。混合物を３０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を乾燥するまで蒸発させた。残渣を分取ＨＰＬＣ（ＦＡ条件）によって精製して中間体Ｃ（３３０ｍｇ、７０４．２７μｍｏｌ、５９．４７％の収率）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　＝　４６９．２。

【０３６８】

ステップ２：（Ｓ）－２－アミノ－４－メトキシ－Ｎ－（４－（３－（ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）ブタンアミド（中間体Ｄ）の調製

【化３１９】



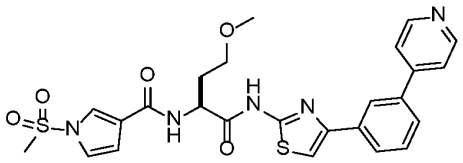
D

中間体Ｃ（１００ｍｇ、２１３．４２μｍｏｌ）をＨＣｌ／ＭｅＯＨ（１ｍＬ）に溶解した。溶液を３０℃で１時間撹拌した。反応混合物を乾燥するまで蒸発させて中間体Ｄ（８６ｍｇ、粗製、ＨＣｌ塩）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ＝ ３６９．２。

【０３６９】

ステップ３：（Ｓ）－Ｎ－（４－メトキシ－１－オキソ－１－（（４－（３－（ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）ブタン－２－イル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物７２）の調製

【化３２０】



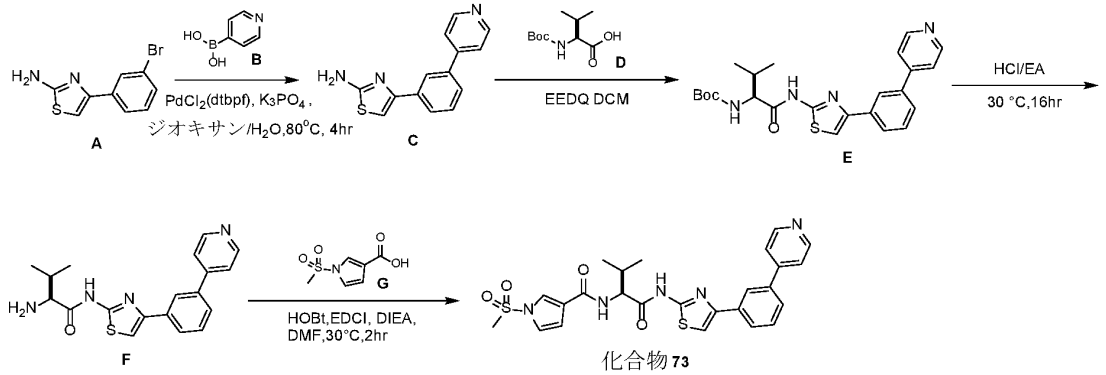
化合物 72

ＤＣＭ（１ｍＬ）中の１－メチルスルホニルピロール－３－カルボン酸［実施例４における方法に従って調製した］（２８．０３ｍｇ、１４８．１８μｍｏｌ）の混合物にＨＡＴＵ（７５．１２ｍｇ、１９７．５７μｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（５１．０７ｍｇ、３９５．１５μｍｏｌ、６８．８３μＬ）を添加した。混合物を３０℃で１５分間撹拌し、次いで中間体Ｄ（４０ｍｇ、９８．７９μｍｏｌ、ＨＣｌ塩）を添加し、溶液を３０℃で１時間撹拌した。反応混合物を水（３０．０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（３０．０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機物を水及びブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾過物を乾燥するまで蒸発させた。残渣を分取ＨＰＬＣ（ＦＡ条件）によって精製し、凍結乾燥させて化合物７２（１２．４２ｍｇ、２１．００μｍｏｌ、２１．２５％の収率、ＦＡ塩）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ＝ ５４０．２；^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ６） δ １２．４９（ｂｒ ｓ， １Ｈ）， ８．６８－８．６７ （ｍ， ２Ｈ）， ８．４７ （ｄ， Ｊ＝７．２ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．３１ （ｓ， １Ｈ）， ８．０２ （ｄ， Ｊ＝７．６ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．９６－７．９５ （ｍ， １Ｈ）， ７．８４ （ｓ， １Ｈ）， ７．７７－７．７５ （ｍ， ３Ｈ）， ７．６２－７．５８ （ｍ， １Ｈ）， ７．３１－７．３０ （ｍ， １Ｈ）， ６．７８－６．７７ （ｍ， １Ｈ）， ４．７０－４．６５ （ｍ， １Ｈ）， ３．５７ （ｓ， ３Ｈ）， ３．４６ （ｂｒ ｓ， ２Ｈ）， ３．２３ （ｓ， ３Ｈ）， ２．１２－２．０７ （ｍ， １Ｈ）， ２．０４－１．９７（ｍ， １Ｈ）；ｅｅ％＝１００％。

【０３７０】

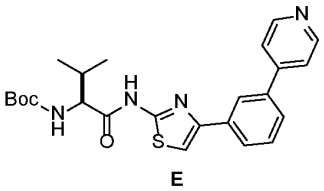
実施例７２．（Ｓ）－Ｎ－（３－メチル－１－オキソ－１－（（４－（３－（ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）ブタン－２－イル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物７３）の調製

【化３２１】



ステップ１：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル（３－メチル－１－オキソ－１－（（４－（３－（ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）ブタン－２－イル）カルバメート（中間体Ｅ）の調製

【化３２２】

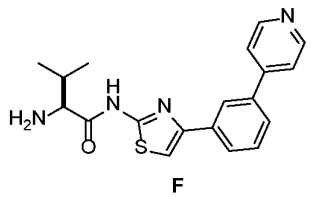


ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の４－（３－（ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－アミン［実施例４における方法に従って調製した］（５８２．９９ｍｇ、２．３０ｍｍｏｌ）の溶液にＥＥＤＱ（１．１４ｇ、４．６０ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を３０℃で０．５時間撹拌した。次いで（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタン酸（５００ｍｇ、２．３０ｍｍｏｌ）を混合物に添加した。混合物を３０℃で２４時間撹拌した。反応混合物をH_2O（１０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を逆相（０．１％ＦＡ条件）によって精製し、凍結乾燥させて中間体Ｅ（３１０ｍｇ、６８４．９８μｍｏｌ、２９．７６％の収率）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４５３．１。

【０３７１】

ステップ２：（Ｓ）－２－アミノ－３－メチル－Ｎ－（４－（３－（ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）ブタンアミド（中間体Ｆ）の調製

【化３２３】



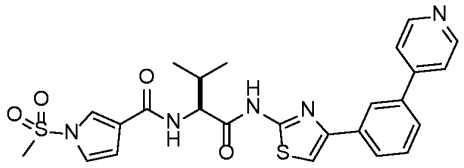
ＨＣｌ／ＥＡ（４Ｍ、５ｍＬ）中の中間体Ｅ（１６０．００ｍｇ、３５３．５４μｍｏｌ）の溶液を３０℃で０．５時間撹拌した。白色の固体が形成された。沈殿物を濾過によって収集し、固体をＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）で洗浄し、高真空下で乾燥させて中間体Ｆ（１００ｍｇ、２５７．１３μｍｏｌ、７２．７３％の収率、ＨＣｌ塩）を白色の固体として得、これを次のステップにおいて直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３５３．１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．９２（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．９８７（ｄ，Ｊ＝６．４ Ｈｚ，２Ｈ），８．

５２（ｂｒ ｓ，３Ｈ），８．４７（ｓ，１Ｈ），８．３９（ｂｒ ｄ，Ｊ＝５．２ Ｈｚ，２Ｈ），８．１５（ｄ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），８．０１（ｓ，１Ｈ），７．９８（ｂｒ ｄ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．７２－７．７０（ｍ，１Ｈ），３．９４（ｂｒ ｄ，Ｊ＝４．４ Ｈｚ，１Ｈ），２．２９－２．２０（ｍ，１Ｈ），１．０１－０．９８（ｍ，６Ｈ）。

【０３７２】

ステップ３：（Ｓ）－Ｎ－（３－メチル－１－オキソ－１－（（４－（３－（ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）ブタン－２－イル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物７３）の調製

【化３２４】



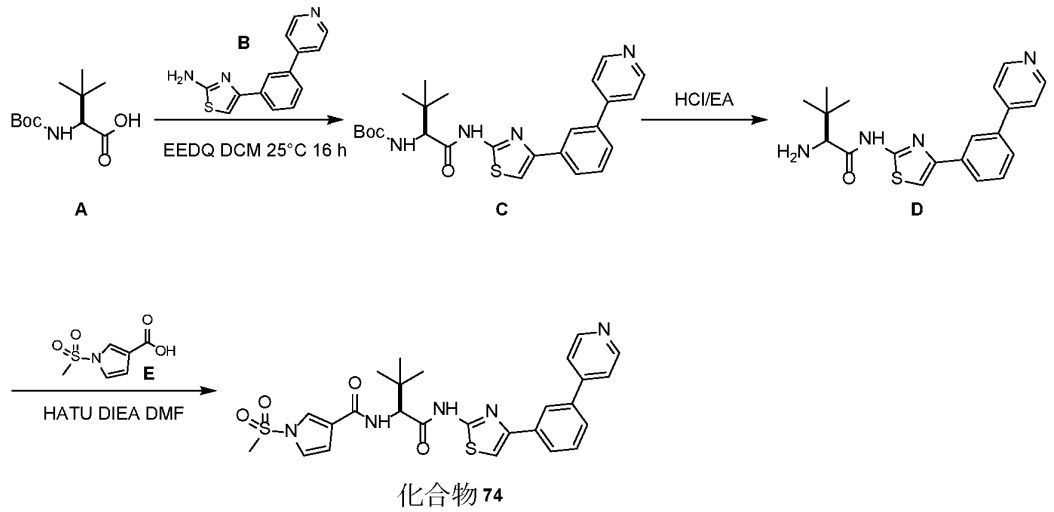
化合物73

ＤＭＦ（１ｍＬ）中の中間体Ｆ（５０ｍｇ、１２８．５６μｍｏｌ、ＨＣｌ塩）の溶液に１－メチルスルホニルピロール－３－カルボン酸［実施例４における方法に従って調製した］（２６．７６ｍｇ、１４１．４２μｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（８３．０８ｍｇ、６４２．８２μｍｏｌ、１１１．９６μＬ）を添加し、次いでＥＤＣＩ（３６．９７ｍｇ、１９２．８４μｍｏｌ）及びＨＯＢＴ（２０．８５ｍｇ、１５４．２８μｍｏｌ）を混合物に添加した。混合物を３０℃で４時間撹拌した。反応混合物をH_2O（２ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。反応物を逆相（０．１％ＦＡ条件）によって精製して化合物７３（２３．２７ｍｇ、４０．３１μｍｏｌ、３１．３５％の収率、ＦＡ塩）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５２４．２；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．４８（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．６９－８．６７（ｍ，２Ｈ），８．３１－８．２６（ｍ，２Ｈ），８．０４－８．０１（ｍ，２Ｈ），７．８３（ｓ，１Ｈ），７．７８－７．７６（ｍ，３Ｈ），７．７５－７．６０（ｍ，１Ｈ），７．２９（ｍ，１Ｈ），６．８０（ｍ，１Ｈ），４．５４－４．５０（ｍ，１Ｈ），３．５７（ｓ，３Ｈ），２．２４－２．１５（ｍ，１Ｈ），１．０１－０．９５（ｍ，６Ｈ）；ｅｅ％ ＝１００％。

【０３７３】

実施例７３．（Ｓ）－Ｎ－（３，３－ジメチル－１－オキソ－１－（（４－（３－（ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）ブタン－２－イル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物７４）の調製

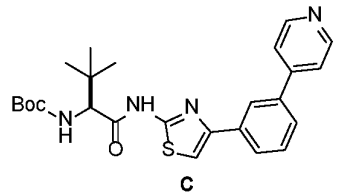
【化３２５】



化合物74

ステップ１：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル（３，３－ジメチル－１－オキソ－１－（（４－（３－（ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）ブタン－２－イル）カルバメート（中間体Ｃ）の調製

【化３２６】

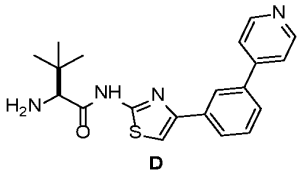


ＤＣＭ（５ｍＬ）中の（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３，３－ジメチルブタン酸（５００ｍｇ、２．１６ｍｍｏｌ）及びＥＥＤＱ（５３４．５９ｍｇ、２．１６ｍｍｏｌ）の溶液に４－（３－（ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－アミン［実施例４における方法に従って調製した］（２７３．８２ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ）を２５℃で添加した。反応混合物を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、次いでＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出し、濃縮して黄色の油を得た。油をＭｅＯＨ（２ｍＬ）で溶解し、次いで逆相ＨＰＬＣ（ＦＡ）によって精製し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×２）で抽出し、濃縮して中間体Ｃ（２８０ｍｇ、５１６．０８μｍｏｌ、４７．７５％の収率）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ＝ ４６７．１。

【０３７４】

ステップ２：２－（メチルアミノ）－Ｎ－（４－（３－（ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アセトアミド（中間体Ｄ）の調製

【化３２７】



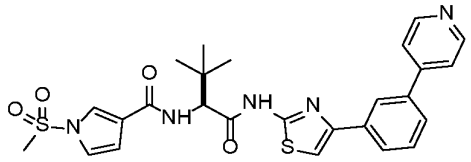
ＨＣｌ／ＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）中の中間体Ｃ（２８０ｍｇ、５１６．０８μｍｏｌ）の溶液を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濃縮して中間体Ｄ（２００ｍｇ、４３７．２４μｍｏｌ、８４．７２％の収率、ＨＣｌ塩）を黄色の残渣として得た。ＬＣＭＳ

（ＥＳＩ） ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ＝ ３６７．１。

【０３７５】

ステップ３：（Ｓ）－Ｎ－（３，３－ジメチル－１－オキソ－１－（（４－（３－（ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）ブタン－２－イル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物７４）の調製

【化３２８】



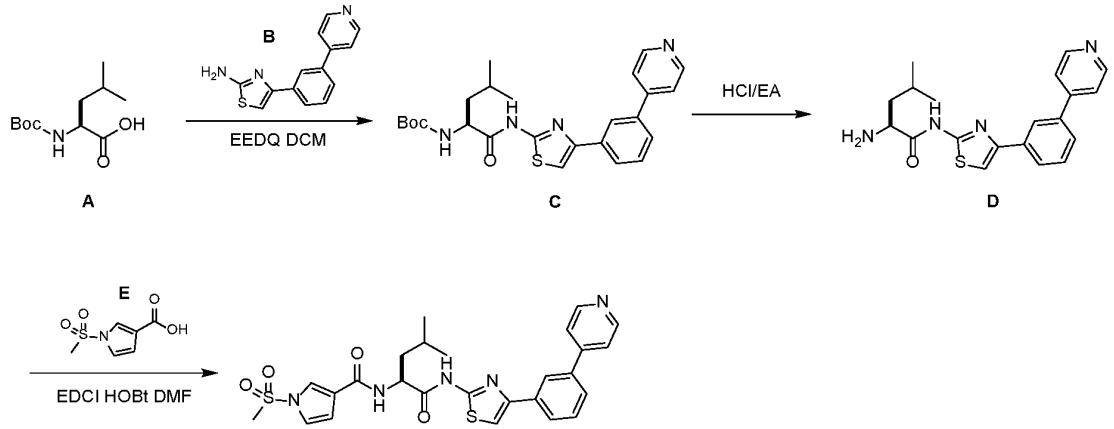
化合物74

ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中の１－メチルスルホニルピロール－３－カルボン酸［実施例４における方法に従って調製した］（９０．９５ｍｇ、４８０．７４μｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（１３７．０９ｍｇ、３６０．５５μｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（９３．２０ｍｇ、７２１．１１μｍｏｌ、１２５．６０μＬ）の溶液に中間体Ｄ（１００ｍｇ、２４０．３７μｍｏｌ）を２５℃で添加した。反応混合物を２５℃で３時間撹拌した。反応物を水（１０ｍＬ）に注ぎ、次いでＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×２）で抽出し、真空中で濃縮した。残渣を逆相ＨＰＬＣ（ＦＡ）によって精製し、凍結乾燥させて化合物７４（２．１９ｍｇ、３．７５μｍｏｌ、１．５６％の収率、ＦＡ塩）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ）ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ＝ ５３８．３；^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，メタノール－d_4） δ ８．６１ （ｄ，Ｊ ＝ ６．０ Ｈｚ，２Ｈ），８．３３ （ｓ，１Ｈ），８．０３ （ｄ，Ｊ ＝ ７．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．９４－７．９３ （ｍ，１Ｈ），７．７８ （ｄ，Ｊ ＝ ６．０ Ｈｚ，２Ｈ），７．７１ （ｂｒ ｄ，Ｊ ＝ ７．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．６０－７．５３ （ｍ，２Ｈ），７．２６－７．２５ （ｍ，１Ｈ），６．８４－６．８３ （ｍ，１Ｈ），４．７７ （ｓ，１Ｈ），３．３７ （ｓ，３Ｈ），１．１４ （ｓ，９Ｈ）；ｅｅ％＝１００％。

【０３７６】

実施例７４．（Ｓ）－Ｎ－（４－メチル－１－オキソ－１－（（４－（３－（ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物７５）の調製

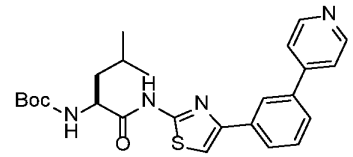
【化３２９】



化合物75

ステップ１：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル（４－メチル－１－オキソ－１－（（４－（３－（ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）カルバメート（中間体Ｃ）の調製

【化３３０】



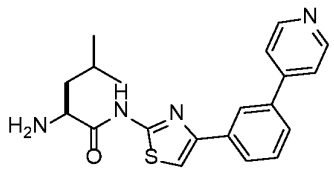
C

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の４－（３－（ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－アミン［実施例４における方法に従って調製した］（３０４．８４ｍｇ、１．２０ｍｍｏｌ）の溶液にＥＥＤＱ（５９５．１６ｍｇ、２．４１ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を３０℃で０．５時間撹拌した。次いで（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－４－メチルペンタン酸（３６０．００ｍｇ、１．４４ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を３０℃で１６時間撹拌した。反応混合物をH_2O（１０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を逆相（０．１％ＦＡ条件）によって精製して中間体Ｃ（３００ｍｇ、６４２．９６μｍｏｌ、５３．４３％の収率）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝ ４６７．１。

【０３７７】

ステップ２：（Ｓ）－２－アミノ－４－メチル－Ｎ－（４－（３－（ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）ペンタンアミド（中間体Ｄ）の調製

【化３３１】



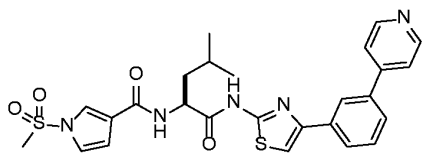
D

ＨＣｌ／ＥＡ（４Ｍ、５ｍＬ）中の中間体Ｃ（３００ｍｇ、６４２．９６μｍｏｌ）の溶液を３０℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を直接的に濃縮して粗生成物を得た。混合物をH_2O（２ｍＬ）で希釈し、１ＮのＨＣｌを添加してｐＨ＝８に調整し、次いでＥｔＯＡｃ（５ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して中間体Ｄ（７０ｍｇ、粗製）を白色の固体として得、これを次のステップにおいて直接使用した。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝ ３６７．３。

【０３７８】

ステップ３：（Ｓ）－Ｎ－（４－メチル－１－オキソ－１－（（４－（３－（ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物７５）の調製

【化３３２】



化合物75

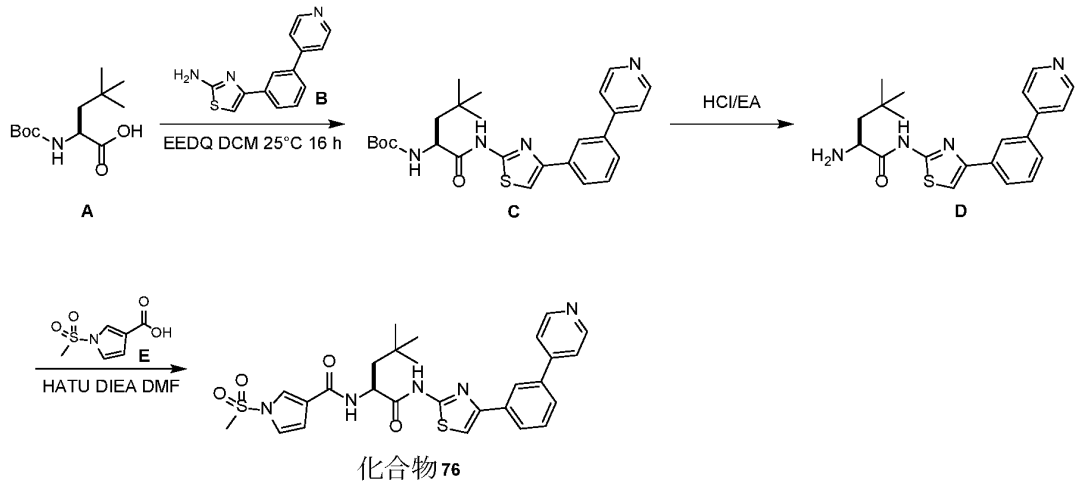
ＤＭＦ（１ｍＬ）中の中間体Ｄ（６５ｍｇ、１７７．３６μｍｏｌ）の溶液に１－メチルスルホニルピロール－３－カルボン酸［実施例４における方法に従って調製した］（３

６．９１ｍｇ、１９５．１０μｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（１１４．６１ｍｇ、８８６．８２μｍｏｌ、１５４．４６μＬ）を添加し、次いでＥＤＣＩ（５１．００ｍｇ、２６６．０５μｍｏｌ）及びＨＯＢｔ（２８．７６ｍｇ、２１２．８４μｍｏｌ）を添加した。混合物を３０℃で１６時間撹拌した。反応混合物をH_2O（２ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。反応物を逆相（０．１％ＦＡ条件）によって精製し、凍結乾燥させて化合物７５（１８．１６ｍｇ、３１．１１μｍｏｌ、１７．５４％の収率、ＦＡ塩）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５３８．３；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．５１（ｂｒｓ，１Ｈ），８．６８（ｄ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，２Ｈ），８．３８（ｄ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），８．３１（ｓ，１Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．９７－７．９６（ｍ，１Ｈ），７．８２（ｓ，１Ｈ），７．７７（ｂｒ ｄ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，３Ｈ），７．５９（ｍ，１Ｈ），７．３０－７．２８（ｍ，１Ｈ），６．７９－６．７８（ｍ，１Ｈ），４．７５－４．７０（ｍ，１Ｈ），３．５８－３．５５（ｍ，３Ｈ），１．７８－１．７４（ｍ，２Ｈ），１．６０－１．５７（ｍ，１Ｈ），０．９６－０．９０（ｍ，６Ｈ）；ｅｅ％ ＝１００％。

【０３７９】

実施例７５．（Ｓ）－Ｎ－（４，４－ジメチル－１－オキソ－１－（（４－（３－（ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物７６）の調製

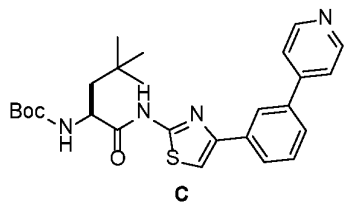
【化３３３】



化合物76

ステップ１：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル（４，４－ジメチル－１－オキソ－１－（（４－（３－（ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）カルバメート（中間体Ｃ）の調製

【化３３４】



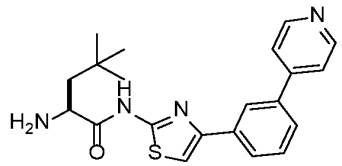
ＤＣＭ（３ｍＬ）中の（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－４，４－ジメチルペンタン酸（３００ｍｇ、１．２２ｍｍｏｌ）及びＥＥＤＱ（３０２．４２ｍｇ、１．２２ｍｍｏｌ）の溶液に４－（３－（ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－アミン［実施例４における方法に従って調製した］（１５４．９０ｍｇ、６

１１．４６μｍｏｌ）を２５℃で添加した。次いで反応混合物を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、次いでＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×２）で抽出し、真空中で濃縮して黄色の油を得た。油をＭｅＯＨ（２ｍＬ）で溶解し、次いで逆相ＨＰＬＣ（ＦＡ）によって精製し、次いでＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×２）で抽出し、濃縮して中間体Ｃ（２００ｍｇ、３８２．８４μｍｏｌ、６２．６１％の収率）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４８１．１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １２．３４（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．７０－８．６５（ｍ，２Ｈ），８．３１（ｓ，１Ｈ），８．１３（ｓ，１Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝７．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｓ，１Ｈ），７．７９－７．７３（ｍ，３Ｈ），７．６３－７．５６（ｍ，１Ｈ），４．４３－４．３１（ｍ，１Ｈ），１．６３－１．５７（ｍ，２Ｈ），１．４１－１．３４（ｍ，９Ｈ），０．９４（ｓ，９Ｈ）；ｅｅ％＝１００％。

【０３８０】

ステップ２：（Ｓ）－２－アミノ－４，４－ジメチル－Ｎ－（４－（３－（ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）ペンタンアミド（中間体Ｄ）の調製

【化３３５】



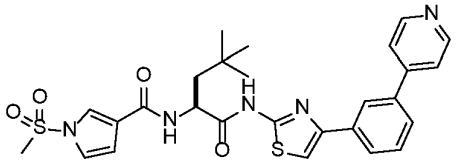
Ｄ

ＨＣｌ／ＥｔＯＡｃ（２ｍＬ）中の中間体Ｃ（２００ｍｇ、４１６．１３μｍｏｌ）の溶液を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濃縮して中間体Ｄ（１５０ｍｇ、３３４．８１μｍｏｌ、８０．４６％の収率、ＨＣｌ塩）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３８１．１。

【０３８１】

ステップ３：（Ｓ）－Ｎ－（４，４－ジメチル－１－オキソ－１－（（４－（３－（ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物７６）の調製

【化３３６】



化合物76

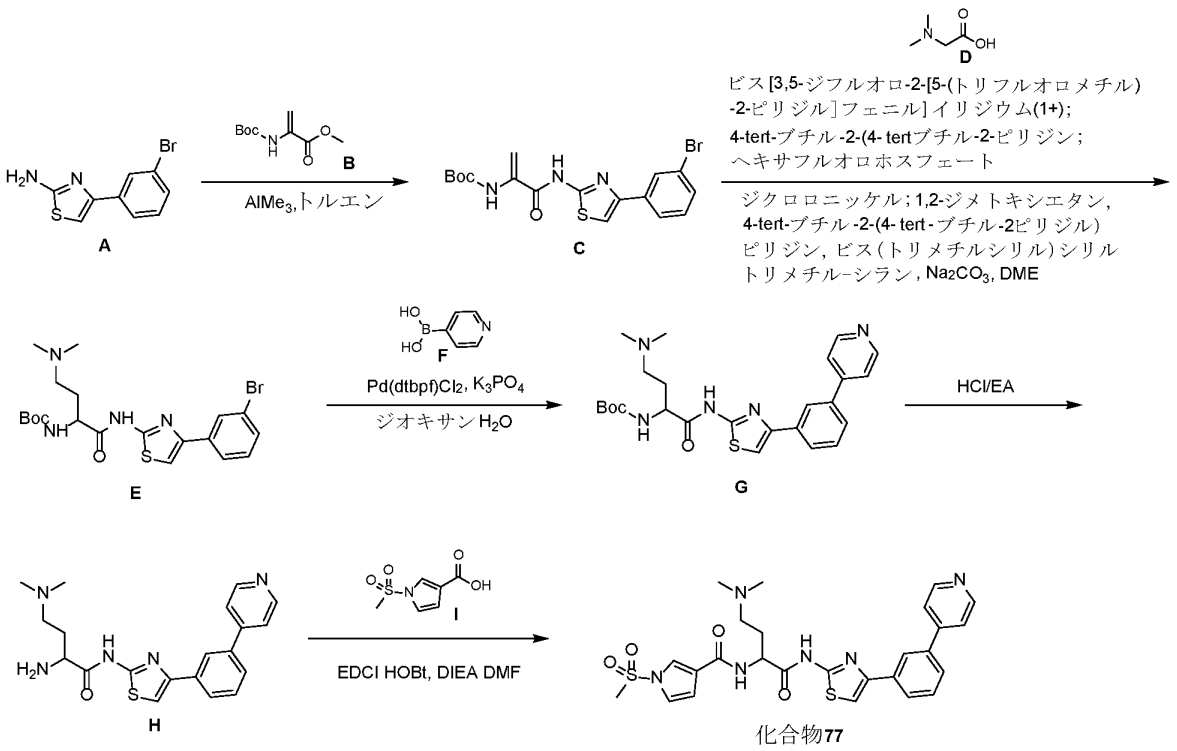
ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中の１－メチルスルホニルピロール－３－カルボン酸［実施例４における方法に従って調製した］（７４．５８ｍｇ、３９４．２１μｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（１１２．４２ｍｇ、２９５．６６μｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（７６．４２ｍｇ、５９１．３２μｍｏｌ、１０３．００μＬ）の溶液に中間体Ｄ（７５ｍｇ、１９７．１１μｍｏｌ）を２５℃で添加した。反応混合物を２５℃で３時間撹拌した。反応物を水（１０ｍＬ）に注ぎ、次いでＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×２）で抽出し、濃縮して黄色の液体を得た。液体を逆相ＨＰＬＣ（ＦＡ）によって精製し、凍結乾燥させて化合物７６（１０．０７ｍｇ、１６．８５μｍｏｌ、８．５５％の収率、ＦＡ塩）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５５２．３；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ８．６３－８．５９（ｍ，２Ｈ），８．３１－８．３０（ｍ，１Ｈ），８．０４－７．９８（ｍ，１Ｈ），７．８７－７．８６（ｍ，１

Ｈ），７．８０－７．７６（ｍ，２Ｈ），７．７１－７．７０（ｍ，１Ｈ），７．５９－７．５３（ｍ，２Ｈ），７．２６－７．２５（ｍ，１Ｈ），６．８３－６．８２（ｍ，１Ｈ），４．９２－４．８８（ｍ，１Ｈ），３．３７（ｓ，３Ｈ），１．９６－１．８３（ｍ，２Ｈ），１．０５（ｓ，９Ｈ）；ｅｅ％＝１００％。

【０３８２】

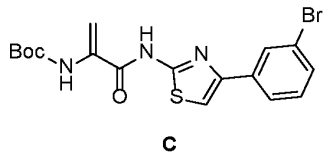
実施例７６．Ｎ－（４－（ジメチルアミノ）－１－オキソ－１－（（４－（３－（ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）ブタン－２－イル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物７７）の調製

【化３３７】



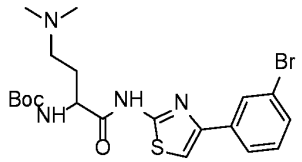
ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（３－（（４－（３－ブロモフェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－３－オキソプロプ－１－エン－２－イル）カルバメート（中間体Ｃ）の調製

【化３３８】



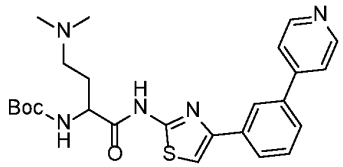
トルエン（８ｍＬ）中の４－（３－（ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－アミン［実施例４における方法に従って調製した］（１．２７ｇ、４．９７ｍｍｏｌ）の溶液にＡｌＭｅ$_3$（２Ｍ、２．４８ｍＬ）を添加した。反応混合物を１００℃で０．５時間撹拌した。メチル２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）プロプ－２－エノエート（１ｇ、４．９７ｍｍｏｌ）を１００℃で添加した。反応混合物を１００℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を水（５０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーカラム（ＰＥ～ＰＥ／ＥＡ＝１／１）によって精製し、濃縮して中間体Ｃ（４５０ｍｇ、８９６．１６μｍｏｌ、１８．０３％の収率）を黄色の固体

として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ＝ ４２３．９。
【０３８３】
ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル（１－（（４－（３－ブロモフェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－４－（ジメチルアミノ）－１－オキソブタン－２－イル）カルバメート（中間体Ｅ）の調製
【化３３９】



Ｅ

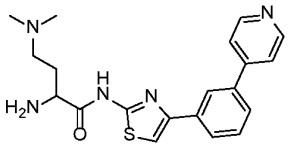
ＤＭＥ（１ｍＬ）中の中間体Ｃ（４００ｍｇ、９４２．７０μｍｏｌ）、２－（ジメチルアミノ）酢酸（９７．２１ｍｇ、９４２．７０μｍｏｌ）、ビス［３，５－ジフルオロ－２－［５－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］フェニル］イリジウム（１＋）；４－ｔｅｒｔ－ブチル－２－（４－ｔｅｒｔ－ブチル－２－ピリジル）ピリジン；ヘキサフルオロホスフェート（１０．５８ｍｇ、９．４３μｍｏｌ）、ジクロロニッケル；１，２－ジメトキシエタン（１．０４ｍｇ、４．７１μｍｏｌ）、４－ｔｅｒｔ－ブチル－２－（４－ｔｅｒｔ－ブチル－２－ピリジル）ピリジン（１．５２ｍｇ、５．６６μｍｏｌ）、ビス（トリメチルシリル）シリル－トリメチル－シラン（２３４．４１ｍｇ、９４２．７０μｍｏｌ、２９０．８３μＬ）の溶液にNa_2CO_3（１９９．８３ｍｇ、１．８９ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を撹拌し、３４Ｗ青色ＬＥＤランプで照射した（７ｃｍ離し、反応温度を２５℃で１時間維持するために冷却ファンを用いた）。反応混合物を濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を逆相カラム（ＦＡ）によって精製し、凍結乾燥させて中間体Ｅ（２００ｍｇ、３４５．８７μｍｏｌ、３６．６９％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ＝ ４８３．０。
【０３８４】
ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル（４－（ジメチルアミノ）－１－オキソ－１－（（４－（３－（ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）ブタン－２－イル）カルバメート（中間体Ｇ）の調製
【化３４０】



Ｇ

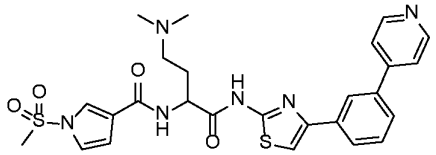
ジオキサン（２ｍＬ）及びH_2O（０．４ｍＬ）中の中間体Ｅ（２００ｍｇ、４１３．７２μｍｏｌ）、４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（１６９．６７ｍｇ、８２７．４４μｍｏｌ）、K_3PO_4（２６３．４５ｍｇ、１．２４ｍｍｏｌ）の溶液に［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（２６．９６ｍｇ、４１．３７μｍｏｌ）を添加した。次いで混合物をN_2下、７０℃で１時間撹拌した。反応混合物を濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を逆相カラム（ＦＡ）によって精製し、凍結乾燥させて中間体Ｇ（１００ｍｇ、１７７．０２μｍｏｌ、４２．７９％の収率、ＦＡ塩）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ＝ ４８２．１。
【０３８５】
ステップ４：２－アミノ－４－（ジメチルアミノ）－Ｎ－（４－（３－（ピリジン－４

－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）ブタンアミド（中間体Ｈ）の調製
【化３４１】



Ｈ

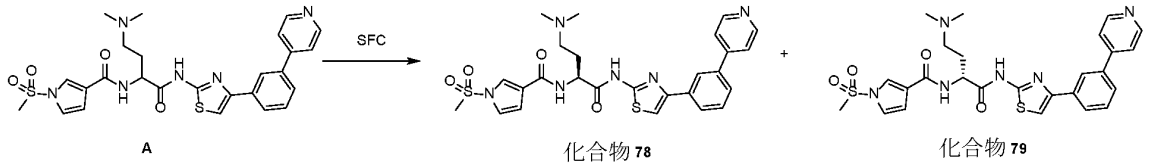
ＨＣｌ／ＥｔＯＡｃ（２ｍＬ）中の中間体Ｇ（１００ｍｇ、１８９．５３μｍｏｌ、ＦＡ塩）の溶液を２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を濃縮して中間体Ｈ（８０ｍｇ、１５３．８９μｍｏｌ、８１．２０％の収率、ＨＣｌ塩）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３８２．１。
【０３８６】
ステップ５：Ｎ－（４－（ジメチルアミノ）－１－オキソ－１－（（４－（３－（ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）ブタン－２－イル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物７７）の調製
【化３４２】



化合物77

ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中の中間体Ｈ（３５ｍｇ、８３．７４μｍｏｌ、ＨＣｌ塩）、１－メチルスルホニルピロール－３－カルボン酸［実施例４における方法に従って調製した］（１９．０１ｍｇ、１００．４９μｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（３２．１１ｍｇ、１６７．４８μｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（２２．６３ｍｇ、１６７．４８μｍｏｌ）の溶液にＤＩＥＡ（５４．１１ｍｇ、４１８．７１μｍｏｌ、７２．９３μＬ）を添加した。次いで混合物を２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を逆相カラム（ＦＡ）によって精製し、凍結乾燥させて化合物７７（２５ｍｇ、４１．７６μｍｏｌ、４９．８７％の収率、ＦＡ塩）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５３３．３；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ８．７１－８．６６（ｍ，２Ｈ），８．６２（ｄ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，１Ｈ），８．３２（ｓ，１Ｈ），８．２２（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝７．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．９４（ｍ，１Ｈ），７．８３（ｓ，１Ｈ），７．７９－７．７３（ｍ，３Ｈ），７．６４－７．５６（ｍ，１Ｈ），７．３２（ｍ，１Ｈ），６．７８（ｍ，１Ｈ），４．７２－４．６３（ｍ，１Ｈ），３．５８（ｓ，３Ｈ），２．４８（ｂｒ ｓ，２Ｈ），２．２６（ｓ，６Ｈ），２．１０－２．０１（ｍ，１Ｈ），１．９８－１．８９（ｍ，１Ｈ）。
【０３８７】
実施例７７．（Ｓ）－Ｎ－（４－（ジメチルアミノ）－１－オキソ－１－（（４－（３－（ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）ブタン－２－イル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物７８）及び（Ｒ）－Ｎ－（４－（ジメチルアミノ）－１－オキソ－１－（（４－（３－（ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）ブタン－２－イル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物７９）の調製

【化３４３】



A　　化合物78　　化合物79

Ｎ－［３－（ジメチルアミノ）－１－［［４－［３－（４－ピリジル）フェニル］チアゾール－２－イル］カルバモイル］プロピル］－１－メチルスルホニル－ピロール－３－カルボキサミド（１８ｍｇ、３２．５７μｍｏｌ）をＳＦＣ精製によって精製し、濃縮して化合物７８（７．４４ｍｇ、１３．４６μｍｏｌ、４１．３３％の収率）をオフホワイト色の固体として得、化合物７９（８．１６ｍｇ、１４．７６μｍｏｌ、４５．３３％の収率）をオフホワイト色の固体として得た。

【０３８８】

化合物７８：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５５３．３；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ８．７０－８．６６（ｍ，２Ｈ），８．６２（ｄ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，１Ｈ），８．３２（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝７．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．９３（ｍ，１Ｈ），７．８３（ｓ，１Ｈ），７．８０－７．７４（ｍ，３Ｈ），７．６０（ｍ，１Ｈ），７．３１（ｍ，１Ｈ），６．７７（ｍ，１Ｈ），４．７２－４．６２（ｍ，１Ｈ），３．５８（ｓ，３Ｈ），２．３９（ｍ，２Ｈ），２．１９（ｓ，６Ｈ），２．０１（ｍ，１Ｈ），１．９０（ｍ，１Ｈ）；ｅｅ％＝７９．７％。

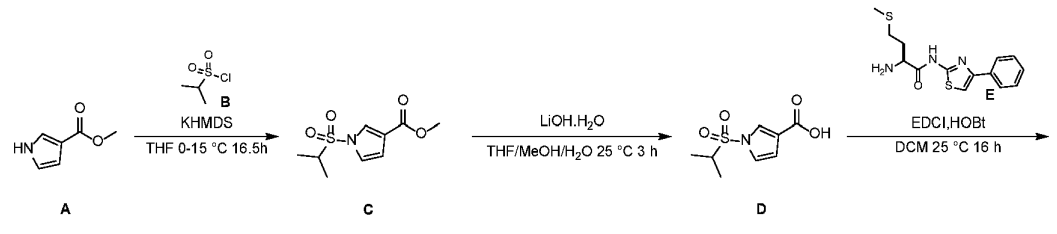
【０３８９】

化合物７９：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５５３．２；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ８．７０－８．６６（ｍ，２Ｈ），８．６２（ｄ，Ｊ＝７．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．３２（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝７．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．９３（ｍ，１Ｈ），７．８３（ｓ，１Ｈ），７．７９－７．７４（ｍ，３Ｈ），７．６４－７．５７（ｍ，１Ｈ），７．３１（ｍ，１Ｈ），６．７７（ｍ，１Ｈ），４．６６（ｍ，１Ｈ），３．５８（ｓ，３Ｈ），２．３８（ｍ，２Ｈ），２．１８（ｓ，６Ｈ），２．０４－１．９６（ｍ，１Ｈ），１．９４－１．８６（ｍ，１Ｈ）；ｅｅ％＝７４．５％。

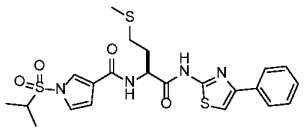
【０３９０】

実施例７８．（Ｓ）－１－（イソプロピルスルホニル）－Ｎ－（４－（メチルチオ）－１－オキソ－１－（（４－フェニルチアゾール－２－イル）アミノ）ブタン－２－イル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物８０）の調製

【化３４４】



A　C　D



化合物80

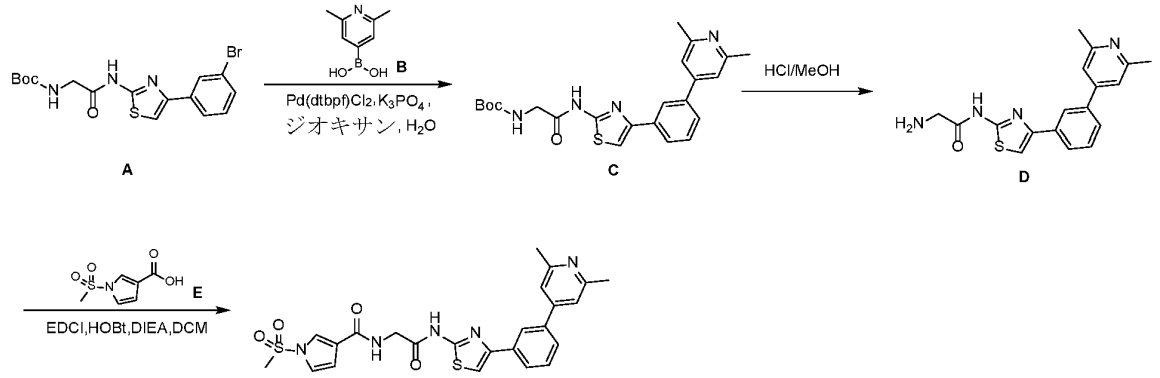
ＤＣＭ（１ｍＬ）中の１－イソプロピルスルホニルピロール－３－カルボン酸［実施例

４２における方法に従って調製した］（２５ｍｇ、１１５．０８μｍｏｌ）及び（２Ｓ）－２－アミノ－４－メチルスルファニル－Ｎ－（４－フェニルチアゾール－２－イル）ブタンアミド（実施例５における方法に従って調製した）（３５．２７ｍｇ、１１４．７２μｍｏｌ）の溶液にＤＩＰＥＡ（４４．６２ｍｇ、３４５．２４μｍｏｌ、６０．１３μＬ）、ＥＤＣＩ（３３．０９ｍｇ、１７２．６２μｍｏｌ）及びＨＯＢｔ（２３．３２ｍｇ、１７２．６２μｍｏｌ）を２５℃で添加した。反応混合物を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を逆相カラム（ＦＡ条件）によって精製し、凍結乾燥させて化合物８０（２６．３２ｍｇ、５１．９５μｍｏｌ、４５％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５０７．１．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ７．８９（ｄ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，２Ｈ），７．８６－７．８５（ｍ，１Ｈ），７．４０－７．３６（ｍ，３Ｈ），７．３１－７．２７（ｍ，１Ｈ），７．２２－７．２０（ｍ，１Ｈ），６．８５－６．８４（ｍ，１Ｈ），４．８９－４．８５（ｍ，１Ｈ），３．６８－３．６２（ｍ，１Ｈ），２．７２－２．５９（ｍ，２Ｈ），２．２７－２．１３（ｍ，５Ｈ），１．３２（ｄ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，６Ｈ）。キラルＨＰＬＣ：Ｃｅｌｌｕｃｏａｔ－ＭｅＯＨ（ＤＥＡ）－５－４０－３ｍＬ－３５Ｔ、ｔ＝２．２１７分、ｅｅ％＝１００％。

【０３９１】

実施例７９．Ｎ－（２－（（４－（３－（２，６－ジメチルピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物８１）の調製

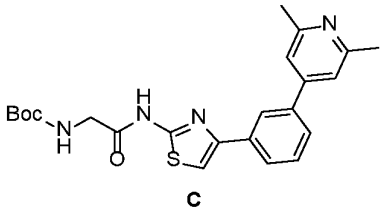
【化３４５】



化合物81

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（２－（（４－（３－（２，６－ジメチルピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）カルバメート（中間体Ｃ）の調製

【化３４６】



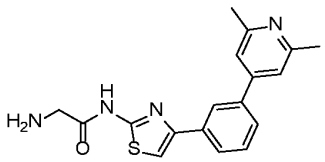
ジオキサン（１８ｍＬ）及びＨ$_{2}$Ｏ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－［［４－（３－ブロモフェニル）チアゾール－２－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］カルバメート［実施例１における方法に従って調製した］（１ｇ、２．４３ｍｍｏｌ）、（２，６－ジメチル－４－ピリジル）ボロン酸（５４９．２５ｍｇ、３．６４ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（Ｉ

Ｉ）（１５８．０８ｍｇ、２４２．５４μｍｏｌ）、K_3PO_4（１．５４ｇ、７．２８ｍｍｏｌ）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで混合物をN_2雰囲気下、８０℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝１：１～０：１）によって精製し、次いで真空中で濃縮して中間体Ｃ（０．９６ｇ、２．１９ｍｍｏｌ、９０．２６％の収率）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４３９．２；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ ８．２６（ｓ，１Ｈ），７．９７（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．６７－７．６４（ｍ，１Ｈ），７．５４－７．５０（ｍ，２Ｈ），７．４２（ｓ，２Ｈ），３．９９（ｓ，２Ｈ），２．５７（ｓ，６Ｈ），１．４８（ｓ，９Ｈ）。

【０３９２】

ステップ２：２－アミノ－Ｎ－（４－（３－（２，６－ジメチルピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アセトアミド（中間体Ｄ）の調製

【化３４７】



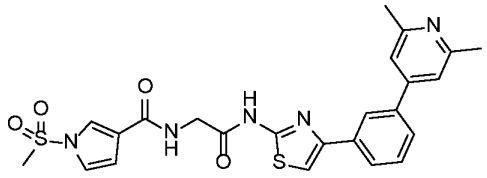
Ｄ

ＨＣｌ／ＭｅＯＨ（４Ｍ、２０ｍＬ）中の中間体Ｃ（０．９６ｇ、２．１９ｍｍｏｌ）の混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をＭＴＢＥ：ＭｅＯＨ＝２０：１（２０ｍＬ）にて２５℃で０．５時間粉砕し、次いで固体を濾過によって収集し、ＭＴＢＥ（１０ｍＬ）で洗浄し、真空中で乾燥させて中間体Ｄ（９００ｍｇ、粗製、ＨＣｌ）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３３９．３。

【０３９３】

ステップ３：Ｎ－（２－（（４－（３－（２，６－ジメチルピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物８１）の調製

【化３４８】



化合物 81

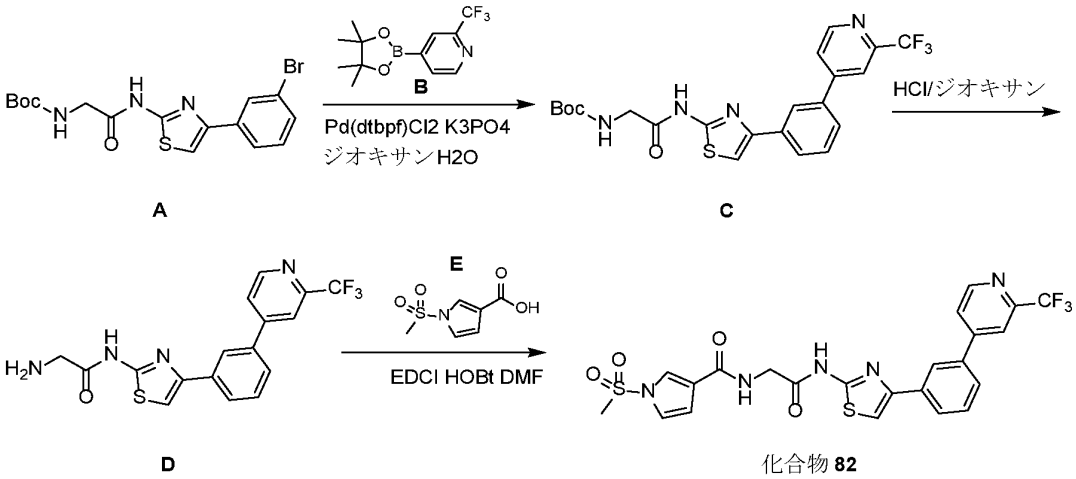
ＤＣＭ（８ｍＬ）中の１－メチルスルホニルピロール－３－カルボン酸［実施例４における方法に従って調製した］（２４２．２３ｍｇ、１．２８ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（２４５．４５ｍｇ、１．２８ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（１７３．０１ｍｇ、１．２８ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（８０９．７６ｍｇ、８．００ｍｍｏｌ、１．１１ｍＬ）の溶液に中間体Ｄ（４００ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ、ＨＣｌ塩）を添加した。混合物を２５℃で１６時間撹拌した。反応懸濁液をＭｅＯＨ（３ｍＬ）で希釈し、次いで固体を濾過によって収集し、ＭｅＯＨ（１ｍＬ）で洗浄し、真空中で乾燥させて化合物８１（２３１．３９ｍｇ、４５４．０６μｍｏｌ、４２．５６％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５１０．１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ ８．２７－８０２６（ｍ，１Ｈ），７．９９－７．９７（ｍ，１Ｈ），７．８４－７．８３（ｍ，１Ｈ），７．６７－７．６４（ｍ，１Ｈ），７．５４

－７．５１（ｍ，２Ｈ），７．４２（ｓ，２Ｈ），７．２８－７．２７（ｍ，１Ｈ），６．８２－６．８０（ｍ，１Ｈ），４．２６（ｓ，２Ｈ），３．３８（ｓ，３Ｈ），２．５７（ｓ，６Ｈ）。

【０３９４】

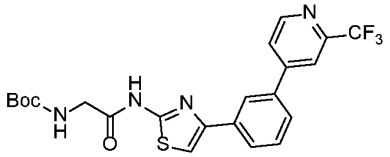
実施例８０．１－（メチルスルホニル）－Ｎ－（２－オキソ－２－（（４－（３－（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）エチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物８２）の調製

【化３４９】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（２－オキソ－２－（（４－（３－（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）エチル）カルバメート（中間体Ｃ）の調製

【化３５０】



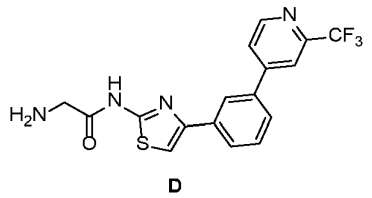
ジオキサン（２０ｍＬ）及びH_2O（４ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２－（（４－（３－ブロモフェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）カルバメート（実施例１における方法に従って調製した）（１．２ｇ、２．９１ｍｍｏｌ）、４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン（９５３．６８ｍｇ、３．４９ｍｍｏｌ）、K_3PO_4（１．８５ｇ、８．７３ｍｍｏｌ）の溶液に［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（１８９．６９ｍｇ、２９１．０５μｍｏｌ）を添加した。次いで混合物をN_2下、７０℃で１時間撹拌した。反応混合物を水（５０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出し、有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗生成物を逆相カラム（ＦＡ）によって精製し、次いでＥｔＯＡｃで抽出し、次いで真空中で濃縮して中間体Ｃ（１．２０ｇ、２．３９ｍｍｏｌ、８２．２０％の収率）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４７９．０；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．３３（ｓ，１Ｈ），８．８７（ｄ，Ｊ＝５．２ Ｈｚ，１Ｈ），８．３９（ｍ，１Ｈ），８．２６（ｄ，Ｊ＝１．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．１１（ｍ，１Ｈ），８．０７（ｄ，Ｊ＝７．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．９１－７．８５（ｍ，２Ｈ），７．６４（ｍ，１Ｈ），７．１８（ｓ，１

Ｈ），３．３３（ｓ，２Ｈ），１．４７－１．３２（ｍ，９Ｈ）。

【０３９５】

ステップ２：２－アミノ－Ｎ－（４－（３－（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アセトアミド（中間体Ｄ）の調製

【化３５１】



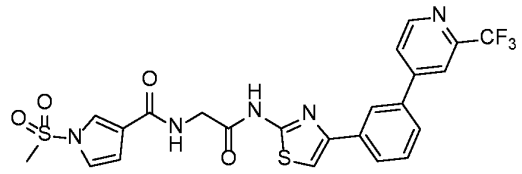
Ｄ

ＨＣｌ／ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）中の中間体Ｃ（１．２ｇ、２．５１ｍｍｏｌ）の溶液を２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を、（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝１：１）にて２５℃で３０分間粉砕することにより精製し、次いで濾過し、真空中で乾燥させて中間体Ｄ（１ｇ、２．２８ｍｍｏｌ、９０．８３％の収率、ＨＣｌ塩）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３７９．０。

【０３９６】

ステップ３：１－（メチルスルホニル）－Ｎ－（２－オキソ－２－（（４－（３－（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）エチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物８２）の調製

【化３５２】



化合物**82**

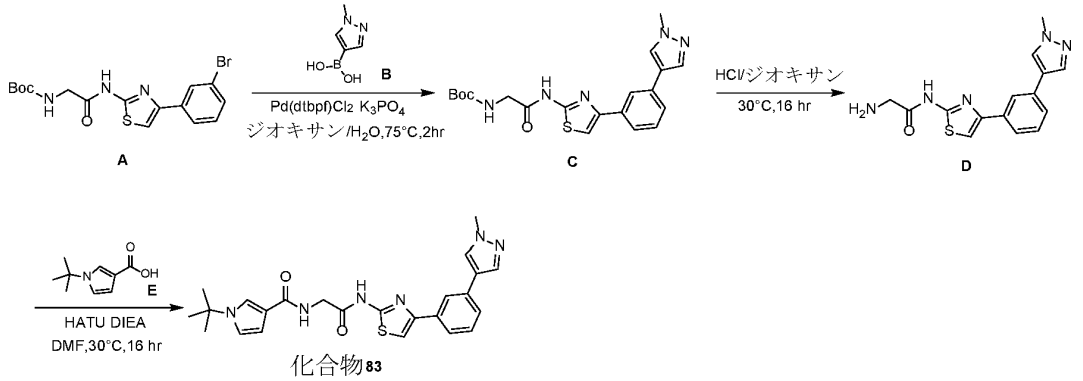
ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の中間体Ｄ（８００ｍｇ、１．９３ｍｍｏｌ、ＨＣｌ塩）、１－メチルスルホニルピロール－３－カルボン酸［実施例４における方法に従って調製した］（４０１．３３ｍｇ、２．１２ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（７３９．３９ｍｇ、３．８６ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（５２１．１７ｍｇ、３．８６ｍｍｏｌ）の溶液にＤＩＥＡ（１．２５ｇ、９．６４ｍｍｏｌ、１．６８ｍＬ）を添加した。次いで混合物を２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を水（３０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×２）で抽出し、有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗生成物をＥｔＯＡｃ：ＭｅＯＨ＝３：１（１０ｍＬ）にて２５℃で３０分間粉砕し、次いで濾過し、真空中で乾燥させて化合物８２（５００ｍｇ、９０５．３０μｍｏｌ、４６．９４％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５５０．２；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．４６（ｓ，１Ｈ），８．８７（ｄ，Ｊ＝５．２ Ｈｚ，１Ｈ），８．７１（ｍ，１Ｈ），８．３９（ｓ，１Ｈ），８．２６（ｓ，１Ｈ），８．１６－８．０３（ｍ，２Ｈ），７．９２－７．８３（ｍ，３Ｈ），７．６４（ｍ，１Ｈ），７．３６－７．３０（ｍ，１Ｈ），６．７９（ｍ，１Ｈ），４．１６（ｄ，Ｊ＝５．６ Ｈｚ，２Ｈ），３．５９（ｓ，３Ｈ）。

【０３９７】

実施例８１．１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（２－（（４－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエ

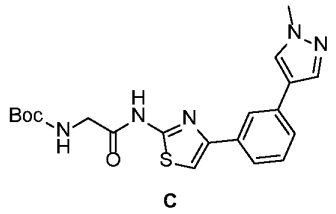
チル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物８３）の調製

【化３５３】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（２－（（４－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）カルバメート（中間体Ｃ）の調製

【化３５４】

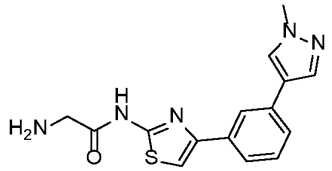


ジオキサン（６ｍＬ）及びH_2O（１．５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－［［４－（３－ブロモフェニル）チアゾール－２－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］カルバメート（実施例１における方法に従って調製した）（２５０ｍｇ、６０６．３５μｍｏｌ）及び（１－メチルピラゾール－４－イル）ボロン酸（２２９．０６ｍｇ、１．８２ｍｍｏｌ）の混合物にK_3PO_4（３８６．１２ｍｇ、１．８２ｍｍｏｌ）及び［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（３９．５２ｍｇ、６０．６４μｍｏｌ）を３０℃でN_2下で添加した。反応混合物を７５℃に加熱し、７５℃で２時間撹拌した。反応混合物をH_2O（２０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出し、組み合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を逆相カラム（ＦＡ条件）によって精製し、凍結乾燥させて中間体Ｃ（２５０ｍｇ、５７１．３８μｍｏｌ、９４．２３％の収率）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４１４．０；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．２８（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．１６（ｓ，１Ｈ），８．０７－８．０６（ｍ，１Ｈ），７．８９（ｓ，１Ｈ），７．７５－７．６８（ｍ，２Ｈ），７．５４－７．４８（ｍ，１Ｈ），７．４５－７．３７（ｍ，１Ｈ），７．１６－７．１４（ｍ，１Ｈ），３．９３－３．８４（ｍ，５Ｈ），１．４１（ｓ，９Ｈ）。

【０３９８】

ステップ２：２－アミノ－Ｎ－（４－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アセトアミド（中間体Ｄ）の調製

【化３５５】



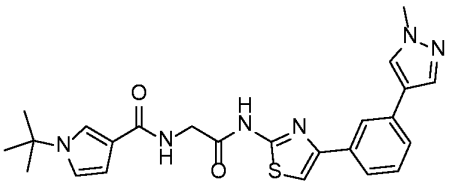
D

ジオキサン（２ｍＬ）中の中間体Ｃ（２５０ｍｇ、６０４．６１μｍｏｌ）の混合物にＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、２ｍＬ）を３０℃で添加した。反応混合物を３０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、真空中で乾燥させて中間体Ｄ（１９０ｍｇ、４３９．７９μｍｏｌ、７２．７４％の収率、ＨＣｌ塩）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３１４．３。

【０３９９】

ステップ３：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（２－（（４－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物８３）の調製

【化３５６】



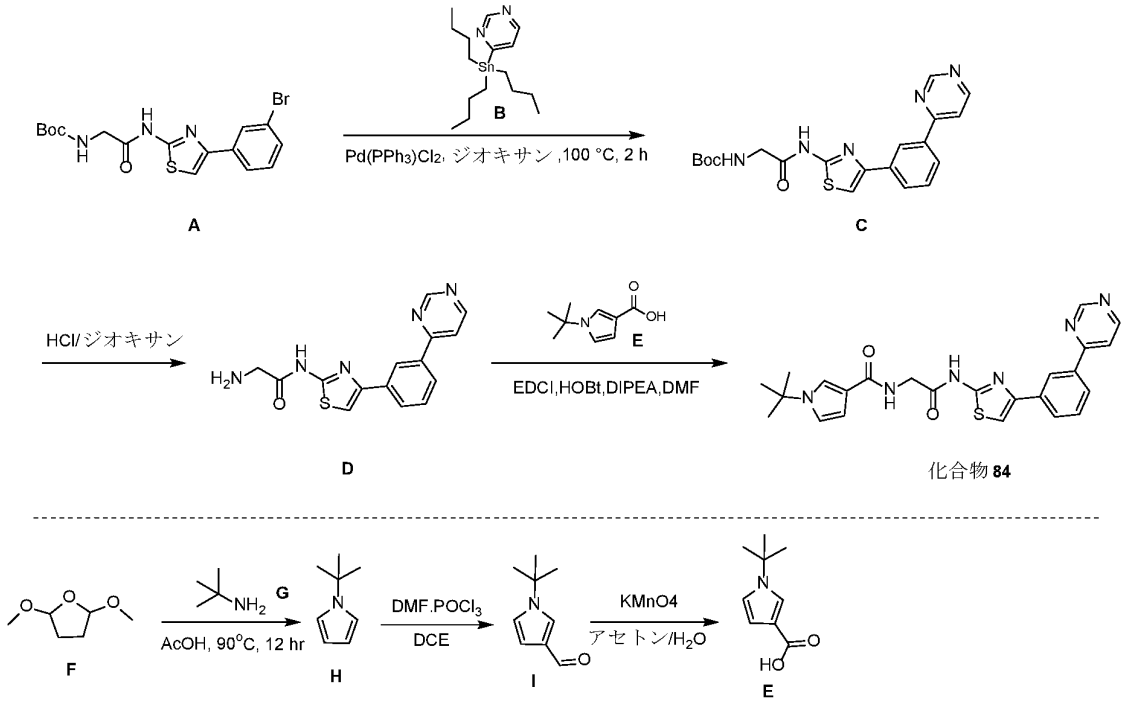
化合物83

ＤＣＭ（１ｍＬ）中の［実施例３４における方法に従って調製した］（２８．６８ｍｇ、１７１．５１μｍｏｌ）の混合物にＤＩＥＡ（１１０．８３ｍｇ、８５７．５４μｍｏｌ、１４９．３７μＬ）、ＨＡＴＵ（９７．８２ｍｇ、２５７．２６μｍｏｌ）及び中間体Ｄ（６０ｍｇ、１７１．５１μｍｏｌ、ＨＣｌ塩）を３０℃で添加した。反応混合物を３０℃で１６時間撹拌した。反応混合物をクエン酸水溶液（２Ｍ、１ｍＬ）及び飽和$NaHCO_3$溶液（１ｍＬ）で洗浄した。有機相を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を逆相カラム（ＦＡ）によって精製し、凍結乾燥させて化合物８３（２２．６０ｍｇ、４４．４４μｍｏｌ、２５．９１％の収率、ＦＡ塩）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４６３．０；１Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ ８．３２－８．２５（ｍ，１Ｈ），８．１０－８．０４（ｍ，１Ｈ），７．９８（ｓ，１Ｈ），７．８５（ｓ，１Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．５９－７．５７（ｍ，１Ｈ），７．５１－７．４６（ｍ，１Ｈ），７．４４（ｓ，１Ｈ），７．４１－７．３４（ｍ，１Ｈ），６．９６－６．９４（ｍ，１Ｈ），６．５９－６．５７（ｍ，１Ｈ），４．２４（ｓ，２Ｈ），３．９４（ｓ，３Ｈ），１．５７（ｓ，９Ｈ）。

【０４００】

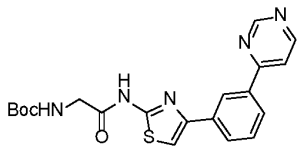
実施例８２．１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（２－オキソ－２－（（４－（３－（ピリミジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）エチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物８４）の調製

【化３５７】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（２－オキソ－２－（（４－（３－（ピリミジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）エチル）カルバメート（中間体Ｃ）の調製

【化３５８】

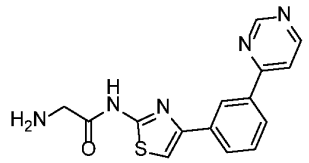


ジオキサン（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－［［４－（３－ブロモフェニル）チアゾール－２－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］カルバメート（５００ｍｇ、１．２１ｍｍｏｌ）、トリブチル（ピリミジン－４－イル）スタンナン（８０５．７７ｍｇ、２．１８ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_2$Ｃｌ$_2$（８５．１２ｍｇ、１２１．２７μｍｏｌ）の混合物を脱気し、Ｎ$_2$で３回パージし、次いで混合物をＮ$_2$雰囲気下、１００℃で４時間撹拌した。反応混合物をＫＦ飽和水溶液（１５ｍＬ）に注ぎ、３０分間撹拌した。次いで溶液をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層を真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ２、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１：０～２０：１）によって精製し、濃縮して中間体Ｃ（４５０ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ、８６．１９％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４１２．１；^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１２．６２－１２．２５（ｍ，１Ｈ），９．２９（ｓ，１Ｈ），８．９０（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），８．８１（ｓ，１Ｈ），８．１８－８．１２（ｍ，２Ｈ），８．０８（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７６（ｓ，１Ｈ），７．６３－７．５９（ｍ，１Ｈ），７．１０（ｓ，１Ｈ），３．８６（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），１．４０（ｓ，９Ｈ）。

【０４０１】

ステップ２：２－アミノ－Ｎ－（４－（３－（ピリミジン－４－イル）フェニル）チア

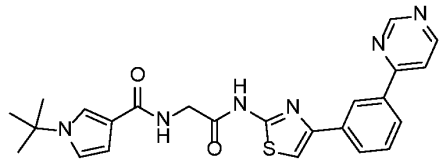
ゾール－２－イル）アセトアミド（中間体Ｄ）の調製
【化３５９】



Ｄ

ジオキサン（２ｍＬ）中の中間体Ｃ（２５０ｍｇ、６０７．５７μｍｏｌ）の溶液にＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、１．５２ｍＬ）を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をＭＴＢＥ（５ｍＬ）で洗浄し、真空中で乾燥させて中間体Ｄ（２００ｍｇ、５１７．５１μｍｏｌ、８５．１８％の収率、ＨＣｌ塩）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３１２．１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ９．３２（ｄ，Ｊ＝０．８ Ｈｚ，１Ｈ），８．９３（ｄ，Ｊ＝５．６ Ｈｚ，１Ｈ），８．８３（ｓ，１Ｈ），８．４７（ｓ，１Ｈ），８．２２－８．１４（ｍ，２Ｈ），８．１０（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．９０（ｓ，１Ｈ），７．６６－７．６２（ｍ，１Ｈ），３．９２（ｄ，Ｊ＝５．６ Ｈｚ，２Ｈ）。

【０４０２】
ステップ３：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（２－オキソ－２－（（４－（３－（ピリミジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）エチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物８４）の調製
【化３６０】



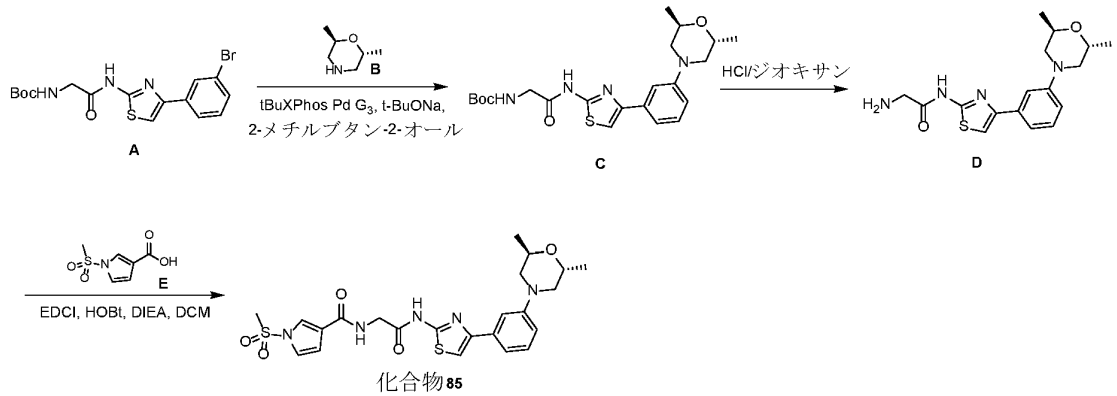
化合物84

ＤＣＭ（３ｍＬ）中の１－ｔｅｒｔ－ブチルピロール－３－カルボン酸［実施例３４における方法に従って調製した］（９６．１４ｍｇ、５７５．０１μｍｏｌ）の溶液に中間体Ｄ（２００ｍｇ、５７５．０１μｍｏｌ、ＨＣｌ塩）、ＥＤＣＩ（１６５．３４ｍｇ、８６２．５１μｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（１１６．５４ｍｇ、８６２．５１μｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（３７１．５７ｍｇ、２．８８ｍｍｏｌ、５００．７７μＬ）を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応後、ＭｅＯＨ（５ｍＬ）を添加し、白色の固体が形成された。混合物を濾過し、固体をＭＴＢＥ（５ｍＬ×２）で洗浄し、真空中で乾燥させて化合物８４（７４．２２ｍｇ、１５９．６１μｍｏｌ、２７．７６％の収率）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４６１．０；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １２．４３（ｓ，１Ｈ），９．３０（ｄ，Ｊ＝０．８ Ｈｚ，１Ｈ），８．９１（ｄ，Ｊ＝５．６ Ｈｚ，１Ｈ），８．８２（ｓ，１Ｈ），８．２１－８．１３（ｍ，３Ｈ），８．０９（ｄ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．８０（ｓ，１Ｈ），７．８４－７．６０（ｍ，１Ｈ），７．５３－７．５２（ｍ，１Ｈ），６．９８－６．９６（ｍ，１Ｈ），６．４９－６．４８（ｍ，１Ｈ），４．１１（ｄ，Ｊ＝５．６ Ｈｚ，２Ｈ），１．４９（ｓ，９Ｈ）。

【０４０３】
実施例８３．Ｎ－（２－（（４－（３－（（２Ｒ，６Ｒ）－２，６－ジメチルモルホリノ）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（メチルス

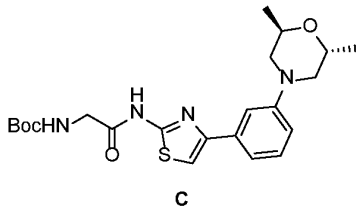
ルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物８５）の調製

【化３６１】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（２－（（４－（３－（（２Ｒ，６Ｒ）－２，６－ジメチルモルホリノ）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）カルバメート（中間体Ｃ）の調製

【化３６２】

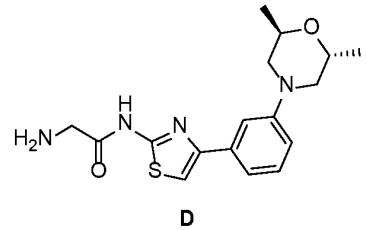


２－メチルブタン－２－オール（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－［［４－（３－ブロモフェニル）チアゾール－２－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］カルバメート（実施例１における方法に従って調製した）（３００ｍｇ、７２７．６２μｍｏｌ）及び（２Ｒ，６Ｒ）－２，６－ジメチルモルホリン（１２５．７０ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ）の溶液にｔ－ＢｕＸＰｈｏｓ－Ｐｄ－Ｇ$_3$（５７．８０ｍｇ、７２．７６μｍｏｌ）及びｔ－ＢｕＯＮａ（２０９．７８ｍｇ、２．１８ｍｍｏｌ）をＮ$_2$下で添加し、混合物を６０℃で４時間撹拌した。混合物を水（２０ｍＬ）に注ぎ、溶液をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、ＰＥ：ＥＡ＝１０：１～５：１）によって精製し、真空中で濃縮して中間体Ｃ（３００ｍｇ、６３９．４２μｍｏｌ、８７．８８％の収率）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４４７．３。

【０４０４】

ステップ２：２－アミノ－Ｎ－（４－（３－（（２Ｒ，６Ｒ）－２，６－ジメチルモルホリノ）フェニル）チアゾール－２－イル）アセトアミド（中間体Ｄ）の調製

【化３６３】



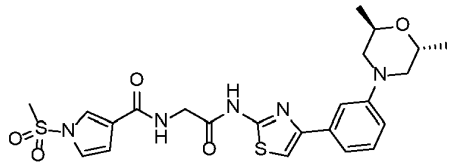
ＨＣｌ／ジオキサン（３ｍＬ）中の中間体Ｃ（２９０ｍｇ、６１８．１０μｍｏｌ）の溶液を３０℃で１時間撹拌した。反応混合物を濃縮して残渣を得た。残渣をＭＴＢＥ（５

ｍＬ）で粉砕し、次いで濾過し、真空中で乾燥させて中間体Ｄ（２００ｍｇ、粗製、ＨＣｌ塩）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３４７．２。

【０４０５】

ステップ３：Ｎ－（２－（（４－（３－（（２Ｒ，６Ｒ）－２，６－ジメチルモルホリノ）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物８５）の調製

【化３６４】



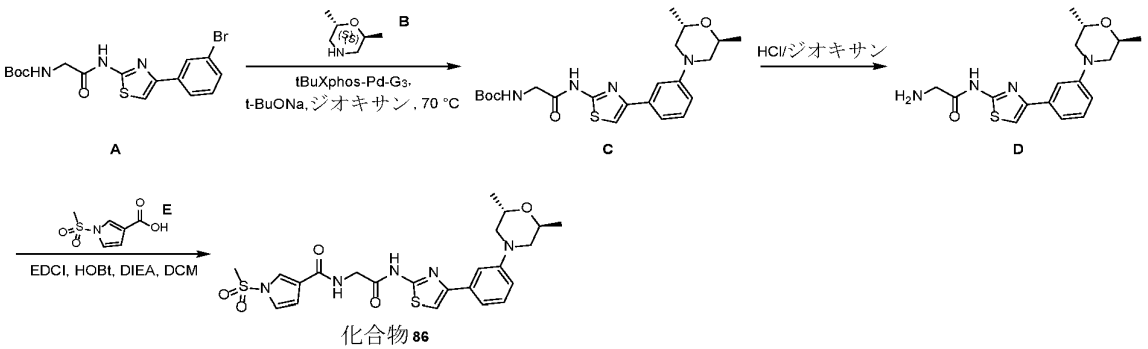
化合物85

ＤＣＭ（２ｍＬ）中の中間体Ｄ（１００ｍｇ、２６１．１６μｍｏｌ、ＨＣｌ塩）及び１－メチルスルホニルピロール－３－カルボン酸［実施例４における方法に従って調製した］（５９．２９ｍｇ、３１３．３９μｍｏｌ）の溶液にＥＤＣＩ（６０．０８ｍｇ、３１３．３９μｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（１６８．７７ｍｇ、１．３１ｍｍｏｌ、２２７．４５μＬ）及びＨＯＢｔ（４２．３５ｍｇ、３１３．３９μｍｏｌ）を添加し、混合物を３０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を水（５ｍＬ）に注ぎ、溶液をＥｔＯＡｃ（５ｍＬ×３）で抽出し、組み合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮して残渣を得た。残渣を逆相ＨＰＬＣ（０．１％ＦＡ条件）によって精製し、凍結乾燥させて化合物８５（６２．７１ｍｇ、１１７．５４μｍｏｌ、４５．０１％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５１８．２；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．３６（ｓ，１Ｈ），８．６７－８．６４（ｍ，１Ｈ），７．８５－７．８３（ｍ，１Ｈ），７．６０（ｓ，１Ｈ），７．４２（ｓ，１Ｈ），７．３２－７．３０（ｍ，２Ｈ），７．２７－７．２３（ｍ，１Ｈ），６．９０－６．８８（ｍ，１Ｈ），６．７８－６．７６（ｍ，１Ｈ），４．１３－４．０９（ｍ，２Ｈ），４．０８－４．０６（ｍ，２Ｈ），３．５６（ｓ，３Ｈ），３．２３－３．１９（ｍ，２Ｈ），２．９０－２．８６（ｍ，２Ｈ），１．２２（ｄ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，６Ｈ）。キラルＨＰＬＣ：ＯＪ－３－ＭｅＯＨ（ＤＥＡ）－４０－３ＭＬ－３５Ｔ．ｌｃｍ、Ｒｔ＝１．９７１分；ｅｅ％＝８７．６３％。

【０４０６】

実施例８４．Ｎ－（２－（（４－（３－（（２Ｓ，６Ｓ）－２，６－ジメチルモルホリノ）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物８６）の調製

【化３６５】

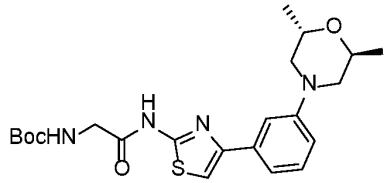


化合物86

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（２－（（４－（３－（（２Ｓ，６Ｓ）－２，６－ジメ

チルモルホリノ）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）カルバメート（中間体Ｃ）の調製

【化３６６】



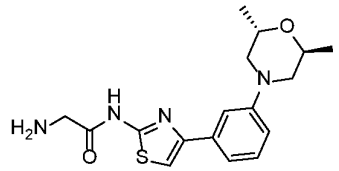
C

ジオキサン（２．５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－［［４－（３－ブロモフェニル）チアゾール－２－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］カルバメート（実施例１における方法に従って調製した）（３００ｍｇ、７２７．６２μｍｏｌ）、（２Ｓ，６Ｓ）－２，６－ジメチルモルホリン（１２５．７０ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ）及びｔ－ＢｕＯＮａ（２０９．７８ｍｇ、２．１８ｍｍｏｌ）の溶液に［２－（２－アミノフェニル）フェニル］－メチルスルホニルオキシ－パラジウム；ジｔｅｒｔ－ブチル－［２－（２，４，６－トリイソプロピルフェニル）フェニル］ホスファン（５７．８０ｍｇ、７２．７６μｍｏｌ）をN_2下で添加し、混合物を７０℃で３時間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝２／１）によって精製し、減圧下で濃縮して中間体Ｃ（９０ｍｇ、１９２．７１μｍｏｌ、２６．４９％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝ ４４７．５。

【０４０７】

ステップ２：２－アミノ－Ｎ－（４－（３－（（２Ｓ，６Ｓ）－２，６－ジメチルモルホリノ）フェニル）チアゾール－２－イル）アセトアミド（中間体Ｄ）の調製

【化３６７】



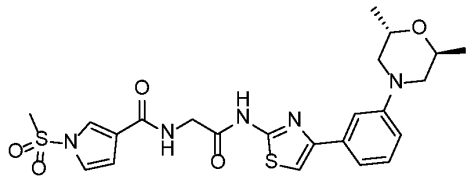
D

４ＭのＨＣｌ／ジオキサン（２ｍＬ）中の中間体Ｃ（９０ｍｇ、２０１．５４μｍｏｌ）の溶液を３０℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して中間体Ｄ（８０ｍｇ、粗製、ＨＣｌ塩）を黄色の固体として得、これをさらなる精製をせずに次のステップに使用した。

【０４０８】

ステップ３：Ｎ－（２－（（４－（３－（（２Ｓ，６Ｓ）－２，６－ジメチルモルホリノ）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物８６）の調製

【化３６８】



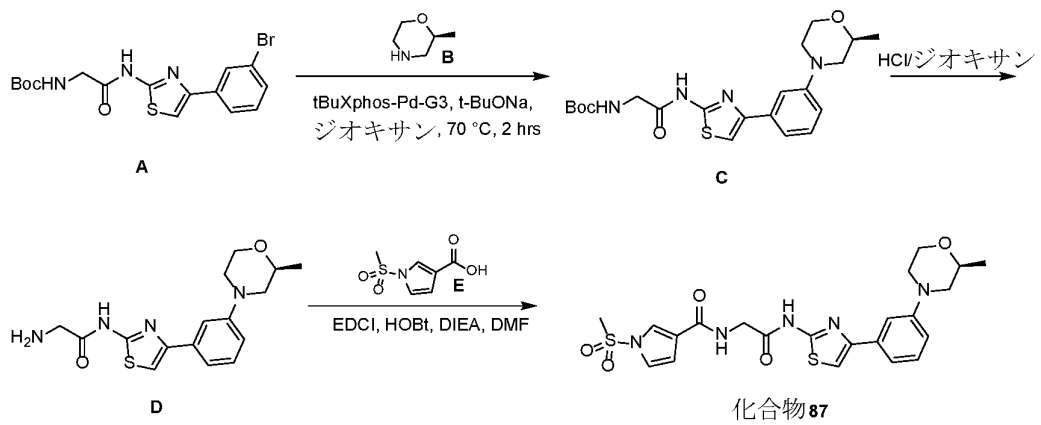
化合物86

ＤＣＭ（１ｍＬ）中の１－メチルスルホニルピロール－３－カルボン酸［実施例４における方法に従って調製した］（３９．５３ｍｇ、２０８．９３μｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（６０．０８ｍｇ、３１３．３９μｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（４２．３５ｍｇ、３１３．３９μｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（１３５．０１ｍｇ、１．０４ｍｍｏｌ、１８１．９６μＬ）の溶液に中間体Ｄ（８０ｍｇ、２０８．９３μｍｏｌ、ＨＣｌ塩）を添加し、混合物を３０℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を逆相（ＦＡ）によって精製し、凍結乾燥させて化合物８６（４７．８５ｍｇ、８３．５９μｍｏｌ、４０．０１％の収率、ＦＡ塩）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５１８．２；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １２．３８（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．６９－８．６６（ｍ，１Ｈ），７．８４－７．８３（ｍ，１Ｈ），７．６１（ｓ，１Ｈ），７．４２（ｓ，１Ｈ），７．３３－７．２４（ｍ，３Ｈ），６．９１－６．８８（ｍ，１Ｈ），６．７７－６．７６（ｍ，１Ｈ），４．１３－４．０６（ｍ，４Ｈ），３．５７（ｓ，３Ｈ），３．２３－３．１９（ｍ，２Ｈ），２．９０－２．８６（ｍ，２Ｈ），１．２２（ｄ，Ｊ＝６．４ Ｈｚ，６Ｈ）；ｅｅ％＝１００％。

【０４０９】

実施例８５．（Ｓ）－Ｎ－（２－（（４－（３－（２－メチルモルホリノ）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物８７）の調製

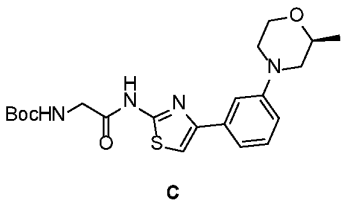
【化３６９】



化合物87

ステップ１：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル（２－（（４－（３－（２－メチルモルホリノ）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）カルバメート（中間体Ｃ）の調製

【化３７０】

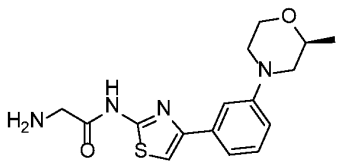


ジオキサン（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－［［４－（３－ブロモフェニル）チアゾール－２－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］カルバメート（実施例１における方法に従って調製した）（５００ｍｇ、１．２１ｍｍｏｌ）、（２Ｓ）－２－メチルモルホリン（２４５．３２ｍｇ、２．４３ｍｍｏｌ）及びｔ－ＢｕＯＮａ（３４９．６４ｍｇ、３．６４ｍｍｏｌ）の溶液にｔ－ＢｕＸＰｈｏｓ－Ｐｄ－Ｇ$_3$（９６．３３ｍｇ、１２１．２７μｍｏｌ）をN_2下、２５℃で添加した。反応混合物をN_2下、７０℃で２時間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ×３）で抽出し、組み合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～６０％酢酸エチル／石油エーテルグラジエントの溶離液）によって精製し、真空中で濃縮して中間体Ｃ（３００ｍｇ、５４９．６７μｍｏｌ、４５．３３％の収率）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４３３．１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ １０．２４－９．９１（ｍ，１Ｈ），７．３９（ｓ，１Ｈ），７．３４－７．２８（ｍ，２Ｈ），７．１５（ｓ，１Ｈ），６．８９－６．８８（ｍ，１Ｈ），５．１４（ｓ，１Ｈ），４．０６－３．９２（ｍ，３Ｈ），３．８６－３．７３（ｍ，２Ｈ），３．５８－３．４３（ｍ，２Ｈ），２．８７－２．８６（ｍ，１Ｈ），２．５４－２．５０（ｍ，１Ｈ），１．４８（ｓ，９Ｈ），１．２８－１．２５（ｍ，３Ｈ）。

【０４１０】

ステップ２：（Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－（４－（３－（２－メチルモルホリノ）フェニル）チアゾール－２－イル）アセトアミド（中間体Ｄ）の調製

【化３７１】



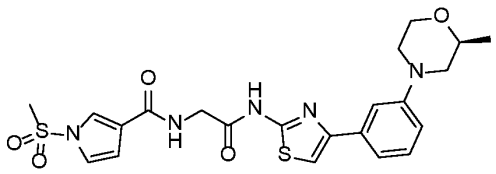
Ｄ

ジオキサン（１．５ｍＬ）中の中間体Ｃ（３００ｍｇ、６９３．５９μｍｏｌ）の溶液にＨＣｌ／ジオキサン（１．５ｍＬ）を添加し、次いで混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を濃縮して中間体Ｄ（２００ｍｇ、４７１．４８μｍｏｌ、６７．９８％の収率、ＨＣｌ塩）を黄色の固体として得、これをさらなる精製をせずに次のステップに使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３３３．２；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ７．５９（ｓ，１Ｈ），７．４５（ｓ，１Ｈ），７．３５－７．３０（ｍ，１Ｈ），７．２９－７．２３（ｍ，１Ｈ），６．９１－６．８９（ｍ，１Ｈ），５．６８－５．１４（ｍ，２Ｈ），３．９３－３．９１（ｍ，１Ｈ），３．７０－３．５９（ｍ，３Ｈ），３．５３（ｄ，Ｊ＝１２．０ Ｈｚ，１Ｈ），３．４０（ｓ，２Ｈ），２．７１－２．６３（ｍ，１Ｈ），２．３９－２．３１（ｍ，１Ｈ），１．１７（ｄ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，３Ｈ）。

【０４１１】

ステップ３：（Ｓ）－Ｎ－（２－（（４－（３－（２－メチルモルホリノ）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物８７）の調製

【化３７２】



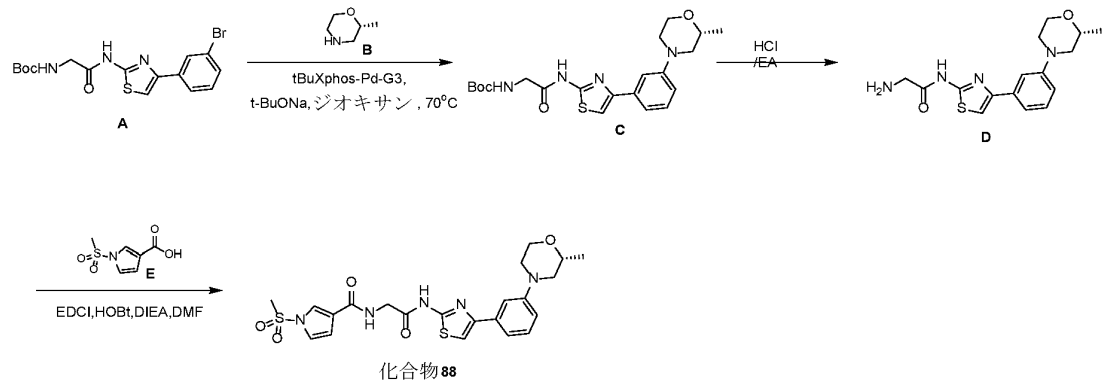
化合物87

ＤＭＦ（１ｍＬ）中の１－メチルスルホニルピロール－３－カルボン酸［実施例４における方法に従って調製した］（５０ｍｇ、２６４．２９μｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（７６．００ｍｇ、３９６．４３μｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（５３．５７ｍｇ、３９６．４３μｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（１０２．４７ｍｇ、７９２．８６μｍｏｌ、１３８．１０μＬ）の溶液を２５℃で５分間撹拌し、次いで中間体Ｄ（１０７．２４ｍｇ、２９０．７１μｍｏｌ、ＨＣｌ塩）を添加した。反応混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×４）で抽出し、組み合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して黄色の残渣を得た。残渣を逆相ＨＰＬＣ（ＦＡ）によって精製し、濃縮し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層を真空中で濃縮した。残渣を逆相ＨＰＬＣ（ＦＡ）によって精製し、凍結乾燥させて化合物８７（２６．５５ｍｇ、４７．３２μｍｏｌ、１７．９０％の収率、ＦＡ塩）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５０４．２；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．３７（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．６７－８．６６（ｍ，１Ｈ），７．８４－７．８３（ｍ，１Ｈ），７．６１（ｓ，１Ｈ），７．４５（ｓ，１Ｈ），７．３７－７．２３（ｍ，３Ｈ），６．９３－６．９１（ｍ，１Ｈ），６．７７－６．７５（ｍ，１Ｈ），４．１３（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．９４－３．９３（ｍ，１Ｈ），３．７０－３．５９（ｍ，３Ｈ），３．５７（ｓ，３Ｈ），３．５３（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），２．７３－２．６７（ｍ，１Ｈ），２．３４（ｂｒ ｓ，１Ｈ），１．１７（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）；ｅｅ＝１００％。

【０４１２】

実施例８６．（Ｒ）－Ｎ－（２－（（４－（３－（２－メチルモルホリノ）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物８８）の調製

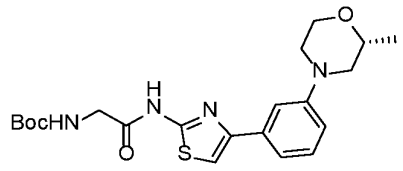
【化３７３】



化合物88

ステップ１：（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル（２－（（４－（３－（２－メチルモルホリノ）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）カルバメート（中間体Ｃ）の調製

【化３７４】



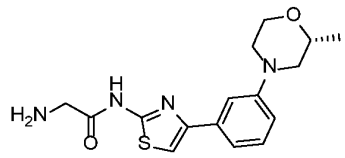
C

ジオキサン（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－［［４－（３－ブロモフェニル）チアゾール－２－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］カルバメート（実施例１における方法に従って調製した）（５００ｍｇ、１．２１ｍｍｏｌ）、（２Ｒ）－２－メチルモルホリン（１８３．９９ｍｇ、１．８２ｍｍｏｌ）、ｔ－ＢｕＯＮａ（３４９．６４ｍｇ、３．６４ｍｍｏｌ）の溶液にｔ－ＢｕＸＰｈｏｓ－Ｐｄ－Ｇ３（９６．３３ｍｇ、１２１．２７μｍｏｌ）を添加した。次いで混合物をN_2下、８０℃で３時間撹拌した。反応混合物を水（１０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×２）で抽出した。有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、真空中で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を逆相カラム（ＦＡ）によって精製し、溶液をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で抽出し、次いで真空中で濃縮して中間体Ｃ（２００ｍｇ、３６２．０５μｍｏｌ、２９．８５％の収率）を無色の油として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝４３３．１。

【０４１３】

ステップ２：（Ｒ）－２－アミノ－Ｎ－（４－（３－（２－メチルモルホリノ）フェニル）チアゾール－２－イル）アセトアミド（中間体Ｄ）の調製

【化３７５】



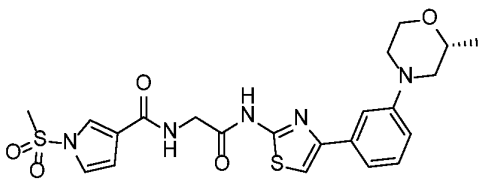
D

ＨＣｌ／ＥｔＯＡｃ（２ｍＬ）中の中間体Ｃ（２００ｍｇ、４６２．３９μｍｏｌ）の溶液を２５℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）にて２５℃で１０分間粉砕し、次いで濾過し、真空中で乾燥させて中間体Ｄ（１６０ｍｇ、３７４．３２μｍｏｌ、８０．９５％の収率、ＨＣｌ塩）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝ ３３３．２。

【０４１４】

ステップ３：（Ｒ）－Ｎ－（２－（（４－（３－（２－メチルモルホリノ）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物８８）の調製

【化３７６】



化合物88

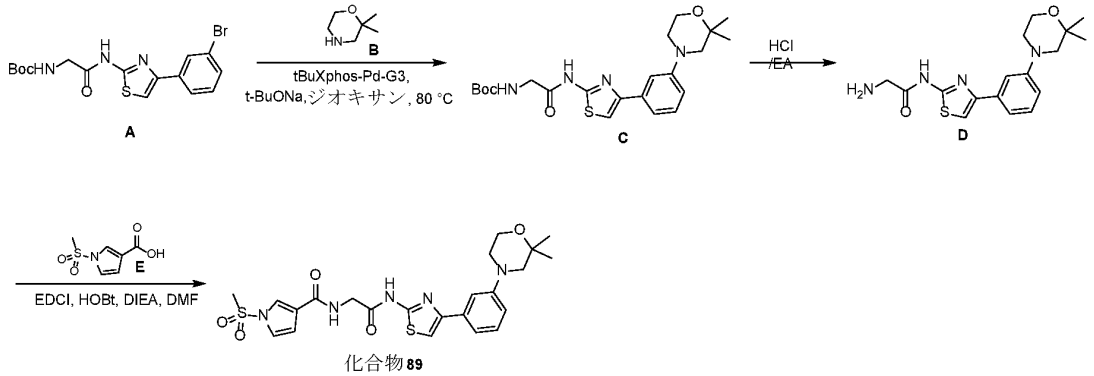
ＤＭＦ（１ｍＬ）中の中間体Ｄ（１００ｍｇ、２７１．０９μｍｏｌ、ＨＣｌ塩）、１－メチルスルホニルピロール－３－カルボン酸［実施例４における方法に従って調製した

]（６１．５４ｍｇ、３２５．３１μｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（１０３．９４ｍｇ、５４２．１８μｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（７３．２６ｍｇ、５４２．１８μｍｏｌ）の溶液にＤＩＥＡ（１７５．１８ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ、２３６．１０μＬ）を添加した。次いで混合物を２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を逆相カラム（ＦＡ）によって精製し、凍結乾燥させて化合物８８（６８．１３ｍｇ、１１７．１４μｍｏｌ、４３．２１％の収率、ＦＡ塩）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５０４．２；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １２．３７（ｓ，１Ｈ），８．６８－９．６７（ｍ，１Ｈ），７．８６－７．８５（ｍ，１Ｈ），７．６２（ｓ，１Ｈ），７．４６（ｓ，１Ｈ），７．４０－７．２５（ｍ，３Ｈ），６．９４－６．９３（ｍ，１Ｈ），６．７９－６．７８（ｍ，１Ｈ），４．１４（ｄ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，２Ｈ），３．９６－３．９５（ｍ，１Ｈ），３．７４－３．６１（ｍ，３Ｈ），３．５９－３．５１（ｍ，４Ｈ），２．７５－２．６５（ｍ，１Ｈ），２．３９－２．３８（ｍ，１Ｈ），１．１８（ｄ，Ｊ＝６．２ Ｈｚ，３Ｈ）；ｅｅ％＝１００％。

【０４１５】

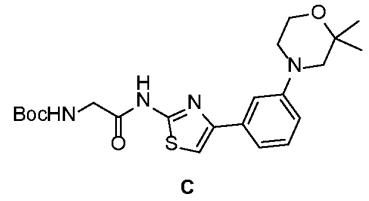
実施例８７．Ｎ－（２－（（４－（３－（２，２－ジメチルモルホリノ）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物８９）の調製

【化３７７】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（２－（（４－（３－（２，２－ジメチルモルホリノ）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）カルバメート（中間体Ｃ）の調製

【化３７８】



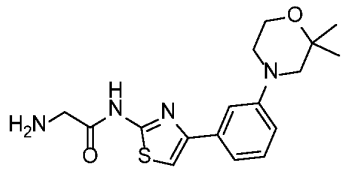
ジオキサン（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－［［４－（３－ブロモフェニル）チアゾール－２－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］カルバメート（実施例１における方法に従って調製した）（５００ｍｇ、１．２１ｍｍｏｌ）、２，２－ジメチルモルホリン（２０９．５１ｍｇ、１．８２ｍｍｏｌ）、ｔ－ＢｕＯＮａ（３４９．６２ｍｇ、３．６４ｍｍｏｌ）の溶液にｔ－ＢｕＸＰｈｏｓ－Ｐｄ－Ｇ３（９６．３３ｍｇ、１２１．２７μｍｏｌ）を添加した。次いで混合物をＮ$_{2}$下、８０℃で３時間撹拌した。反応混合物を水（１０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×２）で抽出し、有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を逆相カラム（ＦＡ）によって精製し、凍結乾燥させて中間体Ｃ（１８０ｍｇ、２４９．５１μｍｏｌ、２０．５７

％の収率）を無色の油として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ＝ ４４７．１。

【０４１６】

ステップ２：２－アミノ－Ｎ－（４－（３－（２，２－ジメチルモルホリノ）フェニル）チアゾール－２－イル）アセトアミド（中間体Ｄ）の調製

【化３７９】



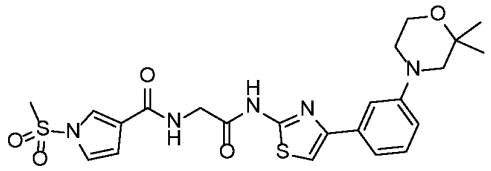
Ｄ

ＨＣｌ／ＥｔＯＡｃ（２ｍＬ）中の中間体Ｃ（１８０ｍｇ、４０３．０８μｍｏｌ）の溶液を２５℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）にて２５℃で３０分間粉砕し、次いで濾過し、真空中で濃縮して中間体Ｄ（１００ｍｇ、２５８．５５μｍｏｌ、６４．１４％の収率、ＨＣｌ塩）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ＝ ３４７．２。

【０４１７】

ステップ３：Ｎ－（２－（（４－（３－（２，２－ジメチルモルホリノ）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物８９）の調製

【化３８０】



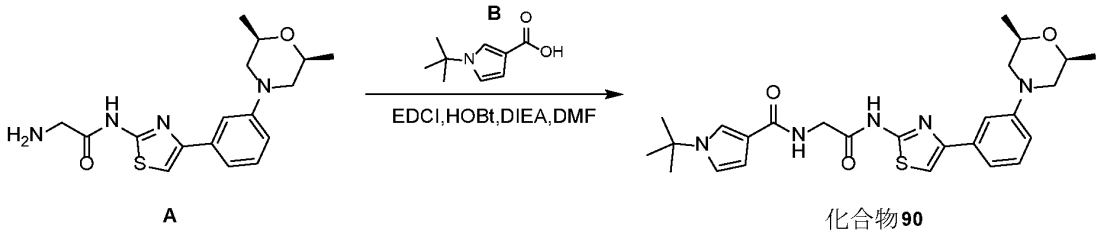
化合物89

ＤＭＦ（１ｍＬ）中の中間体Ｄ（１００ｍｇ、２６１．１６μｍｏｌ、ＨＣｌ塩）、１－メチルスルホニルピロール－３－カルボン酸［実施例４における方法に従って調製した］（５９．２９ｍｇ、３１３．３９μｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（１００．１３ｍｇ、５２２．３２μｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（７０．５８ｍｇ、５２２．３２μｍｏｌ）の溶液にＤＩＥＡ（１６８．７７ｍｇ、１．３１ｍｍｏｌ、２２７．４５μＬ）を添加した。次いで混合物を２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を逆相（ＦＡ）によって精製し、凍結乾燥させて化合物８９（６２．５７ｍｇ、１０８．２３μｍｏｌ、４１．４４％の収率、ＦＡ塩）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ＝ ５１８．２；^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ １２．３７ （ｓ， １Ｈ）， ８．７３－８．６３ （ｍ， １Ｈ）， ７．８５ （ｄ， Ｊ ＝ １．６ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．６２ （ｓ， １Ｈ）， ７．４４ （ｓ， １Ｈ）， ７．３７－７．２３ （ｍ， ３Ｈ）， ６．９２ （ｄ， Ｊ ＝ ８．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ６．７８ （ｍ， １Ｈ）， ４．１４ （ｄ， Ｊ ＝ ５．６ Ｈｚ， ２Ｈ）， ３．８３－３．７５ （ｍ， ２Ｈ）， ３．６１－３．５３ （ｍ， ３Ｈ）， ３．１４－３．０７ （ｍ， ２Ｈ）， ２．９９ （ｓ， ２Ｈ）， １．２６ （ｓ， ６Ｈ）。

【０４１８】

実施例８８．１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（２－（（４－（３－（ｃｉｓ－２，６－ジメチルモルホリノ）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物９０）の調製

【化３８１】



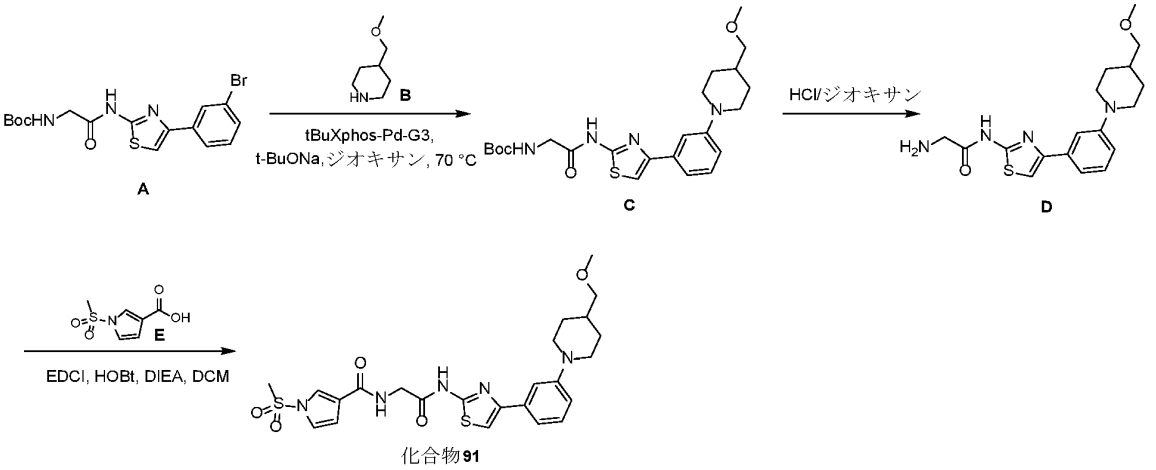
A　　化合物90

ＤＭＦ（２ｍＬ）中の１－ｔｅｒｔ－ブチルピロール－３－カルボン酸［実施例３４における方法に従って調製した］（４１．９２ｍｇ、２５０．７１μｍｏｌ）の溶液にＥＤＣＩ（６０．０８ｍｇ、３１３．３９μｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（１０８．０１ｍｇ、８３５．７１μｍｏｌ、１４５．５６μＬ）及びＨＯＢｔ（４２．３５ｍｇ、３１３．３９μｍｏｌ）を添加し、次いで２－アミノ－Ｎ－［４－［３－［ｃｉｓ－２，６－ジメチルモルホリン－４－イル］フェニル］チアゾール－２－イル］アセトアミド（実施例１０における方法に従って調製した）（８０ｍｇ、２０８．９３μｍｏｌ、ＨＣｌ塩）を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮してＤＭＦを除去した。残渣を分取ＨＰＬＣ（移動相：［水（０．０７５％ＴＦＡ）－アセトニトリル］；Ｂ％：３８％～６８％）によって精製し、凍結乾燥させて化合物９０（４５ｍｇ、７０．８２μｍｏｌ、３３．９０％の収率、ＴＦＡ塩）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４９６．４；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．３０（ｓ，１Ｈ），８．１９－８．１６（ｍ，１Ｈ），７．６１（ｓ，１Ｈ），７．５４－７．５０（ｍ，１Ｈ），７．４５（ｓ，１Ｈ），７．３６－７．３１（ｍ，１Ｈ），７．２９－７．２４（ｍ，１Ｈ），６．９９－６．９１（ｍ，２Ｈ），６．４８－６．４６（ｍ，１Ｈ），４．０９－４．０７（ｄ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，２Ｈ），３．７７－３．６９（ｍ，２Ｈ），３．６２（ｄ，Ｊ＝１０．４ Ｈｚ，２Ｈ），２．３３－２．２４（ｍ，２Ｈ），１．５０－１．４８（ｍ，９Ｈ），１．１７（ｄ，Ｊ＝６．４ Ｈｚ，６Ｈ）。

【０４１９】

実施例８９．Ｎ－（２－（（４－（３－（４－（メトキシメチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物９１）の調製

【化３８２】

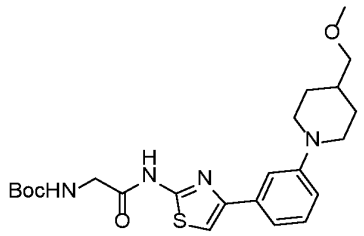


A　C　D

化合物91

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（２－（（４－（３－（４－（メトキシメチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）カルバメート（中間体Ｃ）の調製

【化３８３】



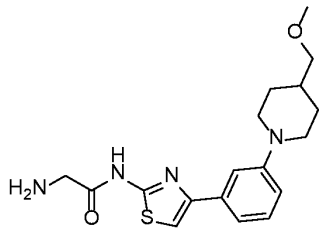
C

ジオキサン（２．５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－［［４－（３－ブロモフェニル）チアゾール－２－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］カルバメート（実施例１における方法に従って調製した）（３００ｍｇ、７２７．６２μｍｏｌ）、４－（メトキシメチル）ピペリジン（１４１．０１ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ）及びｔ－ＢｕＯＮａ（２０９．７８ｍｇ、２．１８ｍｍｏｌ）の溶液に［２－（２－アミノフェニル）フェニル］－メチルスルホニルオキシ－パラジウム；ジｔｅｒｔ－ブチル－［２－（２，４，６－トリイソプロピルフェニル）フェニル］ホスファン（５７．８０ｍｇ、７２．７６μｍｏｌ）をN_2下で添加し、混合物を７０℃で３時間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝２／１）によって精製し、減圧下で濃縮して中間体Ｃ（２００ｍｇ、４３２．９７μｍｏｌ、５９．５０％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝ ４６１．４。

【０４２０】

ステップ２：２－アミノ－Ｎ－（４－（３－（４－（メトキシメチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アセトアミド（中間体Ｄ）の調製

【化３８４】



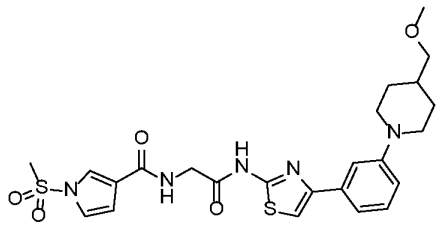
D

４ＭのＨＣｌ／ジオキサン（２ｍＬ）中の中間体Ｃ（２００ｍｇ、４３４．２３μｍｏｌ）の溶液を３０℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して中間体Ｄ（１８０ｍｇ、粗製、ＨＣｌ塩）を淡黄色の固体として得、これをさらなる精製をせずに次のステップに使用した。

【０４２１】

ステップ３：Ｎ－（２－（（４－（３－（４－（メトキシメチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物９１）の調製

【化３８５】



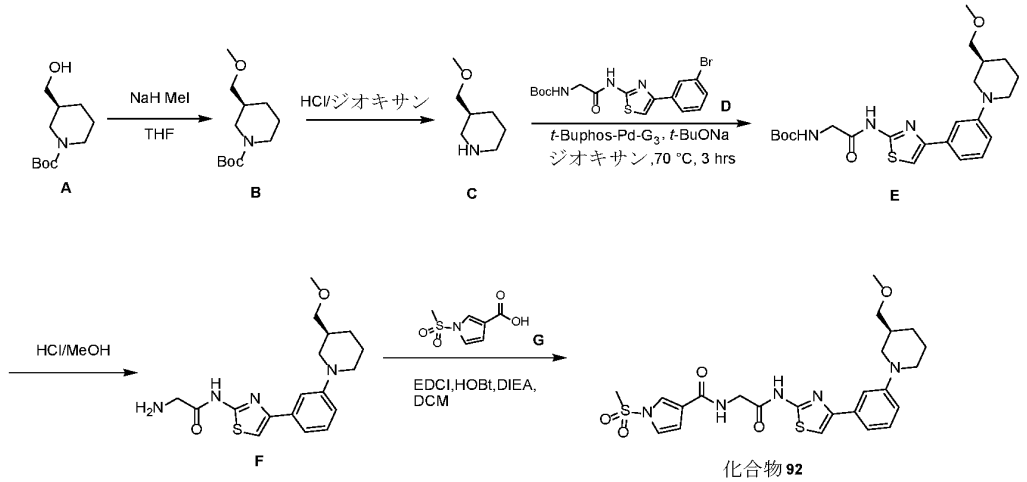
化合物91

ＤＣＭ（１ｍＬ）中の１－メチルスルホニルピロール－３－カルボン酸［実施例４における方法に従って調製した］（３８．１３ｍｇ、２０１．５４μｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（５７．９５ｍｇ、３０２．３２μｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（４０．８５ｍｇ、３０２．３２μｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（１３０．２４ｍｇ、１．０１ｍｍｏｌ、１７５．５３μＬ）の溶液に中間体Ｄ（８０ｍｇ、２０１．５４μｍｏｌ、ＨＣｌ）を添加した。混合物を３０℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を逆相（ＦＡ）によって精製し、凍結乾燥させて化合物９１（３４．３２ｍｇ、５８．８２μｍｏｌ、２９．１８％の収率、ＦＡ塩）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５３２．２；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １２．３８（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．６９－８．６６（ｍ，１Ｈ），７．８４－７．８３（ｍ，１Ｈ），７．５９（ｓ，１Ｈ），７．４６（ｓ，１Ｈ），７．３２－７．２１（ｍ，３Ｈ），６．９０－６．８８（ｍ，１Ｈ），６．７７－６．７６（ｍ，１Ｈ），４．１２（ｄ，Ｊ＝５．６ Ｈｚ，２Ｈ），３．７６－３．７０（ｍ，２Ｈ），３．５７（ｓ，３Ｈ），３．２４－３．２１（ｍ，５Ｈ），２．６８－２．６５（ｍ，２Ｈ），１．７６－１．６８（ｍ，３Ｈ），１．３３－１．２３（ｍ，２Ｈ）。

【０４２２】

実施例９０．（Ｓ）－Ｎ－（２－（（４－（３－（３－（メトキシメチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物９２）の調製

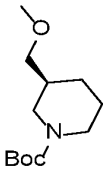
【化３８６】



化合物92

ステップ１：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－（メトキシメチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（中間体Ｂ）の調製

【化３８７】



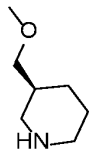
Ｂ

ＴＨＦ（１５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１．００ｇ、４．６４ｍｍｏｌ）の溶液にＮａＨ（５５７．３４ｍｇ、１３．９３ｍｍｏｌ、６０％の純度）を０℃で添加した。添加の後、混合物を２５℃で０．５時間撹拌し、次いでＭｅＩ（１．９８ｇ、１３．９３ｍｍｏｌ、８６７．４９μＬ）を０℃で添加した。得られた混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応物をNH_4Cl水溶液（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出し、組み合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝１０／１から８：１）によって精製し、真空中で濃縮して中間体Ｂ（１ｇ、４．３６ｍｍｏｌ、９３．８８％の収率）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２３０．１．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ３．８４－３．７２（ｍ，２Ｈ），３．２３（ｓ，３Ｈ），３．１９－３．１４（ｍ，２Ｈ），２．７９－２．７６（ｍ，１Ｈ），１．６５－１．５４（ｍ，３Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ），１．３３－１．１５（ｍ，３Ｈ）。

【０４２３】

ステップ２：（Ｓ）－３－（メトキシメチル）ピペリジン塩酸塩（中間体Ｃ）の調製

【化３８８】



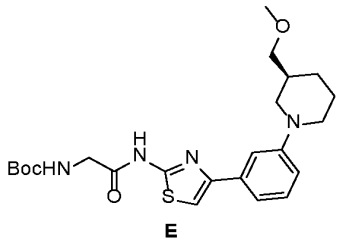
Ｃ

ＨＣｌ／ジオキサン（１０ｍＬ）中の中間体Ｂ（１０００．００ｍｇ、４．３６ｍｍｏｌ）の溶液を２５℃で１．５時間撹拌した。反応混合物を濃縮して残渣を得た。残渣をＭＴＢＥ（３０ｍＬ）で粉砕し、次いで濾過し、真空中で乾燥させて中間体Ｃ（５００ｍｇ、３．０２ｍｍｏｌ、６９．２１％の収率、ＨＣｌ塩）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ３．３７－３．３１（ｍ，４Ｈ），３．２９（ｓ，３Ｈ），２．８８－２．８２（ｍ，１Ｈ），２．７２－２．６６（ｍ，１Ｈ），２．０４（ｂｒ ｓ，１Ｈ），１．９１（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１４．４ Ｈｚ，１Ｈ），１．８０（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１３．２ Ｈｚ，１Ｈ），１．６７－１．６４（ｍ，１Ｈ），１．２７－１．２１（ｍ，１Ｈ）。

【０４２４】

ステップ３：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル（２－（（４－（３－（３－（メトキシメチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）カルバメート（中間体Ｅ）の調製

【化３８９】



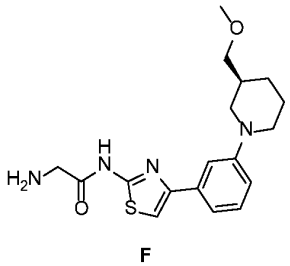
E

ジオキサン（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－［［４－（３－ブロモフェニル）チアゾール－２－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］カルバメート（実施例１における方法に従って調製した）（１５０ｍｇ、３６３．８１μｍｏｌ）、中間体Ｃ（９４．０１ｍｇ、７２７．６２μｍｏｌ、ＨＣｌ塩）、ｔ－ＢｕＯＮａ（１７４．８２ｍｇ、１．８２ｍｍｏｌ）、及び［２－（２－アミノフェニル）フェニル］－メチルスルホニルオキシパラジウム；ジｔｅｒｔ－ブチル－［２－（２，４，６－トリイソプロピルフェニル）フェニル］ホスファン（２８．９０ｍｇ、３６．３８μｍｏｌ）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで混合物をN_2下、７０℃で３時間撹拌した。反応物を水（１５ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝８／１から２：１）によって精製し、真空中で濃縮して中間体Ｅ（１２０ｍｇ、２６０．５４μｍｏｌ、７１．６１％の収率）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４６１．２；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ７．４３（ｂｒ ｓ，１Ｈ），７．３０（ｓ，１Ｈ），７．２７－７．２５（ｍ，１Ｈ），７．１５（ｓ，１Ｈ），６．９６（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），５．１４（ｄ，Ｊ＝３．２ Ｈｚ，１Ｈ），４．０７（ｄ，Ｊ＝４．０ Ｈｚ，２Ｈ），３．７７－３．７４（ｍ，１Ｈ），３．６３（ｄ，Ｊ＝１２．０ Ｈｚ，１Ｈ），３．３８（ｓ，３Ｈ），３．３６－３．３４（ｍ，２Ｈ），２．８１－２８０（ｍ，１Ｈ），２．６３－２．５８（ｍ，１Ｈ），１．８７－１．７９（ｍ，２Ｈ），１．７８－１．７２（ｍ，１Ｈ），１．５１（ｓ，９Ｈ），１．２５－１．１９（ｍ，１Ｈ）。

【０４２５】

ステップ４：（Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－（４－（３－（３－（メトキシメチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アセトアミド（中間体Ｆ）の調製

【化３９０】



F

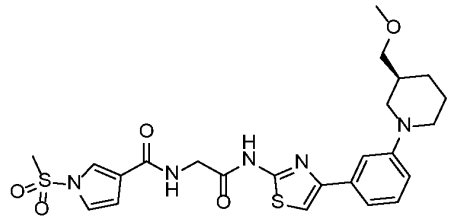
ＨＣｌ／ＭｅＯＨ（３ｍＬ）中の中間体Ｅ（１２０．００ｍｇ、２６０．５４μｍｏｌ）の溶液を２５℃で１時間撹拌した。反応物を真空中で濃縮した。残渣をＭＴＢＥ（１０ｍＬ）によって粉砕し、濾過し、真空中で乾燥させて中間体Ｆ（９０ｍｇ、２２６．７４μｍｏｌ、８７．０３％の収率、ＨＣｌ塩）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３６１．２；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ ８．３１（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１４．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．１３－８．１２（ｍ，１Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝１．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．

６８（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），４．０５（ｓ，２Ｈ），３．７６－３．７３（ｍ，２Ｈ），３．５８－３．５５（ｍ，１Ｈ），３．５２－３．４７（ｍ，１Ｈ），３．３６（ｓ，６Ｈ），２．５０－２．４９（ｍ，１Ｈ），２．１７（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，２Ｈ），１．９８（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，１Ｈ），１．５９－１．５５（ｍ，１Ｈ）。

【０４２６】

ステップ５：（Ｓ）－Ｎ－（２－（（４－（３－（３－（メトキシメチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物９２）の調製

【化３９１】



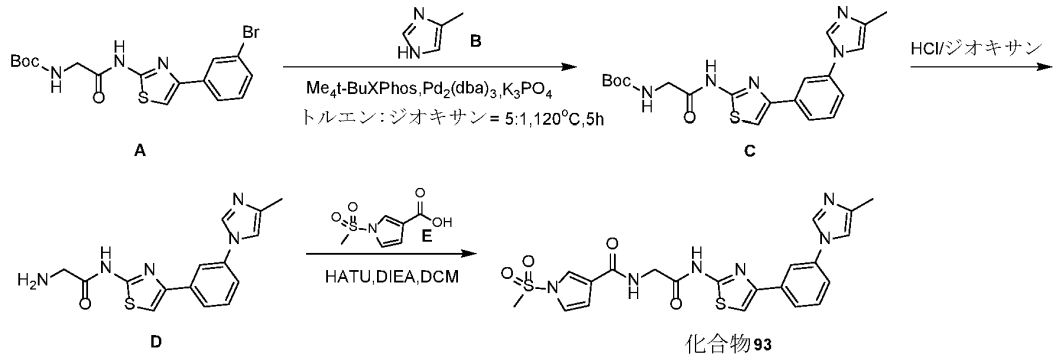
化合物92

ＤＣＭ（０．５ｍＬ）中の１－メチルスルホニルピロール－３－カルボン酸［実施例４における方法に従って調製した］（２５．１７ｍｇ、１３３．０２μｍｏｌ）の溶液にＥＤＣＩ（３４．７７ｍｇ、１８１．３９μｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（２４．５１ｍｇ、１８１．３９μｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（６２．５２ｍｇ、４８３．７１μｍｏｌ、８４．２５μＬ）を２５℃で添加した。添加の後、混合物をこの温度で３０分間撹拌し、次いで中間体Ｆ（４３．５９ｍｇ、１２０．９３μｍｏｌ、ＨＣｌ塩）を２５℃で添加した。得られた混合物をさらに２時間撹拌した。反応混合物を水（５ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層をNH_4Cl（５ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝６／１～３：１）によって精製し、濃縮して化合物９２（２５ｍｇ、４７．０２μｍｏｌ、３８．８９％の収率）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５３２．２；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ ７．８６（ｓ，１Ｈ），７．５７（ｓ，１Ｈ），７．３６－７．３４（ｍ，２Ｈ），７．３０－７．２４（ｍ，２Ｈ），６．９６－６．９４（ｍ，１Ｈ），６．８３－６．８２（ｍ，１Ｈ），４．２７（ｓ，２Ｈ），３．７８－３．７１（ｍ，１Ｈ），３．６４（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），３．３９（ｓ，３Ｈ），３．３９－３．３６（ｍ，５Ｈ），２．７５－２．７３（ｍ，１Ｈ），２．５７－２．５１（ｍ，１Ｈ），２．０４－２．０２（ｍ，１Ｈ），１．８４－１．８１（ｍ，２Ｈ），１．７８－１．６７（ｍ，１Ｈ），１．２２－１．１８（ｍ，１Ｈ）；ｅｅ％＝８４．６７％。

【０４２７】

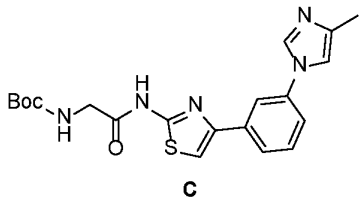
実施例９１．Ｎ－（２－（（４－（３－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物９３）の調製

【化３９２】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（２－（（４－（３－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）カルバメート（中間体Ｃ）の調製

【化３９３】

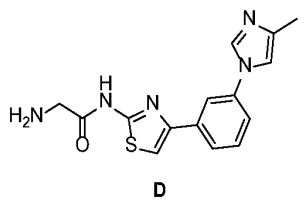


トルエン（３ｍＬ）及びジオキサン（０．６ｍＬ）中の$Pd_2(dba)_3$（４１．８４ｍｇ、７２．７６μｍｏｌ）、ジｔｅｒｔ－ブチル－［２，３，４，５－テトラメチル－６－（２，４，６－トリイソプロピルフェニル）フェニル］ホスファン（６９．９６ｍｇ、１４５．５２μｍｏｌ）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで混合物をN_2雰囲気下、１２０℃で３分間撹拌した。次いでｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－［［４－（３－ブロモフェニル）チアゾール－２－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］カルバメート［実施例１における方法に従って調製した］（３００ｍｇ、７２７．６２μｍｏｌ）、４－メチル－１Ｈ－イミダゾール（７１．６９ｍｇ、８７３．１５μｍｏｌ）及びK_3PO_4（３０８．９０ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ）を添加し、１２０℃で５時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を乾燥するまで蒸発させた。残渣を分取ＨＰＬＣ（塩基性条件）によって精製し、凍結乾燥させて中間体Ｃ（２１０ｍｇ、５０７．８７μｍｏｌ、６９．８０％の収率）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４１４．３。

【０４２８】

ステップ２：２－アミノ－Ｎ－（４－（３－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アセトアミド（中間体Ｄ）の調製

【化３９４】



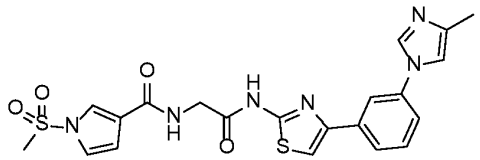
中間体Ｃ（１００ｍｇ、２４１．８４μｍｏｌ）をＨＣｌ／ジオキサン（１ｍＬ）に溶解した。混合物を３０℃で１時間撹拌した。混合物を乾燥するまで蒸発させ、中間体Ｄ（７５ｍｇ、２１４．３９μｍｏｌ、８８．６５％の収率、ＨＣｌ塩）を黄色の固体として

得、これを次のステップのために直接使用した。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ＝ ３１４．３。

【０４２９】

ステップ３：Ｎ－（２－（（４－（３－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物９３）の調製

【化３９５】



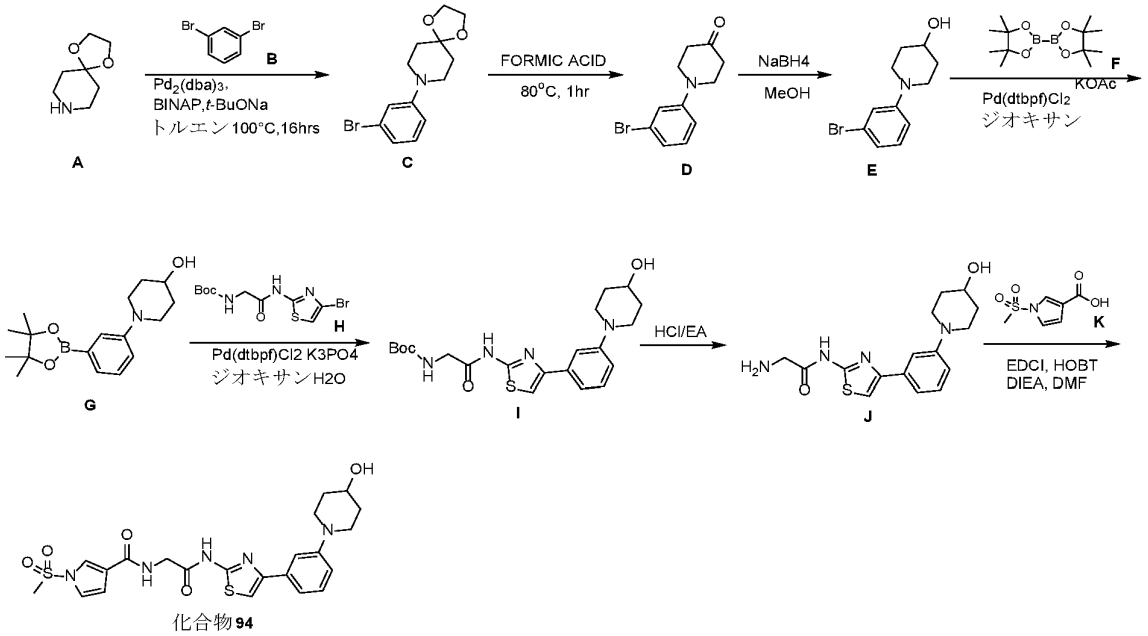
化合物93

ＤＣＭ（１ｍＬ）中の１－メチルスルホニルピロール－３－カルボン酸［実施例４における方法に従って調製した］（４０．５６ｍｇ、２１４．３９μｍｏｌ）の混合物にＨＡＴＵ（１０８．６９ｍｇ、２８５．８５μｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（１１０．８３ｍｇ、８５７．５４μｍｏｌ、１４９．３７μＬ）を添加した。混合物を３０℃で１５分間撹拌し、次いで中間体Ｄ（５０ｍｇ、１４２．９２μｍｏｌ、ＨＣｌ塩）を添加し、３０℃で１時間撹拌した。反応混合物を乾燥するまで蒸発させた。残渣にＭｅＯＨ（５ｍＬ）を添加し、１０分間撹拌し、沈殿物を濾過によって収集し、ＭｅＯＨ（３ｍＬ）で洗浄し、真空中で乾燥させて化合物９３（４３．７１ｍｇ、８７．０５μｍｏｌ、６０．９１％の収率）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ＝４８５．３；^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ １２．４３－１２．３８ （ｍ，１Ｈ），８．６９－８．６６ （ｍ，１Ｈ），８．１８ （ｄ，Ｊ ＝ １．２ Ｈｚ，１Ｈ），８．０６ （ｄ，Ｊ ＝ １．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．８７－７．８３ （ｍ，３Ｈ），７．５５－７．５４ （ｍ，２Ｈ），７．４８ （ｓ，１Ｈ），７．３２－７．３０ （ｍ，１Ｈ），６．７８－６．７６ （ｍ，１Ｈ），４．１５ （ｄ，Ｊ ＝ ６．０ Ｈｚ，２Ｈ），３．５７ （ｓ，３Ｈ），２．１８ （ｓ，３Ｈ）。

【０４３０】

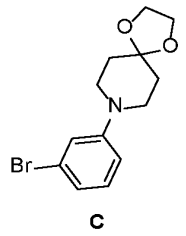
実施例９２．Ｎ－（２－（（４－（３－（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物９４）の調製

【化３９６】



ステップ１：８－（３－ブロモフェニル）－１，４－ジオキサ－８－アザスピロ［４．５］デカン（中間体Ｃ）の調製

【化３９７】



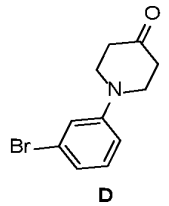
Ｃ

トルエン（３０ｍＬ）中の１，３－ジブロモベンゼン（２ｇ、８．４８ｍｍｏｌ、１．０２ｍＬ）、１，４－ジオキサ－８－アザスピロ［４．５］デカン（１．２１ｇ、８．４８ｍｍｏｌ、１．０８ｍＬ）、ｔ－ＢｕＯＮａ（２．４４ｇ、２５．４３ｍｍｏｌ）、ＢＩＮＡＰ（１．０６ｇ、１．７０ｍｍｏｌ）の溶液に$Pd_2(dba)_3$（７７６．３５ｍｇ、８４７．８０μｍｏｌ）を添加した。次いで混合物をN_2下、９０℃で２時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝１０：１～５：１）によって精製し、濃縮して中間体Ｃ（８５０ｍｇ、２．５３ｍｍｏｌ、２９．８６％の収率）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ）ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝ ２９８．０。

【０４３１】

ステップ２：１－（３－ブロモフェニル）ピペリジン－４－オン（中間体Ｄ）の調製

【化３９８】



Ｄ

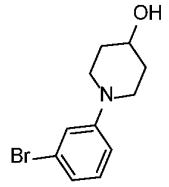
ギ酸（１０ｍＬ）中の中間体Ｃ（８００ｍｇ、２．６８ｍｍｏｌ）の溶液を８０℃で１時間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×２）で抽出

し、有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。粗生成物を逆相カラム（ＦＡ）によって精製し、凍結乾燥させて中間体Ｄ（５５０ｍｇ、２．１６ｍｍｏｌ、８０．６７％の収率）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝ ２５５．９。

【０４３２】

ステップ３：１－（３－ブロモフェニル）ピペリジン－４－オール（中間体Ｅ）の調製

【化３９９】



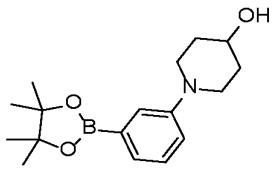
Ｅ

ＭｅＯＨ（５ｍＬ）中の中間体Ｄ（４００ｍｇ、１．５７ｍｍｏｌ）の溶液に$NaBH_4$（８９．３３ｍｇ、２．３６ｍｍｏｌ）を添加した。次いで混合物を２５℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を水（１０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×２）で抽出し、有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、真空中で濃縮して中間体Ｅ（３５０ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ、８６．１２％の収率）を黄色の油として得、これをさらなる精製をせずに次のステップのために使用した。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝ ２５８．０。

【０４３３】

ステップ４：１－（３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）ピペリジン－４－オール（中間体Ｇ）の調製

【化４００】



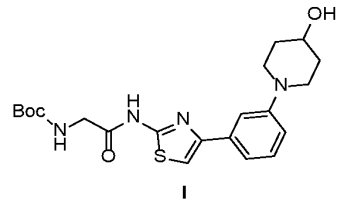
Ｇ

ジオキサン（５ｍＬ）中の中間体Ｅ（３５０ｍｇ、１．３７ｍｍｏｌ）、４，４，４’，４’，５，５，５’，５’－オクタメチル－２，２’－ビ（１，３，２－ジオキサボロラン）（６９３．９９ｍｇ、２．７３ｍｍｏｌ）、ＫＯＡｃ（４０２．３２ｍｇ、４．１０ｍｍｏｌ）の溶液に［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（８９．０６ｍｇ、１３６．６４μｍｏｌ）を添加した。次いで混合物をN_2下、７０℃で１時間撹拌した。反応混合物を濃縮して中間体Ｇ（４００ｍｇ、７９０．２３μｍｏｌ、５７．８３％の収率）を黄色の油として得、これをさらなる精製をせずに次のステップのために使用した。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝ ３０４．１。

【０４３４】

ステップ５：ｔｅｒｔ－ブチル（２－（（４－（３－（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）カルバメート（中間体Ｉ）の調製

【化４０１】



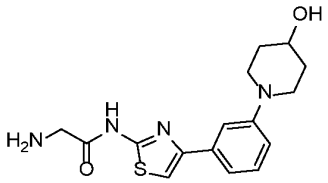
I

ジオキサン（１ｍＬ）及びH_2O（０．２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２－（（４－ブロモチアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）カルバメート［実施例６における方法に従って調製した］（１００ｍｇ、２９７．４４μｍｏｌ）、中間体Ｇ（１６５．６１ｍｇ、３２７．１８μｍｏｌ）、K_3PO_4（１８９．４１ｍｇ、８９２．３１μｍｏｌ）の溶液に［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（１９．３９ｍｇ、２９．７４μｍｏｌ）を添加した。次いで混合物をN_2下、７０℃で１時間撹拌した。反応混合物を濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（ＦＡ）によって精製し、凍結乾燥させて中間体Ｉ（１２０ｍｇ、２５２．７４μｍｏｌ、８４．９７％の収率）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝４３３．１。

【０４３５】

ステップ６：２－アミノ－Ｎ－（４－（３－（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アセトアミド（中間体Ｊ）の調製

【化４０２】



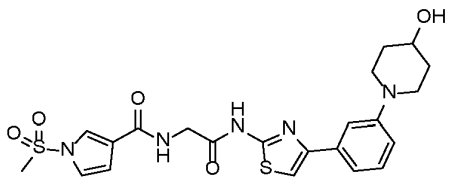
J

ＨＣｌ／ＥｔＯＡｃ（２ｍＬ）中の中間体Ｉ（１２０ｍｇ、２７７．４３μｍｏｌ）の溶液を２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をＰＥ：ＥＡ＝１：１（１０ｍＬ）にて２５℃で３０分間粉砕し、次いで濾過し、真空中で乾燥させて中間体Ｊ（８５ｍｇ、１９３．７０μｍｏｌ、６９．８２％の収率、ＨＣｌ塩）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３３３．１。

【０４３６】

ステップ７：Ｎ－（２－（（４－（３－（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物９４）の調製

【化４０３】



化合物94

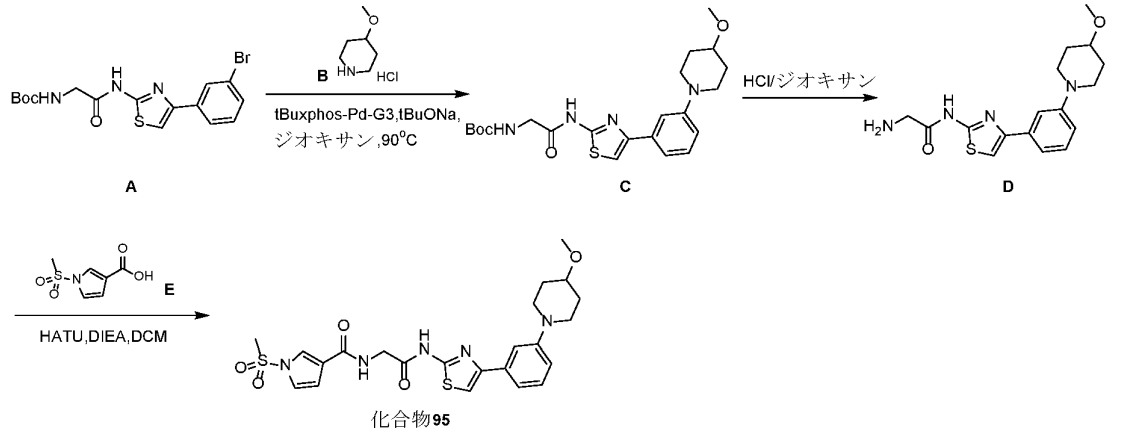
ＤＭＦ（２ｍＬ）中の中間体Ｊ（８０ｍｇ、２１６．８７μｍｏｌ、ＨＣｌ塩）、１－メチルスルホニルピロール－３－カルボン酸［実施例４における方法に従って調製した］（４５．１３ｍｇ、２３８．５６μｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（８３．１５ｍｇ、４３３．７４

μｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（５８．６１ｍｇ、４３３．７４μｍｏｌ）の溶液にＤＩＥＡ（１４０．１５ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ、１８８．８８μＬ）を添加した。次いで混合物を２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を逆相（NH_4OH）によって精製し、凍結乾燥させて化合物９４（５３．７７ｍｇ、１０６．７７μｍｏｌ、４９．２３％の収率）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５０４．２．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．３８（ｓ，１Ｈ），８．６９－８．６７（ｍ，１Ｈ），７．８６－７．８４（ｍ，１Ｈ），７．６１（ｓ，１Ｈ），７．４７（ｓ，１Ｈ），７．３３－７．３１（ｍ，１Ｈ），７．３０－７．２１（ｍ，２Ｈ），６．９１－６．９０（ｍ，１Ｈ），６．７９－６．７８（ｍ，１Ｈ），４．７０（ｄ，Ｊ＝４．４ Ｈｚ，１Ｈ），４．１４（ｄ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，２Ｈ），３．７０－３．６２（ｍ，１Ｈ），３．６１－３．５２（ｍ，５Ｈ），２．９６－２．８２（ｍ，２Ｈ），１．９３－１．７８（ｍ，２Ｈ），１．５５－１．４２（ｍ，２Ｈ）。

【０４３７】

実施例９３．Ｎ－［２－［［４－［３－（４－メトキシ－１－ピペリジル）フェニル］チアゾール－２－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－１－メチルスルホニル－ピロール－３－カルボキサミド（化合物９５）の調製

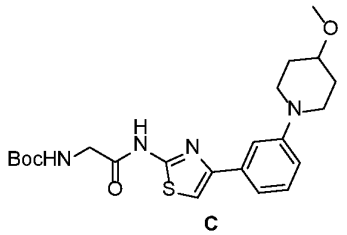
【化４０４】



化合物95

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－［［４－［３－（４－メトキシ－１－ピペリジル）フェニル］チアゾール－２－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］カルバメート（中間体Ｃ）の調製

【化４０５】



C

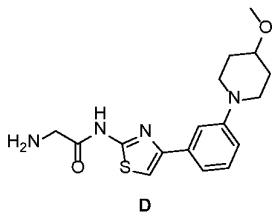
ジオキサン（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－［［４－（３－ブロモフェニル）チアゾール－２－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］カルバメート［実施例１における方法に従って調製した］（２００ｍｇ、４８５．０８μｍｏｌ）及び４－メトキシピペリジン（８８．２７ｍｇ、５８２．１０μｍｏｌ）の溶液にｔ－ＢｕＯＮａ（１８６．４７ｍｇ、１．９４ｍｍｏｌ）を添加し、次いで混合物を３回脱気し、次いで［２－（２－アミノフェニル）フェニル］－メチルスルホニルオキシ－パラジウム；ジｔｅｒｔ－ブチル－［２－（２，４，６－トリイソプロピルフェニル）フェニル］ホスファン（３８

．５３ｍｇ、４８．５１μｍｏｌ）を添加した。混合物を９０℃で６時間撹拌した。反応溶液を真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１０／１～１／１）を介して精製し、濃縮して中間体Ｃ（１４０ｍｇ、３１３．５１μｍｏｌ、６４．６３％の収率）を黄色の油として得、これを次のステップのために直接使用した。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝ ４４７．２。

【０４３８】

ステップ２：２－アミノ－Ｎ－［４－［３－（４－メトキシ－１－ピペリジル）フェニル］チアゾール－２－イル］アセトアミド（中間体Ｄ）の調製

【化４０６】



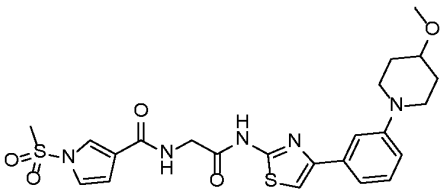
Ｄ

ジオキサン（１０ｍＬ）中の中間体Ｃ（１４０ｍｇ、３１３．５１μｍｏｌ）の溶液にＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、１０ｍＬ）を添加し、次いで溶液を２５℃で０．５時間撹拌した。反応溶液を真空中で濃縮した。残渣をＭＴＢＥで洗浄し、真空中で乾燥させて中間体Ｄ（１２０ｍｇ、３１３．３９μｍｏｌ、９９．９６％の収率、ＨＣｌ塩）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝ ３４７．２。

【０４３９】

ステップ３：Ｎ－［２－［［４－［３－（４－メトキシ－１－ピペリジル）フェニル］チアゾール－２－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－１－メチルスルホニル－ピロール－３－カルボキサミド（化合物９５）の調製

【化４０７】



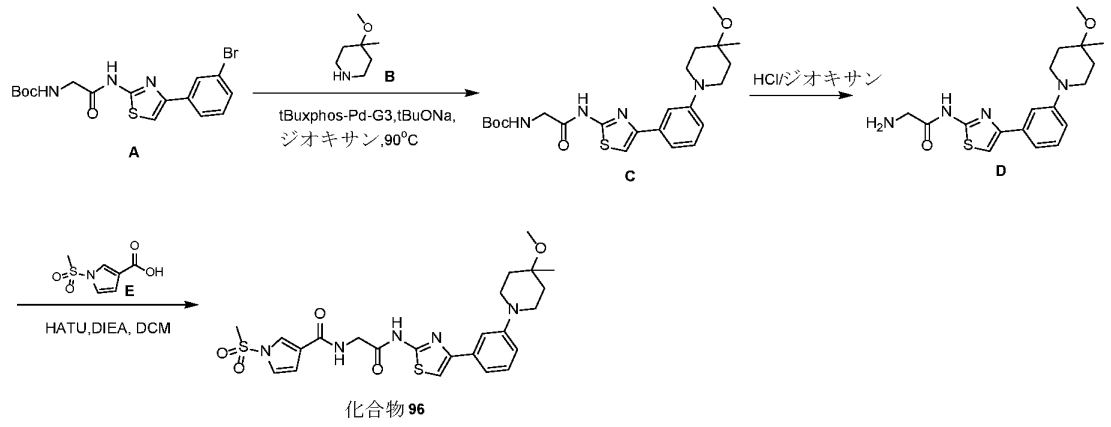
化合物95

ＤＣＭ（４ｍＬ）中の中間体Ｄ（６０ｍｇ、１５６．７０μｍｏｌ）及び１－メチルスルホニルピロール－３－カルボン酸［実施例４における方法に従って調製した］（２９．６５ｍｇ、１５６．７０μｍｏｌ）の混合物にＤＩＰＥＡ（８１．０１ｍｇ、６２６．７８μｍｏｌ）を添加し、次いでＨＡＴＵ（７７．４５ｍｇ、２０３．７０μｍｏｌ）を添加した。溶液を２５℃で１２時間撹拌した。反応溶液を真空中で濃縮した。残渣を、逆相（CH_3CN／H_2O：０％～６０％、ＦＡ）を介して精製し、凍結乾燥させて化合物９５（２２ｍｇ、３９．０３μｍｏｌ、２４．９１％の収率、ＦＡ塩）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝ ５１８．２；^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６） δ １２．２８ （ｓ，１Ｈ），８．６８－８．６７ （ｍ，１Ｈ），７．８５－７．８４ （ｍ，１Ｈ），７．６０ （ｓ，１Ｈ），７．４７ （ｓ，１Ｈ），７．３１－７．２４ （ｍ，３Ｈ），６．９５－６．８５ （ｍ，１Ｈ），６．７８－６．７７ （ｍ，１Ｈ），４．１４ （ｄ，Ｊ＝５．６ Ｈｚ，２Ｈ），３．５７－３．５３ （ｍ，５Ｈ），３．３１－３．３０ （ｍ，１Ｈ），３．２８ （ｓ，３Ｈ），２．９６－２．９０ （ｍ，２Ｈ），１．９７－１．９４ （ｍ，２Ｈ），１．５４－１．４９ （ｍ，２Ｈ）。

【０４４０】

実施例９４．Ｎ－（２－（（４－（３－（４－メトキシ－４－メチルピペリジン－１－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物９６）の調製

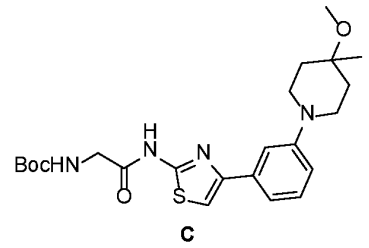
【化４０８】



化合物 96

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（２－（（４－（３－（４－メトキシ－４－メチルピペリジン－１－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）カルバメート（中間体Ｃ）の調製

【化４０９】

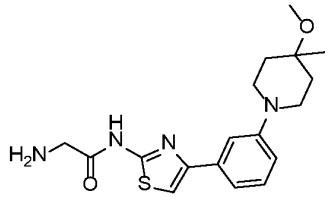


ジオキサン（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－［［４－（３－ブロモフェニル）チアゾール－２－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］カルバメート［実施例１における方法に従って調製した］（５００ｍｇ、１．２１ｍｍｏｌ）、４－メトキシ－４－メチル－ピペリジン（３０１．３５ｍｇ、１．８２ｍｍｏｌ、ＨＣｌ塩）の混合物にｔ－ＢｕＯＮａ（５８２．７１ｍｇ、６．０６ｍｍｏｌ）及び［２－（２－アミノフェニル）フェニル］－メチルスルホニルオキシ－パラジウム；ジｔｅｒｔ－ブチル－［２－（２，４，６－トリイソプロピルフェニル）フェニル］ホスファン（９６．３３ｍｇ、１２１．２７μｍｏｌ）を添加した。混合物をN_2の保護下、７０℃で２時間撹拌した。混合物を水（１００ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層を水（１０ｍＬ×３）及びブライン（１０ｍＬ×２）で洗浄し、次いでNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝１０：１～１：１）によって精製し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を分取ＴＬＣ（ＰＥ：ＥＡ＝２：１、Ｒｆ＝０．４）によって精製して中間体Ｃ（１００ｍｇ、１５５．４５μｍｏｌ、１２．８２％の収率）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$　＝　４６１．３。

【０４４１】

ステップ２：２－アミノ－Ｎ－（４－（３－（４－メトキシ－４－メチルピペリジン－１－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アセトアミド（中間体Ｄ）の調製

【化４１０】



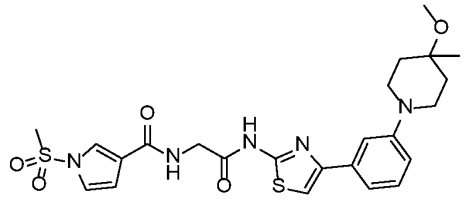
D

ＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、２ｍＬ）中の中間体Ｃ（９０ｍｇ、１３８．７４μｍｏｌ）の混合物を３０℃で２時間撹拌した。混合物をＤＣＭ（２０ｍＬ）で希釈し、真空下で濃縮した。この操作を３回繰り返した。残渣をＭＴＢＥ（５ｍＬ×２）によって洗浄し、真空中で濃縮して中間体Ｄ（６０ｍｇ、粗製、ＨＣｌ塩）を黄色の固体として得、これを次のステップに直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３６１．１。

【０４４２】

ステップ３：Ｎ－（２－（（４－（３－（４－メトキシ－４－メチルピペリジン－１－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物９６）の調製

【化４１１】



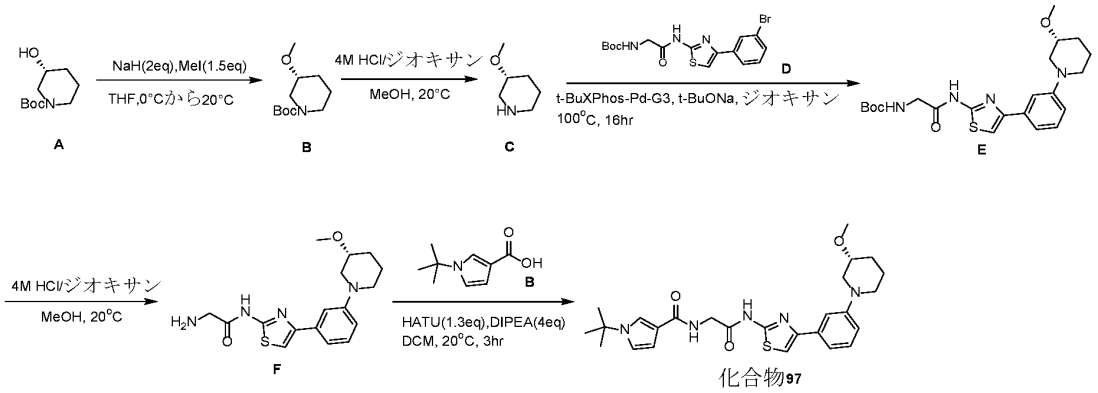
化合物96

ＤＣＭ（５ｍＬ）中の１－メチルスルホニルピロール－３－カルボン酸［実施例４における方法に従って調製した］（２６．２１ｍｇ、１３８．５６μｍｏｌ）の溶液にＨＡＴＵ（７１．８４ｍｇ、１８８．９５μｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（４８．８４ｍｇ、３７７．９０μｍｏｌ、６５．８２μＬ）を添加した。次いで中間体Ｄ（５０ｍｇ、１２５．９７μｍｏｌ、ＨＣｌ塩）を添加し、混合物を３０℃で２時間撹拌した。混合物を水（５０ｍＬ）に注ぎ、ＤＣＭ（１０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層を水（１０ｍＬ×３）及びブライン（１０ｍＬ×２）で洗浄し、次いでNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を逆相フラッシュ（ＦＡ条件）によって精製し、凍結乾燥させて化合物９６（１８．３４ｍｇ、３０．９９μｍｏｌ、２４．６０％の収率、ＦＡ塩）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５３２．２；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．３５（ｓ，１Ｈ），８．６８－８．６５（ｍ，１Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ），７．８６－７．８３（ｍ，１Ｈ），７．６０（ｓ，１Ｈ），７．４８（ｓ，１Ｈ），７．３４－７．２１（ｍ，３Ｈ），６．９１（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），６．７８－６．７７（ｍ，１Ｈ），４．１４（ｄ，Ｊ＝５．６ Ｈｚ，２Ｈ），３．５７（ｓ，３Ｈ），３．３７（ｓ，２Ｈ），３．１４（ｓ，３Ｈ），３．１０－３．０１（ｍ，２Ｈ），１．７９（ｄ，Ｊ＝１３．２ Ｈｚ，２Ｈ），１．６６－１．５３（ｍ，２Ｈ），１．１５（ｓ，３Ｈ）。

【０４４３】

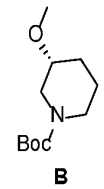
実施例９５．（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（２－（（４－（３－（３－メトキシピペリジン－１－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物９７）の調製

【化４１２】



ステップ１：（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－メトキシピペリジン－１－カルボキシレート（中間体Ｂ）の調製

【化４１３】



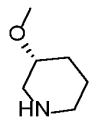
Ｂ

ＴＨＦ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ）－３－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシレート（１ｇ、４．９７ｍｍｏｌ）の溶液にＮａＨ（３９７．４９ｍｇ、９．９４ｍｍｏｌ、６０％の純度）を０℃で添加した。混合物を０℃で３０分間撹拌した。ヨードメタン（１．０６ｇ、７．４５ｍｍｏｌ、４６３．９７μＬ）を添加し、混合物を２０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を飽和NH_4Cl溶液（１５ｍＬ）の添加によってクエンチし、次いでＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×５）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ×３）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して中間体Ｂ（０．９ｇ、４．１８ｍｍｏｌ、８４．１４％の収率）を黄色の油として得た。^1H ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ４．０２－３．６８（ｍ，１Ｈ），３．６６－３．５６（ｍ，１Ｈ），３．４０（ｓ，３Ｈ），３．２３－３．２１（ｍ，１Ｈ），３．０７（ｂｒ ｓ，２Ｈ），２．０２－１．９１（ｍ，１Ｈ），１．８１－１．７０（ｍ，１Ｈ），１．５３－１．３９（ｍ，１０Ｈ），０．９５－０．８４（ｍ，１Ｈ）。

【０４４４】

ステップ２：（Ｒ）－３－メトキシピペリジン（中間体Ｃ）の調製

【化４１４】



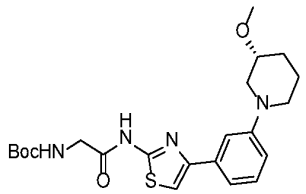
Ｃ

ＭｅＯＨ（１ｍＬ）中の中間体Ｂ（０．８ｇ、３．７２ｍｍｏｌ）の溶液にＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、８．００ｍＬ）を添加した。混合物を２０℃で３０分間撹拌した。反応混合物を濃縮して中間体Ｃ（０．６ｇ、粗製、ＨＣｌ塩）を黄色の固体として得、これをさらなる精製をせずに次のステップにおいて使用した。

【０４４５】

ステップ３：（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル（２－（（４－（３－（３－メトキシピペリジン－１－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）カルバ

メート（中間体Ｅ）の調製
【化４１５】

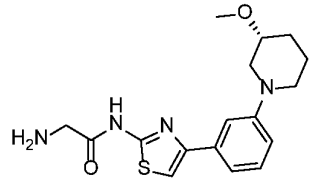


Ｅ

ジオキサン（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－［［４－（３－ブロモフェニル）チアゾール－２－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］カルバメート［実施例１における方法に従って調製した］（２００ｍｇ、４８５．０８μｍｏｌ）、中間体Ｃ（８８．２７ｍｇ、５８２．１０μｍｏｌ、ＨＣｌ塩）、ｔ－ＢｕＯＮａ（２３３．０８ｍｇ、２．４３ｍｍｏｌ）及びｔ－ＢｕＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（３８．５３ｍｇ、４８．５１μｍｏｌ）の混合物を脱気し、$Ｎ_2$で３回パージし、次いで混合物を１００℃で$Ｎ_2$雰囲気下、１６時間撹拌した。反応混合物を濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（$ＳｉＯ_2$、石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝１／１）によって精製して中間体Ｅ（１３０ｍｇ、２９１．１１μｍｏｌ、６０．０１％の収率）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$　＝　４４７．５。

【０４４６】

ステップ４：（Ｒ）－２－アミノ－Ｎ－（４－（３－（３－メトキシピペリジン－１－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アセトアミド（中間体Ｆ）の調製
【化４１６】

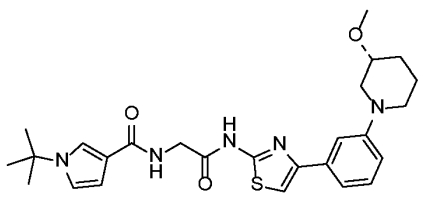


Ｆ

ＭｅＯＨ（１ｍＬ）中の中間体Ｅ（０．１２ｇ、２６８．７２μｍｏｌ）の溶液にＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、５７８．４２μＬ）を添加した。混合物を２０℃で３０分間撹拌した。反応混合物を濃縮して中間体Ｆ（１２５ｍｇ、粗製、ＨＣｌ塩）を黄色の固体として得、これをさらなる精製をせずに次のステップにおいて使用した。ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$　＝　３４７．０。

【０４４７】

ステップ５：（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（２－（（４－（３－（３－メトキシピペリジン－１－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物９７）の調製
【化４１７】



化合物97

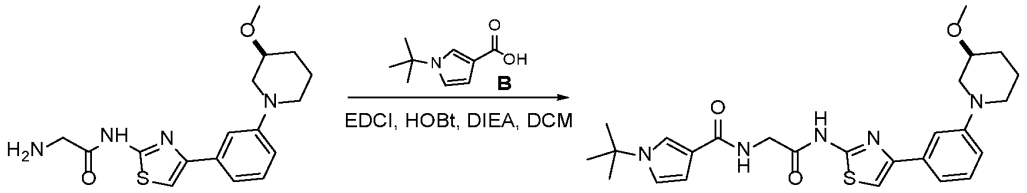
ＤＣＭ（２ｍＬ）中の１－ｔｅｒｔ－ブチルピロール－３－カルボン酸［実施例３４における方法に従って調製した］（３１．４４ｍｇ、１８８．０４μｍｏｌ）の溶液に２－アミノ－Ｎ－［４－［３－［（３Ｒ）－３－メトキシ－１－ピペリジル］フェニル］チア

ゾール－２－イル］アセトアミド（６０ｍｇ、１５６．７０μｍｏｌ、ＨＣｌ塩）、ＤＩＰＥＡ（８１．０１ｍｇ、６２６．８０μｍｏｌ、１０９．１７μＬ）及びＨＡＴＵ（８９．３７ｍｇ、２３５．０５μｍｏｌ）を添加した。混合物を２０℃で２時間撹拌した。反応混合物を乾燥するまで濃縮して残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣ（SiO_2、石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝１／１）によって精製して粗生成物を得た。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（移動相：［水（０．１％ＴＦＡ）－アセトニトリル］；Ｂ％：２５％～４５％）によってさらに精製し、凍結乾燥させて化合物９７（６．３８ｍｇ、１０．４６μｍｏｌ、６．６８％の収率、ＴＦＡ塩）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝ ４９６．１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．２８（ｓ，１Ｈ），８．１７－８．１５（ｍ，１Ｈ），７．６１（ｓ，１Ｈ），７．５５－７．４６（ｍ，２Ｈ），７．４０－７．２０（ｍ，２Ｈ），６．９８－６．９６（ｍ，２Ｈ），６．４８（ｄｄ，Ｊ＝２．８ Ｈｚ，２．０ Ｈｚ，１Ｈ），４．１０－４．０８（ｍ，２Ｈ），３．７０－３．６８（ｍ，１Ｈ），３．４１－３．３９（ｍ，２Ｈ），３．３３（ｓ，３Ｈ），２．８５－２．８３（ｍ，１Ｈ），２．７７－２．７５（ｍ，１Ｈ），２．０２－２．００（ｍ，１Ｈ），１．８２－１．８０（ｍ，１Ｈ），１．６０－１．５８（ｍ，１Ｈ），１．５０（ｓ，９Ｈ），１．３８－１．３６（ｍ，１Ｈ）；ｅｅ％ ＝ １００％。

【０４４８】

実施例９６．（Ｓ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（２－（（４－（３－（３－メトキシピペリジン－１－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物９８）の調製

【化４１８】



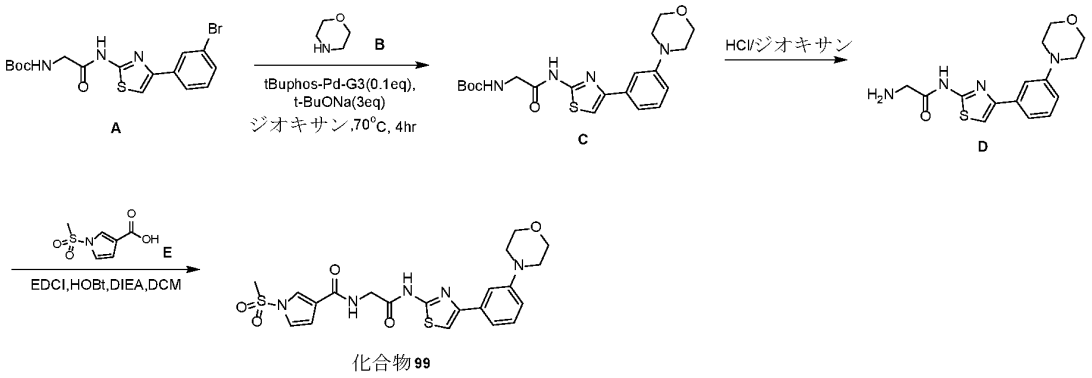
A 化合物98

ＤＣＭ（０．５ｍＬ）中の２－アミノ－Ｎ－［４－［３－［（３Ｓ）－３－メトキシ－１－ピペリジル］フェニル］チアゾール－２－イル］アセトアミド（実施例１１における方法に従って調製した）（１２０ｍｇ、３１３．３９μｍｏｌ、ＨＣｌ塩）、１－ｔｅｒｔ－ブチルピロール－３－カルボン酸［実施例３４における方法に従って調製した］（７８．６０ｍｇ、４７０．０９μｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（２０２．５１ｍｇ、１．５７ｍｍｏｌ、２７２．９３μＬ）の溶液にＨＯＢｔ（５０．８１ｍｇ、３７６．０７μｍｏｌ）及びＥＤＣＩ（１８０．２３ｍｇ、９４０．１８μｍｏｌ）を添加し、反応混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ（移動相：［水（０．１％ＴＦＡ）－アセトニトリル］；Ｂ％：２１％～５１％）によって精製し、凍結乾燥させて化合物９８（７８．９８ｍｇ、１２９．５５μｍｏｌ、４１．３４％の収率、ＴＦＡ塩）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝ ４９６．５；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ ８．０９（ｓ，１Ｈ），７．９７（ｄ，Ｊ ＝ ８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．６１－７．５３（ｍ，３Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ ＝ ８．０ Ｈｚ，１Ｈ），６．９７－６．９５（ｍ，１Ｈ），６．５８－６．５６（ｍ，１Ｈ），４．２３（ｓ，２Ｈ），３．８１－３．６９（ｍ，３Ｈ），３．４８（ｄ，Ｊ ＝ ０．６ Ｈｚ，５Ｈ），２．２５－２．２３（ｍ，１Ｈ），２．０８－１．９６（ｍ，１Ｈ），１．９５－１．８４（ｍ，２Ｈ），１．５７（ｄ，Ｊ ＝ ０．８ Ｈｚ，９Ｈ）；ｅｅ％ ＝ １００％。

【０４４９】

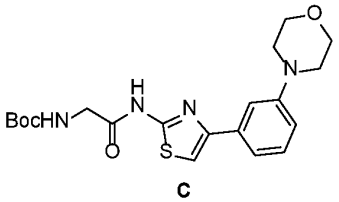
実施例９７．Ｎ－［２－［［４－［３－（４－メトキシ－１－ピペリジル）フェニル］チアゾール－２－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－１－メチルスルホニル－ピロール－３－カルボキサミド（化合物９９）の調製

【化４１９】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－［［４－（３－モルホリノフェニル）チアゾール－２－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］カルバメート（中間体Ｃ）の調製

【化４２０】

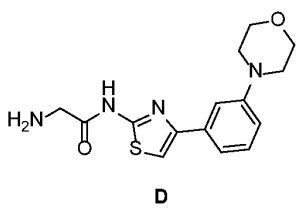


ｔｅｒｔ－アミルアルコール（８ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－［［４－（３－ブロモフェニル）チアゾール－２－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］カルバメート［実施例１における方法に従って調製した］（４００ｍｇ、９７０．１７μｍｏｌ）及びモルホリン（１２６．７８ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ）の溶液にｔ－ＢｕＯＮａ（３７２．９５ｍｇ、３．８８ｍｍｏｌ）を添加し、次いで［２－（２－アミノフェニル）フェニル］－メチルスルホニルオキシ－パラジウム；ジｔｅｒｔ－ブチル－［２－（２，４，６－トリイソプロピルフェニル）フェニル］ホスファン（１５４．１３ｍｇ、１９４．０３μｍｏｌ）を添加し、混合物を３回脱気した。溶液を７０℃で４時間撹拌した。反応溶液をNH_4Cl水溶液（１００ｍＬ）に注ぎ、次いでＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）で抽出した。有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、乾燥させた。溶液を真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ２、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝５／１－２／１）を介して精製し、濃縮して中間体Ｃ（２００ｍｇ、４７７．８９μｍｏｌ、４９．２６％の収率）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４１９．２。

【０４５０】

ステップ２：２－アミノ－Ｎ－［４－（３－モルホリノフェニル）チアゾール－２－イル］アセトアミド（中間体Ｄ）の調製

【化４２１】

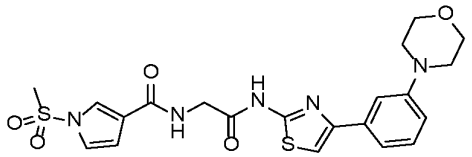


ジオキサン（５ｍＬ）中の中間体Ｃ（２００ｍｇ、４７７．８９μｍｏｌ）の溶液にＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、１０ｍＬ）を添加し、次いで溶液を２５℃で１時間撹拌した。反応溶液を真空中で濃縮した。残渣をＭＢＴＥ（５０ｍＬ）で洗浄した。固体を真空中で乾燥させて中間体Ｄ（２００ｍｇ、粗製、２ＨＣｌ塩）を黄色の固体として得、これを次のステップのために直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３１９．２。

【０４５１】

ステップ３：１－メチルスルホニル－Ｎ－［２－［［４－（３－モルホリノフェニル）チアゾール－２－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］ピロール－３－カルボキサミド（化合物９９）の調製

【化４２２】



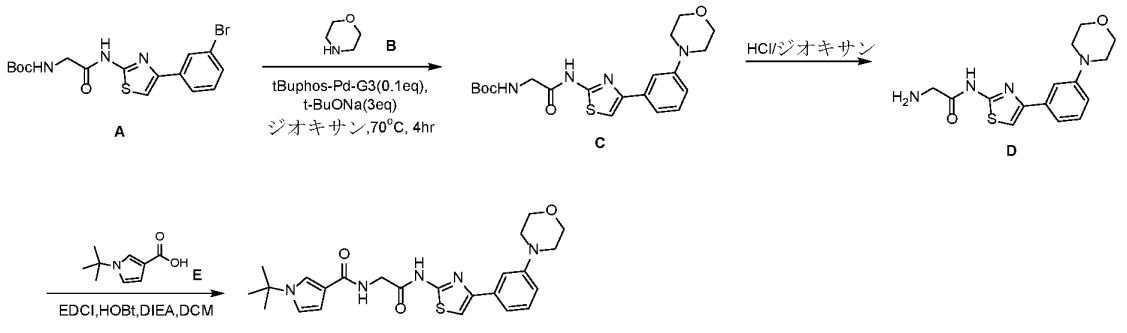
化合物99

ＤＣＭ（５ｍＬ）中の中間体Ｄ（１００ｍｇ、２５５．５５μｍｏｌ）及び１－メチルスルホニルピロール－３－カルボン酸［実施例４における方法に従って調製した］（５８．０２ｍｇ、３０６．６６μｍｏｌ）の溶液にＤＩＰＥＡ（１６５．１４ｍｇ、１．２８ｍｍｏｌ）を添加し、次いでＥＤＣＩ（５８．７９ｍｇ、３０６．６６μｍｏｌ）及びＨＯＢｔ（４１．４４ｍｇ、３０６．６６μｍｏｌ）を添加した。溶液を２５℃で１２時間撹拌した。反応溶液をクエン酸水溶液（５０ｍＬ）に注ぎ、次いでＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で抽出した。有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、乾燥させた。溶液を真空中で濃縮した。残渣をＭｅＯＨ（２０ｍＬ）中で粉砕し、濾過した。固体を真空中で乾燥させて化合物９９（３８ｍｇ、７５．９０μｍｏｌ、２９．７０％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４９０．１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １２．３７（ｓ，１Ｈ），８．６８－８．６５（ｍ，１Ｈ），７．８５－７．８４（ｍ，１Ｈ），７．６１（ｓ，１Ｈ），７．４７（ｓ，１Ｈ），７．３５－７．２８（ｍ，３Ｈ），６．９５－６．８５（ｍ，１Ｈ），６．７８－６．７７（ｍ，１Ｈ），４．１４（ｄ，Ｊ＝５．６ Ｈｚ，２Ｈ），３．７８－３．７６（ｍ，４Ｈ），３．５７（ｓ，３Ｈ），３．１７－３．１４（ｍ，４Ｈ）。

【０４５２】

実施例９８．１－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－［２－［［４－（３－モルホリノフェニル）チアゾール－２－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］ピロール－３－カルボキサミド（化合物１００）の調製

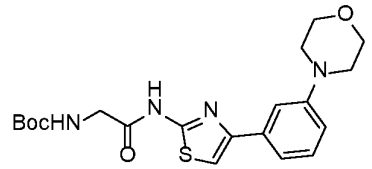
【化４２３】



化合物100

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－［［４－（３－モルホリノフェニル）チアゾール－２－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］カルバメート（中間体Ｃ）の調製

【化４２４】



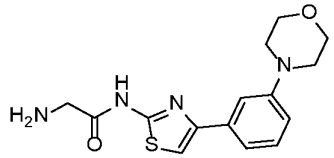
C

ｔｅｒｔ－アミルアルコール（８ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－［［４－（３－ブロモフェニル）チアゾール－２－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］カルバメート［実施例１における方法に従って調製した］（４００ｍｇ、９７０．１７μｍｏｌ）及びモルホリン（１２６．７８ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ）の溶液にｔ－ＢｕＯＮａ（３７２．９５ｍｇ、３．８８ｍｍｏｌ）を添加し、次いで［２－（２－アミノフェニル）フェニル］－メチルスルホニルオキシ－パラジウム；ジｔｅｒｔ－ブチル－［２－（２，４，６－トリイソプロピルフェニル）フェニル］ホスファン（１５４．１３ｍｇ、１９４．０３μｍｏｌ）を添加し、混合物を３回脱気した。溶液を７０℃で４時間撹拌した。反応溶液をNH_4Cl水溶液（１００ｍＬ）に注ぎ、次いでＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）で抽出した。有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、乾燥させた。溶液を真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ２、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝５／１～２／１）を介して精製し、濃縮して中間体Ｃ（２００ｍｇ、４７７．８９μｍｏｌ、４９．２６％の収率）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝ ４１９．２。

【０４５３】

ステップ２：２－アミノ－Ｎ－［４－（３－モルホリノフェニル）チアゾール－２－イル］アセトアミド（中間体Ｄ）の調製

【化４２５】



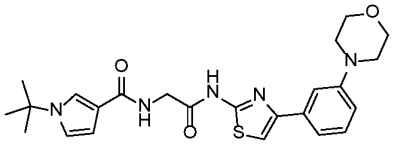
D

ジオキサン（５ｍＬ）中の中間体Ｃ（２００ｍｇ、４７７．８９μｍｏｌ）の溶液にＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、１０ｍＬ）を添加し、次いで溶液を２５℃で１時間撹拌した。反応溶液を真空中で濃縮した。残渣をＴＢＭＥ（５０ｍＬ）で洗浄した。固体を真空中で乾燥させて中間体Ｄ（２００ｍｇ、粗製、２ＨＣｌ塩）を黄色の固体として得、これを次のステップのために直接使用した。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝ ３１９．２。

【０４５４】

ステップ３：１－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－［２－［［４－（３－モルホリノフェニル）チアゾール－２－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］ピロール－３－カルボキサミド（化合物１００）の調製

【化４２６】



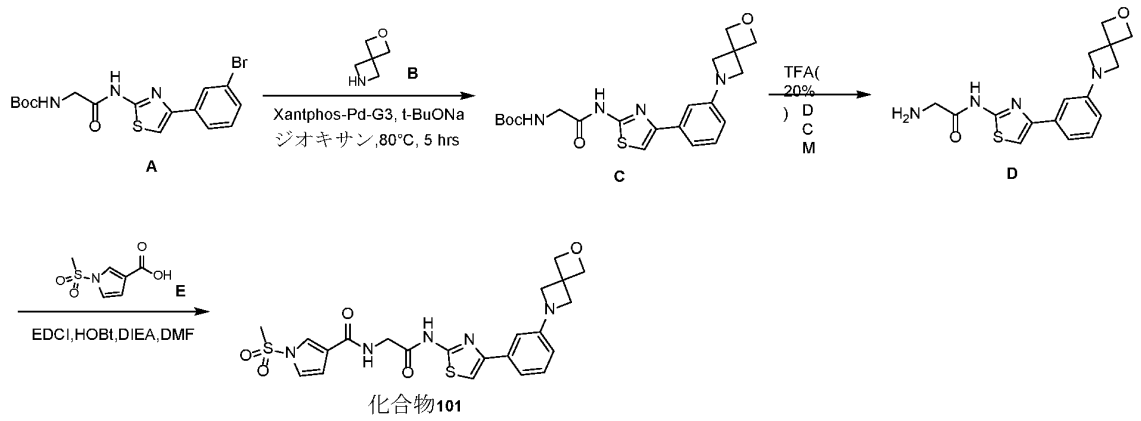
化合物100

ＤＣＭ（５ｍＬ）中の中間体Ｄ（１００ｍｇ、２５５．５５μｍｏｌ）及び１－ｔｅｒｔ－ブチルピロール－３－カルボン酸［実施例３４における方法に従って調製した］１－メチルスルホニルピロール－３－カルボン酸［実施例４における方法に従って調製した］（５８．０２ｍｇ、３０６．６６μｍｏｌ）の溶液にＤＩＰＥＡ（１６５．１４ｍｇ、１．２８ｍｍｏｌ）を添加し、次いでＥＤＣＩ（５８．７９ｍｇ、３０６．６６μｍｏｌ）及びＨＯＢｔ（４１．４４ｍｇ、３０６．６６μｍｏｌ）を添加した。溶液を２５℃で１２時間撹拌した。反応溶液をクエン酸水溶液（５０ｍＬ）に注ぎ、次いでＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で抽出した。有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、乾燥させた。溶液を真空中で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（移動相：［水（０．１％ＴＦＡ）－アセトニトリル］；Ｂ％：３３％～６３％）を介して精製し、凍結乾燥させて化合物１００（４０ｍｇ、６８．７８μｍｏｌ、２６．９１％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４６８．４；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １２．３０（ｓ，１Ｈ），８．１９－８．１６（ｍ，１Ｈ），７．６１（ｓ，１Ｈ），７．５２－７．５１（ｍ，１Ｈ），７．４８－７．４７（ｍ，１Ｈ），７．３５－７．３４（ｍ，１Ｈ），７．２８－７．３６（ｍ，１Ｈ），６．６８－６．９６（ｍ，２Ｈ），６．４８－６．４７（ｍ，１Ｈ），４．０８（ｄ，Ｊ＝５．６ Ｈｚ，２Ｈ），３．７８－３．７６（ｍ，４Ｈ），３．１７－３．１５（ｍ，４Ｈ），１．４９（ｓ，９Ｈ）。

【０４５５】

実施例９９．Ｎ－（２－（（４－（３－（２－オキサ－６－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１０１）の調製

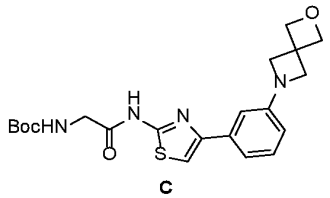
【化４２７】



化合物101

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（２－（（４－（３－（２－オキサ－６－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）カルバメート（中間体Ｃ）の調製

【化４２８】



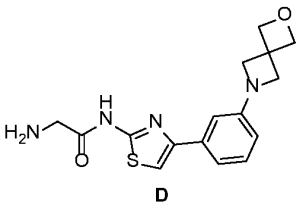
C

ジオキサン（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－［［４－（３－ブロモフェニル）チアゾール－２－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］カルバメート［実施例１における方法に従って調製した］（５００ｍｇ、１．２１ｍｍｏｌ）、２－オキサ－６－アザスピロ［３．３］ヘプタン（２７５．２８ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ、オキサレート）、ｔ－ＢｕＯＮａ（４６６．１６ｍｇ、４．８５ｍｍｏｌ）、及び［２－（２－アミノフェニル）フェニル］－メチルスルホニルオキシ－パラジウム；（５－ジフェニルホスファニル－９，９－ジメチル－キサンテン－４－イル）－ジフェニル－ホスファン（１１５．０１ｍｇ、１２１．２７μｍｏｌ）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで混合物をN_2雰囲気下、８０℃で５時間撹拌した。水（２０ｍＬ）を添加し、反応混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。粗生成物を逆相ＨＰＬＣ（０．１％ＦＡ条件）によって精製した。次いで飽和$NaHCO_3$（２０ｍＬ）を添加し、反応混合物をＥｔＯＡｃ（５０＊２ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して中間体Ｃ（１５０ｍｇ、３３１．００μｍｏｌ、２７．２９％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝ ４３１．３。

【０４５６】

ステップ２：Ｎ－（４－（３－（２－オキサ－６－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）－２－アミノアセトアミド（中間体Ｄ）の調製

【化４２９】



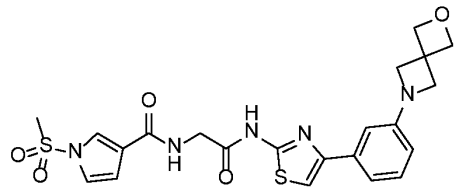
D

ＤＣＭ（５ｍＬ）中の中間体Ｃ（１４０ｍｇ、３２５．１９μｍｏｌ）の溶液にＴＦＡ（１ｍＬ）を添加した。混合物を０℃で２時間撹拌した。飽和$NaHCO_3$（２０ｍＬ）を添加し、反応混合物をＥｔＯＡｃ１００ｍＬ（５０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して中間体Ｄ（８０ｍｇ、粗製）を黄色の固体として得、これをさらなる精製をせずに次のステップに使用した。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝ ３３１．１。

【０４５７】

ステップ３：Ｎ－（２－（（４－（３－（２－オキサ－６－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１０１）の調製

【化４３０】



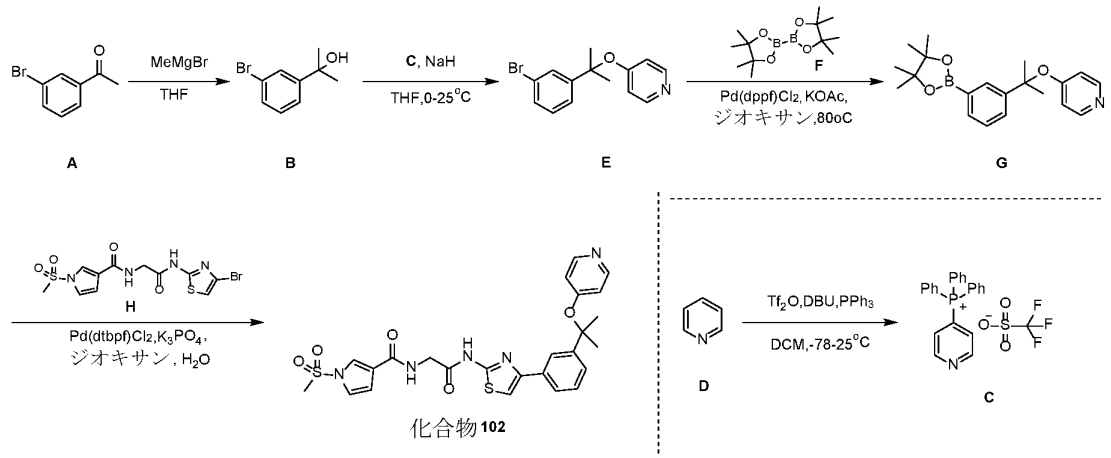
化合物101

ＤＭＦ（２ｍＬ）中の１－メチルスルホニルピロール－３－カルボン酸［実施例４における方法に従って調製した］（４８．１０ｍｇ、２５４．２３μｍｏｌ）の溶液にＥＤＣＩ（６０．９２ｍｇ、３１７．７９μｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（８２．１４ｍｇ、６３５．５９μｍｏｌ、１１０．７１μＬ）及びＨＯＢｔ（４２．９４ｍｇ、３１７．７９μｍｏｌ）を添加した。次いで中間体Ｄ（７０ｍｇ、２１１．８６μｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で２５時間撹拌した。反応混合物をＭｅＯＨ（２ｍＬ）で希釈した。反応混合物を分取ＨＰＬＣ（移動相：［水（０．０７５％ＴＦＡ）－アセトニトリル］；Ｂ％：２５％～５５％）によって精製し、凍結乾燥させて粗生成物を得、生成物をＭｅＯＨ（２０ｍＬ）にて２５℃で粉砕し、濾過によって収集して化合物１０１（３８ｍｇ、５９．６０μｍｏｌ、２８．１３％の収率、ＴＦＡ塩）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５０２．１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．３９（ｓ，１Ｈ），８．６６－８．６３（ｍ，１Ｈ），７．８５－７．８３（ｍ，１Ｈ），７．５５（ｓ，１Ｈ），７．３５－７．２８（ｍ，１Ｈ），７．２４－７．１８（ｍ，２Ｈ），６．９６（ｓ，１Ｈ），６．７８－６．７６（ｍ，１Ｈ），６．４２－６．３５（ｍ，１Ｈ），４．７３（ｓ，４Ｈ），４．１３（ｄ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，２Ｈ），３．９９（ｓ，４Ｈ），３．５７（ｓ，３Ｈ）。

【０４５８】

実施例１００．１－（メチルスルホニル）－Ｎ－（２－オキソ－２－（（４－（３－（２－（ピリジン－４－イルオキシ）プロパン－２－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）エチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１０２）の調製

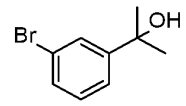
【化４３１】



化合物102

ステップ１：２－（３－ブロモフェニル）プロパン－２－オール（中間体Ｂ）の調製

【化４３２】



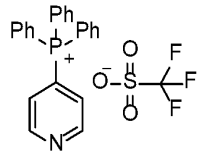
Ｂ

１－（３－ブロモフェニル）エタノン（２ｇ、１０．０５ｍｍｏｌ、１．３２ｍＬ）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いでＭｅＭｇＢｒ／ＴＨＦ（３Ｍ、１０．０５ｍＬ）を０℃で添加した。混合物をN_2雰囲気下、２５℃で２時間撹拌した。水（８０ｍＬ）を添加し、反応混合物をＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（８０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～２０％酢酸エチル／石油エーテルグラジエントの溶離液）によって精製し、濃縮して中間体Ｂ（２ｇ、９．３０ｍｍｏｌ、９２．５４％の収率）を無色の油として得た。

【０４５９】

ステップ２：トリフェニル（ピリジン－４－イル）ホスホニウムトリフルオロメタンスルホネート（中間体Ｃ）の調製

【化４３３】



Ｃ

トリフェニル（ピリジン－４－イル）ホスホニウムトリフルオロメタンスルホネートを以下の参考文献：Ｈｉｌｔｏｎ，Ｍ．Ｃ．；Ｒｙａｎ　Ｄ．Ｄｏｌｅｗｓｋｉ，Ｒ．Ｄ．；ＭｃＮａｌｌｙ　Ａ．Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　ｔｈｅ　Ａｍｅｒｉｃａｎ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ　Ｓｏｃｉｅｔｙ（２０１６）１３８（４２），１３８０６－１３８０９に従って合成した。

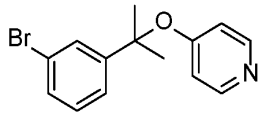
【０４６０】

ＤＣＭ（５０ｍＬ）中のピリジン（５００ｍｇ、６．３２ｍｍｏｌ、５１０．２０μＬ）の溶液にTf_2O（１．７８ｇ、６．３２ｍｍｏｌ、１．０４ｍＬ）をN_2下、－７８℃で添加した。反応物を３０分間撹拌してからPPh_3（１．８２ｇ、６．９５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を３０分間撹拌した後、記述された有機ＤＢＵ（９６２．３３ｍｇ、６．３２ｍｍｏｌ、９５２．８０μＬ）を、シリンジを介して滴下して添加し、冷却浴を除去し、反応物を撹拌しながら（３０分）２５℃に温めた。水（５０ｍＬ×３）を添加し、反応混合物をＤＣＭ（１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。粗生成物をＭＴＢＥ（４０ｍＬ）にて２５℃で１０分間粉砕し、次いで濾過し、真空中で乾燥させて中間体Ｃ（２．５ｇ、５．１１ｍｍｏｌ、８０．８１％の収率）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　メタノール－d_4）　δ　８．７９－８．７８　（ｍ，　２Ｈ），　７．９８－７．８０　（ｍ，　３Ｈ），　７．７３－７．８７　（ｍ，　１４Ｈ）。

【０４６１】

ステップ３：４－（（２－（３－ブロモフェニル）プロパン－２－イル）オキシ）ピリジン（中間体Ｅ）の調製

【化４３４】



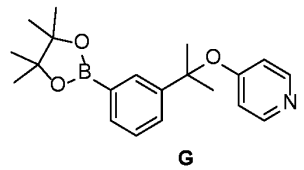
E

ＴＨＦ（５ｍＬ）中の中間体Ｂ（５００ｍｇ、２．３２ｍｍｏｌ）の溶液にＮａＨ（１３９．４７ｍｇ、３．４９ｍｍｏｌ、６０％の純度）をN_2下、０℃で添加した。混合物を３０分間撹拌してから中間体Ｃ（１．１４ｇ、２．３２ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。混合物を２５℃で３時間撹拌した。水（２０ｍＬ）を添加し、反応混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～９０％酢酸エチル／石油エーテルグラジエントの溶離液）によって精製し、濃縮して中間体Ｅ（１２０ｍｇ、４１０．７２μｍｏｌ、１７．６７％の収率）を黄色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ$_3$） δ ８．２６－８．２５ （ｍ， ２Ｈ）， ７．５５－７．５３ （ｍ， １Ｈ）， ７．４５－７．４３ （ｍ， １Ｈ）， ７．３３－７．３１ （ｍ， １Ｈ）， ７．２５－７．２１ （ｍ， １Ｈ）， ６．５２－６．５０ （ｍ， ２Ｈ）， １．７６ （ｓ， ６Ｈ）。

【０４６２】

ステップ４：４－（（２－（３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）プロパン－２－イル）オキシ）ピリジン（中間体Ｇ）の調製

【化４３５】



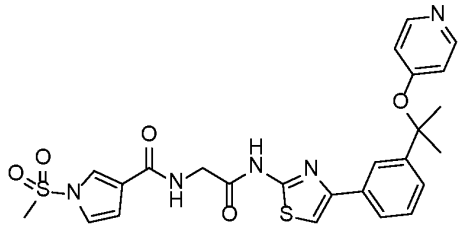
G

ジオキサン（４ｍＬ）中の中間体Ｅ（１１０ｍｇ、３７６．４９μｍｏｌ）、４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（２８６．８２ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）、ＫＯＡｃ（１４７．８０ｍｇ、１．５１ｍｍｏｌ）及び［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（２４．５４ｍｇ、３７．６５μｍｏｌ）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで混合物をN_2雰囲気下、８０℃で２時間撹拌した。水（２０ｍＬ）を添加し、反応混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝２０／１～１：１）によって精製し、濃縮して中間体Ｇ（１５０ｍｇ、粗製）を茶色の油として得、これをさらなる精製をせずに次のステップに使用した。

【０４６３】

ステップ５：１－（メチルスルホニル）－Ｎ－（２－オキソ－２－（（４－（３－（２－（ピリジン－４－イルオキシ）プロパン－２－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）エチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１０２）の調製

【化４３６】



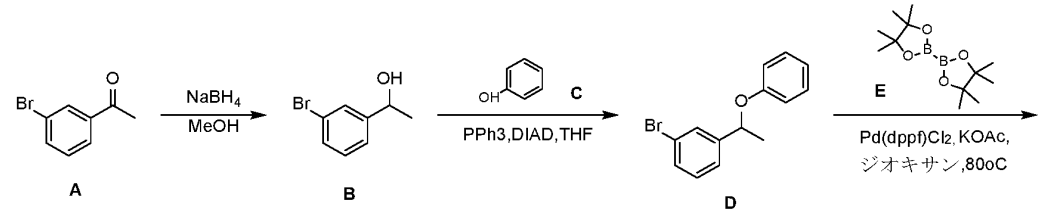
化合物**102**

ジオキサン（２ｍＬ）及びH_2O（０．５ｍＬ）中のＮ－［２－［（４－ブロモチアゾール－２－イル）アミノ］－２－オキソ－エチル］－１－メチルスルホニル－ピロール－３－カルボキサミド［実施例６における方法に従って調製した］（１２０ｍｇ、２９４．６５μｍｏｌ）、中間体Ｇ（１１９．６０ｍｇ、３５２．５７μｍｏｌ）、K_3PO_4（２５０．１８ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ）及び［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（３８．４１ｍｇ、５８．９３μｍｏｌ）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで混合物をN_2雰囲気下、１００℃で２時間撹拌した。水（２０ｍＬ）を添加し、反応混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ（移動相：［水（１０ｍＭのNH_4HCO_3）－アセトニトリル］；Ｂ％：２０％～５０％）によって精製し、凍結乾燥させて化合物１０２（４．２ｍｇ、７．７１μｍｏｌ、２．６２％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５４０．３；^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１２．３３（ｓ，１Ｈ），８．５５（ｓ，１Ｈ），８．２０－８．１８（ｍ，２Ｈ），７．９７（ｓ，１Ｈ），７．８３－７．８０（ｍ，２Ｈ），７．５６（ｓ，１Ｈ），７．４４－７．４０（ｍ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３０－７．２９（ｍ，１Ｈ），６．７７－６．７５（ｍ，１Ｈ），６．５９－６．５８（ｍ，２Ｈ），４．０８（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），３．５７（ｓ，３Ｈ），１．７９（ｓ，６Ｈ）。

【０４６４】

実施例１０１．１－（メチルスルホニル）－Ｎ－（２－オキソ－２－（（４－（３－（１－フェノキシエチル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）エチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１０３）の調製

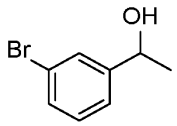
【化４３７】



化合物**103**

ステップ１：１－（３－ブロモフェニル）エタノール（中間体Ｂ）の調製

【化４３８】



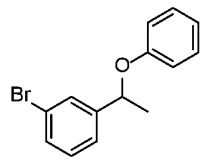
B

ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の１－（３－ブロモフェニル）エタノン（１ｇ、５．０２ｍｍｏｌ、６６２．２５μＬ）の溶液に$NaBH_4$（３８０．１４ｍｇ、１０．０５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。２ＮのＨＣｌ（２０ｍＬ）及びH_2O（３０ｍＬ）を添加し、反応混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し（５０ｍＬ）、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して中間体Ｂ（１．２ｇ、粗製）を無色の油として得、さらなる精製をせずに次のステップに使用した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ$_3$） δ ７．５７（ｓ， １Ｈ）， ７．４４ （ｄ， Ｊ＝７．６ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．３３－７．３０（ｍ， １Ｈ）， ７．２７－７．２３ （ｍ， １Ｈ）， ４．９２－４．８７ （ｍ，１Ｈ）， １．９７ （ｓ， １Ｈ）， １．５２ （ｄ， Ｊ＝６．４ Ｈｚ， ３Ｈ）。

【０４６５】

ステップ２：１－ブロモ－３－（１－フェノキシエチル）ベンゼン（中間体Ｄ）の調製

【化４３９】



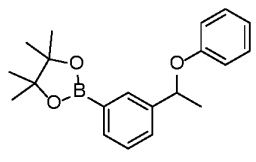
D

ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の中間体Ｂ（１ｇ、４．９７ｍｍｏｌ）の溶液にフェノール（５６１．６９ｍｇ、５．９７ｍｍｏｌ、５２４．９４μＬ）及びＤＩＡＤ（１．０１ｇ、４．９７ｍｍｏｌ、９６７．０３μＬ）を添加し、次いでPPh_3（１．５７ｇ、５．９７ｍｍｏｌ）をN_2下、０℃で添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。水（５０ｍＬ）を添加し、反応混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１０％酢酸エチル／石油エーテルグラジエントの溶離液）によって精製し、濃縮して中間体Ｄ（６００ｍｇ、２．１６ｍｍｏｌ、４３．５３％の収率）を黄色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ$_3$） δ ７．５５－７．５４ （ｍ， １Ｈ）， ７．４０－７．３８ （ｍ， １Ｈ）， ７．３２－７．３０ （ｍ， １Ｈ）， ７．２５－７．１９ （ｍ， ３Ｈ）， ６．９３－６．８９ （ｍ， １Ｈ）， ６．８７－６．８４ （ｍ， ２Ｈ）， ５．２９－５．２４ （ｍ， １Ｈ）， １．６３ （ｄ， Ｊ＝６．４ Ｈｚ，３Ｈ）。

【０４６６】

ステップ３：４，４，５，５－テトラメチル－２－（３－（１－フェノキシエチル）フェニル）－１，３，２－ジオキサボロラン（中間体Ｆ）の調製

【化４４０】



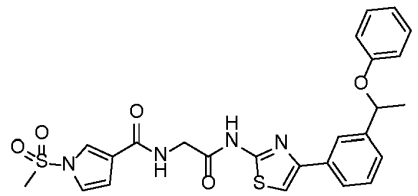
F

ジオキサン（２ｍＬ）中の中間体Ｄ（２００ｍｇ、７２１．６２μｍｏｌ）、４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（２１９．８９ｍｇ、８６５．９４μｍｏｌ）、ＫＯＡｃ（２１２．４６ｍｇ、２．１６ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（５２．８０ｍｇ、７２．１６μｍｏｌ）の混合物を脱気し、Ｎ$_2$で３回パージし、次いで混合物をＮ$_2$雰囲気下、８０℃で２時間撹拌した。水（３０ｍＬ）を添加し、反応混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～２０％酢酸エチル／石油エーテルグラジエントの溶離液）によって精製し、濃縮して中間体Ｆ（１００ｍｇ、３０８．４３μｍｏｌ、４２．７４％の収率）を黄色の油として得、これをさらなる精製をせずに次のステップに使用した。

【０４６７】

ステップ４：１－（メチルスルホニル）－Ｎ－（２－オキソ－２－（（４－（３－（１－フェノキシエチル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）エチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１０３）の調製

【化４４１】



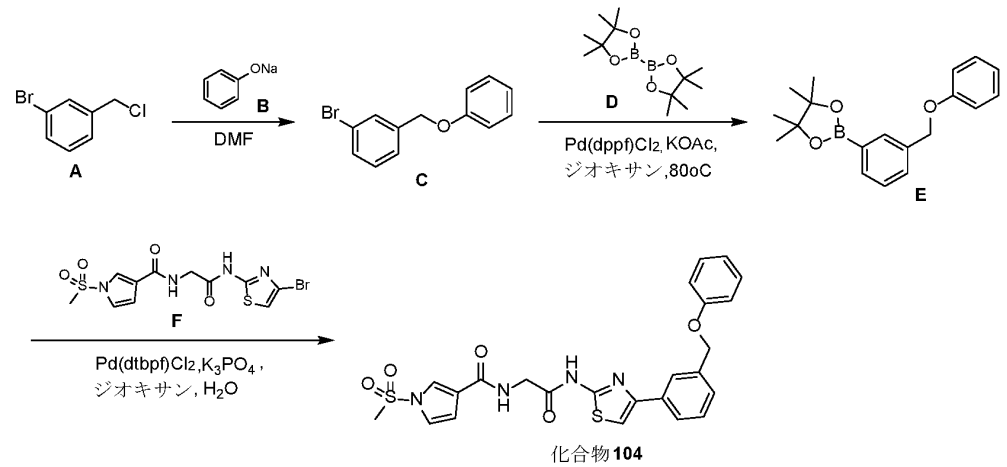
化合物103

ジオキサン（２ｍＬ）及びＨ$_2$Ｏ（０．５ｍＬ）中のＮ－［２－［（４－ブロモチアゾール－２－イル）アミノ］－２－オキソ－エチル］－１－メチルスルホニル－ピロール－３－カルボキサミド［実施例６における方法に従って調製した］（５０ｍｇ、１２２．７７μｍｏｌ）、中間体Ｆ（７９．６１ｍｇ、２４５．５４μｍｏｌ）、Ｋ$_3$ＰＯ$_4$（７８．１８ｍｇ、３６８．３１μｍｏｌ）及び［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（１６．００ｍｇ、２４．５５μｍｏｌ）の混合物を脱気し、Ｎ$_2$で３回パージし、次いで混合物をＮ$_2$雰囲気下、１００℃で２時間撹拌した。水（２０ｍＬ）を添加し、反応混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ（移動相：［水（０．０７５％ＴＦＡ）－アセトニトリル］；Ｂ％：４８％～７８％）によって精製し、凍結乾燥させて化合物１０３（１３ｍｇ、２４．７８μｍｏｌ、２０．１８％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５２５．４；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １２．３９（ｓ，１Ｈ），８．６７－８．６４（ｍ，１Ｈ），７．９６（ｓ，１Ｈ），７．８４－７．８３（ｍ，１Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．６１（ｓ，１Ｈ），７．４１－７．３５（ｍ，２Ｈ），７．３１－７．３０（ｍ，１Ｈ），７．２２－７．１８（ｍ，２Ｈ），６．９１（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，２Ｈ），６．８６－６．８３（ｍ，１Ｈ），６．７７－６．７６（ｍ，１Ｈ），５．５３－５．４９（ｍ，１Ｈ），４．１３（ｄ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，２Ｈ），３．５６（ｓ，３Ｈ），１．５７（ｄ，Ｊ＝６．４ Ｈｚ，３Ｈ）。

【０４６８】

実施例１０２．１－（メチルスルホニル）－Ｎ－（２－オキソ－２－（（４－（３－（フェノキシメチル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）エチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１０４）の調製

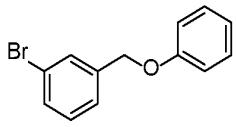
【化４４２】



化合物**104**

ステップ１：１－ブロモ－３－（フェノキシメチル）ベンゼン（中間体Ｃ）の調製

【化４４３】



C

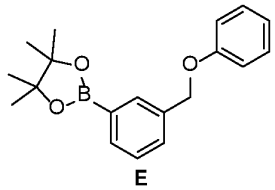
ＤＭＦ（１０ｍＬ）中のフェノキシナトリウム（５６４．９９ｍｇ、４．８７ｍｍｏｌ、８５６．６８μＬ）の溶液に１－ブロモ－３－（クロロメチル）ベンゼン（５００ｍｇ、２．４３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。水（５０ｍＬ）を添加し、反応混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～２０％酢酸エチル／石油エーテルグラジエントの溶離液）によって精製し、濃縮して中間体Ｃ（６００ｍｇ、２．２８ｍｍｏｌ、９３．７１％の収率）を無色の油として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ$_3$） δ ７．６３ （ｓ， １Ｈ）， ７．４８ （ｄ， Ｊ＝８．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．３９ （ｄ， Ｊ＝７．６ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．３４－７．２５ （ｍ， ３Ｈ）， ７．００－６．９８ （ｍ， ３Ｈ）， ５．０６ （ｓ， ２Ｈ）。

【０４６９】

ステップ２：４，４，５，５－テトラメチル－２－（３－（フェノキシメチル）フェニル）－１，３，２－ジオキサボロラン（中間体Ｅ）の調製

【化４４４】



E

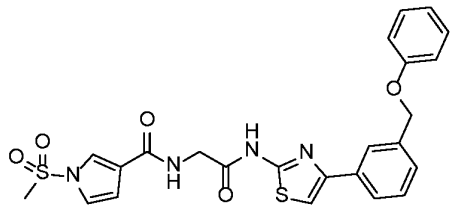
ジオキサン（２ｍＬ）中の中間体Ｃ（２００ｍｇ、７６０．０８μｍｏｌ）、４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（２３１．６２ｍｇ、９１２．１０μｍｏｌ）、ＫＯＡｃ（２２３．７９ｍｇ、２．２８ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（５５．６２ｍｇ、７６．０１μｍｏｌ）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで混合物をN_2雰囲気下、８０℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して

ジオキサンを除去した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～２０％酢酸エチル／石油エーテルグラジエントの溶離液）によって精製し、濃縮して中間体Ｅ（１２０ｍｇ、３８６．８５μｍｏｌ、５０．９０％の収率）を黄色の固体として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ７．８２（ｓ，１Ｈ），７．７２－７．６８（ｍ，１Ｈ），７．５８－７．５３（ｍ，１Ｈ），７．２９－７．２４（ｍ，１Ｈ），７．３１－７．２３（ｍ，２Ｈ），７．０４－６．９７（ｍ，３Ｈ），５．０６（ｓ，２Ｈ），１．３５（ｓ，１２Ｈ）。

【０４７０】

ステップ３：１－（メチルスルホニル）－Ｎ－（２－オキソ－２－（（４－（３－（フェノキシメチル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）エチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１０４）の調製

【化４４５】



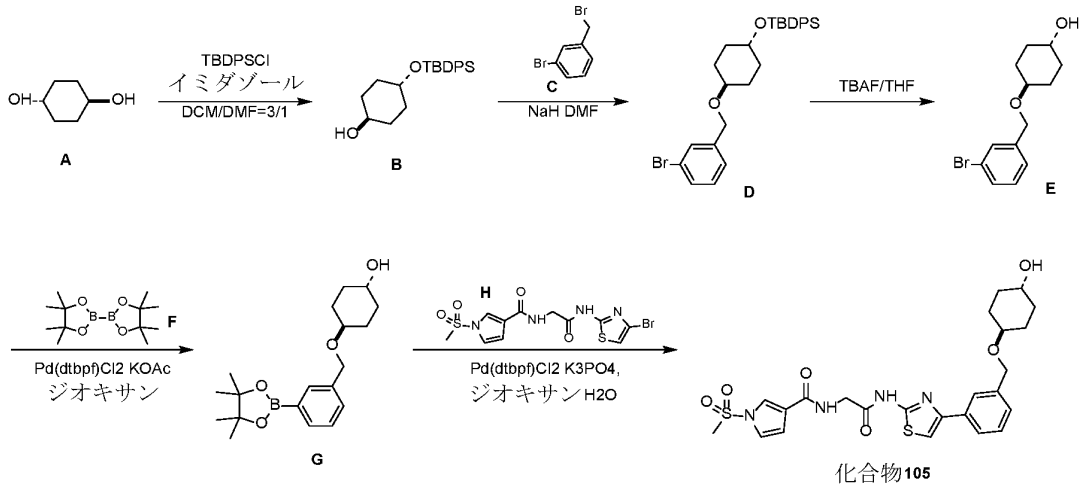
化合物**104**

ジオキサン（２ｍＬ）及びH_2O（０．５ｍＬ）中のＮ－［２－［（４－ブロモチアゾール－２－イル）アミノ］－２－オキソ－エチル］－１－メチルスルホニル－ピロール－３－カルボキサミド［実施例６における方法に従って調製した］（５０ｍｇ、１２２．７７μｍｏｌ）、中間体Ｅ（７６．１７ｍｇ、２４５．５４μｍｏｌ）、K_3PO_4（７８．１８ｍｇ、３６８．３１μｍｏｌ）及び［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（１６．００ｍｇ、２４．５５μｍｏｌ）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで混合物をN_2雰囲気下、１００℃で２時間撹拌した。水（２０ｍＬ）を添加し、反応混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ（移動相：［水（０．０７５％ＴＦＡ）－アセトニトリル］；Ｂ％：４８％～７８％）によって精製し、凍結乾燥させて化合物１０４（１６．１９ｍｇ、３１．７１μｍｏｌ、２５．８３％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５１１．３；^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１２．３９（ｓ，１Ｈ），８．６７－８．６５（ｍ，１Ｈ），８．００（ｓ，１Ｈ），７．８５－７．８３（ｍ，２Ｈ）７．６５（ｓ，１Ｈ），７．４６－７．３９（ｍ，２Ｈ），７．３１－７．２７（ｍ，３Ｈ），７．０３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），６．９６－６．９２（ｍ，１Ｈ），６．７７－６．７６（ｍ，１Ｈ），５．１５（ｓ，２Ｈ），４．１３（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．５７（ｓ，３Ｈ）。

【０４７１】

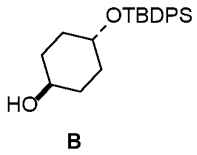
実施例１０３．Ｎ－（２－（（４－（３－（（（（１Ｒ，４Ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシル）オキシ）メチル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１０５）の調製

【化４４６】



ステップ１：（１Ｒ，４Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）シクロヘキサノール（中間体Ｂ）の調製

【化４４７】

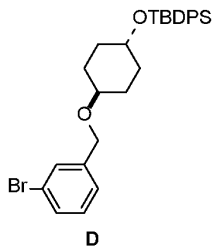


ＤＣＭ（６０ｍＬ）及びＤＭＦ（３０ｍＬ）中のシクロヘキサン－１，４－ジオール（３ｇ、２５．８３ｍｍｏｌ）及びＴＢＤＰＳＣｌ（７．１０ｇ、２５．８３ｍｍｏｌ、６．６３ｍＬ）の溶液をＤＣＭ（３０ｍＬ）中のイミダゾール（１．７６ｇ、２５．８３ｍｍｏｌ）の溶液に添加した。反応混合物を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３０ｍＬ×３）で抽出し、組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して白色の固体を得た。固体をＤＣＭ（５ｍＬ）に分散させ、濾過し、濾過液体をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～３０％酢酸エチル／石油エーテルグラジエントの溶離液）によって精製し、濃縮して中間体Ｂ（５．００ｇ、１１．２８ｍｍｏｌ、４３．６８％の収率）を淡黄色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－d_6） δ ７．５９－７．５８ （ｍ，４Ｈ），７．４７－７．３９ （ｍ，６Ｈ），４．３９ （ｄ，Ｊ ＝ ４．４ Ｈｚ，１Ｈ），３．６６－３．５９ （ｍ，１Ｈ），３．４５－３．４０ （ｍ，１Ｈ），１．７５－１．６６ （ｍ，４Ｈ），１．３８－１．２８ （ｍ，２Ｈ），１．０９－１．０３ （ｍ，２Ｈ），０．９９ （ｓ，９Ｈ）。

【０４７２】

ステップ２：（（（１Ｒ，４Ｒ）－４－（（３－ブロモベンジル）オキシ）シクロヘキシル）オキシ）（ｔｅｒｔ－ブチル）ジフェニルシラン（中間体Ｄ）の調製

【化４４８】



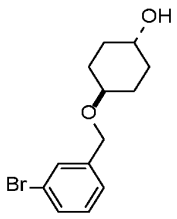
ＴＨＦ（３０ｍＬ）中のＮａＨ（６７６．８４ｍｇ、１６．９２ｍｍｏｌ、６０％の純

度）の混合物にＴＨＦ（５ｍＬ）中の中間体Ｂ（３ｇ、８．４６ｍｍｏｌ、９１７．４３μＬ）の溶液を０℃で滴下して添加し、反応混合物を０℃で１５分間撹拌し、次いでＴＨＦ（５ｍＬ）中の１－ブロモ－３－（ブロモメチル）ベンゼン（３．１７ｇ、１２．６９ｍｍｏｌ）の溶液を０℃で滴下して添加した。反応混合物を２５℃に温め、４時間撹拌した。反応混合物を飽和NH_4Cl（５０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×２）で抽出し、組み合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して黄色の油を得た。油をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～２０％酢酸エチル／石油エーテルグラジエントの溶離液）によって精製し、濃縮して中間体Ｄ（３．３０ｇ、粗製）を黄色の油として得た。^1H ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ７．６２－７．５８（ｍ，４Ｈ），７．５３－７．４９（ｍ，１Ｈ），７．４６－７．４２（ｍ，７Ｈ），７．２７（ｄ，Ｊ＝５．２ Ｈｚ，２Ｈ），４．６９（ｓ，２Ｈ），３．７９－３．６９（ｍ，１Ｈ），３．４３－３．４０（ｍ，１Ｈ），１．９５－１．８６（ｍ，２Ｈ），１．７２（ｄ，Ｊ＝９．８ Ｈｚ，２Ｈ），１．４３（ｂｒ ｓ，２Ｈ），１．３２－１．２１（ｍ，２Ｈ），１．００（ｓ，９Ｈ）。

【０４７３】

ステップ３：（１Ｒ，４Ｒ）－４－（（３－ブロモベンジル）オキシ）シクロヘキサノール（中間体Ｅ）の調製

【化４４９】



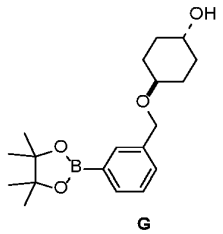
Ｅ

ＴＢＡＦ／ＴＨＦ（１Ｍ、２ｍＬ）中の中間体Ｄ（２００ｍｇ、３８１．９９μｍｏｌ）の溶液を８０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を水（５ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５ｍＬ×２）で抽出し、組み合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して黄色の油を得た。油をＤＣＭ（１ｍＬ）で溶解し、シリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝５／１～０／１）によって精製し、濃縮して中間体Ｅ（９０ｍｇ、２５２．４８μｍｏｌ、６６．０９％の収率）を黄色の油として得た。^1H ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ７．４９（ｓ，１Ｈ），７．４７－７．４３（ｍ，１Ｈ），７．３２－７．２９（ｍ，２Ｈ），４．５０（ｄ，Ｊ＝４．０ Ｈｚ，１Ｈ），４．４８（ｓ，２Ｈ），３．４４－３．４１（ｍ，１Ｈ），３．３１－３．２６（ｍ，１Ｈ），１．９６－１．８９（ｍ，２Ｈ），１．８３－１．７４（ｍ，２Ｈ），１．３２－１．２３（ｍ，２Ｈ），１．２０－１．１２（ｍ，２Ｈ）。

【０４７４】

ステップ４：（１Ｒ，４Ｒ）－４－（（３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンジル）オキシ）シクロヘキサノール（中間体Ｇ）の調製

【化４５０】



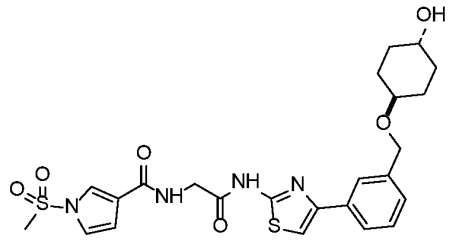
G

ジオキサン（１ｍＬ）中の中間体Ｅ（９０ｍｇ、３１５．５９μｍｏｌ）、４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（１０４．１８ｍｇ、４１０．２７μｍｏｌ）及びＫＯＡｃ（９２．９２ｍｇ、９４６．７８μｍｏｌ）の溶液に［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（２０．５７ｍｇ、３１．５６μｍｏｌ）をN_2下、２５℃で添加した。反応混合物をN_2下、８０℃で３時間撹拌した。反応混合物を水（５ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３ｍＬ×３）で抽出し、組み合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して中間体Ｇ（１００ｍｇ、粗製）を黒茶色の油として得、これをさらなる精製をせずに次のステップに使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３３３．０。

【０４７５】

ステップ５：Ｎ－（２－（（４－（３－（（（（１Ｒ，４Ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシル）オキシ）メチル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１０５）の調製

【化４５１】



化合物105

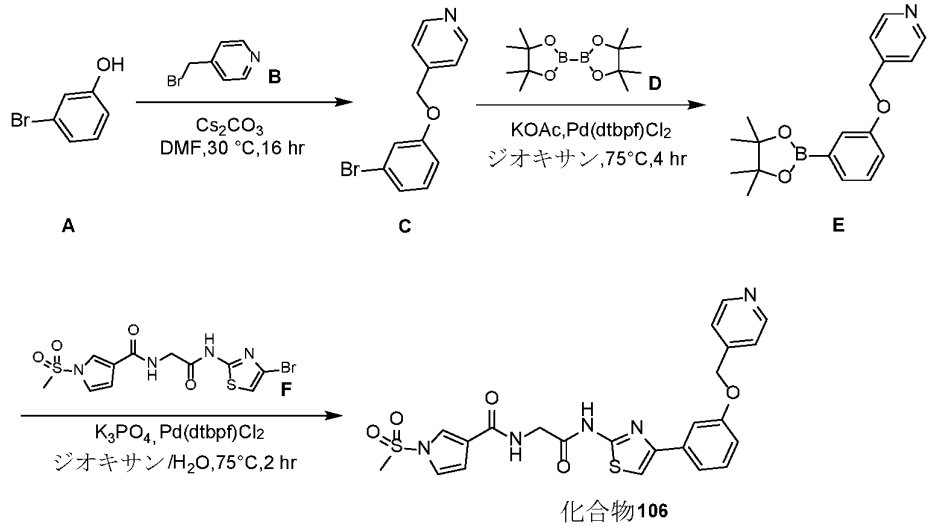
ジオキサン（０．８ｍＬ）及びH_2O（０．２ｍＬ）中のＮ－［２－［（４－ブロモチアゾール－２－イル）アミノ］－２－オキソ－エチル］－１－メチルスルホニル－ピロール－３－カルボキサミド［実施例６における方法に従って調製した］（６１．２９ｍｇ、１５０．４９μｍｏｌ）、中間体Ｇ（１００ｍｇ、３００．９９μｍｏｌ）及びK_3PO_4（９５．８３ｍｇ、４５１．４８μｍｏｌ）の溶液に［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（９．８１ｍｇ、１５．０５μｍｏｌ）をN_2下、２５℃で添加した。反応混合物をN_2下、７５℃で４時間撹拌した。反応混合物を水（５ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（４ｍＬ×３）で抽出し、組み合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して黒茶色の油を得た。油をＤＣＭ（２ｍＬ）で溶解し、分取ＴＬＣ（ＥＡ）によって精製し、濃縮して白色の残渣を得た。残渣をＤＭＳＯ（１ｍＬ）で溶解し、分取ＨＰＬＣ（ＦＡ）によって精製し、濃縮し、凍結乾燥させて化合物１０５（３．００ｍｇ、５．３７μｍｏｌ、３．５７％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５３３．１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ ７．９０（ｓ，１Ｈ），７．８４－７．８３（ｍ，１Ｈ），７．８１（ｄ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．３９（ｓ，１Ｈ），７．３８－７．３４（ｍ，１Ｈ），７．３１－７．２６（ｍ，２Ｈ），６．８１－６．８０（ｍ，１Ｈ），４．５８（ｓ，２Ｈ），

４．２６（ｓ，２Ｈ），３．６６－３．５５（ｍ，１Ｈ），３．４８－３．４０（ｍ，１Ｈ），３．３８（ｓ，３Ｈ），２．１３－２．０４（ｍ，２Ｈ），１．９９－１．９１（ｍ，２Ｈ），１．４３－１．２６（ｍ，４Ｈ）。

【０４７６】

実施例１０４．１－（メチルスルホニル）－Ｎ－（２－オキソ－２－（（４－（３－（ピリジン－４－イルメトキシ）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）エチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１０６）の調製

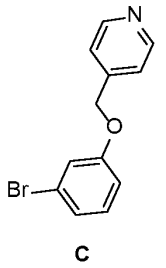
【化４５２】



化合物106

ステップ１：４－（（３－ブロモフェノキシ）メチル）ピリジン（中間体Ｃ）の調製

【化４５３】



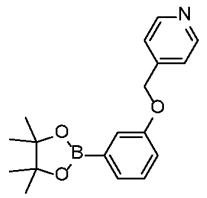
C

ＤＭＦ（５ｍＬ）中の３－ブロモフェノール（３００ｍｇ、１．７３ｍｍｏｌ）及び４－（ブロモメチル）ピリジン（３５７．９５ｍｇ、２．０８ｍｍｏｌ）の混合物にCs_2CO_3（１．１３ｇ、３．４７ｍｍｏｌ）を３０℃で添加した。反応混合物を３０℃で１６時間撹拌した。反応混合物をH_2O（３０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ×３）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝５／１～３／１）によって精製し、濃縮して中間体Ｃ（３００ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ、６２．２３％の収率）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２６６．０；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ８．６８－８．５８（ｍ，２Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，２Ｈ），７．１５（ｓ，３Ｈ），６．９１（ｓ，１Ｈ），５．０９（ｓ，２Ｈ）。

【０４７７】

ステップ２：４－（（３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ）メチル）ピリジン（中間体Ｅ）の調製

【化４５４】



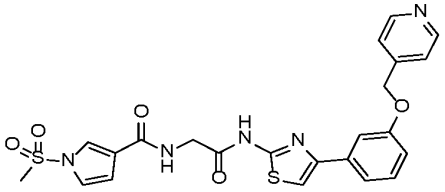
E

ジオキサン（５ｍＬ）中の中間体Ｃ（３００ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ）及び４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（３４６．１２ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ）の混合物にＫＯＡｃ（３３４．４３ｍｇ、３．４１ｍｍｏｌ）及び［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（７４．０３ｍｇ、１１３．５９μｍｏｌ）をN_2下、３０℃で添加した。反応混合物を７５℃に加熱し、N_2下、７５℃で４時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝５／１～１／１）によって精製し、真空中で濃縮して中間体Ｅ（３１０ｍｇ、８９７．７６μｍｏｌ、７９．０４％の収率）を茶色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３１２．１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．６３（ｄ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，２Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．３９（ｂｒ ｄ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，３Ｈ），７．３５－７．３０（ｍ，１Ｈ），７．１１－７．０５（ｍ，１Ｈ），５．１３（ｓ，２Ｈ），１．３６（ｓ，１２Ｈ）。

【０４７８】

ステップ３：１－（メチルスルホニル）－Ｎ－（２－オキソ－２－（（４－（３－（ピリジン－４－イルメトキシ）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）エチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１０６）の調製

【化４５５】



化合物106

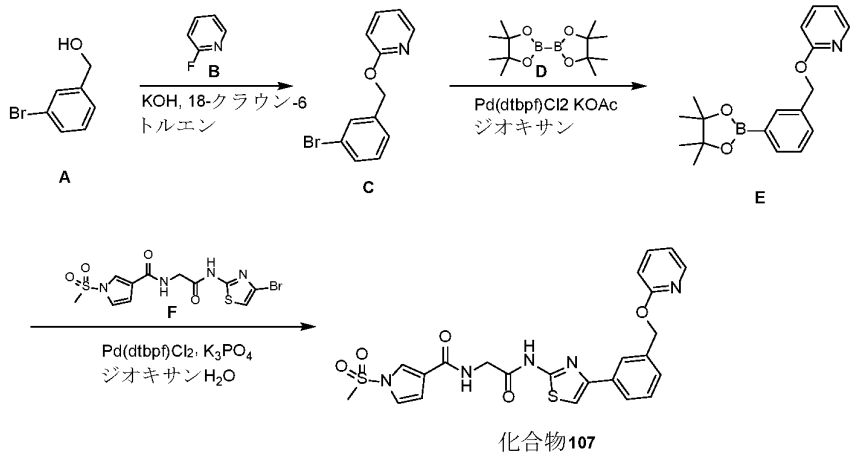
ジオキサン（１．２ｍＬ）及びH_2O（０．３ｍＬ）中のＮ－［２－［（４－ブロモチアゾール－２－イル）アミノ］－２－オキソ－エチル］－１－メチルスルホニル－ピロール－３－カルボキサミド［実施例６における方法に従って調製した］（６０ｍｇ、１４７．３２μｍｏｌ）及び中間体Ｅ（９１．６９ｍｇ、２９４．６５μｍｏｌ）の混合物にK_3PO_4（９３．８２ｍｇ、４４１．９７μｍｏｌ）及び［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（９．６０ｍｇ、１４．７３μｍｏｌ）をN_2下、３０℃で添加した。反応混合物を７５℃に加熱し、７５℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾過ケーキをＭｅＯＨ（５ｍＬ）で洗浄して黄色の固体を得た。黄色の固体を逆相カラム（ＦＡ条件）によって精製し、凍結乾燥させて化合物１０６（２１．１３ｍｇ、３７．８９μｍｏｌ、２５．７２％の収率、ＦＡ塩）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５１２．２；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １２．３８（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．６６（ｓ，１Ｈ），８．６３－８．５７（ｍ，２Ｈ），７．８３－７．８５（ｍ，１Ｈ），７．６６（ｓ，１Ｈ），７．５９－７．５５（ｍ，１Ｈ），

７．５２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），７．３８－７．３４（ｍ，１Ｈ），７．３２－７．３０（ｍ，１Ｈ），７．００－６．９７（ｍ，１Ｈ），６．７８－６．７６（ｍ，１Ｈ），５．２４（ｓ，２Ｈ），４．１４（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．５７（ｓ，３Ｈ）。

【０４７９】

実施例１０５．１－（メチルスルホニル）－Ｎ－（２－オキソ－２－（（４－（３－（（ピリジン－２－イルオキシ）メチル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）エチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１０７）の調製

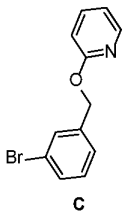
【化４５６】



化合物107

ステップ１：２－（（３－ブロモベンジル）オキシ）ピリジン（中間体Ｃ）の調製

【化４５７】

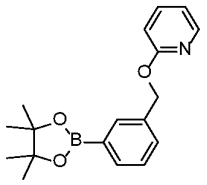


トルエン（１００ｍＬ）中の（３－ブロモフェニル）メタノール（５ｇ、２６．７３ｍｍｏｌ、３．２１ｍＬ）及び２－フルオロピリジン（３．８９ｇ、４０．１０ｍｍｏｌ、３．４５ｍＬ）の混合物にＫＯＨ（６．００ｇ、１０６．９３ｍｍｏｌ）及び１８－クラウン－６（７．７７ｇ、２９．４１ｍｍｏｌ）を２５℃で一度に添加した。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。混合物を氷水（２００ｍＬ）に注ぎ、２分間撹拌した。水相をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機相をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して中間体Ｃ（６．２ｇ、２３．４７ｍｍｏｌ、８７．８１％の収率）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２６４．０；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ ８．１５－８．１３（ｍ，１Ｈ），７．７５－７．６７（ｍ，１Ｈ），７．６２（ｓ，１Ｈ），７．４５－７．４２（ｍ，２Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝１６．８ Ｈｚ，１Ｈ），６．９７－６．９５（ｍ，１Ｈ），６．８８（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），５．３５（ｓ，２Ｈ）。

【０４８０】

ステップ２：２－（（３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンジル）オキシ）ピリジン（中間体Ｅ）の調製

【化４５８】



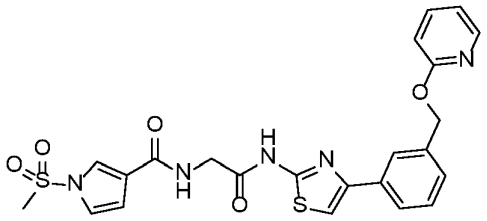
E

ジオキサン（２０ｍＬ）中の中間体Ｃ（２ｇ、７．５７ｍｍｏｌ）及び４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（２．３１ｇ、９．０８ｍｍｏｌ）の混合物にＫＯＡｃ（１．４９ｇ、１５．１４ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（２７６．９５ｍｇ、３７８．５０μｍｏｌ）をＮ$_2$下、２５℃で一度に添加した。混合物を１００℃で４時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮した。残渣をカラム（ＰＥ／ＥＡ＝１０／１）によって精製し、濃縮して中間体Ｅ（２．５ｇ、粗製）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３１２．１；^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ８．１６－８．０４（ｍ，１Ｈ），７．８３（ｓ，１Ｈ），７．７１－７．６９（ｍ，２Ｈ），７．５７－７．５５（ｍ，１Ｈ），７．４４－７．３４（ｍ，１Ｈ），６．９７－６．８７（ｍ，１Ｈ），６．８８－６．８７（ｍ，１Ｈ），５．３６（ｓ，２Ｈ），１．３６（ｓ，１２Ｈ）。

【０４８１】

ステップ３：１－（メチルスルホニル）－Ｎ－（２－オキソ－２－（（４－（３－（（ピリジン－２－イルオキシ）メチル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）エチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１０７）の調製

【化４５９】



化合物107

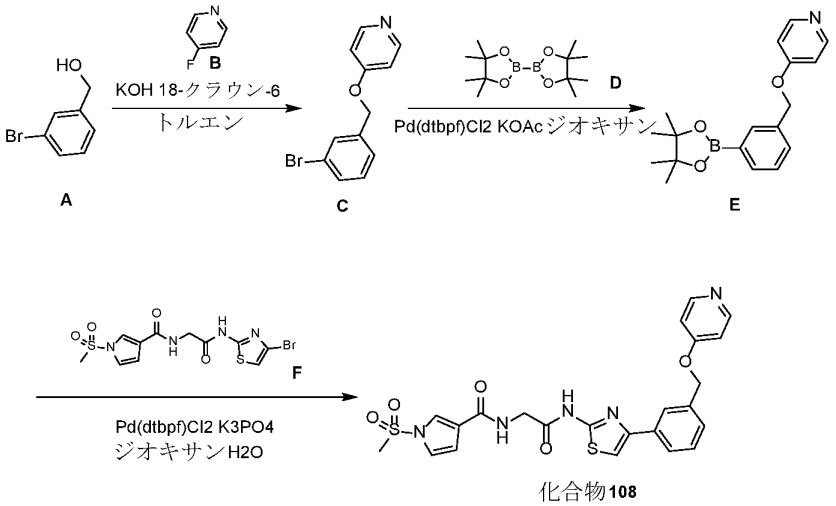
ジオキサン（５ｍＬ）及びＨ$_2$Ｏ（１ｍＬ）中のＮ－［２－［（４－ブロモチアゾール－２－イル）アミノ］－２－オキソ－エチル］－１－メチルスルホニル－ピロール－３－カルボキサミド［実施例６における方法に従って調製した］（１００ｍｇ、２４５．５４μｍｏｌ）及び中間体Ｅ（２２９．２２ｍｇ、７３６．６２μｍｏｌ）の混合物に［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（１６．００ｍｇ、２４．５５μｍｏｌ）及びＫ$_3$ＰＯ$_4$（１０４．２４ｍｇ、４９１．０８μｍｏｌ）をＮ$_2$下、２５℃で一度に添加した。混合物を７５℃で４時間撹拌した。混合物を水（３０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機相をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を逆相カラム（ＦＡ）によって精製し、凍結乾燥させて化合物１０７（３３．９４ｍｇ、６０．６２μｍｏｌ、２４．６９％の収率、ＦＡ塩）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５１２．２；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１２．４２（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．７０－８．６７（ｍ，１Ｈ），８．２２－８．１８（ｍ，１Ｈ），８．００（ｓ，１Ｈ），７．８９－７．８５（ｍ，２Ｈ），７．７５－７．７３（ｍ，１Ｈ），７．６５（ｓ，１Ｈ），７．４８－７．３８（ｍ，２Ｈ），７．３２－７．２９

（ｍ，１Ｈ），７．０１－６．９９（ｍ，１Ｈ），６．９１（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），６．７８－６．７６（ｍ，１Ｈ），５．４０（ｓ，２Ｈ），４．１４（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．５８（ｓ，３Ｈ）。

【０４８２】

実施例１０６．１－（メチルスルホニル）－Ｎ－（２－オキソ－２－（（４－（３－（（ピリジン－４－イルオキシ）メチル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）エチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１０８）の調製

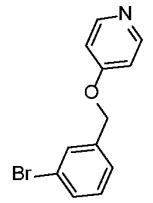
【化４６０】



化合物108

ステップ１：４－（（３－ブロモベンジル）オキシ）ピリジン（中間体Ｃ）の調製

【化４６１】



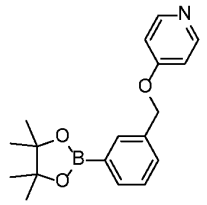
C

トルエン（５ｍＬ）中の３－ブロモフェニル）メタノール（５００ｍｇ、２．６７ｍｍｏｌ、３２０．５１μＬ）及び４－フルオロピリジン（３８９．３３ｍｇ、４．０１ｍｍｏｌ）の溶液にＫＯＨ（５９９．９５ｍｇ、１０．６９ｍｍｏｌ）及び１８－クラウン－６（７７７．２６ｍｇ、２．９４ｍｍｏｌ）を２５℃で添加した。反応混合物を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×２）で抽出し、組み合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して中間体Ｃ（８００ｍｇ、粗製）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２６３．９；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．４２－８．３８（ｍ，２Ｈ），７．６８－７．６７（ｍ，１Ｈ），７．５８－７．５３（ｍ，１Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４０－７．３４（ｍ，１Ｈ），７．０６－７．０２（ｍ，２Ｈ），５．２０（ｓ，２Ｈ）。

【０４８３】

ステップ２：４－（（３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンジル）オキシ）ピリジン（中間体Ｅ）の調製

【化４６２】



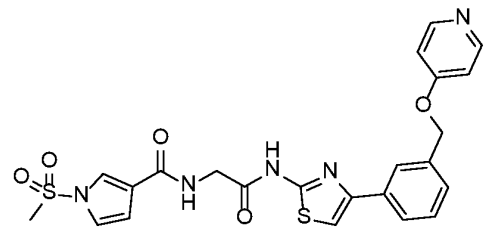
E

ジオキサン（８ｍＬ）中の中間体Ｃ（８００ｍｇ、３．０３ｍｍｏｌ）、４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（１．５４ｇ、６．０６ｍｍｏｌ）及びＫＯＡｃ（８９１．８１ｍｇ、９．０９ｍｍｏｌ）の溶液に［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（１９７．４１ｍｇ、３０２．９０μｍｏｌ）をN_2下、２５℃で添加した。反応混合物をN_2下、７０℃で１６時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（２ｍＬ）で希釈した。混合物をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝１０／１～３／１）によって精製し、濃縮して中間体Ｅ（３５０ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ、３３．１７％の収率）を黒茶色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３１２．２；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．４０（ｂｒ ｓ，１Ｈ），７．９１（ｓ，１Ｈ），７．７６（ｓ，１Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．４２－７．４１（ｍ，１Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ＝４．６ Ｈｚ，２Ｈ），５．２１（ｓ，２Ｈ），１．２９（ｓ，１２Ｈ）。

【０４８４】

ステップ３：１－（メチルスルホニル）－Ｎ－（２－オキソ－２－（（４－（３－（（ピリジン－４－イルオキシ）メチル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）エチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１０８）の調製

【化４６３】



化合物108

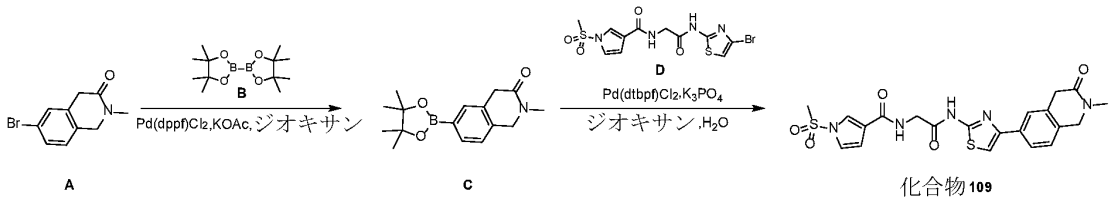
ジオキサン（０．８ｍＬ）及びH_2O（０．２ｍＬ）中のＮ－［２－［（４－ブロモチアゾール－２－イル）アミノ］－２－オキソ－エチル］－１－メチルスルホニル－ピロール－３－カルボキサミド［実施例６における方法に従って調製した］（１００ｍｇ、２４５．５４μｍｏｌ）、中間体Ｅ（３４２．１４ｍｇ、９８２．１７μｍｏｌ）及びK_3PO_4（１５６．３６ｍｇ、７３６．６２μｍｏｌ）の溶液に［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（１６．００ｍｇ、２４．５５μｍｏｌ）をN_2下、２５℃で添加した。反応混合物をN_2下、８０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×３）で抽出し、組み合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して茶色の固体を得た。固体をＤＭＳＯ（２ｍＬ）で溶解し、次いで逆相ＨＰＬＣ（ＦＡ）によって精製し、濃縮し、凍結乾燥させて化合物１０８（１４．７７ｍｇ、２６．０６μｍｏｌ、１０．６１％の収率、ＦＡ塩）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５１２．２；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．５３－１２

．３２（ｍ，１Ｈ），８．６９－８．６８（ｍ，１Ｈ），８．４１（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），８．２５（ｂｒｓ，１Ｈ），８．００（ｓ，１Ｈ），７．９１－７．８３（ｍ，２Ｈ），７．６６（ｓ，１Ｈ），７．５０－７．４０（ｍ，２Ｈ），７．３３－７．２９（ｍ，１Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），６．７７（ｂｒｓ，１Ｈ），５．２５（ｓ，２Ｈ），４．１３（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．５７（ｓ，３Ｈ）。

【０４８５】

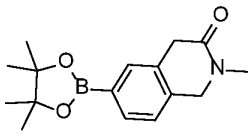
実施例１０７．Ｎ－（２－（（４－（２－メチル－３－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－イル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１０９）の調製

【化４６４】



ステップ１：２－メチル－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，２－ジヒドロイソキノリン－３（４Ｈ）－オン（中間体Ｃ）の調製

【化４６５】



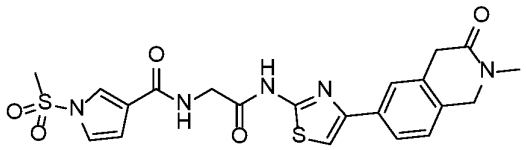
Ｃ

６－ブロモ－２－メチル－１，４－ジヒドロイソキノリン－３－オン（５０ｍｇ、２０８．２５μｍｏｌ）、４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（５８．１７ｍｇ、２２９．０７μｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１５．２４ｍｇ、２０．８２μｍｏｌ）及びＫＯＡｃ（４０．８８ｍｇ、４１６．５０μｍｏｌ）をジオキサン（０．５ｍＬ）に取り入れ、混合物をN_2で３回パージした。次いで得られた混合物を８０℃で２時間撹拌した。反応混合物を水（５ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（５ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して中間体Ｃ（５０ｍｇ、粗製）を黄色の固体として得、これを次のステップのために直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２８８．２。

【０４８６】

ステップ２：Ｎ－（２－（（４－（２－メチル－３－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－イル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１０９）の調製

【化４６６】



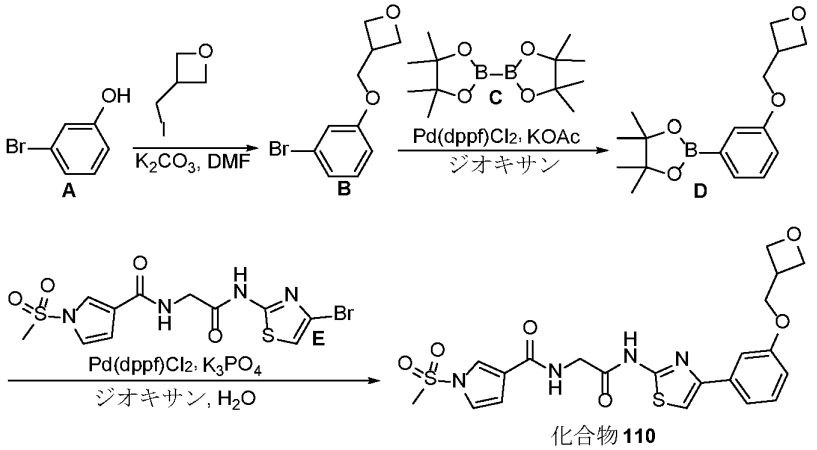
化合物109

中間体Ｃ（４５ｍｇ、１５６．７１μｍｏｌ）、Ｎ－［２－［（４－ブロモチアゾール－２－イル）アミノ］－２－オキソ－エチル］－１－メチルスルホニル－ピロール－３－カルボキサミド［実施例６における方法に従って調製した］（６３．８２ｍｇ、１５６．７１μｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（１０．２１ｍｇ、１５．６７μｍｏｌ）及びK_3PO_4（６６．５３ｍｇ、３１３．４１μｍｏｌ）をジオキサン（０．５ｍＬ）及びH_2O（０．１ｍＬ）に取り入れ、混合物をN_2で３回パージした。次いで得られた混合物を８０℃で２時間撹拌した。反応混合物を水（５ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（５ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して生成物を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ（ＦＡ条件）によって精製し、凍結乾燥させて化合物１０９（１６．１３ｍｇ、３２．０９μｍｏｌ、２０．４８％の収率）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４８８．２；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．４３（ｂｒ ｄ，Ｊ＝３．２ Ｈｚ，１Ｈ），８．６９－８．６７（ｍ，１Ｈ），７．８４－７．８３（ｍ，１Ｈ），７．７７－７．７２（ｍ，２Ｈ），７．６０（ｓ，１Ｈ），７．３２－７．３０（ｍ，２Ｈ），６．７７－６．７６（ｍ，１Ｈ），４．５３（ｓ，２Ｈ），４．１３（ｂｒ ｄ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，２Ｈ），３．５７（ｓ，５Ｈ），２．９７（ｓ，３Ｈ）。

【０４８７】

実施例１０８．１－（メチルスルホニル）－Ｎ－（２－（（４－（３－（オキセタン－３－イルメトキシ）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１１０）の調製

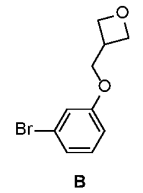
【化４６７】



化合物110

ステップ１：３－（（３－ブロモフェノキシ）メチル）オキセタン（中間体Ｂ）の調製

【化４６８】



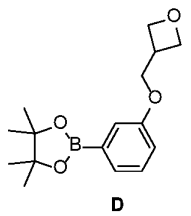
B

ＤＭＦ（３ｍＬ）中の３－ブロモフェノール（３００ｍｇ、１．７３ｍｍｏｌ）及び３－（ヨードメチル）オキセタン（３４３．３４ｍｇ、１．７３ｍｍｏｌ）の溶液にK_2CO_3（７１８．９６ｍｇ、５．２０ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を３０℃で２時間撹拌した。混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を逆相（ＦＡ）によって精製し、凍結乾燥させて中間体Ｂ（３００ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ、７１．０３％の収率）を淡黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ $[M+H]^+$ ＝ ２４３．０。

【０４８８】

ステップ２：４，４，５，５－テトラメチル－２－（３－（オキセタン－３－イルメトキシ）フェニル）－１，３，２－ジオキサボロラン（中間体Ｄ）の調製

【化４６９】



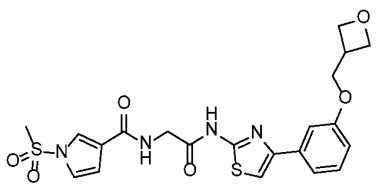
D

ジオキサン（２ｍＬ）中の中間体Ｂ（１００ｍｇ、４１１．３６μｍｏｌ）、４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（１２５．３５ｍｇ、４９３．６３μｍｏｌ）及び$Pd(dppf)Cl_2$（６０．２０ｍｇ、８２．２７μｍｏｌ）の溶液にＫＯＡｃ（１２１．１２ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ）をN_2下で添加し、混合物を８０℃で１時間撹拌した。反応混合物を水１０ｍＬで希釈し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して中間体Ｄ（１１０ｍｇ、粗製）を黒茶色の油として得、これをさらなる精製をせずに次のステップに使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ $[M+H]^+$ ＝ ２９１．３。

【０４８９】

ステップ３：１－（メチルスルホニル）－Ｎ－（２－（（４－（３－（オキセタン－３－イルメトキシ）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１１０）の調製

【化４７０】



化合物110

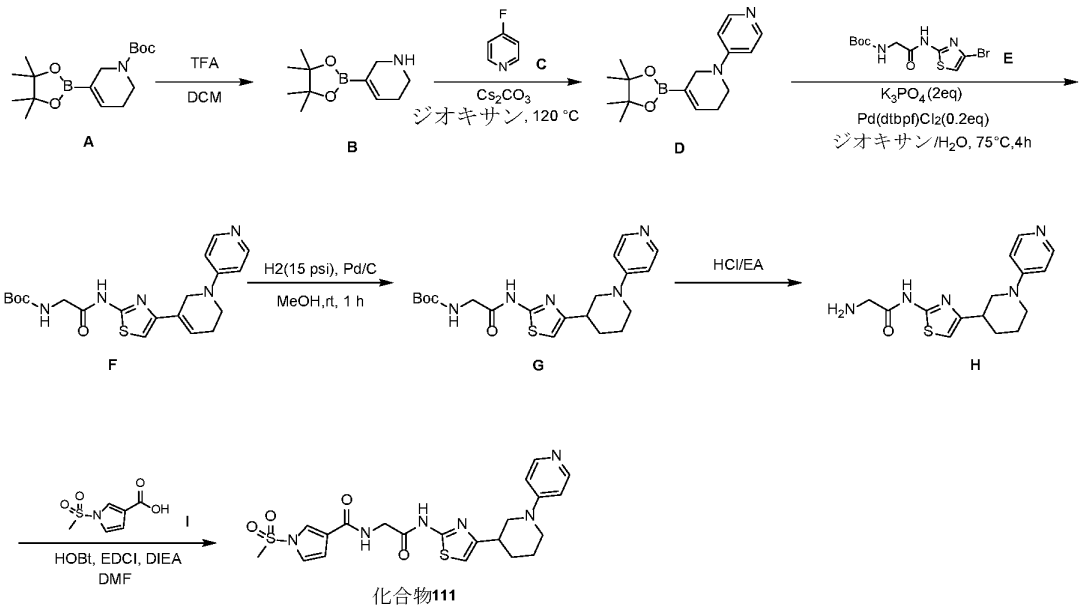
ジオキサン（１ｍＬ）及び水（０．２５ｍＬ）中の中間体Ｄ（１０６．８７ｍｇ、３６８．３１μｍｏｌ）、Ｎ－［２－［（４－ブロモチアゾール－２－イル）アミノ］－２－

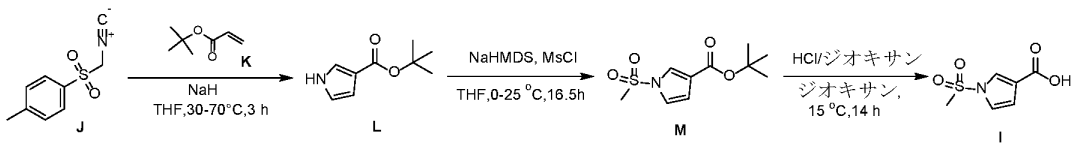
オキソ－エチル］－１－メチルスルホニル－ピロール－３－カルボキサミド［実施例７における方法に従って調製した］（５０ｍｇ、１２２．７７μｍｏｌ）及び［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（１６．００ｍｇ、２４．５５μｍｏｌ）の溶液にK_3PO_4（７８．１８ｍｇ、３６８．３１μｍｏｌ）をN_2下で添加し、混合物を８０℃で１時間撹拌した。反応混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、３０ｍＬのＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝０：１）によって精製し、減圧下で濃縮して化合物１１０（８．８８ｍｇ、１７．９０μｍｏｌ、１４．５８％の収率）を灰色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４９１．２．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．３７（ｓ，１Ｈ），８．６８－８．６５（ｍ，１Ｈ），７．８４－７．８３（ｍ，１Ｈ），７．６７（ｓ，１Ｈ），７．５０－７．４９（ｍ，２Ｈ），７．３６－７．３０（ｍ，２Ｈ），６．９３－６．９１（ｍ，１Ｈ），６．７７－６．７６（ｍ，１Ｈ），４．７４－４．７１（ｍ，２Ｈ），４．４６－４．４３（ｍ，２Ｈ），４．２５（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），４．１３（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．５７（ｓ，３Ｈ），３．４４－３．３７（ｍ，１Ｈ）。

【０４９０】

実施例１０９．４－アミノ－Ｎ－（２－オキソ－２－（（４－（１－（ピリジン－４－イル）ピペリジン－３－イル）チアゾール－２－イル）アミノ）エチル）ベンズアミド（化合物１１１）の調製

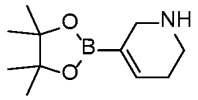
【化４７１】





ステップ１：５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン（中間体Ｂ）の調製

【化４７２】



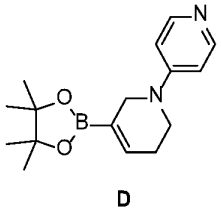
B

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－５，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレート（１ｇ、３．２３ｍｍｏｌ）の混合物にＴＦＡ（１５．４０ｇ、１３５．０６ｍｍｏｌ、１０．００ｍＬ）を２５℃で一度に添加した。混合物を２５℃で１時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮して中間体Ｂ（１．３ｇ、粗製、ＴＦＡ塩）を無色の油として得、これを、精製をせずに次のステップのために使用した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ６） δ ８．７２ （ｂｒ ｓ， ２Ｈ）， ６．５８－６．５７ （ｍ， １Ｈ）， ３．５８－３．５８ （ｍ， ２Ｈ）， ３．１６－３．１４ （ｍ，２Ｈ）， ２．３５－２．３３ （ｍ， ２Ｈ）， １．２１ （ｓ， １２Ｈ）。

【０４９１】

ステップ２：５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，４’－ビピリジン（中間体Ｄ）の調製

【化４７３】



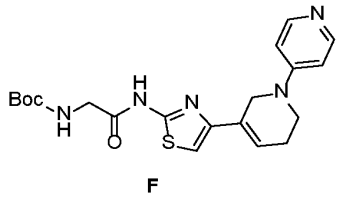
D

ジオキサン（１０ｍＬ）中の４－フルオロピリジン（１５０ｍｇ、１．１２ｍｍｏｌ、ＨＣｌ塩）及び中間体Ｂ（３６２．９１ｍｇ、１．１２ｍｍｏｌ、ＴＦＡ塩）の混合物にCs_2CO_3（１．１０ｇ、３．３７ｍｍｏｌ）を一度に添加した。混合物を１２０℃で１２時間撹拌した。混合物を氷水（２０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機相をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して中間体Ｄ（３００ｍｇ、粗製）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ＝ ２８７．３。

【０４９２】

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル（２－（（４－（５，６－ジヒドロ－２Ｈ－［１，４’－ビピリジン］－３－イル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）カルバメート（中間体Ｆ）の調製

【化４７４】



F

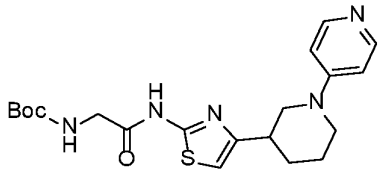
ジオキサン（１０ｍＬ）及びH_2O（２ｍＬ）中の中間体Ｄ（１９１．５２ｍｇ、６６９．２３μｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル（２－（（４－ブロモチアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）カルバメート［実施例６における方法に従って調製した］（１５０ｍｇ、４４６．１６μｍｏｌ）の混合物にK_3PO_4（１８９．４１ｍｇ、８９２．３１μｍｏｌ）及び［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン

]ジクロロパラジウム（ＩＩ）（２９．０８ｍｇ、４４．６２μｍｏｌ）をN_2下、２５℃で一度に添加した。混合物をN_2下、７５℃で１２時間撹拌した。混合物を水（４０ｍＬ）に注ぎ、５分間撹拌した。水相をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機相をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を逆相カラム（ＦＡ）によって精製して中間体Ｆ（３０ｍｇ、７２．２０μｍｏｌ、１６．１８％の収率）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４１６．１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ ８．１５－８．１３（ｍ，２Ｈ），７．０９（ｓ，１Ｈ），６．９５－６．９０（ｍ，２Ｈ），６．７６（ｓ，１Ｈ），４．２４（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，２Ｈ），３．９６（ｓ，２Ｈ），３．６５－３．６２（ｍ，２Ｈ），２．５４－２．４６（ｍ，２Ｈ），１．４８（ｓ，９Ｈ）。

【０４９３】

ステップ４：ｔｅｒｔ－ブチル（２－オキソ－２－（（４－（１－（ピリジン－４－イル）ピペリジン－３－イル）チアゾール－２－イル）アミノ）エチル）カルバメート（中間体Ｇ）の調製

【化４７５】



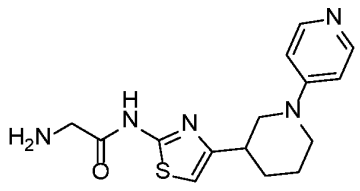
Ｇ

ＭｅＯＨ（５ｍＬ）中の中間体Ｆ（５５ｍｇ、１３２．３７μｍｏｌ）の溶液にＰｄ／Ｃ（３０ｍｇ、１０％の純度）をN_2下で添加した。懸濁液を真空下で脱気し、H_2で数回パージした。混合物をH_2（１５ｐｓｉ）下、２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮して中間体Ｇ（５０ｍｇ、１１９．７５μｍｏｌ、９０．４７％の収率）を黄色の油として得、これを、精製をせずに次のステップのために直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４１８．０。

【０４９４】

ステップ５：２－アミノ－Ｎ－（４－（１－（ピリジン－４－イル）ピペリジン－３－イル）チアゾール－２－イル）アセトアミド（中間体Ｈ）の調製

【化４７６】



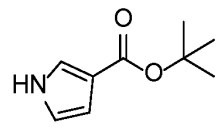
Ｈ

ＥｔＯＡｃ（０．５ｍＬ）中の中間体Ｇ（５０ｍｇ、１１９．７５μｍｏｌ）の溶液にＨＣｌ／ＥｔＯＡｃ（４Ｍ、１４９．６９μＬ）を２５℃で一度に添加した。混合物を２５℃で１０分間撹拌した。混合物を濃縮して中間体Ｈ（５０ｍｇ、粗製、ＨＣｌ塩）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３１８．３。

【０４９５】

ステップ６：ｔｅｒｔ－ブチル１Ｈ－ピロール－３－カルボキシレート（中間体Ｌ）の調製

【化４７７】



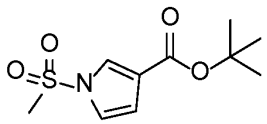
Ｌ

ＴＨＦ（１３００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルプロプ－２－エノエート（６９．４２ｇ、５４１．６５ｍｍｏｌ、７８．６２ｍＬ）及び１－（イソシアノメチルスルホニル）－４－メチルベンゼン（１０５．７５ｇ、５４１．６５ｍｍｏｌ）の混合物にＮａＨ（２５．９７ｇ、６４９．３７ｍｍｏｌ、６０％の純度）を１時間の間に３０℃で徐々に添加した。反応混合物を７０℃に加熱し、７０℃で２時間撹拌した。反応混合物を飽和NH_4Cl水溶液（１５００ｍＬ）に注ぎ、ＥＡ（３×８００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機相をブライン（２×５００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝２０：１～３：１）（ＴＬＣ：ＰＥ／ＥＡ＝３／１、Ｒｆ＝０．６）によって精製して中間体Ｌ（４１．５ｇ、２３５．７０ｍｍｏｌ、４３％の収率）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｎａ］$^+$＝１８０．４；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．３６（ｂｒ ｓ，１Ｈ），７．３５－７．２５（ｍ，１Ｈ），６．７１－６．６２（ｍ，１Ｈ），６．５９－６．４９（ｍ，１Ｈ），１．４８（ｓ，９Ｈ）。

【０４９６】

ステップ７：ｔｅｒｔ－ブチル１－メチルスルホニルピロール－３－カルボキシレート（中間体Ｍ）の調製

【化４７８】



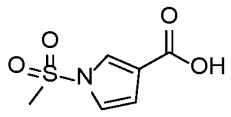
Ｍ

ＴＨＦ（１５００ｍＬ）中の中間体Ｌ（４０．５ｇ、２４２．２２ｍｍｏｌ）の溶液にＮａＨＭＤＳ（１Ｍ、４８４．４４ｍＬ）をN_2下、０℃で徐々に添加した。反応混合物をN_2下、０℃で３０分間撹拌した。次いで反応混合物にメタンスルホニルクロリド（４１．６２ｇ、３６３．３３ｍｍｏｌ、２８．１２ｍＬ）をN_2下、０℃で徐々に添加した。反応混合物を３０℃に温め、N_2下、３０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を飽和NH_4Cl水溶液（１５００ｍＬ）に徐々に注ぎ、ＥＡ（３×１０００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（２×６００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝１０／１）（ＴＬＣ：ＰＥ／ＥＡ＝３／１、Ｒｆ＝０．５５）によって精製して黄色の固体を得た。黄色の固体をＭＴＢＥ（１００ｍＬ）にて２０℃で２０分間粉砕し、濾過し、真空中で乾燥させて中間体Ｍ（２５．７ｇ、１０４．７７ｍｍｏｌ、４３％の収率）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ７．６６－７．６４（ｍ，１Ｈ），７．１０－７．０８（ｍ，１Ｈ），６．７３－６．７１（ｍ，１Ｈ），３．２１（ｓ，３Ｈ），１．５６（ｓ，９Ｈ）。

【０４９７】

ステップ８：１－メチルスルホニルピロール－３－カルボン酸（中間体Ｉ）の調製

【化４７９】



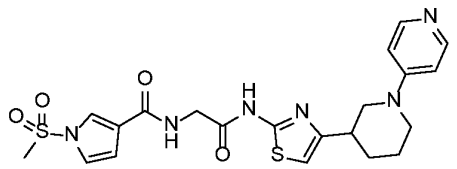
Ｉ

ジオキサン（１００ｍＬ）中の中間体Ｍ（２５．７ｇ、１０４．７７ｍｍｏｌ）の混合物にＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、４００ｍＬ）を１５℃で添加した。反応混合物を１５℃で１４時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をＭＴＢＥ（１５０ｍＬ）にて１５℃で１６時間粉砕した。混合物を濾過し、真空中で乾燥させて中間体Ｉ（１８．７ｇ、９８．８４ｍｍｏｌ、９４％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝１８９．８；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ７．７８－７．７７（ｍ，１Ｈ），７．２５－７．２３（ｍ，１Ｈ），６．７２－６．７０（ｍ，１Ｈ），３．３７（ｓ，３Ｈ）。

【０４９８】

ステップ９：１－（メチルスルホニル）－Ｎ－（２－オキソ－２－（（４－（１－（ピリジン－４－イル）ピペリジン－３－イル）チアゾール－２－イル）アミノ）エチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１１１）の調製

【化４８０】



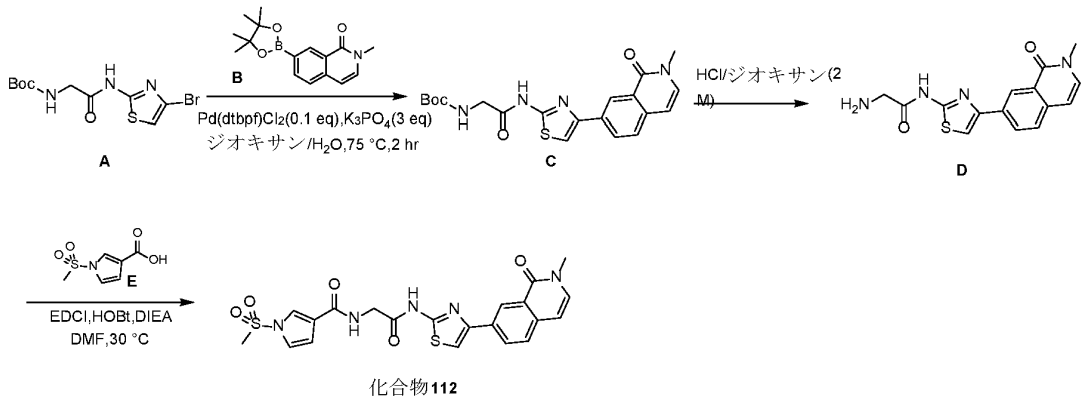
化合物**111**

ＤＭＦ（２ｍＬ）中の中間体Ｈ（２５ｍｇ、７０．６５μｍｏｌ、ＨＣｌ塩）及び１－メチルスルホニルピロール－３－カルボン酸（１３．３７ｍｇ、７０．６５μｍｏｌ）の混合物にＥＤＣＩ（２０．３１ｍｇ、１０５．９８μｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（４５．６５ｍｇ、３５３．２５μｍｏｌ、６１．５３μＬ）及びＨＯＢｔ（１４．３２ｍｇ、１０５．９８μｍｏｌ）を２５℃で一度に添加した。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。反応溶液を真空中で濃縮し、次いで分取ＨＰＬＣ（移動相：［水（０．１％ＴＦＡ）－アセトニトリル］；Ｂ％：１１％～３４％）によって精製し、凍結乾燥させて化合物１１１（１０．１２ｍｇ、１６．７９μｍｏｌ、２３．７７％の収率、ＴＦＡ塩）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４８９．２；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １２．２５（ｓ，１Ｈ），８．６９－８．６７（ｍ，１Ｈ），８．２２（ｄ，Ｊ＝７．４ Ｈｚ，２Ｈ），７．８４－７．８３（ｍ，１Ｈ），７．３３－７．２９（ｍ，１Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝７．４ Ｈｚ，２Ｈ），６．９５（ｓ，１Ｈ），６．７６－６．７５（ｍ，１Ｈ），４．３６－４．２８（ｍ，１Ｈ），４．２１（ｄ，Ｊ＝１３．４ Ｈｚ，１Ｈ），４．１０（ｄ，Ｊ＝５．６ Ｈｚ，２Ｈ），３．５６（ｓ，３Ｈ），３．２９－３．２１（ｍ，２Ｈ），２．９７－２．８６（ｍ，１Ｈ），２．１５－２．０３（ｍ，１Ｈ），１．９３－１．８１（ｍ，２Ｈ），１．６０（ｄ，Ｊ＝１３．２ Ｈｚ，１Ｈ）。

【０４９９】

実施例１１０．Ｎ－（２－（（４－（２－メチル－１－オキソ－１，２－ジヒドロイソキノリン－７－イル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１１２）の調製

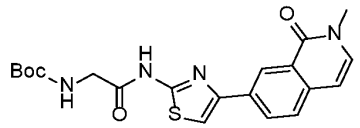
【化４８１】



化合物112

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（２－（（４－（２－メチル－１－オキソ－１，２－ジヒドロイソキノリン－７－イル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）カルバメート（中間体Ｃ）の調製

【化４８２】



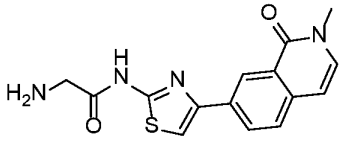
C

ジオキサン（３ｍＬ）及びH_2O（０．７５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２－（（４－ブロモチアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）カルバメート［実施例６における方法に従って調製した］（１００ｍｇ、２９７．４４μｍｏｌ）（実施例６における方法に従って調製した）及び２－メチル－７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン（２７０．３７ｍｇ、５９４．８８μｍｏｌ）の混合物に［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（１９．３９ｍｇ、２９．７４μｍｏｌ）及びK_3PO_4（１８９．４１ｍｇ、８９２．３２μｍｏｌ）をN_2下、３０℃で添加した。反応混合物を７５℃に加熱し、N_2下、７５℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過して残渣を得た。残渣を逆相カラム（ＦＡ条件）によって精製し、凍結乾燥させて中間体Ｃ（６０ｍｇ、１３０．５４μｍｏｌ、４３．８９％の収率）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４１５．０；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．３８（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．８１（ｓ，１Ｈ），８．２２－８．１９（ｍ，１Ｈ），７．７８（ｓ，１Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．４９（ｄ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．１７－７．１４（ｍ，１Ｈ），６．６４（ｄ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，１Ｈ），３．８８（ｄ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，２Ｈ），３．５３（ｓ，３Ｈ），１．４１（ｓ，９Ｈ）。

【０５００】

ステップ２：２－アミノ－Ｎ－（４－（２－メチル－１－オキソ－１，２－ジヒドロイソキノリン－７－イル）チアゾール－２－イル）アセトアミド（中間体Ｄ）の調製

【化４８３】



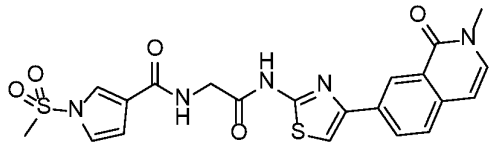
D

ジオキサン（１ｍＬ）中の中間体Ｃ（６０ｍｇ、１４４．７６μｍｏｌ）の混合物にＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、１ｍＬ）を３０℃で添加した。反応混合物を３０℃で１時間撹拌した。反応混合物を濾過し、固体を真空中で乾燥させて中間体Ｄ（５０ｍｇ、１２０．２５μｍｏｌ、８３．０７％の収率、ＨＣｌ塩）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３１５．０；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １２．８４（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．８１（ｄ，Ｊ＝１．６ Ｈｚ，１Ｈ），８．３６（ｂｒ ｓ，２Ｈ），８．２３－８．２０（ｍ，１Ｈ），７．８７（ｓ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），６．６５（ｄ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，１Ｈ），３．９４－３．９２（ｍ，２Ｈ），３．５３（ｓ，３Ｈ）。

【０５０１】

ステップ３：Ｎ－（２－（（４－（２－メチル－１－オキソ－１，２－ジヒドロイソキノリン－７－イル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１１２）の調製

【化４８４】



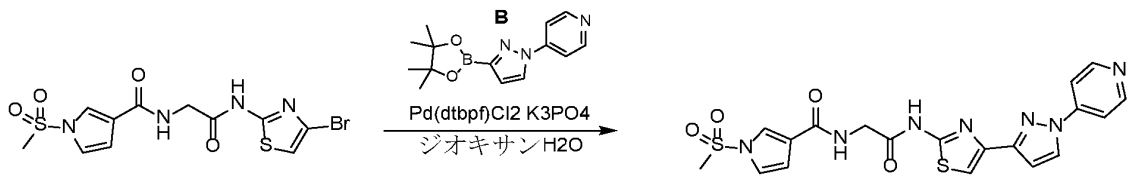
化合物112

ＤＭＦ（１ｍＬ）中の中間体Ｄ（４０ｍｇ、１１４．０２μｍｏｌ、ＨＣｌ塩）及び１－メチルスルホニルピロール－３－カルボン酸［実施例４における方法に従って調製した］（２１．５７ｍｇ、１１４．０２μｍｏｌ）の混合物にＥＤＣＩ（３２．７９ｍｇ、１７１．０３μｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（２３．１１ｍｇ、１７１．０３μｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（４４．２１ｍｇ、３４２．０５μｍｏｌ、５９．５８μＬ）を３０℃で添加した。反応混合物を３０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を逆相カラム（ＦＡ条件）によって精製し、凍結乾燥させて化合物１１２（１１．２７ｍｇ、２２．９２μｍｏｌ、２０．１０％の収率）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４８６．０．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １２．４９（ｓ，１Ｈ），８．８２（ｄ，Ｊ＝１．６ Ｈｚ，１Ｈ），８．６９－８．６６（ｍ，１Ｈ），８．２１－８．１９（ｍ，１Ｈ），７．８５－７．８４（ｍ，１Ｈ），７．７７（ｓ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．３２－７．３０（ｍ，１Ｈ），６．７８－６．７７（ｍ，１Ｈ），６．６３（ｄ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，１Ｈ），４．１５（ｄ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，２Ｈ），３．５７（ｓ，３Ｈ），３．５２（ｓ，３Ｈ）。

【０５０２】

実施例１１１．１－（メチルスルホニル）－Ｎ－（２－オキソ－２－（（４－（１－（ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）チアゾール－２－イル）アミノ）エチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１１３）の調製

【化４８５】



A

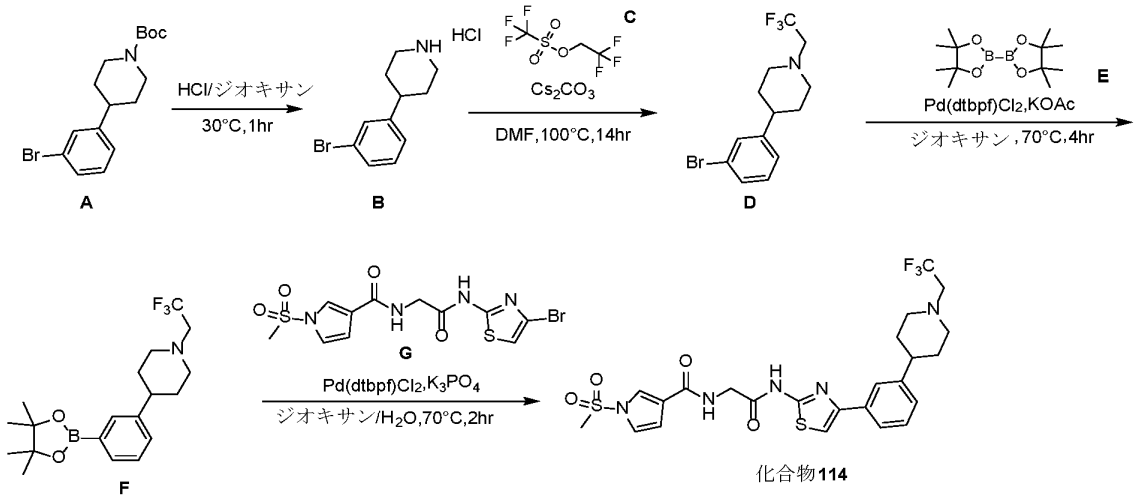
化合物113

ジオキサン／H_2O＝４／１（５ｍＬ）中のＮ－（２－（（４－ブロモチアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド［実施例６における方法に従って調製した］（８０ｍｇ、１９６．４３μｍｏｌ）及び４－（３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピリジン（２６６．２９ｍｇ、９８２．１７μｍｏｌ）の溶液にK_3PO_4（１２５．０９ｍｇ、５８９．３０μｍｏｌ）及び［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（２５．６０ｍｇ、３９．２９μｍｏｌ）を添加した。混合物をN_2下、７５℃で４時間撹拌した。この反応混合物をH_2O（１０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を逆相（０．１％ＦＡ条件）によって精製し、凍結乾燥させて化合物１１３（１０．１７ｍｇ、１８．６１μｍｏｌ、９．４８％の収率、ＦＡ塩）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４７２．３；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．８５－１２．３１（ｍ，１Ｈ），８．７６（ｄ，Ｊ＝２．８ Ｈｚ，１Ｈ），８．６８－８．６６（ｍ，３Ｈ），７．９１－７．９０（ｍ，２Ｈ），７．８６－７．８５（ｍ，１Ｈ），７．６７（ｓ，１Ｈ），７．３２（ｍ，１Ｈ），６．９７（ｄ，Ｊ＝２．８ Ｈｚ，１Ｈ），６．７８（ｍ，１Ｈ），４．１５（ｄ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，２Ｈ），３．５８（ｓ，３Ｈ）。

【０５０３】

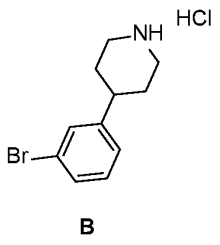
実施例１１２．１－（メチルスルホニル）－Ｎ－（２－オキソ－２－（（４－（３－（１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）エチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１１４）の調製

【化４８６】



ステップ１：４－（３－ブロモフェニル）ピペリジン（中間体Ｂ）の調製

【化４８７】



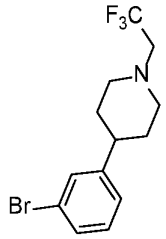
ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）中の中間体Ａ（５ｇ、１４．６９ｍｍｏｌ）の溶液にＨＣｌ／

ＥｔＯＡｃ（４Ｍ、３０ｍＬ）を３０℃で添加した。反応混合物を３０℃で１時間撹拌した。反応混合物を濾過し、真空中で乾燥させて中間体Ｂ（３．９ｇ、１４．１０ｍｍｏｌ、９５．９５％の収率、ＨＣｌ塩）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ＝ ２４０．２。

【０５０４】

ステップ２：４－（３－ブロモフェニル）－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペリジン（中間体Ｄ）の調製

【化４８８】



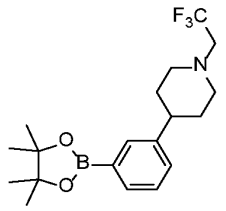
Ｄ

ＤＭＦ（５ｍＬ）中の中間体Ｂ（５００ｍｇ、１．８１ｍｍｏｌ、ＨＣｌ塩）の混合物にCs_2CO_3（１．４７ｇ、４．５２ｍｍｏｌ）及び２，２，２－トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート（８３９．１２ｍｇ、３．６２ｍｍｏｌ）を３０℃で添加した。反応混合物を１００℃に加熱し、１００℃で１４時間撹拌した。反応混合物を水（５０ｍＬ）に注ぎ、次いでＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出し、組み合わせた有機相をブライン（５０ｍＬ×３）で洗浄し、減圧下で濃縮して中間体Ｄ（７７０ｍｇ、１．５８ｍｍｏｌ、８７．５６％の収率）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ＝ ３２２．０。

【０５０５】

ステップ３：４－（３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペリジン（中間体Ｆ）の調製

【化４８９】



Ｆ

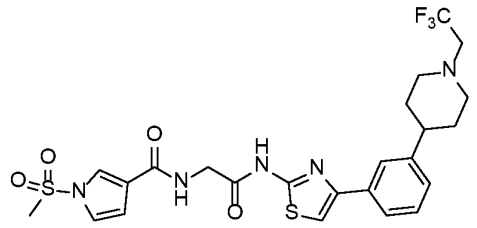
ジオキサン（１２ｍＬ）中の中間体Ｄ（６７０ｍｇ、２．０８ｍｍｏｌ）及び４，４，４’，４’，５，５，５’，５’－オクタメチル－２，２’－ビ（１，３，２－ジオキサボロラン）（６３３．７３ｍｇ、２．５０ｍｍｏｌ）の混合物にＫＯＡｃ（６１２．３２ｍｇ、６．２４ｍｍｏｌ）及び［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（１３５．５４ｍｇ、２０７．９７μｍｏｌ）を３０℃で添加した。反応混合物を７０℃に加熱し、N_2下、７０℃で４時間撹拌した。反応混合物を水（４０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機相をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して中間体Ｆ（１．２ｇ、粗製）を茶色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ＝ ３７０．２。

【０５０６】

ステップ４：１－（メチルスルホニル）－Ｎ－（２－オキソ－２－（（４－（３－（１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－

２－イル）アミノ）エチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１１４）の調製

【化４９０】



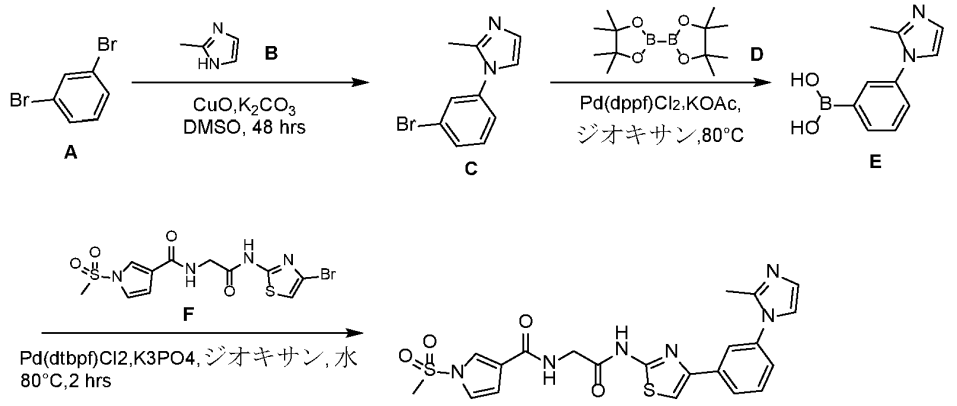
化合物114

ジオキサン（１．６ｍＬ）及びH_2O（０．４ｍＬ）中のＮ－（２－（（４－ブロモチアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド［実施例６における方法に従って調製した］（５０ｍｇ、１２２．７７μｍｏｌ）及び４－（３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペリジン（１３５．９９ｍｇ、３６８．３１μｍｏｌ）の混合物にK_3PO_4（７８．１８ｍｇ、３６８．３１μｍｏｌ）及び［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（８．００ｍｇ、１２．２８μｍｏｌ）をN_2下、３０℃で添加した。反応混合物を７０℃に加熱し、N_2下、７０℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ（移動相：［水（０．２２５％ＦＡ）－アセトニトリル］；Ｂ％：８％～３８％）によって精製し、凍結乾燥させて化合物１１４（６．６５ｍｇ、１０．２７μｍｏｌ、８．３６％の収率、ＦＡ塩）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５７０．０；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．３７（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．６８－８．６５（ｍ，１Ｈ），８．４３（ｂｒ ｓ，１Ｈ），７．８３（，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，２Ｈ），７．７２（ｂｒ ｄ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．６４（ｓ，１Ｈ），７．３９－７．２８（ｍ，２Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），６．７７（ｄ，Ｊ＝１．６ Ｈｚ，１Ｈ），４．１３（ｄ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，２Ｈ），３．５６（ｓ，３Ｈ），３．２４－３．１６（ｍ，１Ｈ），３．０３（ｄ，Ｊ＝１１．６ Ｈｚ，２Ｈ），２．４５－２．４２（ｍ，２Ｈ），１．８２－１．６４（ｍ，４Ｈ）。

【０５０７】

実施例１１３．Ｎ－（２－（（４－（３－（２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１１５）の調製

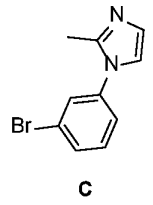
【化４９１】



化合物115

ステップ１：１－（３－ブロモフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール（中間体Ｃ）の調製

【化４９２】



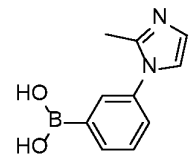
C

ＤＭＳＯ（１５ｍＬ）中の１，３－ジブロモベンゼン（１．５ｇ、６．３６ｍｍｏｌ、７６５．３１μＬ）、２－メチル－１Ｈ－イミダゾール（５２２．０６ｍｇ、６．３６ｍｍｏｌ）及びＣｕＯ（１５１．７４ｍｇ、１．９１ｍｍｏｌ、２４．０１μＬ）の溶液にK_2CO_3（２．１１ｇ、１５．２６ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を１４５℃で４８時間撹拌した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝１：１）によって精製し、減圧下で濃縮して中間体Ｃ（８５０ｍｇ、３．４７ｍｍｏｌ、５４．５２％の収率）を淡黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２３７．０；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ７．７２－７．７０（ｍ，１Ｈ），７．６８－７．５９（ｍ，１Ｈ），７．５１－７．４４（ｍ，２Ｈ），７．３２（ｓ，１Ｈ），６．９１（ｓ，１Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ）。

【０５０８】

ステップ２：（３－（２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）ボロン酸（中間体Ｅ）の調製

【化４９３】



E

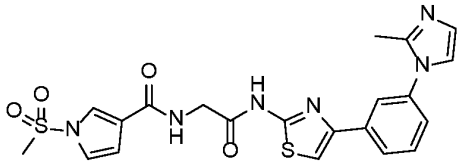
ジオキサン（１０ｍＬ）中の中間体Ｃ（５００ｍｇ、２．１１ｍｍｏｌ）、４，４，５

，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（１．６１ｇ、６．３３ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（１５４．３１ｍｇ、２１０．８９μｍｏｌ）の溶液にＫＯＡｃ（６２０．９０ｍｇ、６．３３ｍｍｏｌ）をＮ$_2$下で添加し、混合物を８０℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、ＥｔＯＡ／ＭｅＯＨ＝２０：１）によって精製し、減圧下で濃縮して中間体Ｅ（１５０ｍｇ、５４２．０３μｍｏｌ、２５．７０％の収率）を淡黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２０３．３。

【０５０９】

ステップ３：Ｎ－（２－（（４－（３－（２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１１５）の調製

【化４９４】



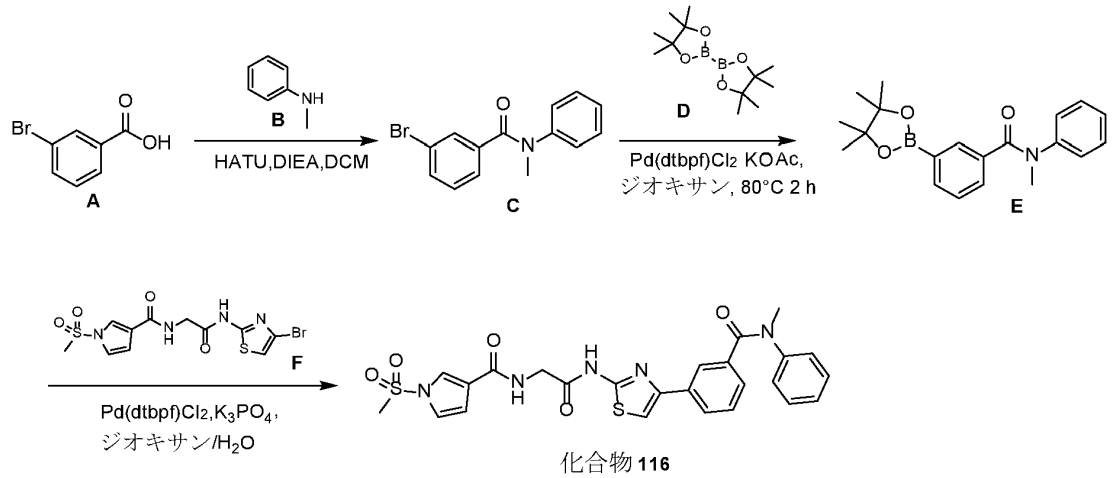
化合物**115**

ジオキサン（２ｍＬ）及び水（０．５ｍＬ）中のＮ－［２－［（４－ブロモチアゾール－２－イル）アミノ］－２－オキソ－エチル］－１－メチルスルホニル－ピロール－３－カルボキサミド［実施例６における方法に従って調製した］（１００ｍｇ、２４５．５４μｍｏｌ）、中間体Ｅ（１３５．９０ｍｇ、４９１．０８μｍｏｌ）及び１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（１６．００ｍｇ、２４．５５μｍｏｌ）の溶液にＫ$_3$ＰＯ$_4$（１５６．３６ｍｇ、７３６．６２μｍｏｌ）をＮ$_2$下で添加し、混合物を８０℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を逆相（ＦＡ）によって精製し、凍結乾燥させて化合物１１５（５９．７３ｍｇ、１１２．５８μｍｏｌ、４５．８５％の収率、ＦＡ塩）を茶色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４８５．２；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ ８．０６（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．９８（ｓ，１Ｈ），７．８３－７．８２（ｍ，１Ｈ），７．６２－７．５６（ｍ，２Ｈ），７．３８－７．３４（ｍ，２Ｈ），７．２８－７．２６（ｍ，１Ｈ），７．１４（ｓ，１Ｈ），６．８１－６．７９（ｍ，１Ｈ），４．２５（ｓ，２Ｈ），３．３７（ｓ，３Ｈ），２．４２（ｓ，３Ｈ）。

【０５１０】

実施例１１４．Ｎ－（２－（（４－（３－（メチル（フェニル）カルバモイル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１１６）の調製

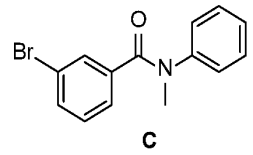
【化４９５】



化合物116

ステップ１：３－ブロモ－Ｎ－メチル－Ｎ－フェニルベンズアミド（中間体Ｃ）の調製

【化４９６】

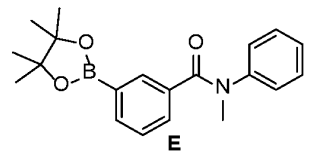


ＤＣＭ（１ｍＬ）中の３－ブロモ安息香酸（３００ｍｇ、１．４９ｍｍｏｌ）の混合物にＨＡＴＵ（８５１．１９ｍｇ、２．２４ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（５７８．６５ｍｇ、４．４８ｍｍｏｌ、７７９．８５μＬ）を添加した。混合物を３０℃で１５分間撹拌し、次いでＮ－メチルアニリン（１９１．９０ｍｇ、１．７９ｍｍｏｌ、１９４．４３μＬ）を添加し、３０℃で１時間撹拌した。反応混合物を水（５０．０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（５０．０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機物を水及びブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾過物を乾燥するまで蒸発させ、中間体Ｃ（４００ｍｇ、１．３２ｍｍｏｌ、８８．２２％の収率）を黄色の固体として得、これを次のステップのために直接使用した。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝ ２９０．０。

【０５１１】

ステップ２：Ｎ－メチル－Ｎ－フェニル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンズアミド（中間体Ｅ）の調製

【化４９７】

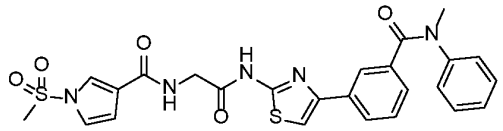


中間体Ｃ（２００ｍｇ、６８９．２９μｍｏｌ）、４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（１９２．５４ｍｇ、７５８．２２μｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（４４．９２ｍｇ、６８．９３μｍｏｌ）及びＫＯＡｃ（１３５．３０ｍｇ、１．３８ｍｍｏｌ）をジオキサン（２ｍＬ）に取り入れ、混合物をN_2で３回パージした。次いで得られた混合物を８０℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾過物を乾燥するまで蒸発させ、中間体Ｅ（２２０ｍｇ、粗製）を黒色の油として得、これを次のステップのために直接使用した。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝ ３３８．１。

【０５１２】

ステップ３：Ｎ－（２－（（４－（３－（メチル（フェニル）カルバモイル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１１６）の調製

【化４９８】



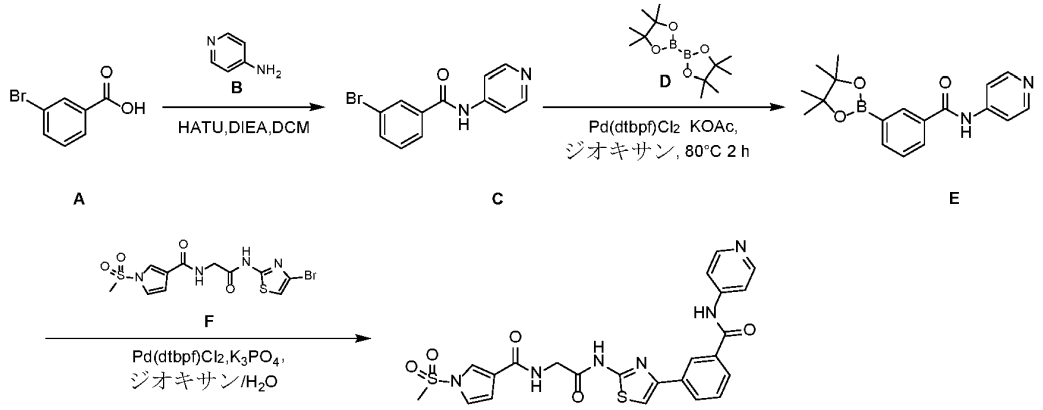
化合物116

Ｎ－［２－［（４－ブロモチアゾール－２－イル）アミノ］－２－オキソ－エチル］－１－メチルスルホニル－ピロール－３－カルボキサミド（実施例６における方法に従って調製した）（５０ｍｇ、１２２．７７μｍｏｌ）、中間体Ｅ（８２．８０ｍｇ、２４５．５４μｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（８．００ｍｇ、１２．２８μｍｏｌ）及びK_3PO_4（７８．１８ｍｇ、３６８．３１μｍｏｌ）をジオキサン（１ｍＬ）及びH_2O（０．２ｍＬ）に取り入れ、混合物をN_2で３回パージした。次いで得られた混合物を８０℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾過物を乾燥するまで蒸発させた。残渣を分取ＨＰＬＣ（移動相：［水（０．２２５％ＦＡ）－アセトニトリル］；Ｂ％：３５％～６５％）によって精製し、凍結乾燥させて化合物１１６（１５．３２ｍｇ、２８．２１μｍｏｌ、２２．９８％の収率）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５３８．０；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ ７．８７（ｓ，１Ｈ），７．８４－７．８０（ｍ，２Ｈ），７．２９－７．２６（ｍ，４Ｈ），７．２４－７．１６（ｍ，５Ｈ），６．８１－６．８０（ｍ，１Ｈ），４．２５（ｓ，２Ｈ），３．５０（ｓ，３Ｈ），３．３８（ｓ，３Ｈ）。

【０５１３】

実施例１１５．１－（メチルスルホニル）－Ｎ－（２－オキソ－２－（（４－（３－（ピリジン－４－イルカルバモイル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）エチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１１７）の調製

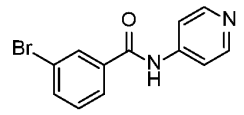
【化４９９】



化合物117

ステップ１：３－ブロモ－Ｎ－（ピリジン－４－イル）ベンズアミド（中間体Ｃ）の調製

【化５００】



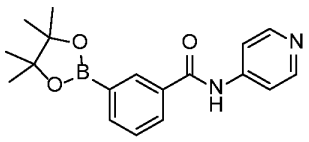
C

ＤＣＭ（３ｍＬ）中の３－ブロモ安息香酸（３００ｍｇ、１．４９ｍｍｏｌ）の混合物にＨＡＴＵ（８５１．１９ｍｇ、２．２４ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（５７８．６５ｍｇ、４．４８ｍｍｏｌ、７７９．８５μＬ）を添加した。混合物を３０℃で１５分間撹拌し、次いでピリジン－４－アミン（１４０．４６ｍｇ、１．４９ｍｍｏｌ、２５０．８２μＬ）を添加し、３０℃で１時間撹拌した。反応混合物を水（５０．０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（５０．０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機物を水及びブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾過物を乾燥するまで蒸発させて中間体Ｃ（４１０ｍｇ、粗製）を黄色の固体として得、これを次のステップのために直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２７９．１。

【０５１４】

ステップ２：Ｎ－（ピリジン－４－イル）－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンズアミド（中間体Ｅ）の調製

【化５０１】



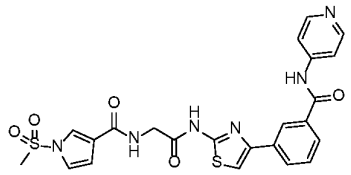
E

中間体Ｃ（４００ｍｇ、１．４４ｍｍｏｌ）、４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（７３３．０９ｍｇ、２．８９ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（９４．０８ｍｇ、１４４．３４μｍｏｌ）及びＫＯＡｃ（４２４．９８ｍｇ、４．３３ｍｍｏｌ）をジオキサン（５ｍＬ）に取り入れ、混合物をN_2で３回パージした。次いで得られた混合物を８０℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾過物を乾燥するまで蒸発させて中間体Ｅ（４００ｍｇ、粗製）を黒色の油として得、これを次のステップのために直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３２５．１。

【０５１５】

ステップ３：１－（メチルスルホニル）－Ｎ－（２－オキソ－２－（（４－（３－（ピリジン－４－イルカルバモイル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）エチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１１７）の調製

【化５０２】



化合物117

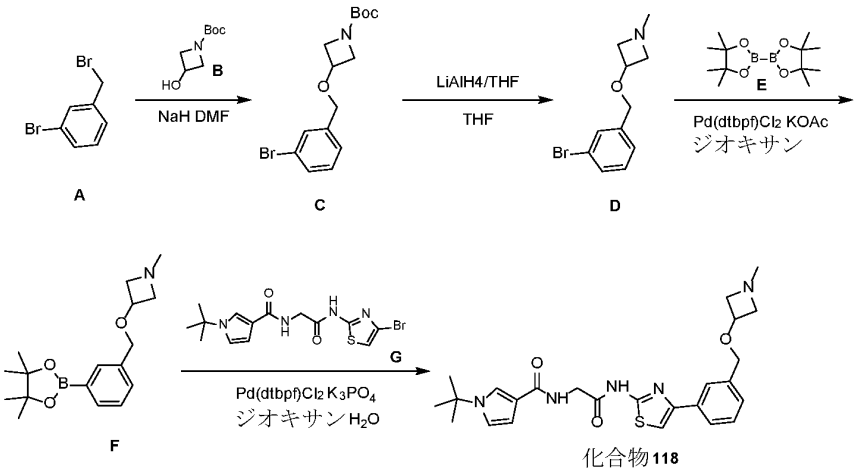
Ｎ－［２－［（４－ブロモチアゾール－２－イル）アミノ］－２－オキソ－エチル］－１－メチルスルホニル－ピロール－３－カルボキサミド（実施例６における方法に従って調製した）（５０ｍｇ、１２２．７７μｍｏｌ）、中間体Ｅ（７９．６０ｍｇ、２４５．５４μｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジク

ロロパラジウム（ＩＩ）（８．００ｍｇ、１２．２８μｍｏｌ）及びK_3PO_4（７８．１８ｍｇ、３６８．３１μｍｏｌ）をジオキサン（１ｍＬ）及びH_2O（０．２ｍＬ）に取り入れ、混合物をN_2で３回パージした。次いで得られた混合物を８０℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を乾燥するまで蒸発させた。残渣を分取ＨＰＬＣ（移動相：［水（０．０７５％ＴＦＡ）－アセトニトリル］；Ｂ％：１２％～４２％）によって精製し、凍結乾燥させて化合物１１７（２．０１ｍｇ、３．１５μｍｏｌ、２．５６％の収率、ＴＦＡ塩）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５２５．０；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ ８．６６（ｄ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，２Ｈ），８．５７－８．５６（ｍ，１Ｈ），８．３６（ｄ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，２Ｈ），８．２２（ｄ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．８５－７．８４（ｍ，１Ｈ），７．６４－７．６０（ｍ，１Ｈ），７．５８（ｓ，１Ｈ），７．２９－７．２８（ｍ，１Ｈ），６．８２－６．８１（ｍ，１Ｈ），４．２７（ｓ，２Ｈ），３．３９－３．３７（ｍ，３Ｈ）。

【０５１６】

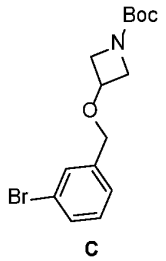
実施例１１６．１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（２－（（４－（３－（（（１－メチルアゼチジン－３－イル）オキシ）メチル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１１８）の調製

【化５０３】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル３－（（３－ブロモベンジル）オキシ）アゼチジン－１－カルボキシレート（中間体Ｃ）の調製

【化５０４】



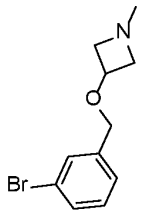
ＴＨＦ（５０ｍＬ）中の１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－３－ヒドロキシアゼチジン（３ｇ、１７．３２ｍｍｏｌ）の溶液にＮａＨ（１．３９ｇ、３４．６４ｍｍｏｌ、６０％の純度）を０℃で添加し、０．５時間撹拌し、次いで１－ブロモ－３－（ブロモメチル）ベンゼン（４．３３ｇ、１７．３２ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。混合物を３０℃で４時間撹拌した。反応混合物をNH_4Cl水溶液（５０ｍＬ）によって０℃でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層を無水Na_2SO_4

で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／EtOAc＝1：0から1：1）によって精製し、濃縮して中間体C（4g、11.69mmol、67.48%の収率）を無色の油として得た。LCMS（ESI）m／z［M＋H－56］$^+$ ＝ 286.0；^{1}H NMR（400 MHz，$CDCl_3$）δ 7.51（s，1H），7.47－7.46（m，1H），7.45－7.24（m，2H），4.43（s，2H），4.32－4.31（m，1H），4.11－4.07（m，2H），3.90－3.88（m，2H），1.45（s，9H）。

【0517】

ステップ2：3－（（3－ブロモベンジル）オキシ）－1－メチルアゼチジン（中間体D）の調製

【化505】



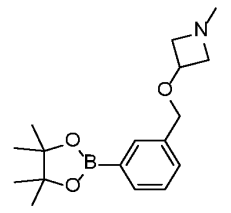
D

THF（5mL）中の中間体C（500mg、1.46mmol）の溶液に$LiAlH_4$／THF（1M、4.38mL）を0℃で添加し、80℃で2時間撹拌した。この反応混合物をH_2O（0.17mL）の添加によってクエンチし、次いで15%NaOH溶液（0.51mL）で希釈した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して中間体D（290mg、1.13mmol、77.49%の収率）を無色の油として得、これを次のステップのために直接使用した。LCMS（ESI）m／z［M＋H］$^+$ ＝ 256.0；^{1}H NMR（400 MHz，$CDCl_3$）δ 7.22（m，4H），4.44－4.40（m，2H），4.18－4.15（m，1H），3.64－3.61（m，2H），2.94－2.90（m，2H），2.37－2.36（m，3H）。

【0518】

ステップ3：1－メチル－3－（（3－（4，4，5，5－テトラメチル－1，3，2－ジオキサボロラン－2－イル）ベンジル）オキシ）アゼチジン（中間体F）の調製

【化506】



F

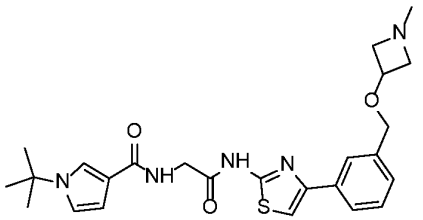
ジオキサン（3mL）中の中間体D（290mg、1.13mmol）及び4，4，5，5－テトラメチル－2－（4，4，5，5－テトラメチル－1，3，2－ジオキサボロラン－2－イル）－1，3，2－ジオキサボロラン（345.01mg、1.36mmol）の溶液にKOAc（222.23mg、2.26mmol）及び［1，1’－ビス（ジ－tert－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（II）（73.79mg、113.22μmol）を添加した。混合物をN_2下、80℃で2時間撹拌した。反応混合物をH_2O（10mL）で希釈し、EtOAc（10mL×2）で抽出した。組み合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して中間体F（

３００ｍｇ、粗製）を黄色の油として得、これを次のステップのために直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３０４．２。

【０５１９】

ステップ４：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（２－（（４－（３－（（（１－メチルアゼチジン－３－イル）オキシ）メチル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１１８）の調製

【化５０７】



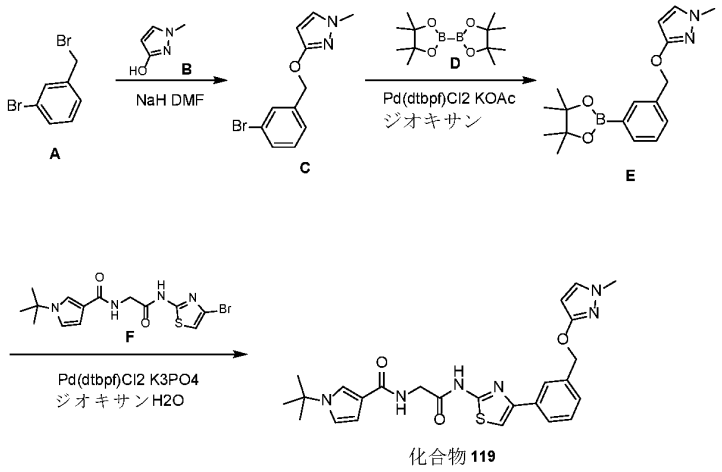
化合物118

ジオキサン／H_2O＝（４／１、２ｍＬ）中のＮ－［２－［（４－ブロモチアゾール－２－イル）アミノ］－２－オキソ－エチル］－１－ｔｅｒｔ－ブチル－ピロール－３－カルボキサミド（実施例７における方法に従って調製した）（１００ｍｇ、２５９．５５μｍｏｌ）及び中間体Ｆ（１５７．３９ｍｇ、５１９．１０μｍｏｌ）の溶液にK_3PO_4（１６５．２９ｍｇ、７７８．６６μｍｏｌ）及び［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（３３．８３ｍｇ、５１．９１μｍｏｌ）を添加した。混合物をN_2下、８０℃で２時間撹拌した。反応混合物をH_2O（５ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を逆相（０．１％ＦＡ条件）によって精製し、凍結乾燥させて粗製物を得た。次いで粗製物を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ／NH_3・H_2O＝１０／１／１）によって再精製し、濃縮して化合物１１８（１１．０１ｍｇ、２２．１４μｍｏｌ、８．５３％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４８２．１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ ７．８８（ｓ，１Ｈ），７．８１（ｄ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．５８－７．５７（ｍ，１Ｈ），７．３８－７．２８（ｍ，２Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），６．９５－６．９４（ｍ，１Ｈ），６．５７－６．５６（ｍ，１Ｈ），４．４９（ｓ，２Ｈ），４．２４－４．２０（ｍ，４Ｈ），３．６５－３．６１（ｍ，２Ｈ），３．１２－３．０９（ｍ，２Ｈ），２．３８（ｓ，３Ｈ），１．５５（ｓ，９Ｈ）。

【０５２０】

実施例１１７．１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（２－（（４－（３－（（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）オキシ）メチル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１１９）の調製

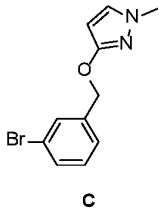
【化５０８】



化合物 119

ステップ１：３－（（３－ブロモベンジル）オキシ）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール（中間体Ｃ）の調製

【化５０９】



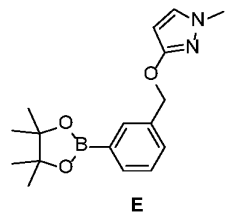
C

無水ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の１－メチルピラゾール－３－オール（５００ｍｇ、５．１０ｍｍｏｌ）の溶液にＮａＨ（４０７．７０ｍｇ、１０．１９ｍｍｏｌ、４２９．１５μＬ、６０％の純度）を０℃で添加し、３０分間撹拌した後、次いで１－ブロモ－３－（ブロモメチル）ベンゼン（１．２７ｇ、５．１０ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を２５℃に温め、１６時間撹拌した。反応混合物を撹拌しながら飽和NH_4Cl（６０ｍＬ）に注ぎ、次いでＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出し、組み合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して黄色の油を得た。黄色の油を逆相ＨＰＬＣ（ＦＡ）及び抽出によって精製して中間体Ｃ（１２０ｍｇ、４２６．７７μｍｏｌ、８．３７％の収率）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２６９．０．１ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ７．６１（ｓ，１Ｈ），７．５１－７．４８（ｍ，１Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４１（ｓ，１Ｈ），７．３７－７．３０（ｍ，１Ｈ），５．６８（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），５．１１（ｓ，２Ｈ），３．６６（ｓ，３Ｈ）。

【０５２１】

ステップ２：１－メチル－３－（（３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンジル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール（中間体Ｅ）の調製

【化５１０】



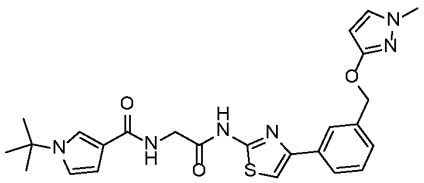
E

ジオキサン（３ｍＬ）中の中間体Ｃ（１１０ｍｇ、４１１．８０μｍｏｌ）、４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（１５６．８６ｍｇ、６１７．７０μｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（５３．６８ｍｇ、８２．３６μｍｏｌ）、ＫＯＡｃ（１２１．２４ｍｇ、１．２４ｍｍｏｌ）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで混合物をN_2雰囲気下、７５℃で２時間撹拌した。混合物を２５℃に冷却し、減圧中、４０℃で濃縮した。残渣を氷水（１０ｍＬ）に注いだ。水相をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機相をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して中間体Ｅ（１２０ｍｇ、粗製）を黒色の油として得、これを次のステップに直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３１５．４。

【０５２２】

ステップ３：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（２－（（４－（３－（（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）オキシ）メチル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１１９）の調製

【化５１１】



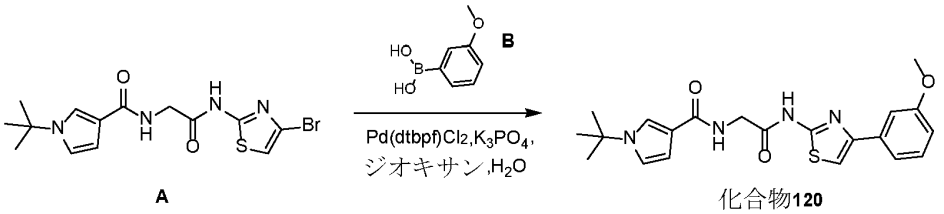
化合物119

ジオキサン（１．２ｍＬ）及びH_2O（０．３ｍＬ）中のＮ－［２－［（４－ブロモチアゾール－２－イル）アミノ］－２－オキソ－エチル］－１－ｔｅｒｔ－ブチル－ピロール－３－カルボキサミド（８０ｍｇ、２０７．６４μｍｏｌ）［実施例７における方法に従って調製した］及び中間体Ｅ（９７．８６ｍｇ、３１１．４６μｍｏｌ）の混合物に［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（２７．０７ｍｇ、４１．５３μｍｏｌ）及びK_3PO_4（１３２．２３ｍｇ、６２２．９３μｍｏｌ）をN_2下、２５℃で添加した。反応混合物を７５℃に加熱し、７５℃で２時間撹拌した。混合物を２５℃に冷却し、減圧中で濃縮した。残渣を氷水（１０ｍＬ）に注いだ。水相をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機相をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して残渣を得た。残渣を逆相ＨＰＬＣ（ＦＡ）によって精製して粗生成物を得、これを分取ＴＬＣ（ＥＡ）によって再精製し、濃縮して化合物１１９（７．９ｍｇ、１５．８８μｍｏｌ、７．６５％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４９３．３．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ ８．０１－７．９３（ｍ，１Ｈ），７．８６－７．８１（ｍ，１Ｈ），７．５８（ｓ，１Ｈ），７．４３－７．３２（ｍ，４Ｈ），６．９８－６．９２（ｍ，１Ｈ），６．５７－６．５６（ｍ，１Ｈ），５．７１（ｄ，Ｊ＝２．４ Ｈｚ，１Ｈ），５．１６（ｓ，２Ｈ），４．２３（ｓ，２Ｈ），３．７２（ｓ，３Ｈ），１．５６（ｓ，９Ｈ）。

【０５２３】

実施例１１８．１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（２－（（４－（３－メトキシフェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１２０）の調製

【化５１２】



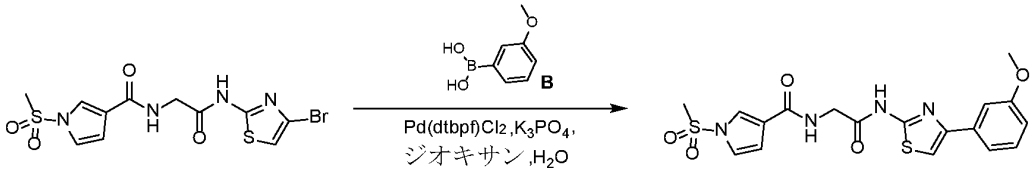
A　　化合物120

Ｎ－［２－［（４－ブロモチアゾール－２－イル）アミノ］－２－オキソ－エチル］－１－ｔｅｒｔ－ブチル－ピロール－３－カルボキサミド［実施例７における方法に従って調製した］（７５ｍｇ、１９４．６６μｍｏｌ）、（３－メトキシフェニル）ボロン酸（５９．１６ｍｇ、３８９．３３μｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（１２．６９ｍｇ、１９．４７μｍｏｌ）及びK_3PO_4（１２３．９６ｍｇ、５８３．９９μｍｏｌ）をジオキサン（１ｍＬ）及びH_2O（０．２ｍＬ）に取り入れ、混合物をN_2で３回パージした。次いで得られた混合物を８０℃で２時間撹拌した。反応混合物を水（５ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（５ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して生成物を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ（ＦＡ条件）によって精製し、凍結乾燥させて化合物１２０（４０．２８ｍｇ、９７．６５μｍｏｌ、５０．１６％の収率）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４１３．２；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．３０（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．１６－８．１３（ｍ，１Ｈ），７．６３（ｓ，１Ｈ），７．５１－７．４５（ｍ，３Ｈ），７．３５－７．３１（ｍ，１Ｈ），６．９７－６．９５（ｍ，１Ｈ），６．９０－６．８８（ｍ，１Ｈ），６．４７－６．４６（ｍ，１Ｈ），４．０９（ｄ，Ｊ＝５．６ Ｈｚ，２Ｈ），３．８０（ｓ，３Ｈ），１．４９（ｓ，９Ｈ）。

【０５２４】

実施例１１９．Ｎ－（２－（（４－（３－メトキシフェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１２１）の調製

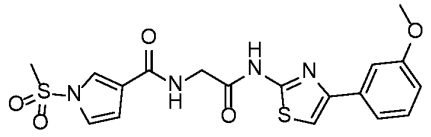
【化５１３】



A　　化合物121

ステップ１：Ｎ－（２－（（４－（３－メトキシフェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１２１）の調製

【化５１４】



化合物121

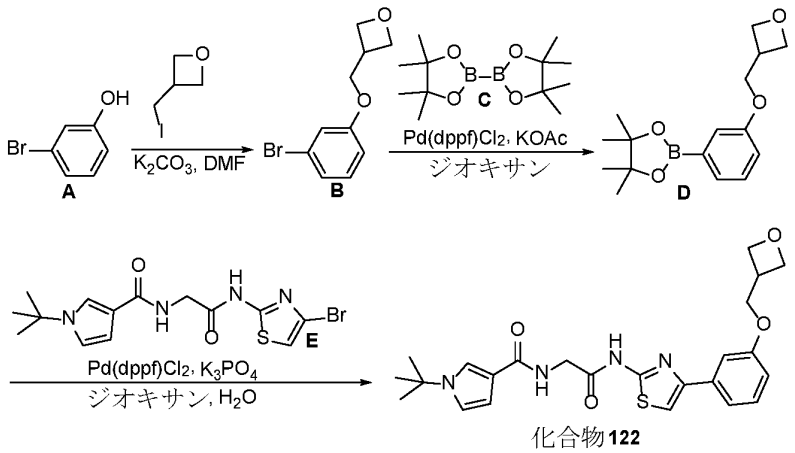
Ｎ－［２－［（４－ブロモチアゾール－２－イル）アミノ］－２－オキソ－エチル］－１－メチルスルホニル－ピロール－３－カルボキサミド（実施例６における方法に従って

調製した）（７５ｍｇ、１８４．１６μｍｏｌ）、（３－メトキシフェニル）ボロン酸（５５．９７ｍｇ、３６８．３１μｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（１２．００ｍｇ、１８．４２μｍｏｌ）及びK_3PO_4（１１７．２７ｍｇ、５５２．４７μｍｏｌ）をジオキサン（１ｍＬ）及びH_2O（０．２ｍＬ）に取り入れ、混合物をN_2で３回パージした。次いで得られた混合物を８０℃で２時間撹拌した。残渣をＭｅＯＨ／H_2O（２／１、５ｍＬ）中でスラリー化し、５分間撹拌した。沈殿物を濾過によって収集し、ＭｅＯＨ（３ｍＬ）で洗浄し、次いで真空中で乾燥させて化合物１２１（５０．３１ｍｇ、１１５．７９μｍｏｌ、６２．８８％の収率）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４３４．９；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．３８（ｓ，１Ｈ），８．６７－８．６４（ｍ，１Ｈ），７．８４（ｓ，１Ｈ），７．６５（ｓ，１Ｈ），７．４９－７．４５（ｍ，２Ｈ），７．３５－７．３０（ｍ，２Ｈ），６．９１－６．８８（ｍ，１Ｈ），６．７８－６．７７（ｍ，１Ｈ），４．１４（ｂｒ ｄ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，２Ｈ），３．８０（ｓ，３Ｈ），３．５７（ｓ，３Ｈ）。

【０５２５】

実施例１２０．１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（２－（（４－（３－（オキセタン－３－イルメトキシ）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１２２）の調製

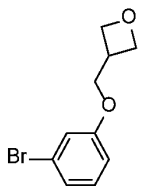
【化５１５】



化合物122

ステップ１：３－（（３－ブロモフェノキシ）メチル）オキセタン（中間体Ｂ）の調製

【化５１６】



B

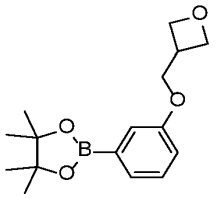
ＤＭＦ（３ｍＬ）中の３－ブロモフェノール（３００ｍｇ、１．７３ｍｍｏｌ）及び３－（ヨードメチル）オキセタン（３４３．３４ｍｇ、１．７３ｍｍｏｌ）の溶液にK_2CO_3（７１８．９６ｍｇ、５．２０ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を３０℃で２時間撹拌した。混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を逆相（ＦＡ）によって精製し、凍結乾燥させて中間体Ｂ（３００ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ、７１．０３％の収率）を淡黄色の油として得た。ＬＣ

ＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ＝ ２４３．０。

【０５２６】

ステップ２：４，４，５，５－テトラメチル－２－（３－（オキセタン－３－イルメトキシ）フェニル）－１，３，２－ジオキサボロラン（中間体Ｄ）の調製

【化５１７】



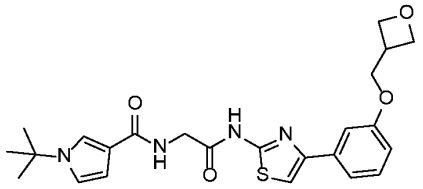
Ｄ

ジオキサン（２ｍＬ）中の中間体Ｂ（１００ｍｇ、４１１．３６μｍｏｌ）、４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（１２５．３５ｍｇ、４９３．６３μｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（６０．２０ｍｇ、８２．２７μｍｏｌ）の溶液にＫＯＡｃ（１２１．１２ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ）をＮ$_2$下で添加し、混合物を８０℃で１時間撹拌した。反応混合物を水１０ｍＬで希釈し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して中間体Ｄ（１１０ｍｇ、粗製）を黒茶色の油として得、これをさらなる精製をせずに次のステップに使用した。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ＝ ２９１．３。

【０５２７】

ステップ３：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（２－（（４－（３－（オキセタン－３－イルメトキシ）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１２２）の調製

【化５１８】



化合物**122**

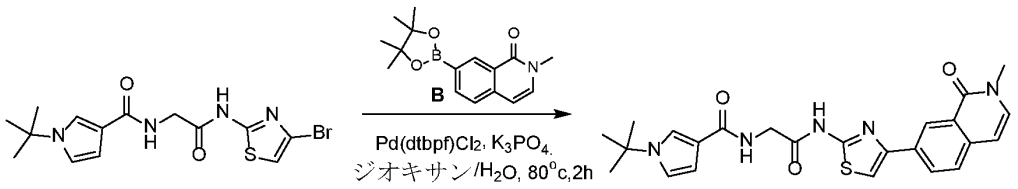
ジオキサン（１．２ｍＬ）及び水（０．３ｍＬ）中のＮ－［２－［（４－ブロモチアゾール－２－イル）アミノ］－２－オキソ－エチル］－１－ｔｅｒｔ－ブチル－ピロール－３－カルボキサミド［実施例７における方法に従って調製した］（５０ｍｇ、１２９．７８μｍｏｌ）、中間体Ｄ（７５．３１ｍｇ、２５９．５５μｍｏｌ）及び［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（８．４６ｍｇ、１２．９８μｍｏｌ）の溶液にＫ$_3$ＰＯ$_4$（８２．６４ｍｇ、３８９．３３μｍｏｌ）をＮ$_2$下で添加し、混合物を８０℃で１時間撹拌した。反応混合物を水（５ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣ（ＥＡ、Ｒｆ＝０．４）によって精製し、減圧下で濃縮して化合物１２２（１９．９２ｍｇ、４２．４４μｍｏｌ、３２．７０％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ＝ ４６９．４；^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ １２．２８ （ｓ，１Ｈ），８．１７－８．１４ （ｍ，１Ｈ），７．６６ （ｓ，１Ｈ），７．５０ （ｂｒ ｄ，Ｊ ＝ ９．６ Ｈｚ，３Ｈ），７．３５－７．３１ （ｍ，１Ｈ），７．９６－６．９１ （ｍ，２

Ｈ），６．４７（ｂｒ ｓ，１Ｈ），４．７４－４．７１（ｍ，２Ｈ），４．４６－４．４３（ｍ，２Ｈ），４．２５（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），４．０８（ｂｒ ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．４０－３．３９（ｍ，１Ｈ），１．４９（ｓ，９Ｈ）。

【０５２８】

実施例１２１．１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（２－（（４－（２－メチル－１－オキソ－１，２－ジヒドロイソキノリン－７－イル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１２３）の調製

【化５１９】

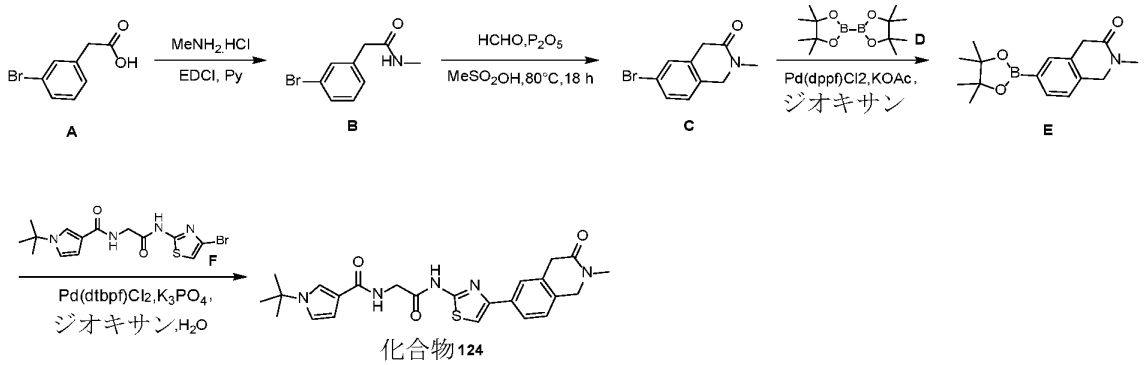


ジオキサン（２ｍＬ）及び$Ｈ_2Ｏ$（０．５ｍＬ）中のＮ－［２－［（４－ブロモチアゾール－２－イル）アミノ］－２－オキソ－エチル］－１－ｔｅｒｔ－ブチル－ピロール－３－カルボキサミド［実施例７における方法に従って調製した］（４０ｍｇ、１０３．８２μｍｏｌ）、２－メチル－７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）イソキノリン－１－オン［実施例７における方法に従って調製した（３８．４９ｍｇ、１３４．９７μｍｏｌ）、$Ｋ_3ＰＯ_4$（６６．１１ｍｇ、３１１．４６μｍｏｌ）及び［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（１３．５３ｍｇ、２０．７６μｍｏｌ）の混合物を脱気し、$Ｎ_2$で３回パージし、次いで混合物を$Ｎ_2$雰囲気下、８０℃で２時間撹拌した。水（２０ｍＬ）を添加し、反応混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ（移動相：［水（０．１％ＴＦＡ）－アセトニトリル］；Ｂ％：３５％～５５％）によって精製し、凍結乾燥させて化合物１２３（３ｍｇ、５．１９μｍｏｌ、５．００％の収率、ＴＦＡ塩）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４６４．２．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）δ １２．４２（ｓ，１Ｈ），８．８１（ｄ，Ｊ＝１．６ Ｈｚ，１Ｈ），８．２１－８．１６（ｍ，２Ｈ），７．７６（ｓ，１Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．５２－７．５１（ｍ，１Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，１Ｈ），６．９７－６．９６（ｍ，１Ｈ），６．６４（ｄ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，１Ｈ），６．４８－６．４７（ｍ，１Ｈ），４．１１（ｄ，Ｊ＝５．６ Ｈｚ，２Ｈ），３．５３（ｓ，３Ｈ），１．５０（ｓ，９Ｈ）。

【０５２９】

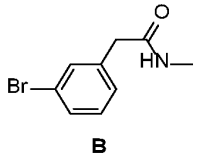
実施例１２２．１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（２－（（４－（２－メチル－３－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－イル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１２４）の調製

【化５２０】



ステップ１：２－（３－ブロモフェニル）－Ｎ－メチルアセトアミド（中間体Ｂ）の調製

【化５２１】



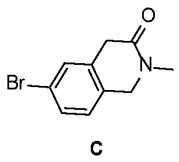
B

ピリジン（１０ｍＬ）中の２－（３－ブロモフェニル）酢酸（２ｇ、９．３０ｍｍｏｌ）の混合物にメタンアミン（１．５７ｇ、２３．２５ｍｍｏｌ、ＨＣｌ塩）を添加した。混合物を３０℃で１５分間撹拌し、次いでＥＤＣＩ（３．５７ｇ、１８．６０ｍｍｏｌ）を添加し、３０℃で１時間撹拌した。反応混合物を１００ｍＬの飽和クエン酸溶液に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（５０．０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層を水（１００ｍＬ）及びブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾過物を乾燥するまで蒸発させて中間体Ｂ（２．１ｇ、粗製）を黄色の固体として得、これを次のステップのために直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２３０．１。

【０５３０】

ステップ２：６－ブロモ－２－メチル－１，２－ジヒドロイソキノリン－３（４Ｈ）－オン（中間体Ｃ）の調製

【化５２２】



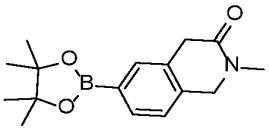
C

P_2O_5（１．１２ｇ、７．８９ｍｍｏｌ、４８７．０６μＬ）をＭｓＯＨ（１２．１４ｇ、１２６．２７ｍｍｏｌ、８．９９ｍＬ）にN_2下で添加し、混合物を２５℃で１６時間撹拌し、次いで中間体Ｂ（１．８ｇ、７．８９ｍｍｏｌ）及びパラホルムアルデヒド（２８４．１０ｍｇ、９．４７ｍｍｏｌ）を混合物に添加し、次いで８０℃に加熱し、２時間撹拌した。反応混合物をＮａＯＨ水溶液でｐＨ＝８に調整し、ＥｔＯＡｃ（３０．０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層を水（５０ｍＬ）及びブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾過物を乾燥するまで蒸発させた。残渣を分取ＨＰＬＣ（ＦＡ条件）、及び次いで分取ＴＬＣ（SiO_2、ＰＥ／ＥＡ＝１：２）によって精製して中間体Ｃ（８００ｍｇ、３．３３ｍｍｏｌ、４２．２２％の収率）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２４０．１。

【０５３１】

ステップ３：２－メチル－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，２－ジヒドロイソキノリン－３（４Ｈ）－オン（中間体Ｅ）の調製

【化５２３】



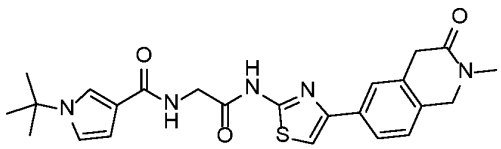
E

中間体Ｃ（１００ｍｇ、４１６．５０μｍｏｌ）、４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（１１６．３４ｍｇ、４５８．１５μｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（３０．４８ｍｇ、４１．６５μｍｏｌ）及びＫＯＡｃ（８１．７５ｍｇ、８３３．００μｍｏｌ）をジオキサン（０．５ｍＬ）に取り入れ、混合物をＮ$_2$で３回パージした。次いで得られた混合物を８０℃で２時間撹拌した。反応混合物を水（５ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（５ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して中間体Ｅ（１１５ｍｇ、粗製）を黄色の固体として得、これを次のステップのために直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$　＝　２８８．３。

【０５３２】

ステップ４：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（２－（（４－（２－メチル－３－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－イル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１２４）の調製

【化５２４】



化合物124

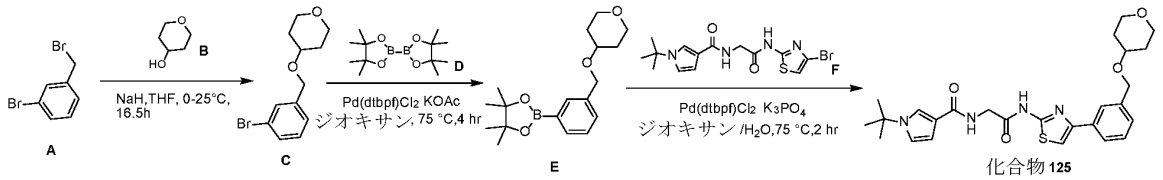
Ｎ－［２－［（４－ブロモチアゾール－２－イル）アミノ］－２－オキソ－エチル］－１－ｔｅｒｔ－ブチル－ピロール－３－カルボキサミド［実施例７における方法に従って調製した］（１００ｍｇ、２５９．５５μｍｏｌ）、中間体Ｅ（１１１．８０ｍｇ、３８９．３３μｍｏｌ）、Ｋ$_3$ＰＯ$_4$（１１０．１９ｍｇ、５１９．１０μｍｏｌ）及び［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（１６．９２ｍｇ、２５．９６μｍｏｌ）をジオキサン（１．５ｍＬ）及びＨ$_2$Ｏ（０．３ｍＬ）に取り入れ、混合物をＮ$_2$で３回パージした。次いで得られた混合物を８０℃で２時間撹拌した。反応混合物を水（５ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（５ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して生成物を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ（ＦＡ条件）によって精製し、凍結乾燥させて化合物１２４（２５．２２ｍｇ、５２．５５μｍｏｌ、２０．２４％の収率）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$　＝　４６６．３．　^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　１２．３０　（ｂｒ　ｓ，　１Ｈ），　８．１７－８．１４　（ｍ，　１Ｈ），　７．７８－７．７２　（ｍ，２Ｈ），　７．５９　（ｓ，　１Ｈ），　７．５１　（ｓ，　１Ｈ），　７．３１　（ｄ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９６　（ｓ，　１Ｈ），　６．４７　（ｓ，　１Ｈ），　４．５３　（ｓ，　２Ｈ），　４．０９　（ｄ，　Ｊ　＝　６．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．５７　（ｓ，　２Ｈ），　２．９８　（ｓ，　３Ｈ），　１．４９　（ｓ，　９Ｈ）。

【０５３３】

実施例１２３．１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（２－オキソ－２－（（４－（３－（

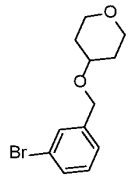
（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）オキシ）メチル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）エチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１２５）の調製

【化５２５】



ステップ１：４－（（３－ブロモベンジル）オキシ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン（中間体Ｃ）の調製

【化５２６】



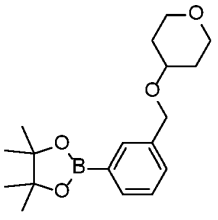
C

ＴＨＦ（５ｍＬ）中のテトラヒドロピラン－４－オール（２４５．１８ｍｇ、２．４０ｍｍｏｌ、２４０．３８μＬ）の混合物にＮａＨ（１２０．０２ｍｇ、３．００ｍｍｏｌ、６０％の純度）を０℃で徐々に添加した。反応混合物を０℃で３０分間撹拌した。次いで反応混合物にＴＨＦ（１ｍＬ）中の１－ブロモ－３－（ブロモメチル）ベンゼン（５００ｍｇ、２．００ｍｍｏｌ）の溶液を０℃で徐々に添加した。反応混合物を２５℃に温め、２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物をNH_4Cl飽和水溶液（２０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝２０／１～５／１）によって精製し、濃縮して中間体Ｃ（２７０ｍｇ、８９５．０１μｍｏｌ、４４．７４％の収率）を無色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２７３．０；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ７．５２（ｓ，１Ｈ），７．４２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｓ，１Ｈ），７．２５－７．１９（ｍ，１Ｈ），４．５４（ｓ，２Ｈ），４．００－３．９５（ｍ，２Ｈ），３．６２－３．５７（ｍ，１Ｈ），３．４９－３．４２（ｍ，２Ｈ），１．９９－１．９０（ｍ，２Ｈ），１．７３－１．６１（ｍ，２Ｈ）。

【０５３４】

ステップ２：４，４，５，５－テトラメチル－２－（３－（（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）オキシ）メチル）フェニル）－１，３，２－ジオキサボロラン（中間体Ｅ）の調製

【化５２７】



E

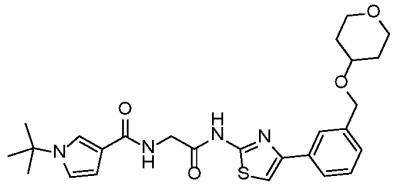
ジオキサン（５ｍＬ）中の中間体Ｃ（２７０ｍｇ、９９５．７６μｍｏｌ）及び４，４

，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（３０３．４３ｍｇ、１．１９ｍｍｏｌ）の混合物にＫＯＡｃ（２９３．１８ｍｇ、２．９９ｍｍｏｌ）及び［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（６４．９０ｍｇ、９９．５８μｍｏｌ）をN_2下、２５℃で添加した。反応混合物を７５℃に加熱し、N_2下、７５℃で４時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して中間体Ｅ（５００ｍｇ、粗製）を茶色の油として得、これを次のステップのために直接使用した。

【０５３５】

ステップ３：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（２－オキソ－２－（（４－（３－（（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）オキシ）メチル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）エチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１２５）の調製

【化５２８】



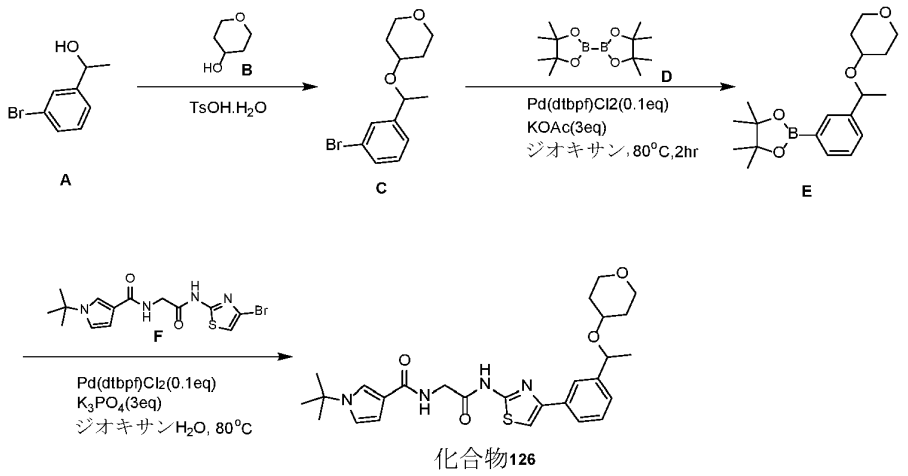
化合物125

ジオキサン（１．２ｍＬ）及びH_2O（０．３ｍＬ）中のＮ－［２－［（４－ブロモチアゾール－２－イル）アミノ］－２－オキソ－エチル］－１－ｔｅｒｔ－ブチル－ピロール－３－カルボキサミド［実施例６における方法に従って調製した］（５０ｍｇ、１２９．７８μｍｏｌ）及び中間体Ｅ（１２３．８９ｍｇ、３８９．３３μｍｏｌ）の混合物にK_3PO_4（８２．６４ｍｇ、３８９．３３μｍｏｌ）及び［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（８．４６ｍｇ、１２．９８μｍｏｌ）をN_2下、２５℃で添加した。反応混合物を７５℃に加熱し、N_2下、７５℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾過物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を逆相カラム（ＦＡ条件）によって精製し、凍結乾燥させて化合物１２５（５．４６ｍｇ、１０．９９μｍｏｌ、８．４７％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４９７．１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ ７．９１（ｓ，１Ｈ），７．８１（ｄ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．５８－７．５７（ｍ，１Ｈ），７．４２－７．３４（ｍ，２Ｈ），７．３３－７．２７（ｍ，１Ｈ），６．９６－６．９４（ｍ，１Ｈ），６．５８－６．５６（ｍ，１Ｈ），４．６２（ｓ，２Ｈ），４．２３（ｓ，２Ｈ），３．９６－３．９０（ｍ，２Ｈ），３．７０－３．６６（ｍ，１Ｈ），３．５０－３．４３（ｍ，２Ｈ），２．０３－１．９２（ｍ，２Ｈ），１．６７－１．５３（ｍ，１１Ｈ）。

【０５３６】

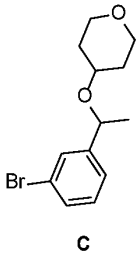
実施例１２４．１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（２－オキソ－２－（（４－（３－（１－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）オキシ）エチル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）エチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１２６）の調製

【化５２９】



ステップ１：４－（１－（３－ブロモフェニル）エトキシ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン（中間体Ｃ）の調製

【化５３０】

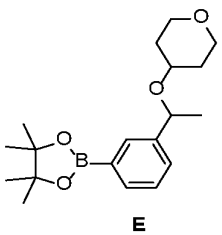


テトラヒドロピラン－４－オール（０．５ｇ、４．９０ｍｍｏｌ、４９０．２０μＬ）及び１－（３－ブロモフェニル）エタノール（９８４．３２ｍｇ、４．９０ｍｍｏｌ）の混合物にＴｓＯＨ．Ｈ$_2$Ｏ（９３．１３ｍｇ、４８９．５７μｍｏｌ）を２０℃で添加した。混合物を１２０℃で３時間撹拌した。反応混合物を２０℃に冷却し、カラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝５／１）によって精製し、濃縮して中間体Ｃ（０．７ｇ、２．４５ｍｍｏｌ、５０．１４％の収率）を黄色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ$_3$） δ ７．５０ （ｓ， １Ｈ）， ７．４２ （ｂｒ ｄ， Ｊ＝７．６ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．２８－７．２１ （ｍ， ２Ｈ）， ４．５８－４．５６ （ｍ， １Ｈ）， ３．９５－３．９３ （ｍ， ２Ｈ）， ３．５０－３．２９ （ｍ， ３Ｈ）， ２．００－１．８６ （ｍ， １Ｈ）， １．７９－１．７０ （ｍ， １Ｈ）， １．６８－１．５８ （ｍ， ２Ｈ） １．４４－１．４２ （ｍ， ３Ｈ）。

【０５３７】

ステップ２：４，４，５，５－テトラメチル－２－（３－（１－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）オキシ）エチル）フェニル）－１，３，２－ジオキサボロラン（中間体Ｅ）の調製

【化５３１】

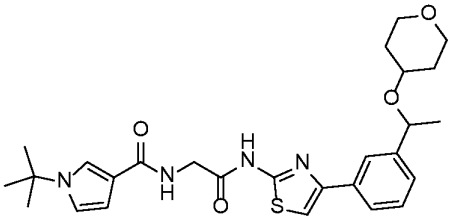


ジオキサン（５ｍＬ）中の中間体Ｃ（３００ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ）、４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（３２０．５７ｍｇ、１．２６ｍｍｏｌ）、ＫＯＡｃ（２０６．４８ｍｇ、２．１０ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（７６．９７ｍｇ、１０５．２０μｍｏｌ）の混合物を脱気し、Ｎ$_2$で３回パージし、次いで混合物をＮ$_2$雰囲気下、８０℃で３時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去した。残渣を水（３０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層を水（１０ｍＬ×３）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して中間体Ｅ（０．４ｇ、粗製）を茶色の油として得、これをさらなる精製をせずに次のステップにおいて使用した。

【０５３８】

ステップ３：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（２－オキソ－２－（（４－（３－（１－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）オキシ）エチル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）エチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１２６）の調製

【化５３２】



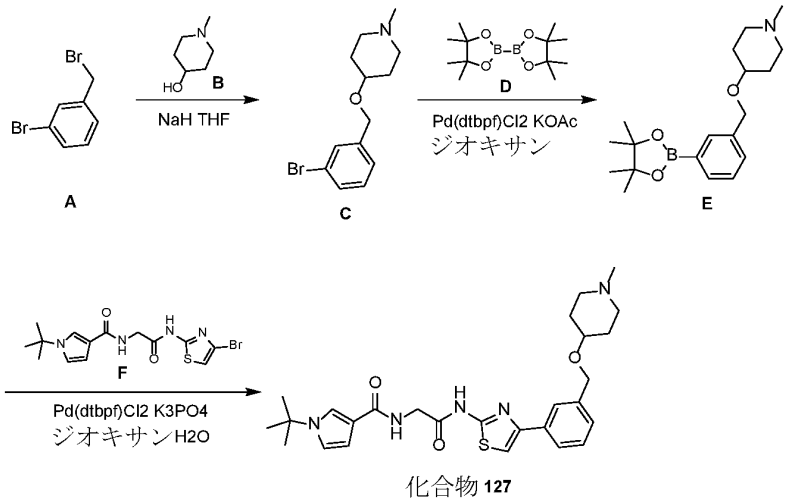
化合物126

ジオキサン（３ｍＬ）及びＨ$_2$Ｏ（１ｍＬ）中の中間体Ｅ（１７０ｍｇ、５１１．６８μｍｏｌ）、Ｎ－［２－［（４－ブロモチアゾール－２－イル）アミノ］－２－オキソエチル］－１－ｔｅｒｔ－ブチル－ピロール－３－カルボキサミド［実施例７における方法に従って調製した］（９８．５７ｍｇ、２５５．８４μｍｏｌ）、Ｋ$_3$ＰＯ$_4$（３２５．８４ｍｇ、１．５４ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（６６．７０ｍｇ、１０２．３４μｍｏｌ）の混合物を脱気し、Ｎ$_2$で３回パージし、次いで混合物をＮ$_2$雰囲気下、８０℃で３時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝１／１）によって精製し、濃縮して化合物１２６（８０ｍｇ、１５６．６６μｍｏｌ、３０．６２％の収率）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５１１．１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １２．３１（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．１８－８．１６（ｍ，１Ｈ），７．９０（ｓ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｓ，１Ｈ），７．５３－７．５１（ｍ，１Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝７．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝７．８ Ｈｚ，１Ｈ），６．９８（ｍ，１Ｈ），６．４８（ｄｄ，Ｊ＝２．８ Ｈｚ，１．６ Ｈｚ，１Ｈ），４．７１－４．７０（ｍ，１Ｈ），４．１１－４．１０（ｍ，２Ｈ），３．８３－３．７２（ｍ，２Ｈ），３．４２－３．３７（ｍ，２Ｈ），３．２６－３．２５（ｍ，１Ｈ），１．９３－１．９１（ｍ，１Ｈ），１．６８－１．６６（ｍ，１Ｈ），１．５０（ｓ，９Ｈ），１．４６－１．３９（ｍ，２Ｈ），１．３８－１．３６（ｍ，３Ｈ）。

【０５３９】

実施例１２５．１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（２－（（４－（３－（（（１－メチルピペリジン－４－イル）オキシ）メチル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１２７）の調製

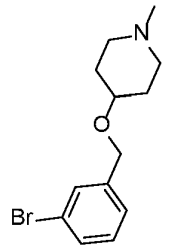
【化５３３】



化合物 127

ステップ１：４－（（３－ブロモベンジル）オキシ）－１－メチルピペリジン（中間体Ｃ）の調製

【化５３４】



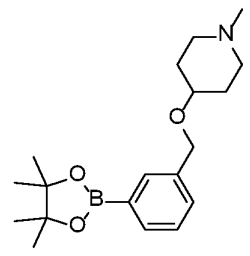
C

ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の１－メチルピペリジン－４－オール（６９１．２３ｍｇ、６．００ｍｍｏｌ、７０１．７６μＬ）の溶液にＮａＨ（３２０．０６ｍｇ、８．００ｍｍｏｌ、６０％の純度）を０℃で添加し、０．５時間撹拌し、次いで１－ブロモ－３－（ブロモメチル）ベンゼン（１ｇ、４．００ｍｍｏｌ）を混合物に０℃で添加した。混合物を３０℃で４時間撹拌した。反応混合物をNH_4Cl水溶液（２０ｍＬ）にて０℃で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を逆相（０．１％ＦＡ条件）によって精製し、濃縮してアセトニトリルを除去した。溶液をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×２）で抽出し、有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して中間体Ｃ（３５０ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ、３０．７８％の収率）を無色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２８６．０。

【０５４０】

ステップ２：１－メチル－４－（（３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンジル）オキシ）ピペリジン（中間体Ｅ）の調製

【化５３５】



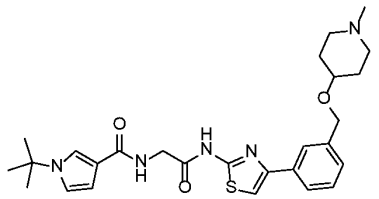
E

ジオキサン（５ｍＬ）中の中間体Ｃ（３５０ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ）及び４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（３７５．２９ｍｇ、１．４８ｍｍｏｌ）の溶液にＫＯＡｃ（２４１．７３ｍｇ、２．４６ｍｍｏｌ）及び［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（８０．２７ｍｇ、１２３．１６μｍｏｌ）を添加した。混合物をN_2下、８０℃で２時間撹拌した。反応混合物をH_2O（１０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して中間体Ｅ（５７０ｍｇ、粗製）を黄色の油として得、これを次のステップのために直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３３２．０。

【０５４１】

ステップ３：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（２－（（４－（３－（（（１－メチルピペリジン－４－イル）オキシ）メチル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１２７）の調製

【化５３６】



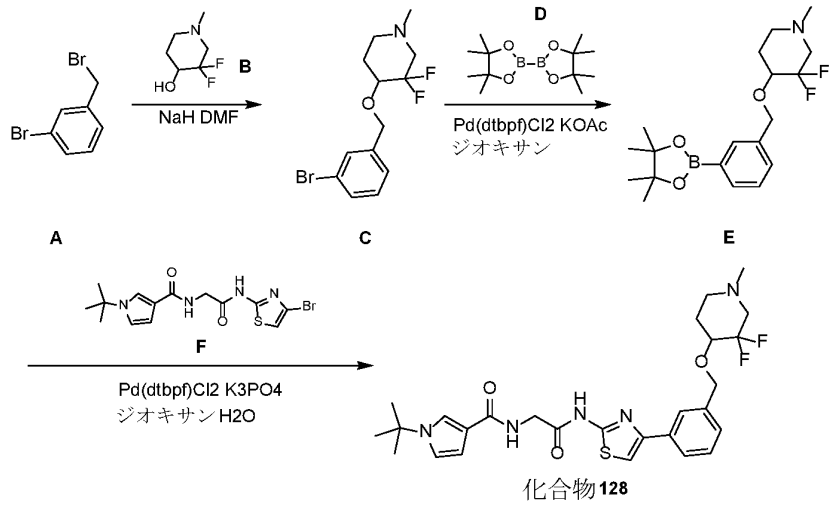
化合物127

ジオキサン／H_2O＝（４／１、２ｍＬ）中のＮ－［２－［（４－ブロモチアゾール－２－イル）アミノ］－２－オキソ－エチル］－１－ｔｅｒｔ－ブチル－ピロール－３－カルボキサミド［実施例７における方法に従って調製した］（８０ｍｇ、２０７．６４μｍｏｌ）及び中間体Ｅ（２０６．３５ｍｇ、６２２．９３μｍｏｌ）の溶液にK_3PO_4（１３２．２３ｍｇ、６２２．９３μｍｏｌ）及び［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（２７．０７ｍｇ、４１．５３μｍｏｌ）を添加した。混合物をN_2下、８０℃で２時間撹拌した。反応混合物をH_2O（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を逆相（０．１％ＦＡ条件）によって精製し、濃縮してアセトニトリルを除去し、次いでＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０／１、Ｒｆ＝０．１）によって精製し、濃縮して化合物１２７（１７．４４ｍｇ、３４．１５μｍｏｌ、１６．４５％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５１０．５；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ ７．８８（ｓ，１Ｈ），７．８１－７．７９（ｍ，１Ｈ），７．５７－７．５６（ｍ，１Ｈ），７．３７－７．３５（ｍ，２Ｈ），７．３５－７．３０（ｍ，１Ｈ），６．９３－６．６４（ｍ，１Ｈ），６．５７－６．５６（ｍ，１Ｈ），４．５９（ｓ，２Ｈ），４．２２（ｓ，２Ｈ），３．７１－３．６９（ｍ，１Ｈ），３．２０－３．１４（ｍ，２Ｈ），２．９２（ｂｒ ｓ，２Ｈ），２．６７（ｓ，３Ｈ），２．０５－１．９３（ｍ，４Ｈ），１．５４（ｓ，９Ｈ）。

【０５４２】

実施例１２６．１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（２－（（４－（３－（（（３，３－ジフルオロ－１－メチルピペリジン－４－イル）オキシ）メチル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１２８）の調製

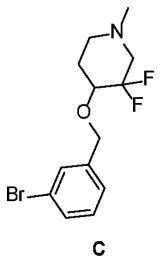
【化５３７】



化合物128

ステップ１：４－（（３－ブロモベンジル）オキシ）－３，３－ジフルオロ－１－メチルピペリジン（中間体Ｃ）の調製

【化５３８】



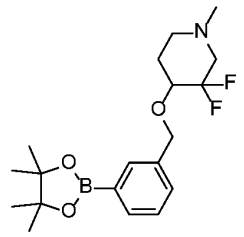
C

ＤＭＦ（３ｍＬ）中の３，３－ジフルオロ－１－メチル－ピペリジン－４－オール（５００ｍｇ、３．３１ｍｍｏｌ）の溶液にＮａＨ（２６４．６１ｍｇ、６．６２ｍｍｏｌ、６０％の純度）を０℃で添加した。０℃で１５分間撹拌した後、ＤＭＦ（２ｍＬ）中の１－ブロモ－３－（ブロモメチル）ベンゼン（８２６．７４ｍｇ、３．３１ｍｍｏｌ）の溶液を０℃で滴下して添加した。反応混合物を２５℃に温め、２５℃で１４時間撹拌した。反応混合物を飽和NH_4Cl（４０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×２）で抽出し、組み合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して黄色の油を得た。油をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～６０％酢酸エチル／石油エーテルグラジエントの溶離液）によって精製し、濃縮して中間体Ｃ（８００ｍｇ、２．４９ｍｍｏｌ、７５．１７％の収率）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３２０．０；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ ７．５２（ｓ，１Ｈ），７．４４－７．４２（ｍ，１Ｈ），７．３５－７．２９（ｍ，１Ｈ），７．２９－７．２３（ｍ，１Ｈ），４．７４－４．６２（ｍ，２Ｈ），３．７７－３．６２（ｍ，１Ｈ），２．８８－２．７３（ｍ，１Ｈ），２．７１－２．５４（ｍ，２Ｈ），２．４６－２．３６（ｍ，１Ｈ），２．３１（ｓ，３Ｈ），１．９８－１．８７（ｍ，２Ｈ）。

【０５４３】

ステップ２：３，３－ジフルオロ－１－メチル－４－（（３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンジル）オキシ）ピペリジン（中間体Ｅ）の調製

【化５３９】



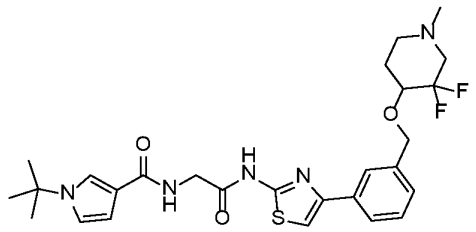
E

ジオキサン（４ｍＬ）中の中間体Ｃ（４００ｍｇ、１．２５ｍｍｏｌ）、４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（６３４．５１ｍｇ、２．５０ｍｍｏｌ）及びＫＯＡｃ（３６７．８４ｍｇ、３．７５ｍｍｏｌ）の溶液に［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（８１．４２ｍｇ、１２４．９３μｍｏｌ）をN_2下、２５℃で添加した。反応混合物をN_2下、８０℃で３時間撹拌した。反応混合物を水（１０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×２）で抽出し、組み合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して中間体Ｅ（８００ｍｇ、粗製）を黒茶色の油として得、これをさらなる精製をせずに次のステップに使用した。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝ ３６８．２。

【０５４４】

ステップ３：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（２－（（４－（３－（（（３，３－ジフルオロ－１－メチルピペリジン－４－イル）オキシ）メチル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１２８）の調製

【化５４０】



化合物128

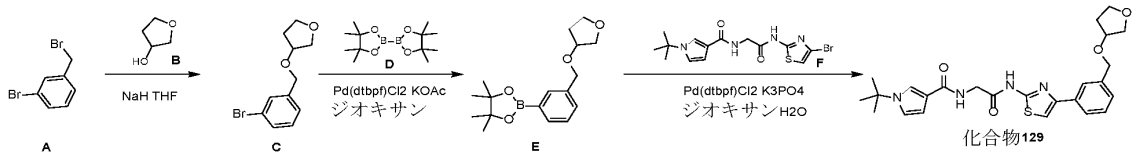
ジオキサン（０．８ｍＬ）及びH_2O（０．２ｍＬ）中のＮ－［２－［（４－ブロモチアゾール－２－イル）アミノ］－２－オキソ－エチル］－１－ｔｅｒｔ－ブチル－ピロール－３－カルボキサミド［実施例７における方法に従って調製した］（５０ｍｇ、１２９．７８μｍｏｌ）、中間体Ｅ（９５．３２ｍｇ、２５９．５５μｍｏｌ）及びK_3PO_4（８２．６４ｍｇ、３８９．３３μｍｏｌ）の溶液に［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（８．４６ｍｇ、１２．９８μｍｏｌ）をN_2下、２５℃で添加した。反応混合物をN_2下、８０℃で４時間撹拌した。反応混合物を水（５ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層を濃縮して茶色の油を得た。油をＤＭＳＯ（１ｍＬ）で溶解し、逆相ＨＰＬＣ（ＦＡ）によって精製し、濃縮し、凍結乾燥させて茶色の固体を得た。固体をＭｅＯＨ（１ｍＬ）で溶解し、分取ＨＰＬＣ（移動相：［水（０．０５％水酸化アンモニアｖ／ｖ）－アセトニトリル］；Ｂ％：３７％～６７％）によって精製し、濃縮し、凍結乾燥させて化合物１２８（１４．１８ｍｇ、２５．７８μｍｏｌ、１９．８７％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝ ５４６．４；^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，メタノール－d_4） δ ７．９０ （ｓ，１Ｈ），７．８３ （ｄ，Ｊ ＝ ７．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．５８－７．５７ （ｍ，１Ｈ），７．４１－７．３６ （ｍ，２Ｈ），７．３３－７．２９ （ｍ，１Ｈ），６．９７－６

．９３　（ｍ，　１Ｈ），　６．５７－６．５６　（ｍ，　１Ｈ），　４．７６－４．７１　（ｍ，　２Ｈ），　４．２３　（ｓ，　２Ｈ），　３．７２－３．７０　（ｍ，　１Ｈ），　２．８９－２．７５　（ｍ，　１Ｈ），　２．７１－２．５４　（ｍ，　２Ｈ），　２．４５－２．３５　（ｍ，　１Ｈ），　２．３１　（ｓ，　３Ｈ），　１．９８－１．８８　（ｍ，　２Ｈ），　１．５７　（ｓ，　９Ｈ）。

【０５４５】

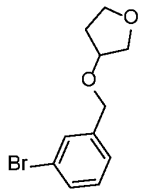
実施例１２７．１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（２－オキソ－２－（（４－（３－（（（テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）メチル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）エチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１２９）の調製

【化５４１】



ステップ１：３－（（３－ブロモベンジル）オキシ）テトラヒドロフラン（中間体Ｃ）の調製

【化５４２】

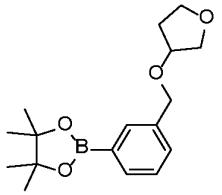


無水ＴＨＦ（７ｍＬ）中のテトラヒドロフラン－３－オール（１ｇ、１１．３５ｍｍｏｌ、９１７．４３μＬ）の溶液にＮａＨ（９０７．９２ｍｇ、２２．７０ｍｍｏｌ、６０％の純度）を０℃で添加し、１５分間撹拌した後、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の１－ブロモ－３－（ブロモメチル）ベンゼン（２．８４ｇ、１１．３５ｍｍｏｌ）の溶液を０℃で滴下して添加した。反応混合物を２５℃に温め、３時間撹拌した。反応混合物を撹拌しながら飽和NH_4Cl（６０ｍＬ）に注ぎ、次いでＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出し、組み合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して黄色の油を得た。油をＤＣＭ（５ｍＬ）で溶解し、次いでフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～４０％酢酸エチル／石油エーテルグラジエントの溶離液）によって精製し、濃縮して中間体Ｃ（２．５ｇ、９．６８ｍｍｏｌ、８５．３１％の収率）を淡黄色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　７．５３－７．５０　（ｍ，　１Ｈ），　７．５０－７．４５　（ｍ，　１Ｈ），　７．３５－７．２８　（ｍ，　２Ｈ），　４．５２－４．４２　（ｍ，　２Ｈ），　４．２３－４．１７　（ｍ，　１Ｈ），　３．７４－３．７１　（ｍ，　２Ｈ），　３．７０－３．６４　（ｍ，　２Ｈ），　１．９７－１．９１　（ｍ，　２Ｈ）。

【０５４６】

ステップ２：４，４，５，５－テトラメチル－２－（３－（（（テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）メチル）フェニル）－１，３，２－ジオキサボロラン（中間体Ｅ）の調製

【化５４３】



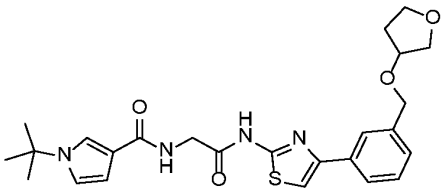
E

ジオキサン（１ｍＬ）中の中間体Ｃ（５００ｍｇ、１．９４ｍｍｏｌ）、４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（５９２．５７ｍｇ、２．３３ｍｍｏｌ）及びＫＯＡｃ（５７２．５４ｍｇ、５．８３ｍｍｏｌ）の溶液に［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（１２６．７４ｍｇ、１９４．４６μｍｏｌ）をN_2下、２５℃で添加した。反応混合物をN_2下、８０℃で４時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮して中間体Ｅ（１．５０ｇ、粗製）を茶色の油として得、これをさらなる精製をせずに次のステップに使用した。

【０５４７】

ステップ３：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（２－オキソ－２－（（４－（３－（（（テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）メチル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）エチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１２９）の調製

【化５４４】



化合物129

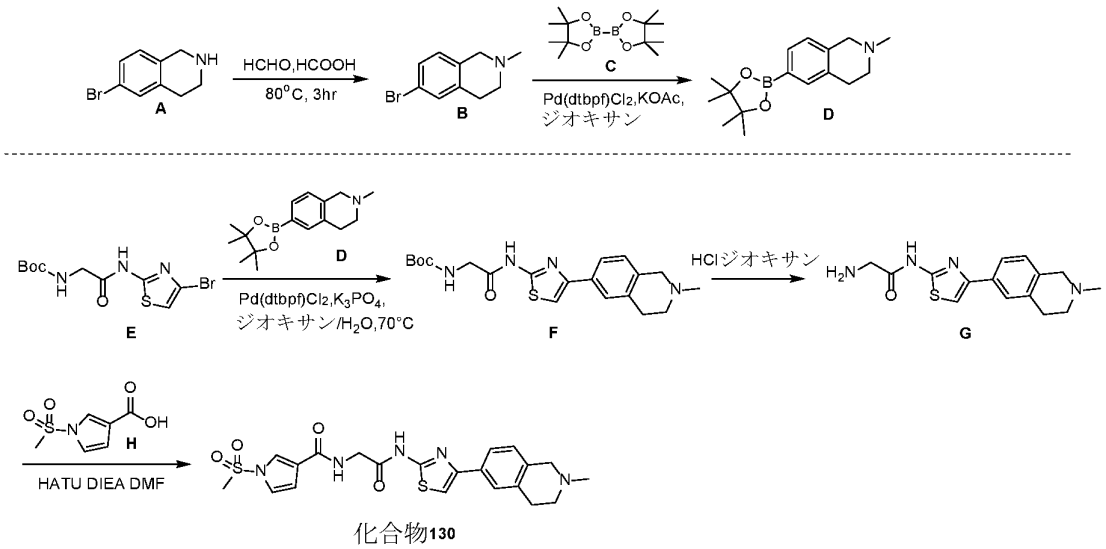
ジオキサン（０．８ｍＬ）及びH_2O（０．２ｍＬ）中のＮ－［２－［（４－ブロモチアゾール－２－イル）アミノ］－２－オキソ－エチル］－１－ｔｅｒｔ－ブチル－ピロール－３－カルボキサミド［実施例７における方法に従って調製した］（５０ｍｇ、１２９．７８μｍｏｌ）、中間体Ｅ（７８．９５ｍｇ、２５９．５５μｍｏｌ）及びK_3PO_4（８２．６４ｍｇ、３８９．３３μｍｏｌ）の溶液に［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（８．４６ｍｇ、１２．９８μｍｏｌ）をN_2下、２５℃で添加した。反応混合物をN_2下、７５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濃縮して茶色の油を得た。油をＤＭＳＯ（２ｍＬ）で溶解し、分取ＨＰＬＣ（ＦＡ）によって精製し、濃縮し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×２）で抽出し、組み合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して黄色の油を得た。油をＥｔＯＡｃ（１ｍＬ）で溶解し、分取ＴＬＣ（ＥＡ、Ｒｆ＝０．３）によって再精製し、濃縮して黄色の油を得た。油をＭｅＯＨ（０．５ｍＬ）で溶解し、H_2O（２０ｍＬ）で希釈し、次いで凍結乾燥させて化合物１２９（２４．６７ｍｇ、５１．１２μｍｏｌ、３９．３９％の収率）を黄色のゴムとして得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４８３．４；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．４１－１２．２３（ｍ，１Ｈ），８．１７－８．１５（ｍ，１Ｈ），７．８７（ｓ，１Ｈ），７．８１（ｄ，Ｊ＝７．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．６１（ｓ，１Ｈ），７．５２－７．５０（ｍ，１Ｈ），７．４０－７．３８（ｍ，１Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ＝７．５ Ｈｚ，１Ｈ），６．９７－６．９５（ｍ，１Ｈ），６．４７－６．４６（ｍ，１Ｈ），４．５６－４．４６（ｍ，２Ｈ），４．２６－４．１９（ｍ，１Ｈ），４．０８（ｄ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，２Ｈ），３．８０－３．７３（ｍ，２Ｈ），３．７２－３．６５（ｍ，２Ｈ），２．０１－１．９

３（ｍ，２Ｈ），１．４９（ｓ，９Ｈ）。

【０５４８】

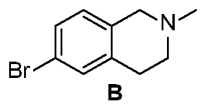
実施例１２８．Ｎ－（２－（（４－（２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－イル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１３０）の調製

【化５４５】



ステップ１：６－ブロモ－２－メチル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン（中間体Ｂ）の調製

【化５４６】

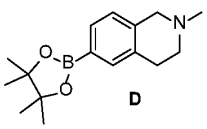


ＨＣＯＯＨ（５ｍＬ）中の６－ブロモ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン（５００ｍｇ、２．３６ｍｍｏｌ）の溶液に３７％ＨＣＨＯ水溶液（１．９１ｇ、２３．５８ｍｍｏｌ）を２５℃で添加した。反応混合物を８０℃で３時間撹拌した。反応混合物にＮａＯＨ（１Ｍ）を添加してｐＨを１０に調整し、次いでＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×２）で抽出し、濃縮して中間体Ｂ（４００ｍｇ、１．６４ｍｍｏｌ、６９．５１％の収率）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ］＋＝２２６．１／２２８．１．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ ７．２６ － ７．２４（ｍ，１Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ ＝ ２．０ Ｈｚ，１Ｈ），６．９０（ｄ，Ｊ ＝ ８．０ Ｈｚ，１Ｈ），３．５２（ｓ，Ｈ），２．９４ － ２．８７（ｍ，２Ｈ），２．６７ － ２．６５（ｍ，２Ｈ），２．４６（ｓ，３Ｈ）。

【０５４９】

ステップ２：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル（３，３－ジメチル－１－オキソ－１－（（４－（３－（ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）ブタン－２－イル）カルバメート（中間体Ｄ）の調製

【化５４７】



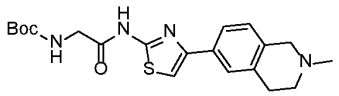
ジオキサン（４ｍＬ）中の中間体Ｂ（４００ｍｇ、１．７７ｍｍｏｌ）、４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラ

ン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（８９８．４５ｍｇ、３．５４ｍｍｏｌ）及びＫＯＡｃ（５２０．８５ｍｇ、５．３１ｍｍｏｌ）の溶液に［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（１１５．３０ｍｇ、１７６．９０μｍｏｌ）をN_2下、２５℃で添加した。反応混合物をN_2下、８０℃で２時間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）に注いだ。混合物をＥＡ（２０ｍＬ×３）で抽出し、濃縮して中間体Ｄ（９００ｍｇ、粗製）を黒茶色の油として得、これを次のステップのために直接使用した。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］＋ ＝ ２７４．２。

【０５５０】

ステップ３：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル（３，３－ジメチル－１－オキソ－１－（（４－（３－（ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）ブタン－２－イル）カルバメート（中間体Ｆ）の調製

【化５４８】



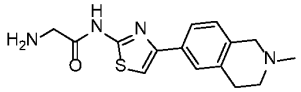
Ｆ

ジオキサン（１．６ｍＬ）及びH_2O（０．４ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２－（（４－ブロモチアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）カルバメート［実施例６における方法に従って調製した］（１４７．６９ｍｇ、４３９．２７μｍｏｌ）、中間体Ｄ（４００ｍｇ、８７８．５５μｍｏｌ）及びK_3PO_4（２７９．７３ｍｇ、１．３２ｍｍｏｌ）の溶液に［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（２８．６３ｍｇ、４３．９３μｍｏｌ）をN_2下、２５℃で添加した。反応混合物をN_2下、８０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）に注ぎ、次いでＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出し、組み合わせた有機層を濃縮して黒茶色の残渣を得た。残渣をＭｅＯＨ（３ｍＬ）で溶解し、逆相ＨＰＬＣ（ＦＡ）によって精製し、濃縮し、次いでＮａＯＨ（１Ｍ）を添加してｐＨを１０に調整し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×２）で抽出し、濃縮して中間体Ｆ（４０ｍｇ、９８．１４μｍｏｌ、２２．３４％の収率）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝ ４０３．２。

【０５５１】

ステップ４：２－アミノ－Ｎ－（４－（２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－イル）チアゾール－２－イル）アセトアミド（中間体Ｇ）の調製

【化５４９】



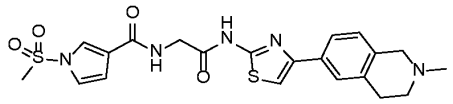
Ｇ

ＨＣｌ／ジオキサン（０．５ｍＬ）中の中間体Ｆ（４０ｍｇ、９９．３８μｍｏｌ）の溶液を２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を濃縮して中間体Ｇ（２０ｍｇ、５４．１８μｍｏｌ、５４．５２％の収率、ＨＣｌ塩）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝ ３０３．０。

【０５５２】

ステップ５：Ｎ－（２－（（４－（２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－イル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１３０）の調製

【化５５０】



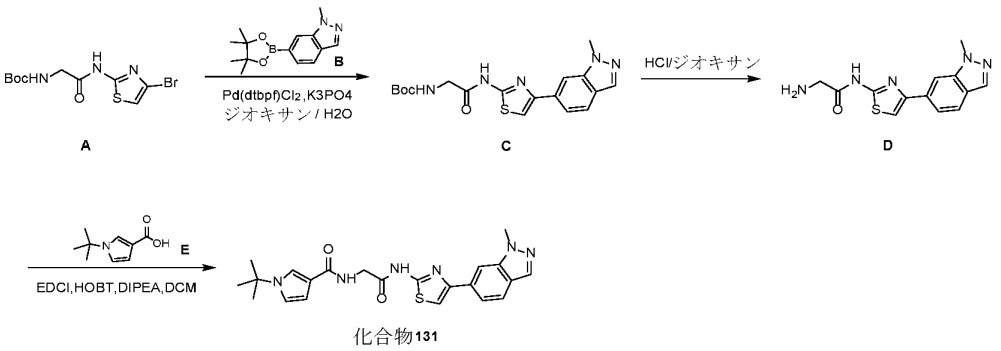
化合物130

ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中の１－メチルスルホニルピロール－３－カルボン酸［実施例４における方法に従って調製した］（１３．４０ｍｇ、７０．８３μｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（３３．６６ｍｇ、８８．５３μｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（２２．８８ｍｇ、１７７．０７μｍｏｌ、３０．８４μＬ）の溶液を２５℃で５分間撹拌し、次いで中間体Ｄ（２０ｍｇ、５９．０２μｍｏｌ、ＨＣｌ塩）を２５℃で添加した。反応混合物を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を水（５ｍＬ）で希釈し、次いでＥｔＯＡｃ（５ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層を濃縮して黄色の液体を得た。液体をＭｅＯＨ（２ｍＬ）で希釈し、次いで逆相ＨＰＬＣ（ＦＡ）によって精製し、凍結乾燥させて化合物１３０（３．５６ｍｇ、７．２６μｍｏｌ、１２．３０％の収率、ＦＡ塩）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４７４．１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １２．５３－１２．２１（ｍ，１Ｈ），８．６７－８．６６（ｍ，１Ｈ），８．２６（ｓ，１Ｈ），７．８４－７．８３（ｍ，１Ｈ），７．６５（ｓ，１Ｈ），７．５３（ｓ，１Ｈ），７．３１－７．３０（ｍ，１Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．７７－６．７６（ｍ，１Ｈ），４．１３（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．５７（ｓ，３Ｈ），３．５０（ｂｒｓ，２Ｈ），２．８６（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．６２（ｂｒｓ，２Ｈ），２．３５（ｓ，３Ｈ）。

【０５５３】

実施例１２９．１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（２－（（４－（１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１３１）の調製

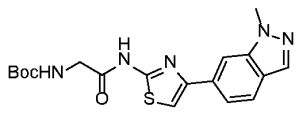
【化５５１】



化合物131

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（２－（（４－（１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）カルバメート（中間体Ｃ）の調製

【化５５２】



C

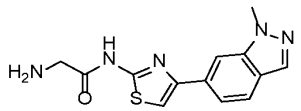
ジオキサン（５ｍＬ）／H_2O（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－［（４－ブロモチアゾール－２－イル）アミノ］－２－オキソ－エチル］カルバメート（実施例６における方法に従って調製した）（３００ｍｇ、８９２．３１μｍｏｌ）、１－メチル－６

－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）インダゾール（３４５．４９ｍｇ、１．３４ｍｍｏｌ）、K_3PO_4（７５７．６３ｍｇ、３．５７ｍｍｏｌ）の混合物に［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（５８．１６ｍｇ、８９．２３μｍｏｌ）を添加し、混合物をN_2下、８５℃で２時間撹拌した。反応混合物を水（１５ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を逆相（０．１％ＦＡ条件）によって精製し、画分を凍結乾燥させて中間体Ｃ（２６６ｍｇ、６７９．６７μｍｏｌ、７６．１７％の収率）を黒茶色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３８８．２。

【０５５４】

ステップ２：２－アミノ－Ｎ－（４－（１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）チアゾール－２－イル）アセトアミド（中間体Ｄ）の調製

【化５５３】



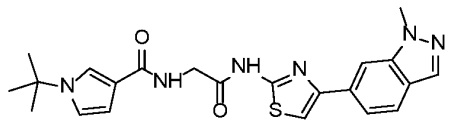
Ｄ

ＨＣｌ／ジオキサン（３ｍＬ）中の中間体Ｃ（２６０ｍｇ、６７１．０５μｍｏｌ）の溶液を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮して中間体Ｄ（２１０ｍｇ、粗製、ＨＣｌ塩）を灰色の固体として得、これをさらなる精製をせずに次のステップに使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２８７．９。

【０５５５】

ステップ３：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（２－（（４－（１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１３１）の調製

【化５５４】



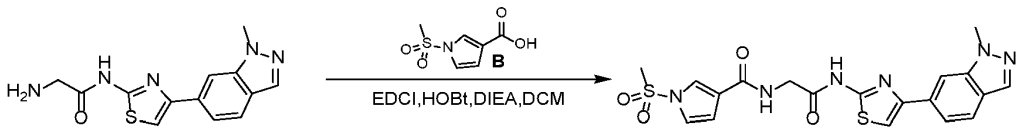
化合物131

ＤＣＭ（４ｍＬ）中の１－ｔｅｒｔ－ブチルピロール－３－カルボン酸［実施例３４における方法に従って調製した］（９２．９５ｍｇ、５５５．９０μｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（２１３．１３ｍｇ、１．１１ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（２３９．４９ｍｇ、１．８５ｍｍｏｌ、３２２．７６μＬ）及びＨＯＢｔ（６０．０９ｍｇ、４４４．７２μｍｏｌ）の混合物に中間体Ｄ（１２０ｍｇ、３７０．６０μｍｏｌ、ＨＣｌ塩）を添加し、反応混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ（移動相：［水（０．１％ＴＦＡ）－アセトニトリル］；Ｂ％：３８％～６８％）によって精製し、画分を凍結乾燥させて化合物１３１（３２．９４ｍｇ、７５．４６μｍｏｌ、２０．３６％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４３７．１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ ８．１０（ｓ，１Ｈ），７．９８（ｍ，１Ｈ），７．７７－７．７１（ｍ，２Ｈ），７．５９－７．５２（ｍ，２Ｈ），６．９７－６．９５（ｍ，１Ｈ），６．５９－６．５７（ｍ，１Ｈ），４．２５（ｓ，２Ｈ），４．０９（ｓ，３Ｈ），１．５７（ｓ，９Ｈ）。

【０５５６】

実施例１３０．Ｎ－（２－（（４－（１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１３２）の調製

【化５５５】



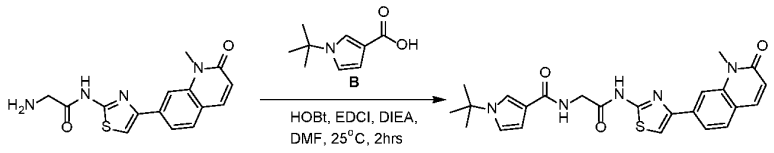
A　　化合物132

ＤＣＭ（２ｍＬ）中の１－メチルスルホニルピロール－３－カルボン酸［実施例４における方法に従って調製した］（３５．０６ｍｇ、１８５．３０μｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（８８．０７ｍｇ、２３１．６２μｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（９９．７９ｍｇ、７７２．０８μｍｏｌ、１３４．４８μＬ）の溶液に２－アミノ－Ｎ－［４－（１－メチルインダゾール－６－イル）チアゾール－２－イル］アセトアミド［実施例１２９における方法に従って調製した］（５０ｍｇ、１５４．４２μｍｏｌ、ＨＣｌ塩）を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ（移動相：［水（０．１％ＴＦＡ）－アセトニトリル］；Ｂ％：２７％～５７％）によって精製した。画分を凍結乾燥させて化合物１３２（３８．９７ｍｇ、８４．９９μｍｏｌ、５５．０４％の収率）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４５８．９；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １２．４３（ｓ，１Ｈ），８．７０－８．６７（ｍ，１Ｈ），８．１１－８．０３（ｍ，２Ｈ），７．８５－７．７８（ｍ，２Ｈ），７．７４－７．６９（ｍ，２Ｈ），７．３２－７．３１（ｍ，１Ｈ），６．７８－６．７７（ｍ，１Ｈ），４．１６－４．０７（ｍ，５Ｈ），３．５７（ｓ，３Ｈ）。

【０５５７】

実施例１３１．１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（２－（（４－（１－メチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロキノリン－７－イル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１３３）の調製

【化５５６】



A　　化合物133

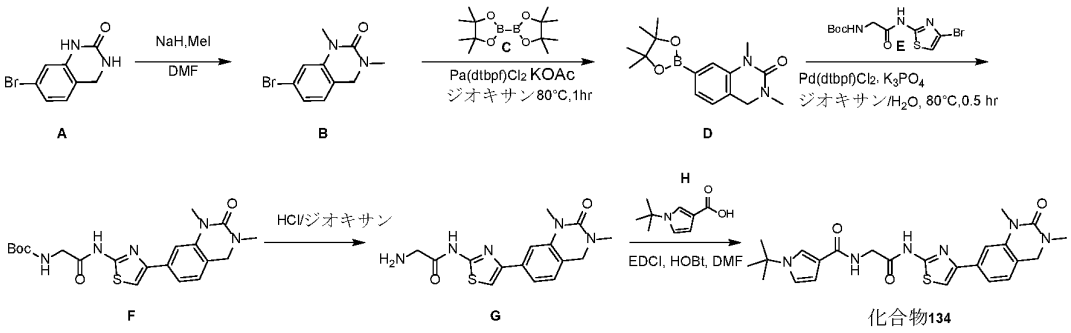
ＤＭＦ（０．６ｍＬ）中の１－ｔｅｒｔ－ブチルピロール－３－カルボン酸［実施例３４における方法に従って調製した］（２８．６０ｍｇ、１７１．０５μｍｏｌ）の溶液にＤＩＥＡ（５５．２６ｍｇ、４２７．５７μｍｏｌ、７４．４７μＬ）、ＥＤＣＩ（４０．９８ｍｇ、２１３．７７μｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（２８．８９ｍｇ、２１３．８１μｍｏｌ）及び２－アミノ－Ｎ－［４－（１－メチル－２－オキソ－７－キノリル）チアゾール－２－イル］アセトアミド（５０ｍｇ、１０１．４８μｍｏｌ、ＨＣｌ塩）（実施例１２における方法に従って調製した）を添加した。混合物を２５℃で１４時間撹拌した。反応混合物をH_2O（５ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層を飽和ブライン（５ｍＬ×３）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を逆相ＨＰＬＣ（塩基性条件）によって精製し、凍結乾燥させて化合物１３３（１１．３０ｍｇ、２４．３８μｍｏｌ、２４．０２％の収率）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４６４．

０；^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ ８．１０ （ｓ， １Ｈ），８．００ （ｓ， １Ｈ），７．９０ （ｄ， Ｊ ＝ ９．２ Ｈｚ， １Ｈ），７．８７－７．７２ （ｍ， ３Ｈ），７．５２ （ｓ， １Ｈ），６．９７ （ｓ， １Ｈ），６．６０ （ｄ， Ｊ ＝ ９．２ Ｈｚ， １Ｈ），６．５０－６．４５ （ｍ， １Ｈ），４．０７ （ｄ， Ｊ ＝ ６．０ Ｈｚ， ２Ｈ），３．６８ （ｓ， ３Ｈ），１．４９ （ｓ， ９Ｈ）。

【０５５８】

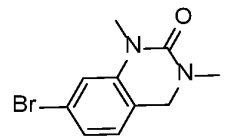
実施例１３２．１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（２－（（４－（１，３－ジメチル－２－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキナゾリン－７－イル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１３４）の調製

【化５５７】



ステップ１：７－ブロモ－１，３－ジメチル－３，４－ジヒドロキナゾリン－２（１Ｈ）－オン（中間体Ｂ）の調製

【化５５８】



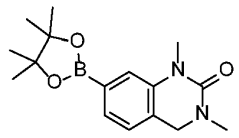
Ｂ

ＤＭＦ（３ｍＬ）中の７－ブロモ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－キナゾリン－２－オン（１８０ｍｇ、７９２．７５μｍｏｌ）の溶液にＮａＨ（９５．１２ｍｇ、２．３８ｍｍｏｌ、６０％の純度）を０℃で添加した。混合物を２５℃で１０分間撹拌した。次いでＭｅＩ（３３７．５７ｍｇ、２．３８ｍｍｏｌ、１４８．０６μＬ）を添加した。混合物を２５℃で０．５時間撹拌した。混合物をＨ$_{2}$Ｏ（１０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～３０％酢酸エチル／石油エーテルグラジエントの溶離液）によって精製し、真空中で濃縮して中間体Ｂ（１５０ｍｇ、５８７．９８μｍｏｌ、７４．１７％の収率）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ＝ ２５７．０；^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ$_{3}$） δ ７．１０－７．０２ （ｍ， １Ｈ），６．９６－６．８２ （ｍ， ２Ｈ），４．２７ （ｄ， Ｊ ＝ １．６ Ｈｚ， ２Ｈ），３．２４ （ｄ， Ｊ ＝ ２．８ Ｈｚ， ３Ｈ），３．０９－２．９２ （ｍ， ３Ｈ）。

【０５５９】

ステップ２：１，３－ジメチル－７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３，４－ジヒドロキナゾリン－２（１Ｈ）－オン（中間体Ｄ）の調製

【化５５９】



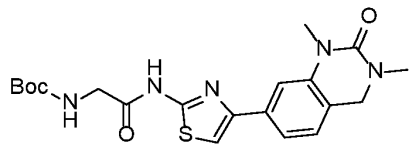
D

ジオキサン（３ｍＬ）中の中間体Ｂ（１３０ｍｇ、５０９．５８μｍｏｌ）、４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（２５８．８０ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（１５０．０３ｍｇ、１．５３ｍｍｏｌ）及び［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（３３．２１ｍｇ、５０．９６μｍｏｌ）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで混合物をN_2雰囲気下、８０℃で１時間撹拌した。混合物を水（３ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（５ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～３５％酢酸エチル／石油エーテルグラジエントの溶離液）によって精製し、真空中で濃縮して中間体Ｄ（１４０ｍｇ、４６３．３１μｍｏｌ、９０．９２％の収率）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝ ３０３．２。

【０５６０】

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル（２－（（４－（１，３－ジメチル－２－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキナゾリン－７－イル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）カルバメート（中間体Ｆ）の調製

【化５６０】



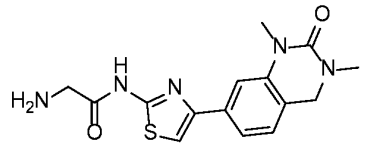
F

ジオキサン（３ｍＬ）及びH_2O（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－［（４－ブロモチアゾール－２－イル）アミノ］－２－オキソ－エチル］カルバメート［実施例６における方法に従って調製した］（１００ｍｇ、２９７．４４μｍｏｌ）、中間体Ｄ（１３４．８２ｍｇ、４４６．１６μｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（１９．３９ｍｇ、２９．７４μｍｏｌ）、K_3PO_4（１８９．４１ｍｇ、８９２．３２μｍｏｌ）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで混合物をN_2雰囲気下、８０℃で０．５時間撹拌した。反応混合物をH_2O（１０ｍＬ）に注ぎ、（１５ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（５ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～３０％酢酸エチル／石油エーテルグラジエントの溶離液）によって精製し、真空中で濃縮して中間体Ｆ（５０ｍｇ、１１５．８７μｍｏｌ、３８．９６％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝ ４３２．１。

【０５６１】

ステップ４：２－アミノ－Ｎ－（４－（１，３－ジメチル－２－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキナゾリン－７－イル）チアゾール－２－イル）アセトアミド（中間体Ｇ）の調製

【化５６１】



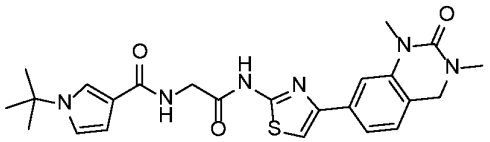
G

ＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、１ｍＬ）中の中間体Ｆ（５０ｍｇ、１１５．８７μｍｏｌ）の溶液を２５℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）で洗浄し、濾過し、真空中で乾燥させて中間体Ｇ（４０ｍｇ、１０８．７４μｍｏｌ、９３．８４％の収率、ＨＣｌ塩）を淡黄色の固体として得、これを、精製をせずに次のステップのために使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３３２．１。

【０５６２】

ステップ５：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（２－（（４－（１，３－ジメチル－２－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキナゾリン－７－イル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１３４）の調製

【化５６２】



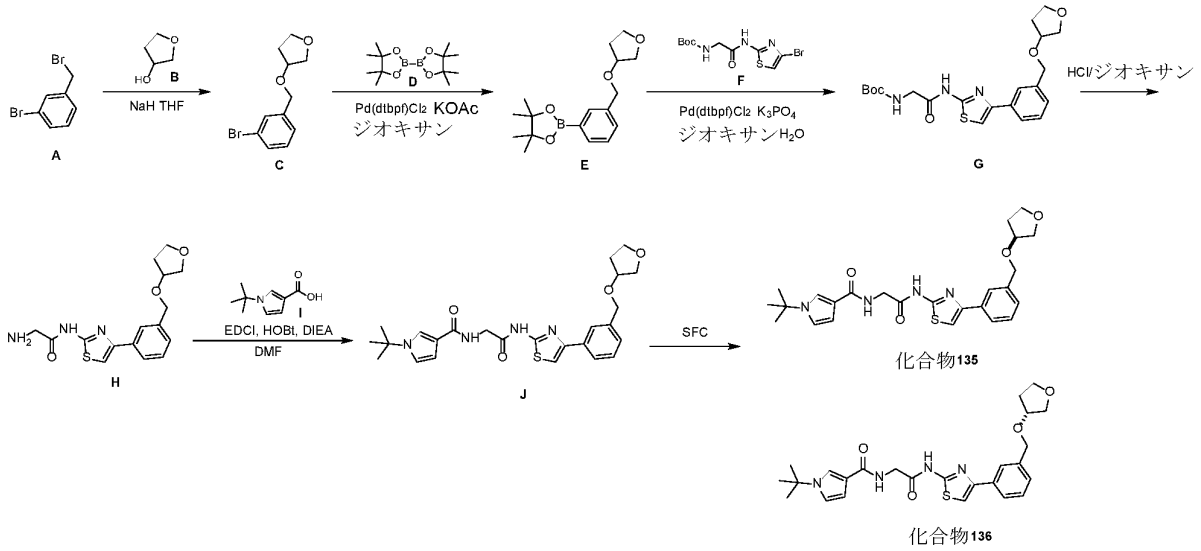
化合物134

ＤＭＦ（３ｍＬ）中の中間体Ｇ（４０ｍｇ、１０８．７４μｍｏｌ、ＨＣｌ塩）及び１－ｔｅｒｔ－ブチルピロール－３－カルボン酸［実施例３４における方法に従って調製した］（２１．８２ｍｇ、１３０．４９μｍｏｌ）の溶液にＥＤＣＩ（３１．２７ｍｇ、１６３．１１μｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（２２．０４ｍｇ、１６３．１１μｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（７０．２７ｍｇ、５４３．７０μｍｏｌ、９４．７０μＬ）を添加した。混合物を２５℃で１時間撹拌した。反応混合物をH_2O（３０ｍＬ）に注ぎ、撹拌し、混合物を濾過した。固体を分取ＨＰＬＣ（移動相：［水（０．２２５％ＦＡ）－アセトニトリル］；Ｂ％：３２％～６２％）によって精製し、凍結乾燥させて化合物１３４（２５．１９ｍｇ、５２．４２μｍｏｌ、４８．２０％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４８１．２；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．５９－１２．１３（ｍ，１Ｈ），８．１８－８．１６（ｍ，１Ｈ），７．６７（ｓ，１Ｈ），７．５５－７．４９（ｍ，２Ｈ），７．４２（ｄ，Ｊ＝１．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝７．８ Ｈｚ，１Ｈ），６．９８－６．９７（ｍ，１Ｈ），６．４８－６．４７（ｍ，１Ｈ），４．３９（ｓ，２Ｈ），４．０８（ｄ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，２Ｈ），３．２６（ｓ，３Ｈ），２．９１（ｓ，３Ｈ），１．４９（ｓ，９Ｈ）。

【０５６３】

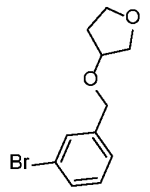
実施例１３３．（Ｓ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（２－オキソ－２－（（４－（３－（（（テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）メチル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）エチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１３５）及び（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（２－オキソ－２－（（４－（３－（（（テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）メチル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）エチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１３６）の調製

【化５６３】



ステップ１：３－（（３－ブロモベンジル）オキシ）テトラヒドロフラン（中間体Ｃ）の調製

【化５６４】

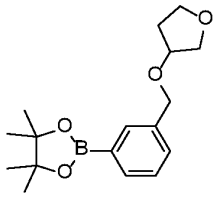


無水ＴＨＦ（１５ｍＬ）中のテトラヒドロフラン－３－オール（２ｇ、２２．７０ｍｍｏｌ、１．８３ｍＬ）の溶液にＮａＨ（１．８２ｇ、４５．４０ｍｍｏｌ、６０％の純度）を０℃で添加し、０．５時間撹拌した後、無水ＴＨＦ（５ｍＬ）中の１－ブロモ－３－（ブロモメチル）ベンゼン（５．６７ｇ、２２．７０ｍｍｏｌ）の溶液を０℃で滴下して添加した。反応混合物を２５℃に温め、３時間撹拌した。反応混合物を撹拌しながら飽和NH_4Cl（８０ｍＬ）に注ぎ、次いでＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×３）で抽出し、組み合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して黄色の油を得た。油をＤＣＭ（５ｍＬ）で溶解し、次いでフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～４０％酢酸エチル／石油エーテルグラジエントの溶離液）によって精製し、濃縮して中間体Ｃ（５．００ｇ、１７．５０ｍｍｏｌ、７７．１０％の収率）を淡黄色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ７．５１（ｓ，１Ｈ），７．４７－７．４６（ｍ，１Ｈ），７．３５－７．２８（ｍ，２Ｈ），４．５１－４．４２（ｍ，２Ｈ），４．２２－４．１７（ｍ，１Ｈ），３．７９－３．７３（ｍ，１Ｈ），３．７３－３．７０（ｍ，１Ｈ），３．７０－３．６４（ｍ，２Ｈ），１．９８－１．９１（ｍ，２Ｈ）。

【０５６４】

ステップ２：４，４，５，５－テトラメチル－２－（３－（（（テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）メチル）フェニル）－１，３，２－ジオキサボロラン（中間体Ｅ）の調製

【化５６５】



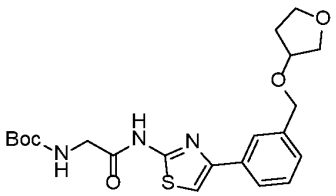
E

ジオキサン（３ｍＬ）中の中間体Ｃ（２．５ｇ、９．７２ｍｍｏｌ）、４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（２．９６ｇ、１１．６７ｍｍｏｌ）及びＫＯＡｃ（２．８６ｇ、２９．１７ｍｍｏｌ）の溶液に［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（６３３．６９ｍｇ、９７２．２９μｍｏｌ）をN_2下、２５℃で添加した。反応混合物をN_2下、８０℃で３時間撹拌した。反応混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ）で抽出し、組み合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して中間体Ｅ（４ｇ、粗製）を茶色の油として得、これをさらなる精製をせずに次のステップに使用した。

【０５６５】

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル（２－オキソ－２－（（４－（３－（（（テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）メチル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）エチル）カルバメート（中間体Ｇ）の調製

【化５６６】



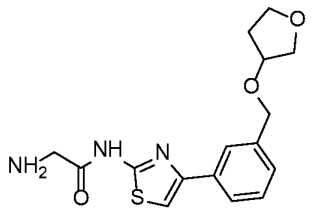
G

ジオキサン（８ｍＬ）及びH_2O（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－［（４－ブロモチアゾール－２－イル）アミノ］－２－オキソ－エチル］カルバメート［実施例６における方法に従って調製した］（８００ｍｇ、２．３８ｍｍｏｌ）、中間体Ｅ（８６８．５８ｍｇ、２．８６ｍｍｏｌ）及びK_3PO_4（１．５２ｇ、７．１４ｍｍｏｌ）の溶液に［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（１５５．０８ｍｇ、２３７．９５μｍｏｌ）をN_2下、２５℃で添加した。反応混合物を８０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ×３）で抽出し、組み合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して茶色の油を得た。油をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～７０％酢酸エチル／石油エーテルグラジエントの溶離液）によって精製し、濃縮して中間体Ｇ（６００ｍｇ、１．３７ｍｍｏｌ、５７．５４％の収率）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４３４．２；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．２９（ｓ，１Ｈ），７．８７（ｓ，１Ｈ），７．８０（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｓ，１Ｈ），７．４０－７．３８（ｍ，１Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．１６－７．１４（ｍ，１Ｈ），４．５４－４．４７（ｍ，２Ｈ），４．２５－４．２０（ｍ，１Ｈ），３．９３（ｓ，１Ｈ），３．８８－３．８２（ｍ，２Ｈ），３．８０－３．７３（ｍ，２Ｈ），３．７２－３．６４（ｍ，２Ｈ），１．９７－１．９４（ｍ，１Ｈ），１．４０（ｓ，９Ｈ）。

【０５６６】

ステップ４：２－アミノ－Ｎ－（４－（３－（（（テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）メチル）フェニル）チアゾール－２－イル）アセトアミド（中間体Ｈ）の調製

【化５６７】



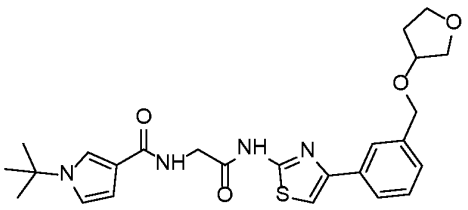
Ｈ

ジオキサン（３ｍＬ）中の中間体Ｇ（６００ｍｇ、１．３８ｍｍｏｌ）の溶液にＨＣｌ／ジオキサン（３ｍＬ）を添加し、溶液を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、固体を真空中で乾燥させて中間体Ｈ（４２０ｍｇ、１．０６ｍｍｏｌ、７６．３６％の収率、ＨＣｌ塩）を黄色の固体として得、これをさらなる精製をせずに次のステップに使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３３４．３；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，D_2O）δ ７．７７－７．７２（ｍ，２Ｈ），７．４７－７．４１（ｍ，２Ｈ），７．３８－７．３３（ｍ，１Ｈ），４．５５－４．５４（ｍ，１Ｈ），４．５６（ｓ，１Ｈ），４．３９－４．３４（ｍ，１Ｈ），４．０９（ｓ，２Ｈ），３．９２－３．８６（ｍ，２Ｈ），３．８６－３．７７（ｍ，１Ｈ），３．７４－３．６８（ｍ，１Ｈ），２．１２－２．０１（ｍ，２Ｈ）。

【０５６７】

ステップ５：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（２－オキソ－２－（（４－（３－（（（テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）メチル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）エチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（中間体Ｊ）の調製

【化５６８】



Ｊ

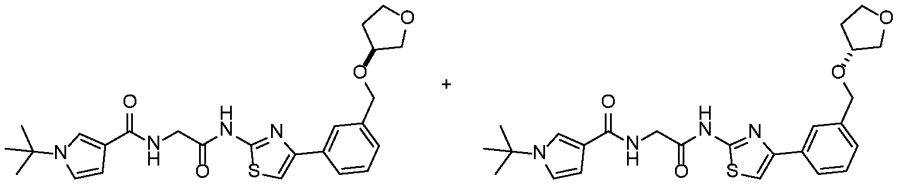
ＤＭＦ（４ｍＬ）中の１－ｔｅｒｔ－ブチルピロール－３－カルボン酸［実施例３４における方法に従って調製した］（１８９．８７ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（３２６．５３ｍｇ、１．７０ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（２３０．１６ｍｇ、１．７０ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（４４０．２８ｍｇ、３．４１ｍｍｏｌ、５９３．３８μＬ）の溶液を２５℃で５分間撹拌し、次いで中間体Ｈ（４２０ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ、ＨＣｌ塩）を２５℃で添加した。反応混合物を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を水（５ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５ｍＬ×３）で抽出し、次いで濃縮して茶色の油を得た。油をＤＣＭ（３ｍＬ）で希釈し、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～８０％酢酸エチル／石油エーテルグラジエントの溶離液）によって精製し、濃縮して中間体Ｊ（２５０ｍｇ、５１３．１６μｍｏｌ、４５．１９％の収率）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４８３．３；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ ７．９０（ｓ，１Ｈ），７．８１（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．５８－７．５７（ｍ，１Ｈ），７．４１－７．３５（ｍ，２Ｈ），７．３１－７．２７（ｍ，１Ｈ），６．９７－６．９３（ｍ，１Ｈ），６．５７－６．５６（ｍ，１Ｈ），４．６１－４．５２（ｍ，２Ｈ），４．２９

－４．２８（ｍ，１Ｈ），４．２３（ｓ，２Ｈ），３．９５－３．８６（ｍ，２Ｈ），３．８５－３．７５（ｍ，２Ｈ），２．１１－２．０１（ｍ，２Ｈ），１．５７（ｓ，９Ｈ）；４９．８９４％。

【０５６８】

ステップ６：（Ｓ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（２－オキソ－２－（（４－（３－（（（テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）メチル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）エチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１３５）及び（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（２－オキソ－２－（（４－（３－（（（テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）メチル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）エチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１３６）の調製

【化５６９】



化合物135　　化合物136

中間体Ｊ（２５０ｍｇ、５１８．０３μｍｏｌ）をキラルＳＦＣによって分離して化合物１３５（６４．８６ｍｇ、１２８．９６μｍｏｌ、２４．８９％の収率）をオフホワイト色の固体として得、化合物１３６（５８．５７ｍｇ、１１５．２５μｍｏｌ、２２．２５％の収率）をオフホワイト色の固体として得た。

【０５６９】

化合物１３５：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４８３．２；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ７．９０（ｓ，１Ｈ），７．８１（ｄ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．５８－７．５７（ｍ，１Ｈ），７．４１－７．３５（ｍ，２Ｈ），７．３１－７．２６（ｍ，１Ｈ），６．９５－６．９４（ｍ，１Ｈ），６．５９－６．５５（ｍ，１Ｈ），４．６０－４．５３（ｍ，２Ｈ），４．２９－４．２８（ｍ，１Ｈ），４．２３（ｓ，２Ｈ），３．９５－３．８５（ｍ，２Ｈ），３．８４－３．７６（ｍ，２Ｈ），２．１１－２．０１（ｍ，２Ｈ），１．５７（ｓ，９Ｈ）；ｅｅ％＝１００％。

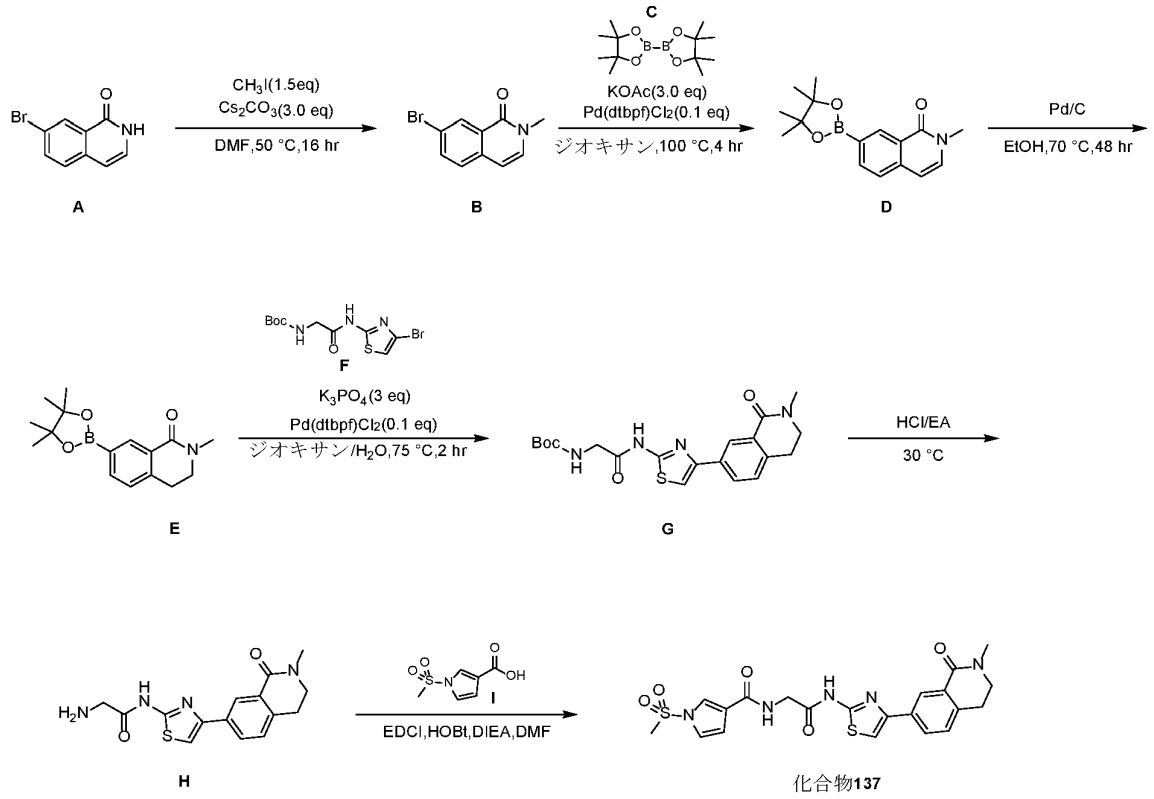
【０５７０】

化合物１３６：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４８３．１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ７．８９（ｓ，１Ｈ），７．８１（ｄ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．５８－７．５７（ｍ，１Ｈ），７．４０－７．３３（ｍ，２Ｈ），７．３１－７．２６（ｍ，１Ｈ），６．９５－６．９４（ｍ，１Ｈ），６．５７－６．５５（ｍ，１Ｈ），４．６０－４．５２（ｍ，２Ｈ），４．２９－４．２８（ｍ，１Ｈ），４．２３（ｓ，２Ｈ），３．９４－３．８５（ｍ，２Ｈ），３．８４－３．７５（ｍ，２Ｈ），２．１１－２．００（ｍ，２Ｈ），１．５６（ｓ，９Ｈ）；ｅｅ％＝９６．２９％。

【０５７１】

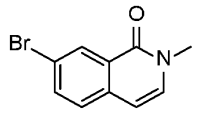
実施例１３４．Ｎ－（２－（（４－（２－メチル－１－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１３７）の調製

【化５７０】



ステップ１：７－ブロモ－２－メチルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン（中間体Ｂ）の調製

【化５７１】



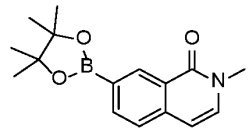
Ｂ

ＤＭＦ（２５ｍＬ）中の７－ブロモイソキノリン－１（２Ｈ）－オン（１ｇ、４．４６ｍｍｏｌ）の混合物にCs_2CO_3（２．１８ｇ、６．６９ｍｍｏｌ）及びＭｅＩ（９５０．２６ｍｇ、６．６９ｍｍｏｌ、４１６．７８μＬ）をN_2下、３０℃で一度に添加した。反応混合物を５０℃で１６時間撹拌した。混合物を水（１５０ｍＬ）に注いだ。水相をＥｔＯＡｃ（７５ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機相をブライン（５０ｍＬ×２）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して中間体Ｂ（１．０５ｇ、４．２４ｍｍｏｌ、９４．９７％の収率）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２４０．０；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ８．５８（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．７３－７．７０（ｍ，１Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），６．４６（ｄ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），３．６１（ｓ，３Ｈ）。

【０５７２】

ステップ２：２－メチル－７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン（中間体Ｄ）の調製

【化５７２】



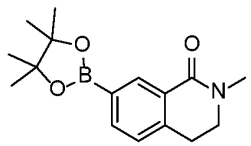
D

ジオキサン（２５ｍＬ）中の中間体Ｂ（１．０５ｇ、４．４１ｍｍｏｌ）及び４，４，４’，４’，５，５，５’，５’－オクタメチル－２，２’－ビ（１，３，２－ジオキサボロラン）（１．３４ｇ、５．２９ｍｍｏｌ）の混合物にＫＯＡｃ（１．３０ｇ、１３．２３ｍｍｏｌ）及び［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（２８７．４４ｍｇ、４４１．０３μｍｏｌ）をN_2下、３０℃で添加した。反応混合物を１００℃に加熱し、N_2下、１００℃で４時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝３／１から１／１）によって精製して中間体Ｄ（２ｇ、粗製）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２８６．１；^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ８．９１（ｂｒｓ，１Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４９－７．４７（ｍ，１Ｈ），７．１０－７．０９（ｍ，１Ｈ），６．４８－６．４６（ｍ，１Ｈ），３．６１（ｓ，３Ｈ），１．６０（ｓ，１２Ｈ）。

【０５７３】

ステップ３：２－メチル－７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－１（２Ｈ）－オン（中間体Ｅ）の調製

【化５７３】



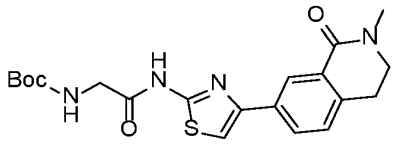
E

ＥｔＯＨ（２００ｍＬ）中の中間体Ｄ（１ｇ、２．４６ｍｍｏｌ）の溶液にＰｄ／Ｃ（２５０ｍｇ、１０％の純度）を３０℃で添加した。反応混合物を５０℃に加熱し、H_2（１５ｐｓｉ）下、５０℃で１５時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して中間体Ｅ（９００ｍｇ、粗製）を黄色の油として得、これを次のステップのために直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２８８．１；^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ８．５３（ｓ，１Ｈ），７．８４－７．８２（ｍ，１Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），３．５７－３．５４（ｍ，２Ｈ），３．１６（ｓ，３Ｈ），３．０２－３．００（ｍ，２Ｈ），１．３４（ｓ，１２Ｈ）。

【０５７４】

ステップ４：ｔｅｒｔ－ブチル（２－（（４－（２－メチル－１－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）カルバメート（中間体Ｇ）の調製

【化５７４】



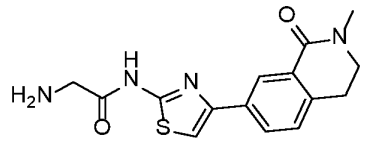
G

ジオキサン（３ｍＬ）及びH_2O（０．７５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－［（４－ブロモチアゾール－２－イル）アミノ］－２－オキソ－エチル］カルバメート［実施例６における方法に従って調製した］（１００ｍｇ、２９７．４４μｍｏｌ）及び２－メチル－７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－１（２Ｈ）－オン［実施例７における方法に従って調製した］（２１１．０８ｍｇ、５９４．８８μｍｏｌ）の混合物に［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（１９．３９ｍｇ、２９．７４μｍｏｌ）及びK_3PO_4（１８９．４１ｍｇ、８９２．３２μｍｏｌ）をN_2下、３０℃で添加した。反応混合物を７５℃に加熱し、N_2下、７５℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を逆相カラム（ＦＡ条件）によって精製し、凍結乾燥させて中間体Ｇ（１４０ｍｇ、２６５．３５μｍｏｌ、８９．２１％の収率）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４１７．１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．３４（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．４５（ｓ，１Ｈ），７．９７（ｄ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．６５（ｓ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．１４（ｂｒ ｓ，１Ｈ），３．８６（ｄ，Ｊ＝５．６ Ｈｚ，２Ｈ），３．５８－３．５５（ｍ，２Ｈ），３．０４（ｓ，３Ｈ），３．０２－２．９８（ｍ，２Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ）。

【０５７５】

ステップ５：２－アミノ－Ｎ－（４－（２－メチル－１－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）チアゾール－２－イル）アセトアミド（中間体Ｈ）の調製

【化５７５】



H

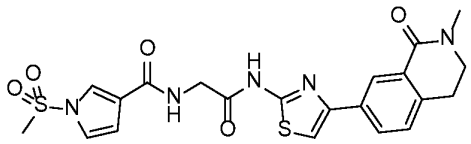
ＥｔＯＡｃ（２ｍＬ）中の中間体Ｇ（１４０ｍｇ、３３６．１４μｍｏｌ）の混合物にＨＣｌ／ＥｔＯＡｃ（４Ｍ、２ｍＬ）を３０℃で添加した。反応混合物を３０℃で１時間撹拌し、次いで濾過した。固体を真空中で乾燥させて中間体Ｈ（８０ｍｇ、２１８．０１μｍｏｌ、６４．８６％の収率、ＨＣｌ塩）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３１７．１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．７８（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．４６（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．３１（ｂｒ ｓ，２Ｈ），７．９９－７．９７（ｍ，１Ｈ），７．７６（ｓ，１Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），３．９３－３．９０（ｍ，２Ｈ），３．５９－３．５６（ｍ，２Ｈ），３．０５（ｓ，３Ｈ），３．０２－２．９９（ｍ，２Ｈ）。

【０５７６】

ステップ６：Ｎ－（２－（（４－（２－メチル－１－オキソ－１，２，３，４－テトラ

ヒドロイソキノリン－７－イル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１３７）の調製

【化５７６】



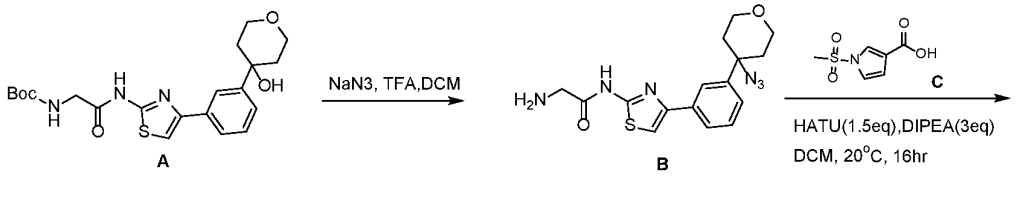
化合物137

ＤＭＦ（１ｍＬ）中の中間体Ｈ（５０ｍｇ、１５８．０４μｍｏｌ、ＨＣｌ塩）及び１－メチルスルホニルピロール－３－カルボン酸［実施例４における方法に従って調製した］（２９．９０ｍｇ、１５８．０４μｍｏｌ）の混合物にＥＤＣＩ（４５．４４ｍｇ、２３７．０６μｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（３２．０３ｍｇ、２３７．０６μｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（６１．２７ｍｇ、４７４．１２μｍｏｌ、８２．５８μＬ）を３０℃で添加した。反応混合物を３０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を逆相カラム（ＦＡ条件）によって精製し、凍結乾燥させて化合物１３７（１３．１１ｍｇ、２６．８９μｍｏｌ、１７．０１％の収率）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４８８．０；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １２．４４（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．６８－８．６５（ｍ，１Ｈ），８．４６（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．９８－７．９５（ｍ，１Ｈ），７．８４－７．８３（ｍ，１Ｈ），７．６６（ｓ，１Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．３２－７．３０（ｍ，１Ｈ），４．１４（ｄ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，２Ｈ），３．５８－３．５３（ｍ，５Ｈ），３．０４（ｓ，３Ｈ），３．０１－２．９８（ｍ，２Ｈ）。

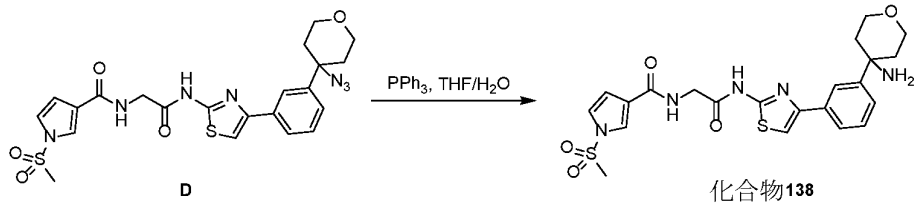
【０５７７】

実施例１３５．Ｎ－（２－（（４－（３－（４－アミノテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１３８）の調製

【化５７７】



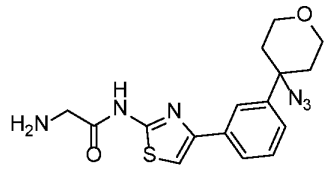
A　B



D　化合物138

ステップ１：２－アミノ－Ｎ－（４－（３－（４－アジドテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アセトアミド（中間体Ｂ）の調製

【化５７８】



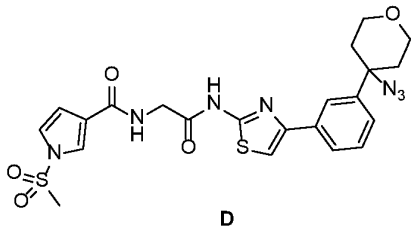
B

ＤＣＭ（４ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－［［４－［３－（４－ヒドロキシテトラヒドロピラン－４－イル）フェニル］チアゾール－２－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］カルバメート［実施例１３８における方法に従って調製した］（３０ｍｇ、６９．２０μｍｏｌ）の溶液にNaN_3（９．００ｍｇ、１３８．４０μｍｏｌ）を０℃で添加した。次いでＴＦＡ（１．５４ｇ、１３．５１ｍｍｏｌ、１ｍＬ）を０℃で滴下して添加した。混合物を２０℃で１６時間撹拌した。水（５ｍＬ）及び飽和NH_4OH溶液（１０ｍＬ）を添加した。得られた混合物を濾過し、濾過ケーキを水（１ｍＬ）で洗浄し、真空中で乾燥させて中間体Ｂ（２２ｍｇ、粗製）を黄色の固体として得、これをさらなる精製をせずに次のステップにおいて使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３５９．０。

【０５７８】

ステップ２：Ｎ－（２－（（４－（３－（４－アジドテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（中間体Ｄ）の調製

【化５７９】



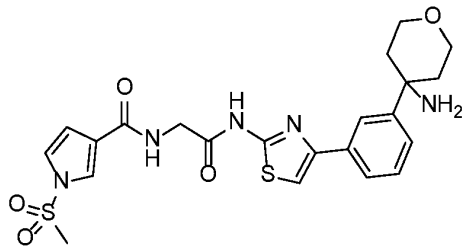
D

ＤＣＭ（３ｍＬ）中の１－メチルスルホニルピロール－３－カルボン酸［実施例４における方法に従って調製した］（１０．５７ｍｇ、５５．８７μｍｏｌ）の溶液にＤＩＰＥＡ（２１．６６ｍｇ、１６７．６２μｍｏｌ、２９．２０μＬ）及びＨＡＴＵ（２５．４９ｍｇ、６７．０５μｍｏｌ）を添加した。反応混合物を２０℃で１０分間撹拌した。中間体Ｂ（２０．０３ｍｇ、５５．８７μｍｏｌ）を添加し、混合物を２０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を水（１０ｍＬ）に注ぎ、得られた混合物をＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機相を水（１０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して中間体Ｄ（２３ｍｇ、粗製）を黄色の油として得た。粗生成物をさらなる精製をせずに次のステップにおいて使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５３０．１。

【０５７９】

ステップ３：Ｎ－（２－（（４－（３－（４－アミノテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１３８）の調製

【化５８０】



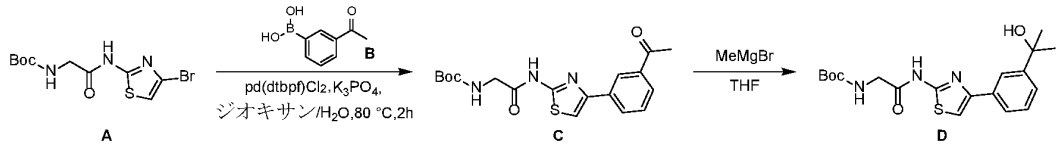
化合物**138**

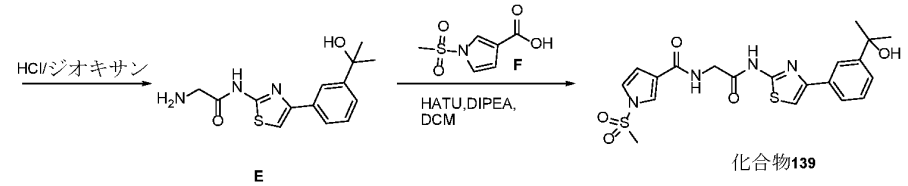
ＴＨＦ（２ｍＬ）及びH_2O（０．２ｍＬ）中の中間体Ｄ（２０ｍｇ、３７．７６μｍｏｌ）の溶液にPPh_3（１９．８１ｍｇ、７５．５３μｍｏｌ）を添加した。反応混合物を２０℃で１６時間撹拌した。次いで反応混合物を５０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を乾燥するまで濃縮して残渣を得た。残渣をＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、０．５ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）に添加してＨＣｌ塩を形成した。混合物を濾過し、濾過ケーキをＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）で洗浄して粗生成物（１０ｍｇ、黄色の油）を得た。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（移動相：［水（０．１％ＴＦＡ）－アセトニトリル］；Ｂ％：１５％～４５％）によって精製し、凍結乾燥させて標記化合物（４．４５ｍｇ、７．２１μｍｏｌ、１９．０８％の収率、ＴＦＡ塩）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５０４．１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ ８．１８（ｓ，１Ｈ），８．０６－７．９６（ｍ，１Ｈ），７．８７－７．８５（ｍ，１Ｈ），７．６２－７．５６（ｍ，２Ｈ），７．５３（ｓ，１Ｈ），７．３０（ｄｄ，Ｊ＝３．２ Ｈｚ，１．６ Ｈｚ，１Ｈ），６．８３（ｄｄ，Ｊ＝３．２ Ｈｚ，１．６ Ｈｚ，１Ｈ），４．２８（ｓ，２Ｈ），３．９８－３．９６（ｍ，２Ｈ），３．６４－３．５３（ｍ，２Ｈ），３．４０（ｓ，３Ｈ），２．６７－２．６５（ｍ，２Ｈ），２．１９－２．１７（ｍ，２Ｈ）。

【０５８０】

実施例１３６．Ｎ－（２－（（４－（３－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１３９）の調製

【化５８１】

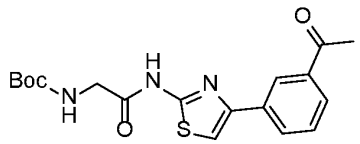




化合物**139**

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（２－（（４－（３－アセチルフェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）カルバメート（中間体Ｃ）の調製

【化５８２】



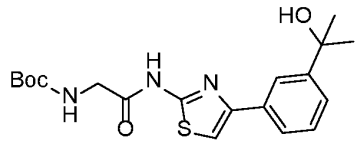
C

ジオキサン（３ｍＬ）及びH_2O（０．５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－［（４－ブロモチアゾール－２－イル）アミノ］－２－オキソ－エチル］カルバメート［実施例６における方法に従って調製した］（３００ｍｇ、８９２．３１μｍｏｌ）、（３－アセチルフェニル）ボロン酸（４３８．９３ｍｇ、２．６８ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（１１６．３１ｍｇ、１７８．４６μｍｏｌ）の混合物にK_3PO_4（５６８．２２ｍｇ、２．６８ｍｍｏｌ）をN_2下で添加した。次いで得られた混合物を８０℃で２時間撹拌した。ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）及び水（１０ｍＬ）を添加した。混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で抽出した。有機層を真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、ＰＥ／ＥＡ＝５／１～２／１）によって精製し、真空中で濃縮して中間体Ｃ（２８０ｍｇ、７３８．３３μｍｏｌ、８２．７４％の収率）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３７６．２。

【０５８１】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル（２－（（４－（３－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）カルバメート（中間体Ｄ）の調製

【化５８３】



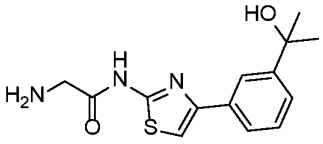
D

ＴＨＦ（１．５ｍＬ）中の中間体Ｃ（１２０ｍｇ、３１９．６２μｍｏｌ）の溶液にＭｅＭｇＢｒ（３Ｍ、６３９．２５μＬ）をN_2下、０℃で添加した。混合物を３０℃で２時間撹拌した。反応混合物をNH_4Cl溶液（５０ｍＬ）の添加によって０℃でクエンチし、次いでＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して中間体Ｄ（１２０ｍｇ、粗製）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３９２．２。

【０５８２】

ステップ３：２－アミノ－Ｎ－（４－（３－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アセトアミド（中間体Ｅ）の調製

【化５８４】



E

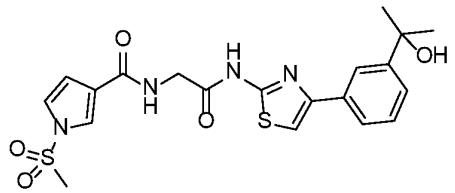
中間体Ｄ（５０ｍｇ、１２７．７２μｍｏｌ）をＨＣｌ／ジオキサン（１ｍＬ）に溶解した。混合物を３０℃で１時間撹拌した。反応混合物を乾燥するまで蒸発させた。残渣を分取ＨＰＬＣ（ＦＡ条件）によって精製し、凍結乾燥させて中間体Ｅ（４０ｍｇ、１１５

．００μｍｏｌ、９０．０４％の収率、ＦＡ塩）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋＝２９２．１。

【０５８３】

ステップ４：Ｎ－（２－（（４－（３－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１３９）の調製

【化５８５】



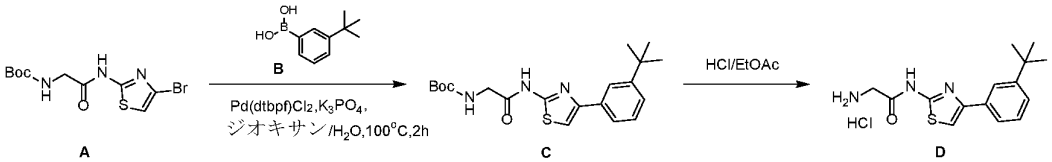
化合物139

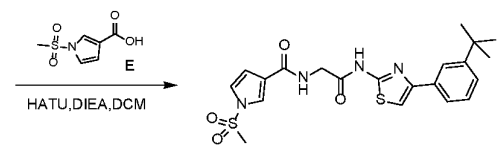
ＤＣＭ（１ｍＬ）中の１－メチルスルホニルピロール－３－カルボン酸［実施例４における方法に従って調製した］（２２．４３ｍｇ、１１８．５６μｍｏｌ）の混合物にＨＡＴＵ（６７．６２ｍｇ、１７７．８３μｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（６１．２９ｍｇ、４７４．２２μｍｏｌ、８２．６０μＬ）を添加した。混合物を３０℃で１５分間撹拌し、次いで中間体Ｅ（４０ｍｇ、１１８．５６μｍｏｌ、ＦＡ塩）を添加し、３０℃で１時間撹拌した。反応混合物を水（３０．０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（３０．０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機物を水及びブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾過物を乾燥するまで蒸発させた。残渣を分取ＴＬＣ（SiO_2、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１）によって精製して化合物１３９（５３．８３ｍｇ、１１５．２１μｍｏｌ、９７．１８％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋＝４６３．１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール）δ ８．０６－８．０５（ｍ，１Ｈ），７．８４－７．８３（ｍ，１Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．４５－７．４３（ｍ，１Ｈ），７．３７－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．２８－７．２７（ｍ，１Ｈ），６．８１－６．８０（ｍ，１Ｈ），４．２５（ｓ，２Ｈ），３．３８（ｓ，３Ｈ），１．５６（ｓ，６Ｈ）。

【０５８４】

実施例１３７．Ｎ－（２－（（４－（３－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１４０）の調製

【化５８６】

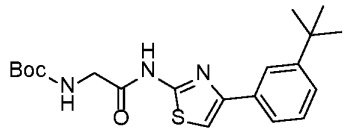




化合物140

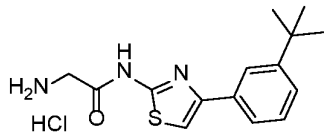
ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチルメチル（２－オキソ－２－（（４－（３－（ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）エチル）カルバメート（中間体Ｃ

）の調製
【化５８７】



C

ジオキサン（２ｍＬ）及び水（０．５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－［（４－ブロモチアゾール－２－イル）アミノ］－２－オキソ－エチル］カルバメート［実施例６における方法に従って調製した］（２００ｍｇ、５９４．８８μｍｏｌ）、（３－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）ボロン酸（３１７．７３ｍｇ、１．７８ｍｍｏｌ）及び［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（３８．７７ｍｇ、５９．４９μｍｏｌ）の溶液にK_3PO_4（３７８．８２ｍｇ、１．７８ｍｍｏｌ）をN_2下で添加し、混合物を１００℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝５／１）によって精製し、減圧下で濃縮して中間体Ｃ（１５０ｍｇ、３６４．６９μｍｏｌ、６１．３１％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３９０．１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．２５（ｓ，１Ｈ），７．９３（ｓ，１Ｈ），７．６９－７．６２（ｍ，２Ｈ），７．３７－７．３４（ｍ，２Ｈ），７．１５－７．１２（ｍ，１Ｈ），３．８６（ｄ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，２Ｈ），１．４０（ｓ，９Ｈ），１．３２（ｓ，９Ｈ）。
【０５８５】
ステップ２：２－アミノ－Ｎ－（４－（３－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）チアゾール－２－イル）アセトアミド（中間体Ｄ）の調製
【化５８８】



D

ＥｔＯＡｃ（２ｍＬ）中の中間体Ｃ（１５０ｍｇ、３８５．１０μｍｏｌ）の溶液に４ＭのＨＣｌ／ＥｔＯＡｃ（２ｍＬ）を添加し、混合物を３０℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をＥｔＯＡｃ（５．０ｍＬ）及びＭＴＢＥ（５．０ｍＬ）で粉砕し、濾過し、真空中で乾燥させて中間体Ｄ（２００ｍｇ、粗製、ＨＣｌ塩）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２９０．２；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．７１（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．４３（ｂｒ ｓ，３Ｈ），７．９３（ｓ，１Ｈ），７．７１－７．６７（ｍ，２Ｈ），７．３９－７．３４（ｍ，２Ｈ），３．９３－３．８８（ｍ，２Ｈ），１．３２（ｓ，９Ｈ）。
【０５８６】
ステップ３：Ｎ－（２－（（４－（３－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１４０）の調製

【化５８９】



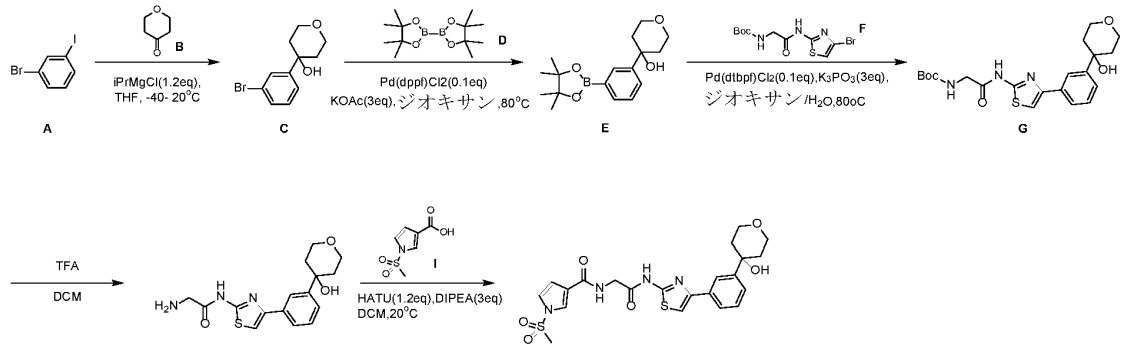
化合物140

ＤＣＭ（１ｍＬ）中の１－メチルスルホニルピロール－３－カルボン酸［実施例４における方法に従って調製した］（２９．０３ｍｇ、１５３．４４μｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（７０．０１ｍｇ、１８４．１３μｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（９９．１６ｍｇ、７６７．２１μｍｏｌ、１３３．６３μＬ）の溶液に中間体Ｄ（５０ｍｇ、１５３．４４μｍｏｌ、ＨＣｌ塩）を添加し、混合物を３０℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ（移動相：［水（０．１％ＴＦＡ）－アセトニトリル］；Ｂ％：４８％～７８％）によって精製し、凍結乾燥させて化合物１４０（３７．５０ｍｇ、８０．６１μｍｏｌ、５２．５３％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４６１．１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １２．３８（ｓ，１Ｈ），８．６７－８．６４（ｍ，１Ｈ），７．９３－７．９２（ｍ，１Ｈ），７．８４－７．８３（ｍ，１Ｈ），７．７０－７．６６（ｍ，１Ｈ），７．６２（ｓ，１Ｈ），７．３７－７．３４（ｍ，２Ｈ），７．３１－７．３０（ｍ，１Ｈ），６．７８－６．７６（ｍ，１Ｈ），４．１３（ｄ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，２Ｈ），３．５７（ｓ，３Ｈ），１．３２（ｓ，９Ｈ）。

【０５８７】

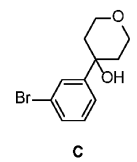
実施例１３８．Ｎ－（２－（（４－（３－（４－ヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１４１）の調製

【化５９０】



ステップ１：４－（３－ブロモフェニル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－オール（中間体Ｃ）の調製

【化５９１】



C

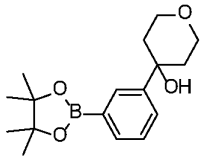
ＴＨＦ（６ｍＬ）中の１－ブロモ－３－ヨード－ベンゼン（０．５６６ｇ、２．００ｍｍｏｌ、２５４．９５μＬ）の溶液にイソプロピルマグネシウムクロリド（２Ｍ、１．２０ｍＬ）をＮ$_{2}$保護下、－１０℃で添加した。混合物を－１０℃で３０分間撹拌した。テ

トラヒドロピラン－４－オン（２００．３０ｍｇ、２．００ｍｍｏｌ、１８３．７６μＬ）を添加した。混合物を２０℃まで温めながら１時間撹拌した。反応混合物を、水（１０ｍＬ）を添加することによってクエンチし、得られた混合物をＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機相を水（１０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して中間体Ｃ（０．５２ｇ、粗製）を黄色の油として得、これをさらなる精製をせずに次のステップにおいて使用した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ$_3$） δ ７．６８ （ｍ， １Ｈ）， ７．４５－７．３９ （ｍ， ２Ｈ）， ７．２６－７．２２ （ｍ， １Ｈ）， ３．９７－３．８４ （ｍ， ４Ｈ）， ２．２２－２．１０ （ｍ， ２Ｈ）， １．６８－１．６６ （ｍ， ２Ｈ）。

【０５８８】

ステップ２：４－（３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－オール（中間体Ｅ）の調製

【化５９２】



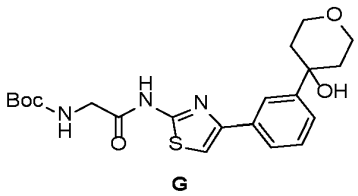
Ｅ

ジオキサン（１０ｍＬ）中の中間体Ｃ（０．５ｇ、１．９４ｍｍｏｌ）、４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（５９２．５６ｍｇ、２．３３ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１４２．２９ｍｇ、１９４．４６μｍｏｌ）及びＫＯＡｃ（５７２．５３ｍｇ、５．８３ｍｍｏｌ）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで混合物をN_2雰囲気下、８０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を、水（１０ｍＬ）を添加することによってクエンチし、得られた混合物をＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機相を水（１０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して中間体Ｅ（０．５５ｇ、粗製）を黄色の油として得た。粗生成物をさらなる精製をせずに次のステップにおいて使用した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ$_3$） δ ７．７６ （ｄ， Ｊ＝７．２ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．６５－７．６０ （ｍ， １Ｈ）， ７．４５－７．３７ （ｍ， ２Ｈ）， ４．０２－３．８６ （ｍ， ４Ｈ）， ２．２６－２．２４ （ｍ， ２Ｈ）， １．７７－１．６９ （ｍ， ２Ｈ）， １．３７ （ｓ，１２Ｈ）。

【０５８９】

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル（２－（（４－（３－（４－ヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）カルバメート（中間体Ｇ）の調製

【化５９３】



Ｇ

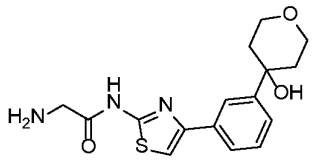
ジオキサン（６ｍＬ）及びH_2O（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－［（４－ブロモチアゾール－２－イル）アミノ］－２－オキソ－エチル］カルバメート［実施例６における方法に従って調製した］カルバメート（２００ｍｇ、５９４．８８μｍｏｌ）、中間体Ｅ（５４２．８６ｍｇ、１．７８ｍｍｏｌ）、K_3PO_4（３７８．８２ｍｇ、１．７８ｍｍｏｌ）及び［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］

ジクロロパラジウム（ＩＩ）（３８．７７ｍｇ、５９．４９μｍｏｌ）の混合物を脱気し、$Ｎ_2$で３回パージし、次いで混合物を$Ｎ_2$雰囲気下、８０℃で２時間撹拌した。反応混合物を乾燥するまで濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（$ＳｉＯ_2$、石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝１／１）によって精製し、真空中で濃縮して中間体Ｇ（２３０ｍｇ、５３０．５４μｍｏｌ、８９．１９％の収率）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ　$[Ｍ＋Ｈ]^+$　＝　４３４．０。

【０５９０】

ステップ４：２－アミノ－Ｎ－（４－（３－（４－ヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アセトアミド（中間体Ｈ）の調製

【化５９４】



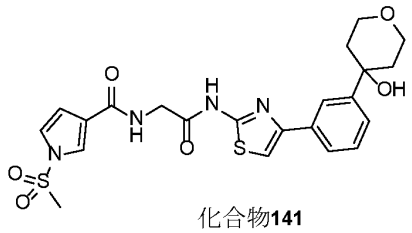
Ｈ

ＤＣＭ（１ｍＬ）中の中間体Ｇ（２５ｍｇ、５７．６７μｍｏｌ）の溶液にＴＦＡ（７７０．００ｍｇ、６．７５ｍｍｏｌ、０．５ｍＬ）を添加した。混合物を２０℃で１時間撹拌した。反応混合物を乾燥するまで濃縮して中間体Ｈ（２６ｍｇ、粗製、ＴＦＡ塩）を黄色の固体として得、これをさらなる精製をせずに次のステップにおいて使用した。

【０５９１】

ステップ５：Ｎ－（２－（（４－（３－（４－ヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１４１）の調製

【化５９５】



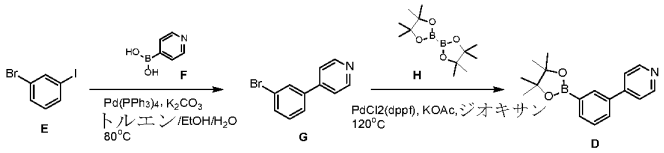
化合物141

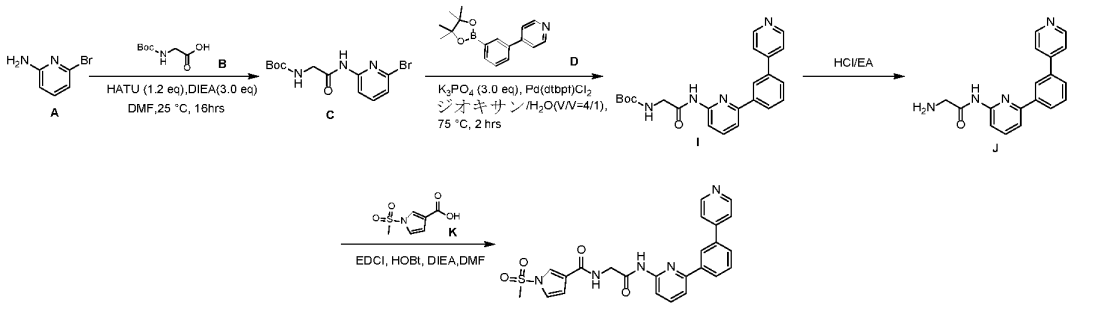
ＤＣＭ（３ｍＬ）中の１－メチルスルホニルピロール－３－カルボン酸［実施例４における方法に従って調製した］（１０．５７ｍｇ、５５．８７μｍｏｌ）の溶液にＤＩＰＥＡ（２１．６６ｍｇ、１６７．６２μｍｏｌ、２９．２０μＬ）及びＨＡＴＵ（２５．４９ｍｇ、６７．０５μｍｏｌ）を添加した。反応混合物を２０℃で１０分間撹拌した。次いで中間体Ｈ（２５ｍｇ、５５．８７μｍｏｌ、ＴＦＡ塩）を添加し、混合物を２０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を乾燥するまで濃縮して残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ（移動相：［水（０．１％ＴＦＡ）－アセトニトリル］；Ｂ％：２４％～５４％）によって精製し、凍結乾燥させて化合物１４１（３．３９ｍｇ、６．７２μｍｏｌ、１２．０２％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ　$[Ｍ＋Ｈ]^+$　＝　５０５．１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）　δ　１２．４２（ｓ，１Ｈ），８．６９－６．８７（ｍ，１Ｈ），８．０８（ｓ，１Ｈ），７．８７－７．８３（ｍ，１Ｈ），７．７６（ｄ，Ｊ＝７．６　Ｈｚ，１Ｈ），７．６４（ｓ，１Ｈ），７．４９－７．４４（ｍ，１Ｈ），７．４２－７．３６（ｍ，１Ｈ），７．３４－７．３０（ｍ，１Ｈ），６．７９－６．７７（ｍ，１Ｈ），４．１５－４．１３（ｍ，２Ｈ），３．８５－３．７２（ｍ，４Ｈ），３．５８（ｓ，３Ｈ），２．０５－１．９８（ｍ，２Ｈ），１．５７（ｍ，２Ｈ）。

【０５９２】

実施例１３９．１－（メチルスルホニル）－Ｎ－（２－オキソ－２－（（６－（３－（ピリジン－４－イル）フェニル）ピリジン－２－イル）アミノ）エチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１５６）の調製

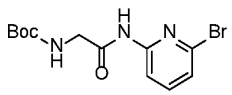
【化５９６】





化合物156

【化５９７】



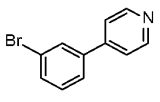
C

ＤＭＦ（５０ｍＬ）中の２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）酢酸（５ｇ、２８．５４ｍｍｏｌ）の溶液にＨＡＴＵ（１３．０２ｇ、３４．２５ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（１１．０７ｇ、８５．６３ｍｍｏｌ、１４．９１ｍＬ）を０℃で添加し、０．５時間撹拌した。次いで６－ブロモピリジン－２－アミン（４．９４ｇ、２８．５４ｍｍｏｌ）を混合物に添加し、２５℃で２．５時間撹拌した。反応混合物を水（１００ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（１００ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機相を飽和ブライン（２００ｍＬ×２）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を逆相カラムクロマトグラフィー（０．１％ＦＡ）によって精製し、凍結乾燥させて中間体Ｃ（２．８３ｇ、８．１６ｍｍｏｌ、２８．３４％の収率）を茶色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３３１．８；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．６３（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．１９（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．５８（ｍ，１Ｈ），７．２４（ｄ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），５．１９（ｂｒ ｓ，１Ｈ），４．０１（ｂｒ ｄ，Ｊ＝５．６ Ｈｚ，２Ｈ），１．４（ｓ，９Ｈ）。

【０５９３】

ステップ２：４－（３－ブロモフェニル）ピリジン（中間体Ｇ）の調製

【化５９８】



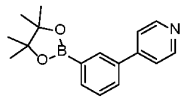
G

トルエン（５０ｍＬ）、ＥｔＯＨ（２５ｍＬ）及びH_2O（２５ｍＬ）中の１－ブロモ－３－ヨード－ベンゼン（５．１ｇ、１８．０３ｍｍｏｌ、２．３０ｍＬ）及び４－ピリジルボロン酸（２．２２ｇ、１８．０３ｍｍｏｌ）の混合物にK_2CO_3（６．２３ｇ、４５．０７ｍｍｏｌ）及び$Pd(PPh_3)_4$（２．０８ｇ、１．８０ｍｍｏｌ）をN_2下で添加した。反応混合物をN_2下、８０℃で１７時間撹拌した。反応混合物を水（１００ｍＬ）に注ぎ、次いでＥＡ（１００ｍＬ×３）によって抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～５０％酢酸エチル／石油エーテルグラジエントの溶離液）によって精製して中間体Ｇ（１．３３ｇ、３．８１ｍｍｏｌ、２１．１２％の収率）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２３４．０；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．７３－８．６４（ｍ，２Ｈ），７．７９－７．７８（ｍ，１Ｈ），７．６１－７．５４（ｍ，２Ｈ），７．５０－７．４６（ｍ，２Ｈ），７．３９－７．３８（ｍ，１Ｈ）。

【０５９４】

ステップ３：４－（３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）ピリジン（中間体Ｄ）の調製

【化５９９】



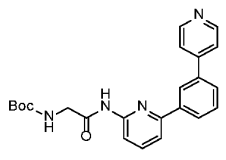
Ｄ

ジオキサン（１３ｍＬ）中の中間体Ｇ（１．３３ｇ、５．６８ｍｍｏｌ）の溶液に４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（２．８９ｇ、１１．３６ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（１．６７ｇ、１７．０４ｍｍｏｌ）及び$Pd(dppf)Cl_2$（４１５．７２ｍｇ、５６８．１５μｍｏｌ）を添加した。反応混合物を撹拌し、N_2雰囲気下、１２０℃で１７時間還流した。反応混合物を濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（３０～８０％酢酸エチル／石油エーテルグラジエントの溶離液）によって精製して中間体Ｄ（１．７ｇ、５．４４ｍｍｏｌ、９５．７８％の収率）を黒茶色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２８２．１．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．６６（ｄ，Ｊ＝４．８ Ｈｚ，２Ｈ），８．０９（ｓ，１Ｈ），７．８９－７．８８（ｍ，１Ｈ），７．７６－７．７１（ｍ，１Ｈ），７．５９－７．５６（ｍ，２Ｈ），７．５３－７．４８（ｍ，１Ｈ），１．３８（ｓ，１２Ｈ）。

【０５９５】

ステップ４：ｔｅｒｔ－ブチル（２－オキソ－２－（（６－（３－（ピリジン－４－イル）フェニル）ピリジン－２－イル）アミノ）エチル）カルバメート（中間体Ｉ）の調製

【化６００】



Ｉ

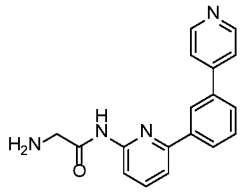
ジオキサン／H_2O（Ｖ／Ｖ＝４／１）（２０ｍＬ）中の中間体Ｃ（１ｇ、３．０３ｍｍｏｌ）の溶液に中間体Ｄ（１．２８ｇ、４．５４ｍｍｏｌ）、K_3PO_4（１．９３ｇ、９．０９ｍｍｏｌ）及び［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（１９７．３９ｍｇ、３０２．８７μｍｏｌ）をN_2雰

囲気下、２５℃で添加した。次いで混合物を６０℃で２時間撹拌した。反応混合物を水（４０ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（２０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機相を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１００％酢酸エチル／石油エーテルグラジエントの溶離液）によって精製して中間体Ｉ（７００ｍｇ、１．７３ｍｍｏｌ、５７．１４％の収率、１００％の純度）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４０５．１；^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．７８－８．７２（ｍ，３Ｈ），８．２７（ｓ，１Ｈ），８．１７（ｍ，１Ｈ），８．００（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｍ，１Ｈ），７．６８（ｍ，１Ｈ），７．６１－７．５５（ｍ，４Ｈ），５．２７（ｂｒｓ，１Ｈ），４．０４（ｂｒｓ，２Ｈ），１．４９（ｓ，９Ｈ）。

【０５９６】

ステップ５：２－アミノ－Ｎ－（６－（３－（ピリジン－４－イル）フェニル）ピリジン－２－イル）アセトアミド（中間体Ｊ）の調製

【化６０１】



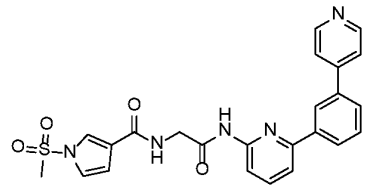
Ｊ

中間体Ｉ（７００ｍｇ、１．７３ｍｍｏｌ）をＨＣｌ／ジオキサン（１０ｍＬ）に添加し、２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、固体を収集した。粗生成物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で１０分間粉砕した。固体を濾過し、減圧下で乾燥させて中間体Ｊ（７４０ｍｇ、粗製、ＨＣｌ塩）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３０５．１；^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１１．１３（ｓ，１Ｈ），９．０４（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），８．６５（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），８．４８（ｂｒｓ，３Ｈ），８．３４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），８．１１－８．１０（ｍ，１Ｈ），７．９９－７．９７（ｍ，３Ｈ），７．７６（ｍ，１Ｈ），３．８９（ｂｒｓ，２Ｈ）。

【０５９７】

ステップ６：１－（メチルスルホニル）－Ｎ－（２－オキソ－２－（（６－（３－（ピリジン－４－イル）フェニル）ピリジン－２－イル）アミノ）エチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１５６）の調製

【化６０２】



化合物156

ＤＭＦ（１ｍＬ）中の１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボン酸［実施例４における方法に従って調製した］（２０ｍｇ、１０５．７１μｍｏｌ）及び中間体Ｊ（３６．０３ｍｇ、１０５．７１μｍｏｌ、ＨＣｌ塩）の溶液にＥＤＣＩ（４０．５３ｍｇ、２１１．４３μｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（２８．５７ｍｇ、２１１．４３μｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（６８．３１ｍｇ、５２８．５７μｍｏｌ、９２．０７μＬ）を２５℃で添

加した。混合物を２５～３０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を、後処理をせずに直接的に精製した。反応混合物を逆相ＨＰＬＣ（０．１％NH_3・H_2O）によって精製し、凍結乾燥させて化合物１５６（１６．６４ｍｇ、３４．８８μｍｏｌ、３２．９９％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４７６．３．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １０．６０（ｓ，１Ｈ），８．６９－８．６６（ｍ，２Ｈ），８．６１－８．６０（ｍ，１Ｈ），８．４８（ｓ，１Ｈ），８．１９（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．０５（ｂｒ ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．９５－７．８０（ｍ，７Ｈ），７．７０－７．６４（ｍ，１Ｈ），７．３３－７．２９（ｍ，１Ｈ），６．７９－６．７８（ｍ，１Ｈ），４．１５－４．１４（ｍ，２Ｈ），３．５７（ｓ，３Ｈ）。

【０５９８】

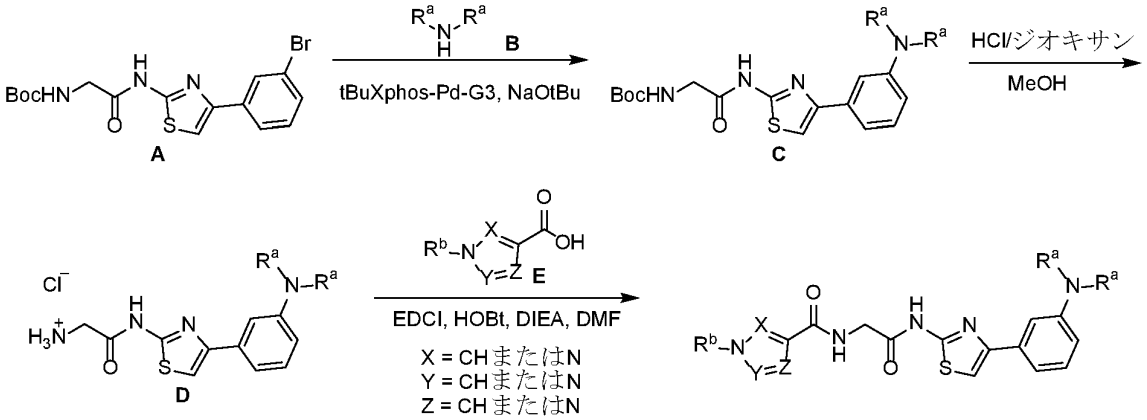
実施例１４０．本発明の化合物の調製

以下のスキーム１に従い、実施例１０に記載の合成プロトコルを利用し、適切な共通の中間体（［ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－［［４－（３－ブロモフェニル）チアゾール－２－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］カルバメート］）から開始して以下の表２及び２ａにおける化合物を合成した。

【０５９９】

スキーム１：

【化６０３】



【表３－１】

表２：

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
157	530.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.39 (s, 1H), 8.69 - 8.65 (m, 1H), 7.89 - 7.80 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 1H), 7.27 - 7.17 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.79 - 6.77 (m, 1H), 6.48 - 6.37 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.13 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.96 - 3.89 (m, 4H), 3.57 (s, 3H), 1.33 (s, 6H)
158	533.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.57 - 12.10 (m, 1H), 8.69 - 8.66 (m, 1H), 7.86 - 7.84 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.33 - 7.31 (m, 1H), 7.30 - 7.21 (m, 2H), 6.92 - 6.90 (m, 1H), 6.79 - 6.77 (m, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.14 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.98 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.30 - 3.13 (m, 5H), 1.87 - 1.60 (m, 2H)
159	554.3	^{1}H NMR(400 MHz,メタノール-d_4) δ 7.84 - 7.83 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.37 - 7.35 (m, 2H), 7.28 - 7.26(m, 2H), 6.96 - 6.82 (m, 1H), 6.81 - 6.80(m, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.89 - 3.88 (m, 1H), 3.56 - 3.54 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.22 - 3.20(m, 1H), 2.83 - 2.66 (m, 1H), 2.63 - 2.60 (m, 1H), 2.04 - 2.00 (m, 1H), 1.71 - 1.70 (m, 1H)
160	518.4	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.21 (br s, 1H), 7.71 - 7.70 (m, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 1H), 7.28 - 7.27 (m, 1H), 7.23 - 7.21 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.05 - 7.04 (m, 1H), 6.86 - 6.85 (m, 1H), 6.34 - 6.33 (m, 1H), 6.29 - 6.28 (m, 1H), 4.01 - 3.93 (m, 2H), 3.92 - 3.79 (m, 3H), 3.73 - 3.62 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.18 - 3.16 (m, 1H), 2.78 - 2.75 (m, 1H), 1.26 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.11 (d, J = 6.4 Hz, 3H)

【表３－２】

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
161	518.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.21 (s, 1H), 8.68 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.90 - 7.81 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.36 - 7.19 (m, 3H), 6.95 - 6.87 (m, 1H), 6.81 - 6.75 (m, 1H), 4.14 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.72 - 3.65 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.49 - 3.43 (m, 1H), 3.43 - 3.34 (m, 4H), 2.90 - 2.77 (m, 1H), 2.76 - 2.67 (m, 1H), 2.06 - 1.96 (m, 1H), 1.85 - 1.74 (m, 1H), 1.64 - 1.48 (m, 1H), 1.41 - 1.28 (m, 1H)
162	507.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.35 (s, 1H), 8.39 - 8.38 (m, 1H), 7.69 - 7.68 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.37 - 7.31 (m, 1H), 7.30 - 7.22 (m, 1H), 7.16 - 7.15 (m, 1H), 6.95 - 6.92 (m, 1H), 6.62 - 6.61 (m, 1H), 4.12 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.74 - 3.70 (m, 2H), 3.67 - 3.57 (m, 2H), 2.32 - 2.29 (m, 2H), 1.96 (s, 6H), 1.18 (d, J = 6.0 Hz, 6H)
163	505.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.34 (s, 1H), 8.37 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.65 - 7.56 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.37 - 7.20 (m, 2H), 7.11 - 7.04 (m, 1H), 6.94 - 6.91 (m, 1H), 6.56 - 6.55 (m, 1H), 4.10 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.73 - 3.71(m, 2H), 3.63 - 3.60 (m, 2H), 2.28 - 2.25 (m, 2H), 1.86 - 1.70 (m, 4H), 1.17 (d, J = 6.0 Hz, 6H)
169	572.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.35 (s, 1H), 8.65 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.84 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.31 (dd, J = 3.3, 2.3 Hz, 1H), 7.29 – 7.18 (m, 2H), 7.15 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 3.3, 1.6 Hz, 1H), 6.58 (dt, J = 7.1, 2.4 Hz, 1H), 5.36 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.13 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.69 – 3.58 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.49 – 3.35 (m, 4H), 2.25 – 2.09 (m, 2H)
170	530.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.37 (s, 1H), 8.65 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.84 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.31 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 7.03 – 6.90 (m, 1H), 6.77 (dd, J = 3.3, 1.6 Hz, 1H), 6.41 (td, J = 4.5, 2.4 Hz, 1H), 4.13 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.79 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.64 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.59 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 1.82 – 1.73 (m, 2H), 1.70 – 1.59 (m, 2H), 1.54 – 1.39 (m, 2H)
171	530.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.39 (s, 1H), 8.67 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.85 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.31 (dd, J = 3.3, 2.3 Hz, 1H), 7.22 – 7.13 (m, 2H), 6.99 – 6.92 (m, 1H), 6.78 (dd, J = 3.4, 1.6 Hz, 1H), 6.44 – 6.30 (m, 1H), 4.13 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.61 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.54 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.49 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 1.81 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.58 – 1.47 (m, 2H)

【表３－３】

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
172	526.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.40 (s, 1H), 8.65 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.90 – 7.79 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.46 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.34 – 7.21 (m, 3H), 7.05 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.77 (dd, J = 3.3, 1.6 Hz, 1H), 6.50 (dt, J = 7.3, 2.0 Hz, 1H), 5.28 (ddd, J = 13.0, 7.5, 5.5 Hz, 1H), 4.34 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 4.13 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.01 (dd, J = 7.9, 5.4 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H)
173	559.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.37 (s, 1H), 8.66 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.84 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.31 (dd, J = 3.3, 2.3 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 7.00 – 6.89 (m, 1H), 6.77 (dd, J = 3.3, 1.6 Hz, 1H), 6.37 (td, J = 4.6, 2.4 Hz, 1H), 4.13 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.61 – 3.52 (m, 7H), 3.48 (dd, J = 7.1, 5.7 Hz, 2H), 2.92 (tq, J = 13.3, 7.0, 6.5 Hz, 1H), 2.57 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 2.37 (t, J = 4.6 Hz, 4H)
174	526.6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.39 (s, 1H), 8.65 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.84 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.54 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.32 – 7.29 (m, 1H), 7.29 – 7.22 (m, 2H), 7.07 – 7.02 (m, 1H), 6.77 (dd, J = 3.3, 1.6 Hz, 1H), 6.49 (dt, J = 7.0, 2.2 Hz, 1H), 6.31 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 5.49 – 5.30 (m, 1H), 4.36 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.13 (dt, J = 7.5, 4.0 Hz, 4H), 3.57 (s, 3H)
176	544.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.38 (s, 1H), 8.66 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (dt, J = 41.2, 2.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.51 – 7.34 (m, 1H), 7.33 – 7.22 (m, 3H), 7.02 (dt, J = 6.7, 1.9 Hz, 1H), 6.70 (ddd, J = 55.1, 3.3, 1.6 Hz, 1H), 6.49 (dt, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 4.15 (dd, J = 14.0, 7.4 Hz, 3H), 3.85 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.59 (d, J = 12.3 Hz, 3H)
177	490.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.36 (s, 1H), 8.65 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.84 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.31 (dd, J = 3.3, 2.3 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.14 – 7.08 (m, 1H), 7.05 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 3.4, 1.6 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 4.42 (dt, J = 5.2, 2.4 Hz, 1H), 4.13 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.45 (dd, J = 10.0, 4.9 Hz, 1H), 3.41 – 3.26 (m, 2H), 3.14 – 3.07 (m, 1H), 2.16 – 2.00 (m, 1H), 1.92 (tt, J = 8.3, 3.5 Hz, 1H)
178	490.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.36 (s, 1H), 8.65 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.84 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.31 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 3.4, 1.6 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 4.46 – 4.38 (m, 1H), 4.13 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.45 (dd, J = 10.0, 4.9 Hz, 1H), 3.41 – 3.26 (m, 2H), 3.14 – 3.06 (m, 1H), 2.12 – 2.00 (m, 1H), 1.96 – 1.86 (m, 1H)

【表３－４】

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
179	490.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.37 (s, 1H), 8.65 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.84 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.31 (dd, J = 3.3, 2.3 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 7.00 – 6.91 (m, 1H), 6.77 (dd, J = 3.3, 1.6 Hz, 1H), 6.44 – 6.34 (m, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.13 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.78 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 3.63 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 1.47 (s, 3H)
184	534.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.38 (s, 1H), 8.65 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.31 - 7.30 (m, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 2H), 6.97 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.77 - 6.76 (m, 1H), 6.44 - 6.37 (m, 1H), 4.50 - 4.38 (m, 1H), 4.19 - 4.02 (m, 4H), 3.63 - 3.59 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.56 - 3.53 (m, 2H), 3.49 - 3.44 (m, 2H), 3.26 (s, 3H)
185	452.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.32 (s, 1H), 8.25 - 8.21 (m, 1H), 7.58 - 7.54 (m, 2H), 7.22 - 7.19 (m, 2H), 7.02 - 7.01 (m, 1H), 6.95 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.58 - 6.56 (m, 1H), 6.39 - 6.36 (m, 1H), 4.85 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.63 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.10 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.86 - 3.82 (m, 4H), 2.35 - 2.30 (m, 2H), 1.80 (s, 3H)
186	438.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.30 (s, 1H), 8.17 - 8.13 (m, 1H), 7.54 - 7.52 (m, 2H), 7.21 - 7.19 (m, 2H), 6.98 - 6.94 (m, 2H), 6.49 - 6.47 (m, 1H), 6.39 - 6.35 (m, 1H), 4.09 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.86 - 3.82 (m, 4H), 2.35 - 2.30 (m, 2H), 1.50 (s, 9H)
187	516.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.34 (s, 1H), 8.67 - 8.64 (m, 1H), 7.84 - 7.83 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.43 - 7.42 (m, 1H), 7.31 - 7.30 (m, 1H), 7.27 - 7.20 (m, 2H), 6.88 - 6.86 (m, 1H), 6.77 - 6.76 (m, 1H), 4.13 - 4.12 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.20 - 3.16 (m, 2H), 2.85 - 2.81 (m, 2H), 2.01 - 1.97 (m, 2H), 1.41 - 1.38 (m, 2H), 0.99 (d, J=6.8 Hz, 6H)
192	513.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.36 (s, 1H), 8.32 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.36 - 7.31 (m, 1H), 7.30 - 7.24 (m, 1H), 6.97 - 6.91 (m, 1H), 6.63 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.77 - 3.68 (m, 2H), 3.66 - 3.59 (m, 4H), 2.33 - 2.23 (m, 2H), 1.52 (s, 6H), 1.18 (d, J = 6.0 Hz, 6H)
193	562.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.39 (s, 1H), 8.69 - 8.66 (m, 1H), 7.81 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.31 - 7.30 (m, 1H), 7.29 - 7.22 (m, 2H), 6.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.75 - 6.74 (m, 1H), 4.13 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.99 - 3.96 (m, 2H), 3.71 - 3.70 (m, 2H), 3.63 - 3.59 (m, 4H), 3.15 (s, 3H), 2.28 - 2.25 (m, 2H), 1.17 (d, J = 6.4 Hz, 6H)

【表３－５】

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
194	532.2	^{1}H NMR (400 MHz,メタノール-d_4) δ 7.92 (s, 1H), 7.84 - 7.83 (m, 1H), 7.76 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.50 - 7.47 (m, 2H), 7.32 - 7.27 (m, 2H), 6.81-6.80 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.77 - 3.74 (m, 1H), 3.57-3.54 (m, 1H), 3.46 (d, J=12.7 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.37 - 3.34 (m, 1H), 3.07 (d, J=12.8 Hz, 1H), 2.10 (s, 1H), 2.00 - 1.93 (m, 1H), 1.13 (d, J=10.8 Hz, 6H)
198	534.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.36 (s, 1H), 8.65 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.84 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.31 (dd, J = 3.3, 2.3 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.19 – 7.14 (m, 1H), 7.06 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 3.3, 1.7 Hz, 1H), 6.52 (ddd, J = 7.9, 2.6, 1.2 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.99 (dd, J = 4.0, 1.9 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.47 (dd, J = 10.7, 4.5 Hz, 2H), 3.38 – 3.24 (m, 8H)
199	534.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.35 (s, 1H), 8.66 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.84 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.31 (dd, J = 3.3, 2.3 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.14 (dt, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 3.3, 1.6 Hz, 1H), 6.48 (ddd, J = 8.1, 2.6, 1.1 Hz, 1H), 4.13 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.05 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.47 (dd, J = 9.6, 5.1 Hz, 2H), 3.36 (s, 6H), 3.27 (dd, J = 9.7, 4.1 Hz, 2H)
200	518.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.36 (s, 1H), 8.65 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.84 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.31 (dd, J = 3.3, 2.3 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.16 – 7.11 (m, 1H), 7.09 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 3.3, 1.6 Hz, 1H), 6.53 – 6.46 (m, 1H), 4.13 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.45 – 3.24 (m, 8H), 3.04 (dd, J = 9.4, 6.6 Hz, 1H), 2.59 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 2.16 – 2.01 (m, 1H), 1.73 (dq, J = 12.3, 7.8 Hz, 1H)
201	518.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.36 (s, 1H), 8.65 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.84 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.31 (dd, J = 3.3, 2.3 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.16 – 7.10 (m, 1H), 7.09 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 3.3, 1.7 Hz, 1H), 6.54 – 6.44 (m, 1H), 4.13 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.46 – 3.23 (m, 8H), 3.04 (dd, J = 9.4, 6.6 Hz, 1H), 2.58 (dq, J = 14.3, 7.1 Hz, 1H), 2.08 (dtd, J = 11.9, 7.2, 4.5 Hz, 1H), 1.73 (dq, J = 12.2, 7.8 Hz, 1H)
202	530.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.32 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.82 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.45 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.32 – 7.25 (m, 2H), 7.22 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.89 (ddd, *J* = 8.2, 2.7, 1.1 Hz, 1H), 6.75 (dd, *J* = 3.3, 1.7 Hz, 1H), 4.34 (s, 4H), 4.12 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.15 - 3.07 (m, 4H), 1.92 – 1.85 (m, 4H)
203	545.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.39 (s, 1H), 8.70 - 8.69 (m, 1H), 7.84 - 7.84 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.34 - 7.23 (m, 3H), 6.89 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.78 - 6.77 (m, 1H), 4.13 - 4.14 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.05 (s, 4H), 1.24 (s, 12H)

【表３－６】

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
204	530.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.01 (br s, 1H), 8.71 - 8.67 (m, 1H), , 7.85 - 7.84 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.38 - 7.23 (m, 3H), 6.98 - 6.95 (m, 1H), 6.78 - 6.76 (m, 1H), 4.38 - 4.29 (m, 4H), 4.13 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.33 (s, 2H), 3.08 - 2.98 (m, 2H), 1.82 - 1.73 (m, 2H), 1.64 - 1.53 (m, 2H)
207	486.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.37 (s, 1H), 8.67 - 8.64 (m, 1H), 7.84 - 7.83 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.30 - 7.29 (m, 1H), 7.17 - 7.15 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.77 - 6.76 (m, 1H), 6.51 (d, J=7.6 Hz, 1H), 4.13 (d, J=5.6 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.52 (d, J=9.2 Hz, 2H), 3.20 (d, J=8.4 Hz, 2H), 1.70 (d, J=3.6 Hz, 2H), 0.74 - 0.69 (m, 1H), 0.28 - 0.26 (m, 1H)
209	518.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.40 (br s, 1H), 8.72 - 8.69 (m, 1H), 7.83 - 7.61 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.34 - 7.20 (m, 3H), 6.90 - 6.79 (m, 1H), 6.79 - 6.78 (m, 1H), 4.14 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.78 - 3.56 (m, 5H), 2.95 - 2.82 (m, 2H), 1.93 - 1.76 (m, 2H), 1.57 - 1.43 (m, 2H), 1.13 - 1.10 (m, 3H)
210	504.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.35 (br s, 1H), 8.68 - 8.65 (m, 1H), 7.86 - 7.84 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.33 - 7.31 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.23 - 7.19 (m, 1H), 7.17 - 7.12 (m, 1H), 6.80 - 6.76 (m, 1H), 6.73 - 6.71 (m, 1H), 4.14 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.77 - 3.73 (m, 2H), 3.64 - 3.57 (m, 9H), 1.96 - 1.90 (m, 2H)
212	476.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.69 - 8.66 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.31 - 7.30 (m, 1H), 7.20 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.77 - 6.76 (m, 1H), 6.44 - 6.34 (m, 1H), 5.72 - 5.57 (m, 1H), 4.58 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.13 - 4.08 (m, 4H), 3.57 (s, 3H), 3.52 - 3.50 (m, 2H)
214	502.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.41 - 12.35 (m, 1H), 8.74 - 8.67 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.57 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.21 - 7.16 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.77 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.60 - 6.58 (m, 1H), 4.63 - 4.58 (m, 2H), 4.13 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.77 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.57 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 3.53 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.00 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 1.95 - 1.85 (m, 2H)
215	504.2	^{1}H NMR(400 MHz,メタノール-d_4) δ= 8.29 (s, 1H), 7.84 - 7.83 (m 1H), 7.54 (s, 1H), 7.35 - 7.33 (m, 2H), 7.28 - 7.23 (m, 2H), 6.94 - 6.92 (m, 1H), 6.81 - 6.80 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.83 - 3.75 (m, 1H), 3.65 - 3.61 (m, 1H), 3.49 - 3.46 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.82 - 2.76 (m, 1H), 2.70 - 2.65 (m, 1H), 2.03 - 1.98 (m, 1H), 1.93 - 1.85 (m, 1H), 1.74 - 1.63 (m, 1H), 1.47 - 1.37 (m, 1H)

【表３－７】

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
216	513.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.38 (br s, 1H), 8.68 - 8.67 (m, 1H), 7.84 - 7.83 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.50 - 7.46 (m, 1H), 7.36 - 7.32 (m, 1H), 7.31 - 7.31 (m, 1H), 7.29 - 7.24 (m, 1H), 6.93 - 6.92 (m, 1H), 6.77 - 6.77 (m, 1H), 4.13 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.43 - 3.39 (m, 2H), 3.12 - 3.02 (m, 3H), 2.06 - 1.97 (m, 2H), 1.89 - 1.79 (m, 2H)
220	517.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.40 (s, 1H), 8.68 - 8.67(m, 1H), 7.85 - 7.84 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.39 - 7.24 (m, 3H), 6.93 - 6.78 (m, 1H), 6.77 - 6.76 (m, 1H), 4.13 (d, J=6.0 Hz, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.55 - 3.51 (m, 2H), 3.48 - 3.43 (m, 2H), 2.91 (s, 3H)
221	546.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.51 - 12.21 (m, 1H), 8.68 - 8.61 (m, 1H), 7.81 - 7.80 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.34 - 7.32 (m, 1H), 7.28 - 7.24 (m, 2H), 6.94 - 6.91 (m, 1H), 6.75 - 6.74 (m, 1H), 4.13 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.74 - 3.69 (m, 2H), 3.63 - 3.60 (m, 2H), 2.79 (s, 6H), 2.28 - 2.26 (m, 2H), 1.17 (d, J = 6.4 Hz, 6H)
222	530.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.41 (s, 1H), 8.69 - 6.67 (m, 1H), 7.84 - 7.83 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.31 - 7.30 (m, 1H), 7.20 - 7.18 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.77 - 6.76 (m, 1H), 6.36 - 6.35 (m, 1H), 4.13 (d, J=6.0 Hz, 2H), 3.82 - 3.77 (m, 5H), 3.57 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.52 (s, 2H), 2.08 - 2.03 (m, 2H)
223	516.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.37 (s, 1H), 8.65 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.84 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.31 (dd, J = 3.3, 2.3 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 3.3, 1.6 Hz, 1H), 6.60 (dt, J = 7.0, 2.4 Hz, 1H), 4.13 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.86 (dd, J = 8.7, 6.5 Hz, 2H), 3.61 – 3.51 (m, 5H), 3.40 (dd, J = 9.5, 7.3 Hz, 2H), 3.20 (dd, J = 9.6, 2.7 Hz, 2H), 3.02 (h, J = 3.6 Hz, 2H)
224	504.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.36 (s, 1H), 8.66 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.85 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.31 (dd, J = 3.3, 2.3 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.14 (dt, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 3.3, 1.7 Hz, 1H), 6.51 (ddd, J = 8.1, 2.6, 1.1 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.12 – 4.07 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.46 (dd, J = 10.5, 5.0 Hz, 1H), 3.36 – 3.23 (m, 6H), 2.09 (td, J = 8.1, 4.9 Hz, 2H)
225	510.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.37 (s, 1H), 8.66 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.84 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.31 (dd, J = 3.3, 2.3 Hz, 1H), 7.28 – 7.23 (m, 2H), 7.12 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 3.3, 1.6 Hz, 1H), 6.59 (td, J = 4.6, 2.5 Hz, 1H), 4.13 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.74 (t, J = 13.4 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.52 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.64 – 2.52 (m, 2H)

【表３－８】

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
227	545.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.42 - 12.35 (m, 1H), 8.67 - 8.66 (m, 1H), 7.85 - 7.84 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.32 - 7.30 (m, 1H), 7.22 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.78 - 6.77 (m, 1H), 6.42 - 6.40 (m, 1H), 4.14 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.94 - 3.93 (m, 2H), 3.63 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 3.62 - 3.59 (m, 5H), 3.58 (s, 3H), 2.36 (s, 4H)
228	532.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.77 - 7.76 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.33 - 7.24 (m, 3H), 6.92 - 6.91 (m, 1H), 6.77 - 6.76 (m, 1H), 4.12 - 4.11 (m, 2H), 3.78 - 3.65 (m, 2H), 3.63 - 3.51 (m, 4H), 2.27 - 2.24 (m, 2H), 1.16 - 1.08 (m, 9H)
229	496.2	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 7.67 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.38 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 7.30 - 7.26 (m, 1H), 7.07 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.68 - 6.66 (m, 1H), 5.39 - 5.34 (m, 1H), 5.10 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 4.88 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.86 - 3.81 (m, 2H), 3.59 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.40 - 2.34 (m, 2H), 1.26 - 1.24 (m, 6H)
230	502.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.38 (s, 1H), 8.68 - 8.65 (m, 1H), 7.85 - 7.84 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.32 -7.22 (m, 3H), 6.78 - 6.77 (m, 1H), 6.73 - 6.70 (m, 1H), 4.75 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 4.14 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.61 (s, 5H), 3.45 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.19 - 3.08 (m, 1H), 2.53 (d, J = 1.6 Hz, 2H)
231	474.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.36 (s, 1H), 8.67 - 8.64 (m, 1H), 7.84 - 7.83 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.31 - 7.30 (m, 1H), 7.21 - 7.17 (m, 1H), 7.12 - 7.07 (m, 2H), 6.77 - 6.76 (m, 1H), 6.51 - 6.49 (m, 1H), 4.12 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.28 - 3.24 (m, 4H), 1.99 - 1.95 (m, 4H)
232	502.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.28-12.22 (m, 1H), 8.67-8.66 (m, 1H), 7.84-7.83 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.30-7.26 (m, 1H), 7.23-7.21 (m, 2H), 6.77 (m, 1H), 6.77-6.76 (m, 1H), 4.14 (d, J = 5.6Hz, 2H), 3.66-3.60 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.66-2.62 (m, 1H), 2.36-2.30 (m, 1H), 1.74-1.69 (m, 4H), 1.02-0.94 (m, 1H), 0.94 (d, J = 6.4 Hz, 3H)
233	460.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.35 (s, 1H), 8.66 - 8.63 (m, 1H), 7.84 - 7.83 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.31 - 7.30 (m, 1H), 7.20 - 7.19 (m, 2H), 6.94 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.77 - 6.76 (m, 1H), 6.38 - 6.35 (m, 1H), 4.12 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.84 - 3.81 (m, 4H), 3.58 (s, 3H), 2.35 - 2.28 (m, 2H)
234	540.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.37 - 12.32 (m, 1H), 8.70 - 8.69 (m, 1H), 7.86 - 7.85 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.31 - 7.28 (m, 4H), 7.27 - 7.26 (m, 1H), 6.79 - 6.78 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.14 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.71 - 3.67 (m, 3H), 3.67 - 3.62 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 2.79 - 2.77 (m, 2H)

【表３－９】

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
235	510.1	^{1}H NMR (400 MHz,メタノール-d_4) δ 7.54 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.30 - 7.23 (m, 1H), 6.98 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.71 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.88 - 3.75 (m, 2H), 3.57 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.38 - 2.32 (m, 2H), 1.88 (s, 3H), 1.24 (d, J = 6.0 Hz, 6H)
238	502.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.83 - 11.71 (m, 1H), 8.68 - 8.65 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.33 - 7.30 (m, 1H), 7.30 - 7.20 (m, 2H), 6.89 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.78 - 6.77(m, 1H), 4.14 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.66 - 3.61 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.66 - 2.60 (m, 1H), 2.36 - 2.30 (m, 1H), 1.79 - 1.66 (m, 3H), 1.63 - 1.53 (m, 1H), 1.06 - 1.02 (m, 1H), 0.93 (d, J = 6.4 Hz, 3H)
239	504.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.35 (s, 1H), 8.67 - 8.64 (m, 1H), 7.84 - 7.83 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.31 - 7.30 (m, 2H), 7.30 - 7.26 (m, 1H), 6.77 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.77 - 6.76 (m, 1H), 4.14 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.94 - 3.89 (m, 2H), 3.73 - 3.70 (m, 2H), 3.60 - 3.57 (m, 4H), 3.18 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.04 - 3.02 (m, 1H), 1.01 (d, J = 6.4 Hz, 3H)
241	524.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.50 - 12.21 (m, 1H), 8.72 - 8.60 (m, 1H), 7.88 - 7.81 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.55 - 7.49 (m, 1H), 7.41 - 7.24 (m, 3H), 7.02 - 6.94 (m, 1H), 6.85 - 6.73 (m, 1H), 4.17 - 4.10 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.39 (s, 4H), 2.15 - 2.04 (m, 4H)
242	488.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.35 (br s, 1H), 8.67 - 8.66 (m, 1H), 7.84 - 7.83 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.34 - 7.30 (m, 1H), 7.30 - 7.19 (m, 2H), 6.88 - 6.88 (m, 1H), 6.78 - 6.77 (m, 1H), 4.13 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.21 - 3.14 (m, 4H), 1.69 - 1.60 (m, 4H), 1.59 - 1.49 (m, 2H)
243	518.3	^{1}H NMR (400 MHz, D2O + DMSO-d_6) δ 7.97 (br s, 1H), 7.90 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.58 (br t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49 - 7.46 (m, 1H), 7.29 (br s, 1H), 6.75 (br d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.11 (br s, 2H), 3.65 - 3.60 (m, 2H), 3.46 - 3.43 (m, 5H), 1.93 - 1.78 (m, 4H), 1.24 (s, 3H)
244	532.4	^{1}H NMR (400 MHz,メタノール-d_4) δ 8.20 (br s, 1H), 7.85 -7.83 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.35 - 7.32 (m, 2H), 7.28 - 7.25 (m, 2H), 6.94 - 6.92 (m, 1H), 6.81 - 6.80 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.72 - 3.69 (m, 1H), 3.61 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.37 - 3.33 (m, 5H), 2.74 - 2.71 (m, 1H), 2.55 - 2.52 (m, 1H), 2.06 - 1.95 (m, 1H), 1.82 - 1.79 (m, 2H), 1.73 - 1.70 (m, 1H), 1.20 - 1.17 (m, 1H)

【表３－１０】

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
245	480.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.31 (s, 1H), 8.16-8.13 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.51-7.50 (m, 1H), 7.21-7.18 (m, 2H), 6.97-6.96 (m, 2H), 6.47-6.46 (m, 1H), 6.41-6.38 (m, 1H), 4.73 (s, 4H), 4.08 (d, J=6.0 Hz, 2H), 4.00 (s, 4H), 1.49 (s, 9H)
246	490.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.38 (s, 1H), 8.66 - 8.64 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.34 - 7.29 (m, 1H), 7.22 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.80 - 6.73 (m, 1H), 6.45 - 6.36 (m, 1H), 4.33 - 4.33 (m, 1H), 4.13 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.08 - 4.06 (m, 2H), 3.62 - 3.61 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.26 (s, 3H)
226	504.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.36 (s, 1H), 8.65 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.85 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.31 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 3.3, 1.7 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 8.0, 2.5 Hz, 1H), 4.20 – 4.04 (m, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.46 (dd, J = 10.5, 5.0 Hz, 1H), 3.36 – 3.24 (m, 6H), 2.09 (td, J = 8.2, 5.0 Hz, 2H)
427	504.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO+D_2O) δ 7.80 - 7.79 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.29 - 7.28 (m, 1H), 7.22 - 7.14 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.75 - 6.74 (m, 1H), 6.36 - 6.35 (m, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.58 - 3.45 (m, 7H), 3.25 (s, 3H), 2.94 - 2.86 (m, 1H)
445	516.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 - 8.64 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 3H), 6.82 - 6.79 (m, 1H), 6.77 - 6.76 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.13 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.44 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.86 - 2.83 (m, 2H), 1.85 (s, 4H)
446	540.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.39 - 12.38 (m, 1H), 8.69 - 8.68 (m, 1H), 7.86 - 7.85 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.34 - 7.20 (m, 3H), 6.96 - 6.95 (m, 1H), 6.79 - 6.78 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.15 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.63 - 3.61 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 2.73 - 2.71 (m, 2H)
449	505.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.36 (s, 1H), 8.68 - 8.66 (m, 1H), 7.84 - 7.83 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.31 - 7.30 (m, 2H), 7.27 - 7.25 (m, 1H), 6.92 - 6.77 (m, 1H), 6.77 - 6.77 (m, 1H), 4.92 - 4.89 (m, 1H), 4.13 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.40 - 3.38 (m, 2H), 3.19 - 3.16 (m, 2H), 2.00 - 1.83 (m, 2H), 1.82 - 1.79 (m, 2H)
450	520.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.39 (s, 1H), 8.67- 8.66 m, 1H), 7.84 - 7.83 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.37 - 7.33 (m, 1H), 7.31 - 7.31 (m, 1H), 7.30 - 7.25 (m, 1H), 6.93 - 6.92 (m, 1H), 6.77 - 6.77 (m, 1H), 4.82 - 4.81 (m, 1H), 4.13 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.97 - 3.95 (m, 1H), 3.71 - 3.62 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.56 - 3.50 (m, 2H), 3.48 - 3.38 (m, 1H), 2.71 - 2.71 (m, 1H), 2.48 - 2.43 (m, 1H)

【表３－１１】

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
451	545.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.39 (s, 1H), 8.71 - 8.68 (m, 1H), 7.85 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.67 - 7.62 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.47 - 7.40 (m, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 2H), 7.04 - 7.00 (m, 1H), 6.79 - 6.77 (m, 1H), 4.88 - 4.73 (m, 4H), 4.56 - 4.42 (m, 1H), 4.14 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.04 - 3.87 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.28 - 3.15 (m, 2H), 3.13 - 3.00 (m, 4H)
452	520.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.38 - 12.37 (m, 1H), 8.68 - 8.67 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.38 - 7.25 (m, 3H), 6.96 - 6.89 (m, 1H), 6.78-6.77 (m, 1H), 4.83 - 4.77 (m, 1H), 4.14 (m, 2H), 4.02 - 3.93 (m, 1H), 3.68 (m, 2H), 3.60 - 3.53 (m, 5H), 3.48 - 3.43 (m, 1H), 2.72 - 2.71 (m, 1H), 2.48 - 2.33 (m, 1H)
468	516.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.37 (s, 1H), 8.68 - 8.65 (m, 1H), 7.84 - 7.83 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.31 - 7.30 (m, 1H), 7.18 - 7.14 (m, 1H), 7.08 - 7.05 (m, 2H), 6.77 - 6.76 (m, 1H), 6.50 - 6.48 (m, 1H), 4.78 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.25 - 4.22 (m, 1H), 4.13 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.05 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.27 - 3.25 (m, 1H), 2.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 1.94 - 1.88 (m, 1H), 1.76 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 1.60 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 1.22 - 1.17 (m, 1H)
471	518.3	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δδ 10.67 (br s, 1H), 7.75 - 7.74 (m, 1H), 7.59 - 7.58 (m, 1H), 7.56 - 7.51 (m, 1H), 7.36 - 7.35 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.15 - 7.14 (m, 1H), 7.11 - 7.06 (m, 1H), 6.85 - 6.84 (m, 1H), 6.65 - 6.64 (m, 1H), 4.31 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.92 - 3.90 (m, 1H), 3.88 - 3.81 (m, 1H), 3.42 - 3.39 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.19 - 3.12 (m, 1H), 3.11 - 3.08 (m, 1H), 2.65 - 2.63 (m, 1H), 1.18 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 6.4 Hz, 3H)
476	447.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.34 (s, 1H), 8.35 - 8.32 (m, 1H), 7.60 - 7.59 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.22 - 7.18 (m, 2H), 7.09 - 7.06 (m, 1H), 6.94 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.56 - 6.55 (m, 1H), 6.39 - 6.34 (m, 1H), 4.10 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.85 - 3.81 (m, 4H), 2.36 - 2.28 (m, 2H), 1.84 - 1.72 (m, 4H)
500	516.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.35 (br s, 1H), 8.67 - 8.64 (m, 1H), 7.84 - 7.83 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.31 - 7.30 (m, 1H), 7.17 - 7.08 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.77 - 6.76 (m, 1H), 6.48 - 6.46 (m, 1H), 4.83 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.15 -4.12 (m, 3H), 3.72 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.39 - 3.35 (m, 1H), 2.53 (s, 1H), 2.41 (s, 1H), 1.93 - 1.83 (m, 2H) 1.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 1.37 (d, J = 13.2 Hz, 1H)
538	516.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.41 (s, 1H), 8.70 - 8.69 (m, 1H), 7.85 - 7.84 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 1H), 7.21 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.78 - 6.77 (m, 1H), 4.73 - 4.71 (m, 2H), 4.35 - 4.32 (m, 2H), 4.13 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.97 - 3.96 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 1.18 - 1.11 (m, 4H)

【表３－１２】

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
542	510.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.37 (s, 1H), 8.65 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.84 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.31 (dd, *J* = 3.3, 2.3 Hz, 1H), 7.28 – 7.17 (m, 2H), 7.02 – 6.91 (m, 1H), 6.77 (dd, *J* = 3.3, 1.7 Hz, 1H), 6.43 (dt, *J* = 6.6, 2.3 Hz, 1H), 4.13 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.97 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.79 (dd, *J* = 7.6, 5.5 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.40 – 3.08 (m, 2H)
543	538.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.37 (s, 1H), 8.66 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.84 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.48 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.33 – 7.28 (m, 2H), 7.25 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.92 (ddd, *J* = 8.1, 2.7, 1.1 Hz, 1H), 6.77 (dd, *J* = 3.3, 1.7 Hz, 1H), 5.96 (td, *J* = 56.7, 4.5 Hz, 2H), 4.13 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.86 – 3.76 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.73 (td, *J* = 12.4, 2.5 Hz, 2H), 2.10 – 1.90 (m, 1H), 1.79 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 1.49 (qd, *J* = 12.4, 4.1 Hz, 2H)
601	463.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.32 (s, 1H), 8.42 - 8.40 (m,, 1H), 7.76 - 7.75(m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.22 - 7.19 (m, 2H), 6.94 - 6.94 (m, 1H), 6.70 - 6.68 (m, 1H), 6.37 - 6.35 (m, 1H), 5.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.05 (d, *J* = 8.4Hz, 2H), 4.12 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.84 - 3.81 (m, 4H), 2.35 - 2.28 (m, 2H)
777	497.4	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.17 - 9.77 (m, 1H), 7.62 - 7.57 (m, 2H), 7.42 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.91 - 6.87 (m, 2H), 4.39 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.89 - 3.79 (m, 2H), 3.54 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 2.50 - 2.45 (m, 2H), 1.64 (s, 9H), 1.30 (s, 3H), 1.29 (s, 3H)
814	448.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.40 (s, 1H), 8.61 - 8.57 (m, 1H), 8.17 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.23 - 7.17 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.75 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.40 - 6.35 (m, 1H), 4.15 - 4.14 (m, 2H), 3.84 - 3.83 (m, 4H), 2.53 - 2.52 (m, 2H), 2.00 - 1.90 (m, 4H)

【０６００】

【表４】

表２ａ．

化合物#	LC-MSデータ(m/z)
168	522.2
175	503.2
180	522.3

【０６０１】

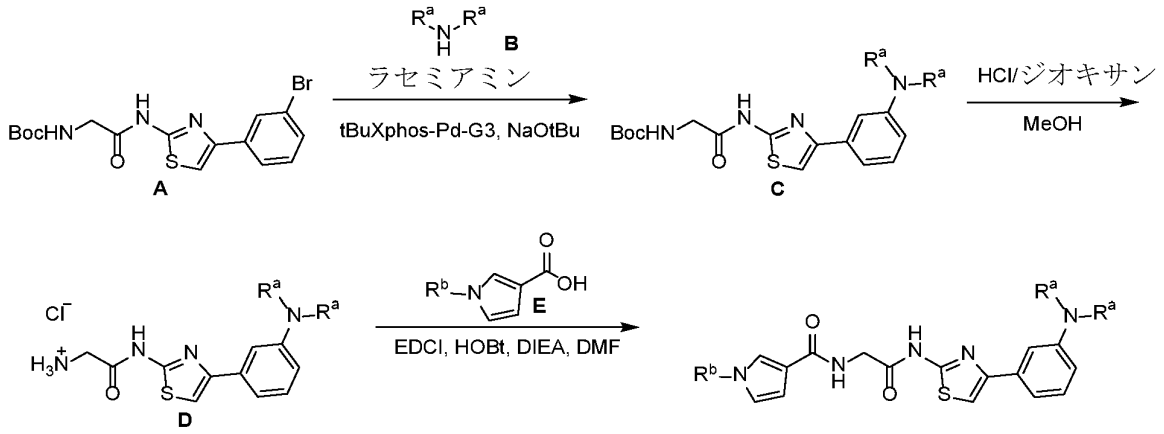
実施例１４１．本発明の化合物の調製

適切な共通の中間体（［ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－［［４－（３－ブロモフェニル）チアゾール－２－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］カルバメート］）から開始し、以下のスキーム２に従い、キラルＳＦＣ分離を含む実施例１０に記載の合成プロトコルを利用して以下の表３及び表３ａにおける化合物を合成した。

【０６０２】

スキーム２：

【化６０４】



【表５－１】

表３：

化合物 #	LC-MS データ (m/z)	^{1}H NMR
164	532.2	^{1}H NMR (400 MHz,メタノール-d_4) δ=7.84 - 7.83(m, 1H), 7.51 - 7.50 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.28 - 7.27 (m, 2H), 7.24 - 7.20 (m, 1H), 6.89 - 6.87 (m, 1H), 6.81 - 6.80 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.58 - 3.55 (m, 1H), 3.39 - 3.36 (m, 4H), 3.27 - 3.24 (m, 1H), 2.86 - 2.85 (m, 1H), 2.58 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 1.85 - 1.81 (m, 2H), 1.03 (d, *J* = 2.8 Hz, 6H)
165	532.2	^{1}H NMR (400 MHz,メタノール-d_4) δ=7.84 - 7.83(m, 1H), 7.51 - 7.50 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.28 - 7.27 (m, 2H), 7.24 - 7.20 (m, 1H), 6.89 - 6.87 (m, 1H), 6.81 - 6.80 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.59 - 3.55 (m, 1H), 3.39 - 3.36 (m, 4H), 3.27 - 3.24 (m, 1H), 2.86 - 2.85 (m, 1H), 2.58 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 1.86 - 1.81 (m, 2H), 1.03 (d, *J* = 2.8 Hz, 6H)
188	518.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.58 - 12.09 (m, 1H), 8.68 - 8.68 (m, 1H), 7.88 - 7.82 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.32 - 7.31 (m, 1H), 7.29 - 7.20 (m, 2H), 6.95 - 6.86 (m, 1H), 6.79 - 6.78 (m, 1H), 4.66 - 4.35 (m, 1H), 4.14 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.74 - 3.71 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.23 - 3.12 (m, 3H), 2.95 - 2.87 (m, 1H), 1.85 - 1.84 (m, 1H), 1.78 - 1.67 (m, 2H), 0.95 (d, J = 7.2 Hz, 3H)
190	522.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.38 (br s, 1H), 8.70 - 8.67 (m, 1H), 7.84 - 7.83 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.32 - 7.30 (m, 2H), 7.27 - 7.25 (m, 1H), 6.95 - 6.93 (m, 1H), 6.78 - 6.77 (m, 1H), 5.31 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.49 - 4.33 (m, 1H), 4.13 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.85 - 3.76 (m, 1H), 3.68 - 3.62 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.53 - 2.51 (m, 1H), 2.98 - 2.85 (m, 2H), 1.98 - 1.92 (m, 1H), 1.60 - 1.50 (m, 1H)

【表５－２】

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
191	522.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 12.38 (br s, 1H), 8.70 - 8.68 (m, 1H), 7.84 - 7.83 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.32 - 7.29 (m, 2H), 7.26 - 7.22 (m, 1H), 6.92 - 6.89 (m, 1H), 6.77 - 6.76 (m, 1H), 5.10 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.77 - 4.64 (m, 1H), 4.13 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.83 - 3.76 (m, 1H), 3.72 - 3.66 (m, 1H), 3.56 (m, 3H), 3.49 - 3.45 (m, 1H), 3.23 - 3.13 (m, 1H), 3.01 - 2.96 (m, 1H), 1.87 - 1.79 (m, 1H), 1.76 - 1.71 (m, 1H)
195	522.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 12.39 (s, 1H), 8.70 - 8.88 (m, 1H), 7.84 - 7.83 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.32 - 7.30 (m, 2H), 7.27 - 7.25 (m, 1H), 6.93 - 6.92 (m, 1H), 6.78 - 6.77 (m, 1H), 5.31 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.47 - 4.33 (m, 1H), 4.13 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.88 - 3.78 (m, 1H), 3.68 - 3.62 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.53 - 3.51 (m, 1H), 2.98 - 2.85 (m, 2H), 1.98 - 1.92 (m, 1H), 1.60 - 1.50 (m, 1H)
196	522.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 12.45 - 12.34 (m, 1H), 8.69 - 8.68 (m, 1H), 7.84 - 7.83 (m, 1H), 7.64 - 7.61 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.32 - 7.28 (m, 2H), 7.25 - 7.22 (m, 1H), 6.92 - 6.89 (m, 1H), 6.77 - 6.76 (m, 1H), 5.10 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.77 - 4.64 (m, 1H), 4.13 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.84 - 3.76 (m, 1H), 3.72 - 3.57 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.49 - 3.45 (m, 1H), 3.23 - 3.13 (m, 1H), 3.01 - 2.96 (m, 1H), 1.87 - 1.79 (m, 1H), 1.75 - 1.71 (m, 1H)
197	513.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 12.35 (br s, 1H), 8.67 - 8.64 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.35 - 7.31 (m, 1H), 7.30 - 7.27 (m, 2H), 6.95 - 6.93 (m, 1H), 6.78 - 6.77 (m, 1H), 4.14 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.42 - 3.41 (m, 2H), 3.23 - 3.22 (m, 1H), 3.17 - 3.13 (m, 2H), 1.89 - 1.83 (m, 3H), 1.81 - 1.79 (m, 1H)
205	518.2	^{1}H NMR (400 MHz,メタノール-d$_4$) δ 8.24 (s, 1H), 7.84 - 7.83 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.34 - 7.32 (m, 2H), 7.27 - 7.24 (m, 2H), 6.95 - 6.93 (m, 1H), 6.81 - 6.80 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.29 - 3.26 (m, 1H), 3.15 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.00 - 2.90 (m, 2H), 1.96 - 1.93 (m, 1H), 1.68 - 1.57 (m, 3H), 1.28 (s, 3H)
206	518.2	^{1}H NMR (400 MHz,メタノール-d$_4$) δ 8.29 (s, 1H), 7.84 - 7.83 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.33 - 7.32 (m, 2H), 7.27 - 7.24 (m, 2H), 6.95 - 6.93 (m, 1H), 6.81 - 6.80 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.29 - 3.26 (m, 1H), 3.15 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.00 - 2.90 (m, 2H), 1.96 - 1.72 (m, 1H), 1.68 - 1.57 (m, 3H), 1.28 (s, 3H)
208	506.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 12.38 (br s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.31 (s, 2H), 7.31 - 7.23 (m, 1H), 6.92 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.87 - 4.75 (m, 1H), 4.14 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.49 - 3.40 (m, 2H), 3.18 (s, 2H), 1.95 - 1.82 (m, 2H), 1.86 - 1.72 (m, 1H), 1.62 - 1.61 (m, 1H)

【表５－３】

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
211	513.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.39 (br s, 1H), 8.70 - 8.67 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.35 - 7.32 (m, 1H), 7.31 - 7.27 (m, 2H), 6.95 - 6.94 (m, 1H), 6.78 - 6.77 (m, 1H), 4.13 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.42 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.22 - 3.21 (m, 1H), 3.17 - 3.13 (m, 2H), 1.88 - 1.84 (m, 3H), 1.81 - 1.65 (m, 1H)
213	506.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6+D_2O) δ 7.80 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.29 - 7.24 (m, 3H), 6.89 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.85 - 4.72 (m, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.36 (d, J = 18.0 Hz, 2H), 3.21 (s, 1H), 3.09 (s, 1H), 1.90 - 1.74 (m, 3H), 1.59 (d, J = 11.2 Hz, 1H)
219	518.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.36 (br s, 1H), 8.68 - 8.67 (m 1H), 7.86 - 7.85 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.35 - 7.30 (m, 1H), 7.29 - 7.18 (m, 2H), 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.79 - 6.78 (m, 1H), 4.54 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.72 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.24 - 3.11 (m, 3H), 2.91- 2.90 (m, 1H), 1.85 - 1.84 (m, 1H), 1.77 - 1.63 (m, 2H), 0.95 (d, J = 7.2 Hz, 3H)
236	518.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.36 (br s, 1H), 8.68-8.67 (m, 1H), 7.86-7.85 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.38-7.24 (m, 3H), 6.95-6.94 (m, 1H), 6.79-6.78 (m, 1H), 4.14 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.99-3.98 (m, 1H), 3.68-3.53 (m, 6H), 3.47-3.46 (m, 1H), 2.75-2.67 (m, 1H), 2.45-2.37 (m, 1H), 1.60-1.47 (m, 2H), 0.97 (m, 3H)
237	518.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.36 (br s, 1H), 8.68-8.67 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.38-7.24 (m, 3H), 6.95-6.94 (m, 1H), 6.79-6.78 (m, 1H), 4.14 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.99-3.98 (m, 1H), 3.68-3.52 (m, 6H), 3.47-3.46 (m, 1H), 2.72-2.71 (m, 1H), 2.45-2.36 (m, 1H), 1.60-1.47 (m, 2H), 0.97 (m, 3H)
552	539.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.68 - 8.65 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.37 - 7.33 (m, 1H), 7.32 - 7.30 (m, 1H), 7.29 - 7.24 (m, 1H), 6.95 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 6.79 - 6.75 (m, 1H), 4.13 (d, *J*=5.6 Hz, 2H), 3.90 - 3.80 (m, 1H), 3.65 - 3.53 (m, 5H), 3.22 - 3.16 (m, 1H), 3.05 - 2.99 (m, 1H), 1.96 - 1.86 (m, 1H), 1.62 (d, *J*=12.0 Hz, 1H)
558	539.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.94 - 11.86 (m, 1H), 8.70 - 8.61 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.83 - 7.82 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.36 - 7.19 (m, 3H), 6.93 - 6.92 (m, 1H), 6.75 - 6.74 (m, 1H), 4.11 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.89 - 3.77 (m, 1H), 3.65 - 3.48 (m, 5H), 3.19 - 3.13 (m, 1H), 3.04 - 2.97 (m, 1H), 1.97 - 1.79 (m, 1H), 1.67 - 1.48 (m, 1H)

【表５－４】

化合物#	LC-MSデータ(m/z)	^{1}H NMR
582	521.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.34 (s, 1H), 8.43 - 8.41 (m, 1H), 7.76 - 7.75 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.32 - 7.30 (m, 1H), 7.28 - 7.26 (m, 1H), 7.23 - 7.21 (m, 1H), 6.93 - 6.92 (m, 1H), 6.69 - 6.68 (m, 1H), 5.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.05 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 4.13 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.73 - 3.69 (m, 2H), 3.63 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 2.31 - 2.25 (m, 2H), 1.18 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H)
423	518.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.38 - 12.31 (m, 1H), 8.68 - 8.65 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.84 - 7.83 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.31 - 7.30 (m, 1H), 7.28 - 7.20 (m, 2H), 6.90 - 6.88 (m, 1H), 6.77 - 6.76 (m, 1H), 4.65 - 4.62 (m, 1H), 4.13 - 4.12 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.72 - 3.62 (m, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.13 - 3.07 (m, 1H), 2.77 - 2.70 (m, 1H), 2.43 - 2.37 (m, 1H), 1.88 - 1.84 (m, 1H), 1.56 - 1.43 (m, 2H), 0.98 - 0.96 (d, J = 6.4 Hz, 3H)

【０６０３】

【表６】

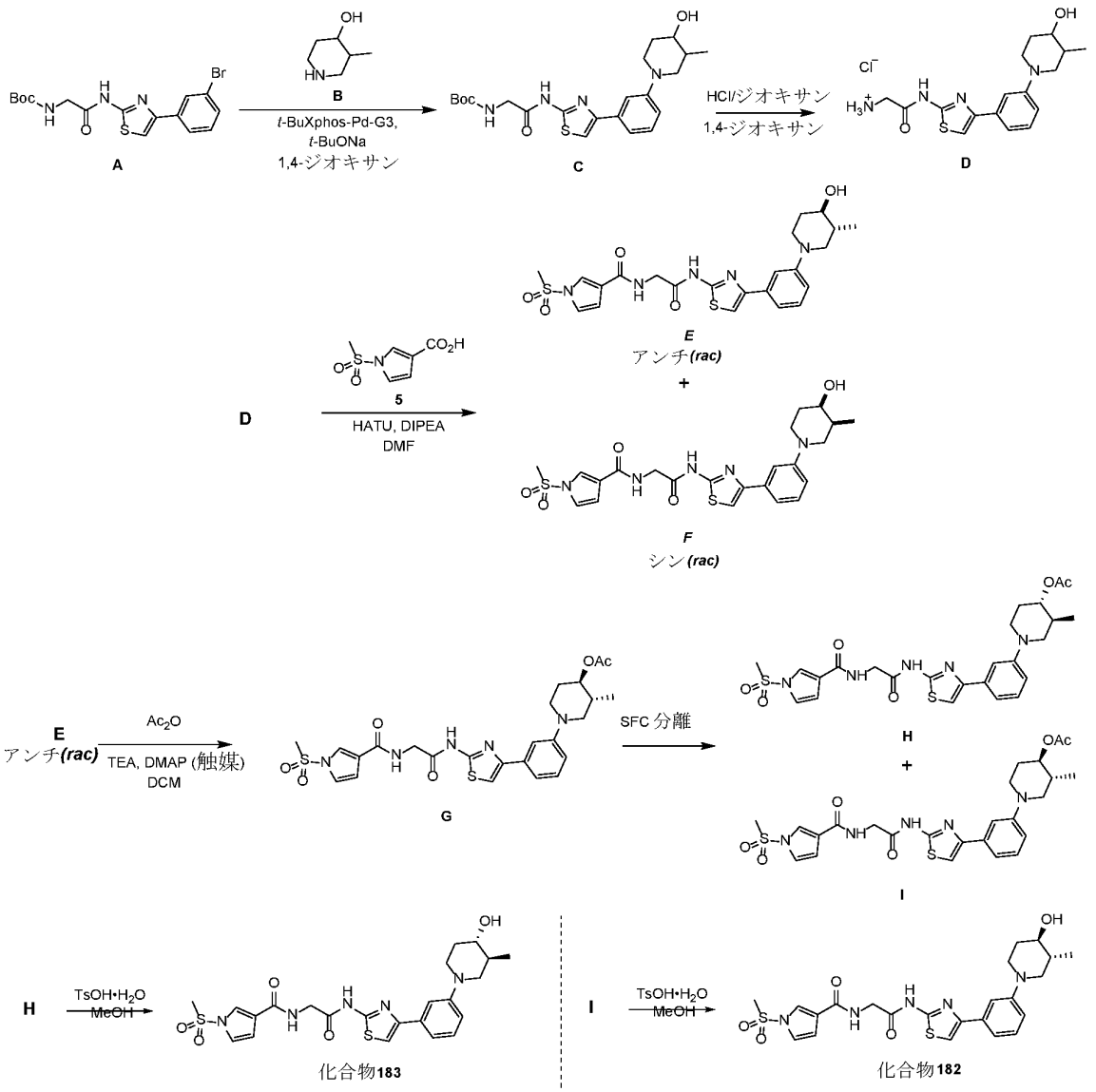
表３ａ．

化合物#	LC-MSデータ(m/z)
585	524.3
586	524.3

【０６０４】

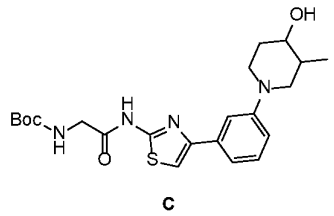
実施例１４２．Ｎ－［２－［［４－［３－［（３Ｓ，４Ｓ）－４－ヒドロキシ－３－メチル－１－ピペリジル］フェニル］チアゾール－２－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－１－メチルスルホニル－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１８３）及びＮ－［２－［［４－［３－［（３Ｒ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－３－メチル－１－ピペリジル］フェニル］チアゾール－２－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－１－メチルスルホニル－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１８２）の調製

【化６０５】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－［［４－［３－（４－ヒドロキシ－３－メチル－１－ピペリジル）フェニル］チアゾール－２－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］カルバメート（中間体Ｃ）の調製

【化６０６】



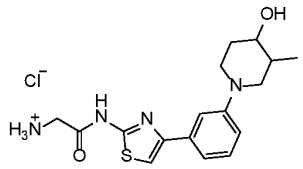
１，４－ジオキサン（１２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－［［４－（３－ブロモフェニル）チアゾール－２－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］カルバメート（１．２０ｇ、２．９１ｍｍｏｌ）の溶液に３－メチルピペリジン－４－オール塩酸塩（１．３２ｇ、８．７３ｍｍｏｌ）及びｔ－ＢｕＯＮａ（１．９６ｇ、２０．３７ｍｍｏｌ）を添加した。１０分間撹拌した後、ｔ－ＢｕＸｐｈｏｓ－Ｐｄ（ｇｅｎ３）（０．２３１ｇ、０．２９１ｍｍｏｌ）を混合物に添加し、混合物を６０℃に１時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水（３０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。

組み合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー石油エーテル／酢酸エチル１：０から７：１）によって精製して中間体Ｃ（０．６００ｇ、１．２１ｍｍｏｌ、４１．５５％の収率、９０％の純度）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４４７．１；^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ$_3$） δ １０．１９ － ９．８１ （ｍ， １Ｈ）， ７．４５ － ７．３８ （ｍ， １Ｈ）， ７．３２ － ７．２８ （ｍ， １Ｈ）， ７．２６ － ７．２２ （ｍ， １Ｈ）， ７．１５ － ７．１１ （ｍ， １Ｈ）， ６．９５ － ６．８８ （ｍ， １Ｈ）， ５．２０ － ５．０２ （ｍ， １Ｈ）， ４．０４ － ３．８９ （ｍ， ３Ｈ）， ３．７９ － ３．６１ （ｍ， １Ｈ）， ３．４０ － ３．１５ （ｍ， ２Ｈ）， ３．０２ － ２．８０ （ｍ， １Ｈ）， ２．５４ － ２．４５ （ｍ， １Ｈ）， １．８４ （ｓ，２Ｈ）， １．６３ － １．５５ （ｍ， ２Ｈ）， １．５２ － １．４６ （ｍ，９Ｈ）， １．１３ － １．００ （ｍ， ３Ｈ）。

【０６０５】

ステップ２：２－アミノ－Ｎ－［４－［３－（４－ヒドロキシ－３－メチル－１－ピペリジル）フェニル］チアゾール－２－イル］アセトアミド（中間体Ｄ）の調製

【化６０７】



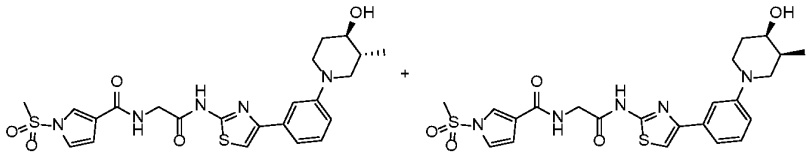
D

１，４－ジオキサン（２ｍＬ）中の中間体Ｃ（０．６６０ｇ、１．４８ｍｍｏｌ）の冷却（１０℃）溶液に１，４－ジオキサン（６ｍＬ）中の４ＭのＨＣｌの溶液を添加した。混合物を室温に温め、撹拌した。１時間後、混合物を真空中で濃縮して中間体Ｄ（０．７００ｇ）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝ ３４７．１。

【０６０６】

ステップ３：Ｎ－（２－（（４－（３－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－３－メチルピペリジン－１－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド及びＮ－（２－（（４－（３－（（３Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－３－メチルピペリジン－１－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（中間体Ｅ及びＦ）の調製

【化６０８】



E
アンチ*(rac)*

F
シン*(rac)*

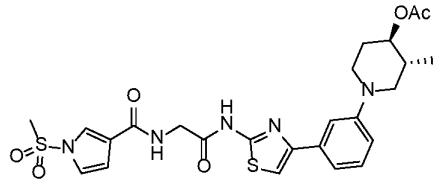
ＤＭＦ（７ｍＬ）中の中間体Ｄ（０．７００ｇ、１．８３ｍｍｏｌ）、１－メチルスルホニルピロール－３－カルボン酸（０．３４６ｇ、１．８３ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（０．５２６ｇ、２．７４ｍｍｏｌ）及びＨＯＢｔ（０．３７１ｇ、２．７４ｍｍｏｌ）の冷却溶液（１０℃）にＤＩＰＥＡ（０．９５５ｍＬ、５．４８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２０℃で１６時間撹拌し、その後、水（２０ｍＬ）で希釈した。得られた混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ

、濾過し、真空中で濃縮した。得られた固体を分取ＨＰＬＣ（移動相：［水（０．２２５％ＦＡ）－アセトニトリル］；Ｂ％：１０％～４０％）によって精製し、凍結乾燥させてラセミアンチ異性体中間体Ｅ（０．１９０ｇ、０．３３７ｍｍｏｌ、１８．４４％の収率、１００％の純度）を白色の固体として得、ラセミシン異性体中間体Ｆ（０．１３０ｇ、０．２３１ｍｍｏｌ、１２．６２％の収率、１００％の純度）を白色の固体として得た。

【０６０７】

ステップ４：アンチｒａｃ－３－メチル－１－（３－（２－（２－（１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド）アセトアミド）チアゾール－４－イル）フェニル）ピペリジン－４－イルアセテート（中間体Ｇ）の調製

【化６０９】



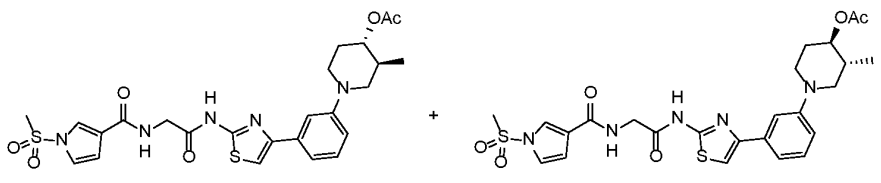
Ｇ

ジクロロメタン（１ｍＬ）中のラセミアンチ異性体中間体Ｅ（０．１００ｇ、０．１９３ｍｍｏｌ）の溶液に無水酢酸（０．０７７ｍＬ、０．７７３ｍｍｏｌ）、ＤＭＡＰ（０．０４７ｇ、０．３８６ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（０．０５４ｍＬ、０．３８６ｍｍｏｌ）を添加した。２時間後、反応混合物を水（２ｍＬ）で希釈し、ジクロロメタン（２ｍＬ×２）で抽出し、組み合わせた有機層を濃縮して黄色の油を得た。油をジクロロメタンで溶解し、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１：０から２：５）によって精製し、濃縮して中間体Ｇ（０．０６５ｇ、０．１０７ｍｍｏｌ、５５．４７％の収率、９２．３％の純度）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５６０．１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １２．３６（ｓ，１Ｈ），８．６７ － ８．６４（ｍ，１Ｈ），７．８５ － ７．８４（ｍ，１Ｈ），７．６１（ｓ，１Ｈ），７．４７（ｓ，１Ｈ），７．３２ － ７．３０（ｍ，２Ｈ），７．２９ － ７．２５（ｍ，１Ｈ），６．９４ － ６．９２（ｍ，１Ｈ），６．７８ － ６．７７（ｍ，１Ｈ），４．５４ － ４．５２（ｍ，１Ｈ），４．１４（ｄ，Ｊ＝ ６．０ Ｈｚ，２Ｈ），３．７５ － ３．７０（ｍ，２Ｈ），３．５７（ｓ，３Ｈ），２．８９ － ２．８６（ｍ，１Ｈ），２．５６（ｓ，１Ｈ），２．０５（ｓ，３Ｈ），２．０３ － ２．０１（ｍ，１Ｈ），１．９９ － １．８７（ｍ，１Ｈ），１．６６ － １．６２（ｍ，１Ｈ），０．９４（ｄ，Ｊ ＝ ６．４ Ｈｚ，３Ｈ）。

【０６０８】

ステップ５：［（３Ｓ，４Ｓ）－３－メチル－１－［３－［２－［［２－［（１－メチルスルホニルピロール－３－カルボニル）アミノ］アセチル］アミノ］チアゾール－４－イル］フェニル］－４－ピペリジル］アセテート及び［（３Ｒ，４Ｒ）－３－メチル－１－［３－［２－［［２－［（１－メチルスルホニルピロール－３－カルボニル）アミノ］アセチル］アミノ］チアゾール－４－イル］フェニル］－４－ピペリジル］アセテート（中間体Ｈ及びＩ）の調製

【化６１０】



Ｈ　　Ｉ

中間体Ｇ（６４．８７ｍｇ、１１５．９２ｕｍｏｌ）をキラルＳＦＣによって分離した。それを濃縮して中間体Ｈ（１５ｍｇ、２４．４５ｕｍｏｌ、２１．０９％の収率、９１．２％の純度）を茶色の固体として得、中間体Ｉ（１０ｍｇ、１７．４２ｕｍｏｌ、１５．０％の収率、９７．５％の純度）を茶色の固体として得た。

【０６０９】

中間体Ｈ：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$＝５６０．１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １２．３６（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．６７－８．６４（ｍ，１Ｈ），７．８４（ｓ，１Ｈ），７．６０（ｓ，１Ｈ），７．４７（ｓ，１Ｈ），７．３１－７．３０（ｍ，２Ｈ），７．２６－７．２４（ｍ，１Ｈ），６．９３（ｄ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，１Ｈ），６．７７（ｄ，Ｊ＝１．２ Ｈｚ，１Ｈ），４．５３－４．５１（ｍ，１Ｈ），４．１４（ｄ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，２Ｈ），３．７４－３．６９（ｍ，２Ｈ），３．５６（ｓ，３Ｈ），２．８８－２．８２（ｍ，１Ｈ），２．５７－２．５０（ｍ，１Ｈ），２．０６－２．０４（ｍ，３Ｈ），２．０１－１．９６（ｍ，１Ｈ），１．８５－１．８０（ｍ，１Ｈ），１．６１－１．６０（ｍ，１Ｈ），０．９３（ｄ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，３Ｈ）；ｅｅ％＝１００％。

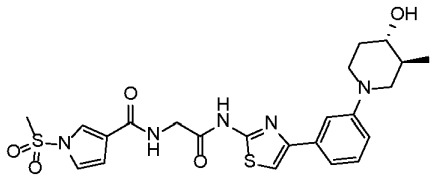
【０６１０】

中間体Ｉ：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$＝５６０．１．；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １２．３５（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．６７－８．６４（ｍ，１Ｈ），７．８４－７．８０（ｍ，１Ｈ），７．６０（ｓ，１Ｈ），７．４６（ｓ，１Ｈ），７．３１－７．２９（ｍ，２Ｈ），７．２６－７．２４（ｍ，１Ｈ），６．９０（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），６．７７－６．７６（ｍ，１Ｈ），４．５２－４．５１（ｍ，１Ｈ），４．１３（ｄ，Ｊ＝５．２ Ｈｚ，２Ｈ），３．７３（ｄ，Ｊ＝１１．２ Ｈｚ，２Ｈ），３．５６（ｓ，３Ｈ），２．８５－２．８２（ｍ，１Ｈ），２．６０（ｓ，１Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ），１．９９－１．９７（ｍ，１Ｈ），１．８６－１．８２（ｍ，１Ｈ），１．６０－１．５７（ｍ，１Ｈ），０．９３（ｄ，Ｊ＝６．４ Ｈｚ，３Ｈ）；ｅｅ％＝９８．１６％。

【０６１１】

ステップ６：Ｎ－[２－[[４－[３－[（３Ｓ，４Ｓ）－４－ヒドロキシ－３－メチル－１－ピペリジル]フェニル]チアゾール－２－イル]アミノ]－２－オキソ－エチル]－１－メチルスルホニル－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１８３）の調製

【化６１１】



化合物183

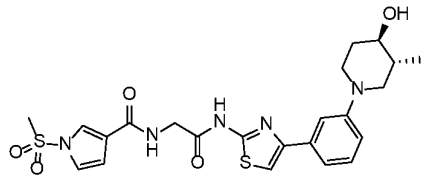
ＭｅＯＨ（０．２ｍＬ）中の中間体Ｈ（０．０１５ｇ、０．０２７ｍｍｏｌ）の溶液にＴｓＯＨ・Ｈ$_{2}$Ｏ（０．０１５ｇ、０．０８０ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を４０℃で１６時間撹拌した。その後、反応混合物を水（５ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層を濃縮して黄色の残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ（移動相：[水（０．２２５％ＦＡ）－アセトニトリル]；Ｂ％：９％～３９％）によって精製した。適切な画分を凍結乾燥させて化合物１８３（０．００１ｇ、０．００３ｍｍｏｌ、９．８８％の収率、１００％の純度）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$＝５１８．４；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ Ｍ

Ｈｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ７．８４－７．８３（ｍ，１Ｈ），７．５６－７．５５（ｍ，１Ｈ），７．３５－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．２８－７．２４（ｍ，２Ｈ），６．９５－６．９２（ｍ，１Ｈ），６．８１－６．８０（ｍ，１Ｈ），４．２５（ｓ，２Ｈ），３．７５－３．７２（ｍ，１Ｈ），３．６７－３．６３（ｍ，１Ｈ），３．３７（ｓ，３Ｈ），３．３１－３．１９（ｍ，１Ｈ），２．８１－２．８０（ｍ，１Ｈ），２．４８－２．４２（ｍ，１Ｈ），２．０１－１．９７（ｍ，１Ｈ），１．７２－１．６２（ｍ，２Ｈ），１．０７（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）；ｅｅ％＝９８．６１％。

【０６１２】

ステップ７：Ｎ－［２－［［４－［３－［（３Ｒ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－３－メチル－１－ピペリジル］フェニル］チアゾール－２－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－１－メチルスルホニル－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１８２）の調製

【化６１２】



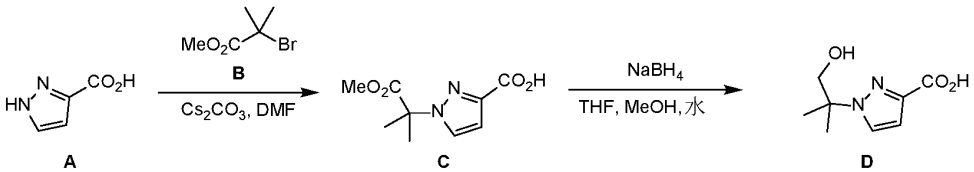
化合物182

上記で概説したものと同様の手順を使用して化合物１８２を合成した。以下の量の試薬を使用した：中間体Ｉ（０．０１０ｇ、０．０１８ｍｍｏｌ）、ＭｅＯＨ（０．２ｍＬ）、及びＴｓＯＨ・Ｈ$_2$Ｏ（０．０１０ｇ、０．０５４ｍｍｏｌ）。化合物１８２（１．１７ｍｇ、２．２６ｕｍｏｌ、１２．６５％の収率、１００％の純度）をオフホワイト色の固体として単離した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５１８．４；^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ７．８４－７．８３（ｍ，１Ｈ），７．５５－７．５４（ｍ，１Ｈ），７．３５－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．２８－７．２４（ｍ，２Ｈ），６．９５－６．９３（ｍ，１Ｈ），６．８１－６．８０（ｍ，１Ｈ），４．２５（ｓ，２Ｈ），３．７５－３．７２（ｍ，１Ｈ），３．６８－６．６４（ｍ，１Ｈ），３．３７（ｓ，３Ｈ），３．２３－３．２２（ｍ，１Ｈ），２．８１－２．８０（ｍ，１Ｈ），２．４８－２．４２（ｍ，１Ｈ），２．０１－１．９７（ｍ，１Ｈ），１．７０－１．６５（ｍ，２Ｈ），１．０７（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）；ｅｅ％＝９８．１４％。

【０６１３】

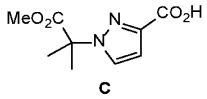
実施例１４３．１－（１－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸の調製

【化６１３】



ステップ１：１－（２－メトキシ－１，１－ジメチル－２－オキソ－エチル）ピラゾール－３－カルボン酸（中間体Ｃ）の調製

【化６１４】



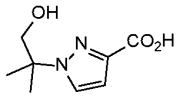
C

ＤＭＦ（５０ｍＬ）中のメチル２－ブロモ－２－メチル－プロパノエート（５．７７ｍＬ、４４．６１ｍｍｏｌ）及び１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸（５．００ｇ、４４．６１ｍｍｏｌ）の溶液にCs_2CO_3（２９．０７ｇ、８９．２２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を６０℃で１時間撹拌した。混合物を水（１００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で抽出した。水相を４ＭのＨＣｌ水溶液でｐＨ約３～４に酸性化し、その後、ジクロロメタン（１００ｍＬ×２）で抽出した。有機層を真空下で濃縮した。得られた油を逆相分取ＨＰＬＣ（移動相：［水（０．２２５％ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：５％～３５％）によって精製し、凍結乾燥させて中間体Ｃ（２．３０ｇ、９．３２ｍｍｏｌ、２０．９０％の収率、８６．０％の純度）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２１３．１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．６９（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝２．４ Ｈｚ，１Ｈ），６．７３（ｄ，Ｊ＝２．４ Ｈｚ，１Ｈ），５．７５（ｓ，１Ｈ），３．６４（ｓ，３Ｈ），１．８０（ｓ，６Ｈ）。

【０６１４】

ステップ２：１－（１－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸（中間体Ｄ）の調製

【化６１５】



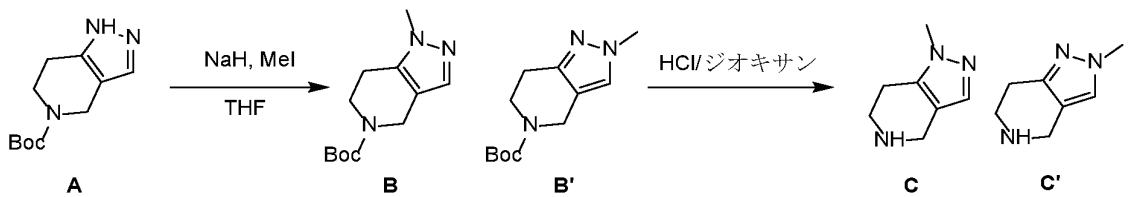
D

ＴＨＦ（１．２ｍＬ）、ＭｅＯＨ（０．４ｍＬ）、及び水（０．４ｍＬ）の混合物中の中間体Ｃ（０．２００ｇ、０．９４３ｍｍｏｌ）の溶液に$NaBH_4$（０．０７１ｇ、１．８８ｍｍｏｌ）を添加した。１時間撹拌した後、混合物をNH_4Cl水溶液（１０ｍＬ）でクエンチし、濃縮した。粗生成物を逆相ＨＰＬＣ（０．１％ＦＡ）によって精製し、濃縮して中間体Ｄ（０．０６０ｇ、０．３１３ｍｍｏｌ、３３．１８％の収率、９６．０％の純度）を黄色のゴムとして得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１８５．１。

【０６１５】

実施例１４４．１－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン及び２－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジンの調製

【化６１６】



A B B' C C'

１－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン及び２－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジンをＷＯ２０１５２００６７７Ａ２に記載の方法に従って調製した。１－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン及び２－メチル－４，５，６，７－テト

ラヒドロ－２Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジンを分離不可能な混合物（４０５ｍｇ、粗製、ＨＣｌ）を黄色の固体として得、これをさらなる精製をせずに使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　＝　１３８．０。

【０６１６】

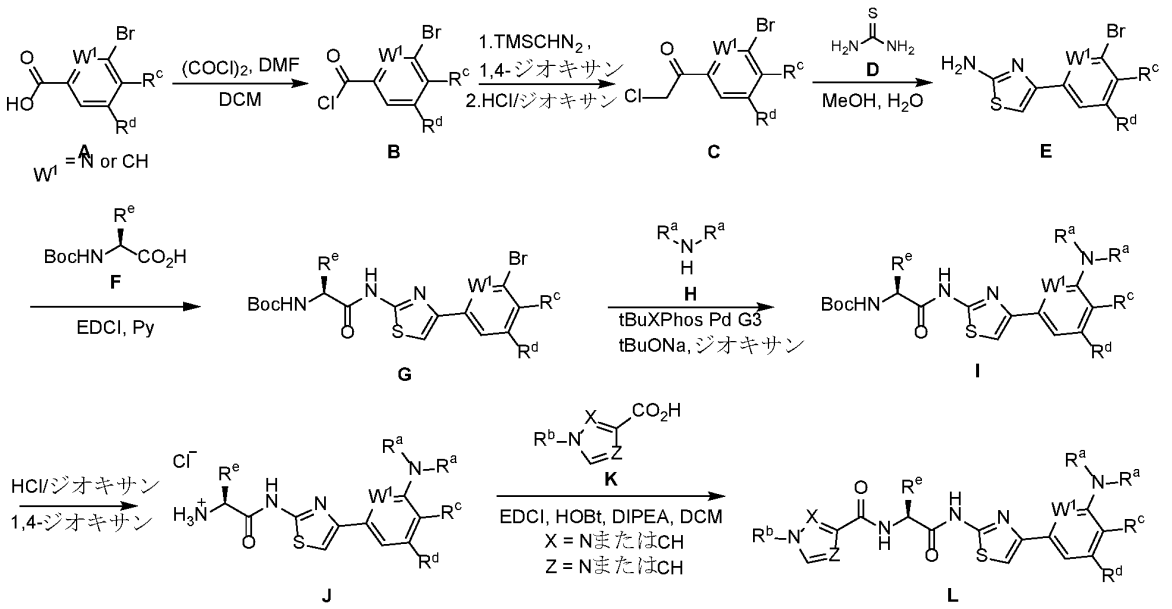
実施例１４５．本発明の化合物の調製

以下のスキーム３に従って、実施例１０で確立されたプロトコルに従って適切な開始カルボン酸、保護（キラルまたはアキラル）アミノ酸、アミン、及び複素環式カルボン酸から開始して以下の表４における化合物を合成した。

【０６１７】

スキーム３：

【化６１７】



【表７－１】

表４：

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
166	483.5	^{1}H NMR (400 MHz,メタノール-d4) δ 7.71 - 7.64 (m, 1H), 7.63 - 7.52 (m, 2H), 7.37 - 7.30 (m, 1H), 7.00 - 6.91 (m, 1H), 6.71 - 6.64 (m, 1H), 6.61 - 6.55 (m, 1H), 4.51 - 4.40 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.08 - 3.93 (m, 2H), 3.87 - 3.72 (m, 2H), 3.69 - 3.58 (m, 1H), 3.28 - 3.16 (m, 1H), 1.58 (s, 9H), 1.27 - 1.21 (m, 3H)
240	532.3	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.40 (m, 1H), 8.49 - 8.45 (m, 1H), 7.94 - 7.93 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 3H), 6.93 - 6.91 (m, 1H), 6.78 - 6.77 (m, 1H), 4.68 - 4.61 (m, 1H), 3.73 - 3.69 (m, 2H), 3.63 - 3.60 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 2.32 - 2.25 (m, 2H), 1.41 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.17 (d, J = 6.0 Hz, 6H)

【表７－２】

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
364	474.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.36 (br s, 1H), 8.47 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.94 - 7.93 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.29 - 7.28 (m, 1H), 7.20 - 7.19 (m, 2H), 6.94 (d, J=1.2 Hz, 1H), 6.78 - 6.77 (m, 1H), 6.38 - 6.36 (m, 1H), 4.67 - 4.60 (m, 1H), 3.84 - 3.81 (m, 4H), 3.55 (s, 3H), 2.35 - 2.28 (m, 2H), 1.42 (d, J = 7.2 Hz, 3H)
365	490.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.35 (br s, 1H), 8.47 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.29 - 7.28 (m, 1H), 7.20 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.78 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.40 - 6.37 (m, 1H), 5.60 (s, 1H), 4.67 - 4.62 (m, 1H), 4.58 - 4.57 (m, 1H), 4.11 - 4.08 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.54 - 3.51 (m, 2H), 1.42 (d, J = 7.2 Hz, 3H)
366	504.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.50 - 12.48 (m, 1H), 8.47 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.98 - 7.97 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.29 - 7.28 (m, 1H), 7.20 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.79 - 6.78 (m, 1H), 6.38 - 6.35 (m, 1H), 4.94 - 4.89 (m, 1H), 3.85 - 3.81 (m, 4H), 3.72 - 3.69 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 2.33 - 2.30 (m, 2H)
367	534.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.49 (s, 1H), 8.48 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.98 - 7.97 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.29 - 7.28 (m, 1H), 7.22 - 7.18 (m, 2H), 6.97 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.79 - 6.78 (m, 1H), 6.41 - 6.39 (m, 1H), 4.94 - 4.89 (m, 1H), 4.36 - 4.30 (m, 1H), 4.09 - 4.06 (m, 2H), 3.75 - 3.67 (m, 2H), 3.63 - 3.60 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.25 (s, 3H)
369	548.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.46 (br s, 1H), 8.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.29 - 7.21 (m, 3H), 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.95 - 4.90 (m, 1H), 4.67 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 3.75 - 3.68 (m, 2H), 3.67 - 3.59 (m, 2H), 3.56 (s, 4H), 3.31 - 3.29 (m, 3H), 2.90 - 2.85 (m, 2H), 1.85 - 1.82 (m, 2H), 1.53 - 1.44 (m, 2H)
370	517.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.62 - 12.01 (m, 1H), 8.47 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.94 - 7.93 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.30 - 7.20 (m, 3H), 6.90 - 6.88 (m, 1H), 6.78 - 6.77 (m, 1H), 4.67 - 4.60 (m, 2H), 3.65 - 3.55 (m, 6H), 2.91 - 2.84 (m, 2H), 1.85 - 1.81 (m, 2H), 1.52 - 1.45 (m, 2H), 1.42 (d, J = 7.2 Hz, 3H)
371	562.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.01 - 7.97 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.35 - 7.25 (m, 3H), 6.95 - 6.92 (m, 1H), 6.80 - 6.79 (m, 1H), 4.95 - 4.90 (m, 1H), 3.75 - 3.69 (m, 4H), 3.63 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.29 - 2.26 (m, 2H), 1.18 (s, 3H), 1.17 (s, 3H)

【表７－３】

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
372	548.1	^{1}H NMR (400 MHz,メタノール-d_4) δ 7.92-7.91 (m, 1H), 7.57 - 7.53 (m, 1H), 7.39 - 7.37 (m, 2H), 7.28 - 7.27 (m, 2H), 6.93-6.88 (m, 1H), 6.85-6.84 (m, 1H), 4.98-4.95 (m, 1H), 4.01-3.99 (m, 1H), 3.91 - 3.79 (m, 4H), 3.64 - 3.49 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 2.79-2.76 (m, 1H), 2.45-2.43(m, 1H), 1.25 (d, J = 6.4 Hz, 3H)
373	548.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.71 - 12.28 (m, 1H), 8.48 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.99 - 7.98 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 1H), 7.32 - 7.22 (m, 2H), 6.92 - 6.91(m, 1H), 6.80 - 6.78 (m, 1H), 4.95 - 4.90 (m, 1H), 3.95 - 3.92 (m, 1H), 3.77 - 3.59 (m, 5H), 3.56 (s, 3H), 3.54 - 3.48 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.70 - 2.65 (m, 1H), 2.39 - 2.31 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.0 Hz, 3H)
380	598.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.57 (s, 1H), 8.53 (d, J=7.2 Hz, 1H), 8.03 - 7.92 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.53 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.38 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.30 (d, J=1.2 Hz, 1H), 6.79 (d, 3.2 Hz, 1H), 4.99 - 4.86 (m, 1H), 3.84 - 3.66 (m, 4H), 3.58 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.45 (d, J=10.8 Hz, 4H), 1.15 (d, J=6.4 Hz, 6H)
384	554.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.41 (s, 1H), 8.67 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 7.85 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.57 - 7.46 (m, 1H), 7.40 - 7.26 (m, 2H), 6.78 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 4.14 (d, *J*=6.0 Hz, 2H), 3.77 (d, *J*=6.4 Hz, 2H), 3.58 (s, 3H), 2.48 - 2.41 (m, 4H), 1.16 (d, *J*=6.4 Hz, 6H)
385	505.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.35 (br s, 1H), 8.67 - 8.66 (m, 1H), 7.84 - 7.84 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.70 - 7.62 (m, 1H), 7.31 - 7.30(m, 1H), 7.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.77 - 6.77 (m, 1H), 6.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.48 - 4.39(m, 1H), 4.13 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.98 - 3.94 (m, 2H), 3.75 - 3.72 (m, 1H), 3.66 - 3.66 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.56 - 3.50 (m, 1H), 3.08 - 3.07 (m, 1H), 1.15 (d, J = 6.8 Hz, 3H)
767	533.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.34 (s, 1H), 8.47 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.94 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.62 (dd, *J* = 8.5, 7.3 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 3.3, 2.3 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.82 – 6.76 (m, 2H), 4.64 (p, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.25 (dd, *J* = 13.0, 2.4 Hz, 2H), 3.69 – 3.58 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 2.42 (dd, *J* = 12.8, 10.5 Hz, 2H), 1.42 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.18 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H).
768	533.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.34 (s, 1H), 8.47 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.94 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.62 (dd, *J* = 8.5, 7.4 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 3.3, 2.3 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.82 – 6.74 (m, 2H), 4.64 (p, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.25 (dd, *J* = 12.8, 2.4 Hz, 2H), 3.63 (dqd, *J* = 12.6, 6.0, 2.3 Hz, 2H), 3.56 (s, 3H), 2.42 (dd, *J* = 12.8, 10.5 Hz, 2H), 1.42 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.18 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H).

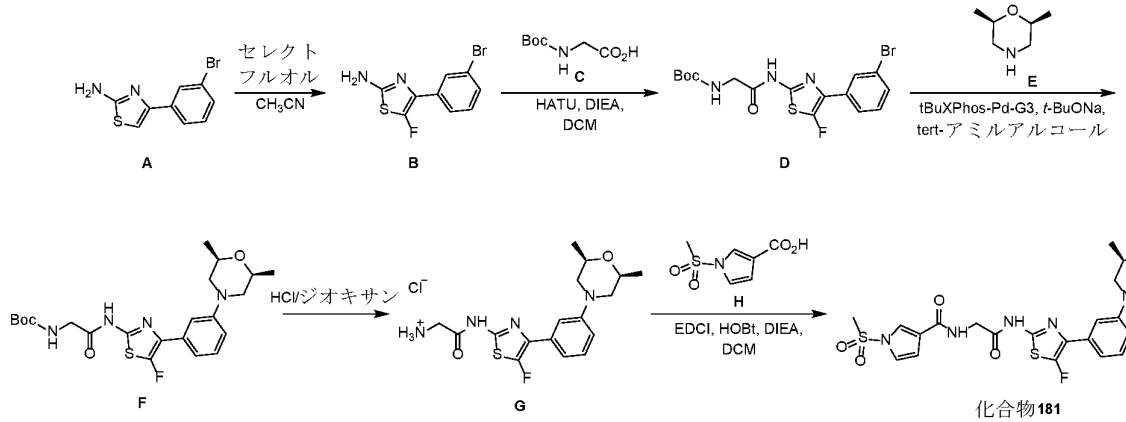
【表７－４】

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
769	511.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.95 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.62 (dd, J = 8.5, 7.3 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 3.0, 1.8 Hz, 1H), 4.63 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 4.25 (dd, J = 13.1, 2.4 Hz, 2H), 3.72 – 3.56 (m, 2H), 2.41 (dd, J = 12.8, 10.5 Hz, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.41 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.18 (d, J = 6.2 Hz, 6H).
770	541.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.36 (s, 1H), 7.91 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.65 – 7.57 (m, 2H), 7.26 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 3.0, 1.8 Hz, 1H), 4.91 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.30 – 4.19 (m, 2H), 3.76 – 3.68 (m, 2H), 3.68 – 3.54 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.42 (dd, J = 12.8, 10.5 Hz, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.18 (d, J = 6.2 Hz, 6H).

【０６１８】

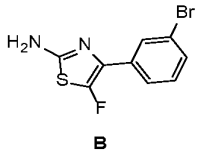
実施例１４６．Ｎ－［２－［［４－［３－［（ｃｉｓ）－２，６－ジメチルモルホリン－４－イル］フェニル］－５－フルオロ－チアゾール－２－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－１－メチルスルホニル－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１８１）の調製

【化６１８】



ステップ１：４－（３－ブロモフェニル）－５－フルオロ－チアゾール－２－アミン（中間体Ｂ）の調製

【化６１９】



B

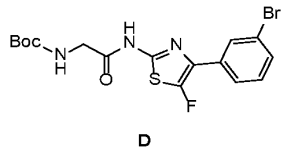
アセトニトリル（４０ｍＬ）中の４－（３－ブロモフェニル）チアゾール－２－アミン（２．００ｇ、７．８４ｍｍｏｌ）の冷却（０℃）溶液にセレクトフルオル（商標）（３．０５ｇ、８．６２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を３０℃で１６時間撹拌し、その後、濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１０：１～３：１）によって精製した。溶液を濃縮して中間体Ｂ（０．９００ｇ、３．０８ｍｍｏｌ、３９．２％の収率、９３．３％の純度）を茶色の固体として得た。ＬＣＭＳ

（ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ［Ｂｒ^{81} Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ＝ ２７４．８。

【０６１９】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－［［４－（３－ブロモフェニル）－５－フルオロ－チアゾール－２－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］カルバメート（中間体Ｄ）の調製

【化６２０】



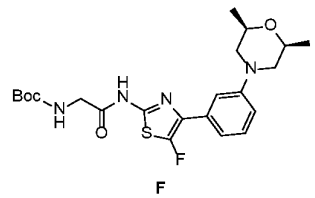
Ｄ

ジクロロメタン（８ｍＬ）中の中間体Ｂ（０．８００ｇ、２．９３ｍｍｏｌ）及び２－Ｎ－Ｂｏｃ－グリシン（０．５６４ｇ、３．２２ｍｍｏｌ）の溶液にＨＡＴＵ（１．３４ｇ、３．５１ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（２．５５ｍＬ、１４．６５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を３０℃で１６時間撹拌し、その後、濃縮して残渣を得た。粗生成物を逆相ＨＰＬＣ（０．１％ＦＡ）によって精製して中間体Ｄ（０．６００ｇ、１．３５ｍｍｏｌ、４６．２％の収率、９７．０％の純度）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ［Ｂｒ^{81}Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ＝ ４３２．１。

【０６２０】

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－［［４－［３－［（ｃｉｓ）－２，６－ジメチルモルホリン－４－イル］フェニル］－５－フルオロ－チアゾール－２－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］カルバメート（中間体Ｆ）の調製

【化６２１】



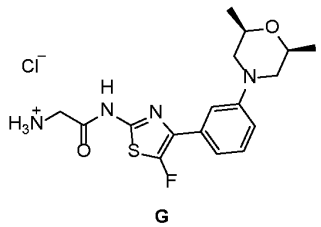
Ｆ

２－メチルブタン－２－オール（３ｍＬ）中の中間体Ｄ（０．３００ｇ、０．６９７ｍｍｏｌ）及びｃｉｓ－２，６－ジメチルモルホリン（０．１６１ｇ、１．３９ｍｍｏｌ）の溶液にｔ－ＢｕＸｐｈｏｓ－Ｐｄ（ｇｅｎ３）（０．０５５ｇ、０．０７０ｍｍｏｌ）及びｔ－ＢｕＯＮａ（０．１３４ｇ、１．３９ｍｍｏｌ）を添加した。混合物をN_2（ｇ）下、６０℃で撹拌した。４時間後、反応混合物を室温に冷却し、水（５ｍＬ）に注ぎ、酢酸エチル（５ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣ（SiO_2、ジクロロメタン：ＭｅＯＨ＝１０：１）によって精製した。得られた固体をジクロロメタン：ＭｅＯＨ＝１０：１（２０ｍＬ）で粉砕し、懸濁液を濾過し、濾液を濃縮して中間体Ｆ（０．１２０ｇ、０．２５４ｍｍｏｌ、３６．４１％の収率、９８．３％の純度）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ＝ ４６５．３。

【０６２１】

ステップ４：２－（（４－（３－（（ｃｉｓ）－２，６－ジメチルモルホリノ）フェニル）－５－フルオロチアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエタン－１－アミニウムクロリド（中間体Ｇ）の調製

【化６２２】



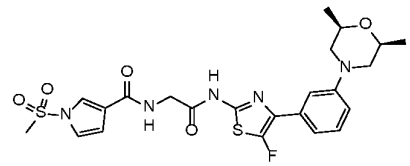
G

１，４－ジオキサン（１．５ｍＬ）中の４ＭのＨＣｌ中の中間体Ｆ（０．１２０ｇ、０．２５８ｍｍｏｌ）の混合物を３０℃で２時間撹拌した。その後、反応混合物を濃縮して残渣を得た。残渣をＭＴＢＥ（５ｍＬ）で粉砕し、懸濁液を濾過し、濾過ケーキを真空中で乾燥させて中間体Ｇ（０．０９０ｇ、０．２２２ｍｍｏｌ、８５．９１％の収率、９８．８５％の純度、ＨＣｌ）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３６５．２。

【０６２２】

ステップ５：Ｎ－［２－［［４－［３－［（ｃｉｓ）－２，６－ジメチルモルホリン－４－イル］フェニル］－５－フルオロ－チアゾール－２－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－１－メチルスルホニル－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１８１）の調製

【化６２３】



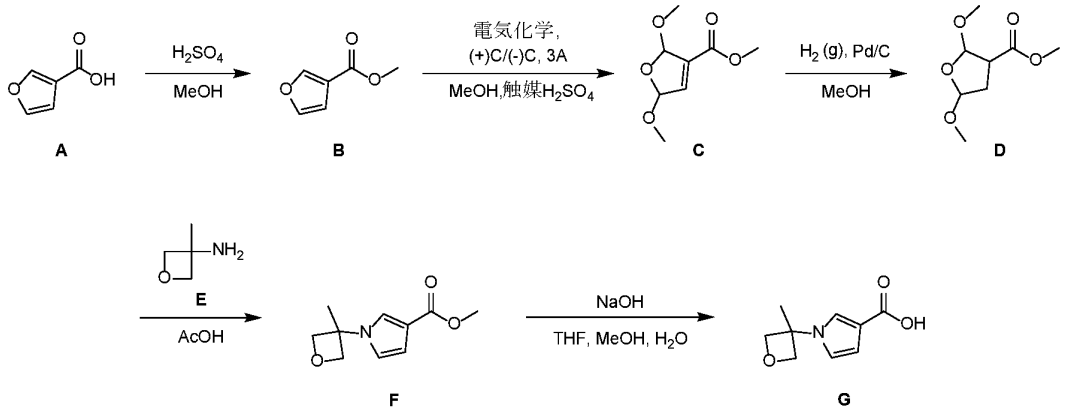
化合物181

ジクロロメタン（２ｍＬ）中の中間体Ｇ（０．０９０、０．２２５ｍｍｏｌ）及び１－メチルスルホニルピロール－３－カルボン酸（０．０５６ｇ、０．２９６ｍｍｏｌ）の溶液にＥＤＣＩ（０．０５７ｇ、０．２９６ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（０．０４０ｇ、０．２９６ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（０．２１５ｍＬ、１．２３ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を３０℃で１６時間撹拌し、その後、濃縮して固体を得た。固体を逆相ＨＰＬＣ（０．１％ＦＡ）によって精製し、適切な画分を凍結乾燥させて化合物１８１（０．０５７ｇ、０．１０４ｍｍｏｌ、４２．５％の収率、９９．０％の純度）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５３６．２；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １２．４５（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．６８－８．６５（ｍ，１Ｈ），７．８４－７．８３（ｍ，１Ｈ），７．３４－７．３０（ｍ，３Ｈ），７．３０－７．２１（ｍ，１Ｈ），６．９９－６．９５（ｍ，１Ｈ），６．７７－６．７５（ｍ，１Ｈ），４．１２－４．０８（ｍ，２Ｈ），３．７３－３．６７（ｍ，２Ｈ），３．５８－３．５６（ｍ，５Ｈ），２．３２－２．２６（ｍ，２Ｈ），１．１７（ｄ，Ｊ＝６．４ Ｈｚ，６Ｈ）。

【０６２３】

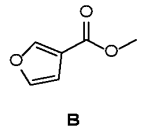
実施例１４７．１－（３－メチルオキセタン－３－イル）ピロール－３－カルボン酸の調製

【化６２４】



ステップ１：メチルフラン－３－カルボキシレート（中間体Ｂ）の調製

【化６２５】

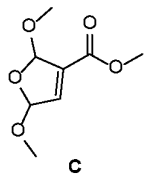


ＭｅＯＨ（１２００ｍＬ）中のフラン－３－カルボン酸（１７０ｇ、１．５２ｍｏｌ）の溶液に濃H_2SO_4（６０ｍＬ）を慎重に添加した。混合物を８０℃で１時間撹拌し、次いで室温に冷却した。反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去した。残渣を$NaHCO_3$飽和水溶液（１０００ｍＬ）に注ぎ、ＭＴＢＥ（３００ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（２００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して中間体Ｂ（１７０ｇ、１．３５ｍｏｌ、８８．８８％の収率）を黄色の油として得、これをさらなる精製をせずに次のステップに使用した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ$_3$） δ ８．０２ （ｄ， Ｊ ＝ ０．８ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．４３ － ７．４２ （ｍ， １Ｈ）， ６．７５ （ｄ， Ｊ ＝ １．６ Ｈｚ， １Ｈ）， ３．８４ （ｓ， ３Ｈ）。

【０６２４】

ステップ２：メチル２，５－ジメトキシ－２，５－ジヒドロフラン－３－カルボキシレート（中間体Ｃ）の調製

【化６２６】



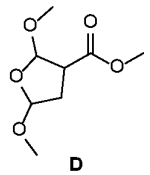
ＭｅＯＨ（３．６Ｌ）中の中間体Ｂ（５０．００ｇ、３９６．４８ｍｍｏｌ）の溶液にH_2SO_4（４０ｍＬ）を添加した。混合物を、アイソスタティック黒鉛アノード及び黒鉛カソードを使用して３Ａの電流密度で電解し、－１０℃で撹拌した。１６時間撹拌した後、反応混合物を$NaHCO_3$飽和水溶液でｐＨ約７に中和し、濾過した。濾液を真空中で部分的に濃縮してＭｅＯＨを除去し、得られた水層を酢酸エチル（３×３００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（３００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して中間体Ｃ（６５．００ｇ、３４５．４２ｍｍｏｌ、８７．１２％の収率）を黄色の油として得、これをさらなる精製をせずに次のステップに使用した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ ７．０３ － ６．８９ （ｍ， １Ｈ）， ５．９９ － ５．９６ （ｍ， １Ｈ）， ５．７４ － ５．６２

（ｍ，　１Ｈ），　３．７６　－　３．７１　（ｍ，　３Ｈ），　３．３１　（ｄ，　Ｊ　＝　１．６　Ｈｚ，　４Ｈ），　３．２７　－　３．２６　（ｍ，　２Ｈ）。

【０６２５】

ステップ３：メチル２，５－ジメトキシテトラヒドロフラン－３－カルボキシレート（中間体Ｄ）の調製

【化６２７】



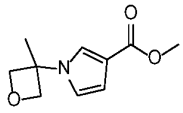
D

ＭｅＯＨ（４００ｍＬ）中の中間体Ｃ（３５．００ｇ、１８５．９９ｍｍｏｌ）の混合物に１０％Ｐｄ／Ｃ（３．５ｇ）を添加した。混合物を脱気し、H_2（ｇ）でパージし（３回）、その後、混合物を２５℃でH_2（ｇ）のバルーン下で１６時間撹拌した。混合物を濾過し、濃縮して中間体Ｄ（３５．００ｇ）を黄色の油として得、これを次のステップにおいて直接使用した。

【０６２６】

ステップ４：メチル１－（３－メチルオキセタン－３－イル）ピロール－３－カルボキシレート（中間体Ｆ）の調製

【化６２８】



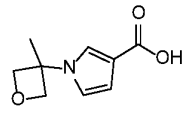
F

ＡｃＯＨ（２４０ｍＬ）中の中間体Ｄ（３５．００ｇ、１８４．０２ｍｍｏｌ）の溶液に３－メチルオキセタン－３－アミン（２０．００ｇ、２２９．５７ｍｍｏｌ）を滴下して添加した。混合物を９０℃で撹拌した。１６時間撹拌した後、反応混合物を濃縮して過剰のＡｃＯＨを除去した。得られた酸性残渣を水（５００ｍＬ）で希釈し、$NaHCO_3$飽和水溶液で（ｐＨ約８）に塩基性化し、酢酸エチル（５００ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して油を得た。油をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～１／１）によって精製して中間体Ｆ（２４．００ｇ）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　［Ｍ＋Ｈ］$^+$　＝　１９６．２．；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_3$）　δ　７．４７　－　７．４５　（ｍ，　１Ｈ），　６．８５　－　６．８３　（ｍ，　１Ｈ），　６．６９　－　６．６７　（ｍ，　１Ｈ），　５．００　－　４．９７　（ｍ，　２Ｈ），　４．７１　－　４．６８　（ｍ，　２Ｈ），　３．８４　－　３．８１　（ｍ，　３Ｈ），　１．９３　（ｄ，　Ｊ　＝　６．０　Ｈｚ，　３Ｈ）。

【０６２７】

ステップ５：１－（３－メチルオキセタン－３－イル）ピロール－３－カルボン酸（中間体Ｇ）の調製

【化６２９】



G

１：１のＭｅＯＨ／ＴＨＦ混合物（１５０ｍＬ）中の中間体Ｆ（２４．００ｇ、１２２．９４ｍｍｏｌ）の溶液に４ＭのＮａＯＨ（４Ｍ、１５３．６９ｍＬ）を添加した。混合物を８０℃で撹拌した。１６時間撹拌した後、反応混合物を部分的に濃縮してＴＨＦ及びＭｅＯＨを除去した。混合物をH_2O（２００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（５００ｍＬ）で抽出した。水層を固体が沈殿するまでクエン酸飽和水溶液で酸性化した（ｐＨ約５）。固体を濾過して中間体Ｇ（１２．００ｇ、６６．２３ｍｍｏｌ、５３．８７％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１８２．１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ ７．５２ － ７．５１（ｍ，１Ｈ），６．９３ － ６．９１（ｍ，１Ｈ），６．５９ － ６．５８（ｍ，１Ｈ），４．９６（ｄ，Ｊ ＝ ６．４ Ｈｚ，２Ｈ），４．７０（ｄ，Ｊ ＝ ６．８ Ｈｚ，２Ｈ），１．８５（ｓ，３Ｈ）。

【０６２８】

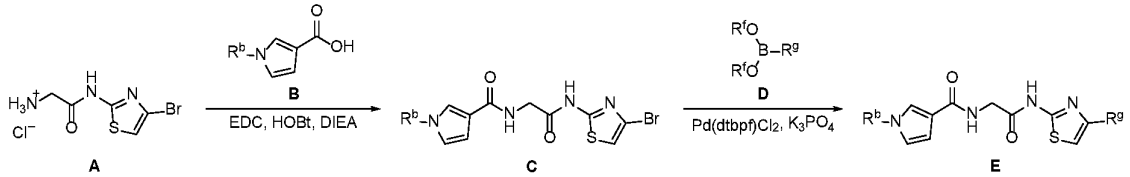
実施例１４８．本発明の化合物の調製

以下のスキーム４に従い、共通の出発物質、２－アミノ－Ｎ－（４－ブロモチアゾール－２－イル）アセトアミド、適切な複素環式カルボン酸、及びボロン酸エステルまたはボロン酸から開始し、表５における化合物を合成した。適切な場合、ＳＦＣ精製を使用してエナンチオマーを分離した。

【０６２９】

スキーム４：

【化６３０】



【表８－１】

表５：

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
277	512.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.46 (m, 1H), 8.68 - 8.66 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.90 - 7.88 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.78 - 7.76 (m, 1H), 7.81 - 7.73 (m, 1H), 7.56 - 7.45 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.23 - 4.06 (m, 3H), 3.57 (s, 3H), 1.47 - 1.30 (m, 2H), 1.22 - 1.14 (m, 2H)
247	419.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.39 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.78 - 7.66 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.15 - 7.14 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.14 - 4.13 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 2.36 (s, 3H)
248	455.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.61 - 12.19 (m, 1H), 8.64 - 8.63 (m, 1H), 8.18 - 8.01 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.64 - 7.47 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.26 - 6.92 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.13 - 4.12 (m, 2H), 3.58 (s, 3H)

【表８－２】

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
249	461.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.33 (s, 1H), 8.66 (d, J=6.0 Hz, 1H), 7.87 - 7.81 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 1H), 7.26 - 7.19 (m, 2H), 6.81 - 6.73 (m, 1H), 5.01 - 4.87 (m, 1H), 4.13 (d, J=6.0 Hz, 2H), 3.57 (s, 4H), 2.82 - 2.73 (m, 1H), 1.40 (d, J=6.0 Hz, 3H)
250	504.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.34 (br s, 1H), 8.68 - 8.65 (m, 1H), 7.85 - 7.84 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.32 - 7.31 (m, 1H), 7.17 - 7.11 (m, 1H), 7.08 - 7.03 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.78 - 6.77 (m, 1H), 4.13 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.59 - 3.55 (m, 5H), 3.43 - 3.40 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.29 - 3.25 (m, 2H), 2.92 - 2.88 (m, 2H)
252	505.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.36 (s, 1H), 8.70 - 8.67 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.85 - 7.84 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.49 - 7.48 (m, 1H), 7.35 - 7.31 (m, 3H), 6.81 - 6.77 (m, 2H), 4.92 - 4.86 (m, 1H), 4.15 - 4.14 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.10 - 4.06 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.44 - 2.43 (m, 2H), 2.34 - 2.28 (m, 2H)
253	463.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.45 (s, 1H), 8.71 - 8.70 (m, 1H), , 8.09 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.67 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 1H), 7.10 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.83 - 6.74 (m, 1H), 4.15 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H)
254	505.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.36 (s, 1H), 8.70 - 8.67 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.86 - 7.85 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.49 - 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.37 - 7.31 (m, 3H), 6.84 - 6.81 (m, 1H), 6.79 - 6.77 (m, 1H), 4.47 - 4.40 (m, 1H), 4.15 - 4.14 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.68 - 3.64 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.91 - 2.86 (m, 2H), 1.95 - 1.89 (m, 2H)
255	465.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.37 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.39 - 7.09 (m, 3H), 6.77 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.58 - 3.58 (m, 3H), 3.27 - 3.24 (m, 2H)
256	477.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.42 (s, 1H), 8.68 - 8.66 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.89 - 7.83 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 2H), 7.31 - 7.30 (m, 1H), 6.77 - 6.76 (m, 1H), 4.14 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.64 - 2.55 (m, 4H), 2.07 - 2.03 (m, 1H), 1.73 - 1.71 (m, 1H)
257	532.0	^{1}H NMR (400 MHz,メタノール-d_4) δ 7.86 - 7.80 (m, 1H), 7.58 - 7.53 (m, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 2H), 7.29 - 7.21 (m, 2H), 6.96 - 6.91 (m, 1H), 6.82 - 6.79 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.37 - 3.32 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.97 - 2.88 (m, 1H), 2.83 (d, J=11.6 Hz, 1H), 2.00 - 1.78 (m, 2H), 1.72 - 1.47 (m, 2H), 1.24 (s, 3H)

【表８－３】

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
258	532.0	^{1}H NMR(400 MHz,メタノール-d_4) δ 7.85 - 7.82 (m, 1H), 7.58 - 7.53 (m, 1H), 7.36 - 7.31 (m, 2H), 7.29 - 7.21 (m, 2H), 6.96 - 6.90 (m, 1H), 6.82 - 6.79 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.38 - 3.33 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.99 - 2.88 (m, 1H), 2.83 (d, J=12.4 Hz, 1H), 1.98 - 1.78 (m, 2H), 1.74 - 1.47 (m, 2H), 1.24 (s, 3H)
259	490	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.41 - 12.38 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.39 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.24 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.14 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.00 (s, 2H), 2.94 (s, 3H)
260	494.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.48 - 12.37 (m, 1H), 8.73 - 8.66 (m, 1H), 7.86 - 7.83 (m, 1H), 7.82 - 7.79 (m, 1H), 7.59 - 7.56 (m, 1H), 7.54 - 7.51 (m, 1H), 7.34 - 7.30 (m, 1H), 7.11 - 7.08 (m, 1H), 6.79 - 6.75 (m, 1H), 4.18 - 4.11 (m, 2H), 3.99 - 3.92 (m, 1H), 3.61 - 3.55 (m, 3H), 2.08 - 2.07 (m, 1H), 0.87 - 0.79 (m, 2H), 0.74 - 0.68 (m, 2H)
263	438.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.27 (s, 1H), 8.18 - 8.15 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.53 - 7.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.18 - 7.16 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.08 - 7.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.98 - 6.97 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.49 - 6.48 (m, 1H), 4.10 - 4.08 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.31 - 3.26 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.90 - 2.86 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.74 (s, 3H), 1.50 (s, 9H)
264	465.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.40 (br s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.69 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.15 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.32 (s, 2H). .
265	460.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.44 - 12.35 (m, 1H), 8.70 - 8.67 (m, 1H), 7.85 - 7.84 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.59 -7.56 (m, 1H), 7.50 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.36 - 7.31 (m, 2H), 7.01 - 6.99 (m, 1H), 6.78 - 6.76 (m, 1H), 4.14 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.90 - 3.86 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 0.83 - 0.78 (m, 2H), 0.72 - 0.66 (m, 2H)
266	453.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.53 - 12.15 (m, 1H), 8.70 - 8.67 (m, 1H), 7.84 - 7.83 (m, 1H), 7.70 - 7.64 (m, 3H), 7.44 - 7.40 (m, 1H), 7.32 - 7.30 (m, 1H), 7.07 - 7.04 (m, 1H), 6.77 - 6.76 (m, 1H), 5.97 - 5.83 (m, 2H), 4.13 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H)
267	558.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.35 (s, 1H), 8.69 - 8.66 (m, 1H), 7.84 - 7.83 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.32 - 7.30 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.77 - 6.76 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.11 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.72 - 3.68 (m, 2H), 3.62 - 3.57 (m, 5H), 2.28 - 2.23 (m, 2H), 1.93 - 1.88 (m, 1H), 1.16 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 0.95 - 0.90 (m, 2H), 0.72 - 0.68 (m, 2H)

【表８－４】

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
270	460.2	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 7.74 - 7.73 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.18 - 7.17 (m, 2H), 7.14 - 7.12 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.99 - 6.98 (m, 2H), 6.72 - 6.70 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.39 - 3.37 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.04 - 3.03 (m, 1H), 2.85 - 2.81 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.69 (s, 3H)
272	412.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.39 - 12.11 (m, 1H), 8.27 - 8.08 (m, 1H), 7.60 - 7.39 (m, 2H), 7.17 - 7.03 (m, 3H), 6.99 - 6.94 (m, 1H), 6.53 - 6.45 (m, 2H), 5.76 - 5.66 (m, 1H), 4.08 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.78 - 2.65 (m, 3H), 1.49 (s, 9H)
273	488.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.35 (br s, 1H), 8.70 - 8.60 (m, 1H), 7.86 - 7.80 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.42 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 7.35 - 7.26 (m, 1H), 7.11 - 7.09 (m, 1H), 6.78 - 6.72 (m, 1H), 4.12 (d, J=6.0 Hz, 2H), 3.57 - 3.55 (m,3H), 2.92 - 2.81 (m, 5H), 2.72 - 2.69 (m, 2H), 1.73 - 1.69 (m, 2H), 1.55 - 1.49 (m, 2H)
274	505.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.68 - 12.09 (m, 1H), 8.69 - 8.68 (m, 1H), 7.85 - 7.84 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.52 - 7.45 (m, 2H), 7.36 - 7.28 (m, 2H), 6.93 - 6.91 (m, 1H), 6.78 - 6.77 (m, 1H), 4.43 - 4.41 (m, 1H), 4.13 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.86 - 3.83 (m, 1H), 3.71 - 3.61 (m, 1H), 3.60 - 3.55 (m, 3H), 3.54 - 3.44 (m, 2H), 2.11 - 1.98 (m, 1H), 1.86 - 1.65 (m, 2H), 1.59 - 1.51 (m, 1H)
275	522	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.46 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.50 - 8.18 (m, 1H), 7.94 - 7.92 (m, 1H), 7.89 - 7.80 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.58 - 7.56 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.15 - 4.14 (m, 2H), 3.57 (s, 3H)
276	489.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.41 - 12.34 (m, 1H), 8.64 - 8.62 (m, 1H), 7.94 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.79 - 7.77 (m, 1H), 7.58 - 7.53 (m, 1H), 7.30 (s, 2H), 6.77 (s, 1H), 4.12 - 4.11 (m, 2H), 3.56 (s, 3H)
278	522.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.41 (s, 1H), 8.68 - 8.67 (m, 1H), 8.42 - 8.12 (m, 2H), 8.12 - 8.05 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.65 - 7.63 (m, 1H), 7.53 - 7.51 (m, 1H), 7.31 - 7.30 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.15 - 4.13 (m, 2H), 3.57 (s, 3H)
279	505.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.35 (s, 1H), 8.66 - 8.64 (m, 1H), 7.84 - 7.83 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.53 - 7.42 (m, 2H), 7.39 - 7.25 (m, 2H), 7.02 - 6.86 (m, 1H), 6.78 - 6.77 (m, 1H), 4.71 - 4.52 (m, 1H), 4.13 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.89 - 3. 83 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.54 - 3.46 (m, 2H), 2.04 - 1.92 (m, 2H), 1.68 - 1.52 (m, 2H)
280	434.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.38 (s, 1H), 8.69 - 8.68 (m, 1H), 7.85 - 7.84 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.32 - 7.31 (m, 1H),7.16 - 7.03 (m, 3H), 6.78 - 6.77 (m, 1H), 6.55 - 6.44 (m, 1H), 5.73 - 5.71 (m, 1H), 4.13 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.58 (s, 3H), 2.7 (d, J = 5.2 Hz, 3H)

【表８－５】

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
281	463	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.39 (s, 1H), 8.70 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.87 - 7.81 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 2H), 7.36 - 7.27 (m, 2H), 6.88 (d, J=1.6, Hz, 1H), 6.78 (d, J=3.2 Hz, 1H), 4.67 (d, J=6.0 Hz, 1H), 4.14 (d, J=6.0 Hz, 2H), 3.59 (s, 3H), 1.30 (d, J=6.0 Hz, 6H)
282	476	^{1}H NMR(400 MHz,メタノール-d_4) δ 7.87 - 7.85 (m, 1H), 7.31 - 7.28 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.17 - 7.14 (m, 1H), 6.84 - 6.82 (m, 1H), 6.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.32 - 4.29 (m, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.30 - 3.27 (m, 2H), 2.95 (s, 3H)
283	454	^{1}H NMR(400 MHz,メタノール-d_4) δ 7.61 - 7.59 (m, 1H), 7.28 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.16 - 7.13 (m, 1H), 6.99 - 6.96 (m, 1H), 6.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.60 - 6.58 (m, 1H), 4.32 - 4.29 (m, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.30 - 3.26 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 1.58 (s, 9H)
284	475.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.38 (s, 1H), 8.69 (d, J=6.0 Hz, 1H), 7.86 - 7.83 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.46 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 3H), 6.82 - 6.76 (m, 2H), 4.73 (d, J=7.2 Hz, 1H), 4.13 (d, J=6.0 Hz, 2H), 3.58 (s, 3H), 2.48 - 2.41 (m, 2H), 2.13 - 2.00 (m, 2H), 1.78 - 1.74 (m, 1H), 1.72 - 1.61 (m, 1H)
285	471.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.46 - 12.41 (m, 1H), 8.69 - 8.68 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.785 - 7.78 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.53 - 7.08 (m, 4H), 6.78 - 6.77 (m, 1H), 4.15 - 4.14 (m, 2H), 3.57 - 3.32 (m, 3H)
286	449	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.40 (1H), 8.70 (d, J=6.0 Hz, 1H), 7.87 - 7.81 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.52 - 7.42 (m, 2H), 7.38 - 7.27 (m, 2H), 6.89 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.78 (d, J=1.6 Hz, 1H), 4.14 (d, J=6.0 Hz, 2H), 4.08 (d, J=6.8 Hz, 2H), 3.58 (s, 3H), 1.36 (d, J=6.8 Hz, 3H)
287	448.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.39 (s, 1H), 8.70 - 8.67 (d, J = 6.0Hz, 1H), 7.85 - 7.84 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.33 - 7.31 (m, 1H), 7.26 - 7.18 (m, 3H), 8.79 - 6.77 (m, 1H), 6.71 - 6.69 (m, 1H), 4.14 - 4.13 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.58 (s, 3H), 2.95 (s, 6H)
288	426.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.276 (s, 1H), 8.17 - 8.14 (d, J = 6.0Hz, 1H), 7.558 (s, 1H), 7.53 - 7.52 (d, J = 2.0Hz, 1H), 7.26 - 7.18 (m, 3H), 6.98 - 6.97 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.71 - 6.69 (m, 1H), 6.48 - 6.47(m, 1H), 4.11 - 4.10 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.95 (s, 6H), 1.50 (s, 9H)
289	522.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.50 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.69 - 8.68 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.39 - 8.06 (m, 1H), 8.01 - 7.99 (m, 1H), 7.92 - 7.90 (m, 1H), 7.87 - 7.83 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.62 - 7.60 (m, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 1H), 6.79 - 6.78 (m, 1H), 4.16 - 4.12 (m, 2H),3.58 (s, 3H)

【表８－６】

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
290	521.3	^{1}H NMR (400 MHz,メタノール-d_4) δ 8.55 (s,1H), 7.84 - 7.83 (m, 1H), 7.57 - 7.56 (m, 1H), 7.43 - 7.40 (m, 1H), 7.39 - 7.38 (m, 1H), 7.31 - 7.28 (m, 2H), 7.00 - 6.93 (m, 1H), 6.81 - 6.80 (m, 1H), 4.72 - 4.55 (m, 2H), 4.29 - 4.25 (m, 2H), 4.17 - 4.07 (m, 1H), 3.85 - 3.72 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.91 - 2.81 (m, 2H), 2.22 - 2.08 (m, 1H), 1.86 - 1.69 (m, 1H)
291	547.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.34 (br s, 1H), 8.67 (d, J=6.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 2H), 7.36 - 7.29 (m, 2H), 6.96 - 6.89 (m, 1H), 6.77 (d, J=1.6 Hz, 1H), 4.19 - 4.10 (m, 4H), 3.68 (d, J=6.8, Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.32 - 2.27 (m, 1H), 1.68 (d, J=14.0 Hz, 2H), 1.41 - 1.30 (m, 2H), 1.06 (d, J=6.0 Hz, 6H)
292	547.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.37 (s, 1H), 8.67 (d, J=5.9 Hz, 1H), 7.86 - 7.83 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.49 - 7.44 (m, 2H), 7.34 - 7.30 (m, 2H), 6.89 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.78 (d, J=1.6 Hz, 1H), 4.14 (d, J=6.0 Hz, 2H), 3.85 (d, J=6.0 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.51 - 3.42 (m, 2H), 2.07 (s, 1H), 1.74 (d, J=13.6 Hz, 2H), 1.12 (d, J=6.0 Hz, 6H), 0.93 (d, J=11.6 Hz, 2H)
293	536.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.38 (s, 1H), 8.68 - 8.66 (m, 1H), 7.84 - 7.83 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.52 - 7.47 (m, 2H), 7.31 - 7.30 (m, 1H), 7.19 - 7.18 (m, 1H), 6.77 - 6.76 (m, 1H), 4.13 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.79 - 3.74 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.28 (s, 2H), 2.42 - 2.39 (m, 2H), 1.14 (d, J = 6.0 Hz, 6H)
294	536.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.42 (s, 1H), 8.70 - 8.67 (m, 1H), 7.84 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.63 - 7.59 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.32 - 7.30 (m, 1H), 7.20 - 7.16 (m, 1H), 7.04 - 7.00 (m, 1H), 6.77 - 6.76 (m, 1H), 4.14 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.79 - 3.76 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.26 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.42 - 2.36 (m, 2H), 1.13 (d, J = 6.4 Hz, 6H)
295	536.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.38 - 12.34 (m, 1H), 8.67 - 8.64 (m, 1H), 7.84 - 7.83 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.31 - 7.28 (m, 2H), 7.08 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.80 - 6.68 (m, 2H), 4.13 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.71 - 3.65 (m, 4H), 3.57 (s, 3H), 2.33 - 2.32 (m, 2H), 1.17 (d, J = 6.0 Hz, 6H)
297	536.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.38 (br s, 1H), 8.68 - 8.64 (m, 1H), 7.89 - 7.81 (m, 1H), 7.55 - 7.47 (m, 2H), 7.32 - 7.30 (m, 1H), 7.20 - 7.15 (m, 1H), 7.00 - 6.96 (m, 1H), 6.78 - 6.76 (m, 1H), 4.14 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.77 - 3.67 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.51 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 2.30 - 2.24 (m, 2H), 1.17 (d, J = 6.0 Hz, 6H)
298	459	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.39 (s, 1H), 8.71 - 8.62 (m, 1H), 7.85 - 7.84 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.73 - 7.69 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 2H), 7.18 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.78 - 6.77 (m, 1H), 4.14 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.61 - 3.53 (m, 4H), 2.36 - 2.29 (m, 2H), 2.15 - 2.00 (m, 2H), 2.06 - 1.96 (m, 1H), 1.87 - 1.80 (m, 1H)

【表８－７】

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
299	497.3	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.08 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.59 - 7.57 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.19 - 7.18 (m, 1H), 6.95 - 6.94 (m, 1H), 6.57 - 6.56 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.11 - 4.07 (m, 2H), 3.75 - 3.72 (m, 2H), 2.55 - 2.50 (m, 2H), 1.56 (s, 9H), 1.25 (d, J = 6.4 Hz, 6H)
300	517.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.38 (s, 1H), 8.69 - 8.66 (m, 1H), 7.85 - 7.84 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.57 - 7.47 (m, 2H), 7.39 - 7.30 (m, 2H), 6.94 - 6.92 (m, 1H), 6.78 - 6.77 (m, 1H), 4.28 - 4.25 (m, 2H), 4.14 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.58 (s, 3H), 2.83 - 2.80 (m, 2H)
301	479.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.37 (s, 1H), 8.69 - 8.67 (m, 1H), 7.85 - 7.84 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.53 - 7.43 (m, 2H), 7.38 - 7.23 (m, 2H), 6.92 - 6.89 (m, 1H), 6.78 - 6.77 (m, 1H), 4.21 - 4.09 (m, 4H), 3.72 - 3.66 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.33 (s, 3H)
307	489.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.37 (br s, 1H), 8.68 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 7.36 - 7.30 (m, 2H), 6.93 - 6.86 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 4.15 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.00 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.58 (s, 3H), 2.80 - 2.70 (m, 1H), 2.13 - 2.05 (m, 2H), 1.97 - 1.81 (m, 4H)
308	425.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.27 (s, 1H), 8.18 - 8.15 (m, 1H), 7.55 - 7.52 (m, 2H), 7.41 - 7.39 (m, 1H), 7.31 - 7.21 (m, 2H), 6.99 - 6.97 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.57 - 4.53 (m, 2H), 4.09 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.21-3017 (m, 2H), 1.49 (s, 9H)
309	447	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.35 (br s, 1H), 8.71 - 8.68 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.40 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.39 - 7.25 (m, 3H), 6.78 (s, 1H), 4.57 - 4.53 (m, 2H), 4.14 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.21 - 3.16 (m, 2H)
425	464.0	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.34 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.58-7.57 (m, 1H), 7.51 - 7.47 (m, 2H), 6.95 - 6.94 (m, 1H), 6.59 - 6.57 (m, 2H), 4.24 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.56 (s, 9H)
455	479.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.40 (s, 1H), 8.69 - 8.66 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.31 (s, 2H), 6.89 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.14 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.93 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 0.82 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 0.70 (s, 2H)
457	479.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.44 - 12.39 (m, 1H), 8.68 - 8.65 (m, 1H), 7.84 - 7.83 (m, 1H), 7.60 - 7.56 (m, 1H), 7.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.40 - 7.36 (m, 1H), 7.31 - 7.30(m, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 6.77 - 6.76(m, 1H), 4.13 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.00 - 3.95 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 0.84 - 0.71 (m, 4H)

【表８－８】

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
463	473.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.56 - 12.38 (m, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.29 - 8.15 (m, 2H), 7.87 - 7.86 (m, 2H), 7.70 (s, 2H), 7.32 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.15 - 4.14 (m, 2H), 3.58 (s, 3H)
467	516.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.36 - 12.32 (m, 1H), 8.67 - 8.64 (m, 1H), 7.84 - 7.83 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.31 - 7.30 (m, 1H), 7.16 - 7.13 (m, 1H), 7.06 - 7.04 (m, 2H), 6.77 - 6.76 (m, 1H), 4.33 - 4.28 (m, 1H), 4.13 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.92 - 3.86 (m, 1H), 3.79 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.71 - 3.66 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.44 - 3.36 (m, 2H), 2.89 - 2.85 (m, 2H), 2.20 - 2.11 (m, 1H), 1.96 - 1.88 (m, 1H)
472	495.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.41 (s, 1H), 8.69 - 8.68 (m, 1H), 7.85 - 7.83 (m, 2H), 7.78 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.68 (s,1H), 7.41 - 7.40 (m, 1H), 7.34 - 7.31 (m, 1H), 7.28 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.78 - 6.77 (m, 1H), 4.15 - 4.13 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.51 - 3.43 (m, 1H), 3.13 - 2.97 (m, 2H), 2.85 - 2.68 (m, 2H)
478	490.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.33 (s, 1H), 8.68 - 8.64 (m, 1H), 7.85 - 7.83 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.32 - 7.30 (m, 1H), 7.13 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.11 - 7.07 (m, 1H), 6.78 - 6.76 (m, 1H), 6.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 4.05 - 4.01 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.46 - 3.43 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 1.10 (d, J = 6.4 Hz, 3H)
479	489.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.41 (s, 1H), 8.68 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.75 - 7.69 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 1H), 7.34 - 7.31 (m, 1H), 7.22 - 7.15 (m, 1H), 6.79 - 6.77 (m, 1H), 4.14 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.92 - 3.78 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.11 - 2.98 (m, 1H), 2.69 - 2.65 (m, 2H), 2.00 - 1.80 (m, 2H)
480	489.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.39 (s, 1H), 8.68 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.93 - 7.79 (m, 3H), 7.57 (s, 1H), 7.38 - 7.24 (m, 3H), 6.79 - 6.77 (m, 1H), 4.14 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.85 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.09 - 2.96 (m, 1H), 2.69 - 2.62 (m, 2H), 1.97 - 1.80 (m, 2H)
486	516.1	^{1}H NMR (400 MHz,メタノール-d_4) δ 8.56 (s, 1H), 7.85 - 7.84 (m, 1H), 7.33 - 7.27 (m, 2H), 7.22 - 7.21 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.08 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.82 - 6.81 (m, 1H), 4.90 - 4.89 (m, 2H), 4.65 - 4.46 (m, 4H), 4.27 (s, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.29 - 3.28 (m, 1H), 2.94 - 2.92 (m, 2H)
487	510.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.34 (s, 1H), 8.66 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.34 - 7.29(m, 1H), 7.23 - 7.18 (m, 1H), 7.14 - 7.07 (m, 2H), 6.78 (m, 1H), 6.44 - 6.11 (m, 1H), 4.13 (d, J = 6.0 Hz, 2H),3.57 (s, 3H), 3.54 (d, J = 4.8Hz, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.97 (m, 2H)

【表８－９】

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
489	461.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 8.71 - 8.67 (m, 1H), 8.24 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.85 - 7.84 (m, 1H), 7.51 - 7.49 (m, 1H), 7.33 - 7.31 (m, 2H), 6.78 - 6.77 (m, 1H), 4.25 - 4.21 (m, 1H), 4.15 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.58 (s, 3H), 0.80 - 0.74 (m, 2H), 0.73 - 0.70 (m, 2H)
492	465.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 8.81 - 8.80 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.47 - 8.37 (m, 2H), 8.20 - 8.17 (m, 1H), 8.03 - 7.95 (m, 2H), 7.52 - 7.51 (m, 1H), 6.97 - 6.96 (m, 1H), 6.48 - 6.47 (m, 1H), 4.11 - 4.10 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 1.49 (s, 9H)
494	465.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.43 (s, 1H), 8.72 - 8.71 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.46 - 8.29 (m, 2H), 8.25 - 8.14 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.72 -7.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.97 - 6.96 (m, 1H), 6.48 - 6.48(m, 1H), 4.11 - 4.09 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.55 - 3.48 (m, 3H), 1.49 (s, 9H)
501	507.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.81 - 12.22 (m, 1H), 8.70 - 8.67 (m, 1H), 8.06 - 8.02 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.57 - 7.53 (m, 1H), 7.44 - 7.42 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.14 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H)
507	493.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.46 - 12.39 (m, 1H), 8.71 - 8.65 (m, 1H), 7.86 - 7.84 (m, 1H), 7.56 - 7.51 (m, 2H), 7.31 - 7.30 (m, 1H), 7.18 - 7.14 (m, 1H), 7.00 - 6.96 (m, 1H), 6.77 - 6.76 (m, 1H), 4.79 - 4.75 (m, 1H), 4.13 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.12 - 2.05 (m, 2H), 1.85 - 1.75 (m, 1H), 1.70 - 1.61 (m, 1H), 1.23 - 1.12 (m, 2H)
508	479.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.31 (br s, 1H), 8.69 - 6.66 (m, 1H), 7.89 - 7.88 (m, 1H), 7.86 - 7.85 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.52 - 7.48 (m, 1H), 7.34 - 7.30 (m, 1H), 7.28 - 7.26 (m, 1H), 6.78 - 6.77 (m, 1H), 4.14 - 4.13 (m, 2H), 4.03 - .00 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 0.91 - 0.80 (m, 2H), 0.79 - 0.72 (m, 2H)
517	460.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.31 (s, 1H), 8.69 - 8.61 (m, 1H), 7.87 - 7.81 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 7.26 - 7.19 (m, 2H), 6.79 - 6.71 (m, 1H), 5.03 - 4.84 (m, 1H), 4.13 (d, J=6.0 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.46 - 3.40 (m, 1H), 2.81 - 2.72 (m, 1H), 1.39 (d, J=6.0 Hz, 3H)
527	460.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.35 (s, 1H), 8.70 - 8.63 (m, 1H), 7.88 - 7.81 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 1H), 7.26 - 7.19 (m, 2H), 6.81 - 6.75 (m, 1H), 5.01 - 4.87 (m, 1H), 4.20 - 4.08 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.33 - 3.27 (m, 1H), 2.81 - 2.72 (m, 1H), 1.40 (d, J=6.4 Hz, 3H)

【表８－１０】

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
530	489.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.38 (br s, 1H), 8.68 - 8.66 (m, 1H), 7.84 - 7.83 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.71 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.37 - 7.36 (m, 1H), 7.31 - 7.30 (m, 1H), 7.23 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.77 - 6.76 (m, 1H), 4.14 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.09 - 4.02 (m, 1H), 3.63 - 3.53 (m, 4H), 3.22 - 3.15 (m, 3H), 2.44 - 2.29 (m, 4H)
531	489.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.27 (br s, 1H), 8.70 - 8.67 (m, 1H), 7.88 - 7.81 (m, 3H), 7.57 (s, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 3H), 6.78 - 6.77 (m, 1H), 4.14 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.10 - 4.02 (m, 1H), 3.59 - 3.51 (m, 4H), 3.19 (s, 3H), 2.41 - 2.29 (m, 4H)
544	465.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.35 (s, 1H), 8.68 - 8.66 (m, 1H), 7.84 - 7.83 (m, 1H), 7.66 - 7.46 (m, 3H), 7.38 - 7.24 (m, 1H), 6.77 - 6.76 (m, 1H), 4.69 - 4.65 (m, 2H), 4.12 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.31 - 3.26 (m, 2H)
546	494.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.35 (s, 1H), 8.67 - 8.64 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.06 - 7.03 (m, 2H), 6.77 - 6.76 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.12 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.32 - 3.29 (m, 2H), 2.92 (s, 3H)
565	477.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.45 - 12.08 (m, 1H), 8.66 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 - 7.30 (m, 1H), 7.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.77 - 6.76 (m, 1H), 6.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.45 - 3.38 (m, 2H), 2.99 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 2.76 (s, 3H)
566	487.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.35 (s, 1H), 8.69 - 8.63 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.57 - 7.39 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.17 - 6.96 (m, 2H), 6.91 - 6.70 (m, 2H), 4.13 (d, J=4.4 Hz, 2H), 3.58 (s, 3H), 2.78 (s, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.19 (s, 6H)
569	478.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.38 (s, 1H), 8.68 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.33 - 7.31 (m, 1H), 7.01 - 6.92 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.78 - 6.77 (m, 1H), 4.13 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.42 - 3.37 (m, 2H), 2.94 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 2.77 (s, 3H)
574	449.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.35 (br s, 1H), 8.69 - 8.66 (m, 1H), 7.85 - 7.84 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.47 - 7.42 (m, 2H), 7.32 - 7.31 (m, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.78 - 6.77 (m, 1H), 6.06 (s, 2H), 4.13 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.61 (s, 3H)
607	483.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.36 (s, 1H), 8.68 - 8.65 (m, 1H), 7.84 - 7.83 (m, 1H), 7.49 (s, 1H),7.32 - 7.29 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 6.77 - 6.76 (m, 1H), 6.12 (s, 2H), 4.12 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H)

【表８－１１】

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
616	467.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.37 (s, 1H), 8.70 - 8.64 (m, 1H), 7.84 - 7.83 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.42 - 7.27 (m, 3H), 6.77 - 6.76 (m, 1H), 6.16 (s, 2H), 4.13 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H)
619	447.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.31 (s, 1H), 8.67 - 8.65 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.71 - 7.56 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.31 - 7.30 (m, 1H), 6.90 - 6.62 (m, 2H), 4.58 - 4.53 (m, 2H), 4.13 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.24 - 3.19 (m, 2H)
658	460.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.27 (s, 1H), 8.66 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.68 - 7.49 (m, 2H), 7.38 - 7.29 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.78 - 6.77 (m, 1H), 6.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.13 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.31 - 3.27 (m, 2H), 2.92 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.74 (s, 3H)
685	497.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.36 (s, 1H), 8.54 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.75 - 7.66 (m, 1H), 7.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.48 - 6.46 (m, 1H), 4.09 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.76 - 3.68 (m, 4H), 2.38 - 2.33 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.18 (d, J = 6.0 Hz, 6H)
686	519.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.42 (s, 1H), 8.67 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.87 - 7.82 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.73 - 7.67 (m, 1H), 7.32 - 7.30 (m, 1H), 6.78 - 6.76 (m, 1H), 4.13 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.75 - 3.68 (m, 4H), 3.57 (s, 3H), 2.68 - 2.66 (m, 1H), 2.39 - 2.33 (m, 2H), 1.18 (d, J = 6.0 Hz, 6H)
700	478.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.01 (s, 1H), 8.69 - 8.57 (m, 1H), 7.85 - 7.84 (m, 1H), 7.48 - 7.34 (m, 3H), 7.33 - 7.29 (m, 1H), 6.78 - 6.77 (m, 1H), 4.11 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.31 - 3.27 (m, 2H), 3.00 - 2.96 (m, 2H), 2.90 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H)
701	453.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.43 - 12.40 (m, 1H), 8.70 - 8.65 (m, 1H), 7.86 - 7.77 (m, 2H), 7.34 - 7.27 (m, 3H), 6.82 - 6.74 (m, 2H), 4.15 - 4.12 (m, 2H), 3.83 - 3.81 (m, 3H), 3.57 (s, 3H)
711	453.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.67 - 12.19 (m, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.65 - 7.47 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.26 - 7.08 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 4.14 - 4.13 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.57 (s, 3H)
715	448.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.48 (br s, 1H), 8.71 - 8.68 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.85 - 7.81 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 6.78 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 4.16 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.58 (s, 3H)

【表８－１２】

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
717	487.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.84 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.67 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J* = 4.0, 2.2 Hz, 2H), 7.34 – 7.26 (m, 2H), 7.07 (dt, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 6.77 (dd, *J* = 3.3, 1.7 Hz, 1H), 4.13 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.77 – 3.69 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 1.99 (dt, *J* = 2.7, 1.2 Hz, 2H), 1.79 (t, *J* = 3.6 Hz, 1H)
718	453.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.42 (s, 1H), 8.69 - 8.66 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.71 - 7.61 (m, 2H), 7.48 - 7.47 (m, 1H), 7.36 - 7.20 (m, 2H), 6.78 - 6.77 (m, 1H), 4.14 - 4.13 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.58 (s, 3H)
719	499.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.48 - 12.39 (m, 1H), 8.75 - 8.65 (m, 1H), 7.98 - 7.94 (m, 1H), 7.92 - 7.87 (m, 2H), 7.86 - 7.83 (m, 1H), 7.34 - 7.30 (m, 1H), 6.80 - 6.76 (m, 1H), 4.17 - 4.11 (m, 2H), 3.59 - 3.56 (m, 3H), 3.13 - 3.05 (m, 2H), 2.76 - 2.68 (m, 2H)
720	481.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.53 - 11.94 (m, 1H), 8.71 - 8.65 (m, 1H), 8.09 - 8.02 (m, 2H), 7.86 - 7.82 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.33 - 7.29 (m, 1H), 6.80 - 6.72 (m, 1H), 4.13 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.06 (s, 2H), 2.65 - 2.56 (m, 2H)
729	483.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6+D_2O) δ 7.83 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.32 - 7.31 (m, 1H), 7.24 - 7.21 (m, 1H), 6.77 - 6.76 (m, 1H), 4.76 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.32 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H)

【０６３０】

実施例１４９．本発明の化合物の調製

実施例１２に記載の合成プロトコルを利用し、適切な共通の中間体（ｔｅｒｔ－ブチル（２－（（４－ブロモチアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）カルバメート）、対応するボロン酸エステル、及び複素環式カルボン酸から開始して以下の表６における化合物を合成した。適切な場合、ＳＦＣ精製を使用してエナンチオマーを分離した。

【表９－１】

表６

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
268	528.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.37 (s, 1H), 8.29 - 8.26 (m, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 1H), 7.57 - 7.56 (m, 1H), 7.52 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.21 - 7.27 (m, 1H), 7.05 - 6.99 (m, 2H), 6.57 - 6.56 (m, 1H), 4.84 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.62 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.10 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.82 - 3.73 (m, 2H), 3.31 - 3.25 (m, 2H), 2.42 - 2.37 (m, 2H), 1.79 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.12 (s, 3H)

【表９－２】

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
269	514.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.34 (s, 1H), 8.20 - 8.17 (m, 1H), 7.67 - 7.57 (m, 1H), 7.52 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.20 - 7.16 (m, 1H), 7.05 - 6.99 (m, 1H), 6.98 - 6.96 (m, 1H), 6.48 - 6.47 (m, 1H), 4.09 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.82 - 3.73 (m, 2H), 3.26 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.42 - 2.37 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.14 (s, 3H), 1.12 (s, 3H)
271	439.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.21 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.57 - 7.56 (m, 2H), 7.41 - 7.39 (m, 1H), 7.28 - 7.26 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.86 - 4.84 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.64 - 4.62 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.58 - 4.54 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.11 - 4.10 (d, J= 4.0 Hz, 2H), 3.21 - 3.17 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 1.80 (s, 3H)
296	486.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.45 - 12.41 (m, 1H), 8.69 - 8.66 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.84 - 7.77 (m, 3H), 7.61 - 7.57 (m, 1H), 7.32 - 7.30 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.78 - 6.77 (m, 1H), 4.15 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.31 (s, 3H)
302	493.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.83-12.00 (m, 1H), 8.70 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.66 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.48 (s, 2H), 7.39-7.26 (m, 2H), 6.90 (br d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.85-4.47 (m, 1H), 4.14 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.57 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 1.23 (s, 6H)
305	452.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.31 - 12.17 (m, 1H), 8.13 - 5.15 (m, 1H), 7.51 - 7.50 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.05 - 7.054(m, 1H), 6.96 - 6.95 (m, 1H), 6.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.47 - 6.46 (m, 1H), 4.07 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.21 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.70 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.93 - 1.86 (m, 2H), 1.49 (s, 9H)
306	474.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.32 (br s, 1H), 8.64 - 8.62 (m, 1H), 7.83 - 7.83 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.05 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.77 - 6.76 (m, 1H), 4.12 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.22 - 3.19 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.70 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.94 - 1.85 (m, 2H)
431	488.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6+D_2O) δ 7.80 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.56 - 7.51 (m, 2H), 7.30 - 7.29 (m, 1H), 7.26 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 2.88 - 2.83 (m, 2H), 2.55 (s, 2H)
469	488.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.33 (s, 1H),8.67 - 8.66 (m, 1H), 7.85 - 7.84 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.32 - 7.30 (m, 1H), 7.10 - 7.08 (m, 1H), 7.06 - 7.03 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.78 - 6.77 (m, 1H), 4.13 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.89 - 3.84 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.31 - 3.29 (m, 2H), 2.88 - 2.84 (m, 2H), 1.12 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H)

【表９－３】

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
475	473.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.46 (s, 1H), 8.82 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.38 - 8.35 (m, 1H), 8.22 - 8.19 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.61 - 7.60 (m, 1H), 7.49 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.08 - 7.07 (m, 1H), 6.64 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.57 - 6.56 (m, 1H), 4.12 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.53 (s, 3H), 1.84 - 1.73 (m, 4H)
483	495.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.38 (s, 1H), 8.69 - 8.67 (m, 1H), 7.84 - 7.81 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.52 - 7.50 (m, 2H), 7.37 - 7.35 (m, 1H), 7.32 - 7.31 (m, 1H), 6.97 - 6.91 (m, 1H), 6.78 - 6.77 (m, 1H), 4.14 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.08 (d, *J* = 20.0 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.42 (s, 3H)
484	487.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.32 (s, 1H), 8.26 - 8.23 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.57 - 7.56 (m, 1H), 7.50 - 7.47 (m, 2H), 7.39 - 7.34 (m, 1H), 7.02 - 7.01 (m, 1H),6.96 - 6.94 (m, 1H), 6.57 - 6.56 (m, 1H), 4.85 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.63 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.12 (d, *J* =6.0 Hz, 2H), 4.08 (d, *J* = 19.6 Hz, 2H), 1.79 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.42 (s, 3H)
499	478.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.67 (d, *J*=4.8 Hz, 1H), 7.84 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.34 - 7.30 (m, 2H), 7.07 - 7.05(m, 1H), 6.77 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 6.53 - 6.50 (m, 1H), 4.13 (d, *J*=4.8 Hz, 2H), 3.95 - 3.92 (m, 4H), 3.57 (d, *J*=1.2 Hz, 3H), 2.31 - 2.28 (m, 2H)
502	509.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.39 (s, 1H), 8.69 - 8.67 (m, 1H), 7.84 - 7.83 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.54 - 7.52 (m, 2H), 7.37 - 7.36 (m, 1H), 7.32 - 7.31 (m, 1H), 6.98 - 6.94 (m, 1H), 6.77 - 6.76 (m, 1H), 4.78 - 4.69 (m, 4H), 4.50 (s, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.14 (d, *J*=6.0 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H)
509	487.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.30 (s, 1H), 8.19 - 8.17 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.55 - 7.51 (m, 3H), 7.37 - 7.35 (m, 1H), 6.98 - 6.95 (m, 2H), 6.48 - 6.47(m, 1H), 4.77 - 4.68 (m, 4H), 4.51 - 4.45 (m, 2H), 4.10 (d, *J*=6.0 Hz, 2H), 1.50 (s, 9H)
510	470.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.33 - 12.22 (m, 1H), 8.24 - 8.22 (m, 1H), 7.56 - 7.55 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.21 - 7.19 (m, 1H), 7.09 - 7.00 (m, 3H), 6.56 - 6.55 (m ,1H), 4.84 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.63 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.10 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.95 - 3.91 (m, 4H), 2.32 - 2.26 (m, 2H), 1.78 (s, 3H)
511	478.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.10 - 10.81 (m, 1H), 8.67 - 8.66 (m, 1H), 7.84 - 7.83 (m, 1H),7.54 (s, 1H), 7.31 - 7.30 (m, 1H), 7.22 - 7.20 (m, 1H), 7.06 - 7.01 (m, 2H), 6.77 - 6.76 (m, 1H), 4.13 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.92 - 3.91 (m, 4H), 3.57 (s, 3H), 2.33 - 2.26 (m, 2H)
516	465.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.33 (s, 1H), 8.35 - 8.34 (m, 1H), 7.59 - 7.58 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.21 - 7.20 (m , 1H), 7.09 - 7.01 (m, 3H), 6.55 - 6.55 (m, 1H), 4.10 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.95 - 3.91 (m, 4H), 2.32 - 2.28 (m, 2H), 1.84 - 1.73 (m, 4H)

【表９－４】

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
518	477.9	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.67 - 8.64 (m, 1H), 7.84 - 7.83 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.34 - 7.29 (m, 1H), 6.96 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 1.2 Hz, 2H), 6.17 - 6.13 (m, 1H), 4.13 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.87 - 3.84 (m, 4H), 3.57 (s, 3H), 2.36 - 2.29 (m, 2H)
519	470.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25 - 8.22 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.56 - 7.55 (m, 1H), 7.01 - 7.00 (m, 1H), 6.96 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.56 - 6.55 (m, 1H), 6.16 - 6.14 (m, 1H), 4.84 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.62 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.10 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.87 - 3.84 (m, 4H), 2.36 - 2.29 (m, 2H), 1.79 (s, 3H)
521	465.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.55 - 12.17 (m, 1H), 8.36 - 8.33 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.59 - 7.58 (m, 1H), 7.07 - 7.06 (m, 1H), 6.96 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.55 - 6.54 (m, 1H), 6.17 - 6.13 (m, 1H), 4.09 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.87 - 3.83 (m, 4H), 2.36 - 2.28 (m, 2H), 1.85 - 1.79 (m, 2H), 1.78 - 1.70 (m, 2H)
524	465.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.34 (s, 1H), 8.37 - 8.35 (m, 1H), 7.60 - 7.59 (m, 1H), 7.44 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.36 - 7.32 (m, 1H), 7.07 - 7.06 (m, 2H), 6.56 - 6.55 (m, 1H), 6.54 - 6.51 (m, 1H), 4.10 (d, *J*=6.0 Hz, 2H), 3.95 - 3.92 (m, 4H), 2.32 - 2.29 (m, 2H), 1.82 - 1.80 (m, 2H), 1.76 - 1.74 (m, 2H)
525	470.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.33 (s, 1H), 8.26 - 8.24 (m, 1H), 7.56 - 7.54 (m, 1H), 7.44 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.32 - 7.30 (m, 1H), 7.07 - 7.06 (m, 1H), 7.01 - 7.00 (m, 1H), 6.56 - 6.55 (m, 1H), 6.54 - 6.49 (m, 1H), 4.84 (d, *J*=6.4 Hz, 2H), 4.62 (d, *J*=6.8 Hz, 2H), 4.10 (d, *J*=6.0 Hz, 2H), 3.95 - 3.92 (m, 4H), 2.31 - 2.26 (m, 2H), 1.78 (s, 3H)
528	496.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.34 (s, 1H), 8.37 - 8.36 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.60 - 7.59 (m, 1H), 7.53 - 7.52 (m, 2H), 7.37 - 7.36 (m, 1H), 7.08 - 7.06 (m, 1H), 6.97 - 6.96 (m, 1H), 6.56 - 6.55 (m, 1H), 4.78 - 4.74 (m, 2H), 4.73 - 4.69 (m, 2H), 4.50 - 4.45 (m, 2H), 4.11 (d, *J*=6.0 Hz, 2H), 1.84 - 1.79 (m, 2H), 1.76 - 1.72 (m, 2H)
547	457.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.35 (s, 1H), 8.19 - 8.17 (m, 1H), 7.60 - 7.56 (m, 1H), 7.51 - 7.50 (m, 2H), 7.40 - 7.36 (m, 1H), 7.25 - 7.21 (m, 1H), 6.97 - 6.96 (m, 1H), 6.47 - 6.46 (m, 1H), 4.09 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.00 - 2.95 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 0.84 - 0.78 (m, 2H), 0.77 - 0.71 (m, 2H)
548	471.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.38 (s, 1H), 8.28 - 8.25 (m, 1H), 7.60 - 7.55 (m, 2H), 7.51 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.41 - 7.36 (m, 1H), 7.25 - 7.21 (m, 1H), 7.02 - 7.00 (m, 1H), 6.56 - 6.55 (m, 1H), 4.84 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.62 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.11 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.00 - 3.95 (m, 1H), 1.78 (s, 3H), 0.84 - 0.78 (m, 2H), 0.77 - 0.71 (m, 2H)

【表９－５】

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
553	475.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.41 (br s, 1H), 8.37 - 8.36 (m, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 2H), 7.36 - 7.29 (m, 1H), 7.09 - 7.06 (m, 1H), 6.56 - 6.54 (m, 1H), 4.10 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.85 - 1.78 (m, 2H), 1.78 - 1.72 (m, 2H)
555	465.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.37 (s, 1H), 8.38 - 8.35 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.60 - 7.59 (m, 1H), 7.42 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 1H), 7.07 - 7.06 (m, 1H), 6.90 - 6.86 (m, 1H), 6.55 - 6.54 (m, 1H), 4.10 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.95 - 3.91 (m, 1H), 1.85 - 1.78 (m, 2H), 1.78 - 1.71 (m, 2H), 0.86 - 0.79 (m, 2H), 0.73 - 0.67 (m, 2H)
556	466.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.37 (s, 1H), 8.37 - 8.34 (m, 1H), 7.60 - 7.56 (m, 2H), 7.50 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.40 - 7.36 (m, 1H), 7.25 - 7.21 (m, 1H), 7.07 - 7.06 (m, 1H), 6.56 - 6.55 (m, 1H), 4.11 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.00 - 3.95 (m, 1H), 1.84 - 1.79 (m, 2H), 1.77 - 1.72 (m, 2H), 0.84 - 0.78 (m, 2H), 0.77 - 0.71 (m, 2H)
571	454.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.41 - 8.31 (m, 1H), 7.72 - 7.64 (m, 2H), 7.28 - 7.11 (m, 3H), 6.63 - 6.58 (m, 1H), 4.70 - 4.59 (m, 2H), 4.15 - 4.07 (m, 2H), 3.26 - 3.19 (m, 2H), 1.99 - 1.92 (m, 6H)
575	481.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.41 (br s, 1H), 8.69 - 8.68 (m, 1H), 7.84 - 7.82 (m, 1H), 7.82 - 7.80 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 1H), 7.32 - 7.31 (m, 1H), 7.25 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.78 - 6.77 (m, 1H), 4.14 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.09 - 3.02 (m, 1H), 2.03 - 1.96 (m, 2H)
576	481.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.41 (br s, 1H), 8.69 - 8.66 (m, 1H), 7.84 - 7.82 (m, 1H), 7.82 - 7.80 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 1H), 7.31 - 7.30 (m, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.78 - 6.76 (m, 1H), 4.14 (d, *J* = 6.0 (Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.08 - 3.02 (m, 1H), 2.03 - 1.95 (m, 2H)
590	465.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.28 (s, 1H), 8.39 - 8.26 (m, 1H), 7.71 - 7.65 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.16 - 7.14 (m, 1H), 7.13 - 7.09 (m, 1H), 6.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.63 - 6.58 (m, 1H), 4.29 - 4.21 (m, 2H), 4.10 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.28 - 3.22 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 1.98 - 1.90 (m, 6H)
722	464.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.49 (s, 1H), 8.73 - 8.69 (m, 1H), 8.33 - 8.32 (m, 1H), 8.28 - 8.27 (m, 1H), 8.05 - 7.98 (m, 2H), 7.85 - 7.83 (m, 1H), 7.32 - 7.30 (m, 1H), 6.78 - 6.76 (m, 1H), 4.14 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.58 (s, 3H)
784	465.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.32 (s, 1H), 8.40 - 8.33 (m, 1H), 8.13 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.14 - 7.10 (m, 1H), 6.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.29 - 4.21 (m, 2H), 4.15 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.28 - 3.22 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.02 (s, 6H)

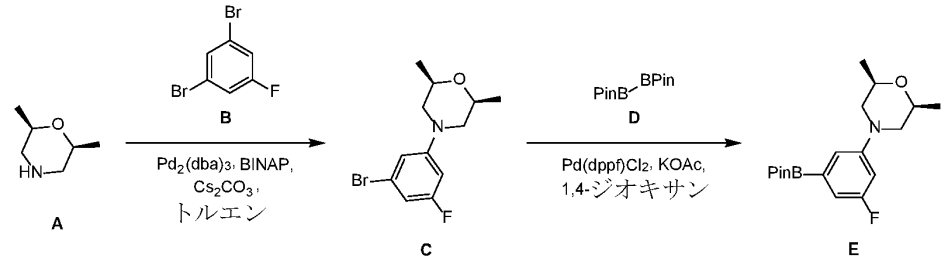
【表９－６】

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
785	455.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.44 - 11.82 (m, 1H), 8.37 - 8.34 (m, 1H), 8.12 - 8.08 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.26 - 7.11 (m, 2H), 4.66 - 4.61 (m, 2H), 4.16 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.26 - 3.21 (m, 2H), 2.02 (s, 6H)
787	466.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.51 - 12.13 (m, 1H), 8.52 - 8.43 (m, 1H), 8.16 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.20 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.15 - 7.09 (m, 1H), 6.80 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.29 - 4.21 (m, 2H), 4.17 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.27 - 3.24 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.04 (s, 6H)
788	452.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.37 (s, 1H), 8.39 - 8.31 (m, 1H), 8.14 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.27 - 7.13 (m, 2H), 4.67 - 4.61 (m, 2H), 4.15 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.28 - 3.20 (m, 2H), 1.93 - 1.77 (m, 4H)
791	455.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.96 - 11.77 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.16 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.32 - 7.10 (m, 2H), 6.79 (d, J=2.6 Hz, 1H), 4.64 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.16 (d, J=6.0 Hz, 2H), 3.26 - 3.19 (m, 2H), 2.04 (s, 6H)
794	477.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.46 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.64 - 8.61 (m, 1H), 8.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.94 (d, J =8.0 Hz, 1H), 7.88 - 7.82 (m, 2H), 7.59 - 7.55 (m, 1H), 7.33 - 7.31 (m, 1H), 6.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 6.0 Hz, 2H),1.99 - 1.95 (m, 2H), 1.91 - 1.88 (m, 2H)
796	467.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.41 (s, 1H), 8.62 - 8.59 (m, 1H), 8.16 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.49 - 7.36 (m, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 6.90 - 6.86 (m, 1H), 6.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.95 - 3.89 (m, 1H), 1.99 - 1.86 (m, 4H), 0.86 - 0.78 (m, 2H), 0.75 - 0.66 (m, 2H)
803	453.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.39 (s, 1H), 8.60 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.27 - 7.11 (m, 2H), 6.74 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.15 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.24 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 2.02 - 1.83 (m, 4H)
811	464.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.35 (s, 1H), 8.66 - 8.53 (m, 1H), 8.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.15 - 7.10 (m, 1H), 6.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.29 - 4.22 (m, 2H), 4.15 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.29 - 3.23 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.00 - 1.88 (m, 4H)

【０６３１】

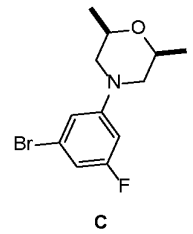
実施例１５０．ｃｉｓ－４－［３－フルオロ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］－２，６－ジメチル－モルホリンの調製

【化６３１】



ステップ１：ｃｉｓ－４－（３－ブロモ－５－フルオロ－フェニル）－２，６－ジメチル－モルホリン（中間体Ｃ）の調製

【化６３２】



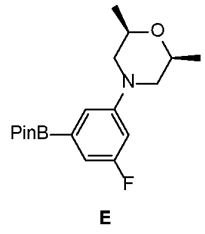
C

トルエン（６０ｍＬ）中の１，３－ジブロモ－５－フルオロ－ベンゼン（６ｇ、２３．６３ｍｍｏｌ、２．９７ｍＬ）、ｃｉｓ－２，６－ジメチルモルホリン（２．７２ｇ、２３．６３ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（２．１６ｇ、２．３６ｍｍｏｌ）、ＢＩＮＡＰ（２．９４ｇ、４．７３ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（２３．１０ｇ、７０．９０ｍｍｏｌ）の混合物をN_2下、８０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（５０ｍＬ＊３）で抽出した。組み合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１００／１～５／１）によって精製した。溶液を減圧下で濃縮して中間体Ｃ（４ｇ、１３．５９ｍｍｏｌ、５７．５％の収率、９７．９％の純度）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： $[^{81}Br\ M+H]^+$ ＝ ２８９．７。

【０６３２】

ステップ２：ｃｉｓ－４－［３－フルオロ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］－２，６－ジメチル－モルホリン（中間体Ｅ）の調製

【化６３３】



E

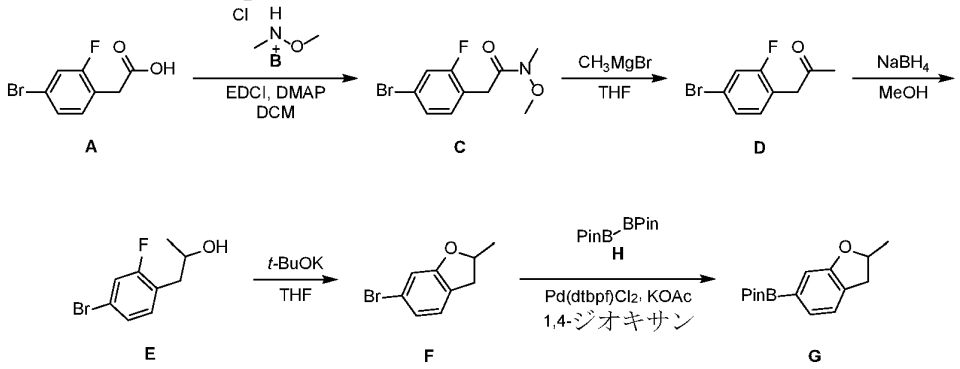
ｃｉｓ－４－［３－フルオロ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］－２，６－ジメチル－モルホリンの合成のためにＡｒ－ＢｒまたはＨｅｔＡｒ－Ｂｒのホウ素化のための一般的プロトコルに従った。以下の量の中間体Ｃ（５ｇ、１７．３５ｍｍｏｌ）、４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（６．８７ｇ、２７．０５ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（５０ｍＬ）、$Pd(dppf)Cl_2$（１．５２ｇ、２．０８ｍｍｏｌ）、及びＫＯＡｃ（６．１３ｇ、６２．４６ｍｍｏｌ）を使用して中間体Ｅ（５．３ｇ、１５．６２ｍｍｏｌ、９０．０％の収率、９８．８％の純度）を黄色の油として生成した。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ）

m／z：［M＋H］$^{+}$＝３３６．１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ７．１０（ｄ，Ｊ＝２．４ Ｈｚ，１Ｈ），６．８４－６．８２（ｍ，１Ｈ），６．７９－６．７５（ｍ，１Ｈ），３．７９－３．７２（ｍ，２Ｈ），３．５４（ｄ，Ｊ＝１１．６ Ｈｚ，２Ｈ），２．３５－２．３０（ｍ，２Ｈ），１．３４（ｓ，１２Ｈ），１．２３（ｄ，Ｊ＝６．４ Ｈｚ，６Ｈ）。

【０６３３】

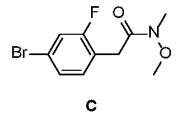
実施例１５１．４，４，５，５－テトラメチル－２－（２－メチル－２，３－ジヒドロベンゾフラン－６－イル）－１，３，２－ジオキサボロランの調製

【化６３４】



ステップ１：２－（４－ブロモ－２－フルオロフェニル）－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチルアセトアミド（中間体Ｃ）の調製

【化６３５】



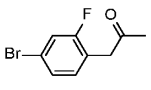
C

ジクロロメタン（１８０ｍＬ）中の２－（４－ブロモ－２－フルオロ－フェニル）酢酸（９．００ｇ、３８．６２ｍｍｏｌ）、Ｎ－メトキシメタンアミン塩酸塩（１１．３０ｇ、１１５．８６ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（１１．１１ｇ、５７．９３ｍｍｏｌ）及びＤＭＡＰ（７．０８ｇ、５７．９３ｍｍｏｌ）の混合物を撹拌した。１２時間撹拌した後、反応混合物を水（１００ｍＬ）で希釈し、水層を酢酸エチル（３０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝０／１～１／０）によって精製し、真空下で濃縮して中間体Ｃ（１０．００ｇ、２８．９７ｍｍｏｌ、７５．０％の収率、８０．０％の純度）を無色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ７．５５－７．４９（ｍ，１Ｈ），７．４０－７．３５（ｍ，１Ｈ），７．３２－７．２４（ｍ，１Ｈ），３．７９（ｓ，２Ｈ），３．７２（ｓ，３Ｈ），３．１２（ｓ，３Ｈ）。

【０６３４】

ステップ２：１－（４－ブロモ－２－フルオロ－フェニル）プロパン－２－オン（中間体Ｄ）の調製

【化６３６】



D

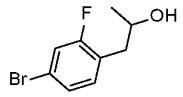
ＴＨＦ（１００ｍＬ）中の中間体Ｃ（１０．００ｇ、３６．２２ｍｍｏｌ）の冷却（０℃）溶液にブロモ（メチル）マグネシウム（６０．３６ｍＬ）の３Ｍの溶液を滴下して添

加した。１．５時間撹拌した後、反応混合物をＭｅＯＨ（１０．０ｍＬ）及び１ＭのＨＣｌ溶液（１００ｍＬ）の混合物でクエンチした。混合物を酢酸エチル（１００ｍＬ×３）で抽出し、有機層を濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝０／１～１／３）によって精製して中間体Ｄ（３．４０ｇ、１４．７１ｍｍｏｌ、４０．６％の収率）を黄色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ$_{3}$） δ ７．３２ － ７．２２ （ｍ， ２Ｈ）， ７．０６ （ｄ， Ｊ ＝ ８．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ３．７１ （ｓ， ２Ｈ）， ２．２３ （ｓ， ３Ｈ）。

【０６３５】

ステップ３：１－（４－ブロモ－２－フルオロ－フェニル）プロパン－２－オール（中間体Ｅ）の調製

【化６３７】



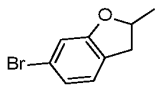
Ｅ

ＭｅＯＨ（３４ｍＬ）中の中間体Ｄ（３．４０ｇ、１４．７１ｍｍｏｌ）の溶液にＮａＢＨ$_{4}$（１．１１ｇ、２９．４３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２０℃で０．５時間撹拌し、その後、ＮＨ$_{4}$Ｃｌ飽和水溶液（２０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２０ｍＬ×２）で抽出した。有機層を真空下で濃縮して中間体Ｅ（２．９０ｇ、９．９５ｍｍｏｌ、６７．７％の収率、８０．０％の純度）を黄色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ$_{3}$） δ ７．２６ － ７．２０ （ｍ， ２Ｈ）， ７．１５ － ７．０９ （ｍ， １Ｈ）， ４．１０ － ３．９９ （ｍ， １Ｈ）， ２．８３ － ２．６７ （ｍ， ２Ｈ）， １．２４ （ｄ， Ｊ＝６．４ Ｈｚ， ３Ｈ）。

【０６３６】

ステップ４：６－ブロモ－２－メチル－２，３－ジヒドロベンゾフラン（中間体Ｆ）の調製

【化６３８】



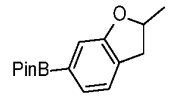
Ｆ

ＴＨＦ（６０ｍＬ）中の中間体Ｅ（２．９０ｇ、１２．４４ｍｍｏｌ）及びｔ－ＢｕＯＫ（４．１９ｇ、３７．３３ｍｍｏｌ）の混合物を６０℃で１時間加熱した。混合物を室温に冷却し、水（４０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×４）で抽出した。有機層を真空下で濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～４０％酢酸エチル／石油エーテルグラジエントの溶離液）によって精製し、真空下で濃縮して中間体Ｆ（１．８９ｇ、７．９８ｍｍｏｌ、６４．２％の収率、９０．０％の純度）を黄色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ ７．１４ （ｄ， Ｊ＝８．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．０２ － ６．９１ （ｍ， ２Ｈ）， ５．０３ － ４．８９ （ｍ， １Ｈ）， ３．２９ － ３．２２ （ｍ， １Ｈ）， ２．７７ － ２．６９ （ｍ， １Ｈ）， １．３８ （ｄ， Ｊ＝６．４ Ｈｚ， ３Ｈ）。

【０６３７】

ステップ５：４，４，５，５－テトラメチル－２－（２－メチル－２，３－ジヒドロベンゾフラン－６－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（中間体Ｇ）の調製

【化６３９】



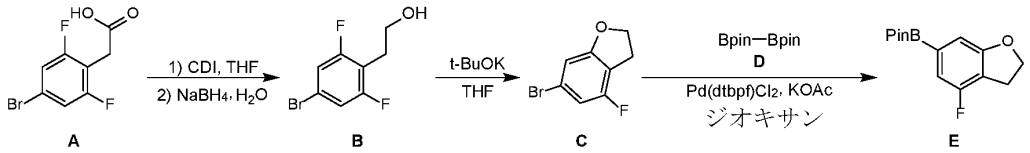
G

１，４－ジオキサン（６ｍＬ）中の中間体Ｆ（０．６００ｇ、２．８２ｍｍｏｌ）及び４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（０．７８７ｇ、３．１０ｍｍｏｌ）の溶液にＰｄ（ｄｔｂｆ）Cl_2（０．１８４ｇ、０．２８２ｍｍｏｌ）及びＫＯＡｃ（０．６９１ｇ、７．０４ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を８０℃で１時間撹拌した。その後、反応混合物を周囲温度に冷却し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィ（石油エーテル／酢酸エチル＝０／１～１／３）によって精製して中間体Ｇ（０．４００ｇ）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝ ２６１．１。

【０６３８】

実施例１５２．２－（４－フルオロ－２，３－ジヒドロベンゾフラン－６－イル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロランの調製

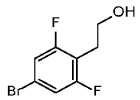
【化６４０】



A B C E

ステップ１：２－（４－ブロモ－２，６－ジフルオロ－フェニル）エタノール（中間体Ｂ）の調製

【化６４１】



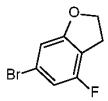
B

ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の２－（４－ブロモ－２，６－ジフルオロ－フェニル）酢酸（１．００ｇ、３．９８ｍｍｏｌ）の溶液にＣＤＩ（０．９６９ｇ、５．９８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を１５℃で１２時間撹拌し、続いて水（１０ｍＬ）中の$NaBH_4$（０．３０１ｇ、７．９７ｍｍｏｌ）の溶液を滴下して添加した。混合物をさらに１時間撹拌した。混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２０ｍＬ×２）で抽出した。有機層を真空中で濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝０／１～１／９）によって精製して中間体Ｂ（０．８９０ｇ、３．５７ｍｍｏｌ、８９．５４％の収率、９５．０％の純度）を黄色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ７．４５ － ７．３２（ｍ，２Ｈ），４．８１（ｄ，Ｊ ＝ ５．６ Ｈｚ，１Ｈ），３．６１３．４８（ｍ，２Ｈ），２．７３（ｄ，Ｊ ＝ ６．８ Ｈｚ，２Ｈ）。

【０６３９】

ステップ２：６－ブロモ－４－フルオロ－２，３－ジヒドロベンゾフラン（中間体Ｃ）の調製

【化６４２】



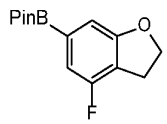
Ｃ

ＴＨＦ（２０ｍＬ）中の中間体Ｂ（０．８４０ｇ、３．５４ｍｍｏｌ）及びｔ－ＢｕＯＫ（１．１９ｇ、１０．６３ｍｍｏｌ）の混合物を６０℃で１時間撹拌した。反応混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層を真空下で濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝０／１から２／５）によって精製し、真空下で濃縮して中間体Ｃ（５２０ｍｇ、１．９２ｍｍｏｌ、５４．１％の収率、８０．０％の純度）を黄色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ７．０１ － ６．９３（ｍ，１Ｈ），６．８９（ｄ，Ｊ ＝ １．２ Ｈｚ，１Ｈ），４．６４（ｄ，Ｊ ＝ ８．８ Ｈｚ，２Ｈ），３．１８（ｄ，Ｊ ＝ ８．８ Ｈｚ，２Ｈ）。

【０６４０】

ステップ３：２－（４－フルオロ－２，３－ジヒドロベンゾフラン－６－イル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（中間体Ｅ）の調製

【化６４３】



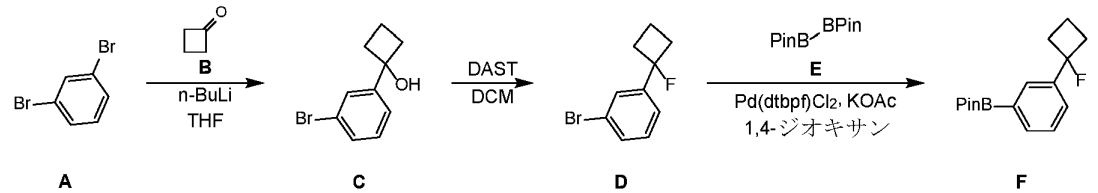
Ｅ

１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中の中間体Ｃ（０．４７０ｇ、２．１７ｍｍｏｌ）及び４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（０．６０５ｇ、２．３８ｍｍｏｌ）の溶液にＰｄ（ｄｔｂｆ）Ｃｌ$_{2}$（０．１４１ｇ、０．２１７ｍｍｏｌ）及びＫＯＡｃ（０．５３１ｇ、５．４１ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を８０℃で１時間撹拌し、その後、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈し、濾過した。濾液を真空下で濃縮して中間体Ｅ（０．５５０ｇ）を茶色の固体として得、これをさらなる精製をせずに使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ＝ ２６５．１。

【０６４１】

実施例１５３．２－［３－（１－フルオロシクロブチル）フェニル］－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－
ジオキサボロランの調製

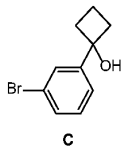
【化６４４】



Ａ Ｃ Ｄ Ｆ

ステップ１：１－（３－ブロモフェニル）シクロブタノール（中間体Ｃ）の調製

【化６４５】



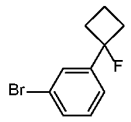
Ｃ

ＴＨＦ（３０ｍＬ）中の１，３－ジブロモベンゼン（１．５３ｍＬ、１２．７２ｍｍｏｌ）の冷却（－７０℃）溶液に２．５Ｍのｎ－ＢｕＬｉの溶液（５．０９ｍＬ）を添加した。３０分後、アシクロブタノン（０．８５５ｍＬ、１１．４５ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を－７０℃でさらに２時間撹拌した。反応混合物をNH_4Cl飽和水溶液（１００ｍＬ）でクエンチし、室温に温めた。混合物をＭＴＢＥ（５０ｍＬ×３）で抽出し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝２０／１から５／１）によって精製し、溶液を濃縮して中間体Ｃ（１．４０ｇ、６．１６ｍｍｏｌ、４８．４８％の収率）を黄色の油として得た。^1H ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ７．５２ － ７．５２ （ｍ，１Ｈ），７．３１ － ７．２７ （ｍ，２Ｈ），７．１３ － ７．０９ （ｍ，１Ｈ），２．４３ － ２．３７ （ｍ，２Ｈ），２．２６ － ２．１９ （ｍ，２Ｈ），１．９６ － １．８７ （ｍ，１Ｈ），１．６４ － １．５６ （ｍ，１Ｈ）。

【０６４２】

ステップ２：１－ブロモ－３－（１－フルオロシクロブチル）ベンゼン（中間体Ｄ）の調製

【化６４６】



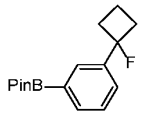
Ｄ

ＤＣＭ（８ｍＬ）中の中間体Ｃ（０．８００ｇ、３．５２ｍｍｏｌ）の冷却（０℃）溶液にＤＡＳＴ（０．４６５ｍＬ、３．５２ｍｍｏｌ）を添加した。３０分後、$NaHCO_3$飽和水溶液を添加し、混合物をＤＣＭ（５ｍＬ×３）で抽出し、組み合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１：０）によって精製し、溶液を濃縮して中間体Ｄ（０．６５０ｇ、２．８４ｍｍｏｌ、８０．５４％の収率）を黄色の油として得た。^1H ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ７．５３（ｓ，１Ｈ），７．４０ － ７．２９ （ｍ，２Ｈ），７．２２ － ７．１５（ｍ，１Ｈ），２．６５ － ２．５２ （ｍ，２Ｈ），２．５１ － ２．３９（ｍ，２Ｈ），２．０８ － １．９８ （ｍ，１Ｈ），１．７５ － １．６１（ｍ，１Ｈ）。

【０６４３】

ステップ３：２－［３－（１－フルオロシクロブチル）フェニル］－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（中間体Ｅ）の調製

【化６４７】



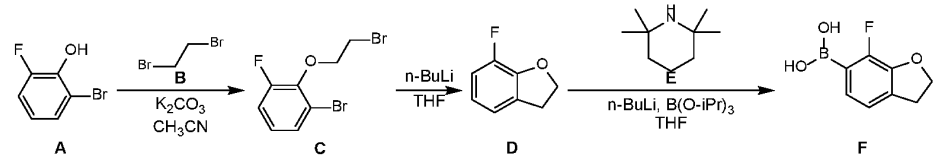
Ｆ

１，４－ジオキサン（３ｍＬ）中の中間体Ｄ（０．３００ｇ、１．３１ｍｍｏｌ）の溶液に４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（０．４００ｇ、１．５７ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｔｂｆ）Cl_2（０．０８３ｇ、０．１３１ｍｍｏｌ）及びＫＯＡｃ（０．３８６ｇ、３．９３ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を８０℃で２時間撹拌した。混合物にシリカゲル（１ｇ）及びＭＴＢＥ（２０ｍＬ）を添加し、溶液を濾過し、濾液を濃縮して中間体Ｆ（０．３６０ｇ）を茶色の油として得た。

【０６４４】

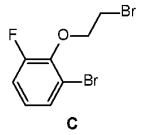
実施例１５４．（７－フルオロ－２，３－ジヒドロベンゾフラン－６－イル）ボロン酸の調製

【化６４８】



ステップ１：１－ブロモ－２－（２－ブロモエトキシ）－３－フルオロ－ベンゼン（中間体Ｃ）の調製

【化６４９】

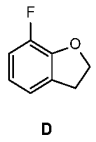


アセトニトリル（２０ｍＬ）中の２－ブロモ－６－フルオロ－フェノール（２．００ｇ、１０．４７ｍｍｏｌ）及び１，２－ジブロモエタン（１．５８ｍＬ、２０．９４ｍｍｏｌ）の溶液にK_2CO_3（１．４５ｇ、１０．４７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を６０℃で撹拌した。１６時間後、混合物を濃縮し、水（３０ｍＬ）で希釈した。混合物を酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出し、組み合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１：０から１：３）によって精製して中間体Ｃ（２．９０ｇ、７．７９ｍｍｏｌ、７４．４％の収率、８０．０％の純度）を無色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ７．４０ － ７．３０ （ｍ，１Ｈ），７．１２ － ７．０４ （ｍ，１Ｈ），７．０１ － ６．８８ （ｍ，１Ｈ），４．３９ （ｄ，Ｊ ＝ ６．８ Ｈｚ，２Ｈ），３．６７ （ｄ，Ｊ ＝ ６．８ Ｈｚ，２Ｈ）。

【０６４５】

ステップ２：７－フルオロ－２，３－ジヒドロベンゾフラン（中間体Ｄ）の調製

【化６５０】



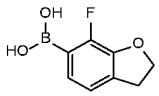
D

ＴＨＦ（６０ｍＬ）中の中間体Ｃ（２．４０ｇ、８．０６ｍｍｏｌ）の冷却（－６５℃）溶液に２．５Ｍのｎ－ＢｕＬｉの溶液（３．８７ｍＬ）を添加した。混合物を１時間撹拌し、その後、水（３ｍＬ）でクエンチし、室温に温めた。水層をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ＊３）で抽出した。組み合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１：０から１：３）によって精製して中間体Ｄ（０．８００ｇ、４．６３ｍｍｏｌ、５７．５％の収率、８０．０％の純度）を無色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ７．０９ － ７．０４ （ｍ，１Ｈ），７．０３ － ６．９５ （ｍ，１Ｈ），６．８６ － ６．７５ （ｍ，１Ｈ），４．６２ （ｄ，Ｊ ＝ ８．８ Ｈｚ，２Ｈ），３．２４ （ｄ，Ｊ ＝ ８．８ Ｈｚ，２Ｈ）。

【０６４６】

ステップ３：（７－フルオロ－２，３－ジヒドロベンゾフラン－６－イル）ボロン酸（中間体Ｆ）の調製

【化６５１】



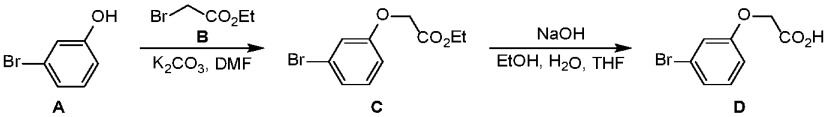
F

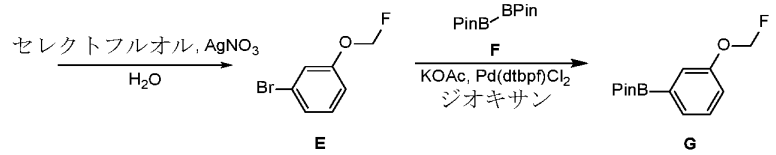
ＴＨＦ（０．５ｍＬ）中の２，２，６，６－テトラメチルピペリジン（０．２３２ｍＬ、１．３７ｍｍｏｌ）の冷却（－７５℃）溶液に２．５Ｍのｎ－ＢｕＬｉの溶液（０．５７ｍＬ）を添加した。混合物を３０分間撹拌し、続いてトリイソプロピルボレート（０．３３０ｍＬ、１．４３ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物をさらに３０分間撹拌し、続いてＴＨＦ（０．５ｍＬ）中の中間体Ｄ（０．１８０ｇ、１．３０ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。混合物をN_2下、－７５℃で３時間撹拌した。３時間後、反応混合物を１ＭのＨＣｌ（１ｍＬ）及びＭｅＯＨ（２ｍＬ）でクエンチした。得られた溶液を室温に温め、真空下で濃縮した。混合物を逆相ＨＰＬＣ（０．１％ギ酸）によって精製して中間体Ｆ（０．０４０ｇ、０．１１８ｍｍｏｌ、９．１％の収率、５３．７％の純度）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝ １８３．１。

【０６４７】

実施例１５５．２－［３－（フルオロメトキシ）フェニル］－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロランの調製

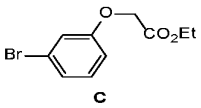
【化６５２】





ステップ１：エチル２－（３－ブロモフェノキシ）アセテート（中間体Ｃ）の調製

【化６５３】



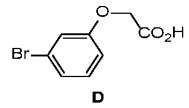
C

ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の３－ブロモフェノール（１．００ｇ、５．７８ｍｍｏｌ）及びエチル２－ブロモアセテート（０．９５６ｍＬ、８．６７ｍｍｏｌ）の溶液にK_2CO_3（１．６０ｇ、１１．５６ｍｍｏｌ）を添加した。その後、反応混合物を８０℃で加熱した。１６時間後、混合物を室温に冷却し、水（５０ｍＬ）に注ぎ、酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝２００／１から５０／１）によって精製し、濃縮して中間体Ｃ（１．５０ｇ、５．７９ｍｍｏｌ、１００．００％の収率、１００％の純度）を無色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝ ２６０．９．；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ７．１８ － ７．１２（ｍ，２Ｈ），７．０８ － ７．０７（ｍ，１Ｈ），６．８７ － ６．８４（ｍ，１Ｈ），４．６１（ｓ，２Ｈ），４．３１ － ４．２６（ｍ，２Ｈ），１．３２－１．２９（ｍ，３Ｈ）。

【０６４８】

ステップ２：２－（３－ブロモフェノキシ）酢酸（中間体Ｄ）の調製

【化６５４】



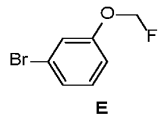
Ｄ

ＥｔＯＨ（６ｍＬ）、ＴＨＦ（６ｍＬ）及び$Ｈ_2Ｏ$（３ｍＬ）の混合物中の中間体Ｃ（１．５０ｇ、５．７９ｍｍｏｌ）の混合物にＮａＯＨ（６９４．６７ｍｇ、１７．３７ｍｍｏｌ）を添加した。１時間撹拌した後、反応混合物を１ＭのＨＣｌでｐＨ約４～５に酸性化した。水層を酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機物をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥させ、濾過し、濾過物を乾燥するまで蒸発させて中間体Ｄ（１．３０ｇ）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$） δ １３．０５ （ｓ，１Ｈ），７．２６ － ７．２２ （ｍ，１Ｈ），７．１５ － ７．１２ （ｍ，２Ｈ），６．９５ － ６．９２ （ｍ，１Ｈ），４．７２ （ｓ，２Ｈ）。

【０６４９】

ステップ３：１－ブロモ－３－（フルオロメトキシ）ベンゼン（中間体Ｅ）の調製

【化６５５】



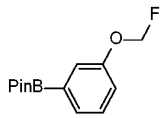
Ｅ

中間体Ｄ（４００ｍｇ、１．７３ｍｍｏｌ）、セレクトフルオル（１．２３ｇ、３．４６ｍｍｏｌ）及び$ＡｇＮＯ_3$（０．０５９ｇ、０．３４６ｍｍｏｌ）の混合物に$Ｈ_2Ｏ$（１５ｍＬ）を$Ｎ_2$下で添加した。混合物を５５℃で加熱した。１０時間後、混合物を周囲温度に冷却し、水（３０ｍＬ）に注ぎ、ジクロロメタン（３０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機物をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して中間体Ｅ（０．２９０ｇ、１．４１ｍｍｏｌ、８１．７０％の収率）を黄色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$） δ ７．３６ － ７．３０ （ｍ，３Ｈ），７．１５ － ７．１２ （ｍ，１Ｈ），５．９５ （ｓ，１Ｈ），５．８２ （ｓ，１Ｈ）。

【０６５０】

ステップ４：２－［３－（フルオロメトキシ）フェニル］－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（中間体Ｇ）の調製

【化６５６】



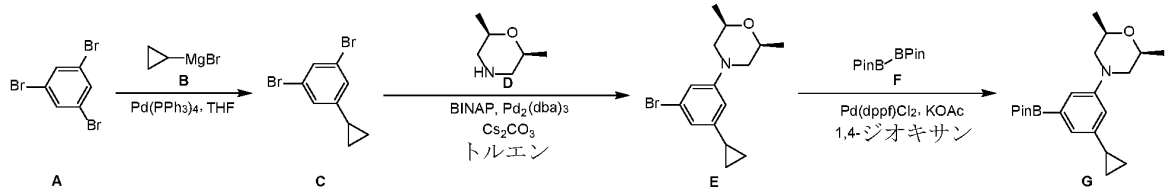
Ｇ

１，４－ジオキサン（１ｍＬ）中の中間体Ｅ（０．１００ｇ、０．４８８ｍｍｏｌ）、４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（０．１３０ｇ、０．５１２ｍｍｏｌ）の混合物に$Ｐｄ（ｄｔｂｆ）Ｃｌ_2$（０．０３２ｇ、０．０４９ｍｍｏｌ）及びＫＯＡｃ（０．０９６ｇ、０．９７６ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を８０℃で撹拌した。２時間後、反応混合物を周囲温度に冷却し、水（２０ｍＬ）に注ぎ、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して中間体Ｇ（０．１１１ｇ）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： $[Ｍ＋Ｈ]^+$ ＝ ３６８．３。

【０６５１】

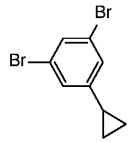
実施例１５６．ｃｉｓ－４－［３－シクロプロピル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］－２，６－ジメチル－モルホリンの調製

【化６５７】



ステップ１：１，３－ジブロモ－５－シクロプロピル－ベンゼン（中間体Ｃ）の調製

【化６５８】



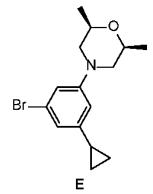
C

ＴＨＦ（１６ｍＬ）中の１，３，５－トリブロモベンゼン（８．００ｇ、２５．４１ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（１．４７ｇ、１．２７ｍｍｏｌ）の冷却（０℃）溶液に０．５Ｍのブロモ（シクロプロピル）マグネシウムの溶液（５０．８３ｍＬ）を添加した。反応混合物を７０℃に温めた。４時間後、混合物を周囲温度に冷却し、ＮＨ$_4$Ｃｌ飽和水溶液（１００ｍＬ）によってクエンチした。得られた混合物を酢酸エチル（１００ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（２００ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル）によって精製し、減圧下で濃縮して中間体Ｃ（５．００）を白色の固体として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．６４（ｓ，１Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，２Ｈ），１．９０－１．８０（ｍ，１Ｈ），１．０７－０．９９（ｍ，２Ｈ），０．７５－０．６９（ｍ，２Ｈ）。

【０６５２】

ステップ２：ｃｉｓ－４－（３－ブロモ－５－シクロプロピルフェニル）－２，６－ジメチルモルホリン（中間体Ｅ）の調製

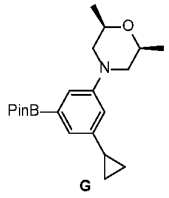
【化６５９】



E

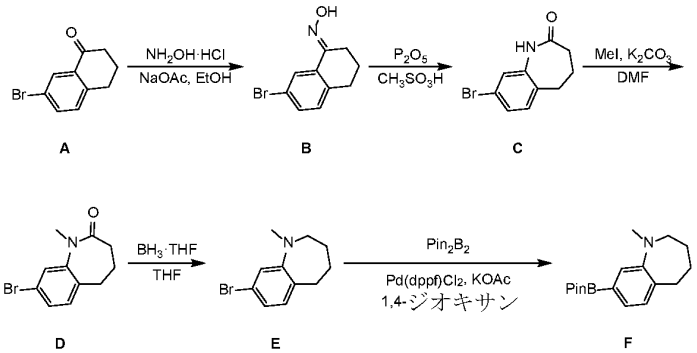
トルエン（２０ｍＬ）中の中間体Ｃ（２．５０ｇ、９．０６ｍｍｏｌ）、ｃｉｓ－２，６－ジメチルモルホリン（０．５２１ｇ、４．５３ｍｍｏｌ）、ＢＩＮＡＰ（０．５６４ｇ、０．９０６ｍｍｏｌ）及びＣｓ$_2$ＣＯ$_3$（４．４３ｇ、１３．５９ｍｍｏｌ）の溶液にＰｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$（０．４１５ｇ、０．４５３ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を８０℃で加熱した。１２時間後、溶液を室温に冷却し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝５：１）によって精製して中間体Ｅ（０．３００ｇ、０．８５１ｍｍｏｌ、１８．８％の収率、８８．０％の純度）を淡黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３１０．１。

【０６５３】
ステップ３：ｃｉｓ－４－［３－シクロプロピル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］－２，６－ジメチル－モルホリン（中間体Ｇ）の調製
【化６６０】

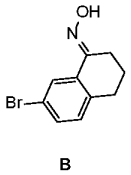


１，４－ジオキサン（２ｍＬ）中の中間体Ｅ（０．２００ｇ、０．６４５ｍｍｏｌ）、４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（０．１８１ｇ、０．７１０ｍｍｏｌ）の溶液にＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（０．０４７ｇ、０．０６４ｍｍｏｌ）及びＫＯＡｃ（０．１９０ｇ、１．９３ｍｍｏｌ）を添加した。その後、反応混合物を８０℃で加熱した。１時間後、反応混合物を室温に冷却し、圧力を低下させた。残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１０：１）によって精製して中間体Ｇ（０．２００ｇ、粗製）を淡黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝ ３５８．４。

【０６５４】
実施例１５７．１－メチル－８－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１－ベンザゼピンの調製
【化６６１】

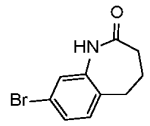


ステップ１：７－ブロモテトラリン－１－オンオキシム（中間体Ｂ）の調製
【化６６２】



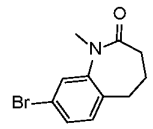
ＥｔＯＨ（４０ｍＬ）中の７－ブロモテトラリン－１－オン（４．００ｇ、１７．７７ｍｍｏｌ）及びNH_2OH・ＨＣｌ（２．４７ｇ、３５．５４ｍｍｏｌ）の溶液にＮａＯＡｃ（２．９２ｇ、３５．５４ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を７０℃で撹拌した。２時間後、混合物を周囲温度に冷却し、部分的に濃縮し、水（４０ｍＬ）及び酢酸エチル（５０ｍＬ）の間で分配した。有機層を分離し、蒸発させて中間体Ｂ（４．００ｇ、１５．４９ｍｍｏｌ、８７．２％の収率、９３．０％の純度）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝ ２４０．０。

【０６５５】
ステップ２：８－ブロモ－１，３，４，５－テトラヒドロ－１－ベンズアゼピン－２－オン（中間体Ｃ）の調製
【化６６３】



Ｃ

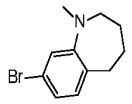
ＣＨ$_3$ＳＯ$_3$Ｈ（４０ｍＬ）中のＰ$_2$Ｏ$_5$（４．００ｇ、２８．１８ｍｍｏｌ）の溶液を９０℃で１時間撹拌した。混合物を５０℃に冷却し、中間体Ｂ（４．００ｇ、１６．６６ｍｍｏｌ）を４つのバッチとして部分に分けて添加した。混合物を８０℃で加熱した。１２時間後、混合物を室温に冷却し、氷水（２００ｍＬ）に徐々に注ぎ、酢酸エチル（５０ｍＬ）で抽出した。有機層を分離し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、蒸発させた。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル酢酸エチル＝１０／１から１／１）によって精製し、得られた溶液を蒸発させて茶色の固体を得た。固体を（石油エーテル酢酸エチル＝１／１、１０ｍＬ）で粉砕し、濾過した。固体を真空下で乾燥させて中間体Ｃ（０．８００ｇ、３．３３ｍｍｏｌ、２０．０％の収率）を純粋な固体として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ９．６０（ｓ，１Ｈ），７．２９－７．１９（ｍ，２Ｈ），７．１４（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），２．６６（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．２０－２．０４（ｍ，４Ｈ）。
【０６５６】
ステップ３：８－ブロモ－１－メチル－４，５－ジヒドロ－３Ｈ－１－ベンズアゼピン－２－オン（中間体Ｄ）の調製
【化６６４】



Ｄ

ＤＭＦ（３ｍＬ）中の中間体Ｃ（０．１５０ｇ、０．６２５ｍｍｏｌ）及びＫ$_2$ＣＯ$_3$（０．２５９ｇ、１．８７ｍｍｏｌ）の混合物にＭｅＩ（０．０７８ｍＬ、１．２５ｍｍｏｌ）を添加した。５時間後、混合物に水（５ｍＬ）を添加し、酢酸エチル（５ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１から５／１）によって精製して中間体Ｄ（０．０９０ｇ、０．３５４ｍｍｏｌ、５６．７％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２５４．０；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．３３－７．３２（ｍ，１Ｈ），７．３１－７．２７（ｍ，１Ｈ），７．０８－７．０６（ｍ，１Ｈ），３．３４（ｓ，３Ｈ），２．７０－２．６６（ｍ，２Ｈ），２．３７－２．２７（ｍ，２Ｈ），２．２２－２．１０（ｍ，２Ｈ）。
【０６５７】
ステップ４：８－ブロモ－１－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－１－ベンザゼピン（中間体Ｅ）の調製

【化６６５】



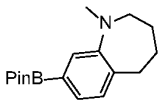
E

ＴＨＦ（３ｍＬ）中の中間体Ｄ（０．０９０ｇ、０．３５４ｍｍｏｌ）の冷却（１０℃）混合物にBH_3・ＴＨＦの１Ｍの溶液（１．０６ｍＬ）を添加した。混合物を７０℃に加熱した。２時間後、混合物を周囲温度に冷却し、ＭｅＯＨを泡立ちが停止するまで徐々に添加した。混合物を濃縮し、分取ＴＬＣ（石油エーテル／酢酸エチル＝５：１）によって精製して中間体Ｅ（０．０５０ｇ、０．２０２ｍｏｏｌ、５７．０％の収率、９７．０％の純度）を無色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２４０．０；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ７．０２－７．００（ｍ，１Ｈ），６．９７－６．９３（ｍ，２Ｈ），２．９６－２．９０（ｍ，２Ｈ），２．８６（ｓ，３Ｈ），２．７７－２．７０（ｍ，２Ｈ），１．８１－１．７１（ｍ，２Ｈ），１．６４－１．５７（ｍ，２Ｈ）。

【０６５８】

ステップ５：１－メチル－８－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１－ベンザゼピン（中間体Ｆ）の調製

【化６６６】



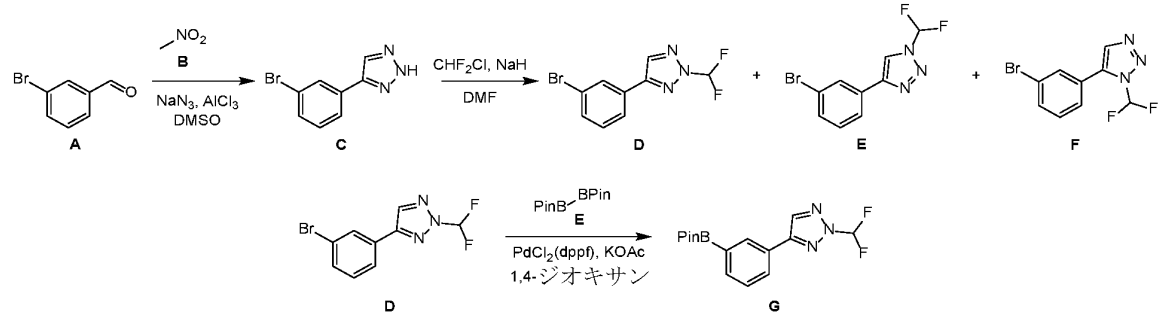
F

１，４－ジオキサン（１ｍＬ）中の中間体Ｅ（０．０５０ｇ、０．２０８ｍｍｏｌ）及び４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（０．０６３ｇ、０．２５０ｍｍｏｌ）の溶液に$KOAc$（０．０４１ｇ、０．４１６ｍｍｏｌ）及び$Pd(dppf)Cl_2$（０．０７７ｇ、０．１０４ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を８０℃で加熱した。２時間後、混合物に水（５ｍＬ）を添加し、酢酸エチル（５ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（石油エーテル／酢酸エチル＝５：１）によって精製して中間体Ｆ（０．０４０ｇ、０．１３４ｍｍｏｌ、６４．２％の収率、９６．０％の純度）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２８８．１。

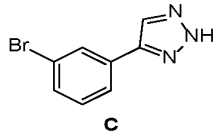
【０６５９】

実施例１５８．２－（ジフルオロメチル）－４－［３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］トリアゾールの調製

【化６６７】



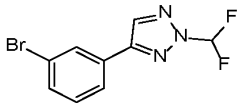
ステップ１：４－（３－ブロモフェニル）－２Ｈ－トリアゾール（中間体Ｃ）の調製
【化６６８】



Ｃ

ＤＭＳＯ（６０ｍＬ）中の３－ブロモベンズアルデヒド（３．１４ｍＬ、２７．０２ｍｍｏｌ）、ニトロメタン（２．１９ｍＬ、４０．５４ｍｍｏｌ）、ナトリウムアジド（２．１１ｇ、３２．４３ｍｍｏｌ）の冷却（１０℃）混合物にＡｌＣｌ$_3$（０．３６０ｇ、２．７０ｍｍｏｌ）を添加した。その後、反応混合物を７０℃で加熱した。８時間後、水（１００ｍＬ）を混合物に添加し、酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。固体をフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１０：１～５：１）によって精製して中間体Ｃ（２．６０ｇ、１１．０２ｍｍｏｌ、４０．８％の収率、９５．０％の純度）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［^{79}ＢｒＭ＋Ｈ］$^+$＝２２４．０．；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．０１－８．００（ｍ，１Ｈ），７．９８（ｓ，１Ｈ），７．７７－７．７５（ｍ，１Ｈ），７．５４－７．５０（ｍ，１Ｈ），７．３７－７．３０（ｍ，１Ｈ）。

【０６６０】
ステップ２：４－（３－ブロモフェニル）－２－（ジフルオロメチル）トリアゾール（中間体Ｄ）の調製
【化６６９】



Ｄ

ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の中間体Ｃ（０．８００ｇ、３．５７ｍｍｏｌ）の冷却（１０℃）混合物にＮａＨ（０．２８６ｇ、７．１４ｍｍｏｌ、６０．０％の純度）を添加した。混合物を１０℃で０．５時間撹拌し、続いてクロロ（ジフルオロ）メタン（ｇ）を混合物に３０分間バブリングした。反応混合物をＮＨ$_4$Ｃｌ飽和水溶液（１０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（１５ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～５／１）によって精製して中間体Ｄ（０．１７０ｇ、０．６２０ｍｍｏｌ、１７．３７％の収率）を無色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２７６．０。

【０６６１】
中間体Ｄに加えて、中間体Ｅ（０．１８０ｇ、０．６５７ｍｍｏｌ、１８．３９％の収率）を白色の固体として単離し、中間体Ｆ（０．１７０ｇ、０．６２０ｍｍｏｌ、１７．３７％の収率）を無色の油として単離した。

【０６６２】
４－（３－ブロモフェニル）－１－（ジフルオロメチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール（中間体Ｅ）：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．１９（ｓ，１Ｈ），８．０５－８．０４（ｍ，１Ｈ），７．８５－７．７８（ｍ，１Ｈ），７．７７－７．４４（ｍ，２Ｈ），７．３９－７．３０（ｍ，１Ｈ）。

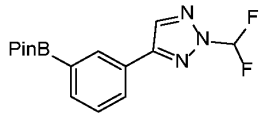
【０６６３】
５－（３－ブロモフェニル）－１－（ジフルオロメチル）－１Ｈ－１，２，３－トリア

ゾール（中間体Ｆ）：^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ$_{3}$） δ ７．８１ （ｓ， １Ｈ）， ７．７９ － ７．６２ （ｍ， ３Ｈ）， ７．５２ － ７．４７ （ｍ， １Ｈ）， ７．４３ － ７．３６ （ｍ， １Ｈ）。

【０６６４】

ステップ３：２－（ジフルオロメチル）－４－［３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］トリアゾール（中間体Ｆ）の調製

【化６７０】



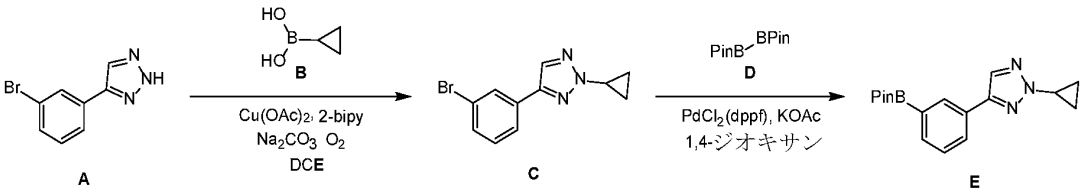
G

１，４－ジオキサン（２ｍＬ）中の中間体Ｄ（０．０７０ｇ、０．２５５ｍｍｏｌ）及び４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（０．１３０ｇ、０．５１１ｍｍｏｌ）の溶液にＫＯＡｃ（０．０６３ｇ、０．６３９ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$（０．０９３ｇ、０．１２８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を８０℃で加熱した。２時間後、混合物を酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１０：１～５：１）によって精製して中間体Ｇ（０．０８０ｇ、０．２４９ｍｍｏｌ、９７．５４％の収率）を無色の油として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝ ３２２．２．；^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ$_{3}$） δ ８．２５ （ｓ， １Ｈ）， ８．１４ （ｓ， １Ｈ）， ７．９９ － ７．９６ （ｍ， １Ｈ）， ７．８８ － ７．８６ （ｍ， １Ｈ）， ７．５６ － ７．３７ （ｍ， ２Ｈ）， １．３８ （ｓ， １２Ｈ）。

【０６６５】

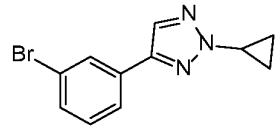
実施例１５９．２－シクロプロピル－４－［３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］トリアゾールの調製

【化６７１】



ステップ１：４－（３－ブロモフェニル）－２－シクロプロピル－トリアゾール（中間体Ｃ）の調製

【化６７２】



C

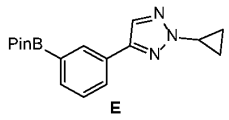
１，２－ジクロロエタン（６ｍＬ）中の４－（３－ブロモフェニル）－２Ｈ－トリアゾール（０．５００ｇ、２．２３ｍｍｏｌ）の混合物にシクロプロピルボロン酸（０．３８３ｇ、４．４６ｍｍｏｌ）、Ｃｕ（ＯＡｃ）$_{2}$（０．４０５ｇ、２．２３ｍｍｏｌ）、２－（２－ピリジル）ピリジン（０．３４９ｇ、２．２３ｍｍｏｌ）、Ｎａ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（０．４７３ｇ、４．４６ｍｍｏｌ）を１０℃で添加し、添加後、混合物をＯ$_{2}$（１５ｐｓｉ）

雰囲気下、６０℃で１時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮して粗生成物を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１から５／１）によって精製して中間体Ｃ（０．２５０ｇ、０．９０９ｍｍｏｌ、４０．７％の収率、９６．０％の純度）を無色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［^{79}Ｂｒ Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２６４．０；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ７．９２－７．９０（ｍ，１Ｈ），７．７８－７．７２（ｍ，１Ｈ），７．６６－７．６４（ｍ，１Ｈ），７．４２－７．４１（ｍ，１Ｈ），７．２５－７．２３（ｍ，１Ｈ），４．０５－３．９７（ｍ，１Ｈ），１．４２－１．３３（ｍ，２Ｈ），１．１５－１．０５（ｍ，２Ｈ）。

【０６６６】

ステップ２：２－シクロプロピル－４－［３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］トリアゾール（中間体Ｅ）の調製

【化６７３】

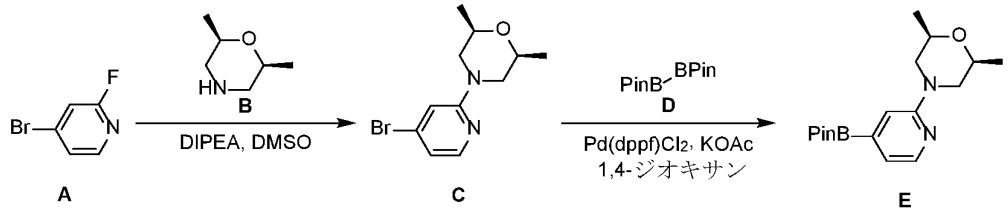


１，４－ジオキサン（１ｍＬ）中の中間体Ｃ（０．２００ｇ、０．７５７ｍｍｏｌ）及び４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（０．３８５ｇ、１．５１ｍｍｏｌ）の溶液にＫＯＡｃ（０．１４９ｇ、１．５１ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（０．２７７ｇ、０．３７９ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を８０℃で加熱した。２時間後、反応混合物を室温に冷却し、水（１０ｍＬ）を添加した。混合物を酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（１５ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１０：１～５：１）によって精製して中間体Ｅ（０．１８０ｇ、０．５７８ｍｍｏｌ、７６．３９％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３１２．２．；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．１８（ｓ，１Ｈ），７．９１－７．８９（ｍ，１Ｈ），７．８５（ｓ，１Ｈ），７．８１－７．７６（ｍ，１Ｈ），７．４７－７．４１（ｍ，１Ｈ），４．０６－４．００（ｍ，１Ｈ），１．４３－１．３９（ｍ，２Ｈ），１．３７（ｓ，１２Ｈ），１．１７－１．０９（ｍ，２Ｈ）。

【０６６７】

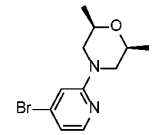
実施例１６０．ｃｉｓ－２，６－ジメチル－４－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－イル）モルホリンの調製

【化６７４】



ステップ１：ｃｉｓ－４－（４－ブロモピリジン－２－イル）－２，６－ジメチルモルホリン（中間体Ｃ）の調製

【化６７５】



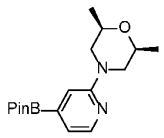
c

ＤＭＳＯ（５ｍＬ）中の４－ブロモ－２－フルオロ－ピリジン（０．５００ｇ、２．８４ｍｍｏｌ）の溶液にＤＩＥＡ（２．４７ｍＬ、１４．２１ｍｍｏｌ）及びｃｉｓ－２，６－ジメチルモルホリン（０．６５５ｇ、５．６８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を１２０℃で１２時間加熱し、その後、水（３０ｍＬ）で希釈した。混合物を酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層をNH_4Cl飽和水溶液（２０ｍＬ）、ブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１５／１から８：１）によって精製して中間体Ｃ（０．５００ｇ、１．７５ｍｍｏｌ、６１．６６％の収率）を黄色の油として得た。；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：$[M+H]^+$＝２７３．０．；^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ７．９９（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），６．７９－６．７５（ｍ，２Ｈ），４．０３－４．００（ｍ，２Ｈ），３．７１－３．６８（ｍ，２Ｈ），２．５６－２．５０（ｍ，２Ｈ），１．２７－１．２６（ｍ，６Ｈ）。

【０６６８】

ステップ２：ｃｉｓ－２，６－ジメチル－４－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－イル）モルホリン（中間体Ｅ）の調製

【化６７６】



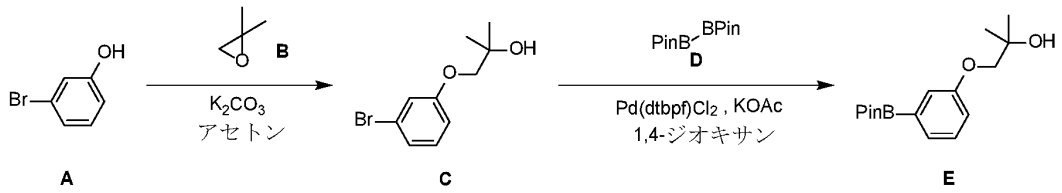
E

１，４－ジオキサン（３ｍＬ）中の中間体Ｃ（０．２００ｇ、０．７３８ｍｍｏｌ）、４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（０．２２５ｇ、０．８８５ｍｍｏｌ）の溶液にＫＯＡｃ（２１７．１７ｍｇ、２．２１ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（５３．９７ｍｇ、７３．７６ｕｍｏｌ）を添加した。混合物を８０℃で加熱した。２時間後、反応物を水（１５ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（５ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して中間体Ｅ（０．２００ｇ、０．６２９ｍｍｏｌ、８５．２１％の収率）を茶色の油として生成し、これをさらなる精製をせずに直接使用した。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ８．２２－８．２１（ｍ，１Ｈ），７．０１（ｓ，１Ｈ），６．９８（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），４．１２－４．０８（ｍ，２Ｈ），３．７３－３．７２（ｍ，２Ｈ），２．５５－２．４９（ｍ，２Ｈ），１．３５（ｓ，１２Ｈ），１．２９（ｍ，３Ｈ），１．２８－１．２７（ｍ，３Ｈ）。

【０６６９】

実施例１６１．２－メチル－１－（３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ）プロパン－２－オールの調製

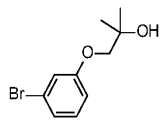
【化６７７】



A C E

ステップ１：１－（３－ブロモフェノキシ）－２－メチルプロパン－２－オール（中間体Ｃ）の調製

【化６７８】



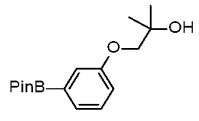
C

アセトン（１０ｍＬ）中の３－ブロモフェノール（１．００ｇ、５．７８ｍｍｏｌ）の冷却物（０℃）にK_2CO_3（０．９５９ｇ、６．９４ｍｍｏｌ）及び２，２－ジメチルオキシラン（１．５４ｍＬ、１７．３４ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を６０℃で加熱した。１６時間、反応混合物を濃縮した。残渣を水（１０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１５ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を逆相カラムによって精製し、凍結乾燥させて中間体Ｃ（０．４００ｇ、１．６３ｍｍｏｌ、２８．２３％の収率）を黄色の油として得た。；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ－ＯＨ］$^+$＝２２７．０．；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ７．２０－７．０４（ｍ，３Ｈ），６．９２－６．８０（ｍ，１Ｈ），３．７７（ｓ，２Ｈ），１．３４（ｓ，６Ｈ）。

【０６７０】

ステップ２：２－メチル－１－（３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ）プロパン－２－オール（中間体Ｅ）の調製

【化６７９】



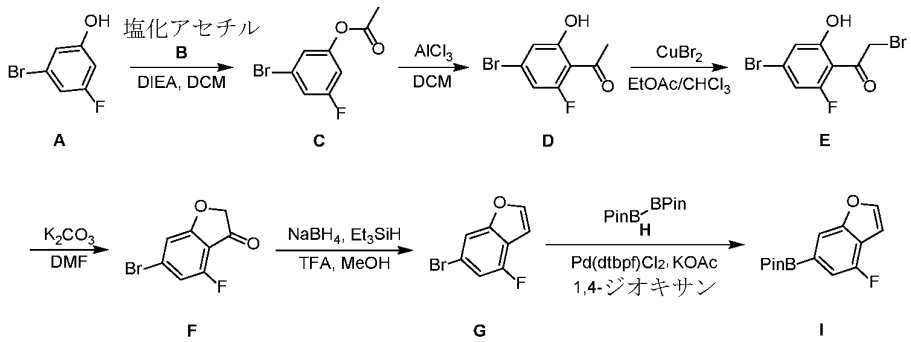
E

１，４－ジオキサン（３ｍＬ）中の中間体Ｃ（０．２００ｇ、０．８１６ｍｍｏｌ）、４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（０．３１１ｇ、１．２２ｍｍｏｌ）の溶液にＫＯＡｃ（０．２４０ｇ、２．４５ｍｍｏｌ）及び$Pd(dtbf)Cl_2$（０．０５３ｇ、０．０８２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を７０℃で加熱した。１時間後、反応混合物を室温に冷却し、水（１０ｍＬ）に注ぎ、酢酸エチル（５ｍＬ×２）で抽出した。有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して中間体Ｅ（０．２００ｇ、０．４４８ｍｍｏｌ、５４．９５％の収率）を黄色の固体として得、これをさらなる精製をせずに次のステップのために使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ－ＯＨ］$^+$＝２７５．１。

【０６７１】

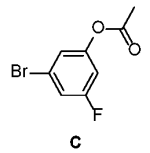
実施例１６２．２－（４－フルオロベンゾフラン－６－イル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロランの調製

【化６８０】



ステップ１：３－ブロモ－５－フルオロフェニルアセテート（中間体Ｃ）の調製

【化６８１】

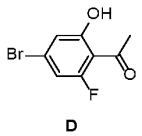


ジクロロメタン（５０ｍＬ）中の３－ブロモ－５－フルオロ－フェノール（１５．００ｇ、７８．５３ｍｍｏｌ）の溶液にＤＩＥＡ（４１．０４ｍＬ、２３５．６０ｍｍｏｌ）及び塩化アセチル（８．４１ｍＬ、１１７．８０ｍｍｏｌ）を添加した。３０分後、$NaHCO_3$飽和水溶液（１０ｍＬ）を添加し、混合物をジクロロメタン（１００ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をSiO_2カラム（石油エーテル／酢酸エチル＝５０：１から１０：１）によって精製して中間体Ｃ（１６．００ｇ、６８．６６ｍｍｏｌ、８７．４３％の収率）を白色の油として得た。；^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ$_3$） δ ７．１７ － ７．０９ （ｍ， ２Ｈ）， ６．８６ － ６．８３ （ｍ， １Ｈ）， ２．３１ － ２．２７ （ｍ， ３Ｈ）。

【０６７２】

ステップ２：１－（４－ブロモ－２－フルオロ－６－ヒドロキシ－フェニル）エテノン（中間体Ｄ）の調製

【化６８２】

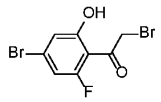


ジクロロメタン（１００ｍＬ）中の中間体Ｃ（１４．００ｇ、６０．０８ｍｍｏｌ）の冷却（０℃）溶液に$AlCl_3$（２４．０３ｇ、１８０．２３ｍｍｏｌ、９．８５ｍＬ）を添加した。反応混合物を３０分撹拌し、その後、真空中で濃縮した。得られた半固体残渣を１４０℃で加熱した。３時間後、水（５０ｍＬ）を混合物に添加し、酢酸エチル（１００ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機相をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をSiO_2カラム（石油エーテル／酢酸エチル＝５０：１から１０：１）によって精製して中間体Ｄ（７．００ｇ、３０．０４ｍｍｏｌ、５０．００％の収率）を黄色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ$_3$） δ １２．８９ （ｓ， １Ｈ）， ７．２３ － ７．００ （ｍ， １Ｈ），６．８５ － ６．７８ （ｍ， １Ｈ），２．６８ （ｄ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，３Ｈ）。

【０６７３】

ステップ３：２－ブロモ－１－（４－ブロモ－２－フルオロ－６－ヒドロキシ－フェニル）エテノン（中間体Ｅ）の調製

【化６８３】



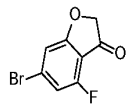
E

酢酸エチル（５０ｍＬ）及びＣＨＣｌ$_3$（５０ｍＬ）中の中間体Ｄ（５．００ｇ、２１．４６ｍｍｏｌ）及びＣｕＢｒ$_2$（９．５８ｇ、４２．９１ｍｍｏｌ、２．０１ｍＬ）の溶液を６０℃で１６時間加熱した。混合物を室温に冷却し、濾過し、濾液を真空中で濃縮して中間体Ｅ（６．５０ｇ）を黄色の固体として得、これをさらなる精製をせずに次のステップのために使用した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ$_3$） δ １２．２８ （ｓ， １Ｈ）， ７．０８ － ７．０４ （ｍ， １Ｈ）， ６．８９ － ６．８６ （ｍ， １Ｈ）， ４．５３ （ｄ， Ｊ＝３．６ Ｈｚ， ２Ｈ）。

【０６７４】

ステップ４：６－ブロモ－４－フルオロ－ベンゾフラン－３－オン（中間体Ｆ）の調製

【化６８４】



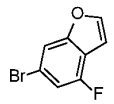
F

ＤＭＦ（１２０ｍＬ）中の中間体Ｅ（６．５０ｇ、２０．８４ｍｍｏｌ）の溶液にＫ$_2$ＣＯ$_3$（４．３２ｇ、３１．２６ｍｍｏｌ）を添加した。得られた懸濁液を３０分間撹拌し、続いて水（３０ｍＬ）を添加した。二相混合物を酢酸エチル（５０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機相をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をＳｉＯ$_2$カラム（石油エーテル／酢酸エチル＝５０：１から５：１）によって精製して中間体Ｆ（２．００ｇ、８．６６ｍｍｏｌ、４１．５５％の収率）を黄色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ$_3$） δ ７．１６ （ｄ， Ｊ＝０．８ Ｈｚ， １Ｈ）， ６．９３ （ｄ， Ｊ＝８．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ４．６７ （ｓ， ２Ｈ）。

【０６７５】

ステップ５：６－ブロモ－４－フルオロ－ベンゾフラン（中間体Ｇ）の調製

【化６８５】



G

ＭｅＯＨ（３．０ｍＬ）中の中間体Ｆ（０．３００ｇ、１．３０ｍｍｏｌ）の冷却（０℃）溶液にＮａＢＨ$_4$（９８．２６ｍｇ、２．６０ｍｍｏｌ）を添加した。１時間撹拌した後、反応混合物をＮＨ$_4$Ｃｌ飽和水溶液（３ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層を真空下で濃縮して中間体の第２級アルコール（０．３００ｇ）を黄色の固体として得た。

【０６７６】

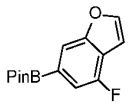
ＴＦＡ（３．０ｍＬ）中のアルコール（０．３００ｇ）の溶液にＥｔ$_3$ＳｉＨ（０．４１５ｍＬ、２．６０ｍｍｏｌ）を添加した。溶液を６０℃で２時間加熱した。混合物を水（２ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層を真空下で濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１０：１）によって精製して中間体Ｇ（０．０９０ｇ、０．３７７ｍｍｏｌ、２９．０％の収率、９０．０％の純度）を黄色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００

ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ８．１１（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８６－７．８５（ｍ，１Ｈ），７．４４－７．４０（ｍ，１Ｈ），７．１３－７．１２（ｍ，１Ｈ）。

【０６７７】

ステップ６：２－（４－フルオロベンゾフラン－６－イル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（中間体Ｉ）の調製

【化６８６】



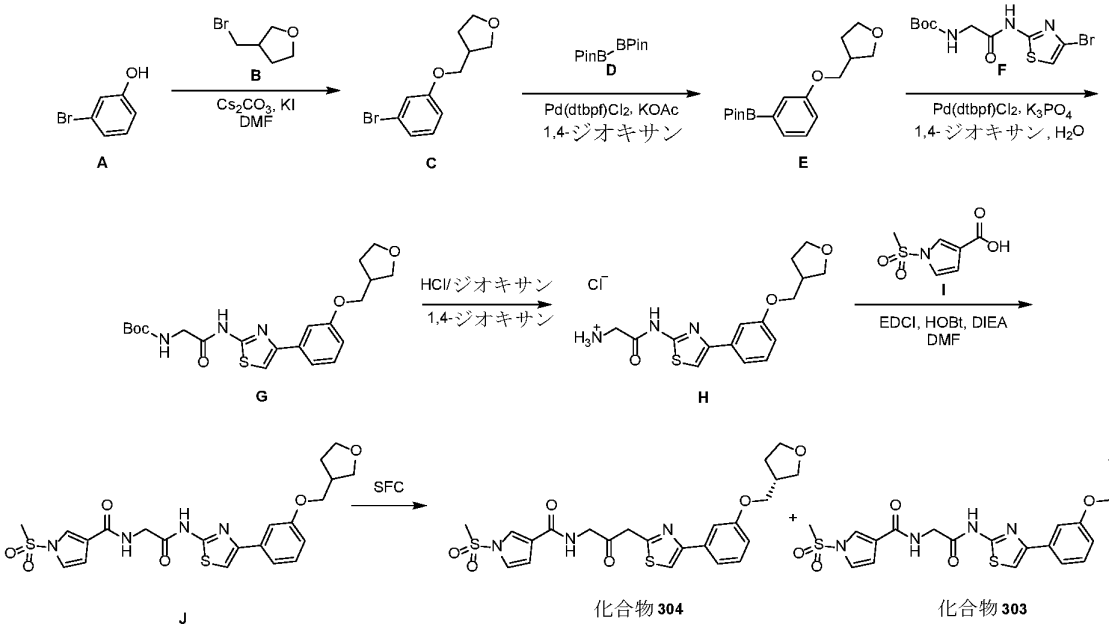
Ｉ

１，４－ジオキサン（０．５ｍＬ）中の中間体Ｇ（０．０７０ｇ、０．３２６ｍｍｏｌ）及び４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（０．０９１ｇ、０．３５８ｍｍｏｌ）の溶液にＰｄ（ｄｔｂｆ）Ｃｌ$_2$（０．０２１ｇ、０．０３３ｍｍｏｌ）及びＫＯＡｃ（０．０８０ｇ、０．８１４ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を８０℃で加熱した。１時間後、混合物を周囲温度に冷却し、酢酸エチル（５０ｍＬ）で希釈し、濾過した。濾液を濃縮して中間体Ｉ（０．０８０ｇ）を茶色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２６３．１。

【０６７８】

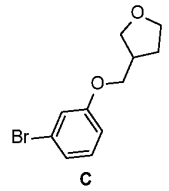
実施例１６３．１－メチルスルホニル－Ｎ－［２－オキソ－２－［［４－［３－［［（３Ｒ）－テトラヒドロフラン－３－イル］メトキシ］フェニル］チアゾール－２－イル］アミノ］エチル］ピロール－３－カルボキサミド（化合物３０４）及び１－メチルスルホニル－Ｎ－［２－オキソ－２－［［４－［３－［［（３Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イル］メトキシ］フェニル］チアゾール－２－イル］アミノ］エチル］ピロール－３－カルボキサミド（化合物３０３）の調製

【化６８７】



ステップ１：３－［（３－ブロモフェノキシ）メチル］テトラヒドロフラン（中間体Ｃ）の調製

【化６８８】



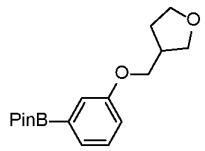
C

ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の３－ブロモフェノール（０．７００ｇ、４．０５ｍｍｏｌ）、３－（ブロモメチル）テトラヒドロフラン（０．７３４ｇ、４．４５ｍｍｏｌ）、及びCs_2CO_3（２．６４ｇ、８．０９ｍｍｏｌ）の溶液にＫＩ（０．２６９ｇ、１．６２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を７０℃で撹拌した。１６時間後、反応混合物を水（１０ｍＬ）に注ぎ、酢酸エチル（１０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を逆相ＨＰＬＣによって精製して中間体Ｃ（０．３５０ｇ、１．３０ｍｍｏｌ、３２．１３％の収率、９５．５％の純度）を抽出によって無色の油として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： $[^{79}Br\ M+H]^+$ ＝ ２５７．０。

【０６７９】

ステップ２：４，４，５，５－テトラメチル－２－［３－（テトラヒドロフラン－３－イルメトキシ）フェニル］－１，３，２－ジオキサボロラン（中間体Ｅ）の調製

【化６８９】



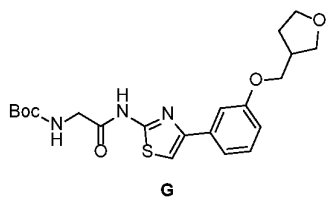
E

１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中の中間体Ｃ（０．３５０ｇ、１．３６ｍｍｏｌ）及び４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（０．６９１ｇ、２．７２ｍｍｏｌ）の溶液にＫＯＡｃ（０．４０１ｇ、４．０８ｍｍｏｌ）及び$Pd(dtbf)Cl_2$（０．０８９ｇ、０．１３６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を７０℃で撹拌した。１時間後、反応混合物を濃縮して中間体Ｅ（０．３５０ｇ、０．８３３ｍｍｏｌ、６１．２０％の収率、７２．４％の純度）を黄色の油として得、これをさらなる精製をせずに次のステップのために使用した。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： $[M+H]^+$ ＝ ３０５．１。

【０６８０】

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－オキソ－２－［［４－［３－（テトラヒドロフラン－３－イルメトキシ）フェニル］チアゾール－２－イル］アミノ］エチル］カルバメート（中間体Ｇ）の調製

【化６９０】



G

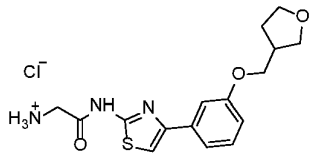
１，４－ジオキサン（０．５ｍＬ）及びH_2O（０．１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－［（４－ブロモチアゾール－２－イル）アミノ］－２－オキソ－エチル］カルバ

メート（０．２５０ｇ、０．７４４ｍｍｏｌ）、中間体Ｅ（０．３３９ｇ、１．１２ｍｍｏｌ）、K_3PO_4（０．４７４ｇ、２．２３ｍｍｏｌ）の溶液にＰｄ（ｄｔｂｐｆ）Cl_2（０．０４８ｇ、０．０７４ｍｍｏｌ）を添加した。次いで混合物を７０℃で撹拌した。１時間後、反応混合物を周囲温度に冷却し、濃縮した。粗生成物を逆相ＨＰＬＣによって精製して中間体Ｇ（０．２２０ｇ、０．４４８ｍｍｏｌ、６０．１９％の収率、８８．２％の純度）を無色の油として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： $[M+H]^+$ ＝ ４３４．０。

【０６８１】

ステップ４：２－オキソ－２－（（４－（３－（（テトラヒドロフラン－３－イル）メトキシ）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）エタン－１－アミニウムクロリド（中間体Ｈ）の調製

【化６９１】



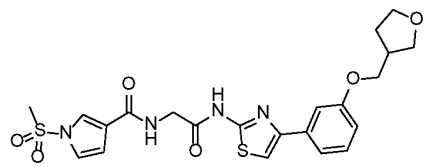
Ｈ

ＨＣｌ／ジオキサン（３ｍＬ、４Ｍ）中の中間体Ｇ（０．２１０ｇ、０．４８４ｍｍｏｌ）の溶液を２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を濃縮して中間体Ｈ（１５０ｍｇ、３６１．７５ｕｍｏｌ、７４．６８％の収率、８９．２％の純度、ＨＣｌ）を白色の固体として得、これをさらなる精製をせずに次のステップのために使用した。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： $[M+H]^+$ ＝ ３３４．１。

【０６８２】

ステップ５：１－メチルスルホニル－Ｎ－［２－オキソ－２－［［４－［３－（テトラヒドロフラン－３－イルメトキシ）フェニル］チアゾール－２－イル］アミノ］エチル］ピロール－３－カルボキサミド（中間体Ｊ）の調製

【化６９２】



Ｊ

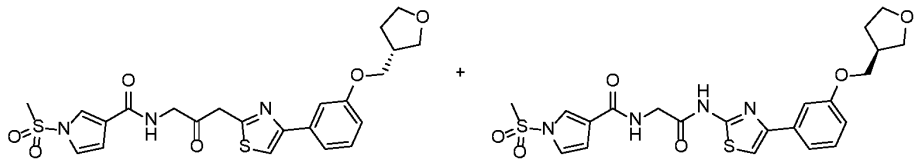
ＤＭＦ（２ｍＬ）中の中間体Ｈ（０．１５０ｇ、０．４０６ｍｍｏｌ）、１－メチルスルホニルピロール－３－カルボン酸（０．０８４ｇ、０．４４６ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（０．１５５ｇ、０．８１１ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（０．１１０ｇ、０．８１１ｍｍｏｌ）の溶液にＤＩＥＡ（０．３５０ｍＬ、２．０３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で１時間撹拌し、その後濃縮した。粗生成物を逆相ＨＰＬＣカラムによって精製し、凍結乾燥させて中間体Ｊ（０．１００ｇ、０．１９８ｍｍｏｌ、４８．８７％の収率、１００％の純度）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： $[M+H]^+$ ＝ ５０５．２。

【０６８３】

ステップ６：１－メチルスルホニル－Ｎ－［２－オキソ－２－［［４－［３－［［（３Ｒ）－テトラヒドロフラン－３－イル］メトキシ］フェニル］チアゾール－２－イル］アミノ］エチル］ピロール－３－カルボキサミド（化合物３０４）及び１－メチルスルホニル－Ｎ－［２－オキソ－２－［［４－［３－［［（３Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イ

ル］メトキシ］フェニル］チアゾール－２－イル］アミノ］エチル］ピロール－３－カルボキサミド（化合物３０３）の調製

【化６９３】



化合物304　　化合物303

中間体Ｊ（０．１００ｇ、０．１９８ｍｍｏｌ）をＳＦＣによって精製し、凍結乾燥させて化合物３０４（０．０２１ｇ、０．０４１ｍｍｏｌ、２０．７３％の収率、１００％の純度）を白色の固体として、化合物３０３（０．０２６ｇ、０．０５１ｍｍｏｌ、２５．８６％の収率、１００％の純度）を白色の固体として得た。

【０６８４】

化合物３０４：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５０５．３；^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１２．４０（ｂｒｓ，１Ｈ），８．６８－８．６６（ｍ，１Ｈ），７．８６－７．８４（ｍ，１Ｈ），７．６６（ｓ，１Ｈ），７．５５－７．４４（ｍ，２Ｈ），７．４０－７．２９（ｍ，２Ｈ），６．９２－６．９０（ｍ，１Ｈ），６．７９－６．７７（ｍ，１Ｈ），４．１４（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），４．０４－３．９０（ｍ，２Ｈ），３．８６－３．７４（ｍ，２Ｈ），３．７１－３．６４（ｍ，１Ｈ），３．６１－３．５３（ｍ，４Ｈ），２．７０－２．６５（ｍ，１Ｈ），２．１２－１．９９（ｍ，１Ｈ），１．６９－１．６７（ｍ，１Ｈ）；ｅｅ％＝１００％。

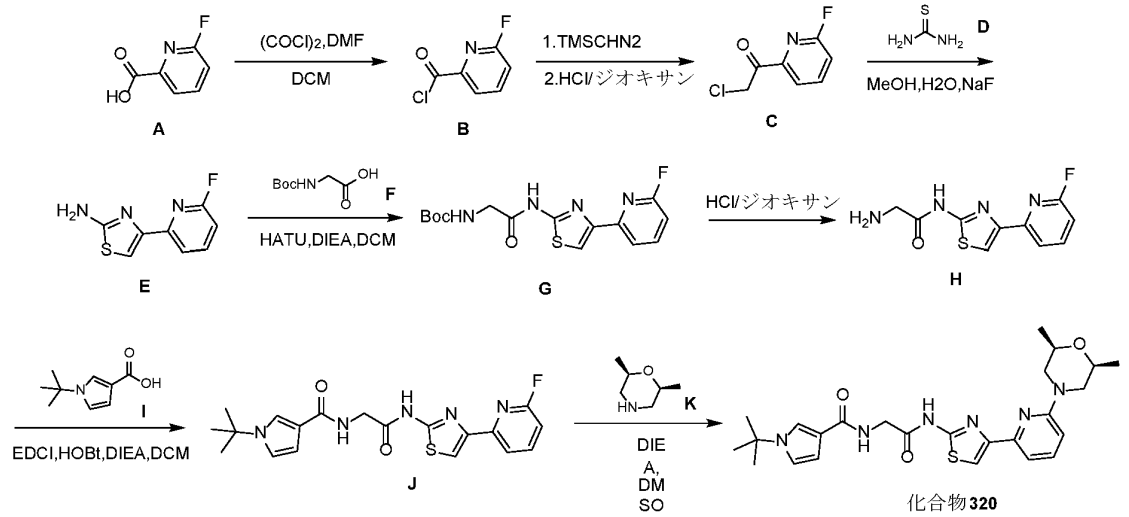
【０６８５】

化合物３０３：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５０５．２；^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１２．３６（ｂｒｓ，１Ｈ），８．６８－８．６６（ｍ，１Ｈ），７．８６－７．８４（ｍ，１Ｈ），７．６６（ｓ，１Ｈ），７．５４－７．４４（ｍ，２Ｈ），７．３７－７．２７（ｍ，２Ｈ），６．９２－６．９０（ｍ，１Ｈ），６．７９－６．７７（ｍ，１Ｈ），４．１４（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），４．０３－３．９１（ｍ，２Ｈ），３．８５－３．７６（ｍ，２Ｈ），３．７１－３．６５（ｍ，１Ｈ），３．６０－３．５４（ｍ，４Ｈ），２．７０－２．６７（ｍ，１Ｈ），２．１１－１．９７（ｍ，１Ｈ），１．７６－１．６３（ｍ，１Ｈ）；ｅｅ％＝９６．３３％。

【０６８６】

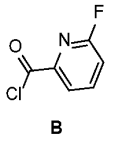
実施例１６４．１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（２－（（４－（６－（ｃｉｓ－２，６－ジメチルモルホリノ）ピリジン－２－イル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物３２０）の調製

【化６９４】



ステップ１：６－フルオロピリジン－２－カルボニルクロリド（中間体Ｂ）の調製

【化６９５】



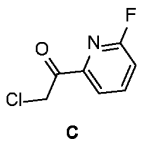
Ｂ

ジクロロメタン（５００ｍＬ）及びＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（０．２６ｍＬ、３．５４ｍｍｏｌ）中の６－フルオロピリジン－２－カルボン酸（５０．００ｇ、３５４．３６ｍｍｏｌ）の冷却（０℃）溶液に塩化オキサリル（１５５．１０ｍＬ、１．７７ｍｏｌ）を添加した。塩化オキサリルを完全に添加した後、反応混合物を室温に温め、さらに０．５時間撹拌した。混合物を真空下で濃縮して中間体Ｂ（５６．５０ｇ）を白色の固体として得、これをさらなる精製をせずに次のステップに使用した。

【０６８７】

ステップ２：２－クロロ－１－（６－フルオロ－２－ピリジル）エテノン（中間体Ｃ）の調製

【化６９６】



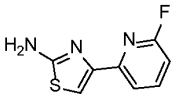
Ｃ

１，４－ジオキサン（８００ｍＬ）中の中間体Ｂ（５６．００ｇ、３５１．００ｍｍｏｌ）の冷却（０℃）混合物にヘキサン中の２Ｍのトリメチルシリルジアゾメタンの溶液（３５１ｍＬ）を滴下様式で添加した。得られた反応混合物を２５℃で１０時間撹拌した。その後、反応混合物を１，４－ジオキサン（５００ｍＬ）中の４ＭのＨＣｌの溶液でクエンチした。２時間撹拌した後、反応溶液を真空下で濃縮して油を得た。残渣を$NaHCO_3$飽和水溶液（５００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２００ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（３００ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して中間体Ｃ（３５．５０ｇ）を白色の固体として得、これを次のステップに直接使用した。ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　$[M+H]^+$　＝　１７３．８。

【０６８８】

ステップ３：４－（６－フルオロ－２－ピリジル）チアゾール－２－アミン（中間体Ｅ）の調製

【化６９７】



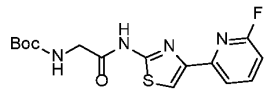
E

室温のＭｅＯＨ（２５０ｍＬ）及びH_2O（２５０ｍＬ）の混合物中の中間体Ｃ（３５．５０ｇ、２０４．５３ｍｍｏｌ）及びチオウレア（１４．０１ｇ、１８４．０７ｍｍｏｌ）の溶液にＮａＦ（３．５６ｇ、８４．８２ｍｍｏｌ）を添加した。０．５時間撹拌した後、反応混合物を真空下で部分的に濃縮してＭｅＯＨを除去し、得られた溶液を２ＭのＨＣｌ水溶液でｐＨ約３に酸性化した。１５分後、溶液を酢酸エチル（２００ｍＬ×３）で抽出し、有機層を廃棄し、水相を$NaHCO_3$（５００ｍＬ）でアルカリ化し、３０分間撹拌し、次いで酢酸エチル（３２５ｍＬ＊３）で抽出し、組み合わせた有機層をブライン（２２５ｍＬ＊３）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を石油エーテル（３００ｍＬ）で粉砕し、２５℃で１０分間撹拌し、濾過した。得られた固体を真空下で乾燥させて中間体Ｅ（２８．００ｇ、１４３．４３ｍｍｏｌ、７０．１３％の収率、１００％の純度）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１９５．８；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．００－７．９６（ｍ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．２４（ｓ，１Ｈ），７．１６（ｓ，２Ｈ），７．０２（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ）。

【０６８９】

ステップ４：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－［［４－（６－フルオロ－２－ピリジル）チアゾール－２－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］カルバメート（中間体Ｇ）の調製

【化６９８】



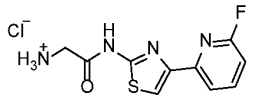
G

ジクロロメタン（１００ｍＬ）中のＮ－Ｂｏｃ－グリシン（５．９２ｇ、３３．８１ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（１２．８６ｇ、３３．８１ｍｍｏｌ）、及びＤＩＥＡ（１５．８９ｇ、１２２．９４ｍｍｏｌ、２１．４１ｍＬ）の溶液に中間体Ｅ（６．００ｇ、３０．７４ｍｍｏｌ）を添加した。２時間撹拌した後、反応混合物を濃縮し、その後、水（１００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（６０ｍＬ×４）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を石油エーテル及びＭｅＯＨ（４０ｍＬ）の１：１の混合物で粉砕した。２５℃で２０分間撹拌した後、懸濁液を濾過し、濾過ケーキをＭＴＢＥ（２０ｍＬ）で洗浄し、真空中で乾燥させて中間体Ｇ（７．７０ｇ、２１．６３ｍｍｏｌ、７０．４％の収率、９９．０％の純度）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３５３．１。

【０６９０】

ステップ５：２－（（４－（６－フルオロピリジン－２－イル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエタン－１－アミニウムクロリド（中間体Ｈ）の調製

【化６９９】



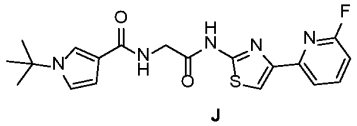
H

１，４－ジオキサン（３５ｍＬ）中の４ＭのＨＣｌ中の中間体Ｇ（５．４０ｇ、１５．３２ｍｍｏｌ）の溶液を２５℃で１．５時間撹拌した。混合物を真空下で濃縮して中間体Ｈ（４．４２ｇ）を白色の固体として得、これをさらなる精製をせずに次のステップに直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２５２．９。

【０６９１】

ステップ６：１－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－［２－［［４－（６－フルオロ－２－ピリジル）チアゾール－２－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］ピロール－３－カルボキサミド（中間体Ｊ）の調製

【化７００】



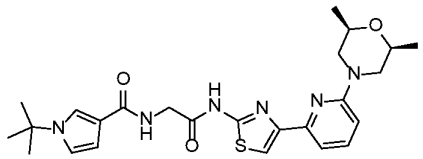
Ｊ

ジクロロメタン（４０ｍＬ）中の中間体Ｈ（３．００ｇ、１０．３９ｍｍｏｌ）、１－ｔｅｒｔ－ブチルピロール－３－カルボン酸（１．７４ｇ、１０．３９ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（６．７１ｇ、５１．９５ｍｍｏｌ、９．０５ｍＬ）の溶液にＨＯＢｔ（１．６８ｇ、１２．４７ｍｍｏｌ）及びＥＤＣＩ（２．３９ｇ、１２．４７ｍｍｏｌ）を順次添加した。４時間撹拌した後、混合物を真空下で濃縮した。残渣を水（２５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２００ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（３００ｍＬ×３）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた固体をＭＴＢＥ／酢酸エチルの１：１の混合物（４００ｍＬ）で粉砕し、３０分後、懸濁液を濾過した。固体をＭＴＢＥ（８５ｍＬ×３）で洗浄し、次いで真空下で乾燥させて中間体Ｊ（３．１０ｇ、７．６４ｍｍｏｌ、７３．６％の収率、９９．０％の純度）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４０２．３；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．４０（ｓ，１Ｈ），８．１８－８．１５（ｍ，１Ｈ），８．０９－８．０８（ｍ，１Ｈ），７．８７－７．８３（ｍ，２Ｈ），７．５２（ｓ，１Ｈ），７．１１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９７（ｍ，１Ｈ），６．４７（ｓ，１Ｈ），４．１０（ｄ，Ｊ＝５．６ Ｈｚ，２Ｈ），１．４９（ｓ，９Ｈ）。

【０６９２】

ステップ７：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（２－（（４－（６－（ｃｉｓ－２，６－ジメチルモルホリノ）ピリジン－２－イル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物３２０）の調製

【化７０１】



化合物320

ＤＭＳＯ（１ｍＬ）中の中間体Ｊ（０．１００ｇ、０．２４９ｍｍｏｌ）の溶液にＤＩＥＡ（０．１３０ｍＬ、０．７４７ｍｍｏｌ）及びｃｉｓ－２，６－ジメチルモルホリン（０．０５７ｇ、０．４９８ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を１２０℃で撹拌した。１２時間後、溶液を室温に冷却し、反応混合物をＭｅＯＨ（３ｍＬ）で希釈した。残渣を分取ＨＰＬＣ（移動相：［水（０．０７５％ＴＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３０％～６０％）によって精製した。適切な画分を収集し、凍結乾燥させて化合物３２０（０．０７９ｇ、０．１２９ｍｍｏｌ、５１．９４％の収率、１００％の純度）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４９７．５；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ Ｍ

Ｈｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１２．２７（ｓ，１Ｈ），８．１７－８．１４（ｍ，１Ｈ），７．７５（ｓ，１Ｈ），７．６３－７．５９（ｍ，１Ｈ），７．５１（ｓ，１Ｈ），７．２５（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９６（ｓ，１Ｈ），６．７９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．４７（ｓ，１Ｈ），４．２４（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），４．０８（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．６４－３．６１（ｍ，２Ｈ），２．４４－２．３８（ｍ，２Ｈ），１．４９（ｓ，９Ｈ），１．１８（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，６Ｈ）。

【０６９３】

実施例１６５．本発明の化合物の調製

適切な共通の中間体（［１－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－［２－［［４－（６－フルオロ－２－ピリジル）チアゾール－２－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］ピロール－３－カルボキサミド］）、必須のアミンから開始し、実施例１６４に記載の一般的合成プロトコルを利用して表７における以下の化合物を合成した。適切な場合、ＳＦＣ精製を使用してエナンチオマーを分離した。

【０６９４】

【表１０－１】

表７.

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
310	513.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.29 (s, 1H), 8.19 - 8.16 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.69 - 7.52 (m, 1H), 7.52 - 7.52 (m, 1H), 7.21 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.97 - 6.96 (m, 1H), 6.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.48 - 6.47 (m, 1H), 4.93 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.25 - 4.22(m, 1H), 4.09 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.03 - 3.89 (m, 1H), 3.56 - 3.45 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.16 - 3.00(m, 3H), 1.87 - 1.82 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.40 - 1.38 (m, 1H)
311	497.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.28 (s, 1H), 8.23 - 8.13 (m, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 1H), 7.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.53 - 5.45 (m, 1H), 4.22 - 4.12 (m, 1H), 4.09 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.89 - 6.83 (m, 1H), 3.30 - 3.12 (m, 4H), 2.55 - 2.52 (m, 2H), 2.04 - 1.93 (m, 1H), 1.81 - 1.69 (m, 1H), 1.53 - 1.44 (m, 11H)
312	497.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.27 (s, 1H), 8.17 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 1H), 7.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.53 - 6.45 (m, 1H), 4.20 - 4.13 (m, 1H), 4.09 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.90 - 3.83 (m, 1H), 3.30 - 3.12 (m, 4H), 2.53 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 2.02 - 1.93 (m, 1H), 1.82 - 1.73 (m, 1H), 1.56 - 1.48 (m, 11H)
314	483.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.29 - 12.23 (m, 1H), 8.18 - 8.15 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.60 - 7.56 (m, 1H), 7.52 - 7.51 (m, 1H), 7.20 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.98 - 6.96 (m, 1H), 6.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.48 -6.47 (m, 1H), 4.68 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.12 - 4.08 (m, 4H), 3.73 - 3.68 (m, 1H), 3.15 - 3.08 (m, 2H), 1.84 - 1.79 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.43-1.34 (m, 2H)
315	439.2	^{1}H NMR (400 MHz,メタノール-d_4) δ 7.63 - 7.53 (m, 3H), 7.30 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.95 - 6.94 (m, 1H), 6.57 - 6.56 (m, 1H), 6.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.08 - 4.04 (m, 4H), 2.44 - 2.36 (m, 2H), 1.56 (s, 9H)
317	524.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6+D_2O) δ 8.25 - 8.22 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.60 - 7.58 (m, 1H), 7.51 - 7.49 (m, 1H), 7.24 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.97 - 6.95 (m, 1H), 6.48 - 6.46 (m, 1H), 6.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.09 - 4.03 (m, 2H), 4.03 - 4.01 (m, 2H), 3.80 - 3.78 (m, 2H), 3.58 (d, J = 4.0 Hz, 4H), 3.27 - 3.25 (m, 1H), 2.35 - 2.33 (m, 4H), 1.47 (s, 9H)

【表１０－２】

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
318	511.2	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 7.66 (s, 1H), 7.58 - 7.57 (m, 1H), 7.56 - 7.52 (m, 1H), 7.27 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.96 - 6.94 (m, 1H), 6.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.58 - 6.57 (m, 1H), 4.35 - 4.31 (m, 1H), 4.28 - 4.20 (m, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.34 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.05 - 2.94 (m, 1H), 2.80 - 2.74 (m, 1H), 1.96 - 1.80 (m, 2H), 1.79 - 1.74 (m, 1H), 1.69 - 1.60 (m, 1H), 1.56 (s, 9H), 1.39 - 1.25 (m, 1H)
319	511.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.28 (s, 1H), 8.17 - 8.15 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.59 - 7.55 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.18 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.26 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.08 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.98 - 2.90 (m, 2H), 2.77 - 2.57 (m, 3H), 1.78 - 1.73 (m, 2H), 1.72 - 1.64 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.29 - 1.17 (m, 1H)
422	497.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.26 (br s, 1H), 8.17 - 8.14 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.62 - 7.58 (m, 1H), 7.51 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.97 - 6.95 (m, 1H), 6.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.47 - 6.46 (m, 1H), 4.09 - 4.02 (m, 4H), 3.69 - 3.65 (m, 2H), 3.29 - 3.24 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.17 (d, J = 6.4 Hz, 6H)
424	497.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.28 - 12.20 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.17 - 8.15 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.61 - 7.59 (m, 1H), 7.52 - 7.50 (m, 1H), 7.23 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.97 - 6.95 (m, 1H), 6.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.47 - 6.46(m, 1H), 4.08 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.04 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 3.69 - 3.65 (m, 2H), 3.27 (s, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.18 (d, J = 6.0 Hz, 6H)
428	497.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.39 - 12.15 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.64 - 7.59 (m, 1H), 7.53 - 7.51 (m, 1H), 7.24 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.99 - 6.97 (m, 1H), 6.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.49 - 6.47 (m, 1H), 4.07 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.75 - 3.72 (m, 2H), 3.56 - 3.52 (m, 2H), 3.41 (s, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.22 (s, 6H)
429	483.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.48 - 12.12 (m, 1H), 8.18 - 8.14 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.66 - 7.61 (m, 1H), 7.53 - 7.51 (m, 1H), 7.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.99 - 6.97 (m, 1H), 6.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.49 - 6.47 (m, 1H), 4.25 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.96 - 3.91 (m, 1H), 3.61 - 3.54 (m, 2H), 2.87 - 2.79 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.19 (d, J = 6.0 Hz, 3H)
440	524.5	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 7.69 (s, 1H), 7.64 - 7.55 (m, 2H), 7.37 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.98 - 6.96 (m, 1H), 6.81 - 6.69 (m, 1H), 6.64 - 6.51 (m, 1H), 4.80 - 4.63 (m, 4H), 4.24 (s, 2H), 3.78 - 3.65 (m, 4H), 3.63 - 3.52 (m, 1H), 2.59 - 2.46 (m, 4H), 1.58 (s, 9H)

【表１０－３】

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
620	495.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.40 - 12.02 (m, 1H), 8.17 - 8.16 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.59 - 7.57 (m, 1H), 7.52 - 7.51 (m, 1H), 7.19 - 7.17 (m, 1H), 6.97 - 6.96 (m, 1H), 6.47 - 6.46 (m, 1H), 6.42 - 6.40 (m, 1H), 4.61 - 4.60 (m, 2H), 4.55 - 4.53 (m, 2H), 4.09 - 4.07 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.49 - 3.43 (m, 2H), 2.28 - 2.24 (m, 2H), 1.49 (s, 9H)
623	496.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.32 - 12.19 (m, 1H), 8.18 - 8.16 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.58 - 7.49 (m, 2H), 7.18 - 7.16 (m, 1H), 6.97 - 6.96 (m, 1H), 6.47 - 6.45 (m, 1H), 6.42 - 6.41 (m, 1H), 4.08 - 4.75 (m, 2H), 3.80 - 3.71 (m, 1H), 3.69 - 3.60 (m, 1H), 3.41 - 3.35 (m, 1H), 3.18 - 3.10 (m, 1H), 2.82 - 2.72 (m, 1H), 2.25 - 2.12 (m, 7H), 1.87 - 1.74 (m, 1H), 1.49 (s, 9H)
624	523.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.27 (br s, 1H), 8.21 - 8.19 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.58 - 7.50 (m, 2H), 7.17 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.98 - 6.97 (m, 1H), 6.50 - 6.39 (m, 2H), 4.09 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.63 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.53 - 3.50 (m, 2H), 3.39 (s, 2H), 1.92 - 1.88 (m, 2H), 1.56 (s, 2H), 1.51 - 1.48 (m, 9H), 1.06 - 0.96 (m, 4H)
625	453.2	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.27 (br s, 1H), 8.20 - 8.18 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.63 - 7.57 (m, 1H), 7.53 - 7.52 (m 1H), 7.23 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.98 - 6.97 (m, 1H), 6.48 - 6.47 (m, 1H), 6.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.17 - 4.06 (m, 4H), 3.57 - 3.55 (m, 2H), 2.80 - 2.79 (m, 1H), 1.52 - 1.47 (m, 9H), 1.26 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)
626	523.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.67 (s, 1H), 7.56 - 7.50 (m, 2H), 7.30 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.88 - 6.80 (m, 1H), 6.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.49 - 6.41 (m, 2H), 4.34 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.96 - 3.87 (m, 2H), 3.72 - 3.54 (m, 6H), 1.87 - 1.79 (m, 2H), 1.74 - 1.67 (m, 4H), 1.56 (s, 9H)
627	546.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.37 - 12.29 (m, 1H), 8.58 - 8.57 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.20 - 8.19 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.71 - 7.56 (m, 1H), 7.52 - 7.51 (m, 1H), 7.40 - 7.39 (m, 1H), 7.34 - 7.31 (m, 1H), 7.29 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.97 - 6.88 (m, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.47 (m, 1H), 4.09 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.73 (s, 8H), 1.48 (s, 9H)
628	525.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.32 - 12.25 (m, 1H), 8.37 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.20 - 8.17 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.57 - 7.52 (m, 1H), 7.52 - 7.51 (m, 1H), 7.20 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.97 - 6.96 (m, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.47 - 6.46 (m, 1H), 5.23 - 5.06 (m, 1H), 4.08 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.54 - 3.50 (m, 4H), 2.35 - 2.32 (m, 2H), 1.93 - 1.91 (m, 2H), 1.63 - 1.60 (m, 2H), 1.56 - 1.53 (m, 2H), 1.48 (s, 9H)

【表１０－４】

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
629	572.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.31 (br s, 1H), 8.38 - 8.36 (m, 1H), 8.25 - 8.20 (m, 1H), 7.66 - 7.64 (m, 1H), 7.64 - 7.52 (m, 1H), 7.52 - 7.48 (m, 1H), 7.26 - 7.22 (m, 1H), 7.00 - 6.95 (m, 1H), 6.51 - 6.45 (m, 1H), 6.40 - 6.34 (m, 1H), 4.17 - 4.02 (m, 4H), 3.85 - 3.75 (m, 2H), 3.61 - 3.51 (m, 1H), 3.19 - 3.06 (m, 4H), 2.90 - 2.77 (m, 4H), 1.52 - 1.46 (m, 9H)
630	549.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.31 (br s, 1H), 8.21 - 8.19 (m, 1H), 8.19 - 8.14 (m, 1H), 7.76 - 7.69 (m, 1H), 7.67 - 7.57 (m, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 1H), 7.29 - 7.19 (m, 1H), 7.01 - 6.94 (m, 1H), 6.90 - 6.81 (m, 1H), 6.55 - 6.41 (m, 1H), 4.45 - 4.30 (m, 2H), 4.18 - 3.99 (m, 2H), 3.28 - 3.21 (m, 1H), 3.17 - 3.03 (m, 2H), 2.48 - 2.44 (m, 3H), 2.14 - 1.98 (m, 2H), 1.81 - 1.62 (m, 2H), 1.49 (s, 9H)
631	523.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.02 - 9.90 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.54 - 7.52 (m, 1H), 7.49 - 7.47 (m, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.84 - 6.83 (m, 1H), 6.42 - 6.41 (m, 1H), 6.40 - 6.36 (m, 1H), 6.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.33 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.82 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.74 - 3.72 (m, 2H), 3.60 - 3.58 (m, 2H), 3.43 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.29 - 2.26 (m, 1H), 1.96 - 1.91 (m, 1H), 1.78 - 1.67 (m, 4H), 1.64 - 1.60 (m, 2H), 1.57 (s, 9H)
632	516.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.29 (br s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.19 - 8.16 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.67 - 7.63 (m, 1H), 7.52 - 7.51 (m, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 2H), 6.97 - 6.88 (m, 2H), 6.47 - 6.46 (m, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.08 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.93 - 3.90 (m, 2H), 2.93 - 2.90 (m, 2H), 1.49 (s, 9H)
633	519.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.28 (br s, 1H), 8.15 - 8.14 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.61 - 7.51 (m, 2H), 7.20 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.00 - 6.61 (m, 2H), 6.47 - 6.44 (m, 2H), 4.95 (br s, 1H), 4.09 - 4.04 (m, 2H), 3.71 - 3.56 (m, 3H), 3.51 - 3.44 (m, 1H), 2.29 - 2.13 (m, 2H), 1.49 (s, 9H)
634	479.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.28 (br s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.19 - 8.16 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.57 - 7.51 (m, 2H), 7.16 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.97 - 6.96 (m, 1H), 6.47 - 6.47 (m, 1H), 6.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.08 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.61 - 3.58 (m, 2H), 3.38 (br s, 2H), 1.92 - 1.89 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 0.66 - 0.60 (m, 4H)
635	570.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.31 - 12.24 (m, 1H), 8.34 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 8.18 - 8.15 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.59 - 7.55 (m, 1H), 7.51 - 7.50 (m, 1H), 7.23 - 7.13 (m, 1H), 6.96 - 6.95 (m, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.47 - 6.46 (m, 1H), 5.15 - 5.03 (m, 1H), 4.75 - 4.68 (m, 1H), 4.57 - 4.52 (m, 1H), 4.08 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.58 - 3.56 (m, 4H), 3.05 - 3.02 (m, 1H), 2.97 - 2.89 (m, 1H), 2.86 - 2.80 (m, 1H), 2.58 - 2.56 (m, 4H), 1.81 - 1.75 (m, 2H), 1.48 (s, 9H)

【表１０－５】

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
636	536.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.29 - 12.25 (m, 1H), 8.25 (br s, 1H), 8.18 - 8.16 (m, 1H), 7.66 - 7.65 (m, 1H), 7.59 - 7.55 (m, 1H), 7.52 - 7.51 (m, 1H), 7.19 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.97 - 6.96 (m, 1H), 6.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.47 - 6.46 (m, 1H), 4.52 - 4.49 (m, 1H), 4.17 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.08 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.93 - 2.87 (m, 1H), 2.85 - 2.80 (m, 1H), 2.63 - 2.62 (m, 3H), 2.28 - 1.94 (m, 3H), 1.68 - 1.64 (m, 5H), 1.49 - 1.42 (m, 11H)
637	519.2	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.46 - 8.41 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.61 - 7.56 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.32 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.98 - 6.93 (m, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.59 - 6.55 (m, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.06 - 3.99 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.87 - 2.77 (m, 2H), 1.57 (s, 9H)
638	524.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.36 - 12.24 (m, 1H), 8.31 - 8.26 (m, 1H), 8.22 - 8.15 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.66 - 7.58 (m,1H), 7.52 - 7.49 (m, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.01 - 6.95 (m, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.48 - 6.45 (m, 1H), 4.35 - 4.26 (m, 1H), 4.21 - 4.20 (m, 1H), 4.08 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.83 - 3.73 (m, 2H), 3.60 - 3.49 (m, 1H), 3.18 - 3.16 (m,1H), 2.94 - 2.88 (m, 1H), 2.88 - 2.78 (m, 2H), 2.39 - 2.38 (m, 1H), 2.26 - 2.14 (m, 3H), 1.49 (s, 9H)
639	524.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.41 - 12.23 (m, 1H), 8.44 - 8.34 (m, 1H), 8.23 - 8.16 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.64 - 7.52 (m, 1H), 7.51 -7.49 (m, 1H), 7.27 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.00 - 6.94 (m, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.47 - 6.46 (m, 1H), 4.11 - 4.05 (m, 2H), 3.64 - 3.53 (m, 8H), 2.38 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.01 - 0.99 (m, 3H)
640	539.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.43 - 12.18 (m, 1H), 8.44 - 8.38 (m, 1H), 8.24 - 8.14 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 1H), 7.54 - 7.49 (m, 1H), 7.26 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.00 - 6.94 (m, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.47 - 6.46 (m, 1H), 4.08 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.58 - 3.57 (m, 4H), 3.26 - 3.20 (m, 4H), 2.79 (s, 6H), 1.49 (s, 9H)
641	550.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.28 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.18 - 8.17 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.56 - 7.54 (m, 1H), 7.51 - 7.50 (m, 1H), 7.18 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 6.97 - 6.96 (m, 1H), 6.82 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.46 - 6.43 (m, 1H), 4.50 - 4.42 (m, 2H), 4.08 (d, *J*=6.0 Hz, 2H), 3.50 - 3.47 (m, 1H), 3.10 - 3.06 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.83 - 2.76 (m, 1H), 2.20 - 2.17 (m, 3H), 2.05 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 1.89 - 1.75 (m, 1H), 1.60 - 1.55 (m, 2H), 1.49 (s, 9H)
642	511.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.28 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.18 - 8.15 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.60 - 7.56 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.20 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.80 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.08 (d, *J*=5.6 Hz, 5H), 3.50 - 3.47 (m, 2H), 3.17 - 3.12 (m, 1H), 1.91 (d, *J*=10.0 Hz, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.43 (d, *J*=9.2 Hz, 3H), 1.13 - 1.10 (m, 3H)

【表１０－６】

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
643	550.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.35 - 12.24 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.18 - 8.17 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.61 - 7.61 (m,1H), 7.52 - 7.51 (m, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.97 - 6.96 (m, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.47 - 6.47 (m, 1H), 4.56 (br d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.45 (br d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 4.08 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.19 - 3.11 (m, 1H), 2.86 - 2.79 (m, 4H), 2.62 - 2.56 (m, 1H), 2.37 - 2.32 (m, 2H), 2.29 - 2.25 (m, 1H), 1.78 - 1.74 (m, 1H), 1.67 - 1.58 (m, 1H), 1.53 - 1.49 (m, 10H), 1.41 - 1.33 (m, 1H)
644	481.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.48 - 6.47 (m, 1H), 6.40 - 6.31 (m, 1H), 4.74 (s, 4H), 4.15 (s, 4H), 4.08 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.50 (s, 9H)
645	537.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.38 - 12.14 (m, 1H), 8.23 - 8.12 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.61 - 7.43 (m, 2H), 7.15 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.00 - 6.94 (m, 1H), 6.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.49 - 6.47 (m, 1H), 4.09 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.68 - 3.52 (m, 8H), 1.67 - 1.52 (m, 4H), 1.50 (s, 9H), 1.47 - 1.32 (m, 4H)
646	475.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.58 - 12.08 (m, 1H), 8.23 - 8.15 (m, 1H), 7.79 - 7.36 (m, 4H), 6.98 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.48 - 6.47 (m, 1H), 4.44 (d, J = 12.4 Hz, 4H), 4.09 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 1.50 (s, 9H)
647	471.2	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.28 (br s, 1H), 8.19 - 8.17 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.60 - 7.59 (m, 1H), 7.54 - 7.51 (m, 1H), 7.22 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.98 - 6.97 (m, 1H), 6.52 - 6.41 (m, 2H), 5.58 - 5.35 (m, 1H), 4.09 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.78 - 3.67 (m, 2H), 3.49 - 3.49 (m, 2H), 2.30 - 2.14 (m, 2H), 1.50 (s, 9H)
648	495.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.30 (br s, 1H), 8.20 - 8.18 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.61 - 7.60 (m, 1H), 7.52 - 7.51 (m, 1H), 7.26 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.98 - 6.97 (m, 1H), 6.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.49 - 6.48 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.09 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.94 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 2.99 - 2.96 (m, 2H), 1.88 - 1.71 (m, 4H), 1.50 (s, 9H)
649	509.3	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.30 (br s, 1H), 8.20 - 8.19 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.62 - 7.51 (m, 2H), 7.21 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.98 - 6.97 (m, 1H), 6.54 - 6.45 (m, 2H), 4.67 - 4.64 (m, 1H), 4.09 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.87 - 3.86 (m, 1H), 3.67 - 3.63 (m, 1H), 3.53 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 3.51 - 3.47 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 2.99 - 2.91 (m, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.06 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)

【表１０－７】

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
650	509.3	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.30 (br s, 1H), 8.20 - 8.19 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 1H), 7.52 - 7.51(m, 1H), 7.22 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.98 - 6.97 (m 1H), 6.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.49 - 6.47 (m, 1H), 4.87 - 4.84 (m, 1H), 4.51 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.09 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.90 - 3.80 (m, 2H), 2.98 - 2.91 (m, 1H), 2.76 - 2.68 (m, 2H), 2.12 - 1.93 (m, 2H), 1.62 - 1.53 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.41 - 1.30 (m, 1H)
653	509.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.34 - 12.18 (m, 1H), 8.17 - 8.14 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.60 - 7.58 (m, 1H), 7.51 - 7.50 (m, 1H), 7.23 - 7.21 (m, 1H), 6.97 - 6.96 (m, 1H), 6.88 - 6.86 (m, 1H), 6.47 - 6.46 (m, 1H), 4.35 - 4.24 (m, 4H), 4.08 - 4.07 (m, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.51 - 3.43 (m, 2H), 1.90 - 1.81 (m, 2H), 1.49 (s, 11H)
654	467.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.26 (s, 1H), 8.19 - 8.16 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.61 - 7.49 (m, 2H), 7.16 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.98 - 6.97 (m, 1H), 6.49 - 6.48 (m, 1H), 6.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.09 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.70 - 3.66 (m, 1H), 3.00 - 2.96 (m, 1H), 2.41 - 2.30 (m, 3H), 2.14 - 2.08 (m, 1H), 1.63 - 1.57 (m, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.10 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)
656	545.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.61 - 11.98 (m, 1H), 8.19 - 8.17 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.73 - 7.63 (m, 1H), 7.52 - 7.51 (m, 1H), 7.25 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.97 - 6.87 (m, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.48 - 6.47 (m, 1H), 4.58 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 4.09 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.91 (s, 1H), 2.53 (s, 2H), 2.11 - 2.05 (m, 2H), 1.62 - 1.56 (m, 2H), 1.50 (s, 9H)
659	523.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.30 (s, 1H), 8.19 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.49 - 6.48 (m, 1H), 4.57 - 4.43 (m, 1H), 4.29 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.09 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.55 - 3.26 (m, 2H), 3.20 - 3.03 (m, 1H), 2.89 - 2.82 (m, 1H), 1.83 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 1.80 - 1.72 (m, 1H), 1.59 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.45 - 1.42 (m, 1H), 1.36 - 1.30 (m, 1H), 1.27 - 1.16 (m, 1H)
660	571.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.27 (s, 1H), 8.20 - 8.14 (m, 1H), 8.13 - 8.08 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 1H), 7.52 - 7.51 (m, 1H), 7.21 - 7.17 (m, 1H), 6.97 - 6.96 (m, 1H), 6.56 - 6.50 (m, 2H), 6.49 - 6.46 (m, 1H), 6.46 - 6.42 (m, 1H), 4.08 - 4.07 (m, 2H), 3.76 - 3.75 (m, 2H), 3.69 - 3.57 (m, 2H), 3.50 - 3.40 (m, 3H), 3.23 - 3.13 (m, 3H), 1.49 (s, 9H)
661	531.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.29 (s, 1H), 8.18 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.68 - 7.58 (m, 1H), 7.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.49 - 6.47 (m, 1H), 5.06 - 4.94 (m, 1H), 4.15 - 3.95 (m, 4H), 3.92 - 3.79 (m, 2H), 3.65 - 3.44 (m, 3H), 1.50 (s, 9H)

【表１０－８】

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
662	509.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.29 (s, 1H), 8.19 - 8.17 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.61 - 7.59 (m, 1H), 7.52 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.97 - 6.96 (m, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.54 - 6.42 (m, 1H), 4.74 - 4.71 (m, 1H), 4.64 - 4.50 (m, 1H), 4.09 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.94 - 3.91 (m, 2H), 3.26 - 3.18 (m, 2H), 2.89 - 2.75 (m, 1H), 2.66 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 1.95 - 1.91 (m, 1H), 1.86 - 1.62 (m, 2H), 1.59 - 1.43 (m, 9H), 1.40 - 1.28 (m, 1H)
663	526.2	^{1}H NMR (400 MHz,メタノール-d_4) δ 8.56 - 8.48 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.64 - 7.60 (m, 1H), 7.58 - 7.57 (m, 1H), 7.39 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.96 - 6.94 (m, 1H), 6.76 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.57 - 6.56 (m, 1H), 4.39 (br d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.16 - 4.07 (m, 2H), 3.96 - 3.91 (m, 1H), 3.80 - 3.74 (m, 1H), 3.16 - 3.06 (m, 2H), 3.04 - 2.97 (m, 1H), 2.76 (s, 6H), 2.70 - 2.64 (m, 1H), 1.56 (s, 9H)
664	489.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.32 - 12.24 (m, 1H), 8.19 - 8.10 (m, 1H), 7.77 - 7.72 (m, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 1H), 7.53 - 7.49 (m, 1H), 7.28 - 7.24 (m, 1H), 6.99 - 6.95 (m, 1H), 6.52 - 6.45 (m, 2H), 5.56 - 5.47 (m, 1H), 5.42 - 5.34 (m, 1H), 4.12 - 4.03 (m, 2H), 3.93 - 3.83 (m, 2H), 3.71 - 3.62 (m, 2H), 1.54 - 1.42 (m, 9H)
665	546.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.55 - 8.44 (m, 1H), 8.23 - 8.13 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.71 - 7.61 (m, 1H), 7.52 - 7.51 (m, 1H), 7.29 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.98 - 6.87 (m, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.48 - 6.47 (m, 1H), 4.09 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.76 - 3.66 (m, 4H), 3.26 - 3.21 (m, 4H), 2.92 (s, 3H), 1.50 (s, 9H)
667	531.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.43 - 12.01 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.20 - 8.16 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.62 - 7.60 (m, 1H), 7.53 - 7.52 (m, 1H), 7.25 - 7.23 (m, 1H), 6.98 - 6.97 (m, 1H), 6.52 - 6.50 (m, 1H), 6.49 - 6.48 (m, 1H), 4.10 - 4.08 (m, 2H), 3.90 - 3.82 (m, 2H), 3.68 - 3.60 (m, 1H), 3.56 - 3.48 (m, 1H), 3.27 - 3.26 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.43 - 2.41 (m, 2H), 1.50 (s, 9H)
668	509.2	^{1}H NMR (400 MHz,メタノール-d_4) δ 7.69 (s, 1H), 7.58 - 7.53 (m, 2H), 7.30 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.95 - 6.94 (m, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.57 - 6.56 (m, 1H), 4.65 - 4.63 (m, 1H), 4.58 - 4.53 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.99 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 3.65 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.62 - 3.58 (m, 1H), 3.48 - 3.46 (m, 1H), 2.52 - 2.41 (m, 2H), 1.99 - 1.97 (m, 2H), 1.94 - 1.91(m, 1H), 1.68 - 1.64 (m, 1H), 1.56 (s, 9H)
669	523.3	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.36 - 12.13 (m, 1H), 8.49 - 8.40 (m, 1H), 8.22 - 8.14 (m, 1H), 7.70 - 7.65 (m, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 1H), 7.55 - 7.50 (m, 1H), 7.22 - 7.17 (m, 1H), 6.99 - 6.95 (m, 1H), 6.82 - 6.77 (m, 1H), 6.50 - 6.45 (m, 1H), 4.12 - 4.06 (m, 2H), 3.90 - 3.81 (m, 1H), 3.79 - 3.71 (m, 1H), 3.69 - 3.47 (m, 6H), 1.84 - 1.72 (m, 1H), 1.69 - 1.55 (m, 5H), 1.52 - 1.45 (m, 9H)

【表１０－９】

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
670	496.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.27 (s, 1H), 8.21 - 8.13 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.60 - 7.50 (m, 2H), 7.17 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.01 - 6.93 (m, 1H), 6.52 - 6.38 (m, 2H), 4.08 (d, *J*=6.0 Hz, 2H), 3.80 - 3.71 (m, 1H), 3.69 - 3.62 (m, 1H), 3.37 - 3.36 (m, 1H), 3.19 - 3.11 (m, 1H), 2.81 - 2.73 (m, 1H), 2.22 (s, 6H), 2.18 - 2.11 (m, 1H), 1.88 - 1.74 (m, 1H), 1.49 (s, 9H)
671	509.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.18 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.21 - 8.14 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.59 - 7.46 (m, 2H), 7.17 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.03 - 6.94 (m, 1H), 6.51 - 6.43 (m, 1H), 6.41 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.08 (d, J=6.0 Hz, 2H), 3.85 - 3.79 (m, 2H), 3.64 - 3.57 (m, 2H), 3.56 - 3.50 (m, 2H), 3.49 - 3.43 (m, 2H), 2.05 - 1.84 (m, 4H), 1.49 (s, 9H)
672	478.2	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.15 (br s, 1H), 8.17 - 8.14 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.62 - 7.60 (m, 1H), 7.52 - 7.50 (m, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.98 - 6.96 (m, 1H), 6.57 - 6.43 (m, 2H), 4.08 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.86 - 3.72 (m, 2H), 3.61 - 3.47 (m, 3H), 2.42 - 2.25 (m, 2H), 1.50 (s, 9H)
673	467.2	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.28 (br s, 1H), 8.20 - 8.18 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.59 - 7.49 (m, 2H), 7.16 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.98 - 6.97 (m, 1H), 6.49 - 6.48 (m, 1H), 6.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.09 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.68 - 3.67 (m, 1H), 3.60 - 3.55 (m, 1H), 3.39 (s, 1H), 2.98 - 2.96 (m, 1H), 2.38 - 2.31 (m, 1H), 2.14 - 2.04 (m, 1H), 1.62 - 1.59 (m, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.10 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)
674	495.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.34 (s, 1H), 8.20 - 8.17 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.68 - 7.58 (m, 1H), 7.52 - 7.51 (m, 1H), 7.22 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.98 - 6.97 (m, 1H), 6.52 - 6.41 (m, 2H), 4.09 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.88 - 3.85 (m, 2H), 3.68 - 3.53 (m, 6H), 3.03 (d, *J* = 2.8 Hz, 2H), 1.50 (s, 9H)
675	471.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.28 - 12.24 (m, 1H), 8.14 - 8.12 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.68 - 7.60 (m, 1H), 7.52 - 7.51 (m, 1H), 7.22 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.97 - 6.96 (m, 1H), 6.52 - 6.43 (m, 2H), 5.59 - 5.35 (m, 1H), 4.08 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.90 - 3.75 (m, 1H), 3.74 - 3.56 (m, 2H), 3.48 - 3.46 (m, 1H), 2.37 - 2.19 (m, 2H), 1.50 (s, 9H)
676	509.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.44 - 12.12 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.60 - 7.59 (m, 1H), 7.53 - 7.52 (m, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.97 - 6.84 (m, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.48 - 6.47 (m, 1H), 4.77 - 4.74 (m, 1H), 4.59 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.07 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.89 - 3.78 (m, 2H), 3.22 - 3.15 (m, 1H), 2.83 - 2.73 (m, 1H), 2.70 - 2.64 (m, 1H), 2.10 - 1.98 (m, 2H), 1.70 - 1.57 (m, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.48 - 1.15 (m, 2H)

【表１０－１０】

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
677	489.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 - 12.00 (m, 1H), 8.15 - 8.14 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 1H), 7.52 - 7.51 (m, 1H), 7.26 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.97 - 6.96 (m, 1H), 6.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.47 - 6.46 (m, 1H), 5.67 - 5.34 (m, 2H), 4.08 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.97 - 3.67 (m, 4H), 1.49 (s, 9H)
678	559.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.40 - 12.23 (m, 1H), 8.22 - 8.16 (m, 2H), 8.07 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.68 - 7.63 (m, 1H), 7.52 - 7.51(m, 1H), 7.28 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.97 - 6.96 (m, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H),6.79 - 6.73 (m, 1H), 6.47 - 6.46 (m, 1H), 4.09 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.74 - 3.68 (m, 4H), 3.47 (s, 4H), 2.35 (s, 3H), 1.49 (s, 9H)
679	489.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.35 - 12.23 (m, 1H), 8.19 - 8.07 (m, 1H), 7.76 - 7.70 (m, 1H), 7.68 - 7.60 (m, 1H), 7.55 - 7.49 (m, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.56 - 6.43 (m, 2H), 4.09 - 4.04 (m, 2H), 3.96 - 3.87 (m, 2H), 3.72 - 3.63 (m, 2H), 2.61 - 2.56 (m, 2H), 1.51 - 1.47 (m, 9H)
680	510.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.33 - 12.30 (m, 1H), 9.71 - 9.60 (m, 1H), 8.24 - 8.16 (m, 1H), 7.82 - 7.79 (m, 1H), 7.72 - 7.62 (m, 1H), 7.54 - 7.49 (m, 1H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 7.00 - 6.95 (m, 1H), 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.50 - 6.44 (m, 1H), 4.12 - 4.02 (m, 4H), 3.38 - 3.37 (m, 1H), 3.37 - 3.25 (m, 2H), 3.13 - 3.04 (m, 1H), 3.13 - 3.04 (m, 1H), 2.88 (m, 6H), 2.15 - 2.04 (m, 1H), 1.90 - 1.70 (m, 2H), 1.54 - 1.37 (m, 10H)
681	516.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.26 (s, 1H), 8.42 - 8.37 (m, 2H), 8.36 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.20 - 8.16 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.68 - 7.64 (m, 1H), 7.54 - 7.50 (m, 1H), 7.29 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.98 - 6.95 (m, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.48 - 6.44 (m, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.09 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.94 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.94 - 2.88 (m, 2H), 1.49 (s, 9H)
682	534.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.61 (s, 1H), 8.47 - 8.36 (m, 1H), 8.19 - 8.17 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.64 - 7.54 (m, 1H), 7.53 - 7.52 (m, 1H), 7.27 - 7.25 (m, 1H), 6.98 - 6.97 (m, 1H), 6.90 - 6.88 (m, 1H), 6.48 - 6.47 (m, 1H), 4.67 - 4.50 (m, 3H), 4.10 - 4.07 (m, 2H), 3.09 - 3.01 (m, 2H), 2.14 - 2.12 (m, 2H), 1.96 - 1.92 (m, 2H), 1.50 (s, 9H)
684	513.5	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.72 - 11.73 (m, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.21 - 8.17 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.67 - 7.62 (m, 1H), 7.53 - 7.51 (m, 1H), 7.28 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.9 9 - 6.96 (m, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.51 - 6.43 (m, 1H), 4.27 - 4.05 (m, 4H), 3.99 - 3.94 (m, 1H), 3.71 - 3.63 (m, 1H), 3.59 - 3.55 (m, 1H), 3.47 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.91 - 2.83 (m, 1H), 2.68 - 2.61 (m, 2H), 1.50 (s, 9H)

【表１０－１１】

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
687	457.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.22 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.66 - 7.58 (m, 1H), 7.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.97 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.54 - 6.34 (m, 2H), 5.68 - 5.38 (m, 1H), 4.44 - 4.23 (m, 2H), 4.09 (d, J = 5.6 Hz, 4H), 1.50 (s, 9H)
690	471.4	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.31 (br s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.56 - 7.52 (m, 1H), 7.52 - 7.48 (m, 1H), 7.29 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.83 (m, 1H), 6.55 (m, 1H), 6.46 (m, 1H), 6.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.49 - 5.29 (m, 1H), 4.38 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.99 - 3.56 (m, 4H), 2.47 - 2.32 (m, 1H), 2.27 - 2.03 (m, 1H), 1.55 (s, 9H)
694	506.4	^{1}H NMR (400 MHz,メタノール-d_4) δ 8.47 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.71 - 7.67 (m, 1H), 7.60 - 7.55 (m, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.98 - 6.90 (m, 2H), 6.60 - 6.53 (m, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.31 - 4.14 (m, 6H), 1.58 - 1.55 (m, 9H)
696	547.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.40 (s, 1H), 8.18 - 8.16 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.61 - 7.57 (m, 1H), 7.52 - 7.51 (m, 2H), 7.21 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.97 - 6.96 (m, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.47 - 6.46 (m, 1H), 6.06 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 4.08 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.97 - 2.92 (m, 2H), 2.82 - 2.79 (m, 1H), 1.94 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 1.63 - 1.55 (m, 2H), 1.49 (s, 9H)
697	533.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.30 - 12.23 (m, 1H), 8.18-8.16 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.62-7.58 (m, 1H),7.52-7.51 (m, 1H), 7.22 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.99 - 6.61 (m, 3H), 6.47-6.46 (m, 1H), 4.22 - 4.17 (m, 2H), 4.08(d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.85-3.80 (m, 1H), 3.30 - 3.28 (m, 2H), 2.02 - 1.98 (m, 1H), 1.79 - 1.75 (m, 1H), 1.71 - 1.63 (m,1H), 1.56 - 1.49 (m, 10H)
704	549.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.25 - 11.97 (m, 1H), 8.16 - 8.14 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.63 - 7.59 (m, 1H), 7.51 - 7.50 (m, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.97 - 6.95 (m, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.48 - 6.45 (m, 1H), 4.60 - 4.53 (m, 1H), 4.24 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 4.08 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.19 - 3.14 (m, 1H), 3.11 - 2.97 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.14 - 2.04 (m, 1H), 1.86 - 1.75 (m, 2H), 1.66 - 1.57 (m, 1H), 1.49 (s, 9H)
706	548.3	^{1}H NMR (400 MHz,メタノール-d_4) δ 7.70 (s,1H), 7.64 - 7.53 (m, 2H), 7.39 - 7.26 (m, 3H), 6.98 - 6.92 (m, 1H), 6.79 - 6.77 (m, 1H), 6.58 - 6.57 (m, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.74 - 3.73 (m, 4H), 3.12 - 2.93 (m, 4H), 1.57 (s, 9H)

【表１０－１２】

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
709	534.2	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 12.28 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.19 - 8.15 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.65 - 7.60 (m, 1H), 7.52 - 7.50 (m, 1H), 7.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.98 - 6.95 (m, 1H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.48 - 6.46 (m, 1H), 4.62 - 4.57 (m, 1H), 4.52 - 4.44 (m, 1H), 4.21 (br d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.40 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.11 - 3.03 (m, 1H), 2.19 - 2.10 (m, 2H), 1.85 - 1.79 (m, 1H), 1.67 - 1.62 (m, 1H), 1.49 (s, 9H)
724	485.4	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 12.33 - 12.23 (m, 1H), 8.19 - 8.16 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.59 - 7.57 (m, 1H), 7.52 - 7.51 (m, 1H), 7.21 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.98 - 6.96 (m, 1H), 6.48 - 6.44 (m, 1H), 6.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.28 - 5.13 (m, 1H), 4.10 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.83 - 3.67 m, 4H), 3.08 - 3.03 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.16 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)
727	509.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 12.31 (s, 1H), 8.21 - 8.18 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.61 - 7.59 (m, 1H), 7.52 - 7.51 (m, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.98 - 6.97 (m, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.48 - 6.47 (m, 1H), 4.75 - 4.72 (m, 1H), 4.64 - 4.47 (m, 1H), 4.09 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.99 - 3.83 (m, 2H), 3.33 - 3.15 (m, 2H), 2.89 - 2.75 (m, 1H), 2.70 - 2.59 (m, 1H), 1.94 - 1.91 (m, 1H), 1.85 - 1.63 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.42 - 1.29 (m, 1H)

【０６９５】

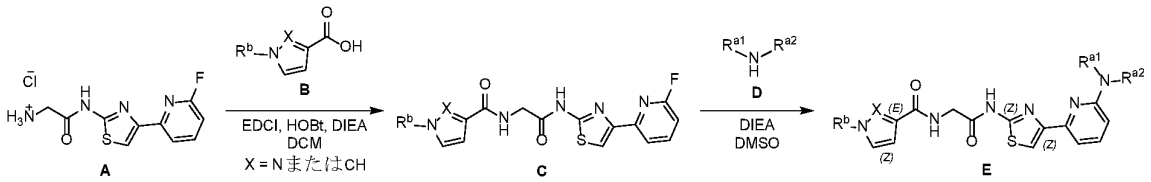
実施例１６６．本発明の化合物の調製

以下のスキーム５に示される合成スキームに従い、適切な共通の中間体（２－アミノ－Ｎ－（４－（６－フルオロピリジン－２－イル）チアゾール－２－イル）アセトアミド塩酸塩）、適切な複素環式カルボン酸、及びアミンから開始して以下の表８における以下の化合物を合成した。

【０６９６】

スキーム５：

【化７０２】



【表１１－１】

表８

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
313	511.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.30 (s, 1H), 8.25 (d, J=6.0 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.62 - 7.53 (m, 2H), 7.19 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.04 - 6.99 (m, 1H), 6.81 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.57 - 6.56 (m, 1H), 4.84 (d, J=6.4 Hz, 2H), 4.62 (d, J=6.8 Hz, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.86 -3.83 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.30 - 3.12 (m, 4H), 2.02 - 1.92 (m, 1H), 1.79 (s, 3H), 1.76 1.73 (m, 1H), 1.53 - 1.39 (m, 2H)
316	511.1	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 7.67 (s, 1H), 7.62 - 7.54 (m, 2H), 7.34 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.98-6.97 (m, 1H), 6.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.68 - 6.64 (m, 1H), 4.98 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.72 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.30 - 4.20 (m, 4H), 3.79 - 3.68 (m, 2H), 2.51 - 2.44 (m, 2H), 1.88 (s, 3H), 1.26 (d, J = 6.4 Hz, 6H)
330	511.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.31 (s, 1H), 8.26 (d, J=6.0 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.63 - 7.55 (m, 2H), 7.20 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.04 - 7.00 (m, 1H), 6.82 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.58 - 6.57 (m, 1H), 4.85 (d, J=6.4 Hz, 2H), 4.63 (d, J=6.8 Hz, 2H), 4.11 (d, J=6.0 Hz, 2H), 3.89 - 3.80 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.31 - 3.13 (m, 4H), 1.97 (s, 1H), 1.80 (s, 3H), 1.78 - 1.68 (m, 1H), 1.56 - 1.36 (m, 2H)
342	519.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.34 (br s, 1H), 8.68 - 8.66 (m, 1H), 7.87 - 7.83 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.62 - 7.60 (m, 1H), 7.31 - 7.30 (m, 1H), 7.25 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 6.82 - 6.75 (m, 2H), 4.26 - 4.24 (m, 2H), 4.13 (d, *J*=6.0 Hz, 2H), 3.63 - 3.61 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.44 - 2.38 (m, 2H), 1.18 (d, *J*=6.4 Hz, 6H)
344	498.3	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.84 - 9.78 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.58 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.57 - 7.53 (m, 2H), 7.32 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.16 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.79 - 3.71 (m, 2H), 2.58 - 2.52 (m, 2H), 1.62 (s, 9H), 1.30 (d, J = 6.4 Hz, 6H)
752	475.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.34 (s, 1H), 8.66 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.84 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.55 (dd, *J* = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 3.3, 2.3 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.77 (dd, *J* = 3.3, 1.7 Hz, 1H), 6.41 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.13 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.50 – 3.41 (m, 4H), 2.00 – 1.88 (m, 4H)
753	461.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.36 (s, 1H), 8.66 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.84 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.57 (dd, *J* = 8.3, 7.4 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 3.3, 2.3 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 7.4, 0.8 Hz, 1H), 6.77 (dd, *J* = 3.3, 1.7 Hz, 1H), 6.31 (dd, *J* = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 4.13 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.98 (t, *J* = 7.4 Hz, 4H), 3.57 (s, 3H), 2.33 (dq, *J* = 10.7, 7.4 Hz, 2H)

【表１１－２】

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
754	491.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.36 (s, 1H), 8.66 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.84 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.64 (dd, *J* = 8.5, 7.4 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 3.3, 2.3 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.83 – 6.75 (m, 2H), 4.13 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.73 (dd, *J* = 5.8, 3.9 Hz, 4H), 3.57 (s, 3H), 3.52 (dd, *J* = 5.7, 4.0 Hz, 4H)
761	489.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.34 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.84 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.57 (dd, *J* = 8.5, 7.3 Hz, 1H), 7.33 – 7.28 (m, 1H), 7.19 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.80 – 6.70 (m, 2H), 4.13 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.63 – 3.52 (m, 7H), 1.67 – 1.52 (m, 6H)

【０６９７】

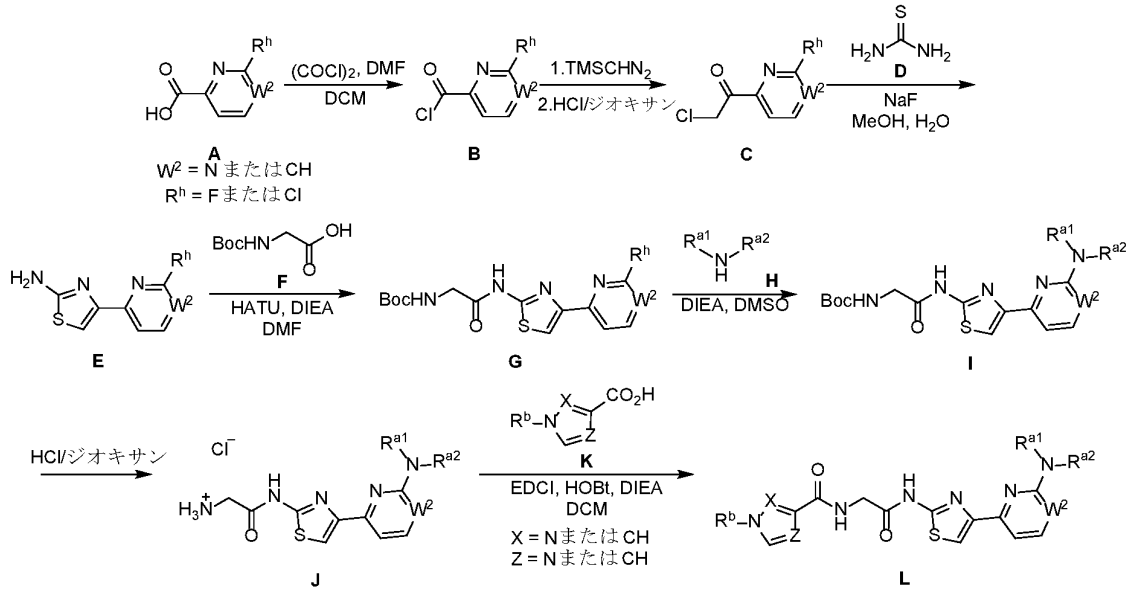
実施例１６７．本発明の化合物の調製

以下のスキーム６に示される合成経路に従い、適切な開始６員複素環式カルボン酸、アミン、及び５員複素環式カルボン酸から開始して以下の表９における以下の化合物を合成した。適切な場合、ＳＦＣ精製を使用してエナンチオマーを分離した。

【０６９８】

スキーム６：

【化７０３】



【表１２－１】

表９

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
321	497.9	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール -d4) δ 8.34 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.55 - 7.54 (m, 1H), 7.16 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.98 - 6.96 (m, 1H), 6.66 - 6.64 (m, 1H), 4.97 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.71 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.53 - 4.48 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.90 - 3.84 (m, 1H), 3.34 - 3.27 (m, 2H), 1.95 - 1.90 (m, 2H), 1.88 (s, 3H), 1.53 - 1.45 (m, 2H)

【表１２－２】

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
322	483.9	^{1}H NMR (400 MHz,メタノール-d_4) δ 8.35 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.57 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.57 - 4.48 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.92 - 3.82 (m, 1H), 3.34 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 3.28 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 1.98 - 1.87 (m, 2H), 1.57 - 1.55 (m, 9H), 1.53 - 1.43 (m, 2H)
323	499.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 + D_2O) δ 8.48 - 8.44 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.94 - 7.91 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.14 - 7.09 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.66 - 6.62 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.64 - 4.56 (m, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.63 - 3.53 (m, 2H), 2.58 - 2.54 (m, 2H), 1.57 (s, 9H), 1.18 - 1.13 (d, J = 6.4 Hz, 6H)
324	511.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 - 12.41 (m, 1H), 8.47 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.25 - 8.24 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.56 - 7.55 (m, 1H), 7.12 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.01 - 7.00 (m, 1H), 6.56 - 6.55 (m, 1H), 4.84 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.63 - 4.60 (m, 4H), 4.10 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.59 - 3.54 (m, 2H), 2.57 - 2.51 (m, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.17 (d, J = 6.0 Hz, 6H)
325	519.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.52 (s, 1H), 8.75 - 8.72 (m, 1H), 8.52 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.90 - 7.89 (m, 1H), 7.37 - 7.36 (m, 1H), 7.17 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.83 - 6.82 (m, 1H), 4.67 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 4.19 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.66 - 3.62 (m, 5H), 2.63 - 2.57 (m, 2H), 1.24-1.22 (m, 6H)
326	498.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.40 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.20 - 8.17 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.51 - 7.50 (m, 1H), 7.11 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.97 - 6.96 (m, 1H), 6.47 - 6.46 (m, 1H), 4.61 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 4.08 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.59 - 3.55 (m , 2H), 2.54 (s, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.17 (d, J = 6.4 Hz, 6H).
328	496.0	^{1}H NMR (400 MHz,メタノール-d_4) δ 12.36 (s, 1H), 8.39 - 8.36 (m, 1H), 7.92 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.64 - 7.60 (m, 1H), 7.25 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 4.14 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.71 - 3.56 (m, 2H), 2.44 - 2.38 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.28 - 1.23 (m, 2H), 1.18 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.00 - 0.90 (m, 2H)
331	508.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.33 (s, 1H), 8.37 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.69 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.62 - 6.61(m, 1H), 4.26 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 4.11 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.68 - 3.59 (m, 2H), 2.41 - 2.39 (m, 2H), 1.96 (s, 6H), 1.19 (d, J = 6.4 Hz, 6H)
332	549.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.32 (s, 1H), 8.38 - 8.36 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.63 - 7.62 (m, 1H), 7.54 - 7.53 (m, 1H), 7.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.00 - 6.99 (m, 1H), 6.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.56 - 6.55 (m, 1H), 4.26 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 4.11 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.65 - 3.62 (m, 2H), 2.45 - 2.42 (m, 2H), 1.60 - 1.51 (m, 4H), 1.19 (d, J = 6.0 Hz, 6H)

【表１２－３】

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
333	495.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.33 (s, 1H), 8.24 - 8.23 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.63 - 7.60 (m, 1H), 7.44 - 7.43 (m, 1H), 7.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.89 - 6.88 (m, 1H), 6.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.45 - 6.44 (m, 1H), 4.26 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 4.08 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.70 - 3.55 (m, 2H), 2.42 - 2.41(m, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.19 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.10 - 1.03 (m, 2H), 0.90 - 0.84 (m, 2H)
334	515.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.33 (s, 1H), 8.25 - 8.24 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.63 - 7.60 (m, 1H), 7.55 - 7.54(m, 1H), 7.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.00 - 6.99 (m, 1H), 6.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.52 - 6.51(m, 1H), 4.66 - 4.42 (m, 2H), 4.26 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 4.10 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.63 - 3.62 (m, 2H), 2.42 - 2.41 (m, 2H), 1.52 (d, J = 1.6 Hz, 6H), 1.19 (d, J = 6.0 Hz, 6H)
335	512.4	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.41 - 10.07 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.67 - 7.63 (m, 1H), 7.57 (d, J = 2.4 Hz, 1H),7.56 - 7.50 (m, 1H), 7.30 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.70 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.42 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.20 - 4.08 (m, 2H), 3.82 - 3.69 (m, 2H), 2.58 - 2.52 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.29 (d, J =6.0 Hz, 6H)
336	502.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.36 (s, 1H), 8.71 - 8.63 (m, 1H), 7.87 - 7.81 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.61 - 7.53 (m, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 7.18 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.82 - 6.73 (m, 2H), 4.37 - 4.21 (m, 2H), 4.13 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.88 - 2.69 (m, 2H), 1.86 - 1.75 (m, 1H), 1.73 - 1.64 (m, 1H), 1.63 - 1.54 (m, 1H), 1.53 - 1.37 (m, 1H), 1.22 - 1.06 (m, 1H), 0.93 (d, J = 6.8 Hz, 3H)
337	497.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.32 (br s, 1H), 8.28 - 8.25 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.60 - 7.56 (m, 2H), 7.20 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.02 - 7.01 (m, 1H), 6.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.57 - 6.56 (m, 1H), 4.84 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.70 (s, 1H), 4.63 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.12 - 4.09 (m, 4H), 3.73 - 3.68 (m, 1H), 3.14 - 3.08 (m, 2H), 1.82 - 1.79 (m, 5H), 1.42 - 1.33 (m, 2H)
338	484.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.35 (s, 1H), 8.29 - 8.26 (m, 1H), 7.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.59 - 7.55 (m, 1H), 7.19 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.12 - 4.08 (m, 2H), 3.73 - 3.67 (m, 1H), 3.14 - 3.09 (m, 2H), 1.80 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 1.57 (s, 9H), 1.41 - 1.33 (m, 2H)
339	507.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.36 - 12.35 (m, 1H), 8.73 - 8.59 (m, 1H), 7.86 - 7.83 (m, 1H), 7.74 - 7.70 (m, 1H), 7.65 - 7.57 (m, 1H), 7.33 - 7.29 (m, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 6.88 - 6.82 (m, 1H), 6.79 - 6.75 (m, 1H), 5.01 - 4.80 (m, 1H), 4.18 - 4.09 (m, 2H), 3.89 - 3.78 (m, 2H), 3.59 - 3.50 (m, 5H), 2.03 - 1.87 (m, 2H), 1.78 - 1.66 (m, 2H)

【表１２－４】

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
340	502.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 12.35 (s, 1H), 8.69 - 8.65 (m, 1H), 7.86 - 7.84 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.59 - 7.55 (m, 1H), 7.33 - 7.31 (m, 1H), 7.19 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.82 - 6.76 (m, 2H), 4.37 - 4.23 (m, 2H), 4.14 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.58 (s, 3H), 2.87 - 2.75 (m, 1H), 2.47 (s, 1H), 1.84 - 1.43 (m, 4H), 1.21 - 1.09 (m, 1H), 0.94 (d, J = 6.8 Hz, 3H)
341	482.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 12.38 - 12.33 (m, 1H), 8.29 - 8.27 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.64 - 7.62 (m, 1H), 7.57 - 7.56 (m, 1H), 7.29 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.01- 7.00 (m, 1H), 6.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.57 - 6.57 (m, 1H), 4.85 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.63 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.11 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.74 - 3.71 (m, 4H), 3.53 - 3.51 (m, 4H), 1.79 (s, 3H)
343	497.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 7.91 - 7.83 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.58 - 7.54 (m, 2H), 7.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.06 - 7.04 (m, 1H), 6.71 - 6.69 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.38 - 5.35 (m, 1H), 4.94 -4.91 (m, 2H), 4.78 - 4.72 (m, 2H), 4.22 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.99 - 3.92 (m, 2H), 3.68 - 3.53 (m, 2H), 2.41 - 2.35 (s, 2H), 1.17 (d, J = 6.0 Hz, 6H)
398	525.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 12.28 (s, 1H), 8.25 - 8.23 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.56 - 7.55 (m, 2H), 7.14 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.01 - 7.00 (m, 1H), 6.79 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.56 - 6.55 (m, 1H), 4.84 (d, J=6.4 Hz, 2H), 4.62 (d, J=6.8 Hz, 2H), 4.19 (d, J=13.2 Hz, 1H), 4.10 (d, J=5.6 Hz, 2H), 3.83 - 3.80 (m, 2H), 3.32 - 3.30 (m, 1H), 3.09 - 3.08 (m, 1H), 2.82 (d, J=13.2 Hz, 1H), 1.79 (s, 3H), 1.75 - 1.68 (m, 1H), 1.53 - 1.47 (m, 1H), 0.94 (s, 3H), 0.82 (s, 3H)
458	506.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 12.36 (s, 1H), 8.40 - 8.37 (m, 1H), 7.77 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.69 - 7.57 (m, 2H), 7.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.57 - 6.56 (m, 1H), 4.26 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 4.10 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.69 - 3.58 (m, 2H), 2.42 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.86 - 1.71 (m, 4H), 1.19 (d, J = 4.8 Hz, 6H)
473	448.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 12.13 (s, 1H), 8.36 - 8.38 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.60 - 7.59 (m, 1H), 7.56 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.23 (d, *J*=6.8 Hz, 1H), 7.07 - 7.06 (m, 1H), 6.56 - 6.55 (m, 1H), 6.31 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 4.10 (d, *J*=6.0 Hz, 2H), 3.99 - 3.95 (m, 4H), 2.34 - 2.31 (m, 2H), 1.83 - 1.80 (m, 2H), 1.76 - 1.74 (m, 2H
535	517.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 12.32 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.31 - 8.30 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.64 - 7.62 (m, 1H), 7.49 - 7.39 (m, 1H), 7.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.91 - 6.90 (m, 1H), 6.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.55 - 6.54 (m, 1H), 4.43 - 4.31 (m, 1H),4.26 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 4.10 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.74 - 3.53 (m, 2H), 2.44 - 2.37 (m, 2H), 2.32 - 2.21 (m, 2H), 1.19 (d, J = 6.4 Hz, 6H)

【表１２－５】

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
595	464.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.55 - 10.82 (m, 1H), 8.42 - 8.41 (m, 1H), 7.76 - 7.75 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.58 - 7.57 (m, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 2H), 6.69 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 6.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.12 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.98 - 3.96(m, 4H), 2.38 - 2.30 (m, 2H)
602	522.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.34 (s, 1H), 8.43 - 8.40 (m, 1H), 7.76 - 7.75 (m, 2H), 7.64 - 7.60 (m, 1H), 7.26 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.22 - 7.21 (m, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.69 - 6.68 (m, 1H), 5.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.26 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 4.12 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.64 - 3.60 (m, 2H), 2.44 - 2.38 (m, 2H), 1.18 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H)
618	503.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.27 (s, 1H), 8.18 - 8.15 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.61 - 7.58 (m, 1H), 7.52 - 7.51 (m, 1H), 7.20 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.97 - 6.96 (m, 1H), 6.48 - 6.44 (m, 2H), 6.33 - 6.03 (m, 1H), 4.08 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.69 - 3.63 (m, 1H), 3.62 - 3.55 (m, 1H), 3.49 - 3.44 (m, 2H), 2.91 - 2.81 (m, 1H), 2.20 - 2.13 (m, 1H), 2.03 - 1.99 (m, 1H), 1.49 (s, 9H)
683	525.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.36 (br s, 1H), 8.69 - 8.65 (m, 1H), 7.85 - 7.83 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.61 - 7.56 (m, 1H), 7.32 - 7.30 (m, 1H), 7.20 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.78 - 6.77 (m, 1H), 6.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.33 - 6.03 (m, 1H), 4.13 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.69 - 3.63 (m, 1H), 3.57 (s, 4H), 3.49 - 3.44 (m, 2H), 2.92 - 2.81 (m, 1H), 2.18 - 2.11 (m, 1H), 2.05 - 1.99 (m, 1H)
698	525.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.36 (s, 1H), 8.69 - 8.67 (m, 1H), 7.85 - 7.83 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.61 - 7.56 (m, 1H), 7.32 - 7.30 (m, 1H), 7.20 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.78 - 6.77 (m, 1H), 6.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.33 - 6.03 (m, 1H), 4.13 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.69 - 3.63 (m, 1H), 3.57 (s, 4H), 3.49 - 3.44 (m, 2H), 2.87 - 2.83 (m, 1H), 2.17 - 2.14 (m, 1H), 2.03 - 1.99 (m, 1H)
731	520.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.34 (s, 1H), 8.39 - 8.38 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.65 - 7.60 (m, 2H), 7.25 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.09 - 7.06 (m, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.63 - 6.61 (m, 1H), 4.25 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 4.11 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.66 - 3.60 (m, 2H), 2.90 - 2.85 (m, 2H), 2.84 - 2.76 (m, 2H), 2.43 - 2.38 (m, 2H), 2.15 - 2.13 (m, 1H), 2.06 - 1.99 (m, 1H), 1.18 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H)
736	529.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.31 - 12.27 (m, 1H), 8.29 - 8.28 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.64 - 7.62 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.96 - 6.95 (m, 1H), 6.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.60 - 6.59 (m, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.89 - 4.86 (m, 2H), 4.85 (s, 1H), 4.78 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 4.27 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 4.11 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.63 - 3.61 (m, 2H), 2.44 - 2.39 (m, 2H), 1.19 (d, J = 6.4 Hz, 6H)

【表１２－６】

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
737	531.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.31 (s, 1H), 8.31 - 8.29 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.64 - 7.62 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.26 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.88 - 6.87 (m, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.57 - 6.46 (m, 1H), 5.98 - 5.84 (m, 1H), 4.26 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 4.09 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.65 - 3.61 (m, 2H), 2.42 (s, 2H), 1.32 (s, 4H), 1.20 (s, 3H), 1.18 (s, 3H)
745	531.2	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.44 (br s, 1H), 8.76 - 8.74 (m, 1H), 7.91 - 7.90 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.66 - 7.65 (m, 1H), 7.38 - 7.37 (m, 1H), 7.28 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.91 - 6.82 (m, 2H), 4.79 - 4.76 (m, 1H), 4.62 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.19 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.99 - 3.96 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.35 - 3.18 (m, 2H), 2.86 - 2.84 (m, 1H), 2.76 - 2.66 (m, 1H), 1.99 - 1.96 (m, 1H), 1.91 - 1.68 (m, 2H), 1.41 - 1.38 (m 1H)
746	531.3	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.42 (br s, 1H), 8.76 - 8.74 (m, 1H), 7.91 - 7.89 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.66 - 7.64 (m, 1H), 7.38 - 7.37 (m, 1H), 7.28 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.93 - 6.80 (m, 2H), 4.79 - 4.77 (m, 1H), 4.62 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.19 (br d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.97 - 3.76 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.35 - 3.17 (m, 2H), 2.86 - 2.84 (m, 1H), 2.76 - 2.64 (m, 1H), 1.98 - 1.96 (m, 1H), 1.90 - 1.69 (m, 2H), 1.45 - 1.36 (m, 1H)
748	533.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.32 (s, 1H), 8.28 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.26 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.80 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.55 (m, 1H), 6.32 - 5.97 (m, 1H), 4.26 (d, *J*=11.6 Hz, 2H), 4.10 (d, *J*=6.0 Hz, 2H), 3.64 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 1.60 (s, 6H), 1.19 (d, *J*=6.4 Hz, 6H)
749	533.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.35 (s, 1H), 8.47 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.68 - 7.54 (m, 2H), 7.26 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.81 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.63 (m, 1H), 6.46 - 6.20 (m, 1H), 4.26 (d, *J*=11.2 Hz, 2H), 4.11 (d, *J*=6.0 Hz, 2H), 3.64 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 1.57 - 1.42 (m, 3H), 1.28 - 1.13 (m, 9H)
764	531.2	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.38 (s, 1H), 8.70 - 8.68 (m, 1H), 7.85 - 7.84 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 1H),7.33 - 7.31 (m, 1H), 7.24 - 7.22 (m, 1H), 6.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.79 - 6.77 (m, 1H), 4.78 - 4.74 (m, 1H), 4.60 - 4.58 (m, 1H), 4.14 - 4.13 (m, 2H), 3.87 - 3.80 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.20 - 3.17 (m, 1H), 2.84 - 2.74 (m, 1H), 2.67 - 2.63 (m, 1H), 2.12 - 1.97 (m, 2H), 1.72 - 1.58 (m, 1H), 1.54 - 1.36 (m, 2H)

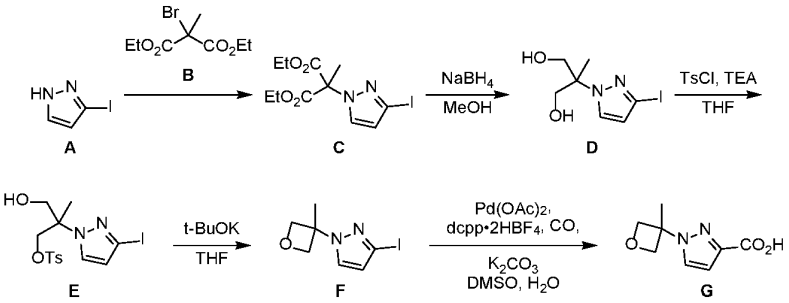
【表１２－７】

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
766	531.2	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.38 (s, 1H), 8.70 - 8.68 (m, 1H), 7.85 - 7.84 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 1H),7.33 - 7.31 (m, 1H), 7.24 - 7.22 (m, 1H), 6.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.79 - 6.77 (m, 1H), 4.78 - 4.74 (m, 1H), 4.60 - 4.58 (m, 1H),4.14 - 4.13 (m, 2H), 3.87 - 3.80 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.20 - 3.17 (m, 1H), 2.84 - 2.74 (m, 1H), 2.67 - 2.63 (m, 1H), 2.12 - 1.97 (m,2H), 1.72 - 1.58 (m, 1H), 1.54 - 1.36 (m, 2H)
778	514.2	^{1}H NMR (400 MHz,メタノール-d_4) δ 7.88 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.60 - 7.56 (m, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.24 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 3.78 - 3.69 (m, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.51 - 2.45 (m, 2H), 1.59 (s, 6H), 1.27 (s, 3H), 1.25 (s, 3H)
781	507.0	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.96 - 10.60 (m, 1H), 8.11 (m, 1H), 7.79 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.61(d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.22 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.12 (m, 2H), 3.82 - 3.66 (m, 2H), 2.54 (m, 2H), 1.89 - 1.81 (m, 2H), 1.81 - 1.73 (m, 2H), 1.28 (d, J = 6.4 Hz, 6H)
786	509.0	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.31 - 9.72 (m, 1H), 7.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.57 - 7.51 (m, 1H), 7.30 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.19 - 4.10 (m, 2H), 3.81 - 3.70 (m, 2H), 2.56 (m, 2H), 2.05 (s, 6H), 1.29 (d, J = 6.4 Hz, 6H)
806	507.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.39 (s, 1H), 8.61 (m, 1H), 8.16 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.25 (m, 2H), 4.15 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.68 - 3.55 (m, 2H), 2.41 (m, 2H), 2.00 - 1.93 (m, 2H), 1.93 - 1.87 (m, 2H), 1.18 (d, J = 6.0 Hz, 6H)
819	509.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.34 (s, 1H), 8.37 - 8.34 (m, 1H), 8.12 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.64 - 7.60 (m, 1H), 7.25 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.25 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 4.16 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.64 - 3.61 (m, 2H), 2.44 - 2.38 (m, 2H), 2.02 (s, 6H), 1.18 (s, 3H), 1.17 (s, 3H)
251	506.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.26 (s, 1H), 8.15 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.62 (dd, *J* = 8.5, 7.3 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.96 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.47 (dd, *J* = 3.0, 1.8 Hz, 1H), 4.25 (dd, *J* = 13.1, 2.4 Hz, 2H), 4.08 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.70 – 3.56 (m, 2H), 2.42 (dd, *J* = 12.8, 10.5 Hz, 2H), 1.18 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H).

【０６９９】

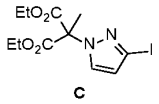
実施例１６８．１－（３－メチルオキセタン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸の調製

【化７０４】



ステップ１：ジエチル２－（３－ヨード－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－２－メチルマロネート（中間体Ｃ）の調製

【化７０５】

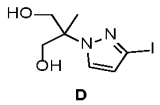


ＤＭＦ（２０ｍＬ）中の３－ヨード－１Ｈ－ピラゾール（２．００ｇ、１０．３１ｍｍｏｌ）の溶液にK_2CO_3（２．８５ｇ、２０．６２ｍｍｏｌ）及びジエチル２－ブロモ－２－メチルマロネート（３．１３ｇ、１２．３７ｍｍｏｌ、２．３５ｍＬ）を添加した。混合物を８０℃で１．５時間撹拌した。次いで反応混合物をH_2O（５０ｍＬ）で処置し、酢酸エチル（５０ｍＬ＊３）で抽出した。有機層を蒸発させて中間体Ｃ（４．００ｇ、９．６２ｍｍｏｌ、９３．３％の収率、８８．１％の純度）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：$[M+H]^+$＝３６７．１．；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ７．５３（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．４８（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），４．２９－４．２４（ｍ，４Ｈ），２．１１（ｓ，３Ｈ），１．３１－１．２６（ｍ，６Ｈ）。

【０７００】

ステップ２：２－（３－ヨード－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－２－メチルプロパン－１，３－ジオール（中間体Ｄ）の調製

【化７０６】

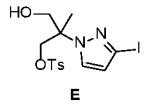


ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）中の中間体Ｃ（４．００ｇ、１０．９２ｍｍｏｌ）の溶液に$NaBH_4$（０．６２０ｇ、１６．３９ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を１ＮのＨＣｌ（水中）（３ｍＬ）によってクエンチし、次いで濃縮して残渣を得た。残渣を逆相ＨＰＬＣによって精製して中間体Ｄ（１．１０ｇ、３．３１ｍｍｏｌ、３０．３％の収率、８５．０％の純度）を無色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：$[M+H]^+$＝２８３．０．；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ７．４３（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．４７（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），４．０２－３．９５（ｍ，２Ｈ），３．９４－３．８８（ｍ，２Ｈ），１．４７（ｓ，３Ｈ）。

【０７０１】

ステップ３：３－ヒドロキシ－２－（３－ヨード－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－２－メチルプロピル４－メチルベンゼンスルホネート（中間体Ｅ）の調製

【化７０７】



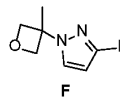
E

ＴＨＦ（１０．０ｍＬ）中の中間体Ｄ（１．００ｇ、３．５５ｍｍｏｌ）の溶液にトリエチルアミン（０．９８７ｍＬ、７．０９ｍｍｏｌ）及びＴｓＣｌ（０．７４３ｇ、３．９０ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）に入れ、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。有機相を濃縮して中間体Ｅ（１．５０ｇ、２．０６ｍｍｏｌ、５８．２％の収率、６０．０％の純度）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４３７．０。

【０７０２】

ステップ４：３－ヨード－１－（３－メチルオキセタン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール（中間体Ｆ）の調製

【化７０８】



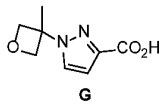
F

ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の中間体Ｅ（１．５０ｇ、３．４４ｍｍｏｌ）の溶液にカリウム；２－メチルプロパン－２－オレート（１．１６ｇ、１０．３１ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２０℃で１時間撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮して残渣を得た。残渣を逆相ＨＰＬＣ（ＦＡ）によって精製して中間体Ｆ（０．４５０ｇ、１．７０ｍｍｏｌ、４９．５６％の収率、１００％の純度）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２６５．０．；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ ７．３５（ｄ，Ｊ＝２．４ Ｈｚ，１Ｈ），６．４９（ｄ，Ｊ＝２．４ Ｈｚ，１Ｈ），５．１４（ｄ，Ｊ＝６．４ Ｈｚ，２Ｈ），４．６４（ｄ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，２Ｈ），１．９３（ｓ，３Ｈ）。

【０７０３】

ステップ５：１－（３－メチルオキセタン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸（中間体Ｇ）の調製

【化７０９】



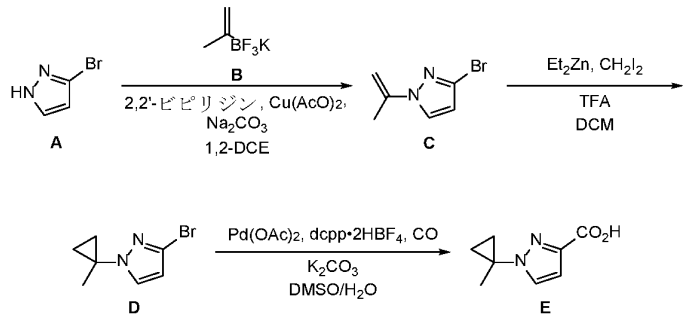
G

ＤＭＳＯ（１ｍＬ）及びＨ$_{2}$Ｏ（０．５ｍＬ）中の中間体Ｆ（０．１００ｇ、０．３７９ｍｍｏｌ）、ジシクロヘキシル（３－ジシクロヘキシルホスファニウミルプロピル）ホスホニウム；ジテトラフルオロボレート（０．０２３ｇ、０．０３８ｍｍｏｌ）及びＫ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（０．０７９ｇ、０．５６８ｍｍｏｌ）の混合物にＰｄ（ＯＡｃ）$_{2}$（０．００４ｇ、０．０１９ｍｍｏｌ）を添加し、懸濁液を真空下で脱気し、ＣＯバルーンで数回パージした。次いで混合物をＣＯ（１５ｐｓｉ）下、１００℃で１２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を逆相ＨＰＬＣによって精製して中間体Ｇ（６０ｍｇ、３２９．３５ｕｍｏｌ、８６．９７％の収率、１００％の純度）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ－Ｈ］$^{+}$＝１８１．１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ７．８６（ｄ，Ｊ＝２．４ Ｈｚ，１Ｈ），６．８３（ｄ，Ｊ＝２．４ Ｈｚ，１Ｈ），５．１５（ｄ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，２Ｈ），４．７０（ｄ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，２Ｈ），１．９２（ｓ，３Ｈ）。

【０７０４】

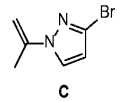
実施例１６９．１－（１－メチルシクロプロピル）ピラゾール－３－カルボン酸の調製

【化７１０】



ステップ１：３－ブロモ－１－（プロプ－１－エン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（中間体Ｃ）の調製

【化７１１】



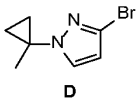
Ｃ

１，２－ＤＣＥ（４０ｍＬ）中のＣｕ（ＯＡｃ）$_2$（４．９４ｇ、２７．２２ｍｍｏｌ）及び２－（２－ピリジル）ピリジン（８．５０ｇ、５４．４３ｍｍｏｌ）の混合物を７０℃で３０分間撹拌した。懸濁液に３－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール（４．００ｇ、２７．２２ｍｍｏｌ）、ジフルオロ（プロプ－１－エン－２－イル－ｌ２－フルオラネイル）ボラン、カリウム塩（８．０５ｇ、５４．４３ｍｍｏｌ）及びＮａ$_2$ＣＯ$_3$（２．８８ｇ、２７．２２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物をＯ$_2$（１５Ｐｓｉ）下、７０℃で１６時間撹拌した。反応混合物をＨ$_2$Ｏ（２００ｍＬ）に注ぎ、酢酸エチル（２００ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル＝０：１から１：３）によって精製して中間体Ｃ（３．３０ｇ、１６．９４ｍｍｏｌ、６２．３％の収率、９６．．０％の純度）を白色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１８６．９．；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ７．５６（ｄ，Ｊ＝２．８ Ｈｚ，１Ｈ），６．３５（ｄ，Ｊ＝２．４ Ｈｚ，１Ｈ），５．３４（ｓ，１Ｈ），４．７０（ｓ，１Ｈ），２．２５（ｄ，Ｊ＝０．８ Ｈｚ，３Ｈ）。

【０７０５】

ステップ２：３－ブロモ－１－（１－メチルシクロプロピル）－１Ｈ－ピラゾール（中間体Ｄ）の調製

【化７１２】



Ｄ

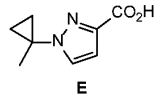
ジクロロメタン（２０ｍＬ）中のＴＦＡ（７．９２ｍＬ、１０６．９３ｍｍｏｌ）の冷却（０℃）溶液にＺｎＥｔ$_2$（１０６．９３ｍＬ）の１Ｍの溶液をＮ$_2$雰囲気下で滴下して添加した。３０分後、ＣＨ$_2$Ｉ$_2$の溶液（８．６３ｍＬ、１０６．９３ｍｍｏｌ）を滴下して添加し、さらに３０分間撹拌した。混合物にジクロロメタン（５ｍＬ）中の中間体Ｃ（２．００ｇ、１０．６９ｍｍｏｌ）の溶液を添加し、混合物を室温に徐々に温めた。１６時間撹拌した後、反応混合物をＮＨ$_4$Ｃｌ飽和溶液（２００ｍＬ）に注ぎ、酢酸エチル（１００ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄

し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル＝０：１から１：３）によって精製して中間体Ｄ（０．２５０ｇ、１．２４ｍｍｏｌ、１１．６３％の収率）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２０１．０．；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ７．３７（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．２１（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），１．６０（ｓ，３Ｈ），１．２８－１．２０（ｍ，２Ｈ），０．９４－０．８６（ｍ，２Ｈ）。

【０７０６】

ステップ３：１－（１－メチルシクロプロピル）ピラゾール－３－カルボン酸（中間体Ｅ）の調製

【化７１３】



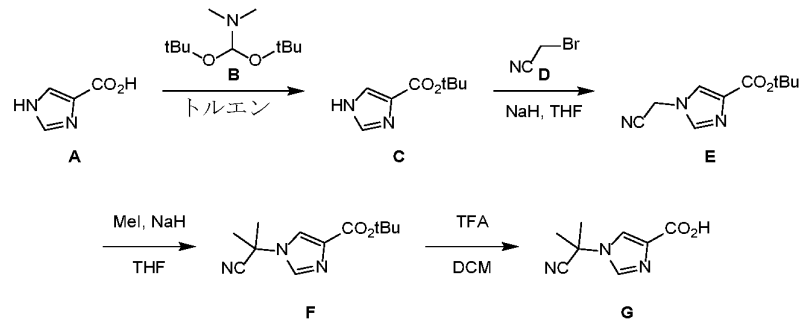
E

中間体Ｄ（０．２５０ｇ、１．２４ｍｍｏｌ）、ジシクロヘキシル（３－ジシクロヘキシルホスファニウミルプロピル）ホスホニウム；ジテトラフルオロボレート（０．２２８ｇ、０．３７３ｍｍｏｌ）、$Pd(OAc)_2$（０．０８４ｇ、０．３７３ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（０．３４３ｇ、２．４９ｍｍｏｌ）の混合物をＤＭＳＯ（２ｍＬ）及びH_2O（１ｍＬ）に希釈した。混合物を脱気し、ＣＯでパージし（３回）、ＣＯ（１５ｐｓｉ）下、１００℃で１６時間撹拌した。反応混合物をH_2O（１０ｍＬ）に注ぎ、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。水相を１ＮのＨＣｌ（５ｍＬ）でｐＨ約２に酸性化し、酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して中間体Ｅ（０．１４０ｇ、０．８０４ｍｍｏｌ、６４．６５％の収率、９５．４％の純度）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１６７．１。

【０７０７】

実施例１７０．１－（１－シアノ－１－メチル－エチル）イミダゾール－４－カルボン酸の調製

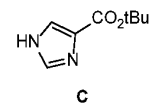
【化７１４】



【０７０８】

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル１Ｈ－イミダゾール－４－カルボキシレート（中間体Ｃ）の調製

【化７１５】



C

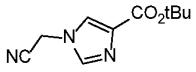
トルエン（４０ｍＬ）中の１Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸（２．５０ｇ、２２．３０ｍｍｏｌ）の溶液を８０℃で撹拌し、１，１－ジｔｅｒｔブトキシ－Ｎ，Ｎ－ジメチ

ル－メタンアミン（６．８０ｇ、３３．４６ｍｍｏｌ、８．０２ｍＬ）を添加した。３時間後、反応物を水（２５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１００ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１から３／１）によって精製し、画分を濃縮して中間体Ｃ（０．５５０ｇ、３．２７ｍｍｏｌ、１４．６６％の収率）を黄色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－d_6） δ １２．９４ － １２．５１ （ｍ， １Ｈ）， ７．８０ － ７．４８ （ｍ， ２Ｈ）， １．５０ （ｓ， ９Ｈ）。

【０７０８】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル１－（シアノメチル）イミダゾール－４－カルボキシレート（中間体Ｅ）の調製

【化７１６】



Ｅ

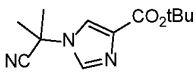
ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の中間体Ｃ（０．５５０ｇ、３．２７ｍｍｏｌ）の冷却（１５℃）溶液にＮａＨ（０．１５７ｇ、３．９２ｍｍｏｌ、６０％の純度）を添加した。３０分後、２－ブロモアセトニトリル（０．２６２ｍＬ、３．９２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温に温め、２時間撹拌した。反応物を水（２００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１から３／１）によって精製して中間体Ｅ（０．５２０ｇ、２．５１ｍｍｏｌ、７６．７４％の収率）を黄色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ$_3$） δ ７．６４ － ７．６１ （ｍ， ２Ｈ）， ５．０３ － ５．００ （ｍ， ２Ｈ）， １．５８ （ｓ， ９Ｈ）。

【０７０９】

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル１－（１－シアノ－１－メチル－エチル）イミダゾール－４－カルボキシレート

（中間体Ｆ）の調製

【化７１７】



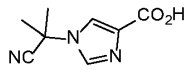
Ｆ

ＴＨＦ（８ｍＬ）中の中間体Ｅ（０．４００ｇ、１．９３ｍｍｏｌ）の冷却（０℃）溶液にＮａＨ（０．３８６ｇ、９．６５ｍｍｏｌ、６０％の純度）を部分に分けて添加した。混合物を２５℃で１時間撹拌し、続いてＭｅＩ（０．７２１ｍＬ、１１．５８ｍｍｏｌ）を添加した。１２時間後、反応物をNH_4Cl飽和水溶液（２０ｍＬ）に徐々に注ぎ、酢酸エチル（５ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１から１／１）によって精製して中間体Ｆ（０．１００ｇ、０．３９７ｍｍｏｌ、２０．５４％の収率、９３．３％の純度）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝ ２３６．１．；^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ$_3$） δ ７．７１ － ７．６４ （ｍ， ２Ｈ）， １．９４ （ｓ， ６Ｈ）， １．５２ （ｓ， ９Ｈ）。

【０７１０】

ステップ４：１－（１－シアノ－１－メチル－エチル）イミダゾール－４－カルボン酸（中間体Ｇ）の調製

【化７１８】



F

ジクロロメタン（０．７ｍＬ）中の中間体Ｆ（０．０５０ｇ、０．２１３ｍｍｏｌ）の溶液にＴＦＡ（０．１５７ｍＬ、２．１３ｍｍｏｌ）を添加し、２時間撹拌した。混合物を濃縮して中間体Ｇ（０．０３４ｇ、０．１９０ｍｍｏｌ、８９．２９％の収率）を黄色の固体として得、これをさらなる精製をせずに次のステップに使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝１８０．０。

【０７１１】

実施例１７１．本発明の化合物の調製

実施例６２及び６３に記載の一般的合成プロトコルを利用し、適切な共通の中間体（４－ブロモチアゾール－２－アミン）、適切な複素環式カルボン酸、Ｎ－Ｂｏｃアミノ酸及びボロン酸エステルまたは酸から開始して以下の表１０における以下の化合物を合成した。適切な場合、ＳＦＣ精製を使用してエナンチオマーを分離した。

【表１３－１】

表１０

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
345	509.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.69 (s, 1H), 8.83 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.23 - 8.20 (m, 1H), 8.00 - 7.93 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.98 - 4.94 (m, 1H), 3.89 - 3.74 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 1.59 (s, 9H)
346	523.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.69 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.22 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.07 (d, J = 2.4, Hz, 2H), 5.02 - 4.93 (m, 1H), 4.66 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.90 - 3.73 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.32 - 3.32 (m, 3H), 1.89 (s, 3H)
347	522.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.52 (s, 1H), 8.81 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.22 - 8.19 (m, 1H), 7.94 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.63 - 7.62 (m, 1H), 7.50 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.97 - 6.96 (m, 1H), 6.65 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.51 - 6.56 (m, 1H), 4.92 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.03 - 3.98 (m, 2H), 3.76 - 3.66 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.28 - 1.25 (m, 3H)

【表１３－２】

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
348	491.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.46 - 12.36 (m, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.21 - 8.19 (m, 1H), 8.04 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.01 - 6.99 (m, 1H), 6.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.60 - 6.58 (m, 1H), 4.85 - 4.83 (m, 2H), 4.66 - 4.61 (m, 3H), 3.52 (s, 3H), 1.79 (s, 3H), 1.42 (d, J = 7.2 Hz, 3H)
351	532.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.56 (br s, 1H), 8.55 - 8.41 (m, 2H), 8.04 - 7.92 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.42 - 7.22 (m, 2H), 6.80 (m, 1H), 4.92 (m, 1H), 3.78 - 3.68 (m, 2H), 3.61 - 3.53 (m, 5H), 3.35 - 3.30 (m, 3H), 3.05 (s, 3H), 3.01 (m, 2H)
368	580.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.53 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.99 - 7.98(m, 1H), 7.64 - 7.60 (m, 1H), 7.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.30 - 7.29 (m, 1H), 7.21 - 7.17 (m, 1H), 7.07 - 6.98 (m, 1H), 6.80 - 6.78 (m, 1H), 4.92 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.80 - 3.77 (m, 2H), 3.73 - 3.70 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.26 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.42 - 2.37 (m, 2H), 1.14 (s, 3H), 1.12 (s, 3H)
430	530.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.61 (br s, 1H), 8.82 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 1.7, 8.3 Hz, 1H), 8.02 - 7.96 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 1H), 6.80 (d, J = 1.5, 3.2 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.79 - 3.68 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.32 (s, 3H)
453	522.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.78 - 12.34 (m, 1H), 8.82 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.23 - 8.20 (m, 1H), 8.02 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.73 - 7.68 (m, 2H), 7.49 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.02 - 7.00 (m, 1H), 6.64 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.60 - 6.59 (m, 1H), 4.97 - 4.90 (m, 1H), 4.86 - 4.84 (m, 2H), 4.63 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.77 - 3.68 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 1.80 (s, 3H)
456	505.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.58 - 12.39 (m, 1H), 8.50 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.60 - 7.56 (m, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.34 - 7.30 (m, 1H), 7.29 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.93 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.89 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.75 - 3.67 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 0.85 - 0.77 (m, 2H), 0.71 - 0.65 (m, 2H)
459	533.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.57 (br s, 1H), 8.52 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 8.04 - 7.93 (m, 2H), 7.91 - 7.79 (m, 2H), 7.58 - 7.56 (m, 1H), 7.37 - 7.24 (m, 2H), 6.80 - 6.79 (m, 1H), 4.95 - 4.90 (m, 1H), 3.77 - 3.68 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.32(s, 3H)

【表１３－３】

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
485	522.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.52 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.63 - 7.62 (m, 1H), 7.52 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.97 - 6.96 (m,1H), 6.67 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.53 - 6.50 (m, 1H), 4.95 - 4.90 (m, 1H), 3.80 - 3.65 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.50 (s, 9H)
493	474.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.44 (br s, 1H), 8.82 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.27 - 8.25 (m, 1H), 8.22 - 8.20 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.40 - 7.39 (m, 1H), 6.87 - 6.79 (m, 1H), 6.64 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.51 - 6.50 (m, 1H), 4.11 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.53 (s, 3H), 2.60 (s, 1H), 2.20 (s, 6H)
504	476.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.44 (s, 1H), 8.82 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.26 - 8.16 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.50 - 6.49 (m, 1H), 4.11 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.53 (s, 3H), 2.49 - 2.41 (m, 2H), 2.24 - 2.13 (m, 2H), 2.01 - 1.78 (m, 2H), 1.59 (s, 3H)
513	550.9	^{1}H NMR(400 MHz,メタノール-d_4) δ 8.18 - 8.10 (m, 1H), 7.93 - 7.88 (m, 1H), 7.57 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 7.27 - 7.25 (m, 1H), 6.84 - 6.83 (m, 1H), 4.97 - 4.94 (m, 1H), 3.88 - 3.79 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.37 (s, 3H)
526	517.2	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.57 (s, 1H), 8.82 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.23 - 8.20 (m, 1H), 8.14 - 8.12 (m, 1H),7.79 (s, 1H), 7.73 - 7.70 (m, 2H), 7.48 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.07 – 7.06 (m, 1H), 6.64 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.60 - 6.57 (m, 1H), 4.94 - 4.89 (m, 1H), 3.76 - 3.68 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.32 (m, 3H), 1.85 - 1.73 (m, 4H)
532	487.0	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.44 (s, 1H), 8.82 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.22 - 8.15 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.72 - 7.67 (m, 2H), 7.48 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 - 7.06 (m, 1H), 6.64 - 6.58 (m, 2H), 4.67 - 4.60 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 1.85 - 1.73 (m, 4H), 1.42 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)
534	488.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.43 (br s, 1H), 8.82 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.22 - 8.20 (m, 1H), 8.07 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.54 - 7.42 (m, 2H), 6.83 - 6.82 (m, 1H), 6.64 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.56 - 6.48 (m, 1H), 4.65 - 4.62 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.60 (s, 1H), 2.19 (s, 6H), 1.42 (d, J = 7.2 Hz, 3H)
536	490.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.41 (s, 1H), 8.82 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.22 - 8.20 (m, 1H), 8.00 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 2H), 6.87 - 6.80 (m, 1H), 6.64 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.52 - 6.61 (m, 1H), 4.70 - 4.57 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.48 - 2.41 (m, 2H), 2.22 - 2.15 (m, 2H), 1.97 - 1.82 (m, 2H), 1.59 (s, 3H), 1.42 (d, J = 7.6 Hz, 3H)

【表１３－４】

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
537	523.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.54 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.98 - 7.97 (m, 1H), 7.61 - 7.57 (m, 1H), 7.52 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.41 - 7.36 (m, 1H), 7.30 - 7.28 (m, 1H), 7.25 - 7.21 (m, 1H), 6.79 - 6.78 (m, 1H), 4.94 - 4.89 (m, 1H), 4.00 - 3.95 (m, 1H), 3.75 - 3.67 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 0.84 - 0.78 (m, 2H), 0.77 - 0.72 (m, 2H)
540	522.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.52 (s, 1H), 8.49 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.98 - 7.97 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.29 - 7.28 (m, 1H), 7.03 - 6.92 (m, 1H), 6.79 - 6.77 (m, 2H), 6.17 - 6.13 (m, 1H), 4.93 - 4.88 (m, 1H), 3.87 - 3.84 (m, 4H), 3.75 - 3.66 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.34 - 2.31 (m, 2H)
549	522.2	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 7.90 - 7.89 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.25 - 7.24 (m, 2H), 7.09 - 7.07 (m, 1H), 6.97 - 6.94 (m, 1H), 6.83 - 6.82 (m, 1H), 4.96 - 4.93 (m, 1H), 3.99 - 3.95 (m, 4H), 3.84 - 3.82 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 2.38 - 2.31 (m, 2H)
551	508.0	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.08 - 8.02 (m, 1H), 7.68 - 7.61 (m, 2H), 7.37 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.99 - 6.91 (m, 1H), 6.72 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.63 - 6.57 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.98 - 4.94 (m, 1H), 3.90 - 3.78 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 1.57 (s, 9H)
561	526.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO+D_2O) δ 8.81 (s, 1H), 8.37 - 8.28 (m, 1H), 7.87 - 7.76 (m, 2H), 7.72 - 7.65 (m, 1H), 7.63 - 7.55 (m, 1H), 7.00 - 6.92 (m, 1H), 6.51 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.91 - 4.82 (m, 1H), 3.72 - 3.66 (m, 2H), 3.51 - 3.46 (m, 3H), 3.30 (s, 3H), 1.50 - 1.45 (m, 9H)
563	526.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.56 (br s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.13 - 8.09 (m, 1H), 7.95 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.67 - 7.56 (m, 2H), 6.97 - 6.96 (m, 1H), 6.67 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.51 - 6.50 (m, 1H), 4.95 - 4.90 (m, 1H), 3.78 - 3.66 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 1.50 (s, 9H)
564	540.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.58 (br s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.13 - 8.10 (m, 1H), 8.02 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.69 - 7.68 (m, 1H), 7.59 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.01 - 7.00 (m, 1H), 6.67 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.60 - 6.59 (m, 1H), 4.95 - 4.90 (m, 1H), 4.86 - 4.84 (m, 2H), 4.63 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.78 - 3.67 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.32 - 3.32 (m, 3H), 1.80 (s, 3H)
567	522.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.41 (s, 1H), 8.81 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.22 - 8.19 (m, 1H), 7.94 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.59 - 7.57 (m, 1H), 7.48 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.98 - 6.96 (m, 1H), 6.63 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.51 - 6.49 (m, 1H), 4.69 - 4.63 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.47 - 3.43 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.16 - 1.93 (m, 2H), 1.50 - 1.48 (m, 9H)

【表１３－５】

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
570	478.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.39 (s, 1H), 8.81 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.22 - 8.19 (m, 1H), 7.97 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.51 - 6.49 (m, 1H), 4.67 - 4.59 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.42 (d, J = 7.2 Hz, 3H)
573	522.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.52 (s, 1H), 8.51 (d, *J*= 7.2 Hz, 1H), 7.98 - 7.97 (m, 1H), 7.46 (d, *J*= 2.0 Hz, 1H), 7.37 - 7.31 (m, 1H), 7.30 - 7.28 (m, 1H), 7.07 - 7.06 (m, 1H), 6.79 - 6.78 (m, 1H), 6.53 - 6.51 (m, 1H), 4.94 - 4.89 (m, 1H), 3.95 - 3.92 (m, 4H), 3.74 - 3.68 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 2.31 - 2.25 (m, 2H)
583	544.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.57 (s, 1H), 8.84 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.37 - 8.34 (m, 1H), 8.21 - 7.87 (m, 3H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.52 - 6.51 (m, 1H), 4.95 - 4.90 (m, 1H), 3.73 - 3.70 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 1.50 (s, 9H)
584	519.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.60 (br s, 1H), 8.83 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.24 - 8.20 (s, 8.4 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.83 - 7.80 (m, 2H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.16 - 7.14 (m, 1H), 6.66 - 6.63 (m, 2H), 4.97 - 4.91 (m, 1H), 3.77 - 3.68 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 1.96 (s, 6H)
596	493.1	^{1}H NMR (400 MHz,メタノール-d_4) δ 7.92 - 7.88 (m, 1H), 7.45 - 7.40 (m, 1H), 7.38 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.28 - 7.25 (m, 1H), 7.25 - 7.22 (m, 1H), 6.87 - 6.81 (m, 2H), 4.97 - 4.93 (m, 1H), 5.96 (s, 2H), 3.87 - 3.78 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.38 (s, 3H)
598	525.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.52 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.99 - 7.98 (m, 1H), 7.82 - 7.80 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.40 - 7.38 (m, 1H), 7.29 - 7.25 (m, 1H), 7.25 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.79 - 6.78 (m, 1H), 4.95 - 4.90 (m, 1H), 3.73 - 3.68 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.08 - 3.05 (m, 1H), 2.03 - 1.97 (m, 2H)
599	525.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.52 (br s, 1H), 8.51 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.99 - 7.98 (m, 1H), 7.82 - 7.80 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.40 - 7.38 (m, 1H), 7.30 - 7.25 (m, 1H), 7.25 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.79 - 6.78 (m, 1H), 4.94 - 4.89 (m, 1H), 3.73 - 3.68 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.08 - 3.05 (m, 1H), 2.03 - 1.97 (m, 2H)

【表１３－６】

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
603	550.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.52 (s, 1H), 8.79 - 8.78 (m, 1H), 8.25 - 8.24 (m, 1H), 7.95 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.63 - 7.62 (m, 1H), 6.97 - 6.96 (m, 1H), 6.78 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.51 - 6.50 (m, 1H), 5.80 - 5.67 (m, 1H), 4.99 - 4.89 (m, 3H), 4.81 - 4.80 (m, 2H), 3.79 - 3.64 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 1.50 (s, 9H)
610	523.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.53 (s, 1H), 8.51 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.37 - 7.24 (m, 2H), 6.91 - 6.87 (m, 1H), 6.80 - 6.79 (m, 1H), 4.95 - 4.91 (m, 1H), 3.96 - 3.93 (m, 1H), 3.77 - 3.65 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 0.89 - 0.78 (m, 2H), 0.75 - 0.64 (m, 2H)
617	527.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.51 - 12.48 (m, 1H), 8.49 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.98 - 7.97 (m, 1H), 7.50 (s, 1H),7.30 - 7.28 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 6.79 - 6.78 (m, 1H), 6.12 (s, 2H), 4.93 - 4.88 (m, 1H), 3.71 - 3.68 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.30 (s, 3H)
688	491.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.42 (s, 1H), 8.51 - 8.49 (m, 1H), 7.99 - 7.93 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.70 - 7.62 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.31 - 7.29 (m, 1H), 6.85 - 6.75 (m, 2H), 4.95 - 4.92 (m, 1H), 4.59 - 4.54 (m, 2H), 3.78 - 3.65 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.25 - 3.21 (m, 2H)
695	511.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.48 (s, 1H), 8.50 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.98 - 7.97 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.37 - 7.35 (m, 2H), 7.29 -7.28 (m, 1H), 6.79 - 6.78 (m, 1H), 6.16 (s, 2H), 4.93 - 4.88 (m, 1H), 3.74 - 3.66 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.30 (s, 3H)
708	509.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.75 - 11.97 (m, 1H), 8.51 - 8.48 (m, 1H), 7.98 - 7.93 (m, 1H), 7.61 - 7.57 (m, 3H), 7.29 - 7.28 (m, 1H), 6.79 - 6.78 (m, 1H), 4.92 - 4.88 (m, 1H), 4.68 - 4.65 (m, 2H), 3.76 - 3.63 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.29 (s, 2H)
710	497.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.54 (s, 1H), 8.51 - 8.49 (m, 1H), 7.98 - 7.97 (m, 1H), 7.60 - 7.50 (m, 2H), 7.30 - 7.28 (m, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 7.18 - 7.11 (m, 1H), 6.79 - 6.78 (m, 1H), 4.95 - 4.90 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.75 - 3.65 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.31 (s, 3H)
712	474.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.56 (s, 1H), 8.52 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.34 - 8.33 (m, 1H), 8.24 - 8.23 (m, 1H), 7.98 - 7.97 (m, 1H), 7.88 - 7.97 (s, 1H), 7.79 - 7.68 (m, 1H), 7.70 - 7.61 (m, 1H), 7.29 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.97 - 4.88 (m, 1H), 3.76 - 3.67 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.31 (s, 3H)

【表１３－７】

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
713	522.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (br s, 1H), 8.49 (br d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.98 - 7.97 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.29 - 7.28 (m, 1H), 6.95 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.79 - 6.78 (m, 1H), 4.93 - 4.88 (m, 1H), 3.74 - 3.66 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.38 (s, 2H), 3.30 (br s, 3H), 2.95 - 2.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.76 (s, 3H)
714	492.2	^{1}H NMR (400 MHz,メタノール-d_4) δ 8.15 - 8.14 (m, 1H), 8.02 - 7.98 (m, 1H), 7.90 - 7.89 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.48 - 7.45 (m, 1H), 7.27 - 7.25 (m, 1H), 6.84 - 6.83 (m, 1H), 4.96 - 4.93 (m, 1H), 3.87 - 3.79 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.37 (s, 3H)
716	497.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.62 - 12.46 (m, 1H), 8.50 - 8.49 (m, 1H), 7.99 - 7.98 (m, 1H), 7.73 - 7.60 (m, 2H), 7.48 - 7.47 (m, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 2H), 6.80 - 6.79 (m, 1H), 4.92 - 4.91 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.76 - 3.69 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.32 (s, 3H)
721	507.9	^{1}H NMR (400 MHz,メタノール-d_4) δ 8.30 - 8.20 (m, 2H), 7.91 - 7.89 (m, 1H), 7.76 - 7.66 (m, 2H), 7.29 - 7.24 (m, 1H), 6.84 - 6.83 (m, 1H), 4.97 - 4.93 (m, 1H), 3.88 - 3.78 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.37 (s, 3H)
725	563.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.42 (s, 1H), 8.62 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.63 - 7.58 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.20 - 7.18 (m, 1H), 6.84 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.73 - 6.71 (m, 1H), 5.06 - 5.00 (m, 1H), 4.08 - 4.04 (m, 1H), 3.89 - 3.82 (m, 2H), 3.72 - 3.67 (m, 1H), 3.56 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.53 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.30 (d, J = 6.4 Hz, 6H)
726	497.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.79 - 12.24 (m, 1H), 8.50 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.98 - 7.97 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.42 - 7.23 (m, 3H), 6.87 - 6.72 (m, 2H), 4.94 - 4.91 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.76 - 3.66 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.31 (s, 3H)
728	529.2	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.36 (br s, 1H), 7.78 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.57 - 7.47 (m, 2H), 7.20 - 7.14 (m, 1H), 7.10 - 7.04 (m, 2H), 6.99 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.78 - 6.74 (m, 1H), 5.19 - 5.06 (m, 1H), 4.06 - 4.03(m, 1H), 3.76 - 3.65 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.25 (s, 3H)
732	525.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.74 - 12.22 (m, 1H), 8.49 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.10 - 8.03 (m, 2H), 8.00 - 7.95 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.31 - 7.26 (m, 1H), 6.80 - 6.77 (m, 1H), 4.94 - 4.87 (m, 1H), 3.76 - 3.66 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.05 (s, 2H), 2.65 - 2.52 (m, 5H)
733	543.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.53 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.99 - 7.98 (m, 2H), 7.95 - 7.87 (m, 2H), 7.30 - 7.28 (m, 1H), 6.79 - 6.78 (m, 1H), 4.94 - 4.89 (m, 1H), 3.75 - 3.67 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.08 (br s, 2H), 2.70 - 2.63 (m, 2H)

【表１３－８】

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
779	474.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.38 - 8.35 (m, 1H), 8.21 - 8.19 (m, 1H), 8.14 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.17 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.52 (s, 3H), 1.89 - 1.82 (m, 4H)
782	476.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.54 (s, 1H), 8.81 (s, 3H), 8.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.53 (s, 3H), 2.72 (s, 1H), 2.34 (s, 6H)
792	479.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.24 - 8.20 (m, 1H), 8.13 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.75 - 4.68 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 1.59 (s, 9H), 1.49 (d, J = 7.2 Hz, 3H)
793	474.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.53 - 12.50 (m, 1H), 8.81 - 8.81 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.64 -8.61 (m, 1H), 8.22 - 8.18 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.16 (d, *J*= 5.6 Hz, 2H), 3.52 (s, 3H), 1.99 - 1.95 (m, 2H), 1.92 - 1.90 (m, 2H)
801	493.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.54 (s, 1H), 8.82 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.23 - 8.20 (m, 1H), 8.14 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.90 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.71 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.53 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.47 (d, J = 7.2 Hz, 3H)
802	520.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.68 (s, 1H), 8.82 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.24 - 8.20 (m, 1H), 8.16 - 8.14 (m, 2H), 8.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.96 - 4.92 (m, 1H), 3.88 - 3.84 (m, 1H), 3.76 - 3.72 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.03 (s, 6H)
804	523.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.64 (s, 1H), 8.83 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.22 - 8.21 (m, 1H), 8.06 - 7.98 (m, 3H), 7.82 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.90 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 4.64 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.91 - 3.81 (m, 1H), 3.75-3.71 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 1.83 (s, 3H)
805	488.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.55 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.54 - 8.42 (m, 1H), 8.33 - 8.08 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.77 - 7.65 (m, 1H), 7.55 - 7.37 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.70 - 6.49 (m, 1H), 4.78 - 4.63 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.03 - 1.89 (m, 4H), 1.49 (d, J = 6.4 Hz, 3H)

【表１３－９】

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
812	518.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.68 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.24 - 8.20 (m, 1H), 8.18 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.98 - 4.92 (m, 1H), 3.88 - 3.83 (m, 1H), 3.80 - 3.75 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 1.98 - 1.93 (m, 4H)
816	520.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.70 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.23 - 8.20 (m, 1H), 8.18 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.97 - 4.95 (m, 1H), 3.89 - 3.84 (m, 1H), 3.79 - 3.75 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.05 (s, 6H)

【０７１２】

実施例１７２．本発明の化合物の調製

実施例６１に記載の一般的合成プロトコルを利用し、適切な共通の中間体（４－（３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）チアゾール－２－アミン）、ヘテロアリールハライド、Ｎ－Ｂｏｃアミノ酸、及び適切な複素環式カルボン酸から開始して表１１における以下の化合物を合成した。

【表１４－１】

表１１．

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
352	530.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.58 (s, 1H), 8.50 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.42 - 8.41 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.01 - 7.97 (m, 1H), 7.91 - 7.88 (m, 1H), 7.79 - 7.77 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.54 - 7.50 (m, 1H), 7.30 - 7.29 (m, 1H), 6.81 - 6.78 (m, 1H), 4.96 - 4.91 (m, 1H), 4.22 (s, 3H), 3.74 - 3.71 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.32 (s, 3H)
355	499.8	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.44 (br s, 1H), 8.50 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.96 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.52 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.31 - 7.29 (m, 1H), 6.81 - 6.79 (m, 1H), 4.70 - 4.62 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 1.44 (d, J = 7.2 Hz, 3H)
356	540.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.57 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.51 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.03 - 7.96 (m, 3H), 7.91 - 7.83 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.63 - 7.54 (m, 1H), 7.42 - 7.32 (m, 1H), 7.31 - 7.29 (m, 1H), 6.81 - 6.79 (m, 1H), 4.97 - 4.92 (m, 1H), 3.76 - 3.71 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 2.62 (d, J = 2.8 Hz, 3H)
568	516.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.52 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.13 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.85 - 7.63 (m, 5H), 7.48 - 7.41 (m, 1H), 7.09 - 7.03 (m, 1H), 6.73 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.62 - 6.53 (m, 1H), 4.95 - 4.89 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.79 - 3.66 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 1.91 - 1.68 (m, 4H)

【表１４－２】

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
572	521.1	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ8.34 - 8.33 (m, 1H), 7.84 - 7.80 (m, 1H), 7.73- 7.68 (m, 1H), 7.65 - 7.60 (m, 2H), 7.48 - 7.40 (m, 2H), 6.98 - 6.96 (m, 1H), 6.71 - 6.65 (m, 2H), 5.00 - 4.94 (m, 3H), 4.74 - 4.69 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.86 - 3.82 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 1.88 (s, 3H)
588	486.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.40 (s, 1H), 8.42 - 8.35 (m, 1H), 8.16 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.83 - 7.78 (m, 1H), 7.77 - 7.74 (m, 1H), 7.74 - 7.70 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.68 - 7.66 (m, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 1H), 7.09 - 7.04 (m, 1H), 6.73 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.61 - 6.56 (m, 1H), 4.70 - 4.57 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.86 - 1.79 (m, 2H), 1.78 - 1.72 (m, 2H), 1.42 (d, J = 7.2 Hz, 3H)
589	491.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.38 (s, 1H), 8.43 - 8.35 (m, 1H), 8.05 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.70 - 7.67 (m, 1H), 7.66 - 7.63 (m, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 1H), 7.03 - 6.98 (m, 1H), 6.73 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.64 - 6.55 (m, 1H), 4.87 - 4.82 (m, 2H), 4.69 - 4.64 (m, 1H), 4.62 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.84 - 1.74 (m, 3H), 1.47 - 1.36 (m, 3H)
591	499.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.57 - 12.41 (m, 1H), 8.55 - 8.47 (m, 1H), 8.41 - 8.37 (m, 1H), 7.98 - 7.94 (m, 1H), 7.85 -7.69 (m, 4H), 7.48 - 7.40 (m, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 6.82 - 6.77 (m, 1H), 6.76 - 6.71 (m, 1H), 4.73 - 4.61 (m, 1H), 3.90 (s,3H), 3.57 (s, 3H), 1.50 - 1.36 (m, 3H)
615	519.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO+D_2O) δ 8.41 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.82 - 7.72 (m, 3H), 7.55 - 7.50 (m, 1H), 7.15 - 7.12 (m, 1H), 6.66 - 6.64 (m, 1H), 4.94 - 4.90 (m, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.79 - 3.66 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 1.95 (s, 6H)
815	517.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.21 - 12.05 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.88 - 7.65 (m, 4H), 7.46 - 7.42 (m, 1H), 6.78 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.96 - 4.91 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.87 - 3.81 (m, 1H), 3.79 - 3.73 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.01 - 1.88 (m, 4H)
462	529.4	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.25 (s, 1H), 7.81 - 7.79 (m, 1H), 7.72 - 7.70 (m, 2H), 7.42 - 7.40 (m, 2H), 7.21 - 7.12 (m, 2H), 7.15 - 7.10 (m, 1H), 6.75 - 6.74 (m, 1H), 6.59 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.10 - 5.05 (m, 1H), 4.06 - 4.03 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.72 - 3.68 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.20 (s, 3H)

【０７１３】

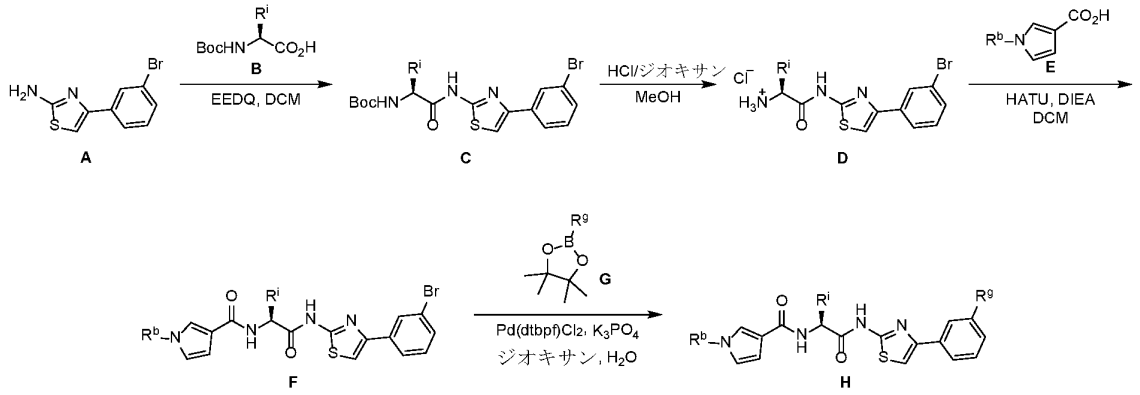
実施例１７３．本発明の化合物の調製

以下のスキーム７に示される合成経路に従い、キラル分離を含む、共通の出発物質、４－（３－ブロモフェニル）チアゾール－２－アミン）及び適切なキラルＮ－Ｂｏｃアミノ酸、複素環式カルボン酸、及びボロン酸エステルから開始して以下の表１２における以下の化合物を合成した。適切な場合、ＳＦＣ精製を使用してエナンチオマーを分離した。

【０７１４】

スキーム７：

【化７１９】



【表１５】

表１２

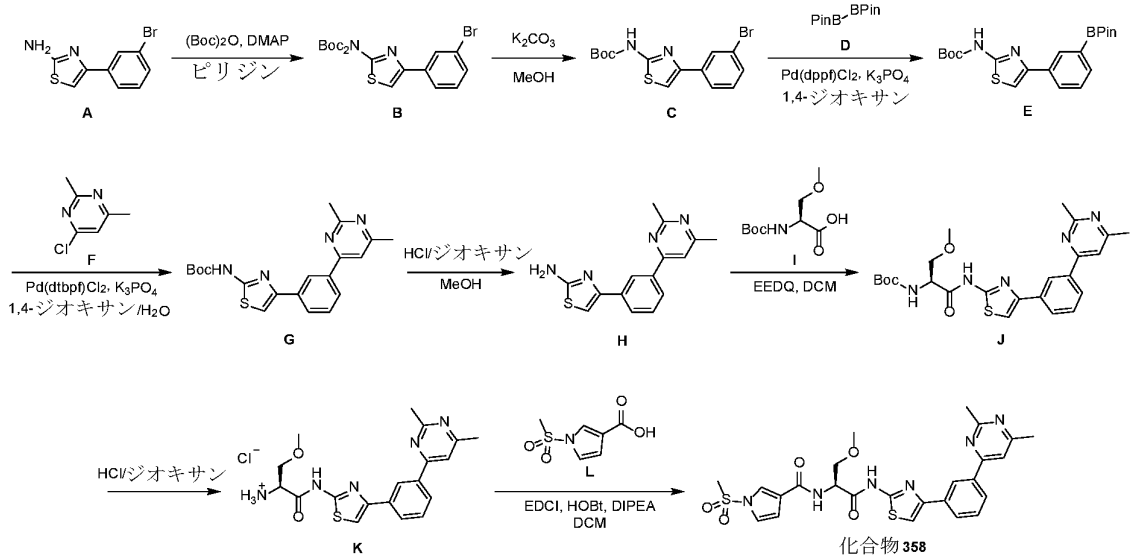
化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
359	576.4	^{1}H NMR (400 MHz,メタノール-d$_4$) δ 8.71 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.37 - 8.35 (m, 1H), 8.05 - 8.03 (m, 1H), 8.02 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.91 - 7.89 (m, 2H), 7.75 - 7.73 (m, 1H), 7.60- 7.56 (m, 2H), 7.28 - 7.26 (m, 1H), 6.94- 6.66 (m, 2H), 4.97- 4.96 (m, 1H), 3.88- 3.80 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.37 (s, 3H)
360	529.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 12.51 (s, 1H), 8.50 (d, *J*=6.8 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.73 - 7.71 (m, 2H), 7.51 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.42 - 7.39 (m, 1H), 7.30-7.29 (m, 1H), 6.80 - 6.79 (m, 1H), 4.96-4.91 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.76 - 3.68 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.32 (s, 3H)
436	530.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 12.58 (s, 1H), 8.51 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.03 - 7.99 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.60 - 7.58 (m, 1H), 7.30 - 7.29 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.80 - 6.79 (m, 1H), 4.95 - 4.90 (m, 1H), 3.74 - 3.71 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.31 (s, 3H)
438	560.3	^{1}H NMR (400 MHz,メタノール-d$_4$) δ 8.47 - 8.39 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.92 - 7.90 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.73 - 7.71 (m, 2H), 7.58 - 7.57 (m, 2H), 7.27 - 7.26 (m, 1H), 6.85 - 6.84 (m, 1H), 4.97 - 4.95 (m, 1H), 3.88 - 3.80 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.38 (s, 3H)
443	556.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 12.54 (s, 1H), 8.50 (d, J=6.8 Hz, 1H), 8.29 - 8.26 (m, 2H), 8.01 - 7.98 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.73 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.59 - 7.55 (m, 1H), 7.37 - 7.35 (m, 1H), 7.30 - 7.28 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.80 - 6.78 (m, 1H), 4.95-4.90 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.76 - 3.68 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.32 (s, 3H)
444	556.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.54 (s, 1H), 8.50 (d, J=6.8 Hz, 1H), 8.29 - 8.26 (m, 2H), 8.01 - 7.98 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.73 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.59 - 7.55 (m, 1H), 7.37 - 7.35 (m, 1H), 7.30 - 7.28 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.80 - 6.78 (m, 1H), 4.95-4.90 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.76 - 3.68 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.32 (s, 3H)

【０７１５】

実施例１７４．Ｎ－［（１Ｓ）－２－［［４－［３－（２，６－ジメチルピリミジン－

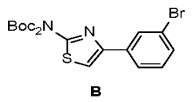
４－イル）フェニル］チアゾール－２－イル］アミノ］－１－（メトキシメチル）－２－オキソ－エチル］－１－メチルスルホニル－ピロール－３－カルボキサミド（化合物３５８）の調製

【化７２０】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［４－（３－ブロモフェニル）チアゾール－２－イル］－Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－カルバメート（中間体Ｂ）の調製

【化７２１】

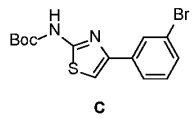


ピリジン（１０ｍＬ）中の４－（３－ブロモフェニル）チアゾール－２－アミン（１．００ｇ、３．９２ｍｍｏｌ）の溶液に（Ｂｏｃ）$_2$Ｏ（１．０８ｍＬ、４．７０ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌し、続いて追加の（Ｂｏｃ）$_2$Ｏ（１．８０ｍＬ、７．８４ｍｍｏｌ）及びＤＭＡＰ（０．０４８ｇ、０．３９２ｍｍｏｌ）を添加した。さらに２時間撹拌した後、混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層を飽和クエン酸溶液（１５ｍＬ×３）によって洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮して中間体Ｂ（１．７０ｇ、３．７３ｍｍｏｌ、９５．２５％の収率）を茶色の固体として得、これをさらなる精製をせずに次のステップにおいて使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［^{81}Ｂｒ Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝ ４５７．０。

【０７１６】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［４－（３－ブロモフェニル）チアゾール－２－イル］カルバメート（中間体Ｃ）の調製

【化７２２】



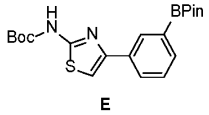
ＭｅＯＨ（１６ｍＬ）中の中間体Ｂ（１．６０ｇ、３．５１ｍｍｏｌ）、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$（０．９７１ｇ、７．０３ｍｍｏｌ）の混合物を２時間撹拌した。反応混合物を水（３０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（５０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラ

フィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝５０／０から１０：１）によって精製して中間体Ｃ（０．９５０ｇ、２．６７ｍｍｏｌ、７６．１１％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：[^{79}Ｂｒ Ｍ＋Ｈ]$^{+}$ ＝ ３５５．０；^{1}ＨＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １１．５９（ｓ，１Ｈ），８．０６ － ８．０５（ｍ，１Ｈ），７．９０ － ７．８６（ｍ，１Ｈ），７．７１（ｓ，１Ｈ），７．５１ － ７．４８（ｍ，１Ｈ），７．４０ － ７．３８（ｍ，１Ｈ），１．４９（ｓ，９Ｈ）。

【０７１７】

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［４－［３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］チアゾール－２－イル］カルバメート（中間体Ｅ）の調製

【化７２３】



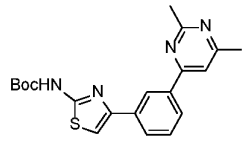
Ｅ

１，４－ジオキサン（６ｍＬ）中の４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（１．５０ｇ、５．９１ｍｍｏｌ）の溶液に中間体Ｃ（０．７００ｇ、１．９７ｍｍｏｌ）及びＫＯＡｃ（０．５８０ｇ、５．９１ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１４４．１８ｍｇ、１９７．０４ｕｍｏｌ）をN_2雰囲気下で添加した。その後、混合物を８０℃で撹拌した。２時間撹拌した後、反応混合物を水（５ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝２０／１から１：１）によって精製して中間体Ｅ（１ＨＮＭＲによって２．１５ｇ、１．３４ｍｍｏｌ、６７．８％の収率、２５．０％の純度）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．２４（ｓ，１Ｈ），７．９８ － ７．９６（ｍ，１Ｈ），７．６３ － ７．５６（ｍ，２Ｈ），７．４４ － ７．４０（ｍ，１Ｈ），１．４９（ｓ，９Ｈ），１．３１（ｓ，１２Ｈ）。

【０７１８】

ステップ４：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［４－［３－（２，６－ジメチルピリミジン－４－イル）フェニル］チアゾール－２－イル］カルバメート（中間体Ｇ）の調製

【化７２４】



Ｇ

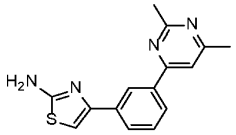
１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）及び水（４ｍＬ）中の４－クロロ－２，６－ジメチル－ピリミジン（０．７４４ｇ、５．２２ｍｍｏｌ）の溶液に中間体Ｅ（２．１０ｇ、５．２２ｍｍｏｌ）、K_3PO_4（３．３２ｇ、１５．６６ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｔｂｐｆ）Cl_2（０．３４０ｇ、０．５２２ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下で添加した。その後、混合物を８０℃で撹拌した。２時間後、反応混合物を水（５ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ２、石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１から０／１）によって精製して中間体Ｇ（０．５５０ｇ、１．４４ｍｍｏｌ、２７．５５％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（

ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ＝ ３８３．４．；^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ １１．６４ （ｓ， １Ｈ），８．６４ （ｔ， Ｊ ＝ １．６ Ｈｚ， １Ｈ），８．０８ （ｄ， Ｊ ＝ ７．６ Ｈｚ， １Ｈ），８．０２ － ７．９９ （ｍ， １Ｈ），７．８０ （ｓ， １Ｈ），７．７１ （ｓ， １Ｈ），７．５７ （ｔ， Ｊ ＝ ８．０ Ｈｚ， １Ｈ），２．６４ （ｓ， ３Ｈ），１．４９ （ｓ， ９Ｈ），１．０６ （ｓ， ３Ｈ）。

【０７１９】

ステップ５：４－［３－（２，６－ジメチルピリミジン－４－イル）フェニル］チアゾール－２－アミン（中間体Ｈ）の調製

【化７２５】



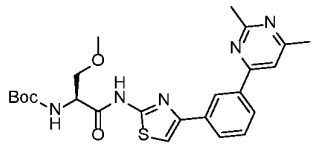
Ｈ

１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中のＨＣｌの４Ｍの溶液中の中間体Ｇ（０．５００ｇ、１．３１ｍｍｏｌ）の混合物を２５℃で１２時間撹拌した。混合物にＭｅＯＨ（５ｍＬ）を添加し、６０℃で撹拌した。２時間後、混合物を周囲温度に冷却し、濃縮した。残渣を水（５ｍＬ）で希釈し、Ｎａ$_{2}$ＣＯ$_{3}$飽和水溶液でｐＨ約１０に塩基性化し、水層を酢酸エチル（１０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層を無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濃縮して中間体Ｈ（０．２５０ｇ、０．８８５ｍｍｏｌ、６７．７３％の収率）を白色の固体として得、これをさらなる精製をせずに次のステップに使用した。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ＝ ２８３．３。

【０７２０】

ステップ６：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（１Ｓ）－２－［［４－［３－（２，６－ジメチルピリミジン－４－イル）フェニル］チアゾール－２－イル］アミノ］－１－（メトキシメチル）－２－オキソエチル］カルバメート（中間体Ｊ）の調製

【化７２６】



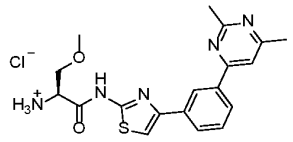
Ｊ

ジクロロメタン（２５ｍＬ）中の（２Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－メトキシ－プロパン酸（０．２５２ｇ、１．１５ｍｍｏｌ）及び中間体Ｈ（０．２５０ｇ、０．８８５ｍｍｏｌ）の溶液にＥＥＤＱ（０．３２８ｇ、１．３３ｍｍｏｌ）を添加した。１２時間撹拌した後、反応物を水（２ｍＬ）で希釈し、１ＮのＨＣｌでｐＨ約６に酸性化した。水溶混合物を酢酸エチル（３０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層をＮａＨＣＯ$_{3}$飽和水溶液（１５ｍＬ×２）で洗浄した。次いで組み合わせた有機層を無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_{2}$、石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１から１／１）によって精製して中間体Ｊ（０．２２０ｇ、０．４３７ｍｍｏｌ、４９．３％の収率、９６．０％の純度）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ＝ ４８４．４；ｅｅ％ ＝１００％。

【０７２１】

ステップ７：（Ｓ）－１－（（４－（３－（２，６－ジメチルピリミジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－３－メトキシ－１－オキソプロパン－２－アミニウムクロリド（中間体Ｋ）の調製

【化７２７】



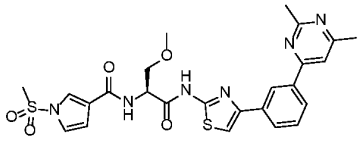
K

１，４－ジオキサン中の４ＭのＨＣｌの溶液（２ｍＬ、４Ｍ）中の中間体Ｊ（０．１００ｇ、０．２０８ｍｍｏｌ）の混合物を２５℃で０．５時間撹拌した。混合物を濃縮して中間体Ｋ（０．０８７ｇ）を白色の固体として得、これをさらなる精製をせずに次のステップに使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３８４．４。

【０７２２】

ステップ８：Ｎ－［（１Ｓ）－２－［［４－［３－（２，６－ジメチルピリミジン－４－イル）フェニル］チアゾール－２－イル］アミノ］－１－（メトキシメチル）－２－オキソ－エチル］－１－メチルスルホニル－ピロール－３－カルボキサミド（化合物３５８）の調製

【化７２８】



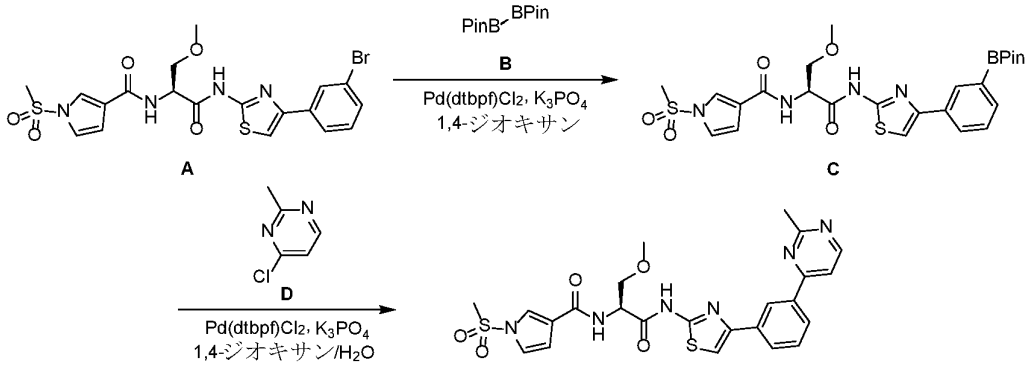
化合物 358

ジクロロメタン（１ｍＬ）中の１－メチルスルホニルピロール－３－カルボン酸（０．０４３ｇ、０．２２７ｍｍｏｌ）、中間体Ｋ（０．０８７ｇ、０．２２７ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（０．０９２ｇ、０．６８２ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（０．１３１ｇ、０．６８２ｍｍｏｌ）、及びＤＩＰＥＡ（０．１１９ｍＬ、０．６８２ｍｍｏｌ）の混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を水（３ｍＬ）で希釈し、ジクロロメタン（３ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣ（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝０：１）によって精製して化合物３５８（０．０２４ｇ、０．０４３ｍｍｏｌ、１９．０６％の収率、１００％の純度）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５５５．４．；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ ８．７０ － ８．６９ （ｍ，１Ｈ），８．０８ － ８．０４ （ｍ，２Ｈ），７．９２ － ７．９１ （ｍ，１Ｈ），７．７２ （ｓ，１Ｈ），７．５８ － ７．５６ （ｍ，２Ｈ），７．２７ － ７．２６ （ｍ，１Ｈ），６．８６ － ６．８５ （ｍ，１Ｈ），４．９８ － ４．９５ （ｍ，１Ｈ），３．８９ － ３．８１ （ｍ，２Ｈ），３．４４ （ｓ，３Ｈ），３．３８ （ｓ，３Ｈ），２．７２ （ｓ，３Ｈ），２．５７ （ｓ，３Ｈ）。

【０７２３】

実施例１７５．Ｎ－［（１Ｓ）－１－（メトキシメチル）－２－［［４－［３－（２－メチルピリミジン－４－イル）フェニル］チアゾール－２－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－１－メチルスルホニル－ピロール－３－カルボキサミド（化合物３５７）の調製

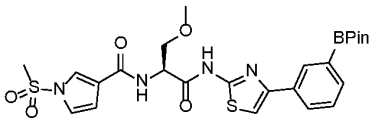
【化７２９】



化合物**357**

ステップ１：Ｎ－［（１Ｓ）－１－（メトキシメチル）－２－オキソ－２－［［４－［３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］チアゾール－２－イル］アミノ］エチル］－１－メチルスルホニル－ピロール－３－カルボキサミド（中間体Ｃ）の調製

【化７３０】



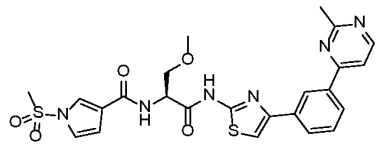
C

１，４－ジオキサン（１ｍＬ）中の４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（０．１４４ｇ、０．５６９ｍｍｏｌ）の溶液にＮ－［（１Ｓ）－２－［［４－（３－ブロモフェニル）チアゾール－２－イル］アミノ］－１－（メトキシメチル）－２－オキソ－エチル］－１－メチルスルホニル－ピロール－３－カルボキサミド（０．１５０ｇ、０．２８４ｍｍｏｌ）及びK_3PO_4（０．１８１ｇ、０．８５３ｍｍｏｌ）及び$Pd(dtbf)Cl_2$（０．０１９ｇ、０．０２８ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下で添加した。２時間撹拌した後、混合物を水（３ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１から０／１）によって精製して中間体Ｃ（０．０７０ｇ、０．０９０ｍｍｏｌ、３１．７％の収率、７４．０％の純度）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５７５．１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．５６（ｓ，１Ｈ），８．４９（ｄ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），８．３０（ｓ，１Ｈ），７．９９－７．９８（ｍ，２Ｈ），７．６７（ｓ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．４５－７．４６（ｍ，１Ｈ），７．３０－７．２８（ｍ，１Ｈ），６．８０－６．７９（ｍ，１Ｈ），４．９５－４．９０（ｍ，１Ｈ），３．７８－３．６６（ｍ，２Ｈ），３．５６（ｓ，３Ｈ），１．３２（ｓ，１２Ｈ）。

【０７２４】

ステップ２：Ｎ－［（１Ｓ）－１－（メトキシメチル）－２－［［４－［３－（２－メチルピリミジン－４－イル）フェニル］チアゾール－２－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－１－メチルスルホニル－ピロール－３－カルボキサミド（化合物３５７）の調製

【化７３１】



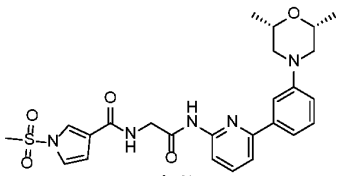
化合物357

１，４－ジオキサン（１ｍＬ）及び水（０．２ｍＬ）中の４－ブロモ－２－メチル－ピリミジン（０．０３２ｇ、０．１８３ｍｍｏｌ）の溶液に中間体Ｃ（０．０７０ｇ、０．１２２ｍｍｏｌ）、K_3PO_4（０．０７８ｇ、０．３６６ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｔｂｐｆ）Cl_2（０．００８ｇ、０．０１２ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下で添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌し、その後、水（３ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝０：１）によって精製して化合物３５７（０．０２５ｇ、０．０４５ｍｍｏｌ、３７．２４％の収率、９８％の純度）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：$[M+H]^+$＝５４１．３；^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ ８．８５－８．８４（ｍ，２Ｈ），８．２１－８．１６（ｍ，３Ｈ），７．９１－７．９０（ｍ，１Ｈ），７．６３－７．６０（ｍ，２Ｈ），７．２７－７．２６（ｍ，１Ｈ），６．８５－６．８４（ｍ，１Ｈ），４．９７－４．９４（ｍ，１Ｈ），３．８８－３．８０（ｍ，２Ｈ），３．４３（ｓ，３Ｈ），３．３７（ｓ，３Ｈ），２．８７（ｓ，３Ｈ）；ｅｅ％＝１００％。

【０７２５】

実施例１７６．Ｎ－［２－［［６－［３－［（ｃｉｓ）－２，６－ジメチルモルホリン－４－イル］フェニル］－２－ピリジル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－１－メチルスルホニル－ピロール－３－カルボキサミド（化合物３７４）の調製

【化７３２】



化合物374

実施例１３９に記載の一般的合成プロトコルを利用し、適切な共通の中間体（（ｃｉｓ）－２，６－ジメチル－４－［３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］モルホリン）及び複素環式カルボン酸から開始してＮ－［２－［［６－［３－［（ｃｉｓ）－２，６－ジメチルモルホリン－４－イル］フェニル］－２－ピリジル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－１－メチルスルホニル－ピロール－３－カルボキサミドを合成した。

【０７２６】

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：$[M+H]^+$＝５１２．１；^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １０．５１（ｓ，１Ｈ），８．６３－８．５６（ｍ，１Ｈ），８．００（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８８－７．８１（ｍ，２Ｈ），７．６８－７．６３（ｍ，１Ｈ），７．６２－７．５８（ｍ，１Ｈ），７．５０－７．４６（ｍ，１Ｈ），７．３６－７．２９（ｍ，２Ｈ），７．０６－６．９９（ｍ，１Ｈ），６．８０－６．７５（ｍ，１Ｈ），４．１４（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），３．７８－３．６４（ｍ，４Ｈ），３．５７（ｓ，３Ｈ），２．３６－２．２７（ｍ，２Ｈ），１．１８（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，６Ｈ）。

【０７２７】

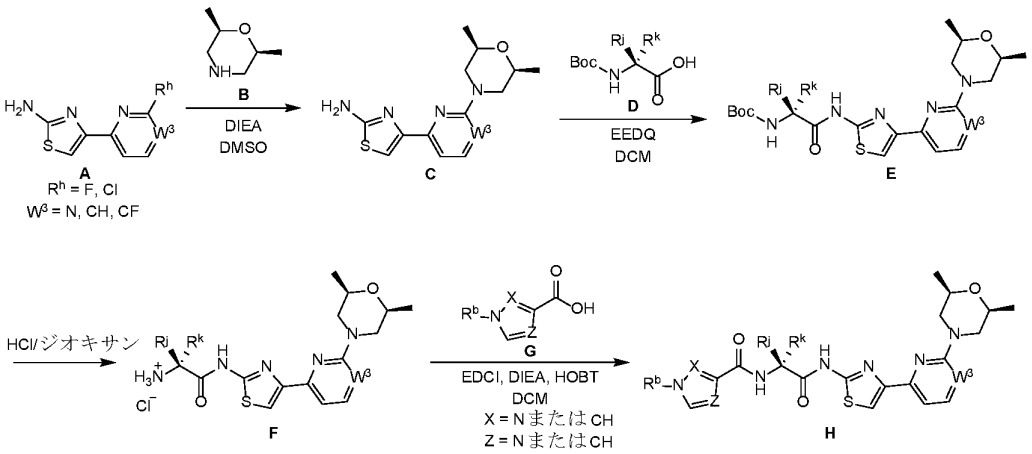
実施例１７７．本発明の化合物の調製

以下のスキーム８に示される一般的合成プロトコルを利用し、適切なアミノ－チアゾール、ｃｉｓ－ジメチルモルホリン、キラルＮ－Ｂｏｃアミノ酸及び複素環式カルボン酸から以下の表１３における以下の化合物を合成した。適切な場合、ＳＦＣ精製を使用してエナンチオマーを分離した。

【０７２８】

スキーム８：

【化７３３】



【表１６－１】

表１３

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
375	541.5	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.85 - 10.60 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.53 - 7.50 (m, 1H), 7.36 (d, J =7.6 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.87 (m, 1H), 6.62 - 6.55 (m, 2H), 4.97 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.95 - 4.90 (m, 1H), 4.68 (d, J= 6.8 Hz, 2H), 4.47 - 4.37 (m, 1H), 4.15 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.90 - 3.82 (m, 1H), 3.81 - 3.70 (m, 2H), 3.33 (m, 1H), 2.56 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.30 (d, J = 6.4 Hz, 6H)
376	573.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.42 (s, 1H), 8.01 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.69(s, 1H), 7.87 - 7.67 (m, 1H), 7.58 - 7.55 (m, 1H), 7.41 - 7.40 (m, 1H), 7.01 - 7.00 (m, 1H), 6.60 - 6.59 (m, 1H), 4.86 - 4.85 (m, 1H), 4.84 - 4.83 (m, 2H), 4.63 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.96 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.73 - 3.69 (m, 4H), 3.31 (s, 3H), 2.62 - 2.56 (m, 2H), 1.79 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.15 (s, 3H)
377	581.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.50 - 12.44 (m, 1H), 8.50 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.99 - 7.98 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.58 - 7.55 (m, 1H), 7.41 - 7.40 (m, 1H), 7.30 - 7.30 (m, 1H), 6.80 - 6.79 (m, 1H), 4.95 - 4.90 (m, 1H), 3.96 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.75 - 3.70 (m, 4H), 3.57 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.62 - 2.56 (m, 2H), 1.17 (s, 3H), 1.15 (s, 3H)
378	529.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.29 (br s, 1H), 8.25 - 8.24 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.27 - 7.55 (m, 2H), 7.39 - 7.39 (m, 1H), 7.01 - 7.00(m, 1H), 6.56 - 6.55 (m, 1H), 4.84 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.62 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.10 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.95 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.72 - 3.70 (m, 2H), 2.61 - 2.55 (m, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.14 (s, 3H)
379	537.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.27 - 12.17 (m, 1H), 8.61 - 8.58(m , 1H), 7.78 - 7.77 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.52 - 7.47 (m, 1H), 7.33 - 7.32(m, 1H), 7.25 - 7.23 (m, 1H), 6.7 - 6.69(m, 1H), 4.07 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.88 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 3.67 - 3.65 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.55 - 2.47 (m, 2H), 1.09 (s, 3H), 1.08 (s, 3H)
381	542.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.51 (s, 1H), 8.47 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.95 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.61 - 7.60 (m, 1H), 7.12 (d, *J*=4.8 Hz, 1H), 6.96 - 6.95 (m, 1H), 6.50 - 6.49(m, 1H), 4.92 - 4.87 (m, 1H), 4.62 (d, *J*=12.4 Hz, 2H), 3.71 - 3.68 (m, 2H), 3.57 - 3.55 (m, 2H), 3.30 (s, 4H), 2.57 - 2.53 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.17 (d, *J*=6.0 Hz, 6H)
454	555.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.45 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.68 - 7.67 (m, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 1H), 7.26 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.01 - 7.00 (m, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.59 - 6.58 (m, 1H), 4.95 - 4.87 (m, 1H), 4.85 - 4.83 (m, 2H), 4.62 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.25 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 3.75 - 3.67 (m, 2H), 3.67 - 3.59 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.41 - 2.38 (m, 2H), 1.79 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.17 (s, 3H)

【表１６－２】

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
539	525.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 12.29 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.66 - 7.58 (m, 2H), 7.26 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.00 - 6.99 (m, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.58 - 6.57(m, 1H), 4.84 - 4.82(m, 2H), 4.69 - 4.57 (m, 3H), 4.25 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 3.69 - 3.56 (m, 2H), 2.41 - 2.38(m, 2H), 1.79 (s, 3H), 1.41 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.18 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H)
560	520.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 12.31 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.69 - 7.58 (m, 2H), 7.26 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.09 - 7.02 (m, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.58 - 6.57 (m, 1H), 4.63 - 4.61 (m, 1H), 4.25 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 3.68 - 3.57 (m, 2H), 2.44 - 2.38 (m, 2H), 1.87 - 1.71 (m, 4H), 1.41 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.18 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H)
577	550.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 12.43 (s, 1H), 8.13 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.71 - 7.70 (m, 1H), 7.64 - 7.60 (m, 1H), 7.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.06 - 7.05 (m, 1H), 6.79 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.58 - 6.57 (m, 1H), 4.92 - 4.87 (m, 1H), 4.25 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.75 - 3.57 (m, 4H), 3.31 (s, 3H), 2.44 - 2.38 (m, 2H), 1.85 - 1.79 (m, 2H), 1.78 - 1.71 (m, 2H), 1.19 (s, 3H), 1.17 (s, 3H)
587	552.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 12.62 - 12.36 (m, 1H), 8.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.87 - 7.73 (m, 2H), 7.63 - 7.61 (m, 1H), 7.27 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.18 - 7.11 (m, 1H), 6.80 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.65 - 6.64 (m, 1H), 4.96 - 4.92 (m, 1H), 4.26 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.77 - 3.59 (m, 4H), 3.32 (s, 3H), 2.52 - 2.42 (m, 2H), 1.96 (s, 6H), 1.19 (d, J = 6.4 Hz, 6H)
600	536.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 12.32 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.80 - 7.79 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.61 - 7.59 (m, 1H), 7.25 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.20 - 7.19 (m, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.71 - 6.71 (m, 1H), 5.23 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 5.04 - 5.01 (m, 2H), 4.63 - 4.62 (m, 1H), 4.25 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 3.63 - 3.57 (m, 2H), 2.42 - 2.37 (m, 2H), 1.41 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.17 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H)
605	526.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 12.63 - 12.31 (m, 1H), 8.28 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.63 - 7.62(m,1H), 7.26 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.07 - 5.06 (m, 2H), 4.72 - 4.70 (m, 1H), 4.65 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 4.26 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 3.69 - 3.59 (m, 2H), 2.45 - 2.39 (m, 2H), 1.88 (s, 3H), 1.48 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.19 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H)
666	577.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 12.46 - 12.27 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.07 - 8.06 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.63 - 7.62 (m, 1H), 7.32 - 7.23 (m, 2H), 6.85 - 6.74 (m, 2H), 4.80 - 4.79 (m, 1H), 4.26 - 4.25 (m, 2H), 3.95 - 3.83 (m, 1H), 3.64 - 3.63 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 2.42 - 2.41 (m, 2H), 1.22 - 1.14 (m, 9H)

【表１６－３】

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
691	569.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.52 - 12.47 (m, 1H), 8.50 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.61 - 7.56 (m, 1H), 7.30 - 7.28 (m, 1H), 7.21 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.33 - 6.03 (m, 1H), 4.95 - 4.90 (m, 1H), 3.73 - 3.68 (m, 3H), 3.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.56 (s, 4H), 3.49 - 3.44 (m, 3H), 2.91 - 2.81 (m, 1H), 2.18 - 2.13 (m, 1H), 2.05 - 1.99 (m, 1H)
699	569.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.50 - 12.46 (m, 1H), 8.50 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.99 - 7.97 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.61 - 7.56 (m, 1H), 7.30 - 7.26 (m, 1H), 7.21 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.80 - 6.78 (m, 1H), 6.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.33 - 6.03 (m, 1H), 4.95 - 4.91 (m, 1H), 3.73 - 3.68 (m, 3H), 3.67 - 3.63 (m, 2H), 3.56 (s, 4H), 3.49 - 3.44 (m, 3H), 2.89 - 2.83 (m, 1H), 2.20 - 2.11 (m, 1H), 2.05 - 1.97 (m, 1H)
730	564.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.44 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.74 - 7.72 (m, 1H), 7.65 - 7.60 (m, 1H), 7.26 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.08 - 7.05 (m, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.66 - 6.64 (m, 1H), 4.95 - 4.89 (m, 1H), 4.25 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 3.74 - 3.68 (m, 2H), 3.66 - 3.60 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.90 - 2.85 (m, 2H), 2.85 - 2.76 (m, 2H), 2.44 - 2.38 (m, 2H), 2.19 - 2.12 (m, 1H), 2.06 - 1.99 (m, 1H), 1.18 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H)
742	545.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.17 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.91- 7.90 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.58 - 7.57 (m, 1H),7.34 - 7.30 (m, 1H), 7.25 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.80 - 6.75 (m, 2H), 4.25 - 4.24 (m, 2H), 3.64 - 3.62 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.43 - 2.40 (m, 2H), 1.56 - 1.51 (m, 2H), 1.18 (d, *J* = 6.0 Hz, 8H)
747	533.2	^{1}HNMR (400 MHz,メタノール-d_4) δ 7.75 - 7.65 (m, 2H), 7.63 - 7.58 (m, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.77 - 6.70 (m, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.28 - 4.24 (m, 2H), 3.78 - 3.72 (m, 2H), 3.45 - 3.35 (m, 6H), 2.53 - 2.47 (m, 2H), 1.28 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H)
772	575.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 8.50 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.98-7.97 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 1H),7.29-7.28 (m, 1H), 7.22 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.86 - 6.76 (m, 2H), 4.94-4.91 (m, 1H), 4.74-4.71 (m, 1H), 4.56 (br d, *J* = 12.6 Hz,1H), 3.91-3.90 (m, 2H), 3.76 - 3.65 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.32 - 3.29 (m, 4H), 3.24-3.21 (m, 1H), 2.86 - 2.73 (m, 1H), 2.68 - 2.63 (m, 1H), 1.97 - 1.88 (m, 1H), 1.84 - 1.65 (m, 2H), 1.41 - 1.29 (m, 1H)
773	575.2	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.48 (s, 1H), 8.50 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.98-7.97 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.62-7.60 (m, 1H),7.30-7.29 (m, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.86 - 6.77 (m, 2H), 4.92 (br d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.73-4.70 (m, 1H), 4.56 (br d, *J* =13.2 Hz, 1H), 3.91-3.90 (m, 2H), 3.72-3.69 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.33 - 3.29 (m, 4H), 3.23-3.20 (m, 1H), 2.86 - 2.75 (m, 1H), 2.69 - 2.60 (m, 1H), 1.97 - 1.88 (m, 1H), 1.85 - 1.64 (m, 2H), 1.42 - 1.29 (m, 1H)

【表１６－４】

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
774	575.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.86 - 12.11 (m, 1H), 8.51 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.98-7.97 (m, 1H), 7.74 (s, 1H),7.60-7.58(m, 1H), 7.33 - 7.17 (m, 2H), 6.88 - 6.76 (m, 2H), 4.94-4.91 (m, 1H), 4.77-4.74 (m, 1H), 4.58 (br d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.88 -3.79 (m, 2H), 3.72-3.71 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.18-3.16 (m, 1H), 2.83 - 2.73 (m, 1H), 2.70 - 2.60 (m, 1H), 2.11 -1.95 (m, 2H), 1.69 - 1.56 (m, 1H), 1.54 - 1.35 (m, 2H)
775	575.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.79 - 12.23 (m, 1H), 8.51 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.98-7.97 (m, 1H), 7.74 (s, 1H),7.61-7.59(m, 1H), 7.29-7.28 (m, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.79-6.78 (m, 1H), 4.92 (br d, *J* = 6.4 Hz, 1H),4.76-4.73 (m, 1H), 4.59 (br d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.87 - 3.79 (m, 2H), 3.73-3.71 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.22 - 3.15(m, 1H), 2.83 - 2.73 (m, 1H), 2.69 - 2.61 (m, 1H), 2.10 - 1.98 (m, 2H), 1.69 - 1.57 (m, 1H), 1.52 - 1.38 (m, 2H)
783	542.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.55 (s, 1H), 7.98 - 7.93 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.64 - 7.60 (m, 1H), 7.26 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.97 - 4.92 (m, 1H), 4.25 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 3.88 - 3.81 (m, 1H), 3.78 - 3.71 (m, 1H), 3.65 - 3.60 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.44 - 2.38 (m, 2H), 1.58 (s, 9H), 1.19 (s, 3H), 1.17 (s, 3H)
789	542.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.55 - 12.47 (m, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.91 (s, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.64 - 7.60 (m, 1H), 7.25 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.93 - 4.89 (m, 1H), 4.25 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 3.81 - 3.79 (m, 1H), 3.72 - 3.68 (m, 1H), 3.66 - 3.60 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.44 - 2.38 (m, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.19 (s, 3H), 1.17 (s, 3H)
795	521.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.43 - 12.37 (m, 1H), 8.46 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.63 - 7.59 (m, 1H), 7.25 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.80 - 6.75 (m, 2H), 4.70 - 4.66 (m, 1H), 4.25 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.66 - 3.58 (m, 2H), 2.44 - 2.38 (m, 2H), 1.98 - 1.95 (m, 2H), 1.91 - 1.88 (m, 2H), 1.46 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 1.18 (d, J = 6.0 Hz, 6H)
797	526.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.55 - 12.09 (m, 1H), 8.11 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.63 - 7.61 (m, 1H), 7.25 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.88 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.75 - 4.60 (m, 3H), 4.25 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 3.65 - 3.60 (m, 2H), 2.43 - 2.40 (m, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.45 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.18 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H)

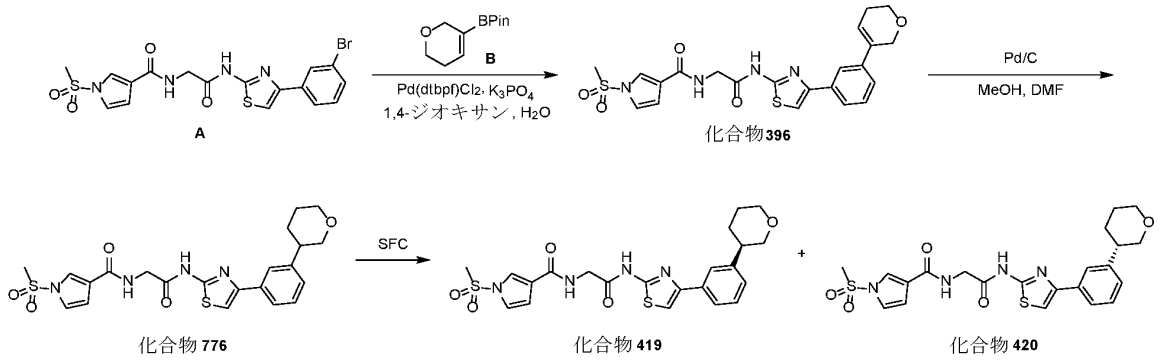
【表１６－５】

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
799	556.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.04 - 7.98 (m, 3H), 7.80 (s, 1H), 7.63 - 7.62 (m, 1H), 7.26 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.90 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 4.64 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.26 - 4.25 (m, 2H), 3.87 - 3.81 (m, 1H), 3.72 - 3.71 (m, 1H), 3.68 - 3.58 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.42 - 2.41 (m, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.19 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H)
800	556.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.12 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.63 - 7.62 (m, 1H), 7.26 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.84 - 6.74 (m, 2H), 5.06 - 5.05 (m, 2H), 5.00 - 4.92 (m, 1H), 4.66 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.26 - 4.24 (m, 2H), 3.88 - 3.81 (m, 1H), 3.78 - 3.73 (m, 1H), 3.68 - 3.58 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.44 - 2.40 (m, 2H), 1.89 (s, 3H), 1.19 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H)
807	551.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.91 - 12.25 (m, 1H), 8.26 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.65 - 7.61 (m, 1H), 7.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.83 - 6.75 (m, 2H), 4.99 - 4.90 (m, 1H), 4.26 (br d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.87 - 3.72 (m, 2H), 3.68 - 3.57 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.45 - 2.42 (m, 2H), 2.05 - 1.80 (m, 4H), 1.19 (d, J = 6.4 Hz, 6H)
808	553.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.96 - 12.29 (m, 1H), 8.25 - 8.11 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.63 - 7.61 (m, 1H), 7.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.93 - 6.75 (m, 2H), 5.06 - 4.92 (m, 1H), 4.26 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.89 - 3.73 (m, 2H), 3.69 - 3.58 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.53 - 2.05 (m, 2H), 2.05 (s, 6H), 1.19 (d, J = 6.4 Hz, 6H)
809	551.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.68 - 12.40 (m, 1H), 8.16 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.65 - 7.61 (m, 1H), 7.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.94 - 4.89 (m, 1H), 4.26 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.86 - 3.81 (m, 1H), 3.83 - 3.64 (m, 1H), 3.64 - 3.63 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.52 - 2.42 (m, 2H), 1.89 - 1.84 (m, 4H), 1.19 (d, J = 6.0 Hz, 6H)
810	553.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.92 - 12.15 (m, 1H), 8.14 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 8.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.65 - 7.61 (m, 1H), 7.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.98 - 4.88 (m, 1H), 4.26 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.88 - 3.81 (m, 1H), 3.75 - 3.71 (m, 1H), 3.68 - 3.59 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.45 - 2.39 (m, 2H), 2.03 (s, 6H), 1.19 (d, J = 6.0 Hz, 6H)

【０７２９】

実施例１７８．Ｎ－［２－［［４－［３－（３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－５－イル）フェニル］チアゾール－２－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－１－メチルスルホニル－ピロール－３－カルボキサミド（化合物３９６）、１－メチルスルホニル－Ｎ－［２－オキソ－２－［［４－［３－［（３Ｒ）－テトラヒドロピラン－３－イル］フェニル］チアゾール－２－イル］アミノ］エチル］ピロール－３－カルボキサミド（化合物４２０）及び１－メチルスルホニル－Ｎ－［２－オキソ－２－［［４－［３－［（３Ｓ）－テトラヒドロピラン－３－イル］フェニル］チアゾール－２－イル］アミノ］エチル］ピロール－３－カルボキサミド（化合物４１９）の調製。

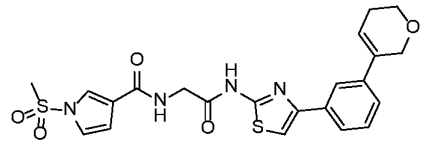
【化７３４】



A　化合物396　化合物776　化合物419　化合物420

ステップ１：Ｎ－［２－［［４－［３－（３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－５－イル）フェニル］チアゾール－２－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－１－メチルスルホニル－ピロール－３－カルボキサミド（化合物３９６）の調製

【化７３５】



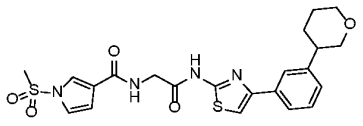
化合物396

１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）及びH_2O（１ｍＬ）中のＮ－［２－［［４－（３－ブロモフェニル）チアゾール－２－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－１－メチルスルホニル－ピロール－３－カルボキサミド（０．５００ｇ、１．０３ｍｍｏｌ）、２－（３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－５－イル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（０．２１７ｇ、１．０３ｍｍｏｌ）、K_3PO_4（０．６５９ｇ、３．１０ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｔｂｐｆ）Cl_2（０．０６７ｇ、０．１０３ｍｏｌ）の混合物を脱気し、N_2でパージした（３回）。得られた混合物を７０℃で撹拌した。１２時間後、混合反応物を室温に冷却し、水（２０ｍＬ）を固体が溶液から沈殿するまで徐々に添加した。固体を濾過し、水で洗浄した。固体を逆相ＨＰＬＣによって精製した。次いで溶液を酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出し、組み合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して化合物３９６（０．２５０ｇ、０．４７８ｍｍｏｌ、４６．２％の収率、９３．０％の純度）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：$[M+H]^+$＝４８７．２；^1H ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．４０（ｓ，１Ｈ），８．６９ － ８．６７（ｍ，１Ｈ），７．８９（ｓ，１Ｈ），７．８６ － ７．８４（ｍ，１Ｈ），７．８１（ｄ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｓ，１Ｈ），７．４３ － ７．３８（ｍ，１Ｈ），７．３５ － ７．３１（ｍ，２Ｈ），６．７９ － ６．７７（ｍ，１Ｈ），６．３６ － ６．３５（ｍ，１Ｈ），４．４８（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，２Ｈ），４．１４（ｄ，Ｊ＝５．６ Ｈｚ，２Ｈ），３．７７ － ３．７５（ｍ，２Ｈ），３．５８（ｓ，３Ｈ），２．３１ － ２．２７（ｍ，２Ｈ）。

【０７３０】

ステップ２：１－メチルスルホニル－Ｎ－［２－オキソ－２－［［４－（３－テトラヒドロピラン－３－イルフェニル）チアゾール－２－イル］アミノ］エチル］ピロール－３－カルボキサミド（化合物７７６）の調製

【化７３６】



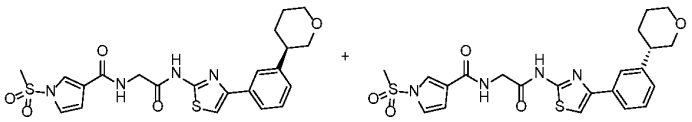
化合物776

ＭｅＯＨ（３ｍＬ）及びＤＭＦ（３ｍＬ）中のＮ－［２－［［４－［３－（３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－５－イル）フェニル］チアゾール－２－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－１－メチルスルホニル－ピロール－３－カルボキサミド（０．１７０ｇ、０．３４９ｍｍｏｌ）の溶液に１０％Ｐｄ／Ｃ（０．０２０ｇ、０．３４９ｍｍｏｌ）をN_2（ｇ）下で添加した。懸濁液を真空下での脱気及びH_2でのパージの３サイクルに供した。混合物をH_2（１５ｐｓｉ）下、４０℃で撹拌した。１２時間後、反応混合物を濾過し、減圧下で部分的に濃縮してＭｅＯＨを除去した。粗生成物を分取逆相ＨＰＬＣによって精製し、減圧下で濃縮してアセトニトリルを除去し、凍結乾燥させて化合物７７６（０．０３６ｇ、０．０７３ｍｍｏｌ、２０．８８％の収率、９９％の純度）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：$[M+H]^+$ ＝ ４８９．１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １２．３９（ｓ，１Ｈ），８．６８ － ８．６６（ｍ，１Ｈ），７．８６ － ７．８４（ｍ，１Ｈ），７．８０（ｓ，１Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ ＝ ７．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．６４（ｓ，１Ｈ），７．３８ － ７．３６（ｍ，１Ｈ），７．３３－７．３１（ｍ，１Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ ＝ ７．６ Ｈｚ，１Ｈ），６．７８（ｍ，１Ｈ），４．１４（ｄ，Ｊ ＝ ５．６ Ｈｚ，２Ｈ），３．９２ － ３．８５（ｍ，２Ｈ），３．５８（ｓ，３Ｈ），３．４０（ｓ，２Ｈ），２．８４ － ２．８２（ｍ，１Ｈ），２．００ － １．９６（ｍ，１Ｈ），１．８１ － １．７６（ｍ，１Ｈ），１．７０ － １．６８（ｍ，２Ｈ）。

【０７３１】

ステップ３：１－メチルスルホニル－Ｎ－［２－オキソ－２－［［４－［３－［（３Ｒ）－テトラヒドロピラン－３－イル］フェニル］チアゾール－２－イル］アミノ］エチル］ピロール－３－カルボキサミド（化合物４２０）及び１－メチルスルホニル－Ｎ－［２－オキソ－２－［［４－［３－［（３Ｓ）－テトラヒドロピラン－３－イル］フェニル］チアゾール－２－イル］アミノ］エチル］ピロール－３－カルボキサミド（化合物４１９）の調製

【化７３７】



化合物420　　化合物419

１－メチルスルホニル－Ｎ－［２－オキソ－２－［［４－（３－テトラヒドロピラン－３－イルフェニル）チアゾール－２－イル］アミノ］エチル］ピロール－３－カルボキサミド（０．０８６ｇ、０．１７６ｍｍｏｌ）をＳＦＣ分離（移動相：［０．１％NH_4OH ＭｅＯＨ］；Ｂ％：７０％～７０％）によって精製し、続いて逆相分取ＨＰＬＣによって再精製して化合物４２０（０．０２６ｇ、０．０５４ｍｍｏｌ、３３．５３％の収率、１００％の純度）を白色の固体として得、化合物４１９（０．０２９ｇ、０．０５９ｍｍｏｌ、３６．７３％の収率、１００％の純度）を白色の固体として得た。

【０７３２】

化合物４２０：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：$[M+H]^+$ ＝ ４８９．２；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．３９（ｓ，１Ｈ），８．

６８　－　８．６６　（ｍ，　１Ｈ），　７．８６　－　７．８４　（ｍ，　１Ｈ），　７．８１　（ｓ，　１Ｈ），　７．７５　（ｄ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６４　（ｓ，　１Ｈ），　７．３９　－　７．３４　（ｍ，　１Ｈ），　７．３３　－　７．３１　（ｍ，　１Ｈ），　７．２３　（ｄ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．７９　－　６．７７　（ｍ，　１Ｈ），　４．１４　（ｄ，　Ｊ　＝　６．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．９１　－　３．８５　（ｍ，　２Ｈ），　３．５８　（ｓ，　３Ｈ），　３．４０　－　３．３６　（ｍ，　２Ｈ），　２．８４　－　２．８２　（ｍ，　１Ｈ），　１．９８　（ｄ，　Ｊ　＝　１３．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　１．８１　－　１．７３　（ｍ，　１Ｈ），　１．７１　－　１．６５　（ｍ，　２Ｈ）；ｅｅ％　＝　１００％。

【０７３３】

化合物４１９：ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　＝　４８９．２；^{1}ＨＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１２．３８　－　１２．３５　（ｍ，　１Ｈ），　８．６８　－　８．６６　（ｍ，　１Ｈ），　７．８６　－　７．８４　（ｍ，　１Ｈ），　７．８１　（ｓ，　１Ｈ），　７．７５　（ｄ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６４　（ｓ，　１Ｈ），　７．３８　－　７．３６　（ｍ，　１Ｈ），　７．３３　－　７．３１　（ｍ，　１Ｈ），　７．２３　（ｄ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．７９　－　６．７７　（ｍ，　１Ｈ），　４．１４　（ｄ，　Ｊ　＝　５．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．９２　－　３．８５　（ｍ，　２Ｈ），　３．５８　（ｓ，　３Ｈ），　３．４４　－　３．３６　（ｍ，　２Ｈ），　２．８４　－　２．８２　（ｍ，　１Ｈ），　２．００　－　１．９６　（ｍ，　１Ｈ），　１．８１　－　１．７３　（ｍ，　１Ｈ），　１．７１　－　１．６８　（ｍ，　２Ｈ）；ｅｅ％　＝　１００％。

【０７３４】

実施例１７９．本発明の化合物の調製

実施例１７８に記載の一般的合成プロトコルを利用し、適切な共通の中間体（Ｎ－（２－（（４－（３－ブロモフェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド）、及び適切なボロン酸エステルから開始して以下の表１４における以下の化合物を合成した。

【表１７－１】

表１４

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
388	545.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.41 (s, 1H), 8.70 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.89 - 7.80 (m, 2H), 7.74 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.37 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.34 - 7.30 (m, 1H), 7.25 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.79 - 6.77 (m, 1H), 4.14 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.22 - 3.10 (m, 1H), 1.74 - 1.70 (m, 2H), 1.44 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.32 (s, 6H), 1.17 (s, 6H)
390	517.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.09 (s, 1H), 8.73 - 8.58 (m, 1H), 7.85 - 7.43 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.75 - 7.69 (m, 1H),7.63 (s, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 2H), 7.22 - 7.16 (m, 1H), 6.79 - 6.75 (m, 1H), 4.19 - 4.08 (m, 2H), 3.57 (s, 5H), 2.93 - 2.78 (m, 1H),1.83 - 1.68 (m, 2H), 1.34 - 1.21 (m, 2H), 1.15 (s, 6H)
391	515.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 - 8.61 (m, 1H), 7.99 - 7.93 (m, 1H), 7.87 - 7.83 (m, 1H), 7.81 - 7.76 (m, 1H), 7.70 - 7.66 (m, 1H), 7.38 (s, 2H), 7.33 - 7.29 (m, 1H), 6.80 - 6.74 (m, 1H), 6.24 - 6.16 (m, 1H), 4.42 - 4.29 (m, 1H), 4.20 - 4.10 (m,2H), 3.81 - 3.68 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.45 - 2.39 (m, 1H), 2.29 - 2.17 (m, 1H), 1.27 - 1.23 (m, 6H)
392	489.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.43 (s, 1H), 8.70-8.69 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.86-7.85 (m, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.38-7.37 (m, 1H), 7.33-7.32 (m, 1H), 7.26 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.79-6.78 (m, 1H), 4.38-4.34 (m, 1H), 4.14 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.05 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.59-3.55 (m, 4H), 1.90-1.78 (m, 2H), 1.75-1.62 (m, 1H), 1.61-1.52 (m, 2H), 1.51-1.46 (m, 1H)
393	489.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.41 (s, 1H), 8.68-8.67 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.86-7.85 (m, 1H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (s,1H), 7.38-7.37 (m, 1H), 7.33-7.32 (m, 1H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.79-6.78 (m, 1H), 4.38-4.34 (m, 1H), 4.14 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.08-4.03 (m, 1H), 3.58 (s, 4H), 1.90-1.82 (m, 2H), 1.69-1.62 (m, 1H), 1.60-1.54 (m, 2H), 1.50-1.46 (m, 1H)
399	489.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.85 - 11.98 (m, 1H), 8.77 - 8.60 (m, 1H), 7.91 - 7.77 (m, 2H), 7.77 - 7.68 (m, 1H), 7.62(s, 1H), 7.42 - 7.27 (m, 2H), 7.26 - 7.15 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.23 - 4.06 (m, 2H), 4.03 - 3.86 (m, 2H), 3.57 (s, 3H),3.51 - 3.44 (m, 2H), 2.89 - 2.70 (m, 1H), 1.82 - 1.60 (m, 4H)

【表１７－２】

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
400	487.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.41 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.71 - 7.67 (m, 1H),7.46 - 7.38 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 6.77 (m, 1H), 6.31 (br s, 1H), 4.25 (m, 2H), 4.14 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.52 -2.52 (m, 2H)
411	543.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.40 (s, 1H), 8.67 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.85 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.82 - 7.78 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.49 - 7.37 (m, 2H), 7.33 - 7.31 (m, 1H), 6.79 - 6.77 (m, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.15 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.58 (s, 3H), 2.36 (s, 2H), 1.29 (s, 6H), 1.25 (s, 6H)

【０７３５】

実施例１８０．本発明の化合物の調製

実施例１７８に記載の一般的合成プロトコルを利用し、（Ｓ）－Ｎ－（１－（（４－（３－ブロモフェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－３－メトキシ－１－オキソプロパン－２－イル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド、及び適切なボロン酸エステルから開始して以下の表１５における以下の化合物を合成した。

【表１８】

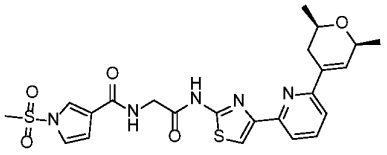
表１５

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
353	589.4	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.99 (br s, 1H), 7.79 - 7.71 (m, 2H), 7.67 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.21 - 7.19 (m, 1H), 7.21 - 7.18 (m, 1H), 6.84 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 1.6, 3.2 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.20 - 3.10 (m, 1H), 1.80 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 1.57 - 1.53 (m, 1H), 1.44 - 1.37 (m, 6H), 1.35 (s, 1H), 1.28 (s, 6H)
354	587.3	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.48 - 9.55 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.72 - 7.68 (m, 1H),7.43 - 7.34 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.19 (m, 1H), 6.84 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.72 (m, 1H), 6.11 (s,1H), 4.99 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.40(s, 2H), 1.34 (d, J = 9.2 Hz, 12H)

【０７３６】

実施例１８１．Ｎ－（２－（（４－（６－（（ｃｉｓ）－２，６－ジメチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ピリジン－２－イル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物３５０）の調製

【化７３８】



(±)
化合物350

実施例１６１に記載の一般的合成プロトコルを利用し、Ｎ－（２－（（４－（６－ブロモピリジン－２－イル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド、及び適切なボロン酸エステルから以下の表１６における以下の化合物を合成した。

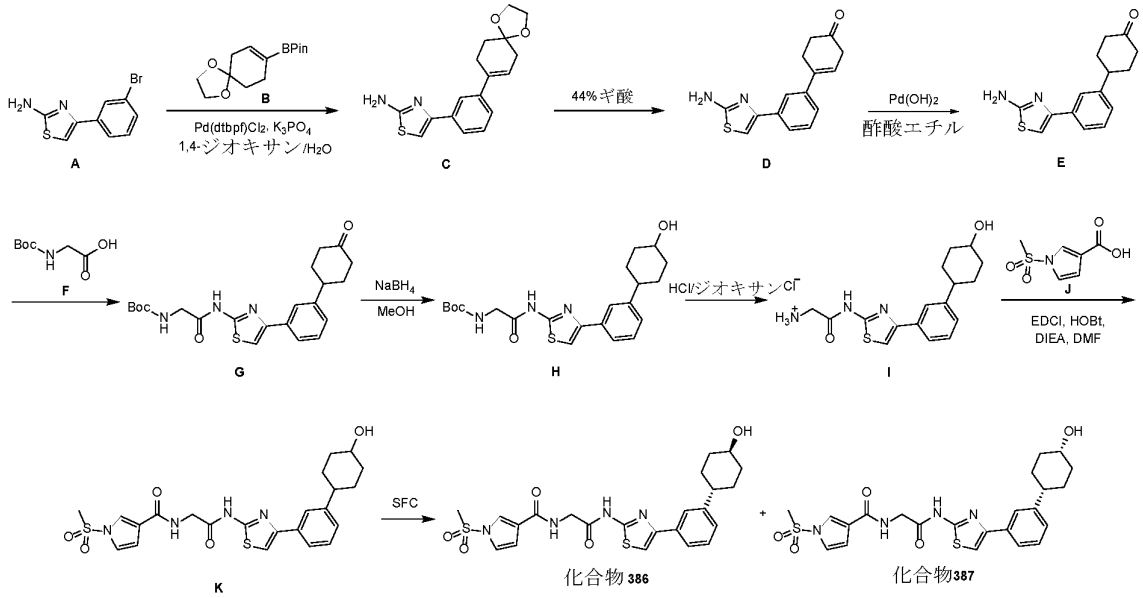
【０７３７】

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５１６．１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １２．１４（ｓ，１Ｈ），８．６９ － ８．６８（ｍ，１Ｈ），７．８８ － ７．８３（ｍ，３Ｈ），７．８２ － ７．７８（ｍ，１Ｈ），７．５１ － ７．４６（ｍ，１Ｈ），７．３４ － ７．２９（ｍ，１Ｈ），６．７９ － ６．７６（ｍ，１Ｈ），６．７６ － ６．７４（ｍ，１Ｈ），４．４６ － ４．３５（ｍ，１Ｈ），４．１４（ｄ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，２Ｈ），３．７７ － ３．７１（ｍ，１Ｈ），３．５８ － ３．５５（ｍ，３Ｈ），２．６９ － ２．６６（ｍ，１Ｈ），２．２６ － ２．１４（ｍ，１Ｈ），１．３４ － １．２１（ｍ，６Ｈ）。

【０７３８】

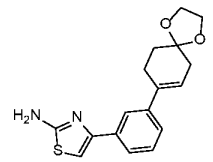
実施例１８２．Ｎ－（２－（（４－（３－（（ｔｒａｎｓ）－４－ヒドロキシシクロヘキシル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物３８６）及びＮ－（２－（（４－（３－（（ｃｉｓ）－４－ヒドロキシシクロヘキシル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物３８７）の調製

【化７３９】



ステップ１：４－［３－（１，４－ジオキサスピロ［４．５］デス－７－エン－８－イル）フェニル］チアゾール－２－アミン（中間体Ｃ）の調製

【化７４０】



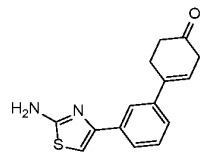
C

１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）及びH_2O（２ｍＬ）中の４－（３－ブロモフェニル）チアゾール－２－アミン（０．８００ｇ、３．１４ｍｍｏｌ）、２－（１，４－ジオキサスピロ［４．５］デス－７－エン－８－イル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（１．２５ｇ、４．７０ｍｍｏｌ）、K_3PO_4（２．００ｇ、９．４１ｍｍｏｌ）の溶液に$Pd(dtbpf)Cl_2$（０．２０４ｇ、０．３１４ｍｍｏｌ）を添加した。その後、混合物を７０℃で撹拌した。１時間後、反応混合物を周囲温度に冷却し、水（２０ｍＬ）に注いだ。得られた二相溶液を酢酸エチル（２０ｍＬ×２）で抽出し、組み合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１０：１から３：１）によって精製して中間体Ｃ（０．９５０ｇ、２．９５ｍｍｏｌ、９４．１％の収率、９７．７％の純度）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝ ３１５．１。

【０７３９】

ステップ２：４－［３－（２－アミノチアゾール－４－イル）フェニル］シクロヘキス－３－エン－１－オン（中間体Ｄ）の調製

【化７４１】



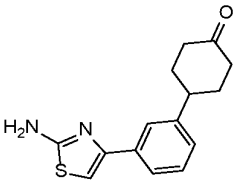
D

ギ酸（１０ｍＬ）中の中間体Ｃ（０．９０５ｇ、３．０２ｍｍｏｌ）の溶液を６０℃で１時間撹拌した。反応混合物を周囲温度に冷却し、水（１０ｍＬ）に注いだ。水層を酢酸エチル（１０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。粗生成物を逆相ＨＰＬＣによって精製して中間体Ｄ（０．６００ｇ、２．２１ｍｍｏｌ、７３．２％の収率、９９．６％の純度）を凍結乾燥によって黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝ ２７１．１。

【０７４０】

ステップ３：４－［３－（２－アミノチアゾール－４－イル）フェニル］シクロヘキサノン（中間体Ｅ）の調製

【化７４２】



E

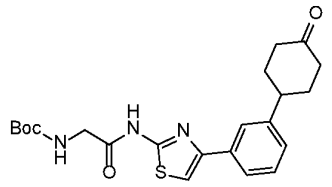
酢酸エチル（６ｍＬ）中の中間体Ｄ（０．６００ｇ、２．２２ｍｍｏｌ）の溶液に２０％$Pd(OH)_2$（０．２００ｇ）を添加した。混合物をH_2（５０ｐｓｉ）下、６０℃

で４日間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮して中間体Ｅ（０．５００ｇ、１．７２ｍｍｏｌ、７７．６７％の収率、９３．９％の純度）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２７３．１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ７．８０（ｓ，１Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３５－７．３４（ｍ，１Ｈ），７．２５（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ），３．１２（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），２．６４－２．６２（ｍ ２Ｈ），２．４０－２．３１（ｍ，２Ｈ），２．２４－２．１１（ｍ，２Ｈ），１．９６－１．９４（ｍ，２Ｈ）。

【０７４１】

ステップ４：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－オキソ－２－［［４－［３－（４－オキソシクロヘキシル）フェニル］チアゾール－２－イル］アミノ］エチル］カルバメート（中間体Ｇ）の調製

【化７４３】



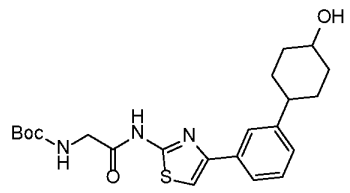
Ｇ

アセトニトリル（５ｍＬ）中の中間体Ｅ（０．４７０ｇ、１．７３ｍｍｏｌ）、Ｎ－Ｂｏｃ－グリシン（０．３６３ｇ、２．０７ｍｍｏｌ）、［クロロ（ジメチルアミノ）メチレン］－ジメチルアンモニウム；ヘキサフルオロホスフェート（０．７２６ｇ、２．５９ｍｍｏｌ）の溶液にＮ－メチルイミダゾール（０．４１３ｍＬ、５．１８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で１６時間撹拌し、その後、濾過し、濃縮した。粗生成物を逆相ＨＰＬＣによって精製して中間体Ｇ（０．４００ｇ、０．８８０ｍｍｏｌ、５１．０％の収率、９４．５％の純度）を抽出によって黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４３０．１．；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ １０．３４－９．５６（ｍ，１Ｈ），７．６４（ｓ，１Ｈ），７．５８－７．５６（ｍ，１Ｈ），７．３１－７．２９（ｍ，１Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０８（ｓ，１Ｈ），５．１１（ｓ，１Ｈ），３．９７（ｓ，２Ｈ），３．０７－２．９６（ｍ，１Ｈ），２．４９－２．４０（ｍ，４Ｈ），２．２６－２．１４（ｍ，２Ｈ），１．９９－１．９０（ｍ，２Ｈ），１．４２（ｓ，９Ｈ）。

【０７４２】

ステップ５：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－［［４－［３－（４－ヒドロキシシクロヘキシル）フェニル］チアゾール－２－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］カルバメート（中間体Ｈ）の調製

【化７４４】



Ｈ

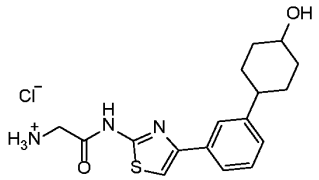
ＭｅＯＨ（５ｍＬ）中の中間体Ｇ（０．３９０ｇ、０．９０８ｍｍｏｌ）の溶液にＮａＢＨ$_{4}$（０．０５１ｇ、１．３６ｍｍｏｌ）を添加した。室温で１時間撹拌した後、反応混合物を水（１０ｍＬ）に注ぎ、酢酸エチル（１０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた

有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。粗生成物を逆相ＨＰＬＣによって精製して中間体Ｈ（０．３００、０．６８１ｍｍｏｌ、７５．０３％の収率、９８．０％の純度）を凍結乾燥後に白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４３２．２；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．２９（ｓ，１Ｈ），７．７７（ｓ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｓ，１Ｈ），７．３４－７．３０（ｍ，１Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝５．６ Ｈｚ，２Ｈ），４．６０（ｓ，１Ｈ），３．８６（ｄ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，２Ｈ），３．５０－３．４３（ｍ，１Ｈ），１．９４（ｄ，Ｊ＝９．６ Ｈｚ，２Ｈ），１．８１（ｄ，Ｊ＝１３．２ Ｈｚ，２Ｈ），１．５７－１．４８（ｍ，２Ｈ），１．４６－１．３５（ｍ，９Ｈ），１．３３－１．２８（ｍ，２Ｈ）。

【０７４３】

ステップ６：２－（（４－（３－（４－ヒドロキシシクロヘキシル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエタン－１－アミニウムクロリド（中間体Ｉ）の調製

【化７４５】



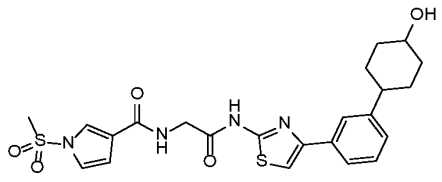
Ｉ

１，４－ジオキサン中の４ＭのＨＣｌの溶液（３ｍＬ）中の中間体Ｈ（０．３００ｇ、０．６９５ｍｍｏｌ）の溶液。室温で１時間撹拌した後、反応混合物を濃縮して中間体Ｉ（０．２５５ｇ）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３３２．１。

【０７４４】

ステップ７：Ｎ－［２－［［４－［３－（４－ヒドロキシシクロヘキシル）フェニル］チアゾール－２－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－１－メチルスルホニル－ピロール－３－カルボキサミド（中間体Ｋ）の調製

【化７４６】



Ｋ

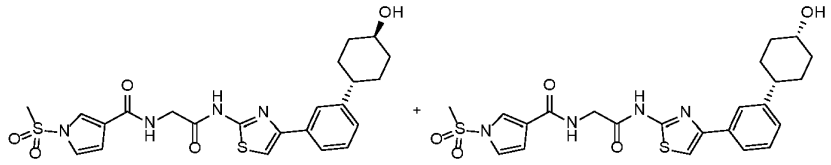
ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中の中間体Ｉ（０．２５０ｇ、０．６８０ｍｍｏｌ）、１－メチルスルホニルピロール－３－カルボン酸（０．１５４ｇ、０．８１５ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（０．２６１ｇ、１．３６ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（０．１８４ｇ、１．３６ｍｍｏｌ）の溶液にＤＩＥＡ（０．５９２ｍＬ、３．４０ｍｍｏｌ）を添加した。室温で１時間撹拌した後、反応混合物を濾過し、濾液を逆相ＨＰＬＣによって精製して中間体Ｋ（０．１５０ｇ、０．２７６ｍｍｏｌ、４０．５８％の収率、９２．４％の純度）を凍結乾燥後に白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５０３．０。

【０７４５】

ステップ８：Ｎ－（２－（（４－（３－（（ｔｒａｎｓ）－４－ヒドロキシシクロヘキシル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（メチル

スルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物３８６）及びＮ－（２－（（４－（３－（（ｃｉｓ）－４－ヒドロキシシクロヘキシル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物３８７）の調製

【化７４７】



化合物386　　化合物387

中間体Ｋ（１５０ｍｇ、２９８．４４ｕｍｏｌ）を分取ＨＰＬＣ（ＦＡ）によって精製して化合物３８６（７８．３１ｍｇ、１５５．８１ｕｍｏｌ、５２．２１％の収率、１００％の純度）を凍結乾燥によって白色の固体として得、化合物３８７（６．５２ｍｇ、１２．５１ｕｍｏｌ、４．１９％の収率、９６．４％の純度）を凍結乾燥によって白色の固体として得た。

【０７４６】

化合物３８６：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$＝５０３．３；^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_{6}$）δ１２．４１（ｓ，１Ｈ），８．７１－８．７０（ｍ，１Ｈ），７．８６－７．８４（ｍ，１Ｈ），７．７８（ｓ，１Ｈ），７．７３－７．６７（ｍ，１Ｈ），７．６２（ｓ，１Ｈ），７．３８－７．２９（ｍ，２Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．７９－６．７７（ｍ，１Ｈ），４．８８－４．３６（ｍ，１Ｈ），４．１５（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．５８（ｓ，３Ｈ），３．５１－３．４６（ｍ，１Ｈ），２．５０－２．４５（ｍ，１Ｈ），２．０２－１．８９（ｍ，２Ｈ），１．８７－１．７２（ｍ，２Ｈ），１．５４－１．５２（ｍ，２Ｈ），１．３９－１．２５（ｍ，２Ｈ）。

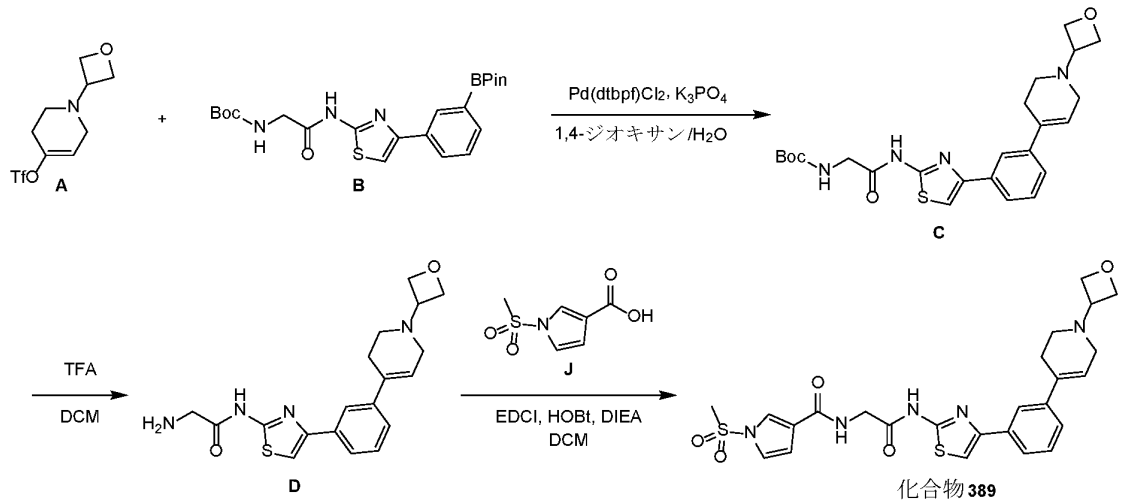
【０７４７】

化合物３８７：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$＝５０３．３；^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_{6}$）δ１２．４８（ｓ，１Ｈ），８．７０－８．６９（ｍ，１Ｈ），７．８６－７．８５（ｍ，２Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｓ，１Ｈ），７．３９－７．２９（ｍ，２Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．７８－６．７６（ｍ，１Ｈ），４．４３（ｓ，１Ｈ），４．１４（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．９３（ｓ，１Ｈ），３．５８（ｓ，３Ｈ），２．５５（ｓ，１Ｈ），１．９８－１．７１（ｍ，４Ｈ），１．６３－１．４５（ｍ，４Ｈ）。

【０７４８】

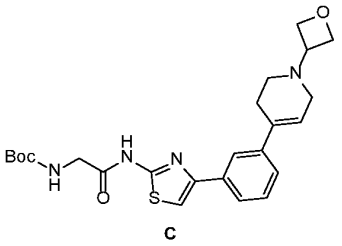
実施例１８３．４－（１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－イル）－Ｎ－（４－（３－（１－（オキセタン－３－イル）－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）－４－オキソブタンアミド（化合物３８９）の調製

【化７４８】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（２－（（４－（３－（１－（オキセタン－３－イル）－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）カルバメート（中間体Ｃ）の調製

【化７４９】

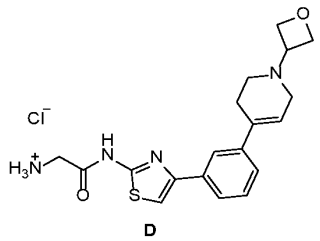


１，４－ジオキサン（８ｍＬ）及びH_2O（２ｍＬ）の混合物中の１－（オキセタン－３－イル）－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イルトリフルオロメタンスルホネート（０．５２０ｇ、１．８１ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－オキソ－２－［［４－［３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］チアゾール－２－イル］アミノ］エチル］カルバメート（０．９９８ｇ、２．１７ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｔｂｐｆ）Cl_2（０．１１８ｇ、０．１８１ｍｍｏｌ）、及びK_3PO_4（１．１５ｇ、５．４３ｍｍｏｌ）の混合物を脱気し、N_2でパージした（３回）。その後、混合物をN_2雰囲気の一定ストリーム下、８０℃で撹拌した。２時間後、混合物を室温に冷却し、続いて水（１００ｍＬ）を添加した。混合物を酢酸エチル（１００ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮して固体を得た。粗生成物をＭＴＢＥ（２０ｍＬ）で粉砕し、１０分間撹拌し、濾過した。固体を収集して中間体Ｃ（０．７００ｇ、１．４６ｍｍｏｌ、８０．５％の収率、９８．０％の純度）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝ ４７１．２。

【０７４９】

ステップ２：２－（（４－（３－（１－（オキセタン－３－イル）－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエタン－１－アミニウムクロリド（中間体Ｄ）の調製

【化７５０】



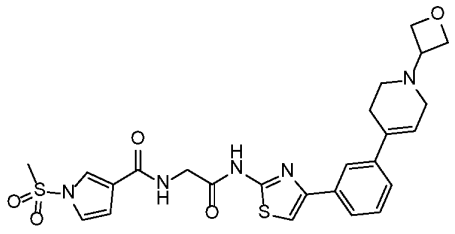
D

ジクロロメタン（２ｍＬ）中の中間体Ｃ（０．０８０ｇ、０．１７０ｍｍｏｌ）の冷却（０℃）溶液にＴＦＡ（０．２ｍＬ）を添加した。２時間撹拌した後、$NaHCO_3$飽和水溶液（４０ｍＬ）を添加し、反応混合物をジクロロメタン（４０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して中間体Ｄ（０．０５０ｇ、０．１３５ｍｍｏｌ、７９．３９％の収率）を黄色の固体として得、これをさらなる精製をせずに次のステップに使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝ ３７１．１。

【０７５０】

ステップ３：４－（１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－イル）－Ｎ－（４－（３－（１－（オキセタン－３－イル）－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）－４－オキソブタンアミド（化合物３８９）の調製

【化７５１】



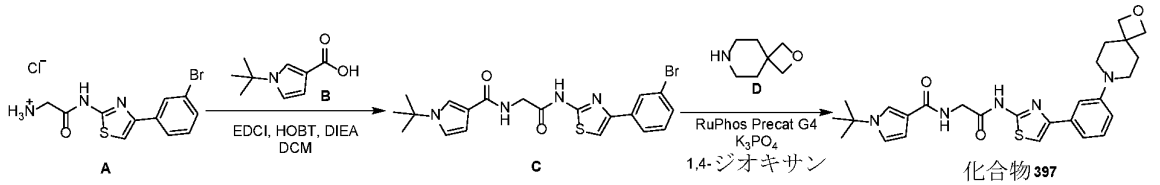
化合物389

ジクロロメタン（２ｍＬ）中の１－メチルスルホニルピロール－３－カルボン酸（０．０２５ｇ、０．１３０ｍｍｏｌ）の溶液にＨＯＢｔ（０．０２２ｇ、０．１６２ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（０．０５６ｍＬ、３２３．９１ｕｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（０．０３１ｇ、０．１６２ｍｍｏｌ）を添加し、中間体Ｄ（０．０４０ｇ、０．１０８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌し、その後濾過した。濾過ケーキを収集し、固体をＭｅＯＨ（４ｍＬ）にて２０℃で１０分間粉砕し、濾過した。得られた固体を凍結乾燥させて化合物３８９（０．００８ｇ、０．０１５ｍｍｏｌ、１３．５％の収率、９８．５％の純度）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝ ５４２．１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．３９（ｓ，１Ｈ），８．６７ － ８．６４（ｍ，１Ｈ），７．９６（ｓ，１Ｈ），７．８４（ｓ，１Ｈ），７．７８ － ７．７７（ｍ，１Ｈ），７．６８（ｓ，１Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝４．８ Ｈｚ，２Ｈ），７．３１ － ７．３０（ｍ，１Ｈ），６．７７（ｓ，１Ｈ），６．２１（ｓ，１Ｈ），４．６１ － ４．５８（ｍ，２Ｈ），４．５３ － ４．５０（ｍ，２Ｈ），４．１４（ｄ，Ｊ＝５．６ Ｈｚ，２Ｈ），３．５７（ｓ，４Ｈ），３．０２（ｓ，２Ｈ），２．５３（ｓ，２Ｈ），２．５２ － ２．５０（ｍ，２Ｈ）。

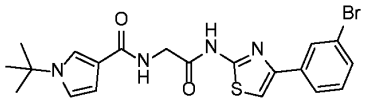
【０７５１】

実施例１８４．Ｎ－（２－（（４－（３－（２－オキサ－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１

－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物３９７）の調製
【化７５２】



ステップ１：Ｎ－（２－（（４－（３－ブロモフェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（中間体Ｃ）の調製
【化７５３】

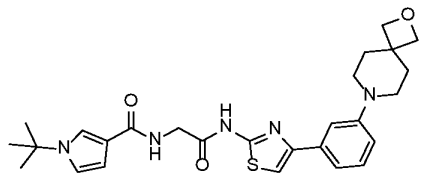


C

ジクロロメタン（２０ｍＬ）中の２－アミノ－Ｎ－［４－（３－ブロモフェニル）チアゾール－２－イル］アセトアミド（２．０９ｇ、５．９８ｍｍｏｌ）の溶液にＥＤＣＩ（１．７２ｇ、８．９７ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（３．８６ｇ、２９．９０ｍｍｏｌ、５．２１ｍＬ）及びＨＯＢｔ（１．２１ｇ、８．９７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で３０分間撹拌し、続いて１－ｔｅｒｔ－ブチルピロール－３－カルボン酸（１．００ｇ、５．９８ｍｍｏｌ）を添加した。１６時間後、混合物を減圧中で濃縮した。残渣を氷水（２０ｍＬ）に注ぎ、撹拌した。水相を酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機相をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１：０から０：１））によって精製して中間体Ｃ（１．５０ｇ、３．２５ｍｍｏｌ、５４．３６％の収率）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４６３．０；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．３７（ｓ，１Ｈ），８．２４－８．１７（ｍ，１Ｈ），８．１２（ｄ，Ｊ＝１．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．９５－７．８８（ｍ，１Ｈ），７．７８（ｓ，１Ｈ），７．５７－７．４９（ｍ，２Ｈ），７．４１（ｓ，１Ｈ），６．９９－６．９７（ｍ，１Ｈ），６．４８－６．４７（ｍ，１Ｈ），４．１３－４．０７（ｍ，２Ｈ），１．５０（ｓ，９Ｈ）。

【０７５２】

ステップ２：Ｎ－（２－（（４－（３－（２－オキサ－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物３９７）の調製
【化７５４】



化合物397

密封チューブにおいて、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（｛［４－（３－ブロモフェニル）－１，３－チアゾール－２－イル］カルバモイル｝メチル）カルバメート（０．０５０ｇ、０．１１ｍｍｏｌ）、２－オキサ－７－アザスピロ［３．５］ノナン（０．０１８ｇ、０．１３ｍｍｏｌ）、リン酸カリウム（０．０６９ｇ、０．３２ｍｍｏｌ）及びＲｕＰｈｏｓ

Ｐｒｅｃａｔａｌｙｓｔ Ｇ４（０．０１１ｇ、０．０９０ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（１ｍＬ）に懸濁した。その後、反応混合物を９０℃で一晩加熱した。反応物を室温に冷却し、セライトのパドを介して濾過した。濾液を真空中で濃縮し、粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘプタン＝２：３～４：５）を介して精製して標記化合物を淡黄色の粉末（１２．１ｍｇ、２２％）として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ＝ ５０８．４；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １２．２４（ｓ，１Ｈ），８．１２（ｓ，１Ｈ），７．５６（ｓ，１Ｈ），７．５２ － ７．４２（ｍ，２Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ ＝ ７．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｔ，Ｊ ＝ ７．８ Ｈｚ，１Ｈ），６．９５（ｔ，Ｊ ＝ ２．７ Ｈｚ，１Ｈ），６．８９（ｄ，Ｊ ＝ ９．６ Ｈｚ，１Ｈ），６．４５（ｄｄ，Ｊ ＝ ３．０，１．７ Ｈｚ，１Ｈ），４．３４（ｓ，４Ｈ），４．０７（ｄ，Ｊ ＝ ５．９ Ｈｚ，２Ｈ），３．１４ － ３．０８（ｍ，４Ｈ），１．９１ － １．８５（ｍ，４Ｈ），１．４８（ｓ，９Ｈ）。

【０７５３】

実施例１８５．本発明の化合物の調製

実施例１に記載の合成プロトコルを利用し、適切な共通の中間体（１－（メチルスルホニル）－Ｎ－（２－オキソ－２－（（４－（３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）エチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド）から開始して以下の表１６における以下の化合物を合成した。

【表１９－１】

表１６

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
261	486.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_{6}$) δ 12.49 - 12.03 (m, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.89 - 7.84 (m, 2H), 7.78 - 7.71 (m, 2H), 7.55 - 7.49 (m, 1H), 7.33 - 7.31 (m, 1H), 6.77 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 4.21 (s, 3H), 4.14 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.56 (s, 3H)
404	526.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_{6}$) δ 12.58 - 12.41 (m, 1H), 8.82 - 8.61 (m, 1H), 8.44 - 8.38 (m, 1H), 7.87 - 7.80 (m, 2H), 7.74 - 7.69 (m, 2H), 7.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 1H), 6.82 - 6.75 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.91 - 4.81 (m, 2H), 4.25 - 4.06 (m, 6H), 3.58 (s, 3H)
405	511.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_{6}$) δ 12.58 - 12.45 (m, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.73 - 8.66 (m, 1H), 8.40 - 8.31 (m, 1H), 8.08 - 7.97 (m, 1H), 7.86 - 7.85 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.57 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.38 - 7.28 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.79 - 6.78 (m, 1H), 4.16 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.58 (s, 3H), 2.57 - 2.53 (m, 6H)
406	510.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_{6}$) δ 12.64 - 12.33 (m, 1H), 8.74 - 8.65 (m, 1H), 8.63 - 8.57 (m, 1H), 8.18 - 8.13 (m, 1H), 8.04 - 7.98 (m, 1H), 7.98 - 7.91 (m, 1H), 7.88 - 7.83 (m, 1H), 7.78 - 7.71 (m, 1H), 7.69 - 7.63 (m, 1H), 7.58 - 7.49 (m, 1H), 7.36 - 7.29 (m, 1H), 7.14 - 7.05 (m, 1H), 6.83 - 6.74 (m, 1H), 4.22 - 4.11 (m, 2H), 3.63 - 3.56 (m, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.40 - 2.35 (m, 3H)
407	496.1	^{1}H NMR (400 MHz,メタノール-d$_{4}$) δ 8.48 - 8.42 (m, 2H), 8.24 - 8.21 (m, 1H), 8.11 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.88 - 7.80 (m, 3H), 7.74 - 7.67 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.30 - 7.29 (m, 1H), 6.83 - 6.82 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.87 (s, 3H)

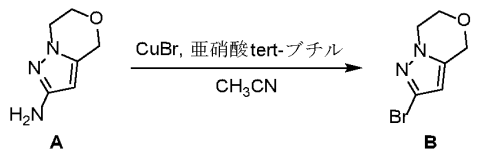
【表１９－２】

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
409	523.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.49 - 12.46 (m, 1H), 8.74 - 8.65 (m, 3H), 8.11 - 8.06 (m, 2H), 7.91 - 7.77 (m, 3H), 7.62 - 7.61 (m, 1H), 7.33 - 7.32 (m, 1H), 6.79 - 6.78 (m, 1H), 4.16 - 4.15 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 2.32 - 2.25 (m, 1H), 1.11 - 1.09 (m, 4H)
410	517.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.87 - 8.86 (m, 1H), 8.74 - 8.73 (m, 1H), 8.69 - 8.66 (m, 1H), 8.21 - 8.10 (m, 1H), 8.14 - 8.12 (m, 2H), 7.85 - 7.84 (m, 1H), 7.83 - 7.81 (m, 1H), 7.68 - 7.61 (m, 1H), 7.32 - 7.30 (m, 1H), 6.78 - 6.75 (m, 1H), 4.16 - 4.14 (m, 2H), 3.57 (s, 3H)
413	514.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.43 (s, 1H), 8.69 - 6.68 (m, 1H), 8.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.05 - 8.00 (m, 1H), 7.86 - 7.85 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.61 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.32 - 7.31 (m, 1H), 6.79 - 6.78 (m, 1H), 4.15 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.58 (s, 3H), 2.54 (s, 3H)
441	583.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.45 (s, 1H), 8.70 - 8.68 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.26 (d, J=5.6 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.01 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.88-7.83 (m, 2H), 7.75 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.59 - 7.57 (m, 1H), 7.41 - 7.36 (m, 1H), 7.34 - 7.30 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.79 - 6.77 (m, 1H), 4.34 - 4.32 (m, 2H), 4.16 - 4.14(m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.46 - 3.44 (m, 2H), 1.84 (s, 3H)
442	541.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.44 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.33 - 8.26 (m, 2H), 8.03 (d, J=7.8 Hz, 3H), 7.85 (d, J=6.0 Hz, 2H), 7.73 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 1H), 7.45 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.35 - 7.30 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.57 - 4.47 (m, 2H), 4.16 - 4.14 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.29-3.25 (m, 2H)
447	486.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.46 (s, 1H), 8.70 - 8.67 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.86 - 7.84 (m, 2H), 7.75 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.52 - 7.48 (m, 1H), 7.32 - 7.30 (m, 1H), 6.78 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.57 (s, 3H)

【０７５４】

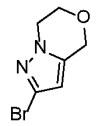
実施例１８６．２－ブロモ－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［５，１－ｃ］［１，４］オキサジンの調製

【化７５５】



ステップ１：２－ブロモ－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［５，１－ｃ］［１，４］オキサジン（中間体Ｂ）の調製

【化７５６】



B

アセトニトリル（１．５ｍＬ）中の６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［５，１－ｃ］［１，４］オキサジン－２－アミン（０．１５０ｇ、１．０８ｍｍｏｌ）及びＣｕＢｒ（０．１５５ｇ、１．０８ｍｍｏｌ）の冷却（０℃）溶液に亜硝酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．２５６ｍＬ、２．１６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を５０℃で５時間撹拌し、続いてH_2O（３ｍＬ）を添加した。得られた溶液を酢酸エチル（３ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層を減圧下で濃縮した。残渣をＭｅＯＨ（２ｍＬ）で希釈し、逆相ＨＰＬＣ（０．１％ギ酸）によって精製して中間体Ｂ（０．０５０ｇ、０．２１４ｍｍｏｌ、１９．９％の収率、８７．０％の純度）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［^{81}Ｂｒ Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝ ２０４．８；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ ６．２０（ｓ，１Ｈ），４．７５（ｓ，２Ｈ），４．１０－４．０２（ｍ，４Ｈ）。

【０７５５】

実施例１８７．本発明の化合物の調製

実施例８に記載の合成プロトコルを利用し、適切な共通の中間体１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（２－オキソ－２－（（４－（３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）エチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミドから開始して以下の表１７における以下の化合物を合成した。

【表２０】

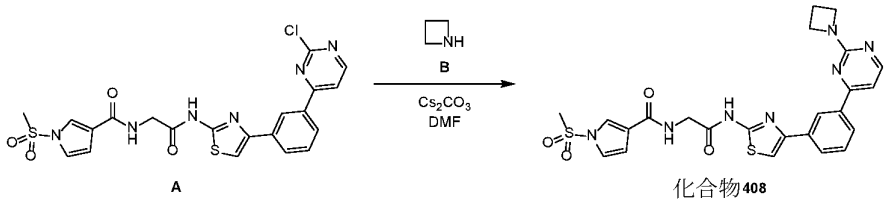
表１７

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
402	475.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.38 (br s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.20 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.89 - 7.82 (m, 2H), 7.67 - 7.59 (m, 1H), 7.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 1.49 (s, 9H)
415	505.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.38 (br s, 1H), 8.42 - 8.40 (m, 1H), 8.18 - 8.16 (m, 1H), 7.83 - 7.81 (m, 1H), 7.76 - 7.66 (m, 2H), 7.54 - 7.52 (m, 1H), 7.46 - 7.44 (m, 1H), 6.98 - 6.96 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.49 - 6.47 (m, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.22 - 4.15 (m, 2H), 4.15 - 4.06 (m, 4H), 1.50 (s, 9H)
417	474.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.39 - 12.31 (m, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.17 - 8.16 (m, 1H), 8.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.56 - 7.50 (m, 2H), 7.26 - 7.24 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.48 - 6.47 (m, 1H), 4.10 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.49 (s, 9H)
434	520.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.32 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.20-8.17 (m, 1H), 8.00 (br s, 3H), 7.89-7.79 (m, 3H), 7.67 (s, 1H), 7.56-7.44 (m, 2H), 6.97 (br s, 1H), 6.86 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 6.48 (br s, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.10 (br d, *J*=5.6 Hz, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.26 (s, 6H)

【０７５６】

実施例１８８．Ｎ－［２－［［４－［３－［２－（アゼチジン－１－イル）ピリミジン－４－イル］フェニル］チアゾール－２－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－１－メチルスルホニル－ピロール－３－カルボキサミド（化合物４０８）の調製

【化７５７】



A　　化合物408

ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中のＮ－［２－［［４－［３－（２－クロロピリミジン－４－イル）フェニル］チアゾール－２－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－１－メチルスルホニル－ピロール－３－カルボキサミド（０．０２０ｇ、０．０３９ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（０．０３８ｇ、０．１１６ｍｍｏｌ）及びアゼチジン（０．０２６ｍＬ、３８６．８６ｕｍｏｌ）の懸濁液を６０℃で撹拌した。８時間後、混合物を周囲温度に冷却し、水（５ｍＬ）を添加した。水溶混合物を酢酸エチル（５ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機相を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、凍結乾燥させて化合物４０８（０．０１２ｇ、０．０２０ｍｍｏｌ、５１．３３％の収率、１００％の純度、ギ酸塩）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：$[M+H]^+$＝５３８．２；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．４６ － １２．３８（ｍ，１Ｈ），８．６８ － ８．６７（ｍ，１Ｈ），８．５７（ｓ，１Ｈ），８．４３ － ８．４２（ｄ，Ｊ＝５．２ Ｈｚ，１Ｈ），８．０５ － ８．０２（ｍ，２Ｈ），７．８５（ｓ，１Ｈ），７．７７（ｓ，１Ｈ），７．５８ － ７．５７（ｍ，１Ｈ），７．３３ － ７．３２（ｍ，１Ｈ），７．２６ － ７．２５（ｄ，Ｊ＝５．２ Ｈｚ，１Ｈ），６．７９ － ６．７８（ｍ，１Ｈ），４．１７ － ４．１１（ｍ，６Ｈ），３．５８（ｓ，２Ｈ），３．６０ － ３．５６（ｍ，１Ｈ），２．３８ － ２．３７（ｍ，２Ｈ）。

【０７５７】

実施例１８９．本発明の化合物の調製

実施例５７に記載の一般的合成プロトコルを利用し、共通の中間体、ｔｅｒｔ－ブチル（２－オキソ－２－（（４－（３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）エチル）カルバメート、適切なアリールハライド、及び複素環式カルボン酸から開始して表１８における以下の化合物を合成した。

【表２１－１】

表１８

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
167	476.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.48 (br s, 1H), 8.79 - 8.72 (m, 2H), 8.31 - 8.28 (m, 1H), 8.13 - 8.06 (m, 2H), 7.94 - 7.92 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.62 - 7.58 (m, 1H), 6.65 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 1.57 (s, 9H)
403	499.8	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.51 (s, 1H), 8.72 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.93 - 7.87 (m, 1H), 7.84 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.80 - 7.78 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.54 - 7.52 (m, 1H), 7.32 -7.30 (m, 1H), 6.80 - 6.79 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 4.15 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.72 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.13 (d, J = 7.2 Hz, 3H)
412	511.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 8.70 (s, 2H), 8.10-8.04 (m, 2H), 7.85-7.78 (m, 3H), 7.60-7.59 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.16 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.51 (s, 3H)
416	496.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (br s, 1H), 8.78 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.69 - 8.66 (m, 1H), 8.13 - 8.06 (m, 2H), 7.92 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.85 - 7.84 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.63 - 7.59 (m, 1H), 7.32 - 7.30 (m, 1H), 6.78 - 6.77 (m, 1H), 4.15 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.71 (s, 3H)
144	477.0	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.33 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.57-7.56 (m, 1H), 7.46-7.39 (m, 2H), 6.99-6.97 (m, 1H), 6.70-6.64 (m, 2H), 4.99 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.72 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 1.89 (s, 3H)
474	472.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.42 (s, 1H), 8.38 - 8.35 (m, 2H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.60 - 7.59 (m, 1H), 7.44 - 7.08 (m, 1H), 7.08 - 7.07 (m, 1H), 6.72 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.56 - 6.55 (m, 1H), 4.11 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 1.84 - 1.80 (m, 2H), 1.77 - 1.74 (m, 2H)

【表２１－２】

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
529	489.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 9.11 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.26 - 8.24 (m, 1H), 8.07 - 8.01 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.61 - 7.56 (m, 2H), 7.02 - 7.00 (m, 1H), 6.57 - 6.56 (m, 1H), 4.84 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.63 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.12 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.79 (s, 3H)
541	485.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 12.47 (br s, 1H), 8.69 - 8.67 (m, 1H), 8.38 - 8.37 (m, 1H), 7.85 - 7.84 (m, 1H), 7.84 - 7.74 (m, 1H), 7.77 - 7.74 (m, 1H), 7.70 - 7.69 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.44 - 7.43 (m, 1H), 7.32 - 7.30 (m, 1H), 6.78 - 6.77 (m, 1H), 6.72 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.15 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.57 (s, 3H)
562	474.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 12.60 - 12.29 (m, 1H), 8.44 - 8.33 (m, 2H), 7.85 - 7.65 (m, 5H), 7.48 - 7.40 (m, 1H), 7.19 - 7.13 (m, 1H), 6.76 - 6.71 (m, 1H), 6.65 - 6.60 (m, 1H), 4.18 - 4.08 (m, 2H), 3.95 - 3.87 (m, 3H), 2.00 - 1.91 (m, 6H)
780	473.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 12.44 (s, 1H), 8.46 - 8.39 (m, 2H), 8.14 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.79 - 7.75 (m, 1H), 7.75 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.72 - 7.71 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.46 - 7.44 (m, 1H), 6.73 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.17 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.87 - 1.86 (m, 4H)
790	475.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 12.86 - 12.26 (m, 1H), 8.51 - 8.49 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.79 - 7.69 (m, 3H), 7.46 - 7.44 (m, 1H), 6.80 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.19 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.05 (s, 6H)
798	478.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 12.58 - 12.39 (m, 1H), 8.52 - 8.43 (m, 1H), 8.42 - 8.32 (m, 1H), 8.09 - 8.02 (m, 1H), 7.84 - 7.79 (m, 1H), 7.78 - 7.75 (m, 1H), 7.75 - 7.71 (m, 1H), 7.71 - 7.68 (m, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 1H), 6.81 - 6.68 (m, 2H), 5.10 - 5.00 (m, 2H), 4.71 - 4.58 (m, 2H), 4.24 - 4.13 (m, 2H), 3.96 - 3.85 (m, 3H), 1.96 - 1.79 (m, 3H)
813	473.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 12.53 - 12.44 (m, 1H), 8.67 - 8.56 (m, 1H), 8.44 - 8.35 (m, 1H), 8.20 - 8.14 (m, 1H), 7.86 - 7.78 (m, 1H), 7.78 - 7.68 (m, 3H), 7.51 - 7.37 (m, 1H), 6.78 - 6.71 (m, 2H), 4.22 - 4.11 (m, 2H), 3.94 - 3.86 (m, 3H), 2.01 - 1.88 (m, 4H)

【０７５８】

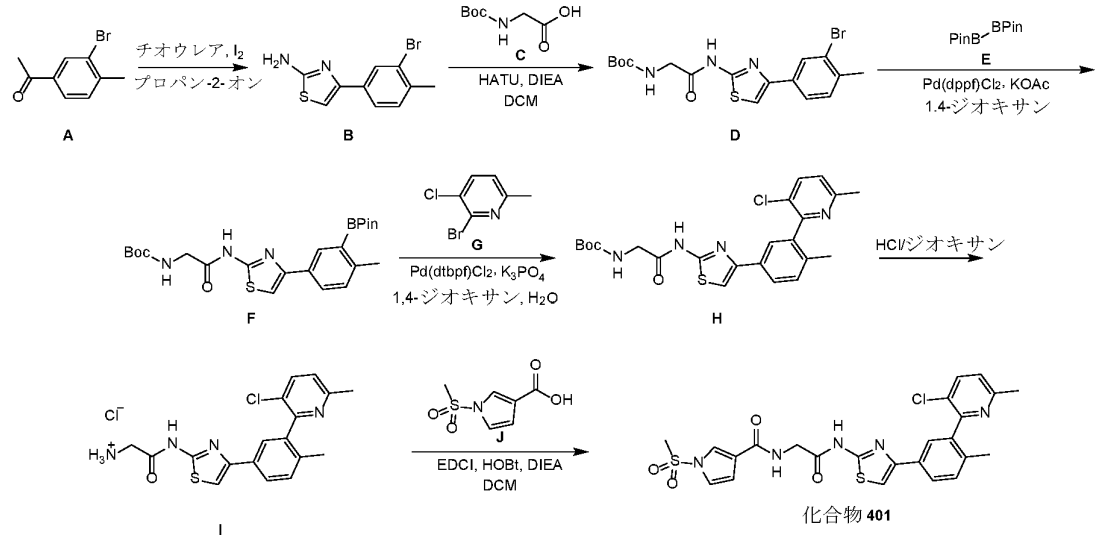
実施例１９０．Ｎ－（２－（（４－（３－（３－クロロ－６－メチルピリジン－２－イル）－４－メチルフェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物４０１）の調製

スキーム９に従って適切な出発物質を使用し、実施例５７に記載の一般的合成プロトコルを利用してＮ－（２－（（４－（３－（３－クロロ－６－メチルピリジン－２－イル）－４－メチルフェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミドを調製した。

【０７５９】

スキーム９：

【化７５８】

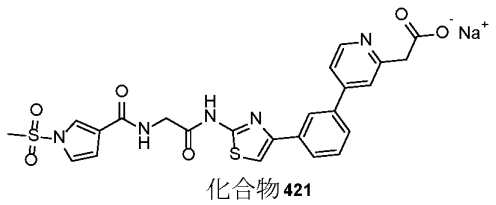


ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５４４．１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １２．３８－１２．０９（ｍ，１Ｈ），８．６７－８．６４（ｍ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．８８－７．８６（ｍ，１Ｈ），７．８４－７．８３（ｍ，１Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝１．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｓ，１Ｈ），７．３８－７．３３（ｍ，２Ｈ），７．３１－７．２９（ｍ，１Ｈ），６．７７－６．７６（ｍ，１Ｈ），４．１２（ｄ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，２Ｈ），３．５６（ｓ，３Ｈ），２．５１（ｓ，３Ｈ），２．０９（ｓ，３Ｈ）。

【０７６０】

実施例１９１．ナトリウム２－（４－（３－（２－（２－（１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド）アセトアミド）チアゾール－４－イル）フェニル）ピリジン－２－イル）アセテート（化合物４２１）の調製

【化７５９】



化合物421

実施例１４に記載の一般的合成プロトコルを利用し、共通の中間体、１－（メチルスルホニル）－Ｎ－（２－オキソ－２－（（４－（３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）エチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド、適切なアリールハライドから開始してナトリウム２－（４－（３－（２－（２－（１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド）アセトアミド）チアゾール－４－イル）フェニル）ピリジン－２－イル）アセテートを合成した。

【０７６１】

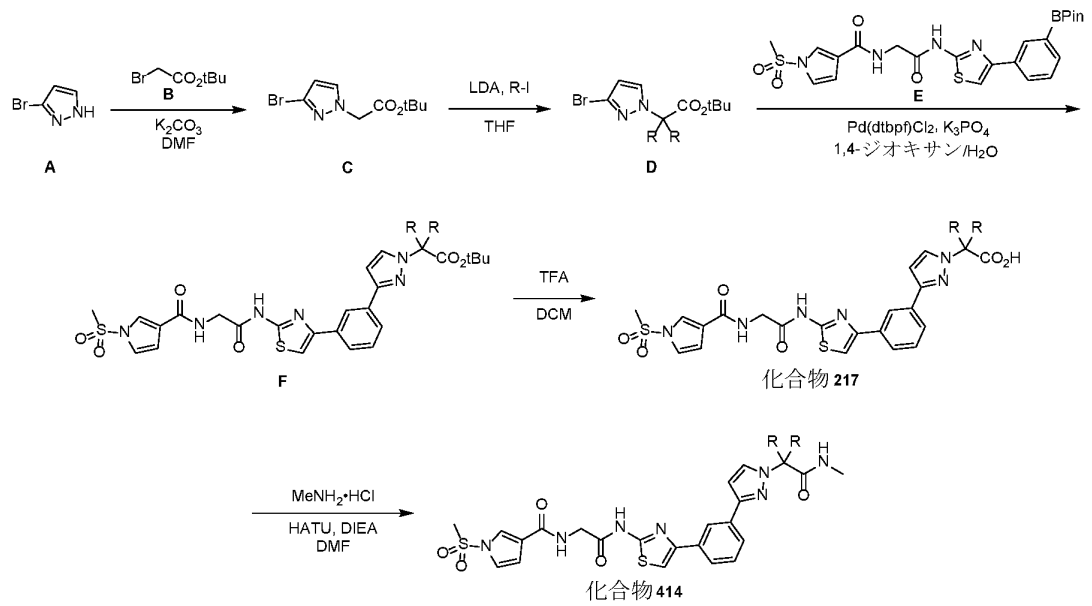
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５４０．３；^{1}ＨＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １８．４３（ｄ，Ｊ＝５．２ Ｈｚ，１Ｈ），８．２４（ｓ，２Ｈ），７．９２（ｄ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．８４－７．８２（ｍ，１Ｈ），７．６５（ｓ，１Ｈ），７．５９（ｄ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．５１－７．４５（ｍ，２Ｈ），７．３４－７．２７（ｍ，２Ｈ），６．７９－６．７８（ｍ，１Ｈ），３．９５（ｄ

，Ｊ＝２．８Ｈｚ，２Ｈ），３．５５（ｓ，３Ｈ），３．４７（ｓ，２Ｈ）。

【０７６２】

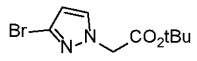
実施例１９２．２－メチル－２－［３－［３－［２－［［２－［（１－メチルスルホニルピロール－３－カルボニル）アミノ］アセチル］アミノ］チアゾール－４－イル］フェニル］ピラゾール－１－イル］プロパン酸（化合物２１７）及びＮ－［２－［［４－［３－［１－［１，１－ジメチル－２－（メチルアミノ）－２－オキソ－エチル］ピラゾール－３－イル］フェニル］チアゾール－２－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－１－メチルスルホニル－ピロール－３－カルボキサミド（化合物４１４）の調製

【化７６０】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル２－（３－ブロモピラゾール－１－イル）アセテート（中間体Ｃ）の調製

【化７６１】



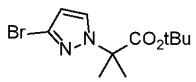
C

ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の３－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール（１．００ｇ、６．８０ｍｍｏｌ）の溶液にｔｅｒｔ－ブチル２－ブロモアセテート（１．５１ｍＬ、１０．２１ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（２．８２ｇ、２０．４１ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を５０℃で３時間撹拌し、続いてNH_4Cl飽和水溶液（１０ｍＬ）を添加した。混合物を酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン水溶液（１０ｍＬ×３）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテルグラジエント＝０：１から１：３）によって精製して中間体Ｃ（１．５０ｇ、５．７４ｍｍｏｌ、８４．４３％の収率、１００％の純度）を無色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：$[^{79}Br\ M-56+H]^+$＝２０５．０；^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ７．７５（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．４１（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），４．９５（ｓ，２Ｈ），１．４３（ｓ，９Ｈ）。

【０７６３】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル２－（３－ブロモピラゾール－１－イル）－２－メチル－プロパノエート（中間体Ｄ）の調製

【化７６２】



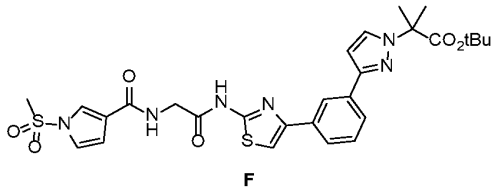
D

ＴＨＦ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル２－（３－ブロモピラゾール－１－イル）アセテート（０．５５０ｇ、２．１１ｍｍｏｌ）の冷却（－６０℃）溶液にＴＨＦ中のＬＤＡの２Ｍの溶液（２Ｍ、２．６３ｍＬ）を添加した。混合物を周囲温度に徐々に温め、２５℃で３０分間撹拌し、再度－６０℃に冷却した。その後、ＴＨＦ（０．５ｍＬ）中のＭｅＩ（０．３２８ｍＬ、５．２７ｍｍｏｌ）の溶液を添加し、混合物を室温に徐々に温めた。１時間撹拌した後、混合物をNH_4Cl飽和水溶液（５ｍＬ）の添加によってクエンチし、酢酸エチル（５ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（５ｍＬ＊３）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル＝０：１から１：１）によって精製して中間体Ｄ（０．３５０ｇ、１．１６ｍｍｏｌ、５５．２％の収率、９６．０％の純度）を無色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：$[^{79}Br\ M-56+H]^+$ ＝ ２３３．１；^1H ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ７．９１（ｄ，Ｊ＝２．４ Ｈｚ，１Ｈ），６．４２（ｄ，Ｊ ＝ ２．４ Ｈｚ，１Ｈ），１．７１（ｓ，６Ｈ），１．３４（ｓ，９Ｈ）。

【０７６４】

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル２－メチル－２－［３－［３－［２－［［２－［（１－メチルスルホニルピロール－３－カルボニル）アミノ］アセチル］アミノ］チアゾール－４－イル］フェニル］ピラゾール－１－イル］プロパノエート（中間体Ｆ）の調製

【化７６３】



F

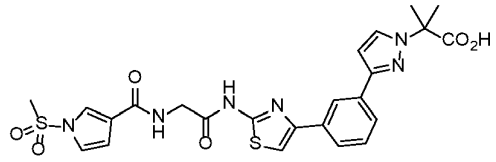
１，４－ジオキサン（５ｍＬ）及びH_2O（１ｍＬ）の混合物中の１－メチルスルホニル－Ｎ－［２－オキソ－２－［［４－［３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］チアゾール－２－イル］アミノ］エチル］ピロール－３－カルボキサミド（０．５８０ｇ、１．０９ｍｍｏｌ）、中間体Ｄ（０．３５０ｇ、１．１６ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｔｂｐｆ）Cl_2（０．１４３ｇ、０．２１９ｍｍｏｌ）、K_3PO_4（０．６９６ｇ、３．２８ｍｍｏｌ）の混合物を脱気し、N_2でパージした（３回）。混合物をN_2雰囲気下、８０℃で２時間撹拌した。その後、混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。有機相を減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチル（２０ｍＬ）及び石油エーテル（５ｍＬ）の混合物で１０分間粉砕し、濾過した。得られた固体を減圧下で乾燥させて中間体Ｆ（０．５００ｇ、０．７５１ｍｍｏｌ、６８．７％の収率、９２．０％の純度）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝ ６１３．５；^1H ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．４３（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．７０ － ８．６８（ｍ，１Ｈ），８．３３（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ ＝ ２．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．８７ － ７．８０（ｍ，２Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ ＝ ７．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｓ，１Ｈ），７．４７ － ７．４５（ｍ，１Ｈ），７．３３ － ７．３１（ｍ，１Ｈ），６．８３ － ６．７５（ｍ，２Ｈ），４．１６（ｄ，Ｊ ＝

５．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．５８　（ｓ，　３Ｈ），　１．７９　（ｓ，　６Ｈ），　１．３５　（ｓ，　９Ｈ）。

【０７６５】

ステップ４：２－メチル－２－［３－［３－［２－［［２－［（１－メチルスルホニルピロール－３－カルボニル）アミノ］アセチル］アミノ］チアゾール－４－イル］フェニル］ピラゾール－１－イル］プロパン酸（化合物２１７）の調製

【化７６４】



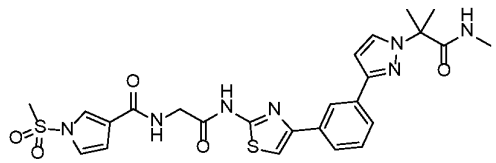
化合物217

ジクロロメタン（１０ｍＬ）中の中間体Ｆ（０．５００ｇ、０．８１６ｍｍｏｌ）の溶液にＴＦＡ（２．５ｍＬ、３３．７７ｍｍｏｌ）を添加した。１６時間撹拌した後、反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去した。残渣を酢酸エチル（２０ｍＬ）で粉砕し、濾過して化合物２１７（０．４６０ｇ、０．８０８ｍｍｏｌ、９９．０５％の収率、９７．８％の純度）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　＝　５５７．３；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１２．４８　（ｓ，　１Ｈ），　８．７１　－　８．６９　（ｍ，　１Ｈ），　８．３６　（ｓ，　１Ｈ），　７．９７　（ｄ，　Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８８　－　７．７９　（ｍ，　２Ｈ），　７．７５　－　７．７３　（ｍ，　１Ｈ），　７．７０　（ｓ，　１Ｈ），　７．４７　－　７．４５　（ｍ，　１Ｈ），　７．３３　－　７．３１　（ｍ，　１Ｈ），　６．７９　（ｄ，　Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ，　２Ｈ），　４．１６　－　４．１４　（ｍ，　２Ｈ），　３．５８　（ｓ，　３Ｈ），　１．８１　（ｓ，　６Ｈ）。

【０７６６】

ステップ５：Ｎ－［２－［［４－［３－［１－［１，１－ジメチル－２－（メチルアミノ）－２－オキソ－エチル］ピラゾール－３－イル］フェニル］チアゾール－２－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－１－メチルスルホニル－ピロール－３－カルボキサミド（化合物４１４）の調製

【化７６５】



化合物414

ＤＭＦ（１ｍＬ）中の２－メチル－２－［３－［３－［２－［［２－［（１－メチルスルホニルピロール－３－カルボニル）アミノ］アセチル］アミノ］チアゾール－４－イル］フェニル］ピラゾール－１－イル］プロパン酸（０．０５０ｇ、０．０８９ｍｍｏｌ）の溶液をＤＩＰＥＡ（０．２３５ｍＬ、０．００１ｍｍｏｌ）及びメチルアミン塩酸塩（０．０６１ｇ、０．８９８ｍｍｏｌ）に添加した。溶液を５分間撹拌し、続いてＨＡＴＵ（０．１０２ｇ、０．２６９ｍｍｏｌ）を添加した。１６時間撹拌した後、水（３ｍＬ）を混合物に徐々に添加し、沈殿物が形成されるまで激しく撹拌した。得られた固体を濾過し、分取ＨＰＬＣによって精製した。得られた溶媒を濃縮してＡＣＮを除去し、次いで凍結乾燥させて化合物４１４（０．００８ｇ、０．０１４ｍｍｏｌ、１５．７％の収率、９８．０％の純度）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　＝　５７０．４；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１２．４５

（ｓ，１Ｈ），８．６９－８．６７（ｍ１Ｈ），８．３８－８．３６（ｍ，１Ｈ），７．９２（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．８７－７．８５（ｍ，１Ｈ），７．８４－７．８２（ｍ，１Ｈ），７．７８－７．７４（ｍ，１Ｈ），７．７０（ｓ，１Ｈ），７．４８－７．４６（ｍ，１Ｈ），７．３５－７．３０（ｍ，２Ｈ），６．８５－６．７４（ｍ，２Ｈ），４．１５（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．５８（ｓ，３Ｈ），２．５９（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，３Ｈ），１．７６（ｓ，６Ｈ）。

【０７６７】

実施例１９３．本発明の化合物の調製

実施例１９２に記載の一般的合成プロトコルを利用し、適切なカルボン酸から開始して表１９における以下の化合物を合成した。

【表２２】

表１９

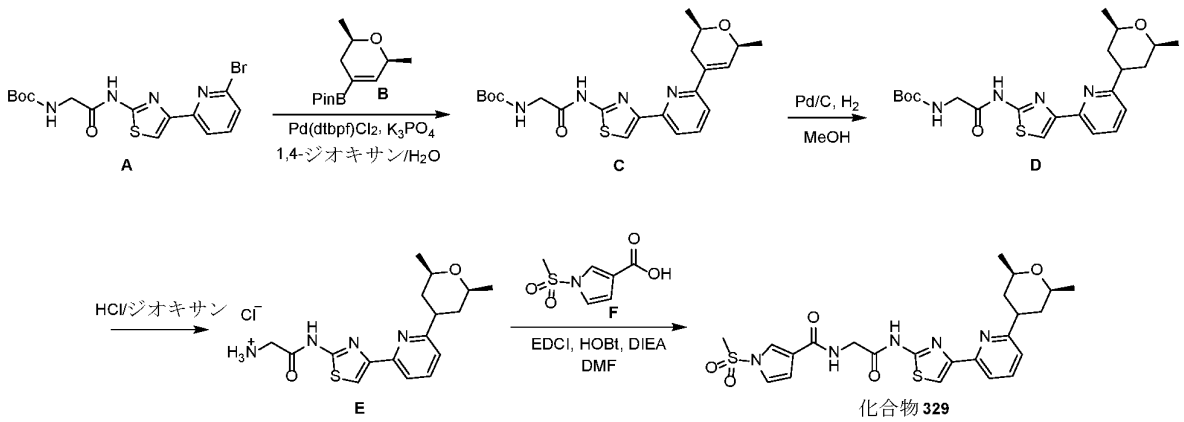
化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
189	556.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (br s, 1H), 8.69 - 8.67 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.87 - 7.85 (m, 1H), 7.82 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.74 - 7.71 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.47 - 7.45 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 6.81 - 6.74 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 4.15 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.88 (s, 3H)
218	529.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.54 (s, 1H), 8.76 - 8.69 (m, 1H), 8.51 - 8.40 (m, 1H), 7.93 - 7.85 (m, 3H), 7.82 - 7.78 (m, 1H), 7.77 - 7.76 (m, 1H), 7.55 - 7.49 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 6.92 - 6.73 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.29 - 4.16 (m, 2H), 3.64 (s, 4H), 3.27 - 3.19 (m, 1H)
418	584.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.50 (br s, 1H), 8.68 - 8.66 (m, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.96 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.88 - 7.81 (m, 2H), 7.76 - 7.74 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.48 - 7.46 (m, 1H), 7.33 - 7.31 (m, 1H), 6.87 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.79 - 6.77 (m, 1H), 4.15 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.01 - 2.74 (m, 3H), 2.47 - 2.15 (m, 3H), 1.75 (s, 6H)
435	579.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.44 (s, 1H), 8.69 (m, 1H), 8.61 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.02 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.88 - 7.81 (m, 2H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.66 - 7.57 (m, 4H), 7.32 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 4.16 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.58 (s, 3H), 2.62 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 1.42 - 1.39 (m, 2H), 1.29 - 1.26 (m, 2H)
439	593.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.45 (s, 1H), 8.68 (m, 1H), 8.58 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 - 7.57 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.32 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 4.15 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.58 (s, 3H), 2.92 - 2.85 (m, 6H), 1.52 - 1.49 (m, 2H), 1.37 - 1.33 (m, 2H)
217	557.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.48 (s, 1H), 8.71 - 8.69 (m, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.97 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.88 - 7.79 (m, 2H), 7.75 - 7.73 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.47 - 7.45 (m, 1H), 7.33 - 7.31 (m, 1H), 6.79 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 4.16 - 4.14 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 1.81 (s, 6H)

【０７６８】

実施例１９４．Ｎ－［２－［［４－［６－［（ｃｉｓ）－２，６－ジメチルテトラヒドロピラン－４－イル］－２－ピリジル］チアゾール－２－イル］アミノ］－２－オキソ－

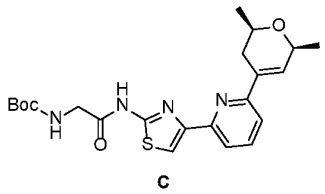
エチル］－１－メチルスルホニル－ピロール－３－カルボキサミド（化合物３２９）の調製

【化７６６】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（２－（（４－（６－（（ｃｉｓ）－２，６－ジメチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ピリジン－２－イル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）カルバメート（中間体Ｃ）の調製

【化７６７】

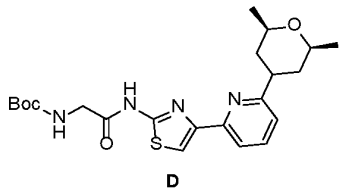


１，４－ジオキサン（４ｍＬ）及びH_2O（１ｍＬ）の混合物中の２－ｃｉｓ－２，６－ジメチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（０．２７７ｇ、１．１６ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（２－（（４－（６－ブロモピリジン－２－イル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）カルバメート（０．４００ｇ、０．９６８ｍｍｏｌ）の溶液にK_3PO_4（０．４１１ｇ、１．９４ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｔｂｐｆ）Cl_2（０．０６３ｇ、０．０９７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を６０℃に加熱し、１時間撹拌した。その後、反応混合物を室温に冷却し、水（１０ｍＬ）で希釈した。水層を酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出し、組み合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１００／１から１／１）によって精製して中間体Ｃ（０．４００ｇ、０．８５５ｍｍｏｌ、８８．３％の収率、９５．０％の純度）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４４５．２；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ １０．０１－９．６７（ｍ，１Ｈ），７．８５－７．７９（ｍ，２Ｈ），７．７７－７．７０（ｍ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），６．６８（ｓ，１Ｈ），５．２２（ｓ，１Ｈ），４．５０（ｄ，Ｊ＝４．０ Ｈｚ，１Ｈ），４．１１－４．０３（ｍ，２Ｈ），２．７４－２．６３（ｍ，１Ｈ），２．４７－２．３１（ｍ，１Ｈ），１．５２（ｓ，１０Ｈ），１．４１（ｄ，Ｊ＝６．４ Ｈｚ，６Ｈ）。

【０７６９】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル（２－（（４－（６－（（ｃｉｓ）－２，６－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ピリジン－２－イル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）カルバメート（中間体Ｄ）の調製

【化７６８】



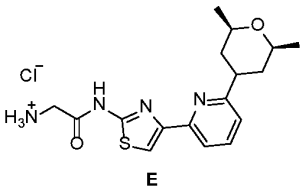
D

ＭｅＯＨ（５ｍＬ）中の中間体Ｃ（０．０５０ｇ、０．１１２ｍｍｏｌ）の溶液に１０％Ｐｄ／ＣをＮ$_2$雰囲気下で添加した。懸濁液を脱気し、Ｈ$_2$でパージした（３回）。混合物をＨ$_2$下（１５Ｐｓｉ）、２５℃で１２時間撹拌し、その後、濾過し、濃縮して中間体Ｄ（０．０５０ｇ）を茶色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４４７．２。

【０７７０】

ステップ３：２－（（４－（６－（（ｃｉｓ）－２，６－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ピリジン－２－イル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエタン－１－アミニウムクロリド（中間体Ｅ）の調製

【化７６９】



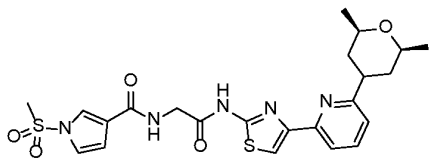
E

１，４－ジオキサン（０．２ｍＬ）中の４ＭのＨＣｌの溶液中の中間体Ｄ（０．０２０ｇ、０．０４５ｍｍｏｌ）の混合物を２５℃で３０分撹拌した。その後、混合物を濃縮して中間体Ｅ（０．０１７ｇ）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３４７．１。

【０７７１】

ステップ４：Ｎ－［２－［［４－［６－［（ｃｉｓ）－２，６－ジメチルテトラヒドロピラン－４－イル］－２－ピリジル］チアゾール－２－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－１－メチルスルホニル－ピロール－３－カルボキサミド（化合物３２９）の調製

【化７７０】



化合物329

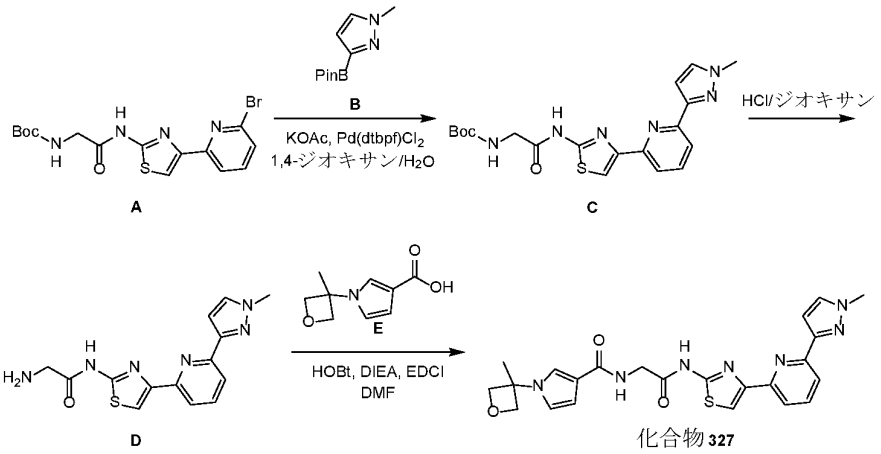
ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中の中間体Ｅ（０．０１５ｇ、０．０３９ｍｍｏｌ）、１－メチルスルホニルピロール－３－カルボン酸（０．０１０ｇ、０．０５１ｍｍｏｌ）の溶液にＥＤＣＩ（０．０１５ｇ、０．０７８ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（０．０１１ｇ、０．０７８ｍｍｏｌ）、及びＤＩＥＡ（０．０４１ｍＬ、０．２３５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を１時間撹拌し、その後、ＭｅＯＨ（１ｍＬ）で希釈した。反応溶液を逆相分取ＨＰＬＣ（移動相：［水（０．２２５％ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：２３％～５３％）によって精製して化合物３２９（０．０１０ｇ、０．０１８ｍｍｏｌ、４６．９％の収率、９５．０％の純度）を凍結乾燥後に白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５１８．３；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ８．７１ － ８．６３（ｍ，１Ｈ），７．８６ － ７．７５（ｍ，４Ｈ），７．

３７－７．２９（ｍ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），６．７７（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，１Ｈ），４．１４（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．６１－３．５６（ｍ，５Ｈ），３．０１（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），１．８７－１．８１（ｍ，２Ｈ），１．４５－１．３６（ｍ，２Ｈ），１．１６（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，６Ｈ）。

【０７７２】

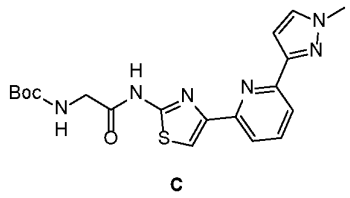
実施例１９５．１－（３－メチルオキセタン－３－イル）－Ｎ－［２－［［４－［６－（１－メチルピラゾール－３－イル）－２－ピリジル］チアゾール－２－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］ピロール－３－カルボキサミド（化合物３２７）の調製

【化７７１】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－［［４－［６－（１－メチルピラゾール－３－イル）－２－ピリジル］チアゾール－２－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］カルバメート（中間体Ｃ）の調製

【化７７２】

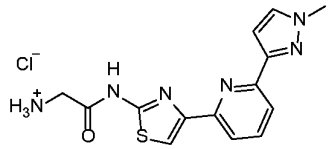


１，４－ジオキサン（４ｍＬ）及び水（０．８ｍＬ）の混合物中の１－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピラゾール（０．２４２ｇ、１．１６ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル（２－（（４－（６－ブロモピリジン－２－イル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）カルバメート（０．４００ｇ、０．９６８ｍｍｏｌ）の混合物に$Pd(dtbpf)Cl_2$（０．０６３ｇ、０．０９７ｍｍｏｌ）及びＫＯＡｃ（０．０２８５ｇ、２．９０ｍｍｏｌ）を一度に添加した。その後、混合物を７５℃で撹拌した。２時間後、混合物を室温に冷却し、同じスケールの別のバッチと組み合わせ、水（１０ｍＬ）に添加した。水層を酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機相を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を逆相カラムによって精製して中間体Ｃ（０．３００ｇ、０．６４６ｍｍｏｌ、６６．８％の収率、８９．３％の純度）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：$[M+H]^+$＝４１５．１。

【０７７３】

ステップ２：２－（（４－（６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－イル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエタン－１－アミニウムクロリド（中間体Ｄ）の調製

【化７７３】



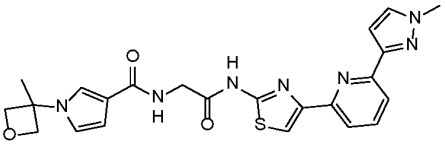
D

１，４－ジオキサン（２ｍＬ）中の中間体Ｃ（０．３００ｇ、０．７２４ｍｍｏｌ）の溶液に１，４－ジオキサン（５．７１ｍＬ）中の４ＭのＨＣｌの溶液を２５℃で添加した。１５分間撹拌した後、溶液を濃縮して中間体Ｄ（０．１８０ｇ、０．５１３ｍｍｏｌ、７０．８９％の収率）を黄色の固体として得、これをさらなる精製をせずに次のステップに使用した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ １３．０９ － １２．５４ （ｍ， １Ｈ）， ８．５１ （ｓ， ２Ｈ）， ８．０４ （ｓ， １Ｈ）， ７．９７ － ７．８９ （ｍ， １Ｈ）， ７．８８ － ７．８１ （ｍ， ３Ｈ）， ６．９６ （ｄ， Ｊ ＝ ２．４ Ｈｚ， １Ｈ）， ３．９９ － ３．９０ （ｍ， ５Ｈ）。

【０７７４】

ステップ３：１－（３－メチルオキセタン－３－イル）－Ｎ－［２－［［４－［６－（１－メチルピラゾール－３－イル）－２－ピリジル］チアゾール－２－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］ピロール－３－カルボキサミド（化合物３２７）の調製

【化７７４】



化合物327

ＤＭＦ（４ｍＬ）中の中間体Ｄ（０．０８０ｇ、０．２２８ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（０．０４６ｇ、０．３４２ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（０．０６６ｇ、０．３４２ｍｍｏｌ）、及び１－（３－メチルオキセタン－３－イル）ピロール－３－カルボン酸（０．０５０ｇ、０．２７４ｍｍｏｌ）の溶液にＤＩＥＡ（０．１９９ｍＬ、１．１４ｍｍｏｌ）を添加した。３時間後、混合物を同じスケールの別のバッチと組み合わせ、水（１５ｍＬ）に添加した。混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機相を無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を逆相ＨＰＬＣによって精製して化合物３２７（０．０７２ｇ、０．１５１ｍｍｏｌ、６６．４％の収率、９９．７％の純度）を凍結乾燥後にオフホワイト色の固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ＝ ４７８．２；^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ １２．４９ － １２．１９ （ｍ， １Ｈ）， ８．２９ － ８．２８ （ｍ， １Ｈ）， ７．９７ － ７．８７ （ｍ， ２Ｈ）， ７．８６ － ７．７８ （ｍ， ３Ｈ）， ７．５７ － ７．５６ （ｍ， １Ｈ）， ７．０２ － ７．０１ （ｍ， １Ｈ）， ６．９５ （ｄ， Ｊ ＝ ２．４ Ｈｚ， １Ｈ）， ６．５８ － ６．５７ （ｍ， １Ｈ）， ４．８４ （ｄ， Ｊ ＝ ６．８ Ｈｚ， ２Ｈ）， ４．６２ （ｄ， Ｊ ＝ ６．８ Ｈｚ， ２Ｈ）， ４．１２ （ｄ， Ｊ ＝ ５．６ Ｈｚ， ２Ｈ）， ３．９３ （ｓ， ３Ｈ）， １．７９ （ｓ， ３Ｈ）。

【０７７５】

実施例１９６．Ｎ－［２－［［４－［６－（４－メトキシ－３－ピリジル）－２－ピリジル］チアゾール－２－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－１－（３－メチルオキセタン－３－イル）ピロール－３－カルボキサミド（化合物２６２）の調製

実施例１９５に記載の合成プロトコルを利用し、適切な共通の中間体（ｔｅｒｔ－ブチル（２－（（４－（６－ブロモピリジン－２－イル）チアゾール－２－イル）アミノ）－

２－オキソエチル）カルバメート）及び対応するボロン酸エステルから開始してＮ－［２－［［４－［６－（４－メトキシ－３－ピリジル）－２－ピリジル］チアゾール－２－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－１－（３－メチルオキセタン－３－イル）ピロール－３－カルボキサミドを合成した。

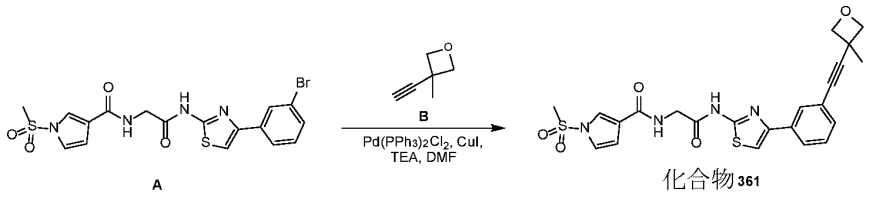
【０７７６】

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５０５．０；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．４２（ｓ，１Ｈ），９．１９（ｓ，１Ｈ），８．８２（ｄ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，１Ｈ），８．３０－８．２４（ｍ，１Ｈ），８．１３（ｓ，１Ｈ），８．０９－７．９８（ｍ，３Ｈ），７．９６－７．９１（ｍ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．５８－７．５４（ｍ，１Ｈ），７．０３－７．００（ｍ，１Ｈ），６．５８－６．５５（ｍ，１Ｈ），４．８４（ｄ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，２Ｈ），４．６３（ｄ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，２Ｈ），４．１６（ｓ，３Ｈ），４．１２（ｄ，Ｊ＝５．６ Ｈｚ，２Ｈ），１．７９（ｓ，３Ｈ）。

【０７７７】

実施例１９７．Ｎ－（２－（（４－（３－（（３－メチルオキセタン－３－イル）エチニル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物３６１）の調製

【化７７５】



A　　化合物361

ＤＭＦ（１ｍＬ）中のＮ－［２－［［４－（３－ブロモフェニル）チアゾール－２－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－１－メチルスルホニル－ピロール－３－カルボキサミド（０．０５０ｇ、０．１０３ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（０．００２ｇ、０．１０ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（０．０４３ｍＬ、０．３１０ｍｍｏｌ）の溶液に$Pd(PPh_3)_2Cl_2$（０．００７ｇ、０．０１０ｍｍｏｌ）及び３－エチニル－３－メチル－オキセタン（０．０５０ｇ、０．０５１７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を１００℃で２時間撹拌し、その後、室温に冷却し、水（３ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（６ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（４ｍＬ×２）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を逆相ＨＰＬＣ（０．１％NH_4OH）によって精製して化合物３６１（０．０４６ｇ、０．０９０ｍｍｏｌ、４３．４７％の収率）を茶色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４９９．３；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１２．２６－１２．００（ｍ，１Ｈ），８．６９－８．６８（ｍ，１Ｈ），７．９９（ｓ，１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．８５（ｓ，１Ｈ），７．７５（ｓ，１Ｈ），７．４８－７．４０（ｍ，１Ｈ），７．４０－７．３５（ｍ，１Ｈ），７．３２－７．３１（ｍ，１Ｈ），６．７７－６．７６（ｍ，１Ｈ），４．７６（ｄ，Ｊ＝５．６ Ｈｚ，２Ｈ），４．４５（ｄ，Ｊ＝５．６ Ｈｚ，２Ｈ），４．１４（ｄ，Ｊ＝５．６ Ｈｚ，２Ｈ），３．５７（ｓ，３Ｈ），１．６５（ｓ，３Ｈ）。

【０７７８】

実施例１９８．本発明の化合物の調製

実施例１９７に記載の合成プロトコルを利用し、適切な共通の中間体（Ｎ－［２－［［４－（３－ブロモフェニル）チアゾール－２－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－１－メチルスルホニル－ピロール－３－カルボキサミド）及び対応するアルキンから開始

して表２０における化合物を合成した。

【表２３】

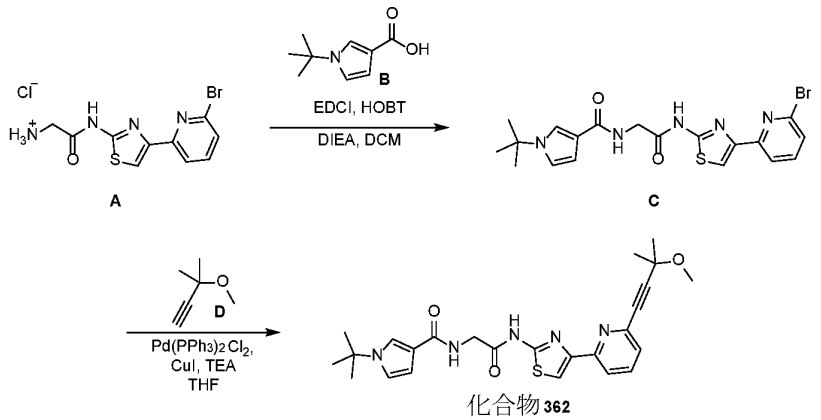
表２０

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
349	485.1	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 12.20 (s, 1H), 8.68 - 8.65 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.92 - 7.89 (m, 1H), 7.84 - 7.83 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.45 - 7.42 (m, 1H), 7.40 - 7.37 (m, 1H), 7.31 - 7.29 (m, 1H), 6.77 - 6.76 (m, 1H), 4.83 - 4.80 (m, 2H), 4.64 - 4.59 (m, 2H), 4.20 - 4.12 (m, 3H), 3.56 (s, 3H)
363	523.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 12.39 (s, 1H), 8.68 - 8.66 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.85 - 7.83 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40 - 7.36 (m, 1H), 7.32 - 7.30 (m, 1H), 6.77 (m, 1H), 4.14 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 1.49 (s, 6H)
426	487.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 12.36 (m, 1H), 8.68 - 8.66 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.86 - 7.82 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.45 - 7.40 (m, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 2H), 6.77 (m, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.14 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 1.48 (s, 6H)

【０７７９】

実施例１９９．１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（２－（（４－（６－（３－メトキシ－３－メチルブト－１－イン－１－イル）ピリジン－２－イル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物３６２）の調製

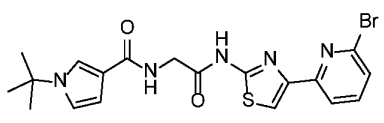
【化７７６】



化合物362

ステップ１：Ｎ－（２－（（４－（６－ブロモピリジン－２－イル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（中間体Ｃ）の調製

【化７７７】



C

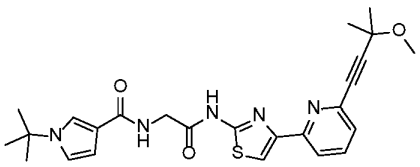
ジクロロメタン（１２ｍＬ）中の１－ｔｅｒｔ－ブチルピロール－３－カルボン酸（０．２５８ｇ、１．５４ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（０．３２９ｇ、１．７２ｍｍｏｌ）、ＨＯ

Ｂｔ（０．２３２ｇ、１．７２ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（１．７９ｍＬ、１０．３０ｍｍｏｌ）の溶液に中間体Ａ（０．６００ｇ、１．７２ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を２５℃で２時間撹拌し、その後濃縮した。得られた油を水（６０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３５ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた固体をＭＴＢＥ（２０ｍＬ）で粉砕し、濾過し、固体を追加のＭＴＢＥで洗浄した。得られた固体を乾燥させて中間体Ｃ（０．５００ｇ、１．０６ｍｍｏｌ、６１．７６％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：$[M+H]^+$ ＝ ４６３．９。

【０７８０】

ステップ２：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（２－（（４－（６－（３－メトキシ－３－メチルブト－１－イン－１－イル）ピリジン－２－イル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物３６２）の調製

【化７７８】



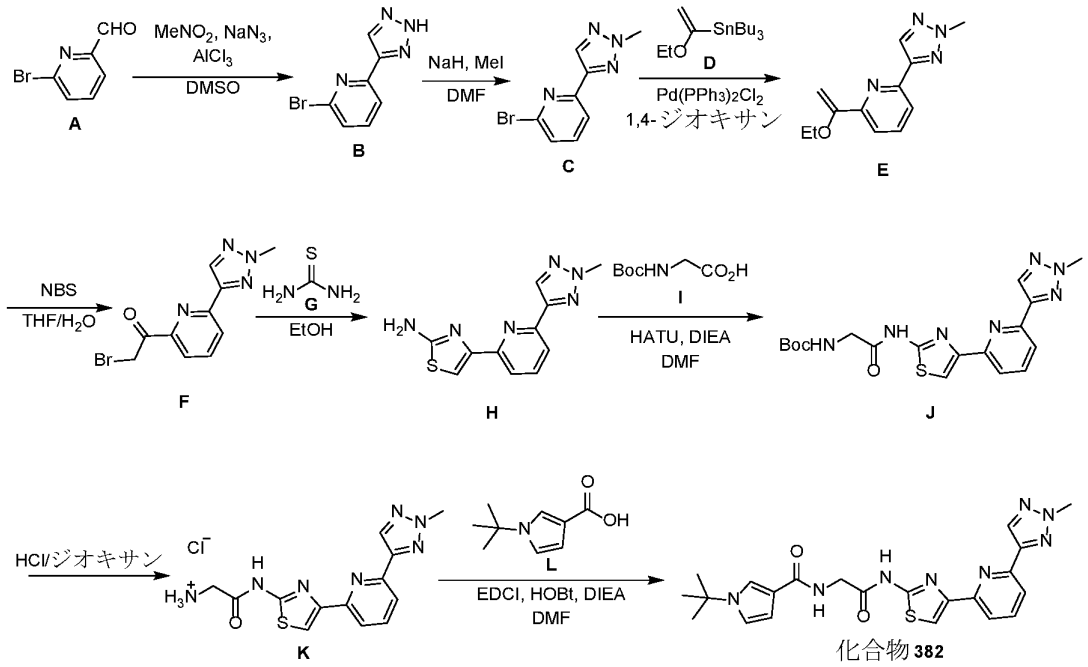
化合物362

ＤＭＦ（３ｍＬ）中の中間体Ｃ（０．１６０ｇ、０．３４６ｍｍｏｌ）、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$（０．０２４ｇ、０．０３５ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（０．００７ｇ、０．０３５ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（０．１４５ｍＬ、１．０４ｍｍｏｌ）の混合物に３－メトキシ－３－メチル－ブト－１－イン（０．０８５ｍＬ、１．７３ｍｍｏｌ）をN_2（ｇ）の一定ストリーム下で添加した。得られた混合物を１００℃で撹拌した。３時間後、混合物を周囲温度に冷却し、ジクロロメタンとともにシリカのパッドを介して濾過し、濃縮した。残渣を逆相ＨＰＬＣ（移動相：［水（０．０５％水酸化アンモニアｖ／ｖ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３８％～５８％）によって精製して化合物３６２（０．０６２ｇ、０．１２４ｍｍｏｌ、３５．８６％の収率）を凍結乾燥後にオフホワイト色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：$[M+H]^+$ ＝ ４８０．４；^1H ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．５３ － １１．９６ （ｍ，１Ｈ），８．１６ － ８．１３ （ｍ，１Ｈ），７．９３ － ７．８７ （ｍ，２Ｈ），７．８１ （ｓ，１Ｈ），７．５２ － ７．５１ （ｍ，１Ｈ），７．４８ － ７．４４ （ｍ，１Ｈ），６．９７ － ６．９５ （ｍ，１Ｈ），６．４９ － ６．４７ （ｍ，１Ｈ），４．０８ （ｄ，Ｊ ＝ ５．６ Ｈｚ，２Ｈ），３．３７ － ３．３５ （ｍ，３Ｈ），１．５１ － １．４８ （ｍ，１５Ｈ）。

【０７８１】

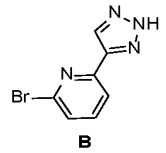
実施例２００．１－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－［２－［［４－［６－（２－メチルトリアゾール－４－イル）－２－ピリジル］チアゾール－２－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］ピロール－３－カルボキサミド（化合物３８２）の調製

【化７７９】



ステップ１：２－ブロモ－６－（２Ｈ－トリアゾール－４－イル）ピリジン（中間体Ｂ）の調製

【化７８０】

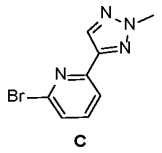


ＤＭＳＯ（６０ｍＬ）中の６－ブロモピリジン－２－カルバルデヒド（５．００ｇ、２６．８８ｍｍｏｌ）、NaN_3（２．１０ｇ、３２．２６ｍｍｏｌ）、及びニトロメタン（２．４６ｇ、４０．３２ｍｍｏｌ、２．１８ｍＬ）の溶液に$AlCl_3$（０．３５８ｇ、２．６９ｍｍｏｌ、１４６．９０ｕＬ）を２５℃で部分に分けて添加した。$AlCl_3$を完全に添加した後、混合物を７０℃で撹拌した。反応を１２時間撹拌し、その後周囲温度に冷却し、水（１００ｍＬ）で希釈した。混合物を酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル＝０：１～１：１）によって精製して中間体Ｂ（２．５０ｇ、１１．１１ｍｍｏｌ、４１．３３％の収率）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：$[M+H]^+$＝２２５．０；^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．０３－７．９９（ｍ，１Ｈ），７．９１－７．７６（ｍ，２Ｈ），７．６７－７．５５（ｍ，２Ｈ）。

【０７８２】

ステップ２：２－ブロモ－６－（２－メチルトリアゾール－４－イル）ピリジン（中間体Ｃ）の調製

【化７８１】



ＤＭＦ（２０ｍＬ）中の中間体Ｂ（２．２０ｇ、９．７８ｍｍｏｌ）の溶液にＮａＨ（０．５８７ｇ、１４．６６ｍｍｏｌ、６０％の純度）を２５℃で部分に分けて添加した。混合物を３０分間撹拌し、続いてＭｅＩ（０．７３０ｍＬ、１１．７３ｍｍｏｌ）を添加した。さらに３０分後、反応混合物を水（３０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ×３）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル＝０：１から１：３）によって精製した。適切な画分を収集して中間体Ｃ（１．２０ｇ、５．０２ｍｍｏｌ、５１．３５％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：$[M+H]^+$＝２３９．１．；1Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ８．１６（ｓ，１Ｈ），７．８５（ｄ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．６３－７．５８（ｍ，１Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），４．２７（ｓ，３Ｈ）。

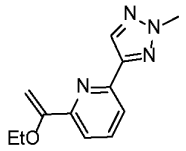
【０７８３】

また、２－ブロモ－６－（１－メチルトリアゾール－４－イル）ピリジン（０．７００ｇ、２．９３ｍｍｏｌ、２９．９５％の収率）を白色の固体として別個に単離した。

【０７８４】

ステップ３：２－（１－エトキシビニル）－６－（２－メチルトリアゾール－４－イル）ピリジン（中間体Ｅ）の調製

【化７８２】



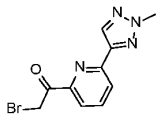
Ｅ

１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中の中間体Ｃ（１．１０ｇ、４．６０ｍｍｏｌ）、トリブチル（１－エトキシビニル）スタンナン（４．６６ｍＬ、１３．８０ｍｍｏｌ）、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$（０．３２３ｇ、０．４６１ｍｍｏｌ）の混合物を１００℃で２時間撹拌した。その後、反応混合物を周囲温度に冷却し、ＫＦ（１０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して中間体Ｅ（１．２０ｇ）を茶色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：$[M+H]^+$＝２３１．１。

【０７８５】

ステップ４：２－ブロモ－１－［６－（２－メチルトリアゾール－４－イル）－２－ピリジル］エテノン（中間体Ｆ）の調製

【化７８３】



Ｆ

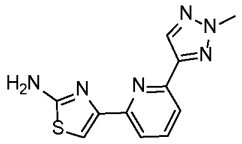
ＴＨＦ（２０ｍＬ）及びH_2O（１ｍＬ）の混合物中の中間体Ｅ（１．１０ｇ、４．７８ｍｍｏｌ）の混合物にＮＢＳ（１．７０ｇ、９．５５ｍｍｏｌ）を２５℃で撹拌した。１時間後、反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル＝０：１から１：３）によって精製し、濃縮して中間体Ｆ（１．００ｇ、３．５６ｍｍｏｌ、７４．４７％の収率）を黄色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ８．２０（ｓ，１Ｈ），８．１６－８．１３（ｍ，１Ｈ），８．０６－８．０３（ｍ，１Ｈ），７．９７－７．９２（ｍ，１Ｈ），４．９５（ｓ，２Ｈ）

，　４．２９　（ｓ，　３Ｈ）。

【０７８６】

ステップ５：４－［６－（２－メチルトリアゾール－４－イル）－２－ピリジル］チアゾール－２－アミン（中間体Ｈ）の調製

【化７８４】



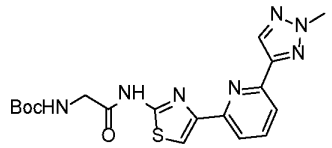
Ｈ

ＥｔＯＨ（１０ｍＬ）中の中間体Ｆ（０．９００ｇ、３．２０ｍｍｏｌ）、チオウレア（０．２６８ｇ、３．５２ｍｍｏｌ）の混合物を８０℃で撹拌した。１２時間後、得られた固体を濾過し、ＥｔＯＨで洗浄して中間体Ｈ（０．８００ｇ、３．１０ｍｍｏｌ、９６．７４％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝　２５９．１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．４７　（ｓ，　１Ｈ），　８．０５　－　７．９９　（ｍ，　１Ｈ），　７．９６　－　７．９２　（ｍ，　１Ｈ），　７．８８　（ｄ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６７　（ｓ，　１Ｈ），　４．２６　（ｓ，　３Ｈ）。

【０７８７】

ステップ６：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－［［４－［６－（２－メチルトリアゾール－４－イル）－２－ピリジル］チアゾール－２－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］カルバメート（中間体Ｊ）の調製

【化７８５】



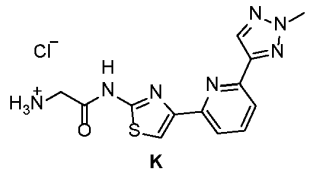
Ｊ

ＤＭＦ（２ｍＬ）中の中間体Ｈ（０．２００ｇ、０．７７４ｍｍｏｌ）、Ｎ－Ｂｏｃ－グリシン（０．２７１ｇ、１．５５ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（０．４０５ｍＬ、２．３２ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（０．５８９ｇ、１．５５ｍｍｏｌ）の混合物を２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた固体を酢酸エチル（５ｍＬ）で粉砕し、撹拌し、濾過し、乾燥させて中間体Ｊ（０．１８０ｇ、０．４３３ｍｍｏｌ、５５．９５％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝　４１６．１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．３９　（ｓ，　１Ｈ），　８．０４　（ｓ，　１Ｈ），　８．０２　－　７．９７　（ｍ，　１Ｈ），　７．９１　－　７．８９　（ｍ，　１Ｈ），　７．８５　－　７．８２　（ｍ，　１Ｈ），　７．２１　－　７．１７　（ｍ，　１Ｈ），　４．２６　（ｓ，　３Ｈ），　３．８９　（ｄ，　Ｊ　＝　６．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．４１　（ｓ，　９Ｈ）。

【０７８８】

ステップ７：２－（（４－（６－（２－メチル－２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）ピリジン－２－イル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエタン－１－アミニウムクロリド（中間体Ｋ）の調製

【化７８６】



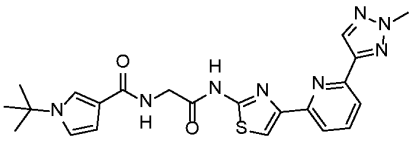
K

１，４－ジオキサン（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－［［４－［６－（２－メチルトリアゾール－４－イル）－２－ピリジル］チアゾール－２－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］カルバメート（０．１８０ｇ、０．４３３ｍｍｏｌ）の溶液に１，４－ジオキサン中の４ＭのＨＣｌの溶液（１．０８ｍＬ）を添加した。反応混合物を２５℃で１２時間撹拌し、その後濃縮して中間体Ｋ（０．１６０ｇ）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３１６．１。

【０７８９】

ステップ８：１－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－［２－［［４－［６－（２－メチルトリアゾール－４－イル）－２－ピリジル］チアゾール－２－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］ピロール－３－カルボキサミド（化合物３８２）の調製

【化７８７】



化合物382

ＤＭＦ（２ｍＬ）中の中間体Ｋ（０．１６０ｇ、０．４５５ｍｍｏｌ）、１－ｔｅｒｔ－ブチルピロール－３－カルボン酸（０．１１４ｇ、０．６８２ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（０．３９６ｍＬ、２．２７ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（０．１７４ｇ、０．９１０ｍｍｏｌ）及びＨＯＢｔ（０．１２３ｇ、０．９１０ｍｍｏｌ）の混合物を２５℃で１２時間撹拌した。その後、反応混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ×３）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた固体を酢酸エチル（５ｍＬ）で粉砕し、濾過し、乾燥させて化合物３８２（０．１０３ｇ、０．２１６ｍｍｏｌ、４７．４６％の収率、９７．３３％の純度）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４６５．２；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．４６ － １２．２４（ｍ，１Ｈ），８．３９（ｓ，１Ｈ），８．２２ － ８．１８（ｍ，１Ｈ），８．０３（ｓ，１Ｈ），８．０２ － ７．９６（ｍ，１Ｈ），７．９４ － ７．８９（ｍ，１Ｈ），７．８５ － ７．８２（ｍ，１Ｈ），７．５４ － ７．５２（ｍ，１Ｈ），６．９９ － ６．９７（ｍ，１Ｈ），６．５０ － ６．４８（ｍ，１Ｈ），４．２６（ｓ，３Ｈ），４．１２（ｄ，Ｊ ＝ ５．６ Ｈｚ，２Ｈ），１．５０（ｓ，９Ｈ）。

【０７９０】

実施例２０１．本発明の化合物の調製

実施例２００に記載の合成プロトコルを利用し、対応するα－ブロモ－ケトンまたはα－クロロ－ケトン、アミノ酸、及び複素環式カルボン酸、ならびに必要に応じてＳＦＣ分離を利用することから開始して表２１における以下の化合物を合成した。

【表２４－１】

表２１

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
383	453.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.28 - 12.19 (m, 1H), 8.20 - 8.16 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.55 - 7.50 (m, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 7.10 - 7.04 (m, 1H), 6.99 - 6.95 (m, 1H), 6.50 - 6.45 (m, 1H), 4.13 - 4.04 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.75 - 2.69 (m, 2H), 1.93 - 1.83 (m, 2H), 1.49 (s, 9H)
394	475.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.39 - 12.23 (m, 1H), 8.71 - 8.64 (m, 1H), 7.87 - 7.83 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.34 - 7.30 (m, 1H), 7.24 - 7.19 (m, 1H), 7.09 - 7.05 (m, 1H), 6.80 - 6.75 (m, 1H), 4.16 - 4.10 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.39 - 3.34 (m, 2H), 3.14 - 3.11 (m, 3H), 2.75 - 2.69 (m, 2H), 1.93 - 1.84 (m, 2H)
395	440.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.28 (br s, 1H), 8.18 - 8.17 (m, 1H), 7.92 - 7.81 (m, 1H), 7.75 - 7.68 (m, 2H), 7.67 - 7.61 (m, 1H), 7.52 - 7.51 (m, 1H), 6.97 - 6.96 (m, 1H), 6.48 -6.47 (m, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.10 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.37 - 1.30 (m, 2H), 1.17 - 1.07 (m, 2H)

【表２４－２】

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
142	435.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.55 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.33-8.31 (m, 1H), 8.17 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.53-7.51 (m, 1H), 6.98-6.96 (m, 1H), 6.48-6.47 (m, 1H), 4.04 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 1.50 (s, 9H)
470	479.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.42 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.30 - 8.26 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.02 - 7.96 (m, 1H), 7.94 - 7.89 (m, 1H), 7.85 - 7.82 (m, 1H), 7.59 - 7.57 (m, 1H), 7.04 - 7.01 (m, 1H), 6.59 - 6.57 (m, 1H), 4.85 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.63 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.26 (s, 3H), 4.13 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.80 (s, 3H)
481	474.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.36 (s, 1H), 8.21 - 8.19 (m, 1H), 7.90 - 7.76 (m, 3H), 7.53 - 7.52(m, 1H), 7.31 - 7.29 (m, 1H), 6.98 - 6.97 (m, 1H), 6.49 - 6.47 (m, 1H), 4.10 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.63 - 3.49 (m, 1H), 3.05 - 2.86 (m, 4H), 1.50 (s, 9H)
488	479.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.42 - 12.33 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.02 - 7.96 (m, 2H), 7.95 - 7.89 (m, 1H), 7.85 - 7.82 (m, 1H), 7.61 - 6.59 (m, 1H), 6.99 - 6.96 (m, 1H), 6.52 - 6.50 (m, 1H), 4.68 - 4.63 (m, 1H), 4.26 (s, 3H), 1.50 (s, 9H), 1.43 (d, J = 7.2 Hz, 3H)
495	454.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.33 (s, 1H), 12.21 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.86 - 7.67 (m, 3H), 7.52 - 7.51 (m, 1H), 7.44 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.02 - 6.93 (m, 1H), 6.51 - 6.43 (m, 1H), 4.09 (d, J=5.2 Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.21 - 1.16 (m, 2H), 0.98 - 0.90 (m, 2H)
514	468.1	^{1}H NMR (400 MHz,メタノール-d_4) δ 7.86 - 7.82 (m, 2H), 7.75 - 7.73 (m, 1H), 7.60 - 7.59 (m, 1H), 7.19 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.97 - 6.96 (m, 1H), 6.59 - 6.58 (m, 1H), 4.38 - 4.30 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.68 - 3.64 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.63 - 2.60 (m, 2H), 2.46 - 2.43 (m, 2H), 1.58 (s, 9H)
515	468.1	^{1}H NMR (400 MHz,メタノール-d_4) δ 7.86 - 7.84 (m, 2H), 7.76 - 7.72 (m, 1H), 7.60 - 7.59 (m, 1H), 7.20 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.97 - 6.96 (m, 1H), 6.60 - 6.59 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.99 - 3.94 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.20 - 3.19 (m, 1H), 2.73 - 2.68 (m, 2H), 2.29 - 2.26 (m, 2H), 1.58 (s, 9H)
545	523.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.53 (br s, 1H), 8.50 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.98 - 7.97 (m, 1H), 7.90 - 7.88 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.50 - 7.49 (m, 1H), 7.31 - 7.22 (m, 2H), 6.79 - 6.78 (m, 1H), 4.95 - 4.92 (m, 1H), 4.03 - 4.00 (m, 1H), 3.78 - 3.65 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 0.88 - 0.73 (m, 4H)
593	551.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.59 (s, 1H), 8.51 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.99 - 7.95 (m, 2H), 7.84 - 7.81 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.36 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.31 - 7.28 (m, 1H), 6.80 - 6.78 (m, 1H), 4.95 - 4.89 (m, 1H), 3.74 - 3.68 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.31 (s, 3H)

【表２４－３】

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
611	509.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.37 - 11.77 (s, 1H), 9.47 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.98 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.96 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.64 - 7.63 (m, 1H), 6.98 - 6.97 (m, 1H), 6.73 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.52 - 6.51 (m, 1H), 4.95 - 4.90 (m, 1H), 3.77 - 3.69 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 1.50 (s, 9H)
612	497.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.46 (s, 1H), 8.71 - 8.88 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.74 - 7.71 (m, 1H), 7.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.32 - 7.27 (m, 2H), 6.77 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 4.14 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 0.81 (s, 2H), 0.70 - 0.62 (m, 2H)
613	541.1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.26 (br s, 1H), 7.77 - 7.76 (m, 1H), 7.73 - 7.67 (m, 1H), 7.36 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.16 - 7.15 (m, 1H), 6.99 - 6.92 (m, 2H), 6.73 - 6.72 (m, 1H), 5.07 - 5.03 (m, 1H), 4.26 - 4.23 (m, 1H), 4.05 - 4.01 (m, 1H), 3.70 - 3.66 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 0.94 - 0.90 (m, 2H), 0.65 - 0.60 (m, 2H)
693	520.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 8.68 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.32- 7.30 (m, 1H), 6.78 - 6.76 (m, 1H), 4.33 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 4.14 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.67 - 3.57 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.54 (s, 2H), 1.18 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H)
705	498.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.41 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.98 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.49 - 6.47 (m, 1H), 4.33 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 4.09 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.68 - 3.62 (m, 2H), 2.53 (s, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.19 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H)
707	564.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.58 (s, 1H), 8.51 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.98 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.31 - 7.28 (m, 1H), 6.80 - 6.78 (m, 1H), 4.95 - 4.87 (m, 1H), 4.33 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.74 - 3.69 (m, 2H), 3.67 - 3.62 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.52 (s, 2H), 1.18 (d, J = 6.4 Hz, 6H)
723	597.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.54 (s, 1H), 8.54 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.03 - 7.96 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.32 - 7.27 (m, 1H), 7.21 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.82 - 6.75 (m, 1H), 4.95 - 4.82 (m, 1H), 4.30 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 3.76 - 3.68 (m, 2H), 3.64 - 3.54 (m, 5H), 3.31 (s, 3H), 2.46 (s, 2H), 1.17 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H)
734	577.2	^{1}H NMR (400 MHz,メタノール-d_4) δ 7.90 - 7.89 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.26 - 7.25 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.83 - 6.82 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.97 - 4.94 (m, 1H), 4.21 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 3.84 - 3.81 (m, 2H), 3.72 - 3.71 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 2.48 - 2.30 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.25 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H)

【表２４－４】

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
740	566.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.40 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.80 - 7.79 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.14 - 7.13 (m, 2H), 6.64 - 6.63 (m, 2H), 4.94 - 4.89 (m, 1H), 4.25 - 4.22 (m, 2H), 3.72 - 3.69 (m, 2H), 3.63 - 3.60 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.42 - 2.36 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.95 (s, 6H), 1.18 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H)
817	567.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.89 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.72 - 7.69 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 6.96 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.03 - 5.00 (m, 1H), 4.15 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 4.08 - 4.05 (m, 1H), 3.76 - 3.73 (m, 3H), 3.51 (s, 3H), 2.57 - 2.51 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.07 (s, 6H), 1.30 (s, 3H), 1.29 (s, 3H)
818	567.3	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.06 - 8.03 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.95 - 4.93 (m, 1H), 4.22 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 3.90 - 3.89 (m, 1H), 3.85 - 3.78 (m, 1H), 3.73 - 3.71 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.48 - 2.42 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.05 (s, 6H), 1.25 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H)

【０７９１】

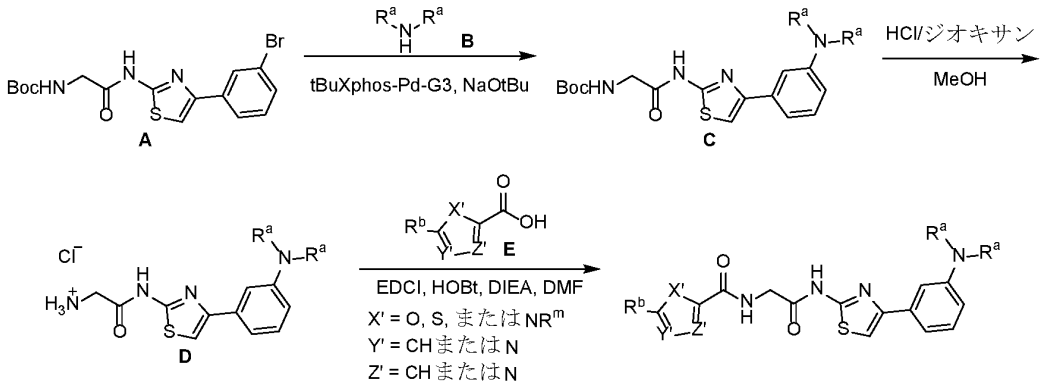
実施例２０２．本発明の化合物の調製

以下のスキーム１０に従い、実施例１０に記載の合成プロトコルを利用し、適切な共通の中間体（［ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－［［４－（３－ブロモフェニル）チアゾール－２－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］カルバメート］）から開始して以下の表２２における化合物を合成した。

【０７９２】

スキーム１０：

【化７８８】



【表２５】

表２２

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
820	456.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.53 - 12.33 (m, 1H), 9.00 - 8.86 (m, 1H), 7.84 - 7.81 (m, 1H), 7.57 - 7.53 (m, 1H), 7.22 - 7.17 (m, 2H), 6.96 - 6.92 (m, 1H), 6.39 - 6.34 (m, 1H), 4.20 - 4.14 (m, 2H), 3.86 - 3.79 (m, 4H), 2.33 - 2.32 (m, 2H), 1.39 (s, 9H)
823	498.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.37 (s, 1H), 9.01 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.43 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.31 (dt, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.24 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.96 – 6.82 (m, 1H), 4.14 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.70 (dqd, *J* = 12.5, 6.0, 2.1 Hz, 2H), 3.65 – 3.54 (m, 2H), 2.27 (dd, *J* = 11.9, 10.3 Hz, 2H), 1.30 (s, 9H), 1.16 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H)

【０７９３】

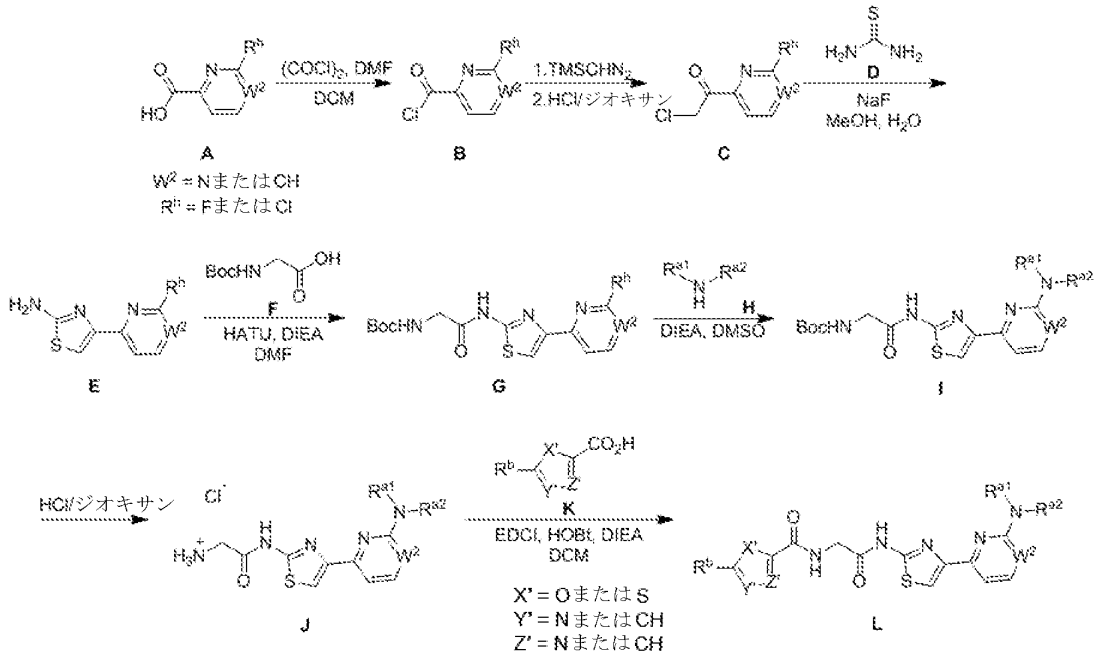
実施例２０３．本発明の化合物の調製

以下のスキーム１１に示される合成経路に従い、適切な開始６員複素環式カルボン酸、アミン、及び５員複素環式カルボン酸から開始して以下の表２３における以下の化合物を合成した。適切な場合、ＳＦＣ精製を使用してエナンチオマーを分離した。

【０７９４】

スキーム１１：

【化７８９】



【表２６】

表２３

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
822	515.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.43 (br d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 9.00 - 8.97 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.63 - 7.60 (m, 1H), 7.25 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.26 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 4.19 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.64 - 3.60 (m, 2H), 2.43 - 2.38 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.18 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H)
824	473.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 8.89 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.62 (dd, *J* = 8.5, 7.4 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.25 (dd, *J* = 13.0, 2.3 Hz, 2H), 4.13 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.63 (dqd, *J* = 12.6, 6.2, 2.3 Hz, 2H), 2.41 (dd, *J* = 12.8, 10.5 Hz, 2H), 1.18 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H)
826	513.2	^{1}HNMR(400 MHz,メタノール-d$_4$)δ 7.69(s, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 1H), 7.35 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.98 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.60 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.28 - 4.20 (m, 2H), 3.79 - 3.67 (m, 2H), 2.53 - 2.42 (m, 2H), 1.79 (s, 3H), 1.26 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H)
827	499.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 9.03 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.62 (dd, *J* = 8.5, 7.3 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.32 – 4.20 (m, 2H), 4.16 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.71 – 3.57 (m, 2H), 2.42 (dd, *J* = 12.8, 10.5 Hz, 2H), 1.31 (s, 9H), 1.18 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H)

【０７９５】

実施例２０４．本発明の化合物の調製

実施例６１に記載の一般的合成プロトコルを利用し、適切な共通の中間体（４－（３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）チアゾール－２－アミン）、ヘテロアリールハライド、Ｎ－Ｂｏｃアミノ酸、及び適切な複素環式カルボン酸から開始して表２４における以下の化合物を合成した。

【０７９６】

【表２７】

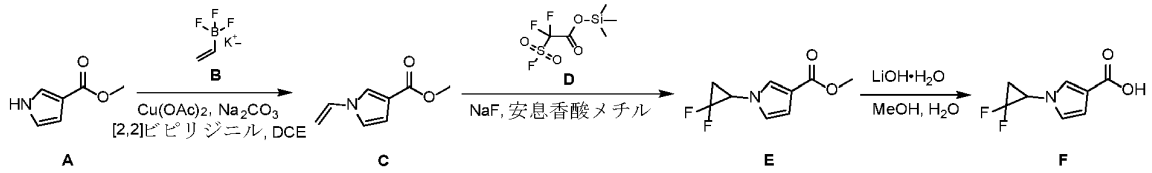
表２４

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
821	510.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.94 - 12.36 (m, 1H), 8.79 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.83 - 7.72 (m, 2H), 7.55 - 7.50 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.99 - 4.85 (m, 1H), 4.22 (s, 3H), 3.89 - 3.74 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 1.32 (s, 9H)

【０７９７】

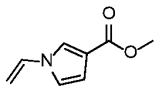
実施例２０５．１－（２，２－ジフルオロシクロプロピル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボン酸の調製

【化７９０】



ステップ１：メチル１－ビニル－１Ｈ－ピロール－３－カルボキシレート（中間体Ｃ）の調製

【化７９１】



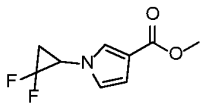
C

１，２－ジクロロ－エタン（６０ｍＬ）中のメチル１Ｈ－ピロール－３－カルボキシレート（２．００ｇ、１５．９８ｍｍｏｌ）及びカリウム；トリフルオロ（ビニル）ボラヌイド（４．２８ｇ、３１．９７ｍｍｏｌ）の溶液に２－（２－ピリジル）ピリジン（２．５０ｇ、１５．９８ｍｍｏｌ）及び酢酸銅（ＩＩ）（２．９０ｇ、１５．９８ｍｍｏｌ）、Na_2CO_3（３．３９ｇ、３１．９７ｍｍｏｌ）を２５℃で添加した。懸濁液を脱気及びO_2（ｇ）でのパージの３サイクルに供した。反応混合物をO_2（ｇ）の雰囲気下、７０℃で撹拌した。１時間後、混合物を室温に冷却し、水（５０ｍＬ）で洗浄した。得られた水層を酢酸エチル（３×７０ｍＬ）で抽出し、有機層を濃縮した。得られた油をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１００／１から１／１）によって精製し、濃縮して中間体Ｃ（１．２ｇ、７．９４ｍｍｏｌ、４９．６７％の収率）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：$[M+H]^+$＝１５２．１；^1H ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ７．４９（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．８９－６．８５（ｍ，１Ｈ），６．８３－６．７７（ｍ，１Ｈ），６．６５－６．６４（ｍ，１Ｈ），５．２６－５．２１（ｍ，１Ｈ），４．８３－４．８０（ｍ，１Ｈ），３．８２（ｓ，３Ｈ）。

【０７９８】

ステップ２：メチル１－（２，２－ジフルオロシクロプロピル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキシレート（中間体Ｅ）の調製

【化７９２】



E

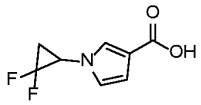
安息香酸メチル（１２ｍＬ）中の中間体Ｃ（１．２０ｇ、７．９４ｍｍｏｌ）及びＮａＦ（０．０３３ｇ、０．７９３ｍｍｏｌ）の溶液にトリメチルシリル２，２－ジフルオロ－２－フルオロスルホニル－アセテート（７．８２ｍＬ、３９．６９ｍｍｏｌ）を滴下様式で添加した。その後、混合物を１０５℃に加熱した。２時間後、混合物を室温に冷却し、水（１０ｍＬ）で洗浄した。得られた水層を酢酸エチル（３×３０ｍＬ）で抽出し、濃縮した。得られた油をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１００／１から１／１）によって精製し、濃縮して中間体Ｅ（０．１５０ｇ、０．７４６ｍｍｏｌ、９．３９％の収率）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：$[M+H]^+$＝２０２．０；^1H ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ７．３７－７．３４（ｍ，１Ｈ），７．３５（ｓ，１Ｈ），６．６８（ｄ，Ｊ＝２．４ Ｈｚ，１Ｈ），６．６１－６．６０（ｍ，１Ｈ），３．９３

－３．８５（ｍ，１Ｈ），３．８１（ｓ，３Ｈ），２．１１－１．９９（ｍ，１Ｈ），１．９８－１．８７（ｍ，１Ｈ）。

【０７９９】

ステップ３：１－（２，２－ジフルオロシクロプロピル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボン酸（中間体Ｆ）の調製

【化７９３】



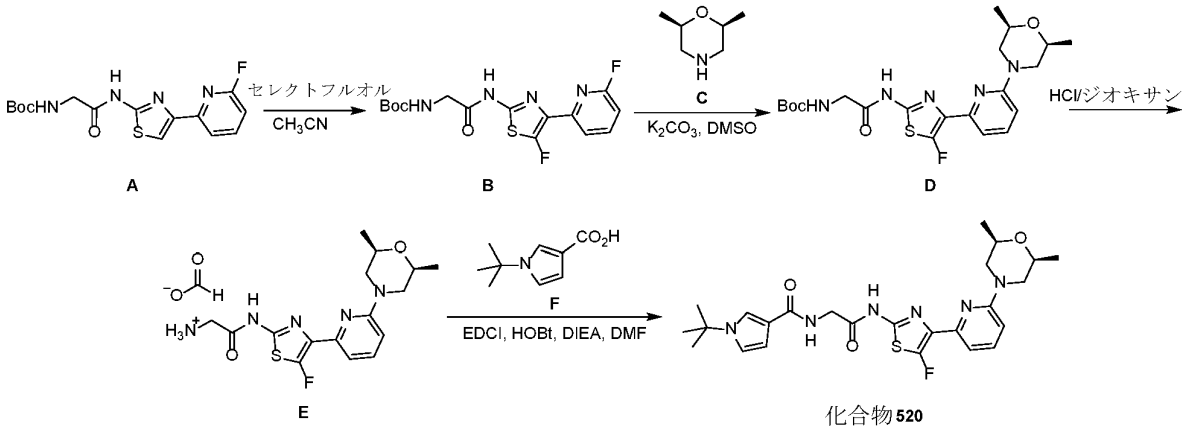
F

ＭｅＯＨ（１ｍＬ）及びH_2O（１ｍＬ）中の中間体Ｄ（０．１００ｇ、０．４９７ｍｍｏｌ）の溶液にＬｉＯＨ・H_2O（０．０４２ｇ、０．９９４ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を５０℃に加熱した。１２時間後、混合物を室温に冷却し、混合物を１ＭのＨＣｌ水溶液（０．５０ｍＬ）で酸性化してｐＨ５～６とした。得られた酸性水層を酢酸エチルで３回抽出し、濃縮して中間体Ｆ（１２０ｍｇ、粗製）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：$[M+H]^+$＝１８８．０。

【０８００】

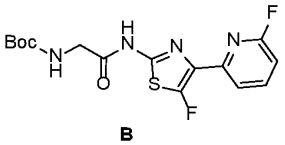
実施例２０６．１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（２－（（４－（６－（ｃｉｓ－２，６－ジメチルモルホリノ）ピリジン－２－イル）－５－フルオロチアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物５２０）の調製

【化７９４】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（２－（（５－フルオロ－４－（６－フルオロピリジン－２－イル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）カルバメート（中間体Ｂ）の調製

【化７９５】



B

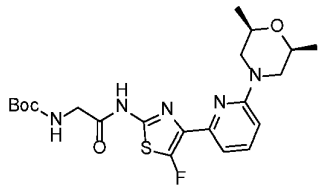
CH_3CN（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－［［４－（６－フルオロ－２－ピリジル）チアゾール－２－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］カルバメート（２．００ｇ、５．６８ｍｍｏｌ）の混合物にセレクトフルオル（登録商標）（１．８１ｇ、５．１１ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。２４時間後、混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（５０ｍＬ）で抽出した。有機層を分離し、蒸発させた。固体を逆相ＨＰＬＣ

（０．１％ＦＡ条件）によって精製した。溶液を濃縮して中間体Ｂ（０．５６０ｇ、１．５１ｍｍｏｌ、２６．６４％の収率、１００％の純度）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３７１．０；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ７．８７－７．８１（ｍ，１Ｈ），７．６８－７．６６（ｍ，１Ｈ），６．８７－６．８４（ｍ，１Ｈ），４．１４（ｓ，２Ｈ），１．５４－１．４２（ｍ，９Ｈ）。

【０８０１】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル（２－（（４－（６－（ｃｉｓ－２，６－ジメチルモルホリノ）ピリジン－２－イル）－５－フルオロチアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）カルバメート（中間体Ｄ）の調製

【化７９６】



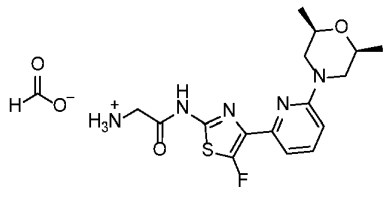
Ｄ

ＤＭＳＯ（４ｍＬ）中の中間体Ｂ（０．３５０ｇ、０．９４５ｍｍｏｌ）及びｃｉｓ－２，６－ジメチルモルホリン（０．２１８ｇ、１．８９ｍｍｏｌ）の混合物にK_2CO_3（０．３９２ｇ、２．８３ｍｍｏｌ）を２０℃で添加し、混合物を８０℃で撹拌した。２時間後、混合物を室温に冷却し、同等の反応スケールの別のバッチと組み合わせた。混合物に水（１０ｍＬ）を添加し、水層を酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた油をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝３／１～１／１）によって精製して中間体Ｄ（０．１１０ｇ、０．１６３ｍｍｏｌ、１７．２５％の収率、６９％の純度）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４６６．２。

【０８０２】

ステップ３：２－（（４－（６－（ｃｉｓ－２，６－ジメチルモルホリノ）ピリジン－２－イル）－５－フルオロチアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエタン－１－アミニウムホルメート（中間体Ｅ）の調製

【化７９７】



Ｅ

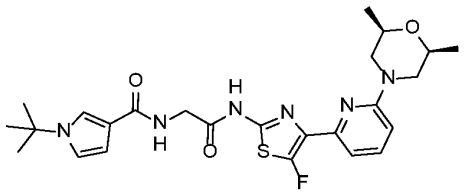
中間体Ｄ（０．１１０ｇ、０．２３６ｍｍｏｌ）の混合物に１，４－ジオキサン中の４ＭのＨＣｌの溶液（２ｍＬ）を添加した。混合物を２０℃で撹拌した。２時間後、混合物を濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を逆相ＨＰＬＣ（０．１％ＦＡ条件）によって精製した。溶液を凍結乾燥させて中間体Ｅ（０．０２５ｇ、０．０６１ｍｍｏｌ、２５．７２％の収率、１００％の純度）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３６６．１。

【０８０３】

ステップ４：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（２－（（４－（６－（ｃｉｓ－２，６－ジメチルモルホリノ）ピリジン－２－イル）－５－フルオロチアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物５２０）の

調製

【化７９８】



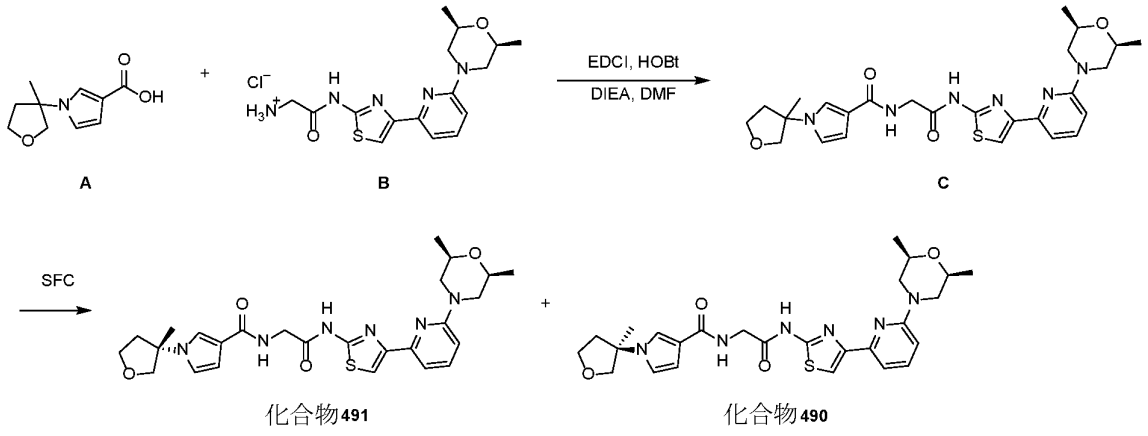
化合物520

ＤＭＦ（１ｍＬ）中の１－ｔｅｒｔ－ブチルピロール－３－カルボン酸（０．０１１ｇ、０．０６１ｍｍｏｌ）の混合物にＥＤＣＩ（０．０２３ｇ、０．１２２ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（－０．０１６ｇ、０．１２２ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（０．０５３ｍＬ、０．３０４ｍｍｏｌ）を添加した。１０分後、中間体Ｅ（０．０２５ｇ、０．０６１ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２０℃で１５時間撹拌し、続いて水（５ｍＬ）を添加した。反応混合物を酢酸エチル（３×５ｍＬ）で抽出し、組み合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。固体を分取ＨＰＬＣ（移動相：［水（０．２２５％ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４５％～７５％）によって精製し、溶液を凍結乾燥させて化合物５２０（０．００２ｇ、０．００４６ｍｍｏｌ、７．６０％の収率、９９％の純度）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５１５．１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ ７．６４－７．５６（ｍ，２Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），６．９８－６．９３（ｍ，１Ｈ），６．７１（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），６．５７－６．５６（ｍ，１Ｈ），４．２５（ｓ，１Ｈ），４．２２（ｓ，１Ｈ），４．２０（ｓ，２Ｈ），３．７８－３．６６（ｍ，２Ｈ），２．５０－２．４４（ｍ，２Ｈ），１．５７（ｓ，９Ｈ），１．２４－１．２３（ｍ，６Ｈ）。

【０８０４】

実施例２０７．Ｎ－（２－（（４－（６－（ｃｉｓ－２，６－ジメチルモルホリノ）ピリジン－２－イル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（（Ｓ）－３－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド及びＮ－（２－（（４－（６－（ｃｉｓ－２，６－ジメチルモルホリノ）ピリジン－２－イル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（（Ｒ）－３－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物４９１及び４９０）の調製

【化７９９】



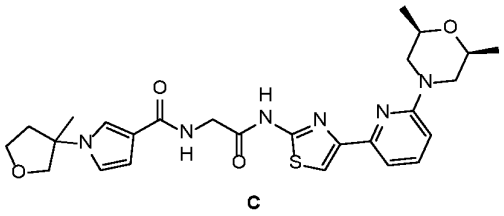
A　B　C

化合物491　化合物490

ステップ１：中間体６Ｎ－［２－［［４－［６－［ｃｉｓ－２，６－ジメチルモルホリ

ン－４－イル］－２－ピリジル］チアゾール－２－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－１－（３－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）ピロール－３－カルボキサミド（中間体Ｃ）の調製

【化８００】



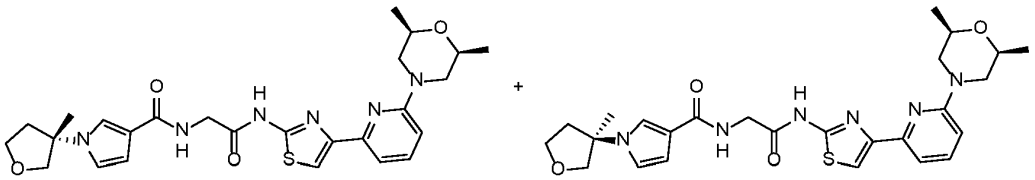
c

ＤＭＦ（４ｍＬ）中の中間体Ａ（０．２００ｇ、１．０２ｍｍｏｌ）及び中間体Ｂ（０．３９２ｇ、１．１３ｍｍｏｌ）の溶液にＥＤＣＩ（０．３９３ｇ、２．０５ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（０．２７７ｇ、２．０５ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（０．３６ｍＬ、２．０５ｍｍｏｌ）を２５℃で添加した。反応混合物を２５℃で１時間撹拌し、続いて水（５ｍＬ）を添加した。得られた混合物を酢酸エチル（３×５ｍＬ）で抽出し、組み合わせた有機層を濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（移動相：水（０．２２５％ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３２％～６５％）によって精製し、凍結乾燥させて中間体Ｃ（０．２５０ｇ、０．４２９ｍｍｏｌ、４１．８６％の収率、９０％の純度）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ＝ ５２５．２。

【０８０５】

ステップ２：Ｎ－（２－（（４－（６－（（ｃｉｓ－２，６－ジメチルモルホリノ）ピリジン－２－イル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（（Ｓ）－３－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド及びＮ－（２－（（４－（６－（ｃｉｓ－２，６－ジメチルモルホリノ）ピリジン－２－イル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（（Ｒ）－３－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物４９１及び４９０）の調製

【化８０１】



化合物491　　化合物490

中間体Ｃ（０．２５０ｇ、０．４２９ｍｍｏｌ）をＳＦＣによって分離して２つのピークを得た。第１のピークを濃縮し、凍結乾燥させて化合物４９１（０．０８０ｇ、０．１４５ｍｍｏｌ、３０．４０％の収率、９５％の純度）をオフホワイト色の固体として得た（Ｒｔ＝２．４４７分）。第２のピークを濃縮し、凍結乾燥させて化合物４９０（０．０８０ｇ、０．１４５ｍｍｏｌ、３０．４０％の収率、９５％の純度）をオフホワイト色の固体として得た。

【０８０６】

化合物４９１：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ＝ ５２５．３；^{1}ＨＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １２．２９（ｓ，１Ｈ），８．２３ － ８．２０（ｍ，１Ｈ），７．７６（ｓ，１Ｈ），７．６８ － ７．５９（ｍ，１Ｈ），７．５３ － ７．５２（ｍ，１Ｈ），７．２６（ｄ，Ｊ ＝ ７．２ Ｈｚ，１Ｈ），６．９７ － ６．９６（ｍ，１Ｈ），６．８０（ｄ，Ｊ ＝ ８．８ Ｈｚ，１Ｈ），６．５１ － ６．５０（ｍ，１Ｈ），４．

２６（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，２Ｈ），４．０９（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），４．００（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），３．９５－３．８５（ｍ，２Ｈ），３．７６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），３．６９－３．５７（ｍ，２Ｈ），２．４６－２．３７（ｍ，３Ｈ），２．２９－２．１５（ｍ，１Ｈ），１．５９（ｓ，３Ｈ），１．１９（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，６Ｈ）。

【０８０７】

化合物４９０：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５２５．３；^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１２．３０（ｓ，１Ｈ），８．２８－８．１８（ｍ，１Ｈ），７．７６（ｓ，１Ｈ），７．６４－７．６０（ｍ，１Ｈ），７．５３－７．５２（ｍ，１Ｈ），７．２６（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９７－６．９６（ｍ，１Ｈ），６．８０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．５１－６．５０（ｍ，１Ｈ），４．２６（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，２Ｈ），４．０９（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），４．００（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），３．９４－３．８７（ｍ，２Ｈ），３．７６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），３．６９－３．５８（ｍ，２Ｈ），２．４６－２．３７（ｍ，３Ｈ），２．２９－２．１７（ｍ，１Ｈ），１．５９（ｓ，３Ｈ），１．１９（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，６Ｈ）。

【０８０８】

実施例２０８．本発明の化合物の調製

実施例２０７（化合物４９１及び４９０）に記載の合成プロトコルを利用し、適切な複素環式カルボン酸及び対応する第１級アミン塩酸塩から開始して表２５における化合物を合成した。

【表２８】

表２５

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
505	466.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.32 (s, 1H), 8.21 - 8.19 (m, 1H), 7.58 - 7.49 (m, 2H), 7.24 - 7.15 (m, 2H), 7.01 - 6.91 (m, 2H), 6.51 - 6.50 (m, 1H), 6.42 - 6.33 (m, 1H), 4.09 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.00 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.94 - 3.87 (m, 2H), 3.85 - 3.83 (m, 4H), 3.76 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.42 - 2.34 (m, 2H), 2.33 - 2.18 (m, 2H), 1.59 (s, 3H)
506	466.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.32 (s, 1H), 8.2 1- 8.20 (m, 1H), 7.66 - 7.46 (m, 2H), 7.24 - 7.14 (m, 2H), 6.96 - 6.95 (m, 2H), 6.51 - 6.50 (m, 1H), 6.43 - 6.29 (m, 1H), 4.09 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.00 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.93 - 3.87 (m, 2H), 3.85 - 3.83 (m, 4H), 3.76 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.44 - 2.19 (m, 4H), 1.59 (s, 3H)
621	531.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.34 (s, 1H), 8.29 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.64 - 7.63 (m, 1H), 7.49 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.54 - 6.53 (m, 1H), 4.33 - 4.21 (m, 2H), 4.09 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.68 - 3.57 (m, 2H), 2.44 - 2.41 (m, 2H), 2.31 - 2.25 (m, 1H), 2.11 - 2.01 (m, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.19 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H)
622	531.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.34 (s, 1H), 8.29 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.63 - 7.62 (m, 1H), 7.49 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.54 - 6.53 (m, 1H), 4.26 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 4.09 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.69 - 3.55 (m, 2H), 2.44 - 2.38 (m, 2H), 2.32 - 2.23 (m, 1H), 2.11 - 1.99 (m, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.19 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H)
651	472.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.34 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.23 - 7.13 (m, 2H), 6.98 - 6.89 (m, 2H), 6.54 - 6.53 (m, 1H), 6.38 - 6.37 (m, 1H), 4.09 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.84 (d, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.34 - 2.31 (m, 2H), 2.30 - 2.23 (m, 1H), 2.11 - 2.00 (m, 1H), 1.63 (s, 3H)
652	472.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.34 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 6.95 (s, 2H), 6.53 - 6.52 (m, 1H), 6.37 - 6.36 (m, 1H), 4.09 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.84 (d, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.35 - 2.31 (m, 2H), 2.30 - 2.23 (m, 1H), 2.10 - 2.01 (m, 1H), 1.63 (s, 3H)

【０８０９】

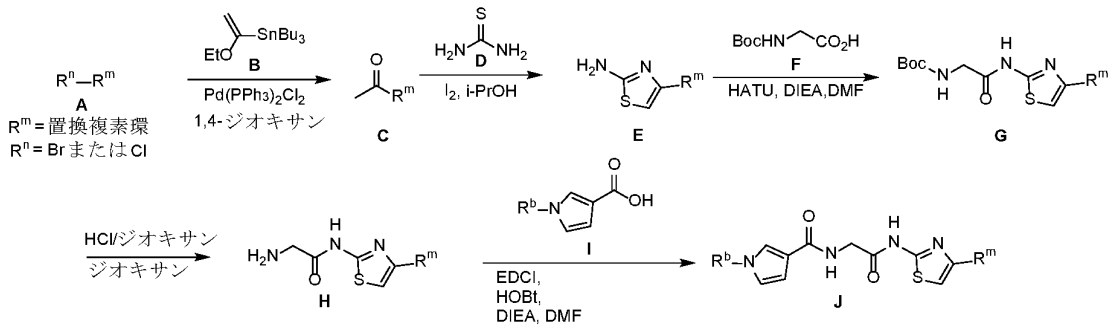
実施例２０９．本発明の化合物の調製

以下のスキーム１２に示される一般的合成プロトコルを利用し、適切なブロモ－ピリジンまたはヘテロアリールケトン、アミノ酸、及び複素環式カルボン酸から以下の表２６における以下の化合物を合成した。適切な場合、ＳＦＣ精製を使用してエナンチオマーを分離した。

【０８１０】

スキーム１２：

【化８０２】



【表２９－１】

表２６

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
147	513.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.60-12.21 (m, 1H), 8.69-8.68 (m, 1H), 8.59-8.52 (m, 2H), 7.87-7.81 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.31-7.30 (m, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.77-6.76 (m, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.13 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H)
148	430.8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.54 (s, 1H), 8.75-8.66 (m, 1H), 8.20 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.04-7.92 (m, 2H), 7.85-7.83 (m, 1H), 7.32-7.30 (m, 1H), 6.78-6.76 (m, 1H), 4.15 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H)
482	461.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.44 - 12.12 (m, 1H), 8.74 - 8.71 (m, 1H), 7.91 - 7.90 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.38 - 7.35 (m, 2H), 7.16 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.84 - 6.83 (m, 1H), 4.18 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.52 - 3.48 (m, 2H),3.01 - 2.96 (m, 5H)
496	477.1	^{1}H NMR(400 MHz,メタノール-d_4) δ 8.01 - 7.95(m, 2H), 7.79 - 7.74 (m, 1H), 7.60 - 7.56 (m, 1H), 7.06 - 6.97 (m, 2H), 6.66 - 6.61 (m, 1H), 4.30 - 4.20 (m, 2H), 1.84 - 1.70 (m, 4H)
497	490.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.49 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.99 - 7.74 (m, 3H), 7.37 - 7.17 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.57 (s, 3H)
498	483.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.38 (br s, 1H), 8.38 - 8.37 (m, 1H), 7.91 - 7.77 (m, 2H), 7.61 - 7.59 (m, 1H), 7.54 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.08 - 7.06 (m, 1H), 6.87 - 6.79 (m, 1H), 6.57 - 6.55 (m, 1H), 4.52 - 4.37 (m, 2H), 4.11 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 1.88 - 1.71 (m, 4H), 1.53 - 1.38 (m, 6H)
503	468.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.67 - 12.12 (m, 1H), 8.20 - 8.17 (m, 1H), 8.13 - 8.09 (m, 1H), 7.91 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.52 - 7.51 (m, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.97 - 6.96 (m, 1H), 6.54 - 6.40 (m, 1H), 4.10 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 1.49 (s, 9H)
512	450.0	^{1}H NMR(400 MHz,メタノール-d_4) δ 7.93 - 7.52(m, 5H), 6.98 - 6.94 (m, 1H), 6.88 - 6.85 (m, 1H), 6.58 - 6.56 (m, 1H), 4.23 (s, 2H), 1.57 (s, 9H)

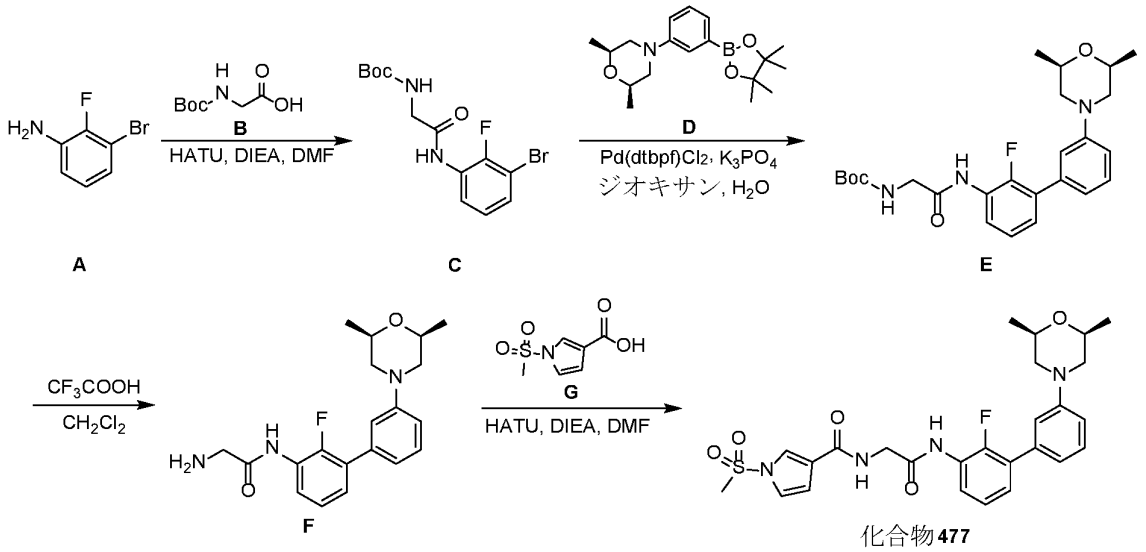
【表２９－２】

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
522	459.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.24 (br s, 1H), 8.39 - 8.36 (m, 1H), 8.28 - 7.97 (m, 4H), 7.61 - 7.60 (m, 1H), 7.11 - 7.06 (m, 1H), 7.03 - 7.01 (m, 1H), 6.57 - 6.56 (m, 1H), 4.07 (s, 2H), 1.85 - 1.75 (m, 4H)
533	472.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.33 (br s, 1H), 8.72 - 8.71 (m, 1H), 8.17 - 7.75(m, 5H), 7.32 - 7.31 (m, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.78 - 6.77 (m, 1H), 4.15 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.58 (s, 3H)
550	440.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.43 - 12.31 (m, 1H), 8.24 - 8.15 (m, 1H), 7.86 - 7.75 (m, 2H), 7.61 - 7.48 (m, 2H), 6.98 - 6.97 (m, 1H), 6.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.48 - 6.47 (m, 1H), 4.35 - 4.26 (m, 1H), 4.10 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.50 (s, 9H), 0.82 - 0.80(m, 2H), 0.75 - 0.69 (m, 2H)
559	448.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.40 (s, 1H), 8.39 - 8.38 (m, 1H), 7.85 - 7.78 (m, 2H), 7.63 - 7.54 (m, 2H), 7.11 - 7.05 (m, 1H), 6.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.57 - 6.56 (m, 1H), 4.33 - 4.32 (m, 1H), 4.11 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.88 - 1.70 (m, 4H), 0.87 - 0.70 (m, 4H)
597	462.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.43 (s, 1H), 8.70 - 8.69 (m, 1H), 7.86 - 7.85 (m, 1H), 7.84 - 7.78 (m, 2H), 7.58 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.32 - 7.31 (m, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.78 - 6.76 (m, 1H), 4.33 - 4.32 (m, 1H), 4.15 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.58 (s, 3H), 0.87 - 0.69 (m, 4H)
604	526.3	^{1}H NMR(400 MHz,メタノール-d_4) δ 7.96 - 7.88 (m, 2H), 7.83 - 7.74 (m, 2H), 7.30 - 7.23 (m, 2H), 6.85 - 6.83 (m, 1H), 4.98 - 4.94 (m, 1H), 3.89 - 3.78 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.09 - 2.99 (m, 1H), 2.38 - 2.30 (m, 1H), 1.95 - 1.83 (m, 1H)
606	526.1	^{1}H NMR(400 MHz,メタノール-d_4) δ 7.90 - 7.89 (m, 2H), 7.79 - 7.76 (m, 2H), 7.26 - 7.25 (m, 2H), 6.83 - 6.82 (m, 1H), 4.98 - 4.95 (m, 1H), 3.87 - 3.79 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.05 - 3.02 (m, 1H), 2.35 - 2.31 (m, 1H), 1.89 - 1.86 (m, 1H)
608	482.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.44 (s, 1H), 8.70 - 8.66 (m, 1H), 7.91 - 7.79 (m, 4H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 6.78 - 6.76 (m, 1H), 4.14 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.27 - 3.18 (m, 1H), 2.45 - 2.36 (m, 1H), 2.09 - 1.95 (m, 1H)
609	482.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.44 (br s, 1H),9.70 - 8.69 (m, 1H), 7.86 - 7.81 (m, 4H), 7.39 - 7.38 (m, 1H), 7.32 - 7.30 (m, 1H), 6.78 - 6.76 (m, 1H), 4.15 (d, *J* =6.0 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.26 - 3.18 (m, 1H), 2.45 - 2.41 (m, 1H), 2.04 - 2.00 (m, 1H)
614	480.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.67 - 12.21 (m, 1H), 8.76 - 8.55 (m, 1H), 7.84 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.58 - 7.50 (m, 1H), 7.36 - 7.26 (m, 1H), 6.81 - 6.74 (m, 1H), 4.62 - 4.43 (m, 1H), 4.14 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 0.92 - 0.62 (m, 4H)

【０８１１】

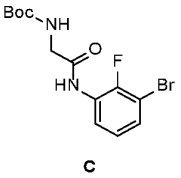
実施例２１０．Ｎ－（２－（（３’－（ｃｉｓ－２，６－ジメチルモルホリノ）－２－フルオロ－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物４７７）の調製

【化８０３】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（２－（（３－ブロモ－２－フルオロフェニル）アミノ）－２－オキソエチル）カルバメート（中間体Ｃ）の調製

【化８０４】

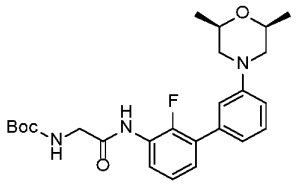


ＤＣＭ（６ｍＬ）中の２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）酢酸（５５３．１７ｍｇ、３．１６ｍｍｏｌ）の溶液にＨＡＴＵ（１．４０ｇ、３．６８ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（１．０２ｇ、７．８９ｍｍｏｌ、１．３８ｍＬ）を添加した。混合物の色が茶色に変わるまで混合物を２５℃で１時間撹拌した。次いで混合物に３－ブロモ－２－フルオロ－アニリン（５００．００ｍｇ、２．６３ｍｍｏｌ）を添加し、次いで反応混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を別のバッチと組み合わせた。組み合わせた反応混合物を水（１５ｍＬ×１）で洗浄し、ＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝１：０～３：１）によって精製して中間体Ｃ（５８０ｍｇ、１．３７ｍｍｏｌ、２６．０３％の収率、８２％の純度）を無色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ－９９］$^+$＝２４７．０．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．７６－８．７２（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．２１（ｓ，２Ｈ），８．１４－８．０４（ｍ，２Ｈ），７．８１（ｓ，１Ｈ），７．７０－７．６７（ｍ，１Ｈ），７．６４－７．５６（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．２２－７．１７（ｄ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，１Ｈ），４．５２－４．４５（ｄ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，２Ｈ），３．９２－３．８４（ｍ，２Ｈ），３．１７（ｓ，３Ｈ），２．７２－２．６８（ｍ，２Ｈ），２．４６－２．４３（ｍ，４Ｈ），１．５１（ｓ，６Ｈ），１．４１（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ。

【０８１２】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル（２－（（３’－（ｃｉｓ－２，６－ジメチルモルホリノ）－２－フルオロ－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）アミノ）－２－オキソエチル）カルバメート（中間体Ｅ）の調製

【化８０５】



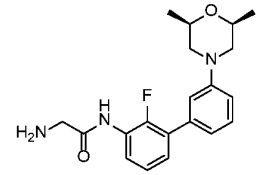
E

ジオキサン（６ｍＬ）及びH_2O（０．６ｍＬ）中の中間体Ｃ（５３７．９１ｍｇ、１．２８ｍｍｏｌ）及びｃｉｓ－２，６－ジメチル－４－［３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］モルホリン（２７０ｍｇ、８５１．１２ｕｍｏｌ）の溶液に［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（５５．４７ｍｇ、８５．１１ｕｍｏｌ）及びK_3PO_4（６３２．３２ｍｇ、２．９８ｍｍｏｌ）をN_2下、２５℃で添加した。次いで反応混合物を８０℃で３時間撹拌した。反応混合物を水（１５ｍＬ×１）で洗浄し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝１：０～５：１）によって精製して中間体Ｅ（５００ｍｇ、粗製）を無色の油として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝ ４５８．２。

【０８１３】

ステップ３：２－アミノ－Ｎ－（３’－（ｃｉｓ－２，６－ジメチルモルホリノ）－２－フルオロ－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）アセトアミド（中間体Ｆ）の調製

【化８０６】



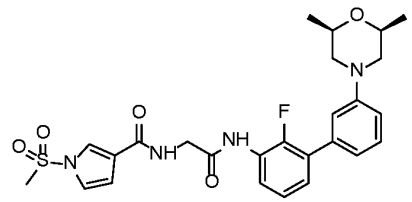
F

CH_2Cl_2（１０ｍＬ）中の中間体Ｅ（４４０ｍｇ、９６１．６７ｕｍｏｌ）の溶液にCF_3COOH（４．６２ｇ、４０．５２ｍｍｏｌ、３．００ｍＬ）を２５℃で添加した。次いで反応混合物を２５℃で３時間撹拌した。反応混合物を別のバッチと組み合わせた。組み合わせた有機層を飽和$NaHCO_3$（１０ｍＬ）及び$NaHCO_3$固体により０℃でクエンチしてｐＨ＝８～９とした。次いで混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ＊３）で抽出した。組み合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して中間体Ｆ（２４０ｍｇ、５９８．９６ｕｍｏｌ、６２．２８％の収率、８９．２％の純度）を茶色の油として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝ ３５８．１。

【０８１４】

ステップ４：Ｎ－（２－（（３’－（ｃｉｓ－２，６－ジメチルモルホリノ）－２－フルオロ－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物４７７）の調製

【化８０７】



化合物477

ＤＭＦ（２ｍＬ）中の１－メチルスルホニルピロール－３－カルボン酸（１１６．４５ｍｇ、６１５．５２ｕｍｏｌ）の溶液にＨＡＴＵ（２９７．８７ｍｇ、７８３．３９ｕｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（２１６．９６ｍｇ、１．６８ｍｍｏｌ、２９２．４０ｕＬ）を添加し、次いで混合物を２５℃で２０分間撹拌した。次いで混合物に中間体６（２００ｍｇ、４９９．１３ｕｍｏｌ）を添加した。反応混合物を２５℃で４時間撹拌した。反応混合物を別のバッチと組み合わせた。組み合わせた有機層を濾過した。濾液を分取ＨＰＬＣ（移動相：［水（１０ｍＭのＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３３％～６３％）によって精製してＭｅＣＮ／Ｈ$_2$Ｏ中の生成物の溶液を得た。次いで溶液を凍結乾燥させて化合物４７７（１２０ｍｇ、２２７．０２ｕｍｏｌ、４５．４８％の収率、１００％の純度）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５２９．２；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ９．８７（ｓ，１Ｈ），８．６５－８．６２（ｄ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．９２－７．８４（ｍ，２Ｈ），７．３３－７．３０（ｍ，２Ｈ），７．２４－７．２２（ｍ，２Ｈ），７．０５－６．９０（ｍ，２Ｈ），６．９３－６．８５（ｍ，１Ｈ），６．７９－６．７８（ｍ，１Ｈ），４．１１－４．１０（ｄ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，２Ｈ），３．７３－３．６８（ｍ，２Ｈ），３．６６－３．６３（ｄ，Ｊ＝１２０ Ｈｚ，２Ｈ），３．５７（ｓ，１Ｈ），２．３１－２．２６（ｍ，２Ｈ），１．１７－１．１６（ｄ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，６Ｈ）。

【０８１５】

実施例２１１．１－（３－メチルオキセタン－３－イル）－Ｎ－［２－［［４－［６－（６－メチルピラジン－２－イル）－２－ピリジル］チアゾール－２－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］ピロール－３－カルボキサミド（化合物５２３）の調製

実施例８２に記載の合成プロトコルを利用し、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－［［４－（６－ブロモ－２－ピリジル）チアゾール－２－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］カルバメート及び対応するスタンナン及び複素環式カルボン酸から開始して１－（３－メチルオキセタン－３－イル）－Ｎ－［２－［［４－［６－（６－メチルピラジン－２－イル）－２－ピリジル］チアゾール－２－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］ピロール－３－カルボキサミドを合成した。

【表３０】

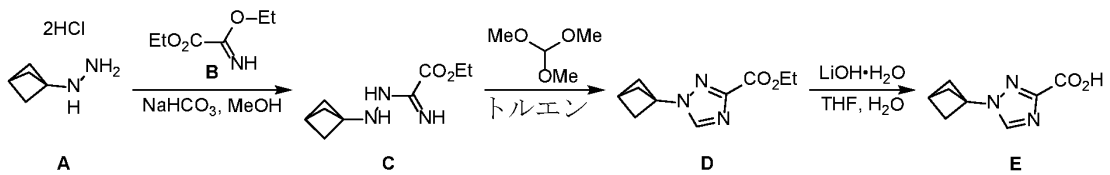
表２７

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
523	490.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 9.57 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.29 - 8.27 (m, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.08 - 8.06 (m, 1H), 8.03 - 8.02 (m, 1H), 7.57 - 7.56 (m, 1H), 7.02 - 7.01 (m, 1H), 6.57 -6.56 (m, 1H), 4.85 (d, *J*=6.8 Hz, 2H), 4.63 (d, *J*=6.8 Hz, 2H), 4.13 (d, *J*=6.0 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.79 (s, 3H)

【０８１６】

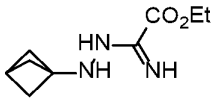
実施例２１２．１－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－カルボン酸の調製

【化８０８】



ステップ１：エチル２－（２－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）ヒドラ

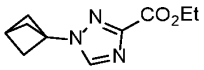
ジニル）－２－イミノアセテート（中間体Ｃ）の調製
【化８０９】



Ｃ

ＭｅＯＨ（８ｍＬ）中の３－ビシクロ［１．１．１］ペンタニルヒドラジンビスヒドロクロリド（１．００ｇ、７．４３ｍｍｏｌ）及びエチル２－エトキシ－２－イミノ－アセテート（１．１９ｇ、８．１７ｍｍｏｌ）の冷却（０℃）混合物に$NaHCO_3$（１．８７ｇ、２２．２９ｍｍｏｌ）を添加した。１時間撹拌した後、混合物を濾過してＭｅＯＨ中の中間体Ｃ（１．２０ｇ）の溶液を得、これを次のステップに直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ） ｍ／ｚ： $[M+H]^+$ ＝ １９８．１。

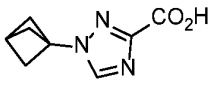
【０８１７】
ステップ２：エチル１－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－カルボキシレート（中間体Ｄ）の調製
【化８１０】



Ｄ

トルエン（８ｍＬ）中のＭｅＯＨ中の中間体Ｃ（１．２０ｇ、６．０８ｍｍｏｌ）及びオルトギ酸トリメチル（６．６７ｍＬ、６０．８４ｍｍｏｌ）の溶液を１００℃で撹拌した。１時間後、混合物を室温に冷却し、濃縮した。得られた油に水（１０ｍＬ）を添加し、ジクロロメタン（３×１０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を逆相ＨＰＬＣ（０．１％ＦＡ条件）によって精製した。適切な画分を収集し、CH_3CNが除去されるまで濃縮した。水溶物をジクロロメタン（３×１０ｍＬ）で抽出し、組み合わせた有機層を$NaHCO_3$飽和水溶液で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して中間体Ｄ（０．３００ｇ、１．３０ｍｍｏｌ、２１．４１％の収率、９０％の純度）を茶色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ） ｍ／ｚ： $[M+H]^+$ ＝ ２０８．１；^1H ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$） δ ８．１３ （ｓ，１Ｈ），４．５２ － ４．４３ （ｍ，２Ｈ），２．７６ － ２．７０ （ｍ，１Ｈ），２．４０ （ｓ，６Ｈ），１．４６－１．４１ （ｍ，３Ｈ）。

【０８１８】
ステップ３：１－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－カルボン酸（中間体Ｅ）の調製
【化８１１】



Ｅ

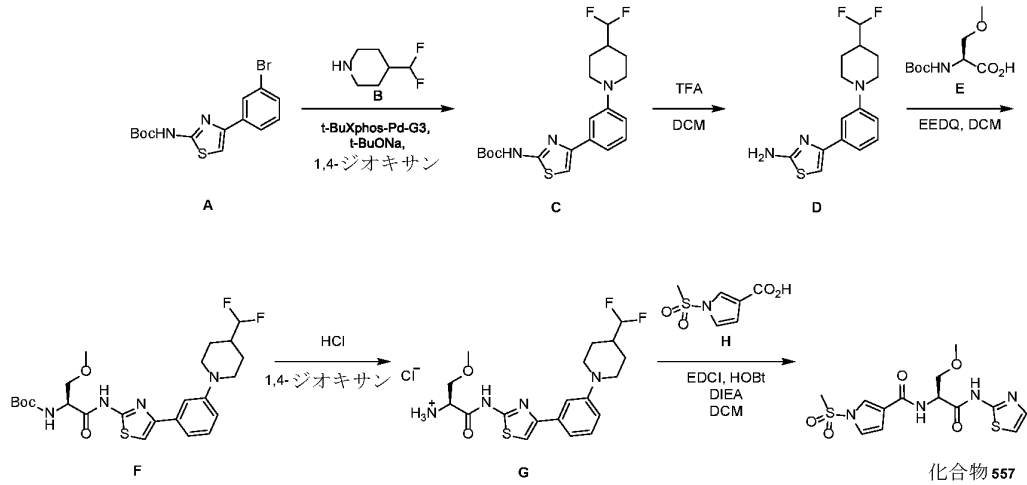
ＴＨＦ（３ｍＬ）及び水（０．５ｍＬ）中の中間体Ｄ（０．３００ｇ、１．４５ｍｍｏｌ）、$LiOH \cdot H_2O$（０．３０４ｇ、７．２４ｍｍｏｌ）の混合物を室温で撹拌した。１５時間後、混合物を酢酸エチル（３×５ｍＬ）で抽出し、水層を１ＭのＨＣｌ水溶液で酸性化した（ｐＨ３）。酸性水層を酢酸エチル（３×５ｍＬ）で抽出し、組み合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して中間体Ｅ（０．２００ｇ）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ［Ｍ

＋Ｈ］$^{+}$ ＝ １８０．１。

【０８１９】

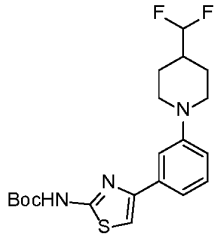
実施例２１３．（Ｓ）－Ｎ－（１－（（４－（３－（４－（ジフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－３－メトキシ－１－オキソプロパン－２－イル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物５５７）の調製

【化８１２】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［４－［３－［４－（ジフルオロメチル）－１－ピペリジル］フェニル］チアゾール－２－イル］カルバメート（中間体Ｃ）の調製

【化８１３】

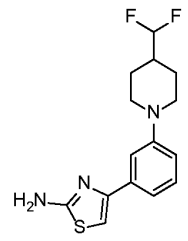


１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－［４－（３－ブロモフェニル）チアゾール－２－イル］カルバメート（０．５００ｇ、１．４１ｍｍｏｌ）、４－（ジフルオロメチル）ピペリジン塩酸塩（０．４８３ｇ、２．８１ｍｍｏｌ）及びｔ－ＢｕＸＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（０．１１９ｇ、０．１５０ｍｍｏｌ）の溶液にｔ－ＢｕＯＮａ（０．５４１ｇ、５．６３ｍｍｏｌ）をN_2（ｇ）下で添加した。混合物を７０℃で撹拌した。３時間後、反応混合物を室温に冷却し、水（５０ｍＬ）で希釈した。二相混合物を酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝６：１）によって精製し、減圧下で濃縮して中間体Ｃ（０．２５０ｇ、０．５３４ｍｍｏｌ、３７．９５％の収率、８７．５０％の純度）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ＝ ４１０．１。

【０８２０】

ステップ２：４－［３－［４－（ジフルオロメチル）－１－ピペリジル］フェニル］チアゾール－２－アミン（中間体Ｄ）の調製

【化８１４】



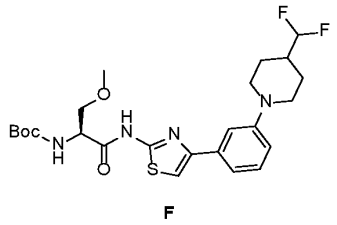
D

ジクロロメタン（２ｍＬ）中の中間体Ｃ（０．２４０ｇ、０．５８６ｍｍｏｌ）の溶液にＴＦＡ（０．２０ｍＬ、２．７０ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を３０℃で２時間撹拌し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を$NaHCO_3$飽和水溶液（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で抽出し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して中間体８（０．１８０ｇ）を淡黄色の油として得、これをさらなる精製をせずに次のステップに使用した。

【０８２１】

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（１Ｓ）－２－［［４－［３－［４－（ジフルオロメチル）－１－ピペリジル］フェニル］チアゾール－２－イル］アミノ］－１－（メトキシメチル）－２－オキソエチル］カルバメート（中間体Ｆ）の調製

【化８１５】



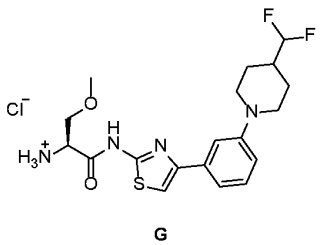
F

ジクロロメタン（６ｍＬ）中の中間体Ｄ（０．１８０ｇ、０．５８２ｍｍｏｌ）及び（２Ｓ）－２－（ｔｅｒｔブトキシカルボニルアミノ）－３－メトキシ－プロパン酸（０．１５３ｇ、０．６９８ｍｍｏｌ）の溶液にＥＥＤＱ（０．２１６ｇ、０．８７３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を３０℃で２時間撹拌し、反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝２：１）によって精製し、減圧下で濃縮して中間体Ｆ（０．２２０ｇ、０．４２７ｍｍｏｌ、７３．３２％の収率、９９％の純度）を淡黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝ ５１１．２。

【０８２２】

ステップ４：（Ｓ）－１－（（４－（３－（４－（ジフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－３－メトキシ－１－オキソプロパン－２－アミニウムクロリド（中間体Ｇ）の調製

【化８１６】



G

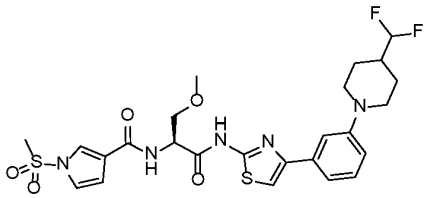
１，４－ジオキサン中の中間体Ｆ（０．２２０ｇ、０．４３１ｍｍｏｌ）の溶液に１，４－ジオキサン中の４ＭのＨＣｌの溶液（５ｍＬ）を添加した。２時間撹拌した後、反応

混合物を減圧下で濃縮して中間体Ｇ（０．２００ｇ）を淡黄色の油として得、これをさらなる精製をせずに次のステップに使用した。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ＝ ４１０．９。

【０８２３】

ステップ５：（Ｓ）－Ｎ－（１－（（４－（３－（４－（ジフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－３－メトキシ－１－オキソプロパン－２－イル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物５５７）の調製

【化８１７】



化合物557

ジクロロメタン（２ｍＬ）中の中間体１１（０．２００ｇ、０．４４７ｍｍｏｌ）、１－メチルスルホニルピロール－３－カルボン酸（０．１０２ｇ、０．５３７ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（０．１２９ｇ、０．６７１ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（０．４０ｍＬ、２．２４ｍｍｏｌ）の溶液にＨＯＢｔ（０．０９１ｇ、０．６７１ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を３０℃で２時間撹拌し、その後、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を逆相（ＦＡ）によって精製し、適切な画分を減圧下で濃縮してＭｅＣＮを除去し、凍結乾燥させて化合物５５７（０．１２３ｇ、０．２０９ｍｍｏｌ、４６．８０％の収率、９９．１１％の純度）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝ ５８２．１；^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ １２．５１ （ｓ， １Ｈ），８．５２ （ｄ， Ｊ ＝ ７．２ Ｈｚ， １Ｈ），８．０５ － ７．９０ （ｍ， １Ｈ），７．７６ － ７．６０ （ｍ， ２Ｈ），７．４９ （ｄ， Ｊ ＝ ２．０ Ｈｚ， １Ｈ），７．４１ － ７．２６ （ｍ， ２Ｈ），７．２３ － ７．０４ （ｍ， １Ｈ），６．７９ － ６．７８ （ｍ， １Ｈ），６．２２ － ５．８１ （ｍ， １Ｈ），４．９４ － ４．９１ （ｍ， １Ｈ），３．８２ － ３．７６ （ｍ， ２Ｈ），３．７３ － ３．６７ （ｍ， ２Ｈ），３．５６ （ｓ， ３Ｈ），３．３１ （ｓ， ３Ｈ），３．０７ － ２．８９ （ｍ， ２Ｈ），２．１２ － ２．０３ （ｍ， １Ｈ），１．８５ （ｄ， Ｊ ＝ １２．４ Ｈｚ， ２Ｈ），１．７５ － １．４９ （ｍ， ２Ｈ）；ｅｅ％＝ １００％。

【０８２４】

実施例２１４．本発明の化合物の調製

実施例２１３（化合物５５７）に記載の合成プロトコルに従い、適切な出発物質ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［４－（３－ブロモフェニル）－５－フルオロ－チアゾール－２－イル］カルバメート及びアミンから開始して以下の表２８における化合物を合成した。

【表３１】

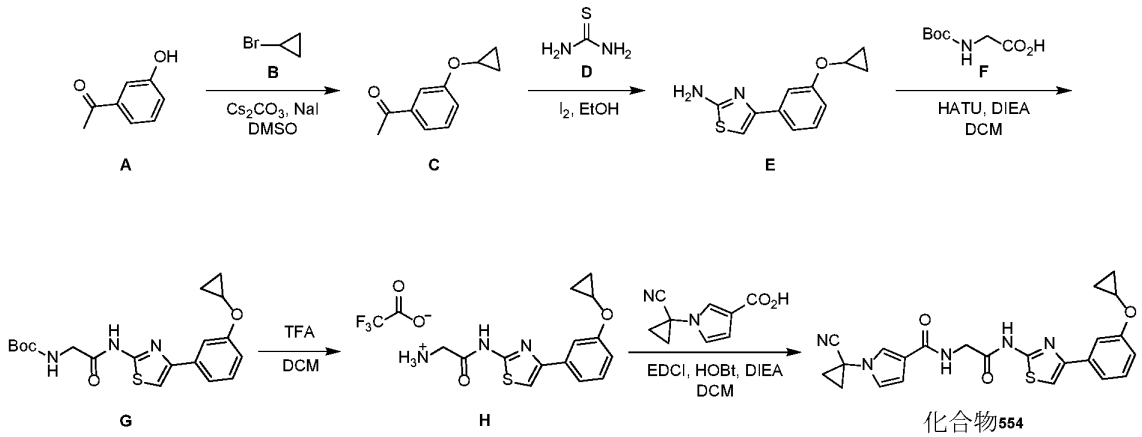
表２８

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
461	522.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.67 - 12.53 (m, 1H), 8.56 - 8.45 (m, 1H), 8.04 - 7.96 (m, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 2H), 7.14 - 7.10 (m, 1H), 6.85 - 6.83 (m, 1H), 6.80 - 6.78 (m, 1H), 6.44 - 6.39 (m, 1H), 4.92 - 4.84 (m, 1H), 3.87 - 3.80 (m, 4H), 3.76 - 3.67 (m, 2H), 3.60 - 3.56 (m, 3H), 3.32 - 3.30 (m, 3H), 2.36 - 2.31 (m, 2H)

【０８２５】

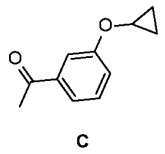
実施例２１５．１－（１－シアノシクロプロピル）－Ｎ－［２－［［４－［３－（シクロプロポキシ）フェニル］チアゾール－２－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］ピロール－３－カルボキサミド（化合物５５４）の調製

【化８１８】



ステップ１：１－［３－（シクロプロポキシ）フェニル］エテノン（中間体Ｃ）の調製

【化８１９】



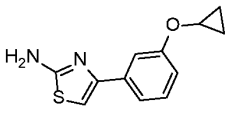
C

ＤＭＳＯ（５０ｍＬ）中の１－（３－ヒドロキシフェニル）エタノン（２０．００ｇ、１４６．９０ｍｍｏｌ）、ＮａＩ（３．３０ｇ、２２．０３ｍｍｏｌ）、ブロモシクロプロパン（２５．８９ｍＬ、３２３．１８ｍｍｏｌ）の溶液にCs_2CO_3（１１９．６６ｇ、３６７．２５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を１４０℃で撹拌した。１２時間後、混合物を室温に冷却し、水（６００ｍＬ）で希釈した。混合物をＭＴＢＥ（２００ｍＬ）で抽出し、組み合わせた有機層を蒸発させた。残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝３０／１から１０／１、SiO_2）によって精製し、蒸発させて中間体３（１３．００ｇ、６７．８７ｍｍｏｌ、４６．２０％の収率、９２％の純度）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝ １７７．１。

【０８２６】

ステップ２：４－［３－（シクロプロポキシ）フェニル］チアゾール－２－アミン（中間体Ｅ）の調製

【化８２０】



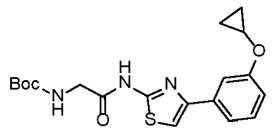
E

ＥｔＯＨ（１３０ｍＬ）中の中間体Ｃ（１３．００ｇ、７３．７８ｍｍｏｌ）及びチオウレア（１１．２３ｇ、１４７．５５ｍｍｏｌ）の溶液にI_2（１８．７２ｇ、７３．７８ｍｍｏｌ、１４．８６ｍＬ）を添加した。反応混合物を８０℃で１０時間撹拌し、次いで室温に冷却し、$Na_2S_2O_3$飽和水溶液（２００ｍＬ）の添加によってクエンチした。水溶混合物を酢酸エチル（３×２００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（２００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して油を得た。油をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～６０％酢酸エチル／石油エーテルグラジエントの溶離液）によって精製し、減圧下で濃縮して中間体Ｅ（１２．００ｇ、４９．０７ｍｍｏｌ、６６．５２％の収率、９５％の純度）を赤色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：$[M+H]^+$＝２３２．９；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ７．５１ － ７．４５（ｍ，１Ｈ），７．４３ － ７．３６（ｍ，１Ｈ），７．２９ － ７．２７（ｍ，１Ｈ），７．０５（ｓ，２Ｈ），７．０１（ｓ，１Ｈ），６．９５ － ６．９１（ｍ，１Ｈ），３．９４ － ３．８１（ｍ，１Ｈ），０．８９ － ０．５５（ｍ，４Ｈ）。

【０８２７】

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－［［４－［３－（シクロプロポキシ）フェニル］チアゾール－２－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］カルバメート（中間体Ｇ）の調製

【化８２１】



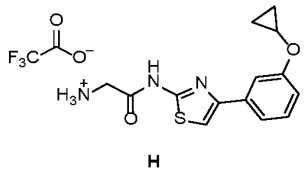
G

ジクロロメタン（５ｍＬ）中の２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）酢酸（０．４５２ｇ、２．５８ｍｍｏｌ）の混合物にＨＡＴＵ（１．２３ｇ、３．２３ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピエルエチルアミン（１．１２ｍＬ、６．４６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物に中間体Ｅ（０．５００ｇ、２．１５ｍｍｏｌ）を添加し、３０℃で撹拌した。２時間後、混合物を２つの追加のバッチ（または同等スケール）を水（５０ｍＬ）に注ぎ、ＤＣＭ（３×１５ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を$NaHCO_3$飽和水溶液（３×１０ｍＬ）、クエン酸飽和水溶液（３×１０ｍＬ）、ブライン（１０ｍＬ＊２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して中間体Ｇ（１．５０ｇ）を黄色の固体として得、これをさらなる精製をせずに次のステップに直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：$[M+H]^+$＝３９０．１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．２７（ｓ，１Ｈ），７．６４（ｓ，１Ｈ），７．５９ － ７．５５（ｍ，１Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．３６ － ７．３２（ｍ，１Ｈ），７．１８ － ７．１５（ｍ，１Ｈ），７．０３ － ６．９８（ｍ，１Ｈ），３．９３ － ３．７７（ｍ，３Ｈ），１．４５ － １．３８（ｍ，９Ｈ），０．８５ － ０．７７（ｍ，２Ｈ），０．７２ － ０．６５（ｍ，２Ｈ）。

【０８２８】

ステップ４：２－（（４－（３－シクロプロポキシフェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエタン－１－アミニウムトリフルオロアセテート（中間体Ｉ）の調製

【化８２２】



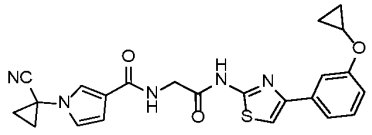
H

ジクロロメタン（１０ｍＬ）中の中間体Ｇ（１．５０ｇ、３．８５ｍｍｏｌ）及びＴＦＡ（３ｍＬ）の混合物を２５℃で２時間撹拌した。その後、混合物をジクロロメタン（３０ｍＬ）で希釈し、次いで真空下で濃縮した。このオペレーションをさらに３回繰り返した。得られた油をＭＴＢＥ（１０ｍＬ）で粉砕して白色の固体を生成した。固体を濾過し、減圧下で乾燥させて中間体Ｈ（１．２０ｇ）を白色の固体として得、これをさらなる精製をせずに次のステップに直接使用した。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ＝ ２９０．２。

【０８２９】

ステップ５：１－（１－シアノシクロプロピル）－Ｎ－［２－［［４－［３－（シクロプロポキシ）フェニル］チアゾール－２－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］ピロール－３－カルボキサミド（化合物５５４）の調製

【化８２３】



化合物554

ジクロロメタン（３ｍＬ）中の１－（１－シアノシクロプロピル）ピロール－３－カルボン酸（０．１３１ｇ、０．７４４ｍｍｏｌ）の混合物にＥＤＣＩ（０．１７８ｇ、０．９３０ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（０．１２６ｇ、０．９３０ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．３２４ｍＬ、１．８６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物に中間体Ｈ（０．２５０ｇ、０．６２０ｍｍｏｌ）を添加し、３０℃で２時間撹拌した。混合物を水（３０ｍＬ）に注ぎ、ジクロロメタン（３×１０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を逆相フラッシュ（ＦＡ（０．１％）条件）によって精製し、凍結乾燥させて化合物５５４（１２７．３３ｍｇ、２８４．５３ｕｍｏｌ、４５．９１％の収率、１００％の純度）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ＝ ４４８．１；^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－d_6） δ １２．３５ （ｓ，１Ｈ），８．３８ － ８．３５ （ｍ，１Ｈ），７．６４ （ｓ，１Ｈ），７．６０ － ７．５９ （ｍ，２Ｈ），７．５０ （ｄ，Ｊ ＝ ７．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．３７ － ７．３３ （ｍ，１Ｈ），７．０８ － ７．０７ （ｍ，１Ｈ），７．０２ － ６．９９ （ｍ，１Ｈ），６．５６ － ６．５５ （ｍ，１Ｈ），４．１１ （ｄ，Ｊ ＝ ５．６ Ｈｚ，２Ｈ），３．９１ － ３．８６ （ｍ，１Ｈ），１．８６ － １．７９ （ｍ，２Ｈ），１．７９ － １．７２ （ｍ，２Ｈ），０．８４ － ０．７８ （ｍ，２Ｈ），０．７２ － ０．６６ （ｍ，２Ｈ）。

【０８３０】

実施例２１６．本発明の化合物の調製

実施例２１５（化合物５５４）に記載の合成プロトコルに従い、適切なアリールケトン、Ｎ－Ｂｏｃアミノ酸及び複素環式カルボン酸から開始して以下の表２９における化合物を合成した。

【表３２】

表２９

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
592	551.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.55 (s, 1H), 8.50 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.98 - 7.97 (m, 3H), 7.80 (s, 1H), 7.61 - 7.59 (m, 1H), 7.30 - 7.28 (m, 1H), 6.79 - 6.78 (m, 1H), 4.93 - 4.88 (m, 1H), 3.74 - 3.67 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.30 (s, 3H)

【０８３１】

実施例２１７．本発明の化合物の調製

実施例１０９に記載の合成プロトコルを利用し、２－アミノ－Ｎ－（４－ブロモチアゾール－２－イル）アセトアミド、適切な複素環式カルボン酸、及びボロン酸エステルから開始して以下の表３０における化合物を合成した。適切な場合、ＳＦＣ精製を使用してエナンチオマーを分離した。

【表３３】

表３０

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
432	467.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.37 - 12.30 (m, 1H), 8.21 - 8.12 (m, 1H), 7.94 - 7.88 (m, 1H), 7.80 - 7.71 (m, 1H), 7.63 - 7.56 (m, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 1H), 7.28 - 7.19 (m, 1H), 7.00 - 6.93 (m, 1H), 6.52 - 6.43 (m, 1H), 4.39 - 4.29(m, 1H), 4.13 - 4.07 (m, 2H), 4.07 - 3.99 (m, 1H), 3.58 - 3.54 (m, 1H), 1.91 - 1.79 (m, 2H), 1.57 (d, J = 5.1 Hz, 4H), 1.51 -1.36 (m, 9H)
578	470.2	^{1}H NMR (400 MHz,メタノール-d_4) δ 7.80 - 7.79 (m, 1H), 7.30 - 7.23 (m, 1H), 6.82 - 6.74 (m, 2H), 4.36 - 4.15 (m, 3H), 4.13 - 3.93 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.11 - 2.66 (m, 3H), 2.18 - 2.05 (m, 1H), 1.85 - 1.65 (m, 2H), 1.64 - 1.47 (m, 1H)
579	470.1	^{1}H NMR (400 MHz,メタノール-d_4) δ 7.86 - 7.78 (m, 1H), 7.30 - 7.22 (m, 1H), 6.81 - 6.77 (m, 2H), 4.30 - 4.14 (m, 3H), 4.13 - 3.92 (m 1H), 3.69 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.04 - 2.69 (m, 3H), 2.15 - 2.05 (m, 1H), 1.85 - 1.65 (m, 2H), 1.64 - 1.45 (m, 1H)
580	448.2	^{1}H NMR (400 MHz,メタノール-d_4) δ 7.58 - 7.55 (m, 1H), 6.97 - 6.92 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.58 - 6.53 (m, 1H), 4.31 - 4.21 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 4.12 - 3.95 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.03 - 2.70 (m, 3H), 2.15 - 2.04 (m, 1H), 1.84 - 1.65 (m, 2H), 1.59 - 1.50 (m, 10H)
581	448.2	^{1}H NMR (400 MHz,メタノール-d_4) δ 7.58 - 7.54 (m, 1H), 6.97 - 6.92 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.58 - 6.54 (m, 1H), 4.30 - 4.21 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 4.11 - 3.96 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.00 - 2.72 (m, 3H), 2.15 - 2.04 (m, 1H), 1.83 - 1.65 (m, 2H), 1.62 - 1.52 (m, 10H)

【０８３２】

実施例２１８．本発明の化合物の調製

実施例３２に記載の合成プロトコルを利用し、適切な共通の中間体ｔｅｒｔ－ブチル（４－（３－ブロモフェニル）チアゾール－２－イル）カルバメート及び対応するアミノ酸

及び複素環式カルボン酸から開始して表３１における化合物を合成した。

【表３４】

表３１

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
464	439.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.35 (s, 1H), 8.18 - 8.15 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.81 - 7.79 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.52 - 7.51 (m, 1H), 7.44 - 7.40 (m, 1H), 7.34 - 7.32 (m, 1H), 6.98 - 6.96 (m, 1H), 6.48 - 6.47 (m, 1H), 5.00 - 4.96 (m, 2H), 4.67 - 4.64 (m, 2H), 4.33 - 4.26 (m, 1H), 4.09 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.49 (s, 9H)
465	461.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.43 (br s, 1H), 8.71 - 8.65 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.84 - 7.83 (m, 1H), 7.81 - 7.78 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.43 - 7.40 (m, 1H), 7.33 - 7.30 (m, 2H), 6.77 - 6.76 (m, 1H), 5.00 - 4.96 (m, 2H), 4.66 - 4.63 (m, 2H), 4.33 - 4.25 (m, 1H), 4.13 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H)
466	505.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.85 - 12.33 (m, 1H), 8.51 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.04 - 7.96 (m, 2H), 7.85 - 7.79 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 2H), 6.80 - 6.79 (m, 1H), 5.00 - 4.97 (m, 2H), 4.94 - 4.89 (m, 1H), 4.67 - 4.64 (m, 2H), 4.33 - 4.26 (m, 1H), 3.78 - 3.67 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.32 (s, 3H)

【０８３３】

実施例２１９．本発明の化合物の調製

実施例６１に記載の一般的合成プロトコルを利用し、適切な共通の中間体４－（３－ブロモ－５－フルオロ－フェニル）チアゾール－２－アミン、ヘテロアリールハライド、Ｎ－Ｂｏｃアミノ酸、及び適切な複素環式カルボン酸から開始して表３２における以下の化合物を合成した。

【表３５】

表３２．

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
738	548.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.74 - 12.49 (m, 1H), 8.51 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.99 - 7.98 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.32 - 7.28 (m, 1H), 6.80 - 6.78 (m, 1H), 4.96 - 4.90 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.75 - 3.70 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.32 (s, 3H)
739	537.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.58 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.15 - 7.14 (m, 1H), 6.65 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.98 - 4.91 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.74 - 3.71 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 1.96 (s, 6H)
825	528.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.69 (s, 1H), 8.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.29 - 8.28 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.73 - 7.69 (m, 1H), 7.64 - 7.60 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.90 - 4.88 (m, 1H), 4.22 (s, 3H), 3.85 - 3.76 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 1.31 (s, 9H)

【０８３４】

実施例２２０．本発明の化合物の調製

実施例５に記載の一般的合成プロトコルを利用し、適切な共通の中間体４－フェニルチアゾール－２－アミン、Ｎ－Ｂｏｃアミノ酸、及び適切な複素環式カルボン酸から開始して表３３における以下の化合物を合成した。

【表３６】

表３３．

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
594	449.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.52 (s, 1H), 8.51 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.99 - 7.98 (m, 1H), 7.91 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.47 - 7.40 (m, 2H), 7.36 - 7.27 (m, 2H), 6.79 - 6.78 (m, 1H), 4.95 - 4.90 (m, 1H), 3.76 - 3.67 (m, 2H), 3.61 - 3.52 (m, 3H), 3.31 (s, 3H)

【０８３５】

実施例２２１．本発明の化合物の調製

実施例５８または実施例５９に記載の一般的合成プロトコルを利用し、適切な共通の中間体４－（３－ブロモフェニル）チアゾール－２－アミン、ボロン酸エステルまたはトリフルオロボレート、Ｎ－Ｂｏｃアミノ酸、及び適切な複素環式カルボン酸から開始して表３４における以下の化合物を合成した。

【表３７】

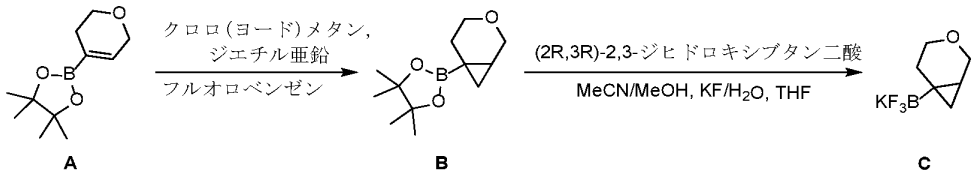
表３４．

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
153	510.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ= 11.99 (br s, 1H), 8.65 (d, *J*=6.0 Hz, 2H), 8.27 (br d, *J*=7.6 Hz, 2H), 8.98-7.96 (m, 2H), 7.78-7.72 (m, 4H), 7.57-7.53 (m, 1H), 7.30-7.29 (m, 1H), 6.76 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 1.51 (s, 6H)
154	496.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.43 (s, 1H), 8.68-8.66 (m, 1H), 8.53 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.00 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.84-7.82 (m, 2H), 7.73 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.60-7.56 (m, 1H), 7.54 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 7.32-7.30 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.15 (d, *J*=5.6 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.56 (s, 3H)
155	496.1.	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ= 8.64-8.60 (m, 2H), 8.22-8.21 (m, 1H), 7.95 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.73-7.68 (m, 3H), 7.66 (s, 1H), 7.61-7.54 (m, 1H), 7.50 (br s, 1H), 7.28-7.20 (m, 1H), 6.58 (br s, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.16 (br s, 3H)
741	501.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.42 (s, 1H), 8.68 - 8.68 (m, 1H), 7.88 - 7.81 (m, 2H), 7.71 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.65(s, 1H), 7.38 - 7.34 (m, 1H), 7.34 - 7.30 (m, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.14 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.02 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.85 - 3.79 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.48 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.12 - 2.04 (m, 1H), 2.03- 1.96 (m, 1H), 1.38 - 1.37(m, 1H), 1.04 - 1.02 (m, 1H), 0.94 - 0.87 (m, 1H)

【０８３６】

実施例２２２．カリウム３－オキサビシクロ［４．１．０］ヘプタン－６－イルトリフルオロボレートの調製

【化８２４】



Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．６２（１５）：６９７２－６９８４（２０１９）においてＨｏｂｂｓらによって記載されているプロトコルに従ってカリウム３－オキサビシクロ［４．１．０］ヘプタン－６－イルトリフルオロボレートを合成した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， D_2O） δ ３．９７ － ３．８２ （ｍ， ２Ｈ）， ３．５６ － ３．４４ （ｍ， １Ｈ）， ３．２４ － ３．２０ （ｍ， １Ｈ）， １．８０ － １．７７ （ｍ， １Ｈ）， １．６０ － １．４６ （ｍ， １Ｈ）， ０．８０ － ０．７０ （ｍ， １Ｈ）， ０．５１ － ０．４８ （ｍ， １Ｈ）， ０．１２ （ｓ， １Ｈ）。

【０８３７】

実施例２２３．本発明の化合物の調製

実施例７９に記載の一般的合成プロトコルを利用し、適切な共通の中間体ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－［［４－（３－ブロモフェニル）チアゾール－２－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］カルバメート、ボロン酸エステルまたはトリフルオロボレート、及び適切な複素環式カルボン酸から開始して表３５における以下の化合物を合成した。

【表３８】

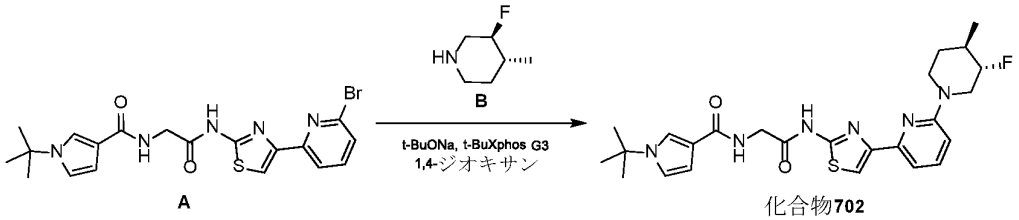
表３５．

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
743	501.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.42 (s, 1H), 8.68 - 8.68 (m, 1H), 7.88 - 7.81 (m, 2H), 7.71 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.65(s, 1H), 7.38 - 7.34 (m, 1H), 7.34 - 7.30 (m, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.14 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.02 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.85 - 3.79 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.48 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.12 - 2.04 (m, 1H), 2.03- 1.96 (m, 1H), 1.38 - 1.37(m, 1H), 1.04 - 1.02 (m, 1H), 0.94 - 0.87 (m, 1H)
744	479.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.50 - 12.00 (m, 1H), 8.18 - 8.16 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H),7.63 (s, 1H), 7.52 - 7.51 (m, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.97 - 6.96 (m, 1H), 6.51 - 6.44 (m, 1H), 4.08 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.01 (d, *J* = 4.8, 1H), 3.81 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.50 - 3.45 (m, 2H), 2.13 - 1.94 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.42 - 1.33 (m, 1H), 1.03 (d, *J* = 4.4, 1H), 0.94 - 0.86 (m, 1H)

【０８３８】

実施例２２４．１－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－［２－［［４－［６－［（３Ｓ，４Ｒ）－３－フルオロ－４－メチル－１－ピペリジル］－２－ピリジル］チアゾール－２－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］ピロール－３－カルボキサミド（化合物７０２）の調製

【化８２５】



１，４－ジオキサン（０．４ｍＬ）中のＮ－［２－［［４－（６－ブロモ－２－ピリジル）チアゾール－２－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－１－ｔｅｒｔ－ブチル－ピロール－３－カルボキサミド（０．０４０ｇ、０．０８７ｍｍｏｌ）、（３Ｓ，４Ｒ）－３－フルオロ－４－メチル－ピペリジン塩酸塩（０．０４０ｇ、０．２６０ｍｍｏｌ）、［２－（２－アミノフェニル）フェニル］－メチルスルホニルオキシ－パラジウム；ジｔｅｒｔ－ブチル－［２－（２，４，６－トリイソプロピルフェニル）フェニル］ホスファン（０．００７ｇ、０．００９ｍｍｏｌ）及びｔ－ＢｕＯＮａ（０．０３７ｇ、０．３８９ｍｍｏｌ）の混合物を脱気し、N_2（ｇ）でパージした（３回）。混合物を６０℃で撹拌した。２時間後、反応混合物を室温に冷却し、水（１ｍＬ）の添加によってクエンチした。二相混合物を酢酸エチル（３×２ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を濃縮した。油をまず分取ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝３：１）によって精製し、次いでその後、分取ＨＰＬＣ（ＦＡ（０．１％）条件）によって精製した。溶離液を凍結乾燥させて化合物７０２（０．００２ｇ、０．００４ｍｍｏｌ、５．０２％の収率）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝ ４９９．４；^{1}ＨＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ７．６９（ｓ，１Ｈ），７．５７ － ７．４９（ｍ，２Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ ＝ ７．６ Ｈｚ，１Ｈ），６．８３（ｍ，１Ｈ），６．６２（ｄ，Ｊ ＝ ８．４ Ｈｚ，１Ｈ），６．４７ － ６．４１（ｍ，１Ｈ），４．７７ － ４．６２（ｍ，２Ｈ），４．３７ － ４．３２（ｍ，２Ｈ），４．３１ － ４．０９（ｍ，２Ｈ），２．９２ － ２．８２（ｍ，２Ｈ），１．８６ － １．８２（ｍ，１Ｈ），１．５５（ｓ，９Ｈ），１．３９ － １．３２（ｍ，１Ｈ），１．１２（ｄ，Ｊ ＝ ６．０ Ｈｚ，３Ｈ）。

【０８３９】

実施例２２５．本発明の化合物の調製

実施例２２４（化合物７０２）に記載の一般的合成プロトコルを利用し、適切な共通の中間体（［１－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－［２－［［４－（６－ブロモ－２－ピリジル）チアゾール－２－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］ピロール－３－カルボキサミド］）、必須のアミンから開始して表３６における以下の化合物を合成した。

【表３９】

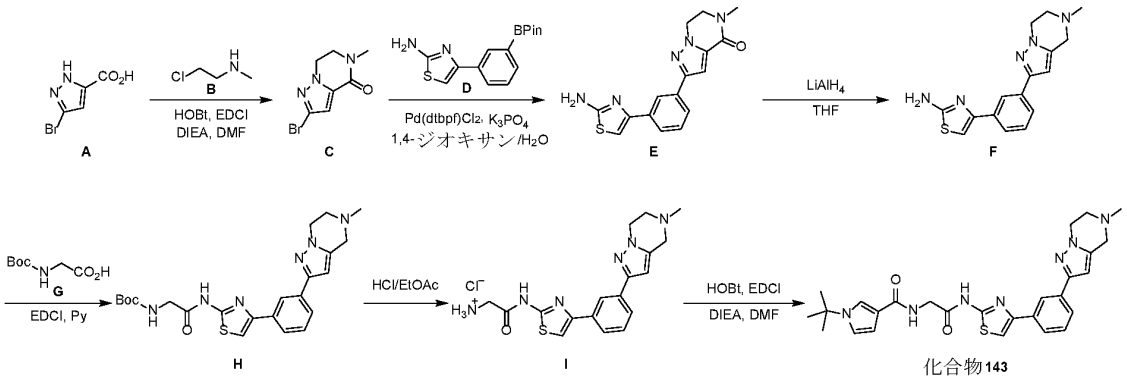
表３６．

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
655	520.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.07 - 7.90 (m, 1H), 7.75 - 7.62 (m, 2H), 7.51 - 7.50 (m, 1H), 7.33 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.03 - 6.92 (m, 2H), 6.46 - 6.45 (m, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.18 - 4.08 (m, 2H), 4.01 (d, *J* = 5.2 Hz, 4H), 2.31 (s, 3H), 1.49 (s, 9H)
657	505.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.51 (s, 1H), 8.18 - 8.15 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.70 - 7.66 (m, 1H), 7.52 - 7.51(m, 1H), 7.32 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.01 - 6.94 (m, 2H), 6.90 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.47 - 6.46 (m, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.18 - 4.03 (m, 6H), 1.49 (s, 9H)
689	497.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 - 8.05 (m, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 1H), 7.59 - 7.51 (m, 2H), 7.23 - 7.18 (m, 1H), 6.99 - 6.95 (m, 1H), 6.49 - 6.46 (m, 1H), 6.43 - 6.38 (m, 1H), 4.44 - 4.39 (m, 1H), 4.31 - 4.24 (m, 1H), 4.10 - 3.99 (m, 2H), 3.82 - 3.73 (m, 2H), 3.46 - 3.43 (m, 2H), 1.83 - 1.75 (m, 2H), 1.54 - 1.44 (m, 9H), 1.18 - 1.07 (m, 1H)
692	506.5	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.94 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.67 - 7.62 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.84 (m, 1H), 6.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.49 - 6.44 (m, 1H), 6.44 - 6.42 (m, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.40 - 4.32 (m, 4H), 4.31 - 4.25 (m, 2H), 1.56 (s, 9H)
703	515.3	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69 (s, 1H), 7.57 - 7.52 (m, 2H), 7.34 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.83 (m, 1H), 6.49 - 6.45 (m, 1H), 6.45 - 6.42 (m, 1H), 4.34 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.18 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.91 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.47 - 3.35 (m, 1H), 3.34 - 3.24 (m, 2H), 2.98 - 2.78 (m, 2H), 2.40 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 1.56 (s, 9H)

【０８４０】

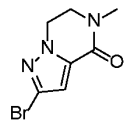
実施例２２６．１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（２－（（４－（３－（５－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１４３）の調製

【化８２６】



ステップ１：２－ブロモ－５－メチル－６，７－ジヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４（５Ｈ）－オン（中間体Ｃ）の調製

【化８２７】



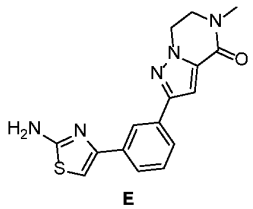
c

ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の３－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸（１．００ｇ、５．２４ｍｍｏｌ）、２－クロロ－Ｎ－メチル－エタンアミン塩酸塩（１．０２ｇ、７．８５ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピエルエチルアミン（４．５６ｍＬ、２６．１８ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（１．５１ｇ、７．８５ｍｍｏｌ）及びＨＯＢｔ（１．０６ｇ、７．８５ｍｍｏｌ）の混合物を脱気し、$Ｎ_2$（ｇ）でパージした（３回）。混合物を２５℃で１２時間撹拌し、その後水（１０ｍＬ）で希釈した。混合水溶混合物を酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（３×１０ｍＬ）で洗浄し、$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。油を逆相（ＦＡ（０．１％）条件）によって精製し、凍結乾燥させて中間体Ｃ（０．５１０ｇ、２．２２ｍｍｏｌ、４２．３４％の収率）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：$[^{81}ＢｒＭ+Ｈ]^+$＝２３２．０；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）δ ６．８４（ｓ，１Ｈ），４．４１－４．３３（ｍ，２Ｈ），３．８０－３．７６（ｍ，２Ｈ），３．３２（ｓ，３Ｈ）。

【０８４１】

ステップ２：２－（３－（２－アミノチアゾール－４－イル）フェニル）－５－メチル－６，７－ジヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４（５Ｈ）－オン（中間体Ｅ）の調製

【化８２８】

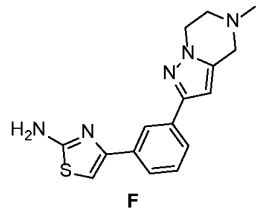


E

１，４－ジオキサン（５ｍＬ）及び水（０．５ｍＬ）の混合物中の中間体Ｃ（０．５００ｇ、２．１７ｍｍｏｌ）、中間体Ｄ（０．７８８ｇ、２．６１ｍｍｏｌ）、$Ｋ_3ＰＯ_4$（１．３８ｇ、６．５２ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（０．１４２ｇ、０．２１７ｍｍｏｌ）の混合物。反応混合物を脱気及び$Ｎ_2$（ｇ）でのパージの３サイクルに供し、その後８０℃で撹拌した。１時間後、反応混合物を室温に冷却し、水（１０ｍＬ）の添加によってクエンチした。二相混合物を酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（３×１０ｍＬ）で洗浄し、$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。油をカラムクロマトグラフィー（$ＳｉＯ_2$、石油エーテル／酢酸エチル＝３／１から１／３）によって精製し、真空中で濃縮して中間体Ｅ（０．３８０ｇ、１．１７ｍｍｏｌ、５３．７４％の収率）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：$[Ｍ+Ｈ]^+$＝３２６．１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）δ ８．３４（ｓ，１Ｈ），７．７９－７．６９（ｍ，２Ｈ），７．４３－７．３９（ｍ，１Ｈ），７．２６（ｓ，１Ｈ），７．１８－７．０５（ｍ，３Ｈ），４．４８－４．４０（ｍ，２Ｈ），３．８７－３．７８（ｍ，２Ｈ），３．０４（ｓ，３Ｈ）。

【０８４２】

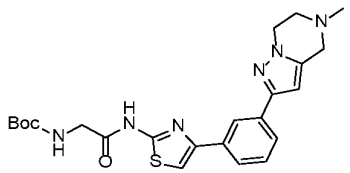
ステップ３：４－（３－（５－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）フェニル）チアゾール－２－アミン（中間体Ｆ）の調製
【化８２９】



Ｆ

ＴＨＦ（１ｍＬ）中の中間体Ｅ（０．１００ｇ、０．３０７ｍｍｏｌ）の冷却（０℃）溶液にＬｉＡｌＨ$_4$（０．０２３ｇ、０．６１５ｍｍｏｌ）を添加した。１時間後、反応混合物を３０％ＮａＯＨ（０．１ｍＬ）の添加によってクエンチし、得られた固体を濾過除去した。濾液を減圧下で濃縮して中間体Ｆ（０．１００ｇ）を黄色の固体として得、これをさらなる精製をせずに次のステップに直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３１２．０；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ８．２６－８．２４（ｍ，１Ｈ），７．７３－７．６０（ｍ，２Ｈ），７．３７（ｍ，１Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝１３．４ Ｈｚ，３Ｈ），６．４８（ｓ，１Ｈ），４．１５－４．１３（ｍ，２Ｈ），３．６１（ｓ，２Ｈ），２．８８－２．８４（ｍ，２Ｈ），２．４１（ｓ，３Ｈ）。

【０８４３】
ステップ４：ｔｅｒｔ－ブチル（２－（（４－（３－（５－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）カルバメート（中間体Ｈ）の調製
【化８３０】



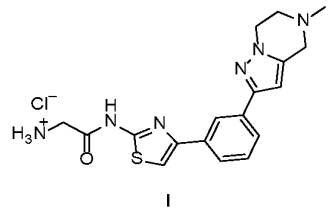
Ｈ

ピリジン（１ｍＬ）中の中間体Ｆ（０．０８０ｇ、０．２５７ｍｍｏｌ）、２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）酢酸（０．５４０ｇ、３．０８ｍｍｏｌ）及びＥＤＣＩ（０．２４６ｇ、１．２８ｍｍｏｌ）の混合物を６０℃で撹拌した。２４時間後、混合物を室温に冷却し、水（２０ｍＬ）に注いだ。二相溶液を酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（３×１０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を逆相（ＦＡ（０．１％）条件）によって精製し、凍結乾燥させて中間体Ｈ（０．０９０ｇ、０．１６９ｍｍｏｌ、６５．７３％の収率）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４６９．２；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ９．９３－９．７０（ｍ，１Ｈ），８．１８－８．１３（ｍ，１Ｈ），７．７０－７．６２（ｍ，２Ｈ），７．３９－７．３２（ｍ，１Ｈ），７．１７－７．１３（ｍ，１Ｈ），６．３２－６．１９（ｍ，１Ｈ），５．２０－４．９６（ｍ，１Ｈ），４．２３－４．１９（ｍ，２Ｈ），４．０３－３．９３（ｍ，２Ｈ），３．６７－３．５８（ｍ，２Ｈ），２．９１－２．８３（ｍ，２Ｈ），２．４８－２．４１（ｍ，３Ｈ），１．４２（ｓ，９Ｈ）。

【０８４４】
ステップ５：２－（（４－（３－（５－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２

－オキソエタン－１－アミニウムクロリド（中間体Ｉ）の調製

【化８３１】



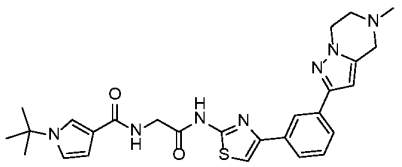
Ｉ

酢酸エチル中の中間体Ｈ（０．０９０ｇ、０．１９２ｍｍｏｌ）の溶液にＥｔＯＡｃ中の４ＭのＨＣｌの溶液（１．５ｍＬ）を添加した。反応混合物を３０分間撹拌し、その後真空中で濃縮して中間体Ｈ（０．０８５ｇ）を淡黄色の固体として得、これをさらなる精製をせずに次のステップに使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３６９．２。

【０８４５】

ステップ６：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（２－（（４－（３－（５－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１４３）の調製

【化８３２】



化合物143

ＤＭＦ（０．７ｍＬ）中の１－ｔｅｒｔ－ブチルピロール－３－カルボン酸（０．０４７ｇ、０．２７８ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（０．０５３ｇ、０．２７８ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（０．０３８ｇ、０．２７８ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピエルエチルアミン（０．１６１ｍＬ、０．９２６ｍｍｏｌ）の溶液に中間体Ｈ（０．０７５ｇ、０．１８５ｍｍｏｌ）を添加した。２時間撹拌した後、混合物を水（２ｍＬ）に注ぎ、得られた固体を濾過した。固体をＭｅＯＨ（１ｍＬ）で洗浄し、さらに乾燥させた。固体をフラッシュクロマトグラフィー（２０％～１００％石油エーテル：酢酸エチル、次いで０～３５％酢酸エチル：ＭｅＯＨの溶離液）によって精製し、濃縮して化合物１４３（０．０１９ｇ、０．０３６ｍｍｏｌｌ、１９．２７％の収率）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５１８．３；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １２．５８－１１．９７（ｍ，１Ｈ），８．３９（ｓ，１Ｈ），８．１８（ｓ，１Ｈ），７．８１（ｄ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．７３－７．６６（ｍ，２Ｈ），７．５３（ｓ，１Ｈ），７．４８－７．４０（ｍ，１Ｈ），６．９８（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，１Ｈ），６．５６－６．４３（ｍ，２Ｈ），４．２０－４．０８（ｍ，４Ｈ），３．６３（ｓ，２Ｈ），２．８９－２．８７（ｍ，２Ｈ），２．４２（ｓ，３Ｈ），１．５０（ｓ，９Ｈ）。

【０８４６】

実施例２２７．本発明の化合物の調製

実施例２２６（化合物１４３）に記載の一般的合成プロトコルを利用し、適切な共通の中間体２－（３－（２－アミノチアゾール－４－イル）フェニル）－５－メチル－６，７－ジヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４（５Ｈ）－オン、必須のアミノ酸及び複素環から開始して表３７における以下の化合物を合成した。

【表４０】

表３７．

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
433	554.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.49 - 12.37 (m, 1H), 8.69 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.88 - 7.85 (m, 2H), 7.81 (d, *J*= 7.6 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.33 - 7.29 (m, 2H), 6.79 (m, 1H), 4.46 (m, 2H), 4.15 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.84 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.04 (s, 3H)
437	532.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (s, 1H), 8.18 - 8.16 (m, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.54 - 7.52 (m, 1H), 7.49 - 7.47 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.99 - 6.97 (m, 1H), 6.50 - 6.48 (m, 1H), 4.47 - 4.45 (m, 2H), 4.11 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.86 - 3.82 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 1.50 (s, 9H)

【０８４７】

実施例２２８．本発明の化合物の調製

実施例１８４に記載の一般的合成プロトコルを利用し、適切な共通の中間体ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（｛［４－（３－ブロモフェニル）－１，３－チアゾール－２－イル］カルバモイル｝メチル）カルバメート及び適切なアミンから開始して表３８における以下の化合物を合成した。

【表４１】

表３８．

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
448	454.2	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ= 7.58 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.27 - 7.16 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.95 - 6.94 (m, 1H), 6.57 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.46 (d, J=7.6 Hz, 1H), 4.70 - 4.64 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.22 - 4.14 (m, 2H), 3.63 - 3.60 (m, 2H), 1.56 (s, 9H)

【０８４８】

実施例２２９．本発明の化合物の調製

実施例１９５に記載の一般的合成プロトコルを利用し、適切な共通の中間体ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－［［４－［６－（１－メチルピラゾール－３－イル）－２－ピリジル］チアゾール－２－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］カルバメート及び適切な複素環式カルボン酸から開始して表３９における以下の化合物を合成した。

【表４２】

表３９．

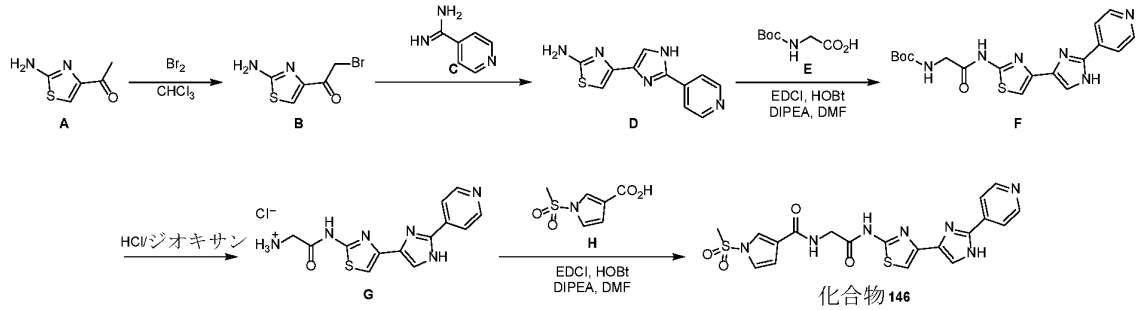
化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
145	464.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.36 (s, 1H), 8.19-8.16 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.91-7.87 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.80 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.52-7.51 (m, 1H), 6.97-6.96 (m, 1H), 6.95 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 6.48-6.47 (m, 1H), 4.10 (d, *J*=5.6 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 1.49 (s, 9H)

【０８４９】

実施例２３０．１－（メチルスルホニル）－Ｎ－（２－オキソ－２－（（４－（２－（

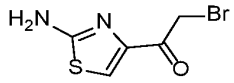
ピリジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）チアゾール－２－イル）アミノ）エチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１４６）の調製

【化８３３】



ステップ１：１－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－ブロモエタノン（中間体Ｂ）の調製

【化８３４】

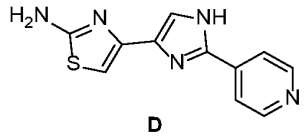


ＣＨＣｌ$_3$（１５ｍＬ）中の１－（２－アミノチアゾール－４－イル）エタノン（１．５０ｇ、１０．５５ｍｍｏｌ）の溶液にＢｒ$_2$（０．６０ｍＬ、１１．６１ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を６０℃で撹拌した。２時間後、反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮してＣＨＣｌ$_3$を除去した。残渣を水（５ｍＬ）で希釈し、ＮａＨＣＯ$_3$飽和水溶液で塩基性化した（ｐＨ約８）。水溶混合物を酢酸エチル（２×１５ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を逆相ＨＰＬＣ（０．１％ＮＨ$_3$・Ｈ$_2$Ｏ条件）によって精製し、凍結乾燥させて中間体Ｂ（１．００ｇ、４．５２ｍｍｏｌ、４２．８７％の収率）を桃色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２２３．１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ ７．４４（ｓ，１Ｈ），２．４１（ｓ，２Ｈ）。

【０８５０】

ステップ２：４－（２－（ピリジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）チアゾール－２－アミン（中間体Ｄ）の調製

【化８３５】

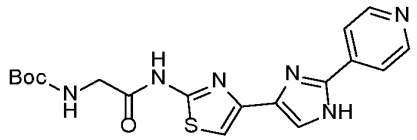


ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の中間体Ｂ（１．００ｇ、４．５２ｍｍｏｌ）、ピリジン－４－カルボキサミジン（０．６０３ｇ、４．９８ｍｍｏｌ）、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$（１．２５ｇ、９．０５ｍｍｏｌ）の混合物を６０℃で撹拌した。２時間後、不均質な反応混合物を室温に冷却し、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣を逆相ＨＰＬＣ（０．１％ＮＨ$_3$・Ｈ$_2$Ｏ）によって精製し、凍結乾燥させて中間体Ｄ（０．２２０ｇ、０．９０４ｍｍｏｌ、１９．９９％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２４４．２；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ８．７０－８．６９（ｍ，２Ｈ），８．２７（ｓ，２Ｈ），８．２０－８．１９（ｍ，２Ｈ），７．４０（ｓ，３Ｈ）。

【０８５１】

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル（２－オキソ－２－（（４－（２－（ピリジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）チアゾール－２－イル）アミノ）エチル）カルバメート（中間体Ｆ）の調製

【化８３６】



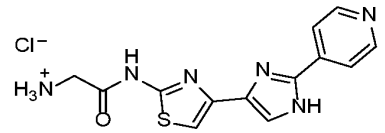
F

ＤＭＦ（２ｍＬ）中の中間体Ｄ（０．２００ｇ、０．８２２ｍｍｏｌ）、２－（ｔｅｒｔブトキシカルボニルアミノ）酢酸（０．２１６ｇ、１．２３ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（０．３３３ｇ、２．４７ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（０．４７３ｇ、２．４７ｍｍｏｌ）の混合物を２５℃で撹拌した。２時間後、反応混合物を水（２ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×５ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（２×４ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を逆相ＨＰＬＣ（０．１％NH_3・H_2O）によって精製し、凍結乾燥させて中間体Ｆ（０．０３０ｇ、０．０６４ｍｍｏｌ、７．７５％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ＝ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝４０１．３。

【０８５２】

ステップ４：２－オキソ－２－（（４－（２－（ピリジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）チアゾール－２－イル）アミノ）エタン－１－アミニウムクロリド（中間体Ｆ）の調製

【化８３７】



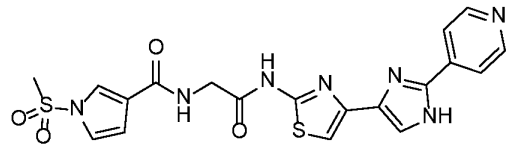
G

１，４－ジオキサン（０．５ｍＬ）中の中間体Ｆ（０．０１０ｇ、０．０２５ｍｍｏｌ）の溶液に１，４－ジオキサン中の４ＭのＨＣｌの溶液（０．０６２ｍＬ）を添加した。２時間後、混合物を真空中で濃縮して中間体Ｇ（０．００８ｇ）を白色の固体として得、これをさらなる精製をせずに次のステップに使用した。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ＝［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝３０１．０。

【０８５３】

ステップ５：１－（メチルスルホニル）－Ｎ－（２－オキソ－２－（（４－（２－（ピリジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）チアゾール－２－イル）アミノ）エチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１４６）の調製

【化８３８】



化合物146

ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中の中間体Ｇ（０．００７ｇ、０．０２１ｍｍｏｌ）、１－メチルスルホニルピロール－３－カルボン酸（０．００８ｇ、０．０４２ｍｍｏｌ）の溶液に

ＨＯＢｔ（０．００８ｇ、０．０６２ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（０．０１２ｇ、０．０６２ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピエルエチルアミン（０．０１８ｍＬ、０．１０４ｍｍｏｌ）を添加した。２時間後、反応混合物を水（３ｍＬ）で希釈し、水層を酢酸エチル（２×１０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。粗生成物を逆相ＨＰＬＣ（０．１％NH_3・H_2O）によって精製し、凍結乾燥させて化合物１４６（０．００３ｇ、０．００６ｍｍｏｌ、２７．７５％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４７２．３；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．７５－８．７３（ｍ，２Ｈ），８．６８－８．６６（ｍ，１Ｈ），８．３０－８．２８（ｍ，２Ｈ），７．８７－７．８５（ｍ，１Ｈ），７．３３－７．３２（ｍ，１Ｈ），６．８０－６．７９（ｍ，１Ｈ），５．８３－５．８２（ｍ，２Ｈ），４．１７（ｄ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，２Ｈ），３．５８（ｓ，３Ｈ）。

【０８５４】

実施例２３１．本発明の化合物の調製

実施例４に記載の一般的合成プロトコルを利用し、適切なチオウレアから開始して表４０における以下の化合物を合成した。

【表４３】

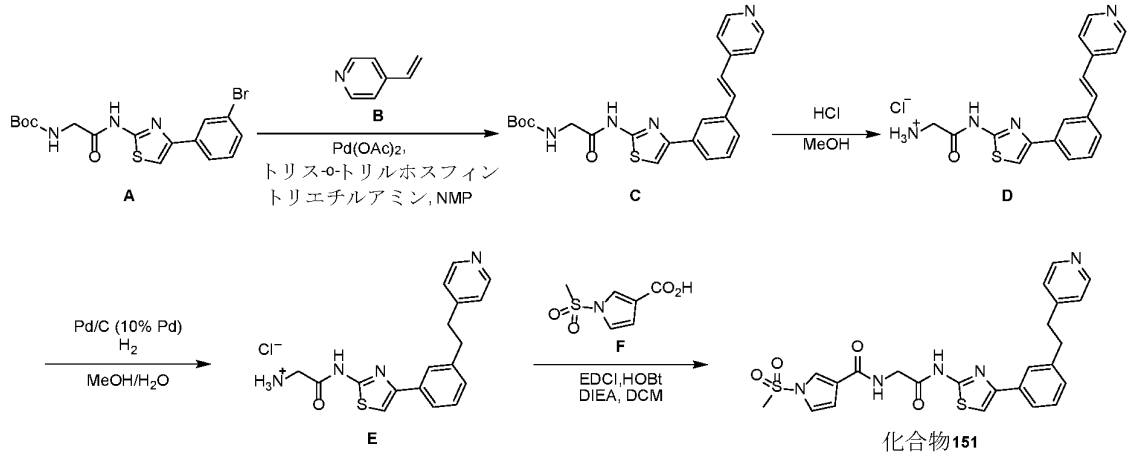
表４０．

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
149	483.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.49 (br s, 1H), 8.76-8.68 (m, 3H), 8.21-8.16 (m, 2H), 8.10-8.06 (m, 3H), 8.03-7.98 (m, 1H), 7.85-7.83 (m, 1H), 7.32-7.31 (m, 1H), 6.78-6.77 (m, 1H), 4.16 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.58 (s, 3H)
152	496.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.85 (d, *J*=6.4 Hz, 2H), 8.68-8.66 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.21-8.13 (m, 3H), 7.93 (s, 1H), 7.91-7.86 (m, 2H), 7.66-7.65 (m, 1H), 7.33-7.31 (m, 1H), 6.81-6.79 (m, 1H), 4.49 (d, *J*=5.6 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.58 (s, 3H)

【０８５５】

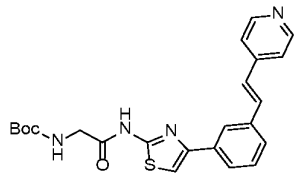
実施例２３２．１－（メチルスルホニル）－Ｎ－（２－オキソ－２－（（４－（３－（２－（ピリジン－４－イル）エチル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）エチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１５１）の調製

【化８３９】



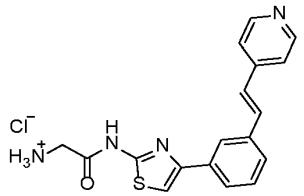
ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－オキソ－２－［［４－［３－［（Ｅ）－２－（４－ピリジル）ビニル］フェニル］チアゾール－２－イル］アミノ］エチル］カルバメ

ート（中間体Ｃ）の調製
【化８４０】



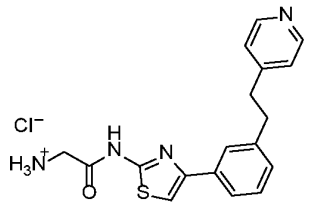
Ｃ

ＮＭＰ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－［［４－（３－ブロモフェニル）チアゾール－２－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］カルバメート（０．１００ｇ、０．２４３ｍｍｏｌ）、４－ビニルピリジン（０．２６２ｍＬ、２．４３ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$（０．００５ｇ、０．０２５ｍｍｏｌ）、トリス－ｏ－トリルホスフィン（０．０１５ｇ、０．０４９ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（０．１０１ｍＬ、０．７２８ｍｍｏｌ）の混合物を脱気し、Ｎ$_2$（ｇ）でパージした。その後、混合物を１４０℃で撹拌した。２時間後、反応混合物を室温に冷却し、水（１０ｍＬ）に注いだ。得られた固体を濾過によって収集し、ＭｅＯＨ（３ｍＬ）及び酢酸エチル（２ｍＬ）で順次洗浄し、真空中で乾燥させて中間体Ｃ（０．１７５ｇ、０．３７８ｍｍｏｌ、７７．９１％の収率）を灰色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４３７．４。
【０８５６】
ステップ２：（Ｅ）－２－オキソ－２－（（４－（３－（２－（ピリジン－４－イル）ビニル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）エタン－１－アミニウムクロリド（中間体Ｄ）の調製
【化８４１】



Ｄ

ＭｅＯＨ（５ｍＬ）中の中間体Ｃ（０．１７０ｇ、０．３８９ｍｍｏｌ）の溶液に濃ＨＣｌ（１２Ｍ、１ｍＬ）を添加した。２５℃で２時間撹拌した後、得られた固体をその後濾過し、濾液を減圧下で濃縮して中間体Ｄ（０．１６０ｇ）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３３７．３。
【０８５７】
ステップ３：２－オキソ－２－（（４－（３－（２－（ピリジン－４－イル）エチル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）エタン－１－アミニウムクロリド（中間体Ｅ）の調製
【化８４２】



Ｅ

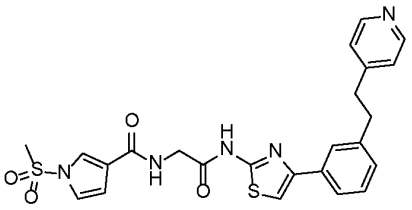
ＭｅＯＨ（５ｍＬ）及び水（１ｍＬ）中の中間体Ｄ（０．０８０ｇ、０．２３８ｍｍｏ

ｌ）の溶液にＰｄ／Ｃ（０．０５０ｇ、１０％の純度）をN_2（ｇ）下で添加した。懸濁液を真空下で脱気し、H_2（ｇ）で３回パージした。混合物をH_2（ｇ）の雰囲気下、２５℃で１６時間撹拌した。その後、反応混合物をＣｅｌｉｔｅ（登録商標）で濾過し、濾液を減圧下で濃縮して中間体Ｅ（０．０５０ｇ）を黄色の固体として得、これをさらなる精製をせずに次のステップに使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：$[M+H]^+$＝３３９．３。

【０８５８】

ステップ４：１－（メチルスルホニル）－Ｎ－（２－オキソ－２－（（４－（３－（２－（ピリジン－４－イル）エチル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）エチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１５１）の調製

【化８４３】



化合物 151

ＤＭＦ（１ｍＬ）中の中間体Ｅ（０．０３０ｇ、０．０８０ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０７０ｍＬ、０．４００ｍｍｏｌ）及び１－メチルスルホニルピロール－３－カルボン酸（０．０１８ｇ、０．０９６ｍｍｏｌ）の溶液にＥＤＣＩ（０．０２３ｇ、０．１２０ｍｍｏｌ）及びＨＯＢｔ（０．０１６ｇ、０．１２０ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で４時間撹拌し、その後、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ（ＴＦＡ条件、Ｃ１８；移動相：［水（０．１％ＴＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１１％～４１％、１０分）によって精製し、凍結乾燥させて化合物１５１（０．０２４ｇ、０．０３９ｍｍｏｌ、４８．５９％の収率）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：$[M+H]^+$＝５１０．１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．３８（ｓ，１Ｈ），８．７５－８．６７（ｍ，３Ｈ），７．８４－７．７２（ｍ，５Ｈ），７．５９（ｓ，１Ｈ），７．３６－７．３１（ｍ，２Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），６．７７－６．７６（ｍ，１Ｈ），４．１３（ｄ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，２Ｈ），３．５７（ｓ，３Ｈ），３．２１－３．１７（ｍ，２Ｈ），３．０５－３．０１（ｍ，２Ｈ）。

【０８５９】

実施例２３３．本発明の化合物の調製

実施例２３２（化合物１５１）に記載の一般的合成プロトコルを利用し、適切な共通の（Ｅ）－２－オキソ－２－（（４－（３－（２－（ピリジン－４－イル）ビニル）フェニル）チアゾール－２－イル）アミノ）エタン－１－アミニウムクロリド及び適切な複素環式カルボン酸から開始して表４１における以下の化合物を合成した。

【表４４】

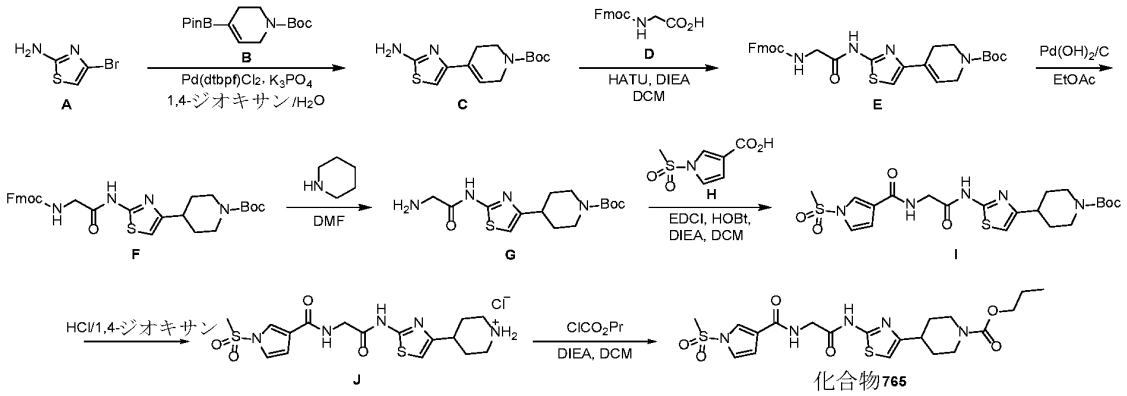
表４１．

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
150	508.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.43 (s, 1H), 8.71-8.68 (m, 3H), 8.22 (s, 1H), 7.91 (d, *J*=7.6 Hz, 3H), 7.85-7.79 (m, 2H), 7.72-7.66 (m, 2H), 7.54-7.43 (m, 2H), 7.32-7.31 (m, 1H), 6.78-6.77 (m, 1H), 4.15 (d, *J*=5.6 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H)

【０８６０】

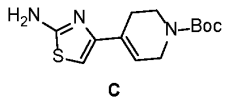
実施例２３４．プロピル４－［２－［［２－［（１－メチルスルホニルピロール－３－カルボニル）アミノ］アセチル］アミノ］チアゾール－４－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（化合物７６５）の調製

【化８４４】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－アミノチアゾール－４－イル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（中間体Ｃ）の調製

【化８４５】



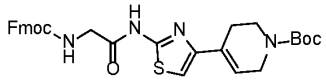
１，４－ジオキサン（４０ｍＬ）及び水（１０ｍＬ）の混合物中の４－ブロモチアゾール－２－アミン（５．００ｇ、２７．９３ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（８．６４ｇ、２７．９３ｍｍｏｌ）及びK_3PO_4（１７．７８ｇ、８３．７８ｍｍｏｌ）の懸濁液に$Pd(dtbpf)Cl_2$（１．８２ｇ、２．７９ｍｍｏｌ）をN_2（ｇ）下、２５℃で添加した。反応混合物をN_2下、８０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、水（２００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を濃縮して黄色の油を得た。油を酢酸エチル（１ｍＬ）で溶解し、石油エーテル（１５ｍＬ）に注いで茶色の沈殿物を得た。不均質な混合物を濾過し、固体をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～６０％酢酸エチル／石油エーテルグラジエントの溶離液）によって精製した。溶離液を濃縮して中間体３（５．１０ｇ、１８．１３ｍｍｏｌ、６４．９０％の収率）を黄色の油として得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：$[M+H]^+$＝２８２．２．^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ６．４２（ｂｒ ｓ，１Ｈ），６．２８（ｓ，１Ｈ），５．０９（ｓ，２Ｈ），４．１１－４．０６（ｍ，２Ｈ），３．６０（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），２．４１（ｓ，２Ｈ），１．４７（ｓ，９Ｈ）。

【０８６１】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル４－［２－［［２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニルアミノ）アセチル］アミノ］チアゾール－４－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（中間体Ｅ）の調製

【化８４６】



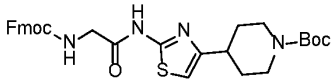
E

ジクロロメタン（５０ｍＬ）中の２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニルアミノ）酢酸（５．３９ｇ、１８．１３ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（１０．３４ｇ、２７．１９ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピエルエチルアミン（７．０３ｇ、５４．３８ｍｍｏｌ、９．４７ｍＬ）の混合物に中間体３（５．１０ｇ、１８．１３ｍｍｏｌ）を２５℃で添加した。５時間後、反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、ジクロロメタン（２×２０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を濃縮して茶色の油を得た。油を逆相ＨＰＬＣ（ＦＡ（０．１％）条件）によって精製した。溶離液を濃縮してCH_3CNを除去し、酢酸エチル（２×２０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を濃縮して黄色の固体を得、これをフラッシュクロマトグラフィー（０～６０％酢酸エチル／石油エーテルグラジエントの溶離液）によって精製した。溶離液を濃縮して中間体５（９．００ｇ、１４．４５ｍｍｏｌ、７９．７１％の収率）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$＝５６１．５；^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ１０．１４－９．５８（ｍ，１Ｈ），７．７８－７．７６（ｍ，２Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），７．４２－７．２７（ｍ，４Ｈ），６．７２（ｓ，１Ｈ），６．４９－６．４５（ｍ，１Ｈ），５．５８（ｓ，１Ｈ），４．５１－４．４５（ｍ，２Ｈ），４．２６－４．２２（ｍ，１Ｈ），４．１２－４．１０（ｍ，２Ｈ），３．６４－３．６１（ｍ，２Ｈ），２．４７（ｓ，２Ｈ），１．４９（ｓ，９Ｈ）。

【０８６２】

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル４－［２－［［２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニルアミノ）アセチル］アミノ］チアゾール－４－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（中間体Ｆ）の調製

【化８４７】



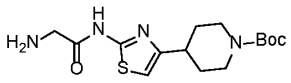
F

酢酸エチル（９０ｍＬ）中の中間体５（９．００ｇ、１２．８４ｍｍｏｌ）及び$Pd(OH)_2$（４．５０ｇ、６．４１ｍｍｏｌ、２０％の純度）の混合物を脱気し、H_2（ｇ）でパージした。混合物をH_2下（１５ｐｓｉ）、３０℃で撹拌した。４８時間後、反応混合物をＣｅｌｉｔｅ（登録商標）で濾過し、濾液を濃縮して黒色の油を得た。油をフラッシュクロマトグラフィー（０～６０％酢酸エチル／石油エーテルグラジエントの溶離液）によって精製した。溶離液を濃縮して中間体６（６．００ｇ、１０．１４ｍｍｏｌ、７８．９３％の収率）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$＝５６３．２；^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$DMSO-d_6$）δ１２．１１（ｓ，１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．７３－７．６９（ｍ，３Ｈ），７．４２－７．４０（ｍ，２Ｈ），７．３５－７．３１（ｍ，２Ｈ），６．８０（ｓ，１Ｈ），４．３１－４．３０（ｍ，２Ｈ），４．２５（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），４．００－３．９８（ｍ，２Ｈ），３．８９（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．８５－２．７６（ｍ，３Ｈ），１．８９（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，２Ｈ），１．４６－１．３９（ｍ，１１Ｈ）。

【０８６３】

ステップ４：ｔｅｒｔ－ブチル４－［２－［（２－アミノアセチル）アミノ］チアゾール－４－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（中間体Ｇ）の調製

【化８４８】



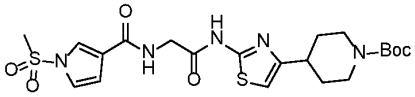
G

ピペリジン（４ｍＬ）及びＤＭＦ（４０ｍＬ）中の中間体６（４．００ｇ、７．１１ｍｍｏｌ）の混合物を２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を水（２００ｍＬ）に注いで淡黄色の沈殿物を得た。得られた沈殿物を濾過し、濾液を酢酸エチル（５×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（３×１００ｍＬ）で洗浄し、濃縮して黄色の固体を得た。固体をＭＴＢＥ（２０ｍＬ）で粉砕して中間体７（１．２５１ｇ、３．４７ｍｍｏｌ、４８．８３％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ；[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$ ＝ ３４１．２；^{1}ＨＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ６．７８（ｓ，１Ｈ），５．２４（ｓ，２Ｈ），４．００（ｄ，Ｊ ＝ ２．８ Ｈｚ，２Ｈ），３．５１ － ３．３６（ｍ，２Ｈ），２．８８ － ２．７１（ｍ，３Ｈ），１．８８（ｄ，Ｊ ＝ １１．２ Ｈｚ，２Ｈ），１．４７ － １．３９（ｍ，１１Ｈ）。

【０８６４】

ステップ５：ｔｅｒｔ－ブチル４－[２－[[２－[（１－メチルスルホニルピロール－３－カルボニル）アミノ]アセチル]アミノ]チアゾール－４－イル]ピペリジン－１－カルボキシレート（中間体Ｉ）の調製

【化８４９】



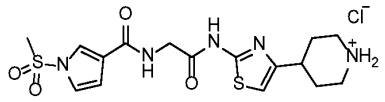
I

ジクロロメタン（２ｍＬ）中の１－メチルスルホニルピロール－３－カルボン酸（０．１８３ｇ、０．９６９ｍｍｏｌ）の溶液にＥＤＣＩ（０．２５３ｇ、１．３２ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（０．１７９ｇ、１．３２ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピエルエチルアミン（０．７６７ｍＬ、４．４１ｍｍｏｌ）及び中間体７（０．３００ｇ、０．８８１ｍｍｏｌ）を添加した。２時間後、混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ジクロロメタン（２×２０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュ（石油エーテル／酢酸エチル＝１／０から０／１）によって精製し、濃縮して中間体９（０．３５０ｇ、０．６６２ｍｍｏｌ、７５．１３％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$ ＝ ５１２．１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １２．１８（ｓ，１Ｈ），８．６４ － ８．６２（ｍ，１Ｈ），７．８７ － ７．８０（ｍ，１Ｈ），７．３０ － ７．２９（ｍ，１Ｈ），６．８０（ｓ，１Ｈ），６．７６ － ６．７５（ｍ，１Ｈ），４．０８（ｄ，Ｊ ＝ ６．０ Ｈｚ，２Ｈ），４．００（ｄ，Ｊ ＝ １１．６ Ｈｚ，２Ｈ），３．５６（ｓ，３Ｈ），２．９０ － ２．７２（ｍ，３Ｈ），１．８９（ｄ，Ｊ ＝ １０．８ Ｈｚ，２Ｈ），１．５０ － １．４５（ｍ，１Ｈ），１．４４ － １．４２（ｍ，１Ｈ），１．４０（ｓ，９Ｈ）。

【０８６５】

ステップ６：１－メチルスルホニル－Ｎ－[２－オキソ－２－[[４－（４－ピペリジル）チアゾール－２－イル]アミノ]エチル]ピロール－３－カルボキサミド（中間体Ｊ）の調製

【化８５０】



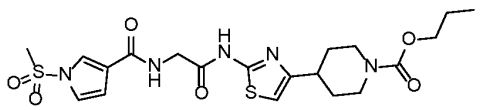
J

１，４－ジオキサン（１ｍＬ）中の中間体９（０．０７０ｇ、０．１３７ｍｍｏｌ）の溶液に１，４－ジオキサン中の４ＭのＨＣｌの溶液（０．２４４ｍＬ）を添加した。１時間後、反応混合物を減圧下で濃縮して中間体１０（０．０６０ｇ、０．１３３ｍｍｏｌ、９６．８７％の収率）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ＝ ４１２．１。

【０８６６】

ステップ７：プロピル４－［２－［［２－［（１－メチルスルホニルピロール－３－カルボニル）アミノ］アセチル］アミノ］チアゾール－４－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（化合物７６５）の調製

【化８５１】



化合物765

ジクロロメタン（１ｍＬ）中の中間体１０（０．０３０ｇ、０．０６７ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピエルエチルアミン（０．０５８ｍＬ、０．３３５ｍｍｏｌ）の溶液にプロピルクロロホルメート（０．００８ｍＬ、０．０７４ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。１時間後、反応物を$NaHCO_3$飽和水溶液（５ｍＬ）でクエンチし、ジクロロメタン（２×５ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（移動相：［水（１０ｍＭのNH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１８％～４８％）によって精製した。適切な画分を減圧下で濃縮してCH_3CNを除去し、次いで凍結乾燥させて化合物７６５（０．００５ｇ、０．０１０ｍｍｏｌ、１５．６７％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ＝ ４９８．２；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．６８ － ８．６１（ｍ，１Ｈ），７．８３ － ７．８２（ｍ，１Ｈ），７．３５ － ７．２６（ｍ，１Ｈ），６．８０（ｓ，１Ｈ），６．７６ － ６．７５（ｍ，１Ｈ），４．１１ － ３．９９（ｍ，４Ｈ），３．９６ － ３．９３（ｍ，２Ｈ），３．５６（ｓ，３Ｈ），３．０１ － ２．７４（ｍ，３Ｈ），１．９５ － １．８７（ｍ，２Ｈ），１．６４ － １．３８（ｍ，４Ｈ），０．９１ － ０．８７（ｍ，３Ｈ）。

【０８６７】

実施例２３５．本発明の化合物の調製

実施例２３４（化合物７６５）に記載の一般的合成プロトコルを利用し、共通の開始物質４－ブロモチアゾール－２－アミン及び適切なボロン酸エステルを利用し、続いてＳＦＣ分離して表４２における以下の化合物を合成した。

【表４５】

表４２．

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
771	498.0	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 7.82 - 7.81 (m, 1H), 7.27 - 7.25 (m, 1H), 6.79 - 6.77 (m, 2H), 4.29 - 4.21 (m, 3H), 4.04 - 4.01 (m, 3H), 3.37 (s, 3H), 2.96 - 2.94 (m, 2H), 2.79 - 2.78 (m, 1H), 2.11 - 2.06 (m, 1H), 1.77 - 1.50 (m, 5H), 0.97 - 0.93 (m, 3H)

【０８６８】

実施例２３６．本発明の化合物の調製

実施例６に記載の一般的合成プロトコルを利用し、適切なＮ－Ｂｏｃアミノ酸、複素環式カルボン酸、及びボロン酸エステルを利用し、続いてＳＦＣ分離して表４３における以下の化合物を合成した。

【表４６】

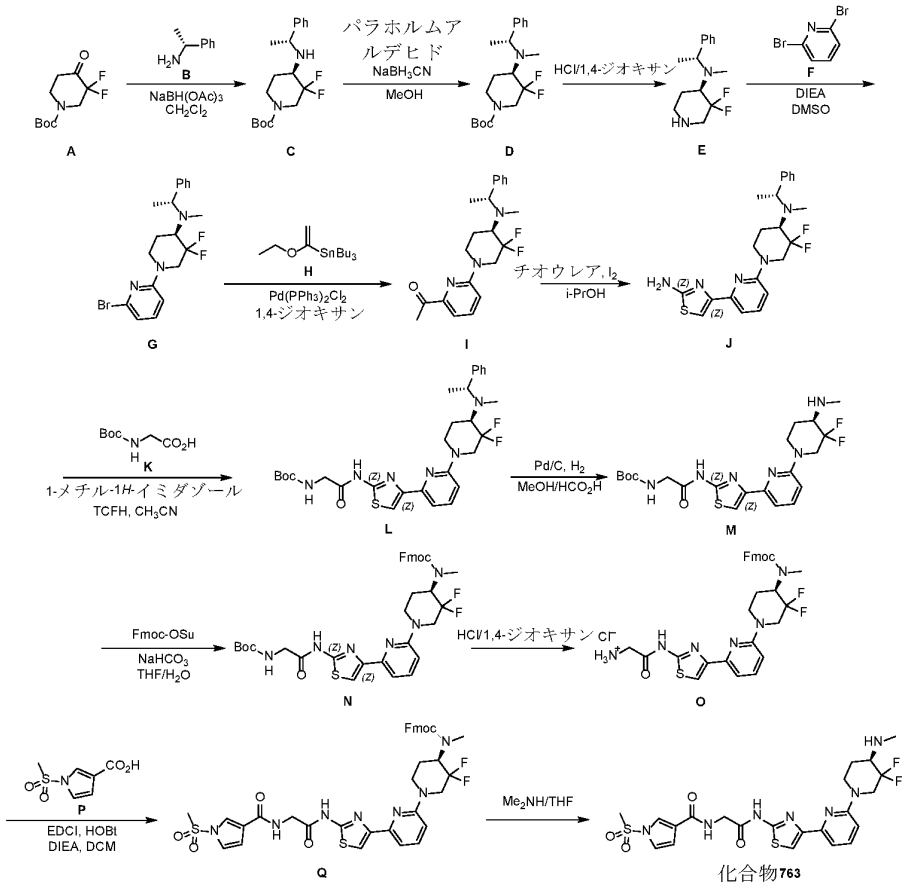
表４３．

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
735	504.1	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO+D_2O) δ 8.00 - 7.93 (m, 1H), 7.61 - 7.53 (m, 2H), 7.30 - 7.29 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.80 - 6.78 (m, 1H), 6.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.88 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.74 - 3.70 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.31 - 3.25 (m, 5H), 2.90 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H)
758	522.2	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.42 (br s, 1H), 8.50 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.00 - 7.99 (m, 1H), 7.50 - 7.35 (m, 3H), 7.31 - 7.29 (m, 1H), 6.80 - 6.79 (m, 1H), 4.91 (br d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.77 - 3.66 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.33 - 3.30 (m, 5H), 2.99 - 2.98 (m, 2H), 2.91 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H)
759	522.2	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.42 (br s, 1H), 8.50 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.99 - 7.98 (m, 1H), 7.52 - 7.36 (m, 3H), 7.31 - 7.29 (m, 1H), 6.80 - 6.79 (m, 1H), 4.91 - 4.89 (m, 1H), 3.79 - 3.66 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.33 - 3.30 (m, 5H), 2.99 - 2.98 (m, 2H), 2.91 - 2.90 (m, 3H)

【０８６９】

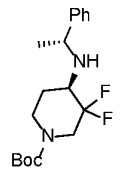
実施例２３７．Ｎ－［２－［［４－［６－［（４Ｒ）－３，３－ジフルオロ－４－（メチルアミノ）－１－ピペリジル］－２－ピリジル］チアゾール－２－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－１－メチルスルホニル－ピロール－３－カルボキサミド（化合物７６３）の調製

【化８５２】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（４Ｒ）－３，３－ジフルオロ－４－［［（１Ｒ）－１－フェニルエチル］アミノ］ピペリジン－１－カルボキシレート（中間体Ｃ）の調製

【化８５３】

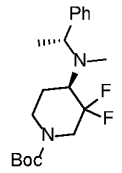


ジクロロメタン（１６０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３，３－ジフルオロ－４－オキソ－ピペリジン－１－カルボキシレート（８．００ｇ、３４．０１ｍｍｏｌ）、（１Ｒ）－１－フェニルエタンアミン（６．５８ｍＬ、５１．０１ｍｍｏｌ）の混合物にＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（２８．８３ｇ、１３６．０４ｍｍｏｌ）を添加した。１２時間後、混合物を真空下で濃縮して過剰のジクロロメタンを除去した。油を水（１００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×８０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（２×１００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１００／１から３／１）によって精製して中間体Ｃ（４．３０ｇ、１１．１２ｍｍｏｌ、３２．６９％の収率）を無色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝ ３４１．１。

【０８７０】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル（４Ｒ）－３，３－ジフルオロ－４－［メチル－［（１Ｒ）－１－フェニルエチル］アミノ］ピペリジン－１－カルボキシレート（中間体Ｄ）の調製

【化８５４】



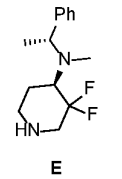
D

ＭｅＯＨ（８０ｍＬ）中の中間体Ｃ（４．００ｇ、１１．７５ｍｍｏｌ）、パラホルムアルデヒド（３．５３ｇ、１１７．５１ｍｍｏｌ）の混合物にＮａＢＨ$_3$ＣＮ（３．６９ｇ、５８．７５ｍｍｏｌ）を添加した。１２時間後、混合物を真空下で濃縮してＭｅＯＨを除去した。得られた混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（２×４ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_{60}$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１００／１から１０／１）によって精製して中間体Ｄ（４．１０ｇ、１１．５７ｍｍｏｌ、９８．４４％の収率）を無色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝ ３５５．１；^{1}ＨＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ７．３８ － ７．２８（ｍ，４Ｈ），７．２７ － ７．２１（ｍ，１Ｈ），４．２７ － ４．０１（ｍ，３Ｈ），２．９８ － ２．８３（ｍ，１Ｈ），２．８２ － ２．４９（ｍ，２Ｈ），２．４６（ｄ，Ｊ ＝ ２．８ Ｈｚ，３Ｈ），２．００ － １．８５（ｍ，１Ｈ），１．６２ － １．５２（ｍ，１Ｈ），１．４５（ｓ，９Ｈ），１．４０（ｄ，Ｊ ＝ ６．８ Ｈｚ，３Ｈ）。

【０８７１】

ステップ３：（４Ｒ）－３，３－ジフルオロ－Ｎ－メチル－Ｎ－［（１Ｒ）－１－フェニルエチル］ピペリジン－４－アミン（中間体Ｅ）の調製

【化８５５】



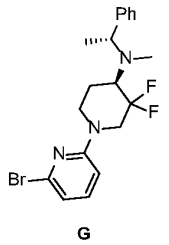
E

１，４－ジオキサン中の中間体Ｄ（４．１０ｇ、１１．５７ｍｍｏｌ）の溶液に１，４－ジオキサン中の４ＭのＨＣｌの溶液（４０ｍＬ）を添加した。反応混合物を２５℃で１時間撹拌した。混合物を真空下で濃縮してＭｅＯＨを除去し、得られた混合物をＮａＨＣＯ$_3$飽和水溶液（５０ｍＬ）で希釈した。水層を酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（２×６０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して中間体Ｅ（２．７０ｇ）を茶色の油として得た。

【０８７２】

ステップ４：（４Ｒ）－１－（６－ブロモ－２－ピリジル）－３，３－ジフルオロ－Ｎ－メチル－Ｎ－［（１Ｒ）－１－フェニルエチル］ピペリジン－４－アミン（中間体Ｇ）の調製

【化８５６】



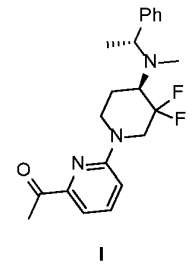
G

ＤＭＳＯ（３５ｍＬ）中の中間体Ｅ（３．１０ｇ、１２．１９ｍｍｏｌ）、２，６－ジブロモピリジン（５．７８ｇ、２４．３８ｍｍｏｌ）、Ｎ．Ｎ－ジイソプロピエルエチルアミン（６．３７ｍＬ、３６．５７ｍｍｏｌ）の混合物を$Ｎ_2$（ｇ）下、１２０℃で８時間撹拌した。反応混合物を水（１００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（２×１５０ｍＬ）で洗浄し、$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝５０／１から３／１）によって精製して中間体Ｆ（３．５０ｇ、８．５３ｍｍｏｌ、６９．９８％の収率）を無色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ；$[^{79}ＢｒＭ＋Ｈ]^+$ ＝ ４１０．０；^{1}ＨＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ７．３９ － ７．２７ （ｍ，５Ｈ），７．２６ － ７．２２ （ｍ，１Ｈ），６．７７ （ｄ，Ｊ ＝ ７．６ Ｈｚ，１Ｈ），６．５４ （ｄ，Ｊ ＝ ８．４ Ｈｚ，１Ｈ），４．４９ － ４．３２ （ｍ，２Ｈ），４．０８ （ｍ，１Ｈ），３．０８ － ２．９６ （ｍ，１Ｈ），２．９６ － ２．８４ （ｍ，１Ｈ），２．７４ （ｍ，１Ｈ），２．４６ （ｄ，Ｊ ＝ ２．８ Ｈｚ，３Ｈ），２．０２ （ｍ，１Ｈ），１．６６ － １．５７ （ｍ，１Ｈ），１．４２ （ｄ，Ｊ ＝ ６．８ Ｈｚ，３Ｈ）。

【０８７３】

ステップ５：１－［６－［（４Ｒ）－３，３－ジフルオロ－４－［メチル－［（１Ｒ）－１－フェニルエチル］アミノ］－１－ピペリジル］－２－ピリジル］エテノン（中間体Ｈ）の調製

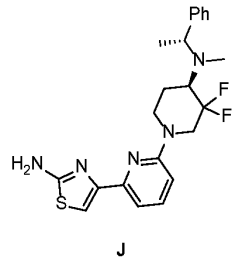
【化８５７】



I

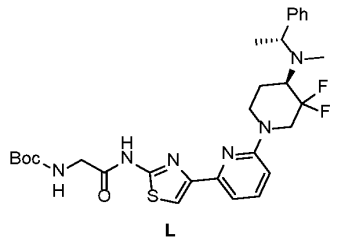
１，４－ジオキサン（３０ｍＬ）中の中間体Ｇ（３．００ｇ、７．３１ｍｍｏｌ）、トリブチル（１－エトキシビニル）スタンナン（３．７０ｍＬ、１０．９７ｍｍｏｌ）、ジクロロパラジウム；トリフェニルホスフィン（０．５１３ｇ、０．７３１ｍｍｏｌ）の混合物を脱気し、$Ｎ_2$（ｇ）でパージした（３回）。反応混合物を$Ｎ_2$（ｇ）下、１００℃で４時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、２ＮのＨＣｌ（４０ｍＬ）の添加によってクエンチした。２時間撹拌した後、混合物を$Ｎａ_2ＣＯ_3$飽和水溶液（４０ｍＬ）で塩基性化し、続いてＫＦ飽和水溶液（２０ｍＬ）を添加した。１時間後、混合物を濾過し、濾液を酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。油をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝５０／１から３／１）によって精製し、濃縮して中間体Ｉ（１．７０ｇ、３．８７ｍｍｏｌ、５２．９２％の収率）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝ ３７４．２。

【０８７４】
ステップ６：４－［６－［（４Ｒ）－３，３－ジフルオロ－４－［メチル－［（１Ｒ）－１－フェニルエチル］アミノ］－１－ピペリジル］－２－ピリジル］チアゾール－２－アミン（中間体Ｊ）の調製
【化８５８】



Ｊ

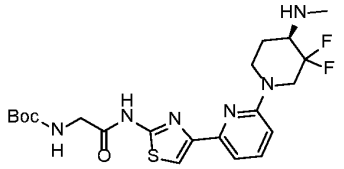
ｉ－ＰｒＯＨ（１６ｍＬ）中の中間体Ｉ（１．６０ｇ、４．２８ｍｍｏｌ）、チオウレア（０．６５２ｇ、８．５７ｍｍｏｌ）、I_2（１．０９ｇ、４．２８ｍｍｏｌ）の混合物を脱気し、N_2（ｇ）でパージした（３回）。混合物を１００℃で６時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、$NaHCO_3$飽和水溶液（４０ｍＬ）で希釈した。水層を酢酸エチル（３×４０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（２×５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。固体をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝２０／１から２／１）によって精製し、濃縮して中間体Ｊ（１．１０ｇ、２．５６ｍｍｏｌ、５９．７７％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝ ４３０．１。
【０８７５】
ステップ７：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－［［４－［６－［（４Ｒ）－３，３－ジフルオロ－４－［メチル－［（１Ｒ）－１－フェニルエチル］アミノ］－１－ピペリジル］－２－ピリジル］チアゾール－２－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］カルバメート（中間体Ｌ）の調製
【化８５９】



Ｌ

CH_3CN（６ｍＬ）中の中間体Ｊ（０．６５０ｇ、１．５１ｍｍｏｌ）、２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）酢酸（０．３９８ｇ、２．２７ｍｍｏｌ）及び１－メチルイミダゾール（０．３６２ｍＬ、４．５４ｍｍｏｌ）の混合物に［クロロ（ジメチルアミノ）メチレン］－ジメチルアンモニウム；ヘキサフルオロホスフェート（０．６３７ｇ、２．２７ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で撹拌した。４時間後、反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×３０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（２×４０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して固体を得た。固体をＭｅＯＨ（３０ｍＬ）で粉砕し、濾過し、空気中で乾燥させて中間体Ｌ（０．７５０ｇ、１．２８ｍｍｏｌ、８４．４７％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝ ５８７．３。
【０８７６】
ステップ８：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－［［４－［６－［（４Ｒ）－３，３－ジフルオロ－４－（メチルアミノ）－１－ピペリジル］－２－ピリジル］チアゾール－２－イル］アミノ］－２－オキソエチル］カルバメート（中間体Ｍ）の調製

【化８６０】



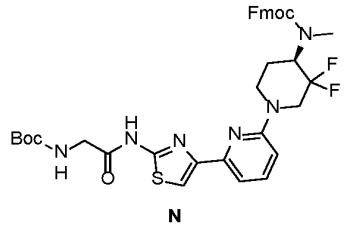
M

ＭｅＯＨ（３０ｍＬ）及びギ酸（０．５００ｍＬ、５１１．３４ｕｍｏｌ）中の中間体Ｌ（０．３００ｇ、０．５１１ｍｍｏｌ）の溶液にＰｄ／Ｃ（０．０５０ｇ、０．５１１ｍｍｏｌ、１０％の純度）を添加し、混合物を脱気し、H_2（ｇ）でパージした（３回）。得られた懸濁液をH_2（５０ｐｓｉ）下、２５℃で撹拌した。１２時間後、反応混合物をN_2（ｇ）でパージし、濾過した。濾液を飽和$NaHCO_3$（２０ｍＬ）で希釈し、得られた溶液を部分的に濃縮してＭｅＯＨを除去した。水層を酢酸エチル（３×３０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機相をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して中間体Ｍ（０．１９０ｇ）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４８３．１。

【０８７７】

ステップ９：９Ｈ－フルオレン－９－イルメチルＮ－［（４Ｒ）－１－［６－［２－［［２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）アセチル］アミノ］チアゾール－４－イル］－２－ピリジル］－３，３－ジフルオロ－４－ピペリジル］－Ｎ－メチル－カルバメート（中間体Ｎ）の調製

【化８６１】



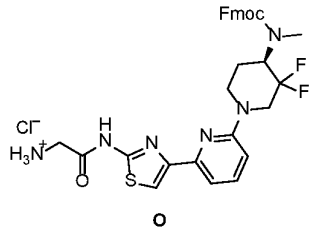
N

ＴＨＦ（１．５ｍＬ）及び水（１．５ｍＬ）中の中間体Ｍ（０．１９０ｇ、０．３９４ｍｍｏｌ）、ＦｍｏｃＯＳｕ（０．１９９ｇ、０．５９１ｍｍｏｌ）、$NaHCO_3$（０．０９９ｇ、１．１８ｍｍｏｌ）の混合物を２５℃で撹拌した。６時間後、反応混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ）で希釈した。有機層を水（２×１５ｍＬ）、ブライン（１５ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝２０／１から１／１）によって精製し、濃縮して中間体Ｎ（０．１２０ｇ、０．１６７ｍｍｏｌ、４２．３８％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝７０５．３。

【０８７８】

ステップ１０：（Ｒ）－２－（（４－（６－（４－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）（メチル）アミノ）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－イル）ピリジン－２－イル）チアゾール－２－イル）アミノ）－２－オキソエタン－１－アミニウムクロリド（中間体Ｏ）の調製

【化８６２】



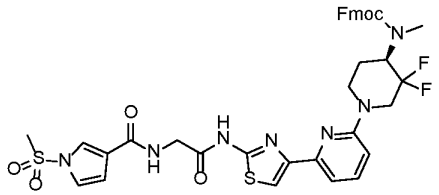
Ｏ

１，４－ジオキサン中の中間体Ｎ（０．１２０ｇ、０．１７０ｍｍｏｌ）の混合物に１，４－ジオキサン中の４ＭのＨＣｌの溶液（１５ｍＬ）を添加した。混合物を室温で１時間撹拌し、その後、真空下で濃縮して中間体Ｏ（０．１０９ｇ、０．１７９ｍｍｏｌ、１００．００％の収率）を黄色の固体として得、これを次のステップに直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝６０５．０。

【０８７９】

ステップ１１：中間体１６　９Ｈ－フルオレン－９－イルメチルＮ－［（４Ｒ）－３，３－ジフルオロ－１－［６－［２－［［２－［（１－メチルスルホニルピロール－３－カルボニル）アミノ］アセチル］アミノ］チアゾール－４－イル］－２－ピリジル］－４－ピペリジル］－Ｎ－メチル－カルバメート（中間体Ｑ）の調製

【化８６３】



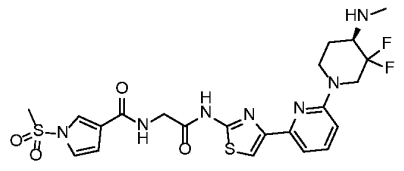
Ｑ

ジクロロメタン（２ｍＬ）中の中間体Ｏ（０．１０９ｇ、０．１７０ｍｍｏｌ）、１－メチルスルホニルピロール－３－カルボン酸（０．０３９ｇ、０．２０４ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピエルエチルアミン（０．１７８ｍＬ、１．０２ｍｍｏｌ）の溶液にＥＤＣＩ（０．０３９ｇ、０．２０４ｍｍｏｌ）及びＨＯＢｔ（０．０２８ｇ、０．２０４ｍｍｏｌ）を添加した。その後、反応混合物を２５℃で撹拌した。８時間後、反応混合物を水（１５ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×１５ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機相をブライン（２×１５ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝５０／１から１／１）によって精製し、濃縮して中間体Ｑ（０．０８０ｇ、０．１０３ｍｍｏｌ、６０．６５％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝７７６．３。

【０８８０】

ステップ１２：Ｎ－［２－［［４－［６－［（４Ｒ）－３，３－ジフルオロ－４－（メチルアミノ）－１－ピペリジル］－２－ピリジル］チアゾール－２－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－１－メチルスルホニル－ピロール－３－カルボキサミド（化合物７６３）の調製

【化８６４】



化合物763

ＴＨＦ中の中間体Ｑ（０．０８０ｇ、０．１０３ｍｍｏｌ）の溶液にＴＨＦ中の２Ｍのジメチルアミンの溶液（４．００ｍＬ）を添加した。反応混合物を２５℃で８時間撹拌し、その後真空下で濃縮した。粗生成物をＭＴＢＥ（１０ｍＬ）で粉砕し、３０分間撹拌し、濾過した。濾過ケーキを空気中で乾燥させて化合物７６３（０．０４０ｇ、０．０６９ｍｍｏｌ、６６．４６％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５５４．１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １２．４５ － １２．２６（ｍ，１Ｈ），８．６８（ｍ，１Ｈ），７．８４（ｍ，１Ｈ），７．７６（ｓ，１Ｈ），７．６２（ｍ，１Ｈ），７．３１（ｍ，１Ｈ），７．２６（ｄ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，１Ｈ），６．８９（ｄ，Ｊ＝８．８ Ｈｚ，１Ｈ），６．７７（ｍ，１Ｈ），４．４５ － ４．２９（ｍ，１Ｈ），４．１３（ｄ，Ｊ＝５．６ Ｈｚ，２Ｈ），４．０６ － ３．９４（ｍ，１Ｈ），３．６６ － ３．５６（ｍ，４Ｈ），３．３１ － ３．２６（ｍ，２Ｈ），３．０３ － ２．８９（ｍ，１Ｈ），２．４１（ｓ，３Ｈ），２．０１ － １．９２（ｍ，１Ｈ），１．６４ － １．５１（ｍ，１Ｈ）。

【０８８１】

実施例２３８．本発明の化合物の調製

実施例２３７（化合物７６３）に記載の一般的合成プロトコルを利用し、適切な共通の中間体ｔｅｒｔ－ブチル３，３－ジフルオロ－４－オキソ－ピペリジン－１－カルボキシレート及び適切な１－フェニルエタンアミンエナンチオマーから開始して表４４における以下の化合物を合成した。

【表４７】

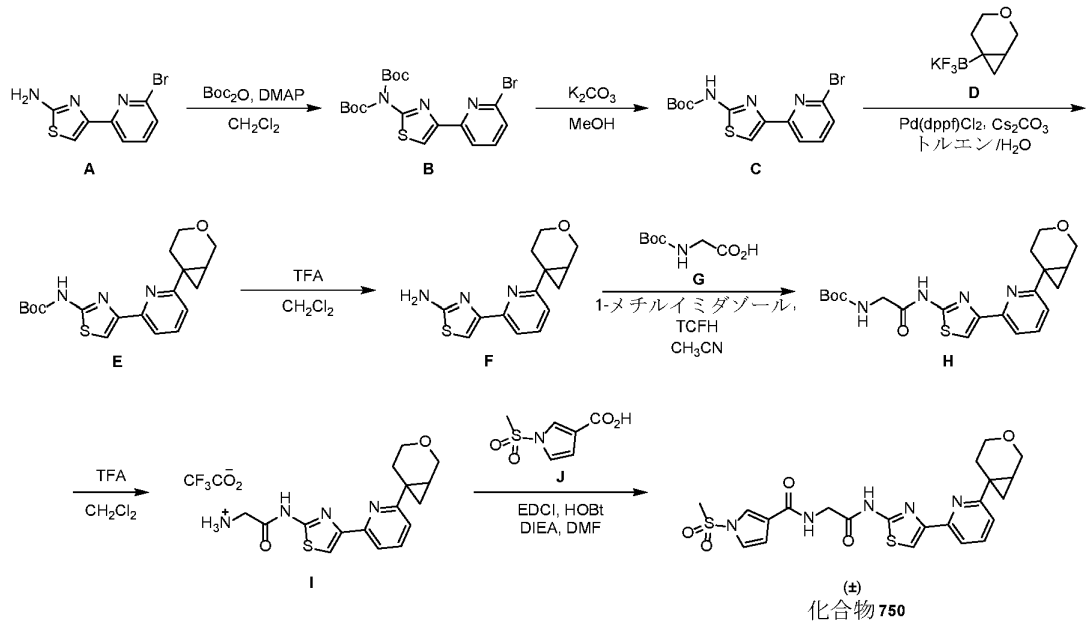
表４４．

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
757	568.2	^{1}H NMR (400 MHz,メタノール-d$_{4}$) δ 7.84 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.43 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.28 (m, 1H), 6.88 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.81 (m, 1H), 5.11 - 4.98 (m, 1H), 4.71 (d, *J*=14.0 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.19 - 4.05 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.13 - 3.06 (m, 2H), 3.05 (s, 6H), 2.42 (d, *J*=12.8 Hz, 1H), 2.17 - 2.08 (m, 1H)
760	554.1	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d$_{6}$) δ 12.37 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.31 (br s, 1H), 7.25 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 6.88 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.31 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 4.12 (d, *J*=5.6 Hz, 2H), 3.97 (s, 1H), 3.65 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.88 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.93 (s, 1H), 1.58 (d, *J*=9.2 Hz, 1H)
762	567.9	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d$_{6}$) δ 12.42 - 12.35 (m, 1H), 8.69 - 8.67 (m, 1H), 7.84 - 7.83 (m, 1H), 7.75 (s,1H), 7.64 - 7.60 (m, 1H), 7.31 - 7.30 (m, 1H), 7.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.77 - 6.76 (m, 1H), 4.74 - 4.66 (m, 1H), 4.49 - 4.46 (m, 1H), 4.13 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.07 - 2.94 (m, 3H), 2.36 (s, 6H), 1.90 - 1.73 (m, 2H)

【０８８２】

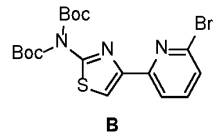
実施例２３９．１－メチルスルホニル－Ｎ－［２－［［４－［６－（３－オキサビシクロ［４．１．０］ヘプタン－６－イル）－２－ピリジル］チアゾール－２－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］ピロール－３－カルボキサミド（化合物７５０）の調製

【化８６５】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［４－（６－ブロモ－２－ピリジル）チアゾール－２－イル］－Ｎ－ｔｅｒｔブトキシカルボニル－カルバメート（中間体Ｂ）の調製

【化８６６】



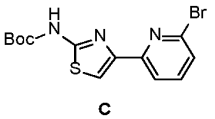
Ｂ

ジクロロメタン（５０ｍＬ）中の４－（６－ブロモ－２－ピリジル）チアゾール－２－アミン（５．００ｇ、１９．５２ｍｍｏｌ）の溶液にＤＭＡＰ（０．２３９ｇ、１．９５ｍｍｏｌ）及びBoc_2O（１１．２１ｍＬ、４８．８０ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を２５℃で撹拌した。１６時間後、混合物をジクロロメタン（１００ｍＬ）で希釈し、H_2O（７０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して中間体Ｂ（８．９０ｇ、１９．５０ｍｍｏｌ、９９．９０％の収率）を茶色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：$[^{79}BrM+H]^+$＝４５６．０。

【０８８３】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［４－（６－ブロモ－２－ピリジル）チアゾール－２－イル］カルバメート（中間体Ｃ）の調製

【化８６７】



Ｃ

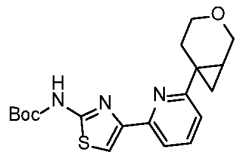
ＭｅＯＨ（９０ｍＬ）中の中間体Ｂ（８．９０ｇ、１９．５０ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（８．０９ｇ、５８．５１ｍｍｏｌ）の懸濁液を４０℃で２時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、濾過して固体を除去し、その後、濾液を真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝２０／１～５／１）によって精製して中間体Ｃ（５．６０ｇ、１５．２７ｍｍｏｌ、７８．３０％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：$[^{79}BrM+H]^+$＝３５６．０；^1H ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．１９（ｓ，１Ｈ），７．８７－

７．８５（ｍ，１Ｈ），７．７５（ｓ，１Ｈ），７．６０－７．５６（ｍ，１Ｈ），７．３８－７．３６（ｍ，１Ｈ）。

【０８８４】

ステップ３：９Ｈ－フルオレン－９－イルメチルＮ－［（４Ｓ）－１－［６－［２－［（２－アミノアセチル）アミノ］チアゾール－４－イル］－２－ピリジル］－３，３－ジフルオロ－４－ピペリジル］－Ｎ－メチル－カルバメート（中間体Ｅ）の調製

【化８６８】



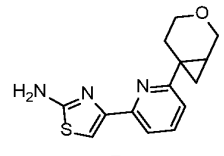
Ｅ

トルエン（９ｍＬ）及び水（１．８ｍＬ）の混合物中の中間体Ｃ（０．９００ｇ、２．５３ｍｍｏｌ）及びジフルオロ－［（Ｚ）－３－オキサビシクロ［４．１．０］ヘプタン－６－イルボラニリデン－フルオラニル］カリウム（０．６７０ｇ、３．２８ｍｍｏｌ）にCs_2CO_3（１．６５ｇ、５．０５ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（０．１８４ｇ、０．２５３ｍｍｏｌ）を２５℃で添加した。その後、二相混合物を１１０℃で撹拌した。１６時間後、混合物を室温に冷却し、水（５０ｍＬ）に注いだ。二相混合物を酢酸エチル（３×３０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝５／１～１／１）（ＴＬＣ：ＰＥ／ＥＡ＝１／１）によって精製して中間体５（０．１２０ｇ、０．３０５ｍｍｏｌ、１２．０８％の収率）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：$[M+H]^+$ ＝ ３７４．１。

【０８８５】

ステップ４：４－［６－（３－オキサビシクロ［４．１．０］ヘプタン－６－イル）－２－ピリジル］チアゾール－２－アミン（中間体Ｆ）の調製

【化８６９】



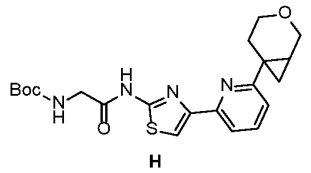
Ｆ

ジクロロメタン（３ｍＬ）中の中間体Ｅ（０．２２０ｇ、０．５８９ｍｍｏｌ）の冷却（０℃）溶液にＴＦＡ（１１．００ｍＬ、１３．５１ｍｍｏｌ）を添加した。その後、反応混合物を室温に温め、１時間撹拌した。混合物を$NaHCO_3$飽和水溶液（３０ｍＬ）に徐々に注ぎ、酢酸エチル（３×３０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。同様のスケールの次のバッチを同じ条件下で調製した。バッチを組み合わせ、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝５／１～１／１）によって精製して中間体Ｆ（０．３６０ｇ、１．３２ｍｍｏｌ、８９．４３％の収率）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：$[M+H]^+$ ＝ ２７４．０。

【０８８６】

ステップ５：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－［［４－［６－（３－オキサビシクロ［４．１．０］ヘプタン－６－イル）－２－ピリジル］チアゾール－２－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］カルバメート（中間体Ｈ）の調製

【化８７０】



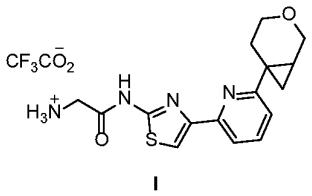
Ｈ

ＣＨ$_3$ＣＮ（５ｍＬ）中の２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）酢酸（０．２８８ｇ、１．６５ｍｍｏｌ）及び中間体Ｆ（０．３００ｇ、１．１０ｍｍｏｌ）の溶液に１－メチルイミダゾール（０．２６２ｍＬ、３．２９ｍｍｏｌ）及び［クロロ（ジメチルアミノ）メチレン］－ジメチル－アンモニウム；ヘキサフルオロホスフェート（０．４６２ｇ、１．６５ｍｍｏｌ）を３０℃で添加した。１時間撹拌した後、混合物を水（３０ｍＬ）に注ぎ、酢酸エチル（３×２０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝５／１～１／１）によって精製して中間体Ｈ（０．４８０ｇ、０．８９６ｍｍｏｌ、８１．６７％の収率）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝ ４３１．２；^{1}ＨＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ９．５８（ｓ，１Ｈ），７．７５ － ７．７３（ｍ，１Ｈ），７．７３ － ７．７１（ｍ，１Ｈ），７．６８ － ７．６４（ｍ，１Ｈ），７．１５ － ７．１３（ｍ，１Ｈ），５．１５（ｓ，１Ｈ），４．０９ － ４．０１（ｍ，４Ｈ），３．６７ － ３．５１（ｍ，１Ｈ），３．５０ － ３．４８（ｍ，１Ｈ），２．６８ － ２．６５（ｍ，１Ｈ），２．１６ － １．８５（ｍ，１Ｈ），１．８５ － １．５１（ｍ，１Ｈ），１．４０（ｓ，９Ｈ），１．３９ － １．３８（ｍ，１Ｈ），１．１１ － １．０８（ｍ，１Ｈ）。

【０８８７】

ステップ６：２－アミノ－Ｎ－［４－［６－（３－オキサビシクロ［４．１．０］ヘプタン－６－イル）－２－ピリジル］チアゾール－２－イル］アセトアミド（中間体Ｉ）の調製

【化８７１】



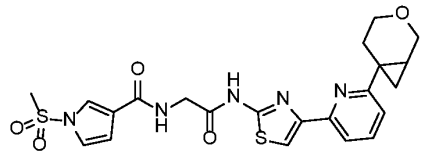
Ｉ

ジクロロメタン（４．５ｍＬ）中の中間体Ｈ（０．４８０ｇ、１．１１ｍｍｏｌ）の冷却（０℃）溶液にＴＦＡ（１．５０ｍＬ、２０．２６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を３０℃に温め、１時間撹拌した。その後、反応混合物をＮａＨＣＯ$_3$飽和水溶液（４０ｍＬ）に徐々に注ぎ、酢酸エチル（４×３０ｍＬ＊４）で抽出した。組み合わせた有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して中間体Ｉ（０．３６０ｇ、０．８１７ｍｍｏｌ、７３．２９％の収率）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝ ３３１．１。

【０８８８】

ステップ７：１－メチルスルホニル－Ｎ－［２－［［４－［６－（３－オキサビシクロ［４．１．０］ヘプタン－６－イル）－２－ピリジル］チアゾール－２－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］ピロール－３－カルボキサミド（化合物７５０）の調製

【化８７２】



(±)
化合物750

ＤＭＦ（１ｍＬ）中の１－メチルスルホニルピロール－３－カルボン酸（０．０５７ｇ、０．３０３ｍｍｏｌ）、中間体Ｉ（０．１００ｇ、０．３０３ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（０．０８７ｇ、０．４５４ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（０．０６１ｇ、０．４５４ｍｍｏｌ）の溶液にＮ，Ｎ－ジイソプロピエルエチルアミン（０．１５８ｍＬ、０．９０８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で撹拌した。１時間後、混合物を水（２０ｍＬ）に注ぎ、得られた沈殿物を濾過した。固体をＭｅＯＨ（１５ｍＬ）にて室温で１０分間粉砕し、濾過した。濾過ケーキを減圧下で乾燥させて化合物７５０（０．０４８ｇ、０．０９２ｍｍｏｌ、３０．２８％の収率）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５０２．４；^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１２．４２（ｓ，１Ｈ），８．７１－８．６９（ｍ，１Ｈ），７．８６－７．８５（ｍ，１Ｈ），７．８０－７．７８（ｍ，２Ｈ），７．７２－７．７０（ｍ，１Ｈ），７．３２－７．２９（ｍ，１Ｈ），７．２９－７．２７（ｍ，１Ｈ），６．７９－６．７８（ｍ，１Ｈ），４．１５－３．９５（ｍ，２Ｈ），３．９５－３．９４（ｍ，１Ｈ），３．８６－３．８４（ｍ，１Ｈ），３．５８－３．５７（ｍ，４Ｈ），３．５７－３．５５（ｍ，１Ｈ），２．６８－２．６３（ｍ，１Ｈ），１．３５－１．３４（ｍ，１Ｈ），１．３４－１．３３（ｍ，１Ｈ），１．０４－１．０３（ｍ，１Ｈ），１．０３－１．０２（ｍ，１Ｈ）。

【０８８９】

実施例２４０．本発明の化合物の調製

実施例２３９（化合物７５０）に記載の一般的合成プロトコルに従い、適切なＮ－Ｂｏｃアミノ酸、複素環式カルボン酸を利用し、共通の中間体４－［６－（３－オキサビシクロ［４．１．０］ヘプタン－６－イル）－２－ピリジル］チアゾール－２－アミンを利用して開始し、続いて必要に応じてＳＦＣ分離して表４５における以下の化合物を合成した。

【表４８】

表４５．

化合物 #	LC-MS データ(m/z)	^{1}H NMR
751	480.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.33 (s, 1H), 8.18 - 8.16 (m, 1H), 7.81 - 7.77 (m, 2H),7.74 - 7.72 (m, 1H), 7.53 - 7.52 (m, 1H), 7.28 - 7.26 (m, 1H), 6.97 - 6.96 (m, 1H), 6.49 - 6.48 (m, 1H), 4.10 (d, *J* = 5.2Hz, 2H), 3.94 - 3.93 (m, 1H), 3.86 - 3.83 (m, 1H), 3.56- 3.55 (m, 1H), 3.40 - 3.39 (m, 1H), 2.71 - 2.62(m, 1H), 2.05 - 2.02 (m, 2H), 1.83 - 1.78 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.34 - 1.33 (m, 1H), 1.04 - 1.01 (m, 1H)
755	546.1	^{1}HNMR (400 MHz,メタノール-d_4) δ 7.91 - 7.90 (m, 1H), 7.82 - 7.77 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.74 - 7.71 (m, 1H), 7.27 - 7.25(m, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.84 - 6.83 (m, 1H), 4.97 - 4.94 (m, 1H), 4.04 - 4.03 (m, 1H), 3.95 - 3.92 (m, 1H), 3.84 - 3.81 (m, 2H), 3.65 - 3.63 (m, 1H), 3.52 - 3.50 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 2.66 - 2.62 (m, 1H), 2.13 - 2.12 (m, 1H), 1.83 - 1.81 (m, 1H), 1.40 - 1.36 (m, 1H), 1.05 - 1.02 (m, 1H)
756	546.1	^{1}HNMR (400 MHz,メタノール-d_4) δ 7.91 - 7.90 (m, 1H), 7.82 - 7.77 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.74 - 7.71 (m, 1H), 7.26 - 7.25 (m, 1H), 7.25 (br d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.84 - 6.83 (m, 1H), 4.97 - 4.94 (m, 1H), 4.04 - 4.03 (m, 1H), 3.95 - 3.92 (m, 1H), 3.84 - 3.81 (m, 2H), 3.65 - 3.63 (m, 1H), 3.52 - 3.50 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 2.66 - 2.62 (m, 1H), 2.13 - 2.12 (m, 1H), 1.83 - 1.81 (m, 1H), 1.39 - 1.36 (m, 1H), 1.04 - 1.02 (m, 1H)
423	518.1	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ= 12.38 - 12.31 (m, 1H), 8.68 - 8.65 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.84 - 7.83 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.31 - 7.30 (m, 1H), 7.28 - 7.20 (m, 2H), 6.90 - 6.88 (m, 1H), 6.77 - 6.76 (m, 1H), 4.65 - 4.62 (m, 1H), 4.13 - 4.12 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.72 - 3.62 (m, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.13 - 3.07 (m, 1H), 2.77 - 2.70 (m, 1H), 2.43 - 2.37 (m, 1H), 1.88 - 1.84 (m, 1H), 1.56 - 1.43 (m, 2H), 0.98 - 0.96 (d, J = 6.4 Hz, 3H) ppm
460	539.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 12.37 (s, 1H), 8.70 - 8.67 (m, 1H), 8.60 (s, 2H), 7.85-7.84 (m, 1H), 7.68 - 7.67 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.40 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.32 - 7.29 (m, 2H), 6.98 - 6.78 (m, 1H), 6.77 - 6.76 (m, 1H), 4.20 - 4.17 (m, 1H), 4.14 (d, J=6.0 Hz, 2H), 3.92 (s, 1H), 3.86 (d, J=14.0 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.33 - 3.26 (m, 1H), 3.01 - 2.98 (m, 1H), 2.11 (s, 1H), 2.13 (s, 1H), 1.86 - 1.81 (m, 1H) ppm
462	529.4	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.25 (s, 1H), 7.81 - 7.79 (m, 1H), 7.72 - 7.70 (m, 2H), 7.42 - 7.40 (m, 2H), 7.21 - 7.12 (m, 2H), 7.15 - 7.10 (m, 1H), 6.75 - 6.74 (m, 1H), 6.59 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.10 - 5.05 (m, 1H), 4.06 - 4.03 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.72 - 3.68 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.20 (s, 3H)

【０８９０】

実施例２４１．ＢＲＭ及びＢＲＧ－１のＡＴＰアーゼ触媒活性についてのアッセイ

ＡＤＰ－Ｇｌｏ（商標）（Ｐｒｏｍｅｇａ，Ｖ９１０２）を使用してｉｎ ｖｉｔｒｏ生化学的アッセイによってＢＲＭまたはＢＲＧ－１のＡＴＰアーゼ触媒活性を測定した。ＡＤＰ－Ｇｌｏ（商標）キナーゼアッセイは、反応が完了すると２つのステップにおいて実施される。第１のステップは、反応において消費されていない任意のＡＴＰを枯渇させることである。第２のステップは、反応生成物ＡＤＰをＡＴＰに変換することであり、ＡＴＰはルシフェラーゼによって利用されて発光を生成し、Ｅｎｖｉｓｉｏｎなどの発光リーダーによって検出される。

【０８９１】
アッセイ反応混合物（１０μＬ）は、２０ｍＭのＴｒｉｓ、ｐＨ８、２０ｍＭの$MgCl_2$、５０ｍＭのＮａＣｌ、０．１％のＴｗｅｅｎ－２０、及び１ｍＭの新たなＤＴＴ（Ｐｉｅｒｃｅ（商標）ＤＴＴ（ジチオスレイトール）、ｃａｔ＃２０２９０）を含むＡＴＰアーゼアッセイ緩衝液中に３０ｎＭのＢＲＭまたはＢＲＧ－１、２０ｎＭのサケ精子ＤＮＡ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ製、ＵｌｔｒａＰｕｒｅ（商標）サケ精子ＤＮＡ溶液、ｃａｔ＃１５６３２０１１）、及び４００μＭのＡＴＰを含有する。反応は、低容量白色Ｐｒｏｘｉｐｌａｔｅ－３８４プラスプレート（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ，ｃａｔ＃６００８２８０）上で２．５μＬのＡＴＰアーゼ溶液を２．５μＬのＡＴＰ／ＤＮＡ溶液に添加することによって開始し、室温で１時間インキュベーションされる。次いでキットで提供される５μＬのＡＤＰ－Ｇｌｏ（商標）試薬の添加の後、反応は室温で４０分間インキュベーションされる。次いでキットで提供される１０μＬのキナーゼ検出試薬を添加してＡＤＰをＡＴＰに変換し、反応は室温で６０分間インキュベーションされる。最後に、発光測定値をプレート読み取りルミノメーター、例えば、Ｅｎｖｉｓｉｏｎで収集する。

【０８９２】
ＢＲＭ及びＢＲＧ－１を、９０％を超える純度でＨｉｇｈ　Ｆｉｖｅ昆虫細胞株から合成した。本明細書に記載のＡＴＰアーゼ触媒活性アッセイからの化合物１～８２７についてのＩP_{50}データが以下の表４６に示されている。

【表４９－１】

表４６．本発明の化合物についてのＢＲＭ及びＢＲＧ１阻害データ

化合物番号	BRM IP_{50} (μM)*	BRG1 IP_{50} (μM)*
1	++++	++++
2	+++	+++
3	+	+
4	++++	++++
5	+++	+++
6	++	++
7	+++	+++
8	+++	+++
9	++++	++++
10	++++	++++
11	+++	+++
12	+++	+++
13	+++	+++
14	++++	++++
15	++++	++++
16	++++	++++
17	+++	+++
18	+++	+++
19	+++	+++
20	+++	+++
21	+++	+++
22	++++	++++
23	++++	++++
24	+++	+++
25	+++	++
26	+++	+++
27	++	+
28	+	+
29	+	+
30	+++	+++
31	+	+
32	+	+
33	+++	+++

【表４９－２】

化合物番号	BRM IP_{50} (μM)*	BRG1 IP_{50} (μM)*
34	+++	+++
34	+++	++
35	++	++
36	++	++
37	+	+
38	++	++
39	+	+
40	+++	+++
41	++++	+++
42	+++	++
43	+++	+++
44	+++	++
45	++++	++++
46	++++	++++
47	+++	+++
48	+++	+++
49	++	++
50	++	++
51	+	+
52	++	+
53	++++	++++
54	++++	++++
55	++++	++++
56	+++	+++
57	++++	++++
58	+++	+++
58	+++	+++
58	+++	+++
59	++++	++++
60	++++	++++
60	++++	++++
60	++++	++++
61	++++	++++
62	+++	+++
63	+++	+++
64	+++	+++
65	++++	++++
66	+++	+++
67	++++	++++
68	++++	++++
69	++++	++++
70	++++	++++
70	++++	++++
70	++++	++++
70	++++	+++
71	++++	++++

【表４９－３】

化合物番号	BRM IP_{50} (μM)*	BRG1 IP_{50} (μM)*
71	+++	++++
72	++++	++++
73	+++	+++
74	+	+
75	+++	+++
76	+++	+++
77	+++	+++
78	+++	+++
79	++	++
80	++	++
81	++++	++++
81	++++	++++
82	++++	++++
83	+++	+++
84	++++	+++
84	++++	+++
85	++++	++++
86	++++	++++
87	++++	++++
88	++++	++++
89	+++	+++
90	++++	++++
91	+++	++
92	+++	+++
93	+++	+++
94	++++	++++
95	+++	+++
96	+++	++
97	++	++
98	+++	+++
99	++++	+++
100	+++	+++
101	++++	++++
102	++	++
103	++	++
104	+++	+++
105	+++	++++
106	++++	++++
107	+++	+++
108	++++	+++
109	+++	+++
110	+++	+++
111	++	++
112	++++	++++
113	++	++
114	++	++

【表４９－４】

化合物番号	BRM IP_{50} (μM)*	BRG1 IP_{50} (μM)*
115	++	++
116	+	+
117	+++	+++
118	+	+
119	+++	++
120	+++	++
121	+++	+++
122	+++	+++
123	++++	+++
124	+++	++
125	+++	+++
126	+++	++
127	++	++
128	++	++
129	+++	+++
130	++	++
131	+++	++
132	+++	+++
133	++	++
134	+++	++
135	+++	+++
136	+++	+++
137	+++	++++
138	+	+
139	++	++
140	++	++
141	++	++
142	++	++
143	++	++
144	+++	+++
145	+++	+++
146	+	+
147	++++	+++
148	++	++
149	++++	++++
150	++++	++++
151	++++	++++
152	++	++
153	++	++
154	++++	++++
155	++	++
156	+++	+++
157	++	++
158	+++	+++
159	++++	+++
160	+++	++

【表４９－５】

化合物番号	BRM IP_{50} (μM)*	BRG1 IP_{50} (μM)*
161	+++	+++
162	++++	++++
163	++++	+++
164	++++	+++
165	+++	+++
166	+++	++
167	++++	++++
168	+++	+++
169	++	++
170	+++	+++
171	++	++
172	+++	++
173	++	++
174	+++	+++
175	+++	+++
176	++	++
177	+++	+++
178	++++	++++
179	+++	+++
180	+++	+++
181	+++	+++
182	++++	++++
183	++++	++++
184	+++	+++
185	+++	+++
186	+++	+++
187	+++	+++
188	++++	+++
189	++++	++++
190	++++	++++
191	++++	+++
192	+++	++
193	+++	+++
194	++++	+++
195	++++	++++
196	++++	++++
197	++++	+++
198	+++	+++
199	+++	+++
200	+++	+++
201	++++	+++
202	+++	+++
203	+++	+++
204	+++	+++
205	+++	+++
206	++++	+++

【表４９－６】

化合物番号	BRM IP_{50} (μM)*	BRG1 IP_{50} (μM)*
207	+++	+++
208	+++	+++
209	+++	+++
210	+++	+++
211	+++	+++
212	++++	++++
213	+++	+++
214	++	++
215	+++	+++
216	+++	+++
217	+++	+++
218	+++	+++
219	+++	+++
220	+++	+++
221	+++	+++
222	+++	++
223	+++	+++
224	+++	+++
225	+++	+++
226	++++	+++
227	+++	+++
228	++++	+++
229	++	++
230	+++	++
231	+++	+++
232	+++	+++
233	++++	+++
234	+++	+++
235	+++	+++
236	+++	+++
237	+++	+++
238	+++	+++
239	+++	+++
240	++++	+++
241	+++	++
242	+++	+++
243	+++	++
244	+++	+++
245	+++	+++
246	++++	+++
247	+++	+++
248	+++	+++
249	+++	+++
250	+++	+++
252	+++	+++
253	+++	+++

【表４９－７】

化合物番号	BRM IP_{50} (μM)*	BRG1 IP_{50} (μM)*
254	+++	+++
255	++++	++++
256	+++	+++
257	+++	+++
258	+++	+++
259	+++	+++
260	+++	+++
261	++++	++++
262	+++	+++
263	+++	+++
264	+++	+++
265	+++	+++
266	+++	+++
267	++	++
268	+++	++
269	+++	+++
270	+++	+++
271	+++	++
272	+++	++
273	+++	++
274	+++	+++
275	+++	+++
276	+++	+++
277	++++	+++
278	+++	+++
279	+++	+++
280	+++	+++
281	+++	+++
282	++++	++++
283	+++	+++
284	+++	+++
285	+++	+++
286	+++	+++
287	++++	+++
288	+++	+++
289	+++	+++
290	++++	+++
291	+++	+++
292	++	++
293	++++	++++
294	+++	+++
295	++++	++++
296	+++	+++
297	+++	++
298	+++	+++
299	++++	+++

【表４９－８】

化合物番号	BRM IP_{50} (μM)*	BRG1 IP_{50} (μM)*
300	+++	+++
301	+++	+++
302	+++	+++
303	++++	+++
304	+++	+++
305	+++	+++
306	+++	+++
307	+++	+++
308	+++	+++
309	+++	+++
310	+++	++
311	+++	+++
312	+++	+++
313	++	++
314	+++	+++
315	+++	+++
316	++++	+++
317	++	++
318	+++	+++
319	+++	+++
320	++++	+++
321	+++	++
322	+++	+++
323	+++	+++
324	+++	+++
325	++++	++++
326	++++	+++
327	+++	+++
328	+++	++
329	++++	+++
330	++	++
331	++++	++++
332	+++	++
333	++++	++++
334	++++	++++
335	+++	+++
336	+++	+++
337	+++	+++
338	+++	+++
339	+++	+++
340	+++	+++
341	+++	++
342	++++	++++
343	+++	++
344	+++	+++
345	++	++

【表４９－９】

化合物番号	BRM IP_{50} (μM)*	BRG1 IP_{50} (μM)*
346	++	++
347	+++	+++
348	+++	+++
349	+++	+++
350	++++	++++
351	+++	+++
352	++++	++++
353	+++	++
354	+++	+++
355	+++	+++
356	+++	+++
357	++++	++++
358	++++	++++
359	++++	++++
360	+++	+++
361	+++	+++
362	++	++
363	+++	+++
364	+++	+++
365	+++	+++
366	++++	+++
367	+++	+++
368	+++	+++
369	++++	+++
370	+++	+++
371	++++	++++
372	++++	+++
373	++++	+++
374	+++	+++
375	+++	+++
376	+++	+++
377	++++	+++
378	++++	+++
379	++++	++++
380	++++	++++
381	++++	+++
382	+++	+++
383	+++	++
384	++++	++++
385	+++	+++
386	++++	++++
387	+++	+++
388	+++	++
389	+++	+++
390	+++	+++
391	++++	++++

【表４９－１０】

化合物番号	BRM IP_{50} (μM)*	BRG1 IP_{50} (μM)*
392	+++	+++
393	+++	+++
394	+++	+++
395	++	++
396	++++	+++
397	++	++
398	++	++
399	+++	+++
400	++++	++++
401	++	++
402	++++	+++
403	+++	+++
404	++++	+++
405	++++	++++
406	++++	++++
407	++++	++++
408	++++	++++
409	++++	++++
410	++++	++++
411	+++	+++
412	++++	++++
413	++++	++++
414	++++	++++
415	+++	+++
416	++++	++++
417	++++	+++
418	+++	+++
419	+++	++
420	+++	+++
421	+++	+++
422	+++	+++
423	++++	++++
424	+++	+++
425	+++	+++
426	+++	+++
427	+++	+++
428	+++	+++
429	++++	+++
430	++++	++++
431	+++	+++
432	+++	+++
433	+++	+++
434	+++	+++
435	++++	++++
436	+++	+++
437	++	++

【表４９－１１】

化合物番号	BRM IP_{50} (μM)*	BRG1 IP_{50} (μM)*
438	++++	++++
439	++++	++++
440	+++	+++
441	++++	++++
442	++++	++++
443	++++	+++
444	++	++
445	+++	++
446	+++	+++
447	+++	+++
448	+++	+++
449	+++	+++
450	+++	+++
451	++	++
452	+++	+++
453	+++	+++
454	++++	+++
455	+++	+++
456	+++	+++
457	+++	+++
458	++++	+++
459	+++	+++
460	+++	+++
461	++	++
462	+++	+++
463	+++	+++
464	+++	++
465	+++	+++
466	+++	+++
467	+++	+++
468	++	++
469	++	++
470	+++	++
471	++	++
472	+++	+++
473	+++	++
474	+++	+++
475	++++	++++
476	+++	+++
477	++	++
478	+++	+++
479	+++	+++
480	+++	++
481	++	++
482	+++	+++
483	+++	+++

【表４９－１２】

化合物番号	BRM IP_{50} (μM)*	BRG1 IP_{50} (μM)*
484	++	++
485	++++	++++
486	+++	+++
487	+++	+++
488	++	++
489	+++	+++
490	+++	++
491	+++	+++
492	+++	+++
493	++	++
494	+++	+++
495	+++	++
496	++	++
497	+++	++
498	++	++
499	++++	++++
500	+++	++
501	+++	++
502	+++	+++
503	++	++
504	+++	+++
505	++	++
506	+++	++
507	+++	+++
508	+++	+++
509	++	++
510	+++	+++
511	++++	++++
512	++	++
513	+++	++
514	++	++
515	+++	++
516	+++	+++
517	+++	+++
518	++++	++++
519	+++	+++
520	+++	++
521	++++	+++
522	++	++
523	+++	+++
524	++++	+++
525	+++	+++
526	+++	+++
527	+++	+++
528	++	++
529	++++	+++

【表４９－１３】

化合物番号	BRM IP_{50} (μM)*	BRG1 IP_{50} (μM)*
530	+++	+++
531	+++	+++
532	+++	+++
533	+++	+++
534	+++	+++
535	+++	++
536	+++	+++
537	+++	+++
538	++++	++++
539	+++	+++
540	++++	++++
541	++++	++++
542	+++	+++
543	+++	+++
544	++++	++++
545	+++	++
546	++++	++++
547	+++	++
548	++	++
549	++++	+++
550	++	++
551	+++	+++
552	+++	+++
553	+++	+++
554	+++	++
555	+++	+++
556	+++	++
557	+++	+++
558	++++	++++
559	++	++
560	+++	+++
561	++++	++++
562	++++	+++
563	++++	++++
564	++++	++++
565	+++	+++
566	+++	+++
567	+++	+++
568	+++	+++
569	++++	++++
570	+++	+++
571	++++	+++
572	+++	+++
573	+++	+++
574	+++	+++
575	+++	+++

【表４９－１４】

化合物番号	BRM IP_{50} (μM)*	BRG1 IP_{50} (μM)*
576	++++	+++
577	++++	+++
578	+++	++
579	++	++
580	++	++
581	++	++
582	++++	++++
583	+++	+++
584	++++	++++
585	++++	+++
586	+++	+++
587	++++	++++
588	+++	++
589	+++	++
590	+++	+++
591	+++	+++
592	+++	+++
593	+++	+++
594	+++	++
595	+++	+++
596	++++	+++
597	+++	++
598	+++	+++
599	+++	+++
600	++++	++++
601	++++	+++
602	++++	++++
603	++++	++++
604	++	++
605	++	++
606	+++	++
607	+++	+++
608	+++	++
609	+++	+++
610	+++	+++
611	+++	+++
612	+++	+++
613	+++	++
614	+++	+++
615	++++	++++
616	++++	++++
617	+++	++
618	+++	+++
619	++++	+++
620	+++	+++
621	++	++

【表４９－１５】

化合物番号	BRM IP_{50} (μM)*	BRG1 IP_{50} (μM)*
622	++++	+++
623	++	++
624	++	++
625	++	++
626	++	++
627	+++	++
628	++	++
629	++	++
630	+++	+++
631	+++	+++
632	+++	+++
633	+++	+++
634	+++	+++
635	++	++
636	+++	+++
637	+++	+++
638	++	++
639	+++	+++
640	+++	++
641	++	++
642	++	++
643	+++	+++
644	++	++
645	+++	+++
646	++	++
647	+++	+++
648	++	++
649	+++	+++
650	+++	++
651	++	+
652	+++	+++
653	+++	+++
654	+++	+++
655	++	++
656	++	++
657	+++	++
658	+++	+++
659	+++	++
660	++	++
661	++	++
662	++++	++++
663	++	++
664	+++	++
665	++	++
666	+++	+++
667	+++	++

【表４９－１６】

化合物番号	BRM IP_{50} (μM)*	BRG1 IP_{50} (μM)*
668	+++	+++
669	++	++
670	+++	++
671	+++	++
672	+++	+++
673	+++	+++
674	+++	+++
675	+++	+++
676	+++	+++
677	++	++
678	++	++
679	+++	+++
680	+++	++
681	++++	+++
682	++	++
683	+++	+++
684	+++	+++
685	+++	++
686	+++	+++
687	+++	++
688	+++	+++
689	++	++
690	+++	++
691	+++	++
692	+++	+++
693	++++	+++
694	+++	+++
695	++++	++++
696	++	++
697	+++	+++
698	+++	+++
699	+++	+++
700	+++	+++
701	++++	+++
702	+++	++
703	++	++
704	+++	+++
705	+++	+++
706	++	++
707	+++	+++
708	++++	++++
709	+++	+++
710	+++	+++
711	+++	+++
712	+++	+++
713	++++	++++

【表４９－１７】

化合物番号	BRM IP_{50} (μM)*	BRG1 IP_{50} (μM)*
714	+++	+++
715	+++	+++
716	+++	+++
717	+++	+++
718	+++	+++
719	++++	++++
720	+++	+++
721	+++	+++
722	+++	+++
723	++++	++++
724	+++	+++
725	+++	+++
726	++++	++++
727	++++	+++
728	+++	+++
729	+++	+++
730	++++	++++
731	++++	++++
732	+++	+++
733	++++	++++
734	++++	++++
735	+++	+++
736	++++	++++
737	++++	++++
738	++++	++++
739	++++	++++
740	++++	++++
741	+++	+++
742	+++	+++
743	+++	+++
744	+++	+++
745	++++	++++
746	++++	++++
747	++	++
748	++++	++++
749	++	++
750	+++	+++
751	+++	+++
752	+++	+++
753	++++	+++
754	++++	+++
755	+++	+++
756	+++	++
757	++	++
758	++++	++++
759	+++	+++

【表４９－１８】

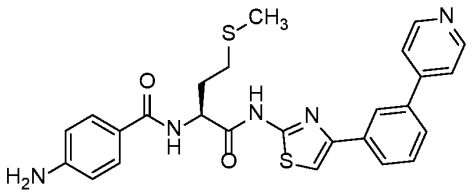
化合物番号	BRM IP_{50} (μM)*	BRG1 IP_{50} (μM)*
760	++	++
761	+++	+++
762	+++	+++
763	++++	++++
764	++++	++++
765	+++	++
766	++++	++++
767	++++	+++
768	++	++
769	+++	+++
770	++++	+++
771	+++	+++
772	++++	++++
773	++++	++++
774	++++	++++
775	++++	+++
776	+++	+++
777	+++	+++
778	+++	++
779	++	++
780	++	++
781	+++	++
782	++	++
783	+++	++
784	+++	+++
785	+++	+++
786	++++	+++
787	+++	+++
788	++	++
789	++	++
790	+++	+++
791	+++	+++
792	++	++
793	+++	+++
794	++	++
795	+++	++
796	++	++
797	++	++
798	++	++
799	+++	++
800	+++	++
801	++	++
802	+++	+++
803	+++	++
804	++	++
805	++	++

【表４９－１９】

化合物番号	BRM IP_{50} (μM)*	BRG1 IP_{50} (μM)*
806	+++	+++
807	+++	++
808	+++	+++
809	++	++
810	+++	+++
811	+++	++
812	++	++
813	+++	++
814	+++	++
815	++	++
816	+++	+++
817	+++	+++
818	+++	+++
819	+++	+++
820	++	++
821	+++	+++
822	+++	++
823	++++	+++
824	++	++
825	++++	+++
826	+++	+++
827	++++	+++

「＋」は、≧１μＭの阻害効果を示し、
「＋＋」は、≧０．１μＭの阻害効果を示し、
「＋＋＋」は、≧０．０１μＭの阻害効果を示し、
「＋＋＋＋」は、＜０．０１μＭの阻害効果を示す。

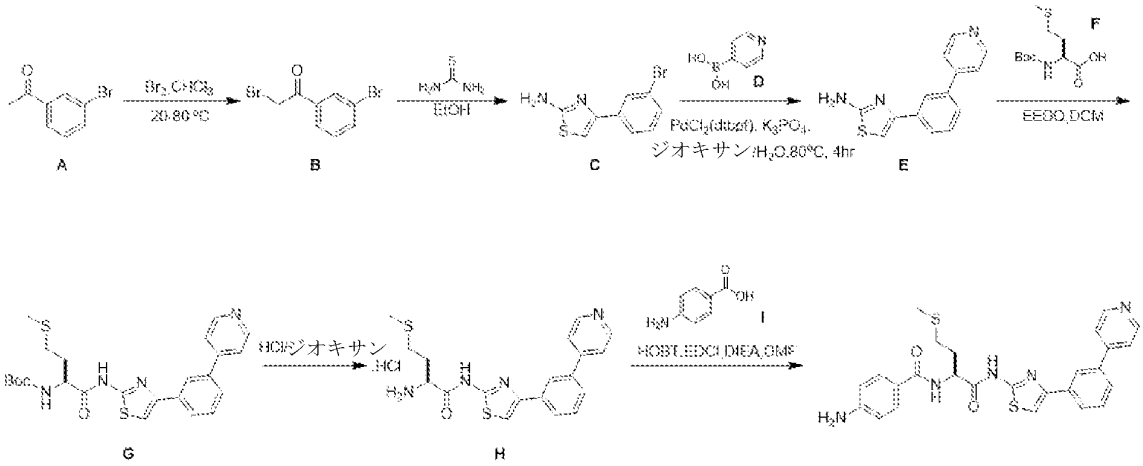
【０８９３】
実施例２４２．化合物Ａの合成
ＢＲＧ１／ＢＲＭ阻害剤化合物は、構造：
【化８７３】



化合物**A**

を有する。
【０８９４】
化合物Ａは、以下のスキーム１３に示されているように合成した。
【０８９５】
スキーム１３．化合物Ａの合成

【化８７４】



ＡＤＰ－Ｇｌｏ（商標）（Ｐｒｏｍｅｇａ，Ｖ９１０２）を使用してｉｎ ｖｉｔｒｏ生化学的アッセイによって化合物Ａの存在下でのＢＲＭまたはＢＲＧ－１のＡＴＰアーゼ触媒活性を測定した。ＡＤＰ－Ｇｌｏ（商標）キナーゼアッセイは、反応が完了すると２つのステップにおいて実施される。第１のステップは、反応において消費されていない任意のＡＴＰを枯渇させることである。第２のステップは、反応生成物ＡＤＰをＡＴＰに変換することであり、ＡＴＰはルシフェラーゼによって利用されて発光を生成し、Ｅｎｖｉｓｉｏｎなどの発光リーダーによって検出される。

【０８９６】

アッセイ反応混合物（１０μＬ）は、２０ｍＭのＴｒｉｓ、ｐＨ８、２０ｍＭの$MgCl_2$、５０ｍＭのＮａＣｌ、０．１％のＴｗｅｅｎ－２０、及び１ｍＭの新たなＤＴＴ（Ｐｉｅｒｃｅ（商標）ＤＴＴ（ジチオスレイトール）、ｃａｔ＃２０２９０）を含むＡＴＰアーゼアッセイ緩衝液中に３０ｎＭのＢＲＭまたはＢＲＧ１、２０ｎＭのサケ精子ＤＮＡ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ製、ＵｌｔｒａＰｕｒｅ（商標）サケ精子ＤＮＡ溶液、ｃａｔ＃１５６３２０１１）、及び４００μＭのＡＴＰを含有する。反応は、低容量の白色Ｐｒｏｘｉｐｌａｔｅ－３８４プラスプレート（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ，ｃａｔ＃６００８２８０）上で２．５μＬのＡＴＰアーゼ溶液を２．５μＬのＡＴＰ／ＤＮＡ溶液に添加することによって開始し、室温で１時間インキュベーションされる。次いでキットで提供される５μＬのＡＤＰ－Ｇｌｏ（商標）試薬の添加の後、反応は室温で４０分間インキュベーションされる。次いでキットで提供される１０μＬのキナーゼ検出試薬を添加してＡＤＰをＡＴＰに変換し、反応は室温で６０分間インキュベーションされる。最後に、発光測定値をプレート読み取りルミノメーター、例えば、Ｅｎｖｉｓｉｏｎで収集する。

【０８９７】

ＢＲＭ及びＢＲＧ１を、９０％を超える純度でＨｉｇｈ Ｆｉｖｅ昆虫細胞株から合成した。化合物Ａは、アッセイにおいてＢＲＭに対して１０．４ｎＭ及びＢＲＧ１に対して１９．３ｎＭのIP_{50}を有することが見出された。

【０８９８】

実施例２４３．ブドウ膜黒色腫及び血液癌細胞株の成長に対するＢＲＧ１／ＢＲＭ ＡＴＰアーゼ阻害の効果

手順：ブドウ膜黒色腫細胞株（９２－１、ＭＰ４１、ＭＰ３８、ＭＰ４６）、前立腺癌細胞株（ＬＮＣＡＰ）、肺癌細胞株（ＮＣＩ－Ｈ１２９９）、及び不死化胚腎臓株（ＨＥＫ２９３Ｔ）を、成長培地を有する９６ウェルプレートに播種した（表４７参照）。ＢＲＧ１／ＢＲＭ ＡＴＰアーゼ阻害剤である化合物ＡをＤＭＳＯに溶解し、播種時に０～１０マイクロモル濃度の濃度勾配で細胞に添加した。細胞を摂氏３７度で３日間インキュベーションした。処置の３日後、培地を細胞から除去し、３０マイクロリットルのＴｒｙｐＬＥ（Ｇｉｂｃｏ）を細胞に１０分間添加した。細胞をプレートから分離し、１７０マイ

クロリットルの成長培地を添加して再懸濁した。２つのＤＭＳＯ処置対照ウェルからの細胞を計数し、実験の開始時に播種された細胞の初期数を、新たな化合物含有プレートに摂氏３７度でさらに４日間再播種した。７日目に、細胞を上述したように収穫した。３日目及び７日目に、Ｃｅｌｌ－ｔｉｔｅｒ　ｇｌｏ（Ｐｒｏｍｅｇａ）の添加によって相対的細胞成長を測定し、Ｅｎｖｉｓｉｏｎプレートリーダー（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ）で発光を測定した。各細胞株の成長が５０％阻害された化合物の濃度（ＧＩ$_{50}$）をＧｒａｐｈｐａｄ　Ｐｒｉｓｍを使用して計算し、以下のようにプロットする。多発性骨髄腫細胞株（ＯＰＭ２、ＭＭ１Ｓ、ＬＰ１）、ＡＬＬ細胞株（ＴＡＬＬ１、ＪＵＲＫＡＴ、ＲＳ４１１）、ＤＬＢＣＬ細胞株（ＳＵＤＨＬ６、ＳＵＤＨＬ４、ＤＢ、ＷＳＵＤＬＣＬ２、ＰＦＥＩＦＦＥＲ）、ＡＭＬ細胞株（ＯＣＩＡＭＬ５）、ＭＤＳ細胞株（ＳＫＭ１）、卵巣癌細胞株（ＯＶ７、ＴＹＫＮＵ）、食道癌細胞株（ＫＹＳＥ１５０）、ラブドイド腫瘍株（ＲＤ、Ｇ４０２、Ｇ４０１、ＨＳ７２９、Ａ２０４）、肝臓癌細胞株（ＨＬＦ、ＨＬＥ、ＰＬＣＲＰＦ５）、及び肺癌細胞株（ＳＷ１５７３、ＮＣＩＨ２４４４）について、上記の方法を以下の改変を伴って実施した：細胞を９６ウェルプレートに播種し、翌日、ＢＲＧ１／ＢＲＭ　ＡＴＰアーゼ阻害剤である化合物ＡをＤＭＳＯに溶解し、０～１０マイクロモル濃度の濃度勾配で細胞に添加した。３日目及び７日目での細胞分割時に、細胞を新たな９６ウェルプレートに分割し、新たな化合物を再播種から４時間後に添加した。

【０８９９】

表４７は、試験された細胞株及び使用された成長培地を列挙している。

【表５０】

表４７．細胞株及び成長培地

細胞株	供給源	成長培地
92-1	SIGMA	RPMI1640 + 20% FBS
A204	ATCC	McCoy's 5A +10% FBS
DB	ATCC	RPMI1640 + 10% FBS
G401	ATCC	McCoy's 5A +10% FBS
G402	ATCC	McCoy's 5A +10% FBS
HEK293T	ATCC	DMEM + 10% FBS
HLE	JCRB	DMEM + 10% FBS
HLF	JCRB	DMEM + 10% FBS
HS729	ATCC	DMEM + 10% FBS
JURKAT	ATCC	RPMI1640 + 10% FBS
KYSE150	DSMZ	RPMI1640/Ham's F12 + 10% FBS
LNCAP	ATCC	RPMI1640 + 10% FBS
LP1	DSMZ	IMDM + 20% FBS
MM1S	ATCC	RPMI1640 + 10% FBS
MP38	ATCC	RPMI1640 + 20% FBS
MP41	ATCC	RPMI1640 + 20% FBS
MP46	ATCC	RPMI1640 + 20% FBS
NCIH1299	ATCC	RPMI1640 + 10% FBS
NCIH2444	ATCC	RPMI1640 + 20% FBS
OCIAML5	DSMZ	alpha-MEM + 20% FBS +10ng/ml GM-CSF
OPM2	DSMZ	RPMI1640 + 10% FBS
OV7	ECACC	DMEM/Ham's F12 (1:1) +2mMグルタミン+ 10% FBS + 0.5 ug/mlヒドロコルチゾン+ 10ug/mlインスリン
PFEIFFER	ATCC	RPMI1640 + 10% FBS
PLCPRF5	ATCC	EMEM + 10% FBS
RD	ATCC	DMEM + 10% FBS
RS411	ATCC	RPMI1640 + 10% FBS
SKM1	JCRB	RPMI1640 + 10% FBS
SUDHL4	DSMZ	RPMI1640 + 10% FBS
SUDHL6	ATCC	RPMI1640 + 20% FBS
SW1573	ATCC	DMEM + 10% FBS
TALL1	JCRB	RPMI1640 + 10% FBS
TYKNU	JCRB	EMEM + 20% FBS
WSUDLCL2	DSMZ	RPMI1640 + 10% FBS

【０９００】

結果：図１に示されているように、ブドウ膜黒色腫及び血液癌細胞株は、他の試験された細胞株よりもＢＲＧ１／ＢＲＭ阻害に対して感受性であった。ブドウ膜黒色腫及び血液癌細胞株の阻害は、７日目まで維持された。

【０９０１】
実施例２４４．ブドウ膜黒色腫細胞株における臨床的ＰＫＣ及びＭＥＫ阻害剤に対するＢＲＧ１／ＢＲＭ阻害剤の比較
手順：ブドウ膜黒色腫細胞株である９２－１またはＭＰ４１を成長培地の存在下で９６ウェルプレートに播種した（表４７参照）。ＢＡＦ　ＡＴＰアーゼ阻害剤（化合物Ａ）、ＰＫＣ阻害剤（ＬＸＳ１９６；ＭｅｄＣｈｅｍＥｘｐｒｅｓｓ）、またはＭＥＫ阻害剤（セルメチニブ；Ｓｅｌｌｅｃｋ　Ｃｈｅｍｉｃａｌｓ）をＤＭＳＯに溶解し、播種時に０～１０マイクロモル濃度の濃度勾配で細胞に添加した。細胞を摂氏３７度で３日間インキュベーションした。処置の３日後、細胞成長をＣｅｌｌ－ｔｉｔｅｒ　ｇｌｏｗ（Ｐｒｏｍｅｇａ）で測定し、Ｅｎｖｉｓｉｏｎプレートリーダー（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ）で蛍光を読み取った。
【０９０２】
結果：図２Ａ及び図２Ｂに示されているように、化合物Ａは、臨床的ＰＫＣ及びＭＥＫ阻害剤と同等のブドウ膜黒色腫細胞の成長阻害を示した。さらに、化合物Ａは、臨床的ＰＫＣ及びＭＥＫ阻害剤よりも早い阻害の開始をもたらすことが見出された。
【０９０３】
実施例２４５．ブドウ膜黒色腫、血液癌、前立腺癌、乳癌、及びユーイング肉腫細胞株の成長に対するＢＲＧ１／ＢＲＭ　ＡＴＰアーゼ阻害の効果
手順：実施例２４３において上述したすべての細胞株も上述したように化合物６７で試験した。また、以下の細胞株も以下のように試験した。簡潔には、ユーイング肉腫細胞株（ＣＡＤＯＥＳ１、ＲＤＥＳ、ＳＫＥＳ１）、網膜芽細胞腫細胞株（ＷＥＲＩＲＢ１）、ＡＬＬ細胞株（ＲＥＨ）、ＡＭＬ細胞株（ＫＡＳＵＭＩ１）、前立腺癌細胞株（ＰＣ３、ＤＵ１４５、２２ＲＶ１）、黒色腫細胞株（ＳＨ４、ＳＫＭＥＬ２８、ＷＭ１１５、ＣＯＬＯ８２９、ＳＫＭＥＬ３、Ａ３７５）、乳癌細胞株（ＭＤＡＭＢ４１５、ＣＡＭＡ１、ＭＣＦ７、ＢＴ４７４、ＨＣＣ１４１９、ＤＵ４４７５、ＢＴ５４９）、Ｂ－ＡＬＬ細胞株（ＳＵＰＢ１５）、ＣＭＬ細胞株（Ｋ５６２、ＭＥＧ０１）、バーキットリンパ腫細胞株（ＲＡＭＯＳ２Ｇ６４Ｃ１０、ＤＡＵＤＩ）、マントル細胞リンパ腫細胞株（ＪＥＫＯ１、ＲＥＣ１）、膀胱癌細胞株（ＨＴ１１９７）、及び肺癌細胞株（ＳＢＣ５）について、上記の方法を以下の改変を伴って実施した：細胞を９６ウェルプレートに播種し、翌日、ＢＲＧ１／ＢＲＭ　ＡＴＰアーゼ阻害剤である化合物６７をＤＭＳＯに溶解し、０～１０マイクロモル濃度の濃度勾配で細胞に添加した。３日目及び７日目での細胞分割時に、細胞を新たな９６ウェルプレートに分割し、新たな化合物を再播種から４時間後に添加した。
【０９０４】
表４８は、試験された細胞株及び使用された成長培地を列挙している。

【表５１】

表４８．細胞株及び成長培地

細胞株	供給源	成長培地
22RV1	ATCC	RPMI1640 + 10% FBS
A375	ATCC	DMEM + 10% FBS
BT474	ATCC	ハイブリケア培地+ 1.5 g/L 重炭酸ナトリウム + 10% FBS
BT549	ATCC	RPMI1640 + 0.023 IU/mlインスリン + 10% FBS
CADOES1	DSMZ	RPMI1640 + 10% FBS
CAMA1	ATCC	EMEM + 10% FBS
COLO829	ATCC	RPMI1640 + 10% FBS
DAUDI	ATCC	RPMI1640 + 10% FBS
DU145	ATCC	EMEM + 10% FBS
DU4475	ATCC	RPMI1640 + 10% FBS
HCC1419	ATCC	RPMI1640 + 10% FBS
HT1197	ATCC	EMEM + 10% FBS
JEKO1	ATCC	RPMI1640 + 20% FBS
K562	ATCC	IMDM + 10% FBS
KASUMI1	ATCC	RPMI1640 + 10% FBS
MCF7	ATCC	EMEM +0.01 mg/mlウシインスリン + 10% FBS
MDAMB415	ATCC	ライボビッツL-15 + 2mM L-グルタミン + 10 mcg/mlインスリン + 10 mcg/mlグルタチオン + 15% FBS
MEG01	ATCC	RPMI1640 + 10% FBS
PC3	ATCC	F-12K + 10% FBS
RAMOS2G64C10	ATCC	RPMI1640 + 10% FBS
RDES	ATCC	RPMI1640 + 15% FBS
REC1	ATCC	RPMI1640 + 10% FBS
REH	ATCC	RPMI1640 + 10% FBS
SBC5	JCRB	EMEM + 10% FBS
SH4	ATCC	DMEM + 10% FBS
SKES1	ATCC	McCoy's 5A + 15% FBS
SKMEL28	ATCC	EMEM + 10% FBS
SKMEL3	ATCC	McCoy's 5A + 15% FBS
SUPB15	ATCC	IMDM + 4 mM L-グルタミン + 1.5 g/L 重炭酸ナトリウム + 0.05 mM 2-メルカプトエタノール + 20% FBS
WERIRB1	ATCC	RPMI1640 + 10% FBS
WM115	ATCC	EMEM + 10% FBS

【０９０５】

結果：図３に示されているように、ブドウ膜黒色腫、血液癌、前立腺癌、乳癌、及びユーイング肉腫細胞株は、他の試験された細胞株よりもＢＲＧ１／ＢＲＭ阻害に対して感受性であった。ブドウ膜黒色腫、血液癌、前立腺癌、乳癌、及びユーイング肉腫細胞株の阻害は、７日目まで維持された。

【０９０６】

実施例２４６．がん細胞株の成長に対するＢＲＧ１／ＢＲＭ　ＡＴＰアーゼ阻害の効果。

手順：ＰＲＩＳＭ（混合物における相対的阻害同時プロファイル化）を使用して、以下の改変を伴って、以前に記載されたように（“Ｈｉｇｈ－ｔｈｒｏｕｇｈｐｕｔ　ｉｄｅｎｔｉｆｉｃａｔｉｏｎ　ｏｆ　ｇｅｎｏｔｙｐｅ－ｓｐｅｃｉｆｉｃ　ｃａｎｃｅｒ　ｖｕｌｎｅｒａｂｉｌｉｔｉｅｓ　ｉｎ　ｍｉｘｔｕｒｅｓ　ｏｆ　ｂａｒｃｏｄｅｄ　ｔｕｍｏｒ　ｃｅｌｌ　ｌｉｎｅｓ”，Ｙｕ　ｅｔ　ａｌ，Ｎａｔｕｒｅ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ　３４，４１９－４２３，２０１６）、プールされた細胞生存性アッセイを実施した。細胞株をＣａｎｃｅｒ　Ｃｅｌｌ　Ｌｉｎｅ　Ｅｎｃｙｃｌｏｐｅｄｉａ（ＣＣＬＥ）コレクションから入手し、独自の感染及びプールプロトコルをそのような細胞株の大集合物に適用するために、１０％熱不活化ウシ胎仔血清が補充され、フェノールレッドを有さないＲＰＭＩ－１６４０に適応させた。レンチウイルススピン感染プロトコルを実行して、選択マーカーとしてブラストサイジンを使用して、各細胞株について１の推定感染多重度（ＭＯＩ）で各細胞株において２４ヌクレオチドバーコードを導入した。７５０を超えるＰＲＩＳＭがん細胞株を安定的にバーコード化し、次いで２５のプールにおいて倍加時間に従って一緒にプールした。スクリーニング実行のため、以前に記載されたように（Ｙｕ　ｅｔ　ａｌ．）各ウェルにおいて２５種の細胞株のプールを播種する代わりに、すべての接着またはすべての浮遊細胞株プールをＴ２５フラスコ（１００，０００細胞／フラスコ）または６ウェルプレート（５０，０００細胞／ウェル）をそれぞれ使用して一緒に播種した。細胞をＤＭＳＯまたは化合物のいずれかで、１０μＭの最高濃度から開始して、８．３倍の用量反応にて三連で処理した。アッセイの堅牢性のための対照として、細胞を２

つの過去に検証された化合物である汎Ｒａｆ阻害剤であるＡＺ－６２８、及びプロテアソーム阻害剤であるボルテゾミブでそれぞれ２．５μＭ及び０．０３９μＭの最高濃度を使用して並行に処理した。

【０９０７】

化合物での処理の３日後、細胞を溶解し、ゲノムＤＮＡを抽出し、バーコードをＰＣＲによって増幅し、次世代シーケンシングで検出した。処理された試料における細胞株特異的バーコードの数をＤＭＳＯ処理及び０日目対照におけるものと比較することによって細胞生存性を決定した。用量反応曲線を各細胞株について当てはめ、対応する曲線下面積（ＡＵＣ）を計算し、すべての細胞株のＡＵＣ中央値と比較した（図４）。中央値未満のＡＵＣを有する細胞株を最も感受性が高いものとみなした。

【０９０８】

実施例２４７．ブドウ膜黒色腫細胞株の成長に対するＢＲＧ１／ＢＲＭ　ＡＴＰアーゼ阻害剤の効果。

手順：ブドウ膜黒色腫細胞株（９２－１、ＭＰ４１、ＭＰ３８、ＭＰ４６）及び非小細胞肺癌細胞（ＮＣＩＨ１２９９）を、成長培地を有する９６ウェルプレートに播種した（表４７参照）。ＢＲＧ１／ＢＲＭ　ＡＴＰアーゼ阻害剤である化合物６７をＤＭＳＯに溶解し、播種時に０～１０マイクロモル濃度の濃度勾配で細胞に添加した。細胞を３７℃で３日間インキュベーションした。処理の３日後、細胞成長をＣｅｌｌ－ｔｉｔｅｒ　ｇｌｏｗ（Ｐｒｏｍｅｇａ）で測定し、Ｅｎｖｉｓｉｏｎプレートリーダー（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ）で蛍光を読み取った。

【０９０９】

結果：図５に示されているように、化合物６７は、ブドウ膜黒色腫細胞株における強力な成長阻害をもたらした。

【０９１０】

実施例２４８．ブドウ膜黒色腫細胞株における臨床的ＰＫＣ及びＭＥＫ阻害剤に対するＢＲＧ１／ＢＲＭ阻害剤の比較

手順：ブドウ膜黒色腫細胞株である９２－１またはＭＰ４１を成長培地の存在下で９６ウェルプレートに播種した（表４７参照）。ＢＡＦのＡＴＰアーゼ阻害剤（化合物６７）、ＰＫＣ阻害剤（ＬＸＳ１９６；ＭｅｄＣｈｅｍＥｘｐｒｅｓｓ）、及びＭＥＫ阻害剤（セルメチニブ；Ｓｅｌｌｅｃｋ　Ｃｈｅｍｉｃａｌｓ）をＤＭＳＯに溶解し、播種時に０～１０マイクロモル濃度の濃度勾配で細胞に添加した。細胞を３７℃で３日間インキュベーションした。処理の３日後、細胞成長をＣｅｌｌ－ｔｉｔｅｒ　ｇｌｏｗ（Ｐｒｏｍｅｇａ）で測定し、Ｅｎｖｉｓｉｏｎプレートリーダー（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ）で蛍光を読み取った。

【０９１１】

結果：図６Ａ及び図６Ｂに示されているように、化合物６７は、臨床的ＰＫＣ及びＭＥＫ阻害剤と比較して、ブドウ膜黒色腫細胞の成長阻害に対してより強力な効果を示した。さらに、化合物６７は、臨床的ＰＫＣ及びＭＥＫ阻害剤よりも早い成長阻害の開始をもたらすことが見出された。

【０９１２】

実施例２４９．ＢＲＧ１／ＢＲＭ　ＡＴＰアーゼ阻害剤は、ＰＫＣ阻害剤耐性細胞の成長を阻害するのに有効である。

手順：ＭＰ４１ブドウ膜黒色腫細胞を、１マイクロモル濃度まで増加する濃度の化合物を含有する成長培地（参照表４７）における長期培養によってＰＫＣ阻害剤（ＬＸＳ１９６；ＭｅｄＣｈｅｍＥｘｐｒｅｓｓ）に対して耐性にした。３ヶ月後、ＰＫＣ阻害剤（ＬＸＳ１９６）またはＢＲＧ１／ＢＲＭ　ＡＴＰアーゼ阻害剤（化合物６７）に対する親ＭＰ４１細胞及びＰＫＣ阻害剤（ＰＫＣｉ）耐性細胞の感受性を、実施例２において上述した７日間成長阻害アッセイにおいて試験した。

【０９１３】

結果：ＰＫＣｉ耐性細胞は、親ＭＰ４１細胞株よりも高い濃度のＬＸＳ１９６で成長を

許容することができたのに対し（図７Ａ）、ＢＲＧ１／ＢＲＭ　ＡＴＰアーゼ阻害剤（化合物６７）は依然として、ＰＫＣｉ耐性及び親細胞株の両方の強力な成長阻害をもたらした（図７Ｂ）。ＰＫＣｉ耐性細胞は、親ＭＰ４１細胞よりも化合物６７に対して感受性であった（図７Ｂ）。

【０９１４】

実施例２５０．ＢＲＧ１／ＢＲＭ　ＡＴＰアーゼ阻害剤は、ｉｎ　ｖｉｖｏでブドウ膜黒色腫腫瘍成長阻害を引き起こす。

手順：ヌードマウス（Ｅｎｖｉｇｏ）に５０％マトリゲル中の５×１０^{6}個の９２－１ブドウ膜黒色腫細胞を腋窩部において皮下に移植した。腫瘍を平均で約２００ｍｍ^{3}まで成長させ、その時点でマウスを群に分け、投薬を開始した。マウスにビヒクル（２０％の２－ヒドロキシプロピル－β－シクロデキストリン）または増加用量の化合物３２０を強制経口投与によって１日１回投薬した。腫瘍体積及び体重を３週にわたって測定し、ｍｇ／ｋｇの観点から適切な用量を達成するために体重により用量を調整した。この時点で、動物を犠牲にし、腫瘍を切断し、画像化した。

【０９１５】

結果：化合物３２０での処置は、用量依存的に腫瘍成長阻害をもたらし、腫瘍退縮が最も高い（５０ｍｇ／ｋｇ）用量で観察された。（図８Ａ及び図８Ｂ）。すべての処置は、体重減少が観察されることなく良好に耐容された（図８Ｃ）。

【０９１６】

他の実施形態

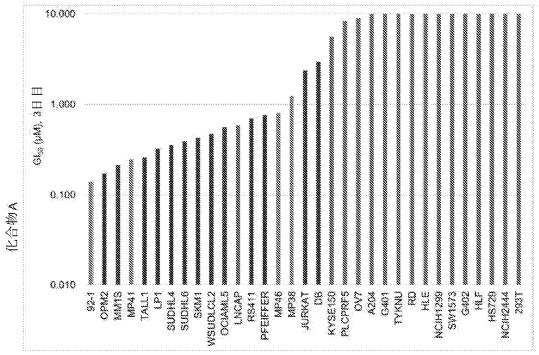
本発明は、その特定の実施形態に関連して説明されてきたが、本発明はさらなる修正が可能であり、この出願は、一般に本発明の原理に従い、既知または慣行に含まれ、本発明が関係する技術の範囲内であり、前述の本質的な特徴に適用することができ、特許請求の範囲の範囲に従う本開示からのそのような逸脱を含む、本発明のあらゆる変形、使用、または適応を包含することを意図していることを理解されたい。

【０９１７】

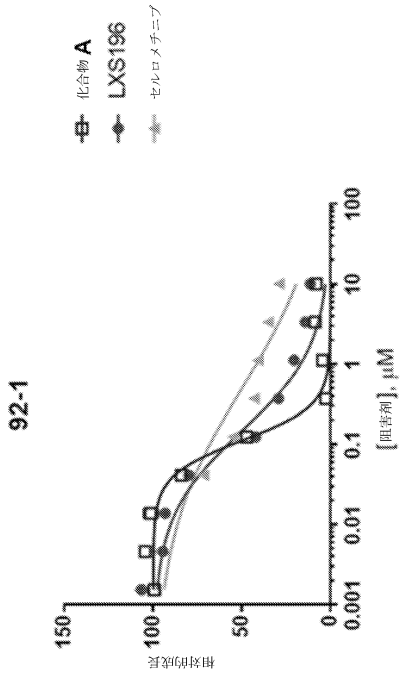
他の実施形態は、特許請求の範囲内にある。

【図面】

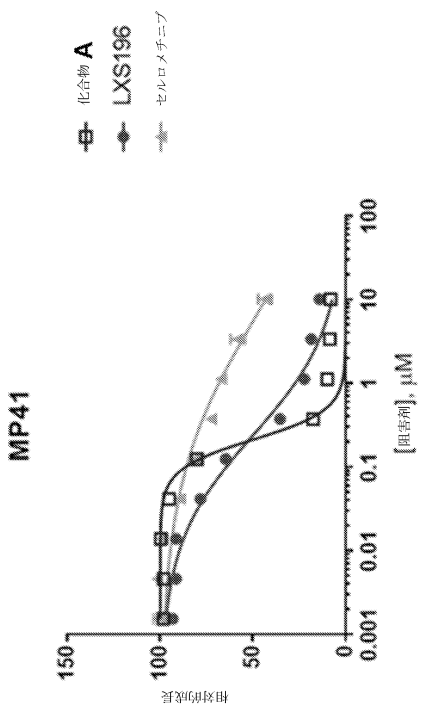
【図１】



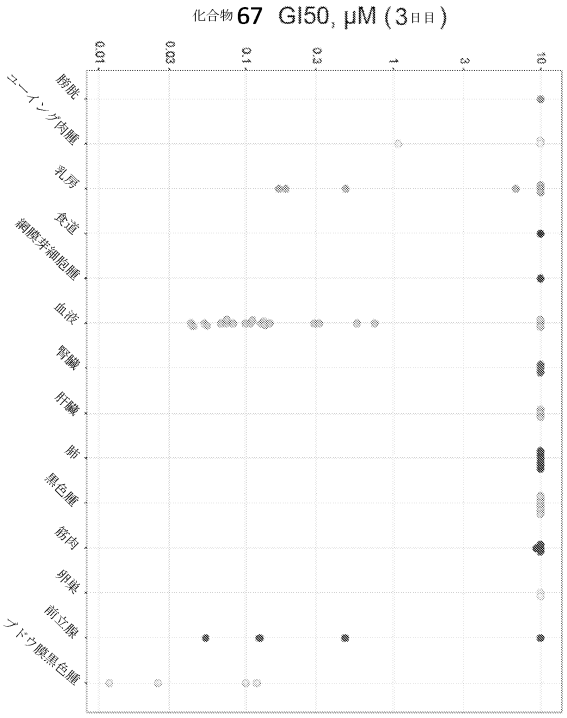
【図２Ａ】



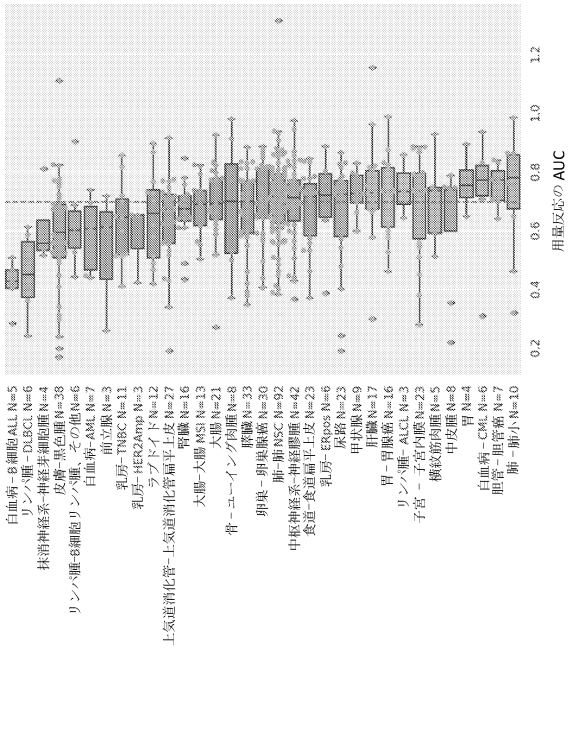
【図２Ｂ】



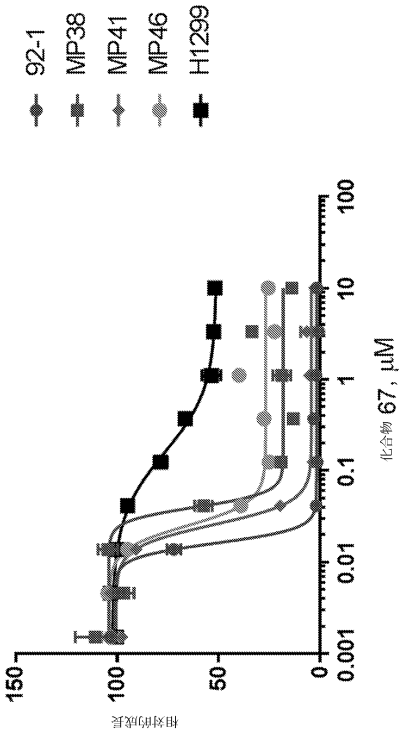
【図３】



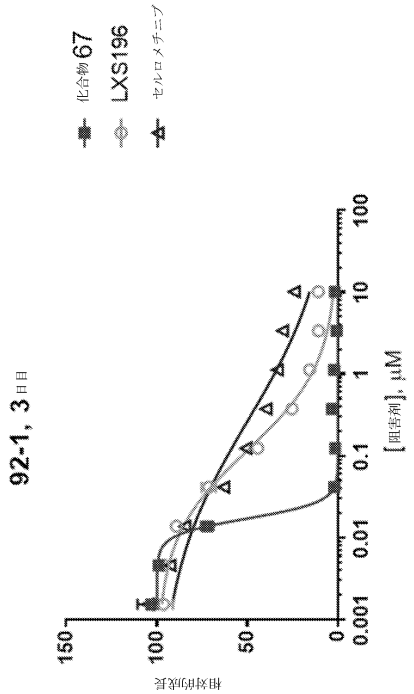
【図４】


用量反応の AUC
0.2
0.4
0.6
0.8
1.0
1.2
白血病－B細胞 ALL N=5
リンパ腫－DLBCL N=6
扶滑神経系－神経芽細胞腫 N=4
皮膚－黒色腫 N=38
リンパ腫－B細胞 リンパ腫、その他 N=6
白血病－AML N=7
前立腺 N=3
乳房－TNBC N=11
乳房－HER2Amp N=3
ラブドイド N=12
上気道消化管－上気道消化管扁平上皮 N=27
腎臓 N=16
大腸－大腸 MSI N=13
大腸 N=21
骨－ユーイング肉腫 N=8
膵臓 N=33
卵巣－卵巣腺癌 N=30
肺－肺 NSC N=92
中枢神経系－神経膠腫 N=42
食道－食道扁平上皮 N=23
乳房－ERpos N=6
尿路 N=23
甲状腺 N=9
肝臓 N=17
胃－胃腺癌 N=16
リンパ腫－ALCL N=3
子宮－子宮内膜 N=23
横紋筋肉腫 N=5
中皮腫 N=8
胃 N=4
白血病－CML N=6
胆管－胆管癌 N=7
肺－肺小 N=10

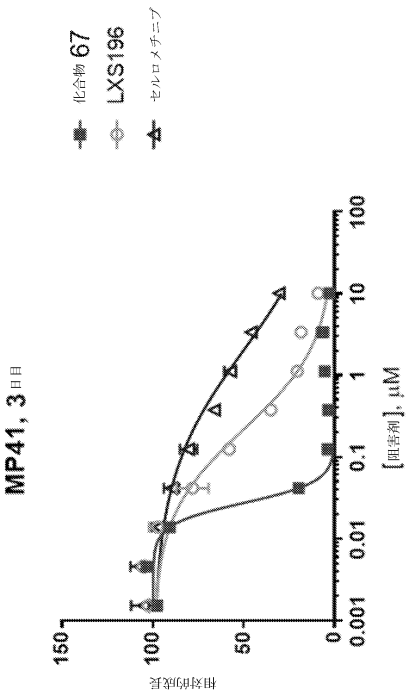
【図５】


92-1
MP38
MP41
MP46
H1299
相対的成長
150
100
50
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
化合物 67, μM

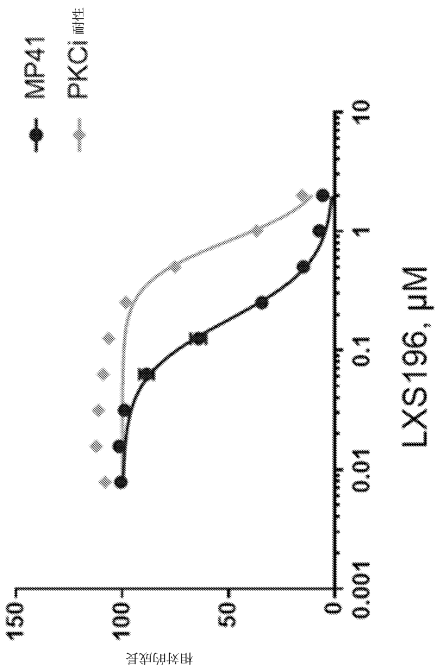
【図６Ａ】


化合物67
LXS196
セルロメチニブ
92-1, 3日目
相対的成長
150
100
50
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
[阻害剤], μM

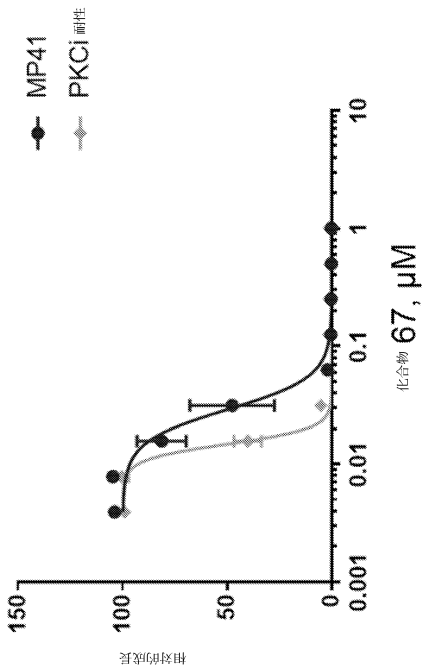
【図６Ｂ】


化合物67
LXS196
セルロメチニブ
MP41, 3日目
相対的成長
150
100
50
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
[阻害剤], μM

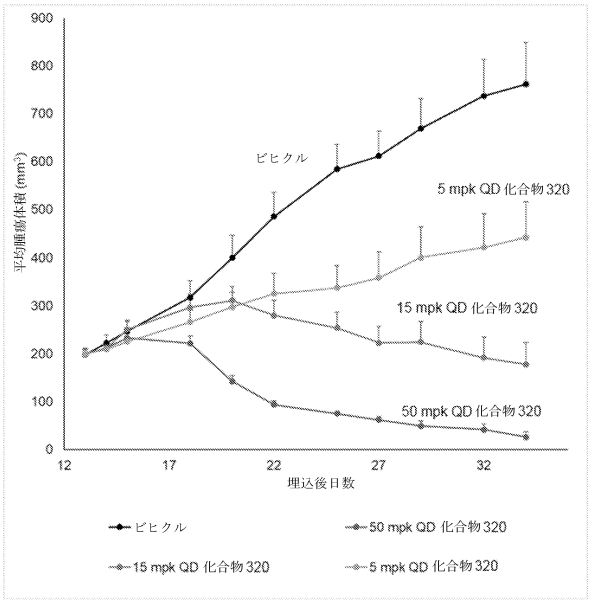
【図７Ａ】



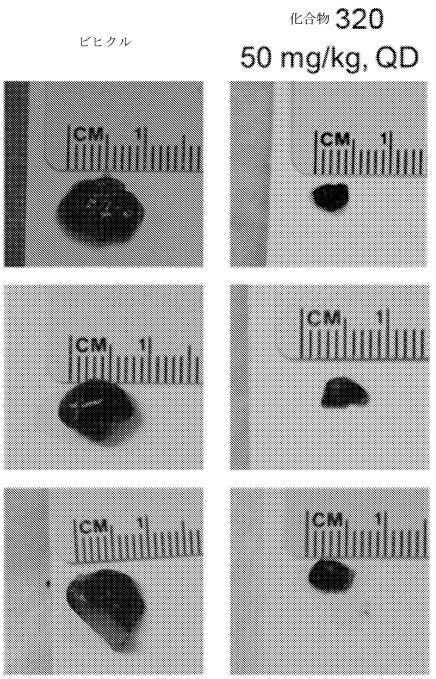
【図７Ｂ】



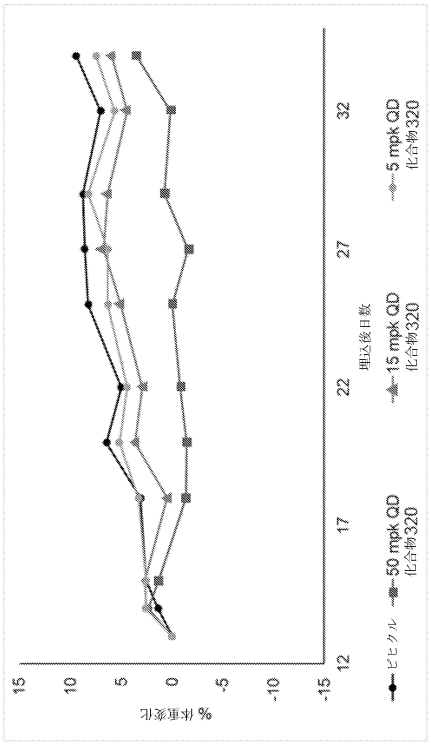
【図８Ａ】



【図８Ｂ】



【図８Ｃ】


% 体重変化
15
10
5
0
-5
-10
-15
12
17
22
27
32
埋込後日数
ビヒクル
50 mpk QD 化合物320
15 mpk QD 化合物320
5 mpk QD 化合物320

フロントページの続き

(51)国際特許分類	FI		
C07D 417/14 (2006.01)	C07D	417/14	CSP
A61K 31/427(2006.01)	A61K	31/427	
A61K 31/4725(2006.01)	A61K	31/4725	
A61K 31/5377(2006.01)	A61K	31/5377	
A61K 31/4709(2006.01)	A61K	31/4709	
A61K 31/496(2006.01)	A61K	31/496	
A61K 31/506(2006.01)	A61K	31/506	
C07D 491/107(2006.01)	C07D	491/107	
A61K 31/517(2006.01)	A61K	31/517	
C07D 487/04 (2006.01)	C07D	487/04	141
C07D 498/08 (2006.01)	C07D	498/08	
C07D 471/04 (2006.01)	C07D	471/04	104Z
A61K 31/541(2006.01)	C07D	471/04	113
C07D 491/048(2006.01)	A61K	31/541	
A61K 31/553(2006.01)	C07D	491/048	
A61K 31/55 (2006.01)	C07D	487/04	144
A61K 31/538(2006.01)	C07D	487/04	145
	A61K	31/553	
	A61K	31/55	
	A61K	31/538	

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号 62/798,406
(32)優先日 平成31年1月29日(2019.1.29)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

弁理士 中村 美樹
(72)発明者 バスワニ、リシ ジー.
アメリカ合衆国 02142 マサチューセッツ州 ケンブリッジ ビニー ストリート 100 スイート 610 フォグホーン セラピューティクス インコーポレイテッド内
(72)発明者 アンソニー、ネビル ジョン
アメリカ合衆国 01532 マサチューセッツ州 ノースボロー ローレンス ストリート 52
(72)発明者 ミラン、デイビッド サイモン
アメリカ合衆国 02142 マサチューセッツ州 ケンブリッジ ビニー ストリート 100 スイート 610 フォグホーン セラピューティクス インコーポレイテッド内
(72)発明者 シラー、ショーン イー. アール.
アメリカ合衆国 02142 マサチューセッツ州 ケンブリッジ ビニー ストリート 100 スイート 610 フォグホーン セラピューティクス インコーポレイテッド内
(72)発明者 ウィルソン、ケビン ジェイ.
アメリカ合衆国 02142 マサチューセッツ州 ケンブリッジ ビニー ストリート 100 スイート 610 フォグホーン セラピューティクス インコーポレイテッド内
(72)発明者 ファン、デイビッド エス.
アメリカ合衆国 02142 マサチューセッツ州 ケンブリッジ ビニー ストリート 100 スイート 610 フォグホーン セラピューティクス インコーポレイテッド内
審査官 福山 則明

(56)参考文献 特表2014-500303（JP，A）
特表2011-528016（JP，A）
特表2008-505963（JP，A）
特表2021-512166（JP，A）
特表2022-508155（JP，A）

(58)調査した分野 (Int.Cl.，DB名)

C07D 417/12
A61K 45/00
A61P 35/00
A61P 31/12
A61K 31/4439
C07D 417/14
A61K 31/427
A61K 31/4725
A61K 31/5377
A61K 31/4709
A61K 31/496
A61K 31/506
C07D 491/107
A61K 31/517
C07D 487/04
C07D 498/08
C07D 471/04
A61K 31/541
C07D 491/048
A61K 31/553
A61K 31/55
A61K 31/538
CAplus/REGISTRY(STN)