(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2009 年7 月9 日 (09.07.2009)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2009/084614 A1

(51) 国際特許分類:
C07D 417/14 (2006.01) *A61P 31/04* (2006.01)
A61K 31/4164 (2006.01) *C07D 233/66* (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01) *C07D 401/12* (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01) *C07D 401/14* (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01) *C07D 403/12* (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01) *C07D 409/14* (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01) *C07D 413/12* (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) *C07D 413/14* (2006.01)
A61K 31/538 (2006.01) *C07D 417/12* (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01) *C07D 487/06* (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2008/073686

(22) 国際出願日: 2008 年12 月26 日 (26.12.2008)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2007-337693
2007 年12 月27 日 (27.12.2007) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 第一三共株式会社 (DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒1038426 東京都中央区日本橋本町三丁目５番１号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 曽根田 剛 (SONEDA, Tsuyoshi). 竹下 裕 (TAKESHITA, Hiroshi). 神子島 佳子 (KAGOSHIMA, Yoshiko). 山本 裕子 (YAMAMOTO, Yuko). 細川 貴史 (HOSOKAWA, Takafumi). 鴻巣 俊之 (KONOSU, Toshiyuki). 増田 修久 (MASUDA, Nobuhisa). 内田 琢也 (UCHIDA, Takuya). 阿知波 一成 (ACHIWA, Issei). 黒柳 純市 (KUROYANAGI, Junichi). 藤沢 哲則 (FUJISAWA, Tetsunori). 横溝 亜紀 (YOKOMIZO, Aki). 野口 哲司 (NOGUCHI, Tetsuji).

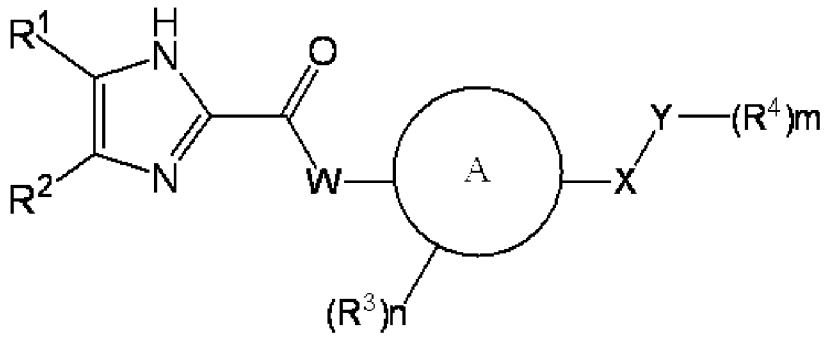
(74) 代理人: 石橋 公樹, 外(ISHIBASHI, Koki et al.); 〒1340081 東京都江戸川区北葛西一丁目１６番１３号 第一三共株式会社内 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE,

/続葉有/

(54) Title: IMIDAZOLE CARBONYL COMPOUND

(54) 発明の名称: イミダゾールカルボニル化合物



(1)

(57) Abstract: In order to create an antibiotic having a novel mechanism of action, the present inventors searched for compounds which has low cytotoxicity, a physical property of high solubility in water, an inhibitory action against both DNA gyrase GyrB subunit and topoisomerase IV ParE subunit, and a sufficient antimicrobial activity. As a result, they found that a compound represented by the general formula (1) of the invention, a pharmacologically acceptable salt thereof and a prodrug thereof have preferred properties, and thus, completed the invention. The invention provides a pharmaceutical composition (particularly, a composition for preventing or treating infectious diseases) containing the compound represented by the formula (1), a pharmacologically acceptable salt thereof or a prodrug thereof as an active ingredient.

(57) 要約: 発明者らは、新規作用機序を有する抗生物質を創製するために、細胞毒性の弱い、水への溶解度が大きい物性と、ＤＮＡジャイレースのＧｙｒＢサブユニットおよびトポイソメラーゼＩＶのＰａｒＥサブユニットの両方を阻害する作用を有し、十分な抗菌活性を有する化合物を探索した結果、本発明の一般式（１）で示される化合物、その薬理学上許容される塩、及び、そのプロドラッグが望ましい性質を有することを見出し、本発明を完成させた。本発明は、式（１）で示される化合物、その薬理学上許容される塩、及び、そのプロドラッグを有効成分として含有する医薬組成物（特に、感染症疾患の予防または治療のための組成物）を提供する。

WO 2009/084614 A1

DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

明 細 書

イミダゾールカルボニル化合物

技術分野

[0001] 本発明は、抗菌活性を示す化合物、それらの製造プロセス、それらを活性成分として含む医薬組成物およびそれらの医薬品としての使用に関する。特に、本発明は、恒温動物(例えばヒト)における細菌感染症の治療に有用な化合物および恒温動物(例えばヒト)における細菌感染症の治療に使用する医薬品の製造および使用に関する。

背景技術

[0002] 抗菌薬に対する細菌の耐性化の問題は、長年に渡り人類を脅かし続けてきた。治療が難しい耐性細菌の例として、メチシリン耐性スタフィロコッカス・アウレウス(Staphylococcus aureus)(MRSA)、ペニシリン耐性ストレプトコッカス・ニューモニエ(Streptococcus pneumoniae)(PRSP)およびバンコマイシン耐性エンテロコッカス(Enterococcus)(VRE)が挙げられる。β－ラクタム系、キノロン系およびマクロライド系のような既存抗菌薬の臨床使用に伴い、これらの耐性細菌は増加の一途をたどっている。一方で、新規抗菌薬の上市総数は1980年代後半から減少し続けており、抗菌薬に対する細菌の耐性化の問題は、以前より増して重要な問題であると考えられている(Nathan, C. 2004年, Nature 431:899～902)。増加する耐性細菌の脅威を克服するために、新しい抗菌薬、とりわけ、各種耐性菌にも有効な新規作用機序を有する抗菌薬を開発する必要性がある。

[0003] 細菌感染症の中で最も頻度が高い市中呼吸器感染症の主な起因菌として、グラム陽性菌であるStreptococcus pneumoniaeおよびグラム陰性菌であるHaemophilus infuenzaeが挙げられる。グラム陽性菌がリン脂質二重層からなる細胞質膜のみを有しているのに対し、グラム陰性菌は細胞質膜(内膜)に加え、リポ多糖とリン脂質の非対称な二重層からなる外膜を有しているため、多くの抗菌物質に抵抗性を示す。臨床使用されている抗菌薬の一部のみが、Streptococcus pneumoniaeとHaemophilus infuenzaeの両者に有効性を示す。21世紀以降に上市された新薬およ

び臨床試験中の新薬候補のほとんどが、グラム陽性菌にのみ有効で、Haemophilus infuenzaeに対する有効性が劣っている。Streptococcus pneumoniaeとHaemophilus infuenzaeの両者に有効で、市中呼吸器感染症に適用可能な、新しい抗菌薬の開発が望まれている。

[0004] デオキシリボ核酸(DNA)ジャイレースは、細胞中のDNAのトポロジー状態を制御するII型トポイソメラーゼの1種である(Champoux, J. J. 2001年, Ann. Rev. Biochem. 70:369～413)。II型トポイソメラーゼは、アデノシン三リン酸(ATP)の加水分解の結果生じる自由エネルギーを利用して、DNAに一時的な二本鎖の切れ目を導入し、その切れ目に鎖を通し、再度DNAを閉じる一連の反応を触媒することによって、DNAのトポロジーを改変する。DNAジャイレースは、DNAの超らせん化を制御し、複製プロセス中に親二重鎖のDNA鎖がほどかれる際に生じるトポロジー応力を軽減する。DNAジャイレースは、細菌において保存された生育に必須な酵素であり、トポイソメラーゼのなかでも、負の超らせんをDNAに導入する能力において特徴的である。

[0005] DNAジャイレースは、2つのAサブユニット(GyrA)および2つのBサブユニット(GyrB)からなるタンパク質四量体である。GyrBは、ATP加水分解活性を有するアミノ末端ドメイン、ならびにGyrAおよびDNAと相互作用するカルボキシ末端ドメインからなる。超らせん化反応は、ATPのGyrBへの結合によって開始される。次いで、ATPは、この反応中に加水分解される。このATP結合およびそれに続く加水分解は、DNAに結合したジャイレースにおける高次構造変化を引き起こし、このことはDNAジャイレースの活性に必須である。

[0006] DNAジャイレースと対照的に、真核生物のII型トポイソメラーゼは、ホモ二量体であり、負の超らせんおよび正の超らせんを弛緩し得るが、負の超らせんを導入し得ない。細菌のDNAジャイレースの阻害に基づく抗菌薬は、理想的には、この酵素に選択的であり、真核生物のII型トポイソメラーゼに対する阻害活性がないか, 相対的に弱い。

[0007] 細菌におけるもう1つのII型トポイソメラーゼは、トポイソメラーゼIVといい、主として、複製中に生産された、連結された閉鎖環状の染色体の分離に関与する。トポイソメラ

ーゼIVは2つのParCサブユニットおよび2つのParEサブユニットからなるタンパク質四量体である。ParEは、ATP加水分解活性を有するアミノ末端ドメイン、ならびにParCと相互作用するカルボキシ末端ドメインからなる。ParCおよびParEは、それぞれ、GyrAおよびGyrBと相同性が高い。酵素を初期状態に戻し触媒サイクルを再び開始するために、ATPの加水分解を要する。TopoIVは、細菌の中で高度に保存され、細菌の複製に必須である(Drlica, K. およびZhao, X. 1997年, Microbiol. Mol. Biol. Rev. 61:377～392)。

[0008] DNAジャイレースは、キノロン系抗菌剤の標的である。キノロンは、GyrAに結合し、キノロン, DNAジャイレース, DNAの三者複合体を形成する。このようにして、DNA複製を阻害し、細胞死を導く。また、このクラスの抗菌剤の仲間は、トポイソメラーゼIVも阻害するものがあり、その結果として、これらの化合物の一次標的は、細菌種間、化合物間で様々である。キノロン系は有効な抗菌剤であるが、標的(DNAジャイレースおよびトポイソメラーゼIV)の突然変異によって生じる耐性は、Staphylococcus aureusおよびStreptococcus pneumoniaeなどの数種の生物においてますます問題になりつつある(Hooper, D. C. 2002年, Lancet Infectious Diseases 2:530～538)。加えて、キノロン系抗菌剤は、関節障害や軟骨障害の副作用が幼弱動物において認められており、小児にそれらを使用することは防止されている(Lipsky, B. A. およびBaker, C. A. 1999年, Clin. Infect. Dis. 28:352～364)。キノロン系抗菌剤に関するその他の副作用として、心臓毒性(QT間隔の延長), 血糖値低下, 光過敏症, 非ステロイド系消炎鎮痛剤との併用による痙攣が挙げられる。

[0009] 古いキノロンの多くは, 多くのグラム陽性菌においてトポイソメラーゼIVをDNAジャイレースより強く阻害し, 多くのグラム陰性菌において, DNAジャイレースをトポイソメラーゼIVより強く阻害する。いくつかの新しいキノロンは, 1菌種内のDNAジャイレースおよびトポイソメラーゼIVに対し、より近いバランスが取れた阻害活性を示す。細胞内のより感受性が高い(一次標的)酵素に点変異が生じる結果, キノロンに耐性化する。しかしDNAジャイレースおよびトポイソメラーゼIVを均等に阻害するキノロンであれば, 一次標的酵素に変異が生じても, 二次標的酵素の阻害によって, 耐性のレベルは低くかつ限定されたものとなる(Hooper, D. C. 2000年, Clin Infect Dis. 3

1:S24～S28)。DNAジャイレースとトポイソメラーゼIVのアミノ酸配列の相同性は高く、細菌のII型トポイソメラーゼを標的とする化合物は、細胞中の2種の標的の両方を阻害する可能性を有している。

[0010] ATPと競合的にGyrBに結合しDNAジャイレースを阻害する数種の既知の天然産物がある(Maxwell, A. およびLawson, D. M. 2003, Curr. Topics in Med. Chem. 3:283～303)。クマリン系抗菌剤は、ストレプトマイセス属から単離された天然産物であり、その例としては、ノボビオシン(novobiocin)、クロロビオシン(clorobiocin)およびクメルマイシン(coumermycin)A1が挙げられる。これらの化合物はDNAジャイレースの有力な阻害剤であるが、真核生物における毒性と、グラム陰性菌体内への透過性が低いことから、臨床での有用性は低い(Maxwell, A. 1997年, Trends Microbiol. 5:102～109)。GyrBを標的とするその他の天然産物として、Streptomyces filipensisから単離されたシクロチアリジン(cyclothialidine)(Watanabe, J. 等, 1994年, J. Antibiot. 47:32～36)およびNocardia属から単離されたシノジン(cinodine)(Martin, J. H. 等, 1978年, J. Antibiot. 31:398～404)が挙げられる。シクロチアリジンは、限られた細菌に対してしか活性を示さない不十分な抗菌剤である(Nakada, N. 等, 1993年, Antimicrob. Agents Chemother. 37:2656～2661)。シノジンは真核生物における毒性が強く、臨床使用は不可能である(Ellestad, G. A. 2006年, Journal of Medicinal Chemistry. 49:6627～6634)。これらの既知天然産物の欠点を克服する、新しく有効なGyrB阻害剤を手に入れることが望まれる。このような阻害剤は、既存抗菌薬を悩ます蔓延した耐性菌にも有効な、興味を引く抗菌薬候補である。

[0011] 新規作用機序を有する抗生物質の創製にあたり、DNAジャイレースのGyrBサブユニットを標的とする合成阻害剤が当業界既知である。特許出願番号WO2005／026149、WO2006／087543、WO2006／087544、WO2006／087548、WO2006／092599、WO2006／092608では、抗菌活性を有するピロール誘導体が説明されている。特許出願番号WO2007／071965では、二環式ヘテロ芳香族化合物が説明されている。これらの化合物は、活性が不十分であり、細胞毒性を有しており、水への溶解度が小さく、求電子的反応性代謝物を生成するという課題があった

。

特許文献1:WO2005／026149

特許文献2:WO2006／087543

特許文献3:WO2006／087544

特許文献4:WO2006／087548

特許文献5:WO2006／092599

特許文献6:WO2006／092608

特許文献7:WO2007／071965

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0012] 発明者らは、新規作用機序を有する抗生物質を創製するために、細胞毒性の弱い、水への溶解度が大きい物性と、DNAジャイレースのGyrBサブユニットおよびトポイソメラーゼIVのParEサブユニットの両方を阻害する作用を有し、十分な抗菌活性を有する化合物を探索した結果、本発明の一般式(1)で示される化合物、その薬理学上許容される塩、及び、そのプロドラッグが望ましい性質を有することを見出し、本発明を完成させた。

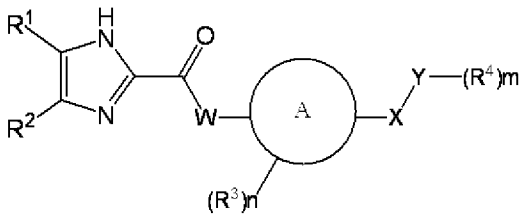
本発明は、式(1)で示される化合物、その薬理学上許容される塩、及び、そのプロドラッグを有効成分として含有する医薬組成物(特に、感染症疾患の予防または治療のための組成物)、医薬組成物(特に、感染症疾患の予防または治療のための組成物)を製造するための一般式(1)で示される化合物、その薬理学上許容される塩、及び、そのプロドラッグの使用、一般式(1)で示される化合物、その薬理学上許容される塩、及び、そのプロドラッグの薬理学的な有効量を温血動物(特に、ヒト)に投与する疾病(特に、感染症疾患)の予防または治療方法を提供する。

課題を解決するための手段

[0013] すなわち、本発明は、

(1)式(1):

[0014] [化1]



(1)

[0015] {式中、

R^1およびR^2は、それぞれ独立に、

水素原子、ニトロ基、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、(C_1～C_4)アルキル基、(C_1～C_4)アルコキシ基、(C_2～C_4)アルケニル基、(C_2～C_4)アルキニル基、－CO(C_1～C_4)アルキル基、－S(O)$_a$(C_1～C_4)アルキル基(ここで、aは、0、1又は2である)および、(C_3～C_6)シクロアルキル基から選択され、R^1およびR^2は、それぞれ独立に、1個以上のハロゲン原子、シクロプロピル基、シクロブチル基、(C_1～C_4)アルコキシ基で各々の炭素において置換されていてもよい。

Wは、単結合、－O－、－NR^5－、－NR^5CH_2－又は－C(R^6)(R^7)－を示す。

A環は、炭化水素環基又は複素環基を示す。

Xは、単結合、－O－、－NR^8－、－C(R^9)(R^{10})－、－C(O)－、－S(O)$_p$－(ここで、pは、整数の0、1又は2である)、－C(O)NR^{11}－、－NR^{12}C(O)－、－S(O)$_2$NR^{13}－又はNR^{14}S(O)$_2$－を示す。

Yは、単結合、炭化水素環基又は複素環基を示す。

R^3およびR^4は、独立して以下の置換基から選択され、すなわち該置換基は、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、オキソ基、ヒドロキシ基、トリフルオロメトキシ基、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、メルカプト基、スルファモイル基、スルホ基、ホルミル基、ウレイド基、ヒドロキシイミノメチル基、(C_1～C_4)アルコキシイミノメチル基、N－ヒドロキシホルムアミド基、(C_1～C_4)アルキルヒドラジノ基、ヒドラジノカルボニル基、N－ヒドロキシエタンイミドイル基、(C_1～C_4)アルキル基、(C_2～C_4)アルケニル基、(C_2～C_4)アルキニル基、(C_1～C_4)アルコキシ基、－CO(C_1～C_4)アルキル、－OC(O)(C_1～C_4)アルキル、－NH(C_1～C_4)アルキル、－N[ジ(C_1～C_4)アルキル]、－NHC(O)(C_1～C_4)アルキル、－C(O)NH(C_1～C_4)アルキル、－C(O)N[ジ(C_1～C_4)アルキル]、－C(O)NH(C_1～C_4)アルコキシ、－NHC(O)NH(

C_1～C_4)アルキル、－NHC(O)N[ジ(C_1～C_4)アルキル]、－C(O)N[(C_1～C_4)アルキル][(C_1～C_4)アルコキシ]、－S(O)$_a$(C_1～C_4)アルキル(ここで、aは、0、1又は2である)、－C(O)(C_1～C_4)アルコキシ、－OC(O)(C_1～C_4)アルコキシ、－NHC(O)(C_1～C_4)アルコキシ、－S(O)$_2$NH(C_1～C_4)アルキル、－S(O)$_2$N[ジ(C_1～C_4)アルキル]、－NHSO$_2$(C_1～C_4)アルキル、－C(O)NHSO$_2$(C_1～C_4)アルキル、－C(O)NHNH(C_1～C_4)アルキル、－C(O)NHN[ジ(C_1～C_4)アルキル]、＝CH(C_1～C_4)アルキル、＝C[ジ(C_1～C_4)アルキル]、＝N(C_1～C_4)アルコキシ、＝NN[ジ(C_1～C_4)アルキル]、－R^{15}－炭化水素環、－R^{16}－複素環であり、R^3およびR^4は、各々に独立して1個以上のR^{17}で置換されていてもよい。

R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}およびR^{14}は、独立して、水素原子、又は(C_1～C_4)アルキル基を示し、ここで(C_1～C_4)アルキル基は、R^{17}で置換されていてもよい。

[0016] nは整数の0、1、2、3、又は4であり、ここで複数のR^3は、同じ、又は異なる。

mは整数の0、1、2、3、又は4であり、ここで複数のR^4は、同じ、又は異なる。

R^{17}は、アジド基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、オキソ基、ヒドロキシ基、トリフルオロメトキシ基、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、メルカプト基、スルファモイル基、(C_1～C_4)アルキル基、(C_2～C_4)アルケニル基、(C_2～C_4)アルキニル基、(C_1～C_4)アルコキシ基、－CO(C_1～C_4)アルキル基、－OC(O)(C_1～C_4)アルキル基、－OC(O)(C_1～C_4)アルコキシ、－NH(C_1～C_4)アルキル基、－N[ジ(C_1～C_4)アルキル]基、－NHC(O)(C_1～C_4)アルキル基、－C(O)NH(C_1～C_4)アルキル、－C(O)N[ジ(C_1～C_4)アルキル]、－C(O)NH(C_1～C_4)アルコキシ、－NHC(O)NH(C_1～C_4)アルキル、－NHC(O)N[ジ(C_1～C_4)アルキル]、－C(O)N[(C_1～C_4)アルキル][(C_1～C_4)アルコキシ]、－S(O)$_a$(C_1～C_4)アルキル(ここで、aは、0、1又は2である)、－C(O)(C_1～C_4)アルコキシ、－S(O)$_2$NH(C_1～C_4)アルキル、－S(O)$_2$N[ジ(C_1～C_4)アルキル]、－NHS(O)$_2$(C_1～C_4)アルキル、－NHC(O)(C_1～C_4)アルコキシ、＝CH(C_1～C_4)アルキル、＝C[ジ(C_1～C_4)アルキル]、＝N(C_1～C_4)アルコキシ、＝NN[ジ(C_1～C_4)アルキル]、－R^{18}－炭化水素環、－R^{19}－複素環から選択され、R^{17}は、各々に独立して1個以上のR^{20}で置換されていてもよい

。

[0017] R^{15}、R^{16}、R^{18}およびR^{19}は、独立して、単結合、2重結合、－C(R^{21})(R^{22})－、－O－、－N(R^{23})－、－C(O)－、－N(R^{24})C(O)－、－C(O)N(R^{25})－、－S(O)$_p$－(ここで、pは、整数の0、1又は2である)、－S(O)$_2$N(R^{26})－、－N(R^{27})S(O)$_2$－、－O(CO)O－、－C(R^{28})＝又は－N＝から選択され、R^{21}、R^{22}、R^{23}、R^{24}、R^{25}、R^{26}、R^{27}およびR^{28}は、独立して、水素原子、あるいは(C_1～C_4)アルキル基から選択される。

[0018] R^{20}は、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、オキソ基、ヒドロキシ基、トリフルオロメトキシ基、トリフルオロメチル基、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、メルカプト基、スルファモイル基、メチル基、エチル基、ビニル基、メトキシ基、エトキシ基、アセチル基、アセトキシ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、－N(メチル)(エチル)、－NHC(O)メチル、－C(O)NHメチル、－C(O)NHエチル、－C(O)N[ジ(メチル)]、－C(O)N[ジ(エチル)]、－C(O)N[(メチル)(エチル)]、メチルチオ基、エチルチオ基、－S(O)メチル、－S(O)エチル、－S(O)$_2$メチル、－S(O)$_2$エチル、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、－S(O)$_2$NHメチル、－S(O)$_2$NHエチル、－S(O)$_2$N[ジ(メチル)]、－S(O)$_2$N[ジ(エチル)]、－S(O)$_2$N[(メチル)(エチル)]から選択される。}

で表される化合物、その薬理上許容される塩、又はそれらの水和物。

[0019] (2)Wが単結合である、上記(1)に記載の化合物、その薬理上許容される塩、又はそれらの水和物。

[0020] (3)Wが－NR^5－である、上記(1)に記載の化合物、その薬理上許容される塩、又はそれらの水和物。

[0021] (4)A環が、炭化水素環である、上記(1)～(3)のいずれか一項に記載の化合物、その薬理上許容される塩、又はそれらの水和物。

[0022] (5)A環が、複素環である、上記(1)～(3)のいずれか一項に記載の化合物、その薬理上許容される塩、又はそれらの水和物。

[0023] (6)炭化水素環が、インダン環、ベンゼン環、シクロヘキサン環、又はシクロヘキセン環である、上記(1)～(3)のいずれか一項に記載の化合物、その薬理上許容され

る塩、又はそれらの水和物。

[0024] (7)複素環が、アゼチジン環、ピロリジン環、ピペリジン環、アゼパン環、チアゾール環、オキサゾール環、イミダゾール環、ピラゾール環、ピリジン環、ピリミジン環、キノリン環、イソキノリン環、キナゾリン環、ベンゾオキサゾール環、オキゾロピリジン環、オキサゾロピリミジン環、ベンゾイミダゾール環、イミダゾロピリジン環、イミダゾロピリミジン環、ピラゾロピリジン環、ピラゾロピリミジン環、チエノピリジン環、チエノピリミジン環、ベンゾチオフェン環、チアゾロピリジン環、チアゾロピリミジン環、又はベンゾチアゾール環である、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物、その薬理上許容される塩、又はそれらの水和物。

[0025] (8)A環が、インダン環、ベンゼン環、シクロヘキサン環又はシクロヘキセン環である、上記(1)～(3)のいずれか一項に記載の化合物、その薬理上許容される塩、又はそれらの水和物。

[0026] (9)A環が、アゼチジン環、ピロリジン環、ピペリジン環、である、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物、その薬理上許容される塩、又はそれらの水和物。

[0027] (10)Xが、単結合、$-CH_2-$、-C(O)-、から選択される、請求項1～9のいずれか一項に記載の化合物、その薬理上許容される塩、又はそれらの水和物。

[0028] (11)Yが、単結合、フェニル基、又は複素環基から選択される、請求項1～10のいずれか一項に記載の化合物、その薬理上許容される塩、又はそれらの水和物。

[0029] (12)Yが、単結合、フェニル基、チアゾリル基、オキサゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、キノリニル基、イソキノリニル基、キナゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、オキゾロピリジル基、オキサゾロピリミジニル基、ベンゾイミダゾリル基、イミダゾロピリジル基、イミダゾロピリミジニル基、ピラゾロピリジル基、ピラゾロピリミジニル、チアゾロピリジル基、チアゾロピリミジニル基、ベンゾチアゾリル基、ピリミジニル基又はピリジル基から選択される、請求項1～10のいずれか一項に記載の化合物、その薬理上許容される塩、又はそれらの水和物。

[0030] (13) 以下から選択される、式(1)で示される化合物、または、それらの製薬上許容できる塩:

cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－メチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボ

ニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－1，3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸、

cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－1，3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸、

cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－エチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸、

cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－ビニル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸、

cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－メチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－エチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸、

cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－1，3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸、

cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－(メチルカルバモイル)－1，3－チアゾール－5－カルボン酸、

cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－[(メトキシエチル)カルバモイル」－1，3－チアゾール－5－カルボン酸、

cis(±)2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(2，2－ジフルオロエトキシ)ピペリジン－1－イル)－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸、

cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－プロポキシピペリジン－1－イル)－1，3－ベンゾチアゾール－

7－カルボン酸、

cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－アセチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸、

2－[(3S，4R)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル]－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸、

cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－4－アセチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸、

cis(±)2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(2、2－ジフルオロプロポキシ)ピペリジン－1－イル)－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸、

cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－4－[(メトキシエチル)カルバモイル」－1，3－チアゾール－5－カルボン酸、

cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－(ジメチルカルバモイル)－1，3－チアゾール－5－カルボン酸、

cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－プロポキシピペリジン－1－イル)－4－[(メトキシエチル)カルバモイル」－1，3－チアゾール－5－カルボン酸、

cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－プロポキシピペリジン－1－イル)－4－(メチルカルバモイル)－1，3－チアゾール－5－カルボン酸、

cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－4－(エチルカルバモイル)－1，3－チアゾール－5－カルボン酸、

cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－4－(イソプロピルカルバモイル)－1，3－チアゾール－5－カルボン酸、

cis(±)－2－[3－(ブチルアミノ)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン－1－イル]－1，3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸、

cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－4－[(2－フルオロエチル)カルバモイル]－1，3－チアゾール－5－カルボン酸、

2－((3R＊，4S＊)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－4－[(2－メトキシ－1－メチルエチル)カルバモイル]－1，3－チアゾール－5－カルボン酸、

cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－4－[(2－エトキシエチル)カルバモイル]－1，3－チアゾール－5－カルボン酸、

cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－イソプロポキシピペリジン－1－イル)－4－(2－メトキシエチルカルバモイル)－1，3－チアゾール－5－カルボン酸、

cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－[(シクロプロピルメチル)アミノ]ピペリジン－1－イル)－1，3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸、

cis(±)－2－[4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(ペンチルアミノ)ピペリジン－1－イル]－1，3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸、

cis(±)－2－[4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(シクロペンチルアミノ)ピペリジン－1－イル]－1，3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸、

cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カル

ボニル]アミノ}－3－[(3－メチルブチル)アミノ]ピペリジン－1－イル)－1，3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸、

cis(±)－2－[4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(シクロブチルアミノ)ピペリジン－1－イル]－1，3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸、および

2－{(3S，4R)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－[(1－エチルプロピル)アミノ]ピペリジン－1－イル}－1，3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸。

[0031] (14)ヒトまたは動物の身体を治療的に処理する方法で使用するための、上記(1)～(13)のいずれか一項に記載の化合物、その薬理上許容される塩、又はそれらの水和物。

[0032] (13)上記(1)～(13)のいずれか一項に記載の化合物、その薬理上許容される塩、又はそれらの水和物からなる医薬。

[0033] (14)上記(1)～(13)のいずれか一項に記載の化合物、その薬理上許容される塩、又はそれらの水和物の医薬製造のための使用。

[0034] (15)上記(1)～(13)のいずれか一項に記載の化合物、その薬理上許容される塩、又はそれらの水和物を含有することを特徴とする細菌のDNAジャイレース阻害薬。

[0035] (16)上記(1)～(13)のいずれか一項に記載の化合物、その薬理上許容される塩、又はそれらの水和物を含有することを特徴とする抗菌薬。

[0036] (17)上記(1)～(13)のいずれか一項に記載の化合物、その薬理上許容される塩、又はそれらの水和物を含有することを特徴とする感染症治療薬。

[0037] (18)抗菌作用を生じさせる治療が必要な温血動物(例えばヒト)に、上記(1)～(13)のいずれか一項に記載の化合物、その薬理上許容される塩、又はそれらの水和物の有効量を投与することを含む、上記動物において抗菌作用を生じさせる方法。

[0038] (19)細菌のDNAジャイレースを阻害するような治療が必要な温血動物(例えばヒト)に、上記(1)～(13)のいずれか一項に記載の化合物、その薬理上許容される塩、又はそれらの水和物の有効量を投与することを含む、上記動物における細菌のDNAジャイレースの阻害方法。

[0039] (20)細菌感染の治療が必要な温血動物(例えばヒト)に、上記(1)～(13)のいずれか一項に記載の化合物、その薬理上許容される塩、又はそれらの水和物の有効量を投与することを含む、上記動物における細菌感染の治療方法。

[0040] (21)医薬品として使用するための、上記(1)～(13)のいずれか一項に化合物、その薬理上許容される塩、又はそれらの水和物。

[0041] (22)温血動物(例えばヒト)において抗菌作用を生じさせるのに使用する医薬品の製造における、上記(1)～(13)のいずれか一項に記載の化合物、その薬理上許容される塩、又はそれらの水和物の使用。

[0042] (23)温血動物(例えばヒト)における細菌のDNAジャイレースの阻害に使用する医薬品の製造における、上記(1)～(13)のいずれか一項に記載の化合物、その薬理上許容される塩、又はそれらの水和物の使用。

[0043] (24)温血動物(例えばヒト)における細菌感染の治療に使用する医薬品の製造における、上記(1)～(13)のいずれか一項に記載の化合物、その薬理上許容される塩、又はそれらの水和物の使用。

[0044] (25)温血動物(例えばヒト)において抗菌作用を生じさせるのに使用するための、上記(1)～(13)のいずれか一項に記載の化合物、その薬理上許容される塩、又はそれらの水和物。

[0045] (26)温血動物(例えばヒト)における細菌のDNAジャイレースの阻害に使用するための、上記(1)～(13)のいずれか一項に記載の化合物、その薬理上許容される塩、又はそれらの水和物。

[0046] (27)温血動物(例えばヒト)における細菌感染の治療に使用するための、上記(1)～(13)のいずれか一項に記載の化合物、その薬理上許容される塩、又はそれらの水和物。

[0047] (28)上記(1)～(13)のいずれか一項に記載の化合物、その薬理上許容される塩、又はそれらの水和物、および、製薬上許容できる希釈剤またはキャリアーを含む、医薬組成物。

[0048] (29)上記(1)～(13)のいずれか一項に記載の化合物、その薬理上許容される塩、又はそれらの水和物と製薬上許容できる賦形剤またはキャリアーとを共に含む、温

血動物（例えばヒト）において抗菌作用を生じさせるのに使用するための医薬組成物。

[0049] （30）上記（1）～（13）のいずれか一項に記載の化合物、その薬理上許容される塩、又はそれらの水和物と製薬上許容できる賦形剤またはキャリアーとを共に含む、温血動物（例えばヒト）における細菌のDNAジャイレースの阻害に使用するための医薬組成物。

[0050] （31）上記（1）～（13）のいずれか一項に記載の化合物、その薬理上許容される塩、又はそれらの水和物と製薬上許容できる賦形剤またはキャリアーとを共に含む、温血動物（例えばヒト）における細菌感染の治療に使用するための医薬組成物。

発明の効果

[0051] 本発明の一般式（1）を有するイミダゾールカルボニル化合物は、細菌のDNAジャイレースのGyrBサブユニットおよびトポイソメラーゼIVのParEサブユニットの両方を阻害する作用を有し、十分な抗菌活性に優れ、細胞毒性の弱い、水への溶解度が大きい物性を有する医薬、特に、感染症疾患の予防薬及び／又は治療薬として有用である。

発明を実施するための最良の形態

[0052] 本明細書において、用語「アルキル」は、直鎖および分岐鎖アルキル基の両方を含むが、個別のアルキル基、例えばプロピルのように言う場合は、直鎖型のみを特定している。

[0053] 同様の慣例を他の一般名称にも適用する。特に指定がない限り、用語「アルキル」は、有利には、1～6個の炭素原子、好ましくは1～4個の炭素原子を有する鎖を意味する。本明細書において、用語「アルケニル」、「アルキニル」、および、「シクロアルケニル」は、全ての位置異性体および幾何異性体を含む。

[0054] 本明細書において、用語「アルコキシ」は、酸素原子に連結された上記で定義されたようなアルキル基を意味する。

任意の置換基が、0、1、2または3種の基から選択される場合、当然ながら、この定義は、指定された基のいずれか一種から選択される全ての置換基、または、指定された基の2種またはそれ以上から選択される置換基を含むことする。類似の慣例を、0、1

または2種の基から選択された置換基;1、2または3種の置換基;および、1または2種の基に適用する。

[0055] 炭化水素環基とは、炭化水素環に一価又は二価の結合子を持つものを示す。用語「炭化水素環」とは、飽和の、部分的に飽和の、または、不飽和の、3～12個の炭素原子を含む単環式または二環式の炭素環であり、ここで、－CH_2－基は、場合により、－C(O)－で置換されていてもよい。好ましくは、炭化水素環は、5または6個の原子を含む単環式の炭素環、または、9または10個の原子を含む二環式の炭素環であり、好ましい具体例として、シクロプロパン環、シクロブタン環、シクロペンタン環、オキソシクロペンタン環、シクロペンテン環、シクロヘキサン環、シクロヘキセン環、ベンゼン環、インダン環、オキソインダン環、インデン環、テトラリン環、およびナフタレン環が挙げられる。

[0056] 複素環基とは、複素環に一価又は二価の結合子を持つものを示す。用語「複素環」とは、3～12個の原子(そのうち1、2、3または4個の環原子は、窒素、硫黄または酸素から選択され、それらは、特に他の規定がない限り、連結した炭素、窒素、硫黄または酸素であってもよい)を含む、飽和の、または、不飽和の、場合により置換された単環又は二環であり、ここで、－CH_2－基は、場合により、－C(O)－で置換されていてもよく、環の硫黄原子は、場合により、酸化されて、S－オキシドを形成してもよく、環の窒素原子は、場合により、酸化されて、N－オキシドを形成してもよい。複素環の具体例は、アゼチジン環、モルホリン環、ピペリジン環、ピリジン環、ピリジル－N－オキシド環、ピラン環、ピロール環、イミダゾリン環、チアゾール環、チオフェン環、ジオキソラン環、チアジアゾール環、ピペラジン環、イソチアゾール環、チアゾリジン環、トリアゾール環、テトラゾール環、アゼパン環、ピロリジン環、オキサゾリジン環、イソキサゾロン環、チオモルホリン環、ピロール環、ホモピペラジン環、3，5－ジオキサピペリジン環、ピラゾロン環、テトラヒドロピラン環、テトラヒドロチオピラン環、1－オキソテトラヒドロチオピラン環、1，1－ジオキソテトラヒドロチオピラン環、ピリミジン環、ピラジン環、ピリダジン環、ピラゾール環、ピラゾリン環、イソキサゾール環、4－オキソピロリジン環、2－オキソピロリジン環、4－オキソチアゾリジン環、フラン環、チオフェン環、オキサゾール環、オキサジアゾール環、キノリン環基、およびベンゾチアゾール環である

。

[0057] 好ましくは、複素環基は、アゼチジン環基、モルホリン環基、ピロリジン環基、ピペリジン環基、ピリジン環基、ピラン環基、ピロール環基、イミダゾール環基、チアゾール環基、チオフェン環基、チアジアゾール環基、ピペラジン環基、イソチアゾリジン環基、1，2，4－トリアゾール環基、テトラゾール環基、アゼパン環基、ピロリジン環基、チオモルホリン環基、ピロリン環基、ホモピペラジン環基、3，5－ジオキソピペリジン環基、ピリミジン環基、ピラジン環基、ピリダジン環基、ピラゾール環基、ピラゾリン環基、イソキサゾール環基、4－オキソピロリジン環基、2－オキソピロリジン環基、4－オキソチアゾリジン環基、フラン環基、チオフェン環基、オキサゾール環基、1，3，4－オキサジアゾール環基、1，2，4－オキサジアゾール環基、キノリン環基、およびベンゾチアゾール環基である。

[0058] より好ましくは、複素環基は、アゼチジン環基、ピペリジン環基、ピリミジン環基、ピリジン環基、オキサゾール環基、チアゾール環基、キノリン環基およびベンゾチアゾール環基である。

[0059] ハロゲン原子は、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、およびヨウ素原子である。

[0060] （C_1－C_4）アルキルは、例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、1－メチルエチル、1，1－ジメチルエチル、1－メチルプロピル、および2－メチルプロピルである。

（C_1－C_4）アルコキシは、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、1－メチルエトキシ、ブトキシ、2－メチルプロポキシ、1，1－ジメチルエチルエトキシ、および1－メチルプロポキシである。

（C_2－C_4）アルケニルの例としては、ビニル、プロペニル、アリル、ブタ－2－エニル、およびブタ－3－エニルが挙げられる。

（C_2－C_4）アルキニルの例としては、エチニル、プロパ－2－イニル、ブタ－2－イニル、およびブタ－3－イニルが挙げられる

（C_3－C_6）シクロアルキルの例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、および、シクロヘキシルが挙げられる。

[0061] 以下に、R^1～R^4、W、A環、X，Y、mおよびnの具体例を挙げる。

[0062] R^1およびR^2の具体例としては、それぞれ独立に、水素原子、ニトロ基、ヒドロキシ基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、シアノ基、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、1－メチルエチル基、1，1－ジメチルエチル基、1－メチルプロピル基、トリフルオロメチル基、2－メチルプロピル基、メトキシ基、メトキシメチル基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基、ビニル基、プロペニル基、アリル基、ブタ－2－エニル基、ブタ－3－エニル基、エチニル基、プロパ－2－イニル基、ブタ－2－イニル基、ブタ－3－イニル基、アセチル基、－COエチル、－COプロピル、－COブチル、－CO－1－メチルエチル、－CO－1，1－ジメチルエチル、－CO－1－メチルプロピル、－CO－2－メチルプロピル、－Sメチル、－Sエチル、－Sプロピル、－Sブチル、－S－1－メチルエチル、－S－1，1－ジメチルエチル、－S－1－メチルプロピル、－S－2－メチルプロピル、－S(O)メチル、－S(O)エチル、－S(O)プロピル、－S(O)ブチル、－S(O)1－メチルエチル、－S(O)－1，1－ジメチルエチル、－S(O)－1－メチルプロピル、－S(O)－2－メチルプロピル、$-S(O)_2$メチル、$-S(O)_2$エチル、$-S(O)_2$プロピル、$-S(O)_2$ブチル、$-S(O)_2$－1－メチルエチル、$-S(O)_2$－1，1－ジメチルエチル、$-S(O)_2$－1－メチルプロピル、$-S(O)_2$－2－メチルプロピル、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、およびシクロヘキシル基が挙げられる。好ましくは、R^1およびR^2は、それぞれ独立に、水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、1－メチルエチル基、メトキシメチル基、トリフルオロメチル基、－Sメチル、塩素原子、臭素原子、およびヨウ素原子であり、より好ましくは、メチル基、エチル基、塩素原子、臭素原子である。

[0063] R^3およびR^4の具体例としては、それぞれ独立して、水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、ニトロ基、シアノ基、オキソ基、ヒドロキシ基、アセチル基、フルオロメチル基、トリフルオロメチル基、ヒドロキシメチル基、トリフルオロメトキシ基、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、メルカプト基、スルファモイル基、スルホ基、ホルミル基、ウレイド基、ヒドロキシイミノメチル基、メトキシイミノメチル基、エトキシイミノメチル基、プロポキシイミノメチル基、ブトキシイミノメチル基、N－ヒドロキシホルムアミド基、メチルヒドラジノ基、エチルヒドラジノ基、プロピルヒドラジノ基、ブチルヒドラジノ基、1－メチルエチルヒドラジノ基、1，1－ジメチルエチルヒドラジノ基、1－メチル

プロピルヒドラジノ基、2－メチルプロピルヒドラジノ基、ヒドラジノカルボニル基、N－ヒドロキシエタンイミドイル基、メチル基、シクロプロピルメチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、1－メチルエチル基、1，1－ジメチルエチル基、1－メチルプロピル基、2－メチルプロピル基、1－エチルプロピル基、3－メチルブチル基、ビニル基、プロペニル基、アリル基、ブタ－2－エニル基、ブタ－3－エニル基、エチニル基、プロパ－2－イニル基、ブタ－2－イニル基、ブタ－3－イニル基、メトキシ基、エトキシ基、1－メチルエトキシ基、1，1－ジメチルエトキシ基、2－ジフルオロエトキシ基、2－フルオロエトキシ基、プロポキシ基、1－エチルプロポキシ基、3－フルオロプロポキシ基、2－ジフルオロプロポキシ基、ブトキシ基、2－メチルプロポキシ基、3－メチルブトキシ基、ベンジルオキシ基、カルボキシメチル基，2－カルボキシエチル基、5－カルボキシ－4－メチル－1，3－チアゾリル基、1－カルボキシ－シクロプロピル基、－CO－Et、－CO－プロピル、－CO－ブチル、－CO－1－メチルエチル、－CO－1，1－ジメチルエチル、－CO－1－メチルプロピル、－CO－2－メチルプロピル、－CO－Ph、－OC(O)メチル、－OC(O)エチル、－OC(O)プロピル、－OC(O)ブチル、－OC(O)－1－メチルエチル、－OC(O)－1，1－ジメチルエチル、－OC(O)－1－メチルプロピル、－OC(O)－2－メチルプロピル、－NHMe、－NHEt、－NH－プロピル、－NH－シクロプロピル、－NH－シクロプロピルメチル、－NH－ブチル、－NHCH(Me)$_2$、－NH－1，1－ジメチルエチル、－NH－1－メチルプロピル、－NH－2－メチルプロピル、－NHCH(Et)$_2$、－NH－3－メチルブチル、－NH－ペンチル、－NH－ヘキシル、－NH－ベンジル、－NH－シクロブチル、－NH－シクロペンチル、－NMe$_2$、—N[メチル][エチル]、－N[エチル]$_2$、—N[メチル][プロピル]、－N[プロピル]$_2$、－N[ブチル]$_2$、—N[メチル][1－メチルエチル]、－N[1－メチルエチル]$_2$、－N[1，1－ジメチルエチル]$_2$、－N[1－メチルプロピル]$_2$、－N[2－メチルプロピル]$_2$、－NHAc、－NHC(O)エチル、－NHC(O)プロピル、－NHC(O)ブチル、－NHC(O)－1－メチルエチル、－NHC(O)－1，1－ジメチルエチル、－NHC(O)－1－メチルプロピル、－NHC(O)－2－メチルプロピル、－C(O)NHMe、－C(O)NHEt、－C(O)NHプロピル、－C(O)NHブチル、－C(O)NHCH(Me)$_2$、－C(O)NH－1，1－ジメチルエチル、

－C(O)NH－1－メチルプロピル、－C(O)NH－2－メチルプロピル、－C(O)NH－Ph、－C(O)NHシクロプロピル、ピペリジン－4－イルカルバモイル基、－C(O)NHCH$_2$COOH, －C(O)NH(CH$_2$)$_2$F, －C(O)NH(CH$_2$)$_2$NMe$_2$, －C(O)NH(CH$_2$)$_2$NEt$_2$, －C(O)NH(CH$_2$)$_2$NHAc, －C(O)NH(CH$_2$)$_2$OMe、－C(O)NH(CH$_2$)$_2$OEt、－C(O)NH(CH$_2$)$_2$CN、－C(O)NHCH(Me)CH$_2$OH、－C(O)NHCH(Me)CH$_2$OMe、－C(O)NHCH$_2$CHF$_2$、－C(O)NH－2－メチルプロピル、－C(O)NMe$_2$、—C(O)N[メチル][エチル]、－C(O)N[エチル]$_2$、—C(O)N[メチル][プロピル]、—C(O)N[メチル][1－メチルエチル]、－C(O)N[プロピル]$_2$、－C(O)N[ブチル]$_2$、－C(O)N[1－メチルエチル]$_2$、－C(O)N[1, 1－ジメチルエチル]$_2$、－C(O)N[1－メチルプロピル]$_2$、－C(O)N[2－メチルプロピル]$_2$、4－メチルピペラジン－1－イルカルボニル基、－C(O)NH－OMe、－C(O)NHエトキシ、－C(O)NHプロポキシ、－C(O)NHブトキシ、－NHC(O)NHメチル、－NHC(O)NHエチル、－NHC(O)NHプロピル、－NHC(O)NHブチル、－NHC(O)NH－1－メチルエチル、－NHC(O)NH－1, 1－ジメチルエチル、－NHC(O)NH－1－メチルプロピル、－NHC(O)NH－2－メチルプロピル、－NHC(O)N[メチル]$_2$、－NHC(O)N[エチル]$_2$、－NHC(O)N[プロピル]$_2$、－NHC(O)N[ブチル]$_2$、－NHC(O)N[1－メチルエチル]$_2$、－NHC(O)N[1, 1－ジメチルエチル]$_2$、－NHC(O)N[1－メチルプロピル]$_2$、－NHC(O)N[2－メチルプロピル]$_2$、－C(O)N[メチル][メトキシ]、－C(O)N[エチル][メトキシ]、－C(O)N[プロピル][メトキシ]、－C(O)N[ブチル][メトキシ]、－C(O)N[1－メチルエチル][メトキシ]、－C(O)N[1, 1－ジメチルエチル][メトキシ]、－C(O)N[1－メチルプロピル][メトキシ]、－C(O)N[2－メチルプロピル][メトキシ]、－C(O)N[メチル][エトキシ]、－C(O)N[エチル][エトキシ]、－C(O)N[プロピル][エトキシ]、－C(O)N[ブチル][エトキシ]、－C(O)N[1－メチルエチル][エトキシ]、－C(O)N[1, 1－ジメチルエチル][エトキシ]、－C(O)N[1－メチルプロピル][エトキシ]、－C(O)N[2－メチルプロピル][エトキシ]、－C(O)N[メチル][プロポキシ]、－C(O)N[エチル][プロポキシ]、－C(O)N[プロピル][プロポキシ]、－C(O)N[ブチル][プロポキシ]、－C(O)N[1－メチルエチル][プロポキシ]、－C(O)N[1, 1－ジメチルエチル][プロ

ポキシ]、－C(O)N[1－メチルプロピル][プロポキシ]、－C(O)N[2－メチルプロピル][プロポキシ]、－C(O)N[メチル][ブトキシ]、－C(O)N[エチル][ブトキシ]、－C(O)N[プロピル][ブトキシ]、－C(O)N[ブチル][ブトキシ]、－C(O)N[1－メチルエチル][ブトキシ]、－C(O)N[1, 1－ジメチルエチル][ブトキシ]、－C(O)N[1－メチルプロピル][ブトキシ]、－C(O)N[2－メチルプロピル][ブトキシ]、－Sメチル、－Sエチル、－Sプロピル、－Sブチル、－S－1－メチルエチル、－S－1, 1－ジメチルエチル、－S－1－メチルプロピル、－S－2－メチルプロピル、－S(O)メチル、－S(O)エチル、－S(O)プロピル、－S(O)ブチル、－S(O)－1－メチルエチル、－S(O)－1, 1－ジメチルエチル、－S(O)－1－メチルプロピル、－S(O)－2－メチルプロピル、$-S(O)_2$メチル、$-S(O)_2$エチル、$-S(O)_2$プロピル、$-S(O)_2$ブチル、$-S(O)_2$－1－メチルエチル、$-S(O)_2$－1, 1－ジメチルエチル、$-S(O)_2$－1－メチルプロピル、$-S(O)_2$－2－メチルプロピル、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、－C(O)プロポキシ、－C(O)ブトキシ、－C(O)(1, 1－ジメチルエトキシ)、－OC(O)メトキシ、－OC(O)エトキシ、－OC(O)プロポキシ、－OC(O)ブトキシ、－NHC(O)メトキシ、－NHC(O)エトキシ、－NHC(O)プロポキシ、－NHC(O)ブトキシ、－NHC(O)ベンジルオキシ、$-S(O)_2$NHメチル、$-S(O)_2$NHエチル、$-S(O)_2$NHプロピル、$-S(O)_2$NHブチル、$-S(O)_2$NH－1－メチルエチル、$-S(O)_2$NH－1, 1－ジメチルエチル、$-S(O)_2$NH－1－メチルプロピル、$-S(O)_2$NH－2－メチルプロピル、$-S(O)_2$N[メチル]$_2$、$-S(O)_2$N[エチル]$_2$、$-S(O)_2$N[プロピル]$_2$、$-S(O)_2$N[ブチル]$_2$、$-S(O)_2$N[1－メチルエチル]$_2$、$-S(O)_2$N[1, 1－ジメチルエチル]$_2$、$-S(O)_2$N[1－メチルプロピル]$_2$、$-S(O)_2$N[2－メチルプロピル]$_2$、$-NHSO_2$メチル、$-NHSO_2$エチル、$-NHSO_2$プロピル、$-NHSO_2$ブチル、$-NHSO_2$－1－メチルエチル、$-NHSO_2$－1, 1－ジメチルエチル、$-NHSO_2$－1－メチルプロピル、$-NHSO_2$－2－メチルプロピル、－C(O)$NHSO_2$メチル、－C(O)$NHSO_2$エチル、－C(O)$NHSO_2$プロピル、－C(O)$NHSO_2$ブチル、－C(O)$NHSO_2$－1－メチルエチル、－C(O)$NHSO_2$－1, 1－ジメチルエチル、－C(O)$NHSO_2$－1－メチルプロピル、－C(O)$NHSO_2$－2－メチルプロピル、－C(O)NHNHメチル、－C(O)NHNHエチル、－C(O)NHNHプロピル

、－C(O)NHNHブチル、－C(O)NHNH－1－メチルエチル、－C(O)NHNH－1，1－ジメチルエチル、－C(O)NHNH－1－メチルプロピル、－C(O)NHNH－2－メチルプロピル、－C(O)NHN[メチル]$_2$、－C(O)NHN[エチル]$_2$、－C(O)NHN[プロピル]$_2$、－C(O)NHN[ブチル]$_2$、－C(O)NHN[1－メチルエチル]$_2$、－C(O)NHN[1，1－ジメチルエチル]$_2$、－C(O)NHN[1－メチルプロピル]$_2$、－C(O)NHN[2－メチルプロピル]$_2$、＝CHメチル、＝CHエチル、＝CHプロピル、＝CHブチル、＝CH－1－メチルエチル、＝CH－1，1－ジメチルエチル、＝CH－1－メチルプロピル、＝CH－2－メチルプロピル、＝C[メチル]$_2$、＝C[エチル]$_2$、＝C[プロピル]$_2$、＝C[ブチル]$_2$、＝C[1－メチルエチル]$_2$、＝C[1，1－ジメチルエチル]$_2$、＝C[1－メチルプロピル]$_2$、＝C[2－メチルプロピル]$_2$、＝N－メトキシ、＝N－エトキシ、＝N－プロポキシ、＝N－ブトキシ、＝NN[メチル]$_2$、＝NN[エチル]$_2$、＝NN[プロピル]$_2$、＝NN[ブチル]$_2$、＝NN[1－メチルエチル]$_2$、＝NN[1，1－ジメチルエチル]$_2$、＝NN[1－メチルプロピル]$_2$、＝NN[2－メチルプロピル]$_2$、テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イルアミノ基、(1E)－3－(メトキシアミノ)－3－オキソプロパ－1－エン―1―イル基、(E)－2－カルボキシエテニル基、(E)－2－(4－カルボキシフェニル)エテニル基、(E)－2－(2－フルオロ－4－カルボキシフェニル)エテニル基、(E)－2－(2－メトキシ－4－カルボキシフェニル)エテニル基、(1E)－N－メトキシエタンイミドイル基、(1Z)－N－メトキシエタンイミドイル基、(Z)－[3－(カルボキシメチル)－2，4－ジオキソ－1，3－チアゾリジン－5－イリデン]メチル基、(Z)－(2，4－ジオキソ－1，3－チアゾリジン－5－イリデン)メチル基、(1－アセトキシ)エトキシカルボニル基、(1，1－ジメチルプロピオニルオキシ)メトキシカルボニル基、1－[(2－プロポキシ)カルボニルオキシ]エトキシカルボニル基、1－(シクロヘキシルオキシカルボキシ)エトキシカルボニル基、シクロプロパン環基、シクロブタン環基、シクロペンタン環基、オキソシクロペンタン環基、シクロペンテン環基、シクロヘキサン環基、シクロヘキセン環基、ベンゼン環基、インダン環基、オキソインダン環基、インデン環基、テトラロン環基、ナフタレン環基、アゼチジン環基、モルホリン環基、ピペリジン環基、ピリジン環基、ピリジル－N－オキシド環基、ピラン環基、ピロール環基、イミダゾリン環基、チアゾール環基、チオフェン環基、ジオキソラン環基、チアジアゾール環基

、ピペラジン環基、イソチアゾール環基、チアゾリジン環基、トリアゾール環基、テトラゾール環基、アゼパン環基、ピロリジン環基、オキサゾリジン環基、イソキサゾロン環基、チオモルホリン環基、ピロール環基、ホモピペラジン環基、3，5－ジオキソピペリジン環基、ピラゾロン環基、テトラヒドロピラン環基、テトラヒドロチオピラン環基、1－オキソテトラヒドロチオピラン環基、1，1－ジオキソテトラヒドロチオピラン環基、ピリミジン環基、ピラジン環基、ピリダジン環基、ピラゾール環基、ピラゾリン環基、イソキサゾール環基、4－オキソピロリジン環基、2－オキソピロリジン環基、4－オキソチアゾリジン環基、フラン環基、チオフェン環基、オキサゾール環基、オキサジアゾール環基、キノリン環基、およびベンゾチアゾール環基である。

これらのうち、二価の結合子をもつ基は、A環又はYが、飽和又は部分飽和の炭化水素環又は複素環である場合に加えて、芳香環であっても、例えばインデン環、7H－シクロペンタ[c]ピリジン環等の場合には結合していてもよい。

[0064] 好ましくは、R^3は、水素原子、フッ素原子、塩素原子、メチル基、エチル基、メトキシ基、エトキシ基、2－ジフルオロエトキシ基、2－フルオロエトキシ基、1－メチルエトキシ基、プロポキシ基、2－メチルプロポキシ基、2－ジフルオロプロポキシ基、3－フルオロプロポキシ基、－NHEt、－NHCH(Et)$_2$、－NHCH(Me)$_2$、－NHプロピル、－NHブチル、－NH－2－メチルプロピル、－NH－3－メチルブチル、－NH－ペンチル、－NH－ヘキシル、－NMe$_2$、－NH－ベンジル、－NHC(O)ベンジルオキシ、－NH－シクロブチル、－NH－シクロペンチル、－NH－シクロプロピル、－NH－シクロプロピルペチル、ピロリジン環基、テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イルアミノ基、ベンジルオキシ基、3－メチルブトキシ基、およびブトキシ基であり、より好ましくは、R^3は、塩素原子、エチル基、メトキシ基、エトキシ基、2－フルオロエトキシ基、2－ジフルオロエトキシ基、1－メチルエトキシ基、プロポキシ基、2－メチルプロポキシ基、2－ジフルオロプロポキシ基、3－フルオロプロポキシ基、－NH－2－メチルプロピル、－NHCH(Et)$_2$、－NH－3－メチルブチル、－NHブチル、－NH－ペンチル、－NH－ヘキシル、－NH－ベンジル、－NH－シクロブチル、－NH－シクロペンチル、－NH－シクロプロピルメチルおよびブトキシ基が挙げられる。

[0065] 好ましくは、R^4は、水素原子、塩素原子、オキソ基、メチル基、フルオロメチル基、ト

リフルオロメチル基、エチル基、ビニル基、1－メチルエチル基、ブチル基、プロピル基、メトキシ基、1，1－ジメチルエトキシ基、ヒドロキシメチル基、カルボキシ基、アセチル基、1－カルボキシ－シクロプロピル基、カルボキシメチル基，2－カルボキシエチル基，5－カルボキシ－4－メチル－1，3－チアゾリル基、－CO－Et、カルバモイル基、－C(O)NHMe、－C(O)NHEt、－C(O)NHCH(Me)$_2$、－C(O)NH－Ph、－C(O)NHシクロプロピル、(1E)－N－メトキシエタンイミドイル基、(1Z)－N－メトキシエタンイミドイル基、－C(O)NH－OMe、－C(O)NMe$_2$、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、－C(O)(1，1－ジメチルエトキシ)、－C(O)－Ph、(1E)－3－(メトキシアミノ)－3－オキソプロパ－1－エン―1―イル基、－C(O)NH(CH$_2$)$_2$F，－C(O)NH(CH$_2$)$_2$NMe$_2$，－C(O)NH(CH$_2$)$_2$NHAc，－C(O)NH(CH$_2$)$_2$OMe、－C(O)NH(CH$_2$)$_2$OEt、－C(O)NHCH(Me)CH$_2$OH、－C(O)NHCH(Me)CH$_2$OMe、－C(O)NHCH$_2$COOH，－C(O)NH(CH$_2$)$_2$NEt$_2$，－C(O)NHCH$_2$CHF$_2$、－C(O)NH(CH$_2$)$_2$CN、4－メチルピペラジン－1－イルカルボニル基、メトキシイミノメチル基、ピペリジン－4－イルカルバモイル基、(E)－2－カルボキシエテニル基、(E)－2－(4－カルボキシフェニルエテニル)基、(E)－2－(2－フルオロ－4－カルボキシフェニル)エテニル基、(E)－2－(2－メトキシ－4－カルボキシフェニル)エテニル基、－NHAc、テトラゾール環基、(1E)－3－(メトキシアミノ)－3－オキソプロパ－1－エン―1―イル基、(Z)－(2，4－ジオキソ－1，3－チアゾリジン－5－イリデン)メチル基、および(Z)－[3－(カルボキシメチル)－2，4－ジオキソ－1，3－チアゾリジン－5－イリデン]メチル基である。

[0066] より好ましくは、R^4は、水素原子、オキソ基、メチル基、エチル基、ビニル基、1－メチルエチル基、プロピル基、ブチル基、アセチル基、カルバモイル基、－C(O)NHMe、－C(O)NHEt、－C(O)NHCH(Me)$_2$、－C(O)NHシクロプロピル、－C(O)NMe$_2$、－C(O)NH(CH$_2$)$_2$F，－C(O)NH(CH$_2$)$_2$OMe、－C(O)NH(CH$_2$)$_2$OEt、－C(O)NHCH(Me)CH$_2$OMe、－C(O)NHCH$_2$CHF$_2$、－C(O)NH(CH$_2$)$_2$CN、カルボキシ基、(1E)－3－(メトキシアミノ)－3－オキソプロパ－1－エン―1―イル基、および(Z)－(2，4－ジオキソ－1，3－チアゾリジン－5－イリデン)メチル基である。

[0067] R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}およびR^{11}の具体例としては、それぞれ独立して、水素原子、メチル基、エチル基、2－メトキシエチル基、プロピル基、ブチル基、1－メチルエチル基、1，1－ジメチルエチル基、1－メチルプロピル基、又は2－メチルプロピル基が挙げられる。

[0068] mおよびnの具体例としては、それぞれ独立に、整数の0、1、2、3、又は4であり、好ましくは、mは、整数の0、1、2又は4であり、nは、整数の0又は1である。
より好ましくは、mは、整数の1又は2であり、nは、整数の1である。

[0069] Wの具体例としては、単結合、－O－、－NH－、－N[メチル]－、－N[エチル]－、－N[$(CH_2)_2OMe$]－、－N[プロピル]－、－N[ブチル]－、－N[1－メチルエチル]－、－N[1，1－ジメチルエチル]－、－N[1－メチルプロピル]－、－N[2－メチルプロピル]－、－CH_2－、－C(H)(メチル)－、－C(H)(エチル)－、－C(H)(プロピル)－、－C(H)(ブチル)－、－C(H)(1－メチルエチル)－、－C(H)(1，1－ジメチルエチル)－、－C(H)(1－メチルプロピル)－、－C(H)(2－メチルプロピル)－、－C(メチル)(メチル)－、－C(メチル)(エチル)－、－C(メチル)(プロピル)－、－C(メチル)(ブチル)－、－C(メチル)(1－メチルエチル)－、－C(メチル)(1，1－ジメチルエチル)－、－C(メチル)(1－メチルプロピル)－、－C(メチル)(2－メチルプロピル)－、－C(エチル)(エチル)－、－C(エチル)(プロピル)－、－C(エチル)(ブチル)－、－C(エチル)(1－メチルエチル)－、－C(エチル)(1，1－ジメチルエチル)－、－C(エチル)(1－メチルプロピル)－、－C(エチル)(2－メチルプロピル)－、－C(プロピル)(プロピル)－、－C(プロピル)(ブチル)－、－C(プロピル)(1－メチルエチル)－、－C(プロピル)(1，1－ジメチルエチル)－、－C(プロピル)(1－メチルプロピル)－、－C(プロピル)(2－メチルプロピル)－、－C(ブチル)(ブチル)－、－C(ブチル)(1－メチルエチル)－、－C(ブチル)(1，1－ジメチルエチル)－、－C(ブチル)(1－メチルプロピル)－、－C(ブチル)(2－メチルプロピル)－、－C(1－メチルエチル)(1－メチルエチル)－、－C(1－メチルエチル)(1，1－ジメチルエチル)－、－C(1－メチルエチル)(1－メチルプロピル)－、－C(1－メチルエチル)(2－メチルプロピル)－、－C(1，1－ジメチルエチル)(1，1－ジメチルエチル)－、－C(1，1－ジメチルエチル)(1－メチルプロピル)－、－C(1，1－ジメチルエチ

ル)(2－メチルプロピル)－、－C(1－メチルプロピル)(1－メチルプロピル)－、－C(1－メチルプロピル)(2－メチルプロピル)－、および－C(2－メチルプロピル)(2－メチルプロピル)－が挙げられる。好ましくは、Wは、単結合、－NH－、－N[メチル]－、－N[$(CH_2)_2OMe$]－、－N[プロピル]－、又は、－N[ブチル]－である。より好ましくは、Wは、単結合、－NH－、－N[プロピル]－、又は、－N[ブチル]－である。

[0070] A環の具体例としては、シクロプロパン環、シクロブタン環、シクロペンタン環、オキソシクロペンタン環、シクロペンテン環、シクロヘキサン環、シクロヘキセン環、ベンゼン環、インダン環、オキソインダン環、インデン環、テトラロン環、ナフタレン環、アゼチジン環、モルホリン環、ピペリジン環、ピリジン環、1，2，3，4－テトラヒドロピリジン環、ピリジル－N－オキシド環、ピラン環、ピロール環、イミダゾリン環、チアゾール環、チオフェン環、ジオキソラン環、チアジアゾール環、ピペラジン環、イソチアゾール環、イソインドール環、チアゾリジン環、トリアゾール環、テトラゾール環、アゼパン環、ピロリジン環、オキサゾリジン環、ベンズオキサジン環、イソキサゾロン環、チオモルホリン環、ピロール環、ホモピペラジン環、3，5－ジオキソピペリジン環、ピラゾロン環、テトラヒドロピラン環、テトラヒドロチオピラン環、1－オキソテトラヒドロチオピラン環、1，1－ジオキソテトラヒドロチオピラン環、ピリミジン環、ピラジン環、ピリダジン環、ピラゾール環、ピラゾリン環、イソキサゾール環、4－オキソピロリジン環、2－オキソピロリジン環、4－オキソチアゾリジン環、4，5，6，7－テトラヒドロ－2H－インダゾール環、4，5，6，7－テトラヒドロ－1H－インダゾール環、2，6－ジアザビシクロ[3．2．0]ヘプタン環、フラン環、ベンゾチオフェン環、2H－クロメン環、オキサゾール環、オキサジアゾール環、キノリン環、1，2，3，4－テトラヒドロピリジン環、およびベンゾチアゾール環が挙げられる。

[0071] 好ましくは、A環は、ベンゼン環、シクロヘキサン環、シクロヘキセン環、アゼチジン環、ベンズオキサジン環、インダン環、4，5，6，7－テトラヒドロ－2H－インダゾール環、4，5，6，7－テトラヒドロ－1H－インダゾール環、2，6－ジアザビシクロ[3．2．0]ヘプタン環、ベンゾチオフェン環、2H－クロメン環、1，2，3，4－テトラヒドロピリジン環、ピペリジン環、ピロリジン環、およびイソインドール環、であり、より好ましくは、ピペ

リジン環、ベンゼン環、4，5，6，7－テトラヒドロ－1H－インダゾール環、2，6－ジアザビシクロ[3．2．0]ヘプタン環、シクロヘキセン環、ベンゾチオフェン環、1，2，3，4－テトラヒドロピリジン環、およびアゼチジン環である。

[0072] Xの具体例としては、単結合、－O－、－NH－、－N(メチル)－、－N(エチル)－、－N(プロピル)－、－N(ブチル)－、－N(1－メチルエチル)－、－N(1，1－ジメチルエチル)－、－N(1－メチルプロピル)－、－N(2－メチルプロピル)－、$-CH_2-$、－C(H)(メチル)－、－C(H)(エチル)－、－C(H)(プロピル)－、－C(H)(ブチル)－、－C(H)(1－メチルエチル)－、－C(H)(1，1－ジメチルエチル)－、－C(H)(1－メチルプロピル)－、－C(H)(2－メチルプロピル)－、－C(メチル)(メチル)－、－C(メチル)(エチル)－、－C(メチル)(プロピル)－、－C(メチル)(ブチル)－、－C(メチル)(1－メチルエチル)－、－C(メチル)(1，1－ジメチルエチル)－、－C(メチル)(1－メチルプロピル)－、－C(メチル)(2－メチルプロピル)－、－C(エチル)(エチル)－、－C(エチル)(プロピル)－、－C(エチル)(ブチル)－、－C(エチル)(1－メチルエチル)－、－C(エチル)(1，1－ジメチルエチル)－、－C(エチル)(1－メチルプロピル)－、－C(エチル)(2－メチルプロピル)－、－C(プロピル)(プロピル)－、－C(プロピル)(ブチル)－、－C(プロピル)(1－メチルエチル)－、－C(プロピル)(1，1－ジメチルエチル)－、－C(プロピル)(1－メチルプロピル)－、－C(プロピル)(2－メチルプロピル)－、－C(ブチル)(ブチル)－、－C(ブチル)(1－メチルエチル)－、－C(ブチル)(1，1－ジメチルエチル)－、－C(ブチル)(1－メチルプロピル)－、－C(ブチル)(2－メチルプロピル)－、－C(1－メチルエチル)(1－メチルエチル)－、－C(1－メチルエチル)(1，1－ジメチルエチル)－、－C(1－メチルエチル)(1－メチルプロピル)－、－C(1－メチルエチル)(2－メチルプロピル)－、－C(1，1－ジメチルエチル)(1，1－ジメチルエチル)－、－C(1，1－ジメチルエチル)(1－メチルプロピル)－、－C(1，1－ジメチルエチル)(2－メチルプロピル)－、－C(1－メチルプロピル)(1－メチルプロピル)－、－C(1－メチルプロピル)(2－メチルプロピル)－、および－C(2－メチルプロピル)(2－メチルプロピル)－、－C(O)－、－S－、－S(O)－、$-S(O)_2-$、－C(O)NH－、－C(O)N(メチル)－、－C(O)N(エチル)－、－C(O)N(プロピル)－、－C(O)N(ブチル)－、－C(O)

N(1－メチルエチル)－、－C(O)N(1, 1－ジメチルエチル)－、－C(O)N(1－メチルプロピル)－、－C(O)N(2－メチルプロピル)－、－NHC(O)－、－N(メチル)C(O)－、－N(エチル)C(O)－、－N(プロピル)C(O)－、－N(ブチル)C(O)－、－N(1－メチルエチル)C(O)－、－N(1, 1－ジメチルエチル)C(O)－、－N(1－メチルプロピル)C(O)－、－N(2－メチルプロピル)C(O)－、－$S(O)_2$NH－、－$S(O)_2$N(メチル)－、－$S(O)_2$N(エチル)－、－$S(O)_2$N(プロピル)－、－$S(O)_2$N(ブチル)－、－$S(O)_2$N(1－メチルエチル)－、－$S(O)_2$N(1, 1－ジメチルエチル)－、－$S(O)_2$N(1－メチルプロピル)－、－$S(O)_2$N(2－メチルプロピル)－、－NH$S(O)_2$－、－N(メチル)$S(O)_2$－、－N(エチル)$S(O)_2$－、－N(プロピル)$S(O)_2$－、－N(ブチル)$S(O)_2$－、－N(1－メチルエチル)$S(O)_2$－、－N(1, 1－ジメチルエチル)$S(O)_2$－、－N(1－メチルプロピル)$S(O)_2$－、および－N(2－メチルプロピル)$S(O)_2$－が挙げられる。好ましくは、Xは、単結合、－NHC(O)－、－CH_2－、又は－C(O)－である。より好ましくは、Xは、単結合、－CH_2－、又は－C(O)－である。

[0073] Yの具体例としては、単結合、シクロプロパン環基、シクロブタン環基、シクロペンタン環基、オキソシクロペンタン環基、シクロペンテン環基、シクロヘキサン環基、シクロヘキセン環基、ベンゼン環基、インダン環基、オキソインダン環基、インデン環基、テトラロン環基、ナフタレン環基、アゼチジン環基、モルホリン環基、ピペリジン環基、ピリジン環基、ピリジル－N－オキシド環基、ピラン環基、ピロール環基、イミダゾリン環基、チアゾール環基、チオフェン環基、ジオキソラン環基、チアジアゾール環基、ピペラジン環基、イソチアゾール環基、チアゾリジン環基、トリアゾール環基、テトラゾール環基、アゼパン環基、ピロリジン環基、オキサゾリジン環基、イソキサゾロン環基、チオモルホリン環基、ピロール環基、ホモピペラジン環基、3, 5－ジオキソピペリジン環基、ピラゾロン環基、テトラヒドロピラン環基、テトラヒドロチオピラン環基、1－オキソテトラヒドロチオピラン環基、1, 1－ジオキソテトラヒドロチオピラン環基、ピリミジン環基、ピラジン環基、ピリダジン環基、ピラゾール環基、ピラゾリン環基、イソキサゾール環基、4－オキソピロリジン環基、2－オキソピロリジン環基、4－オキソチアゾリジン環基、フラン環基、チオフェン環基、オキサゾール環基、ベンゾオキサゾール環基、ベンゾイミ

ダゾール環基、オキサジアゾール環基、キノリン環基、1，4－ジヒドロキノリン環基、5，6－ジヒドロ－4H－ピロロ[3，4－d][1，3]チアゾール環基、1．2－ジヒドロピリジン環、およびベンゾチアゾール環基が挙げられる。好ましくは、Yは、単結合、ベンゼン環基、シクロプロパン環基、ピロリジン環、オキサゾール環基、ベンゾオキサゾール環基、ベンゾイミダゾール環基、チアゾール環基、チアジアゾール環基、チオフェン環基、テトラゾール環基、1，4－ジヒドロキノリン環基、ベンゾチアゾール環基、ピリミジン環基、5，6－ジヒドロ－4H－ピロロ[3，4－d][1，3]チアゾール環基、1，2－ジヒドロピリジン環基、およびピリジン環基である。より好ましくは、Yは、ベンゾチアゾール環基、チアゾール環基、およびベンゼン環基である。

[0074] 「その薬理上許容される塩」は、本発明の一般式(I)を有する化合物は、アミノ基のような塩基性の基を有する場合には酸と反応させることにより、又はカルボキシル基のような酸性基を有する場合には塩基と反応させることにより、塩にすることができるので、その塩を示す。

[0075] 塩基性基に基づく塩は、好ましくは、塩酸塩、臭化水素酸塩、沃化水素酸塩のようなハロゲン化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、燐酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩のような低級アルカンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p－トルエンスルホン酸塩のようなアリールスルホン酸塩、酢酸塩、りんご酸塩、フマール酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、酒石酸塩、蓚酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩；又はグリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩である。

[0076] 一方、酸性基に基づく塩は、好ましくは、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩のようなアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、鉄塩等の金属塩；アンモニウム塩のような無機塩、t－オクチルアミン塩、ジベンジルアミン塩、モルホリン塩、グルコサミン塩、フェニルグリシンアルキルエステル塩、エチレンジアミン塩、N－メチルグルカミン塩、グアニジン塩、ジエチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N，N’－ジベンジルエチレンジアミン塩、クロロプロカイン塩、プロカイン塩、ジエタノールアミン塩、N－ベンジルフェネ

チルアミン塩、ピペラジン塩、テトラメチルアンモニウム塩、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩のような有機塩等のアミン塩;又はグリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩である。

[0077] 本発明の一般式(I)を有する化合物又はその薬理上許容される塩は、分子内に不斉炭素原子を有する場合、R配位、S配位である立体異性体が存在するが、その各々、或はそれらの任意の割合の混合物のいずれも本発明に包含される。そのような立体異性体は、例えば、光学分割された原料化合物を用いて化合物(I)を合成するか又は合成した化合物(I)を所望により通常の光学分割又は分離法を用いて光学分割することができる。

本発明の一般式(I)を有する化合物又はその薬理上許容される塩には光学異性体が存在するが、それぞれの光学異性体並びにそれら光学異性体の混合物の何れもが本発明に包含される。

本発明の一般式(I)を有する化合物又はその薬理上許容される塩は、大気中に放置したり、又は再結晶することにより、水分を吸収し、吸着水がついたり、水和物になる場合が有り、そのような水を含む化合物及び塩も本発明に包含される。

[0078] 本発明のさらなる特徴によれば、ヒトまたは動物の身体を治療的に処理する方法で使用するための、式(1)で示される化合物、または、それらの製薬上許容できる塩が提供される。

[0079] 我々は、本発明の化合物は、細菌のDNAジャイレースを阻害するため、それらの抗菌作用に関して重要であることを発見した。

[0080] 本発明のさらなる特徴によれば、抗菌作用を生じさせる治療が必要な温血動物(例えばヒト)において抗菌作用を生じさせる方法が提供され、本方法は、前記動物に、本発明の化合物、または、それらの製薬上許容できる塩の有効量を投与することを含む。

[0081] 本発明のさらなる特徴によれば、抗菌作用を生じさせる治療が必要な温血動物(例えばヒト)における細菌のDNAジャイレースの阻害方法が提供され、本方法は、前記動物に、上記で定義されたような式(1)で示される化合物、または、それらの製薬上許容できる塩の有効量を投与することを含む。

[0082] 本発明のさらなる特徴によれば、細菌感染治療が必要な温血動物(例えばヒト)における細菌感染の治療方法が提供され、本方法は、前記動物に、上記で定義されたような式(1)で示される化合物、または、それらの製薬上許容できる塩の有効量を投与することを含む。

[0083] 本発明のさらなる特徴は、医薬品として使用するための式(1)で示される化合物、および、それらの製薬上許容できる塩である。

適切には、前記医薬品は、抗菌剤である。

[0084] 都合のよい形態としては、これは、温血動物(例えばヒト)において抗菌作用を生じさせるための医薬品として使用するための、式(1)で示される化合物、または、それらの製薬上許容できる塩である。

[0085] 都合のよい形態としては、これは、温血動物(例えばヒト)において細菌のDNAジャイレースを阻害するための医薬品として使用するための、式(1)で示される化合物、または、それらの製薬上許容できる塩である。

[0086] 特に、これは、温血動物(例えばヒト)における細菌感染を治療するための医薬品として使用するための、式(1)で示される化合物、または、それらの製薬上許容できる塩である。

[0087] 本発明のさらなる形態によれば、温血動物(例えばヒト)において抗菌作用を生じさせるのに使用する医薬品の製造における、式(1)で示される化合物、または、それらの製薬上許容できる塩の使用が提供される。

[0088] 本発明のさらなる形態によれば、温血動物(例えばヒト)において細菌のDNAジャイレースの阻害に使用する医薬品の製造における、式(1)で示される化合物、または、それらの製薬上許容できる塩の使用が提供される。

[0089] 従って、本発明のさらなる形態によれば、温血動物(例えばヒト)における細菌感染の治療に使用する医薬品の製造における、式(1)で示される化合物、または、それらの製薬上許容できる塩の使用が提供される。

[0090] 本発明のさらなる形態によれば、温血動物(例えばヒト)において抗菌作用を生じさせるのに使用するための、式(1)で示される化合物、または、それらの製薬上許容できる塩が提供される。

[0091] 本発明のさらなる形態によれば、温血動物(例えばヒト)における細菌のDNAジャイレースの阻害に使用するための、式(1)で示される化合物、または、それらの製薬上許容できる塩が提供される。

[0092] 従って、本発明のさらなる形態によれば、温血動物(例えばヒト)における細菌感染の治療に使用するための、式(1)で示される化合物、または、それらの製薬上許容できる塩が提供される。

[0093] 式(1)で示される化合物、または、それらの製薬上許容できる塩を、特に感染の治療において(医薬組成物「本発明の化合物」に関連して、この章で後述される)ヒトなどの哺乳動物を治療的に(予防を含む)処置するのに使用するために、上記化合物または塩は、標準的な製薬上の実施に従って、通常、医薬組成物として製剤化される。

[0094] それゆえに、その他の形態において、本発明は、式(1)で示される化合物、または、それらの製薬上許容できる塩、および、製薬上許容できる希釈剤またはキャリアーを含む医薬組成物を提供する。

[0095] 本発明のさらなる形態によれば、温血動物(例えばヒト)における細菌のDNAジャイレースの阻害に使用するための、上記で定義されたような式(1)で示される化合物、または、それらの製薬上許容できる塩を、製薬上許容できる賦形剤またはキャリアーと共に含む医薬組成物が提供される。

[0096] 本発明のさらなる形態によれば、温血動物(例えばヒト)における細菌感染の治療に使用するための、上記で定義されたような式(1)で示される化合物、または、それらの製薬上許容できる塩を、製薬上許容できる賦形剤またはキャリアーと共に含む医薬組成物が提供される。

[0097] 本発明の組成物は、経口での使用(例えば、錠剤、ロゼンジ、ハードまたはソフトカプセル、水性または油性懸濁液、乳濁液、分散性粉末または顆粒、シロップまたはエリキシルなど)、局所的な使用(例えば、クリーム、軟膏、ゲル、または、水性もしくは油性溶液もしくは懸濁液)、吸入法による投与(例えば、細粒化した粉末、または、液体エアロゾル)、通気法による投与(例えば、微紛化した粉末)、または、非経口投与(例えば、静脈内、皮下、筋肉内もしくは筋肉内投与のための滅菌水溶液または油性溶

液、または、直腸投与のための坐剤）に適した形態であってもよい。

[0098] 本発明の組成物は、従来の手法で、従来の当業界周知の製薬用賦形剤を用いて得ることもできる。

[0099] 従って、経口での使用を目的とする組成物は、例えば、1種またはそれ以上の着色剤、甘味剤、矯味矯臭薬剤および／または保存剤を含んでいてもよい。

[0100] 錠剤の製剤化に適した製薬上許容できる賦形剤としては、例えば、不活性な希釈剤、例えばラクトース、炭酸ナトリウム、リン酸カルシウムまたは炭酸カルシウム、造粒剤および崩壊剤、例えばコーンスターチまたはアルギン酸；結合剤、例えばスターチ；潤滑剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルク；保存剤、例えばエチルまたはプロピルｐ－ヒドロキシベンゾエート、および、抗酸化剤、例えばアスコルビン酸が挙げられる。

[0101] 錠剤の製剤化は、コーティングされていなくてもよいし、または、それらの崩壊と、それに続く消化管内での活性成分の吸収を改変したり、それらの安定性および／または外観を改善するためにコーティングされていてもよく、いずれの場合も、従来のコーティング剤および当業界周知の手法が用いられる。

[0102] 経口で使用するための組成物は、ハードゼラチンカプセルの形態であってもよく、この場合、活性成分は、不活性な固形の希釈剤、例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウムまたはカオリンと混合され、または、ソフトゼラチンカプセルの場合、活性成分は、水または油、例えば落花生油、流動パラフィン、または、オリーブ油と混合される。

[0103] 水性懸濁液は一般的に、活性成分を、微粉化した形態で、1種またはそれ以上の懸濁化剤（例えばナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニル－ピロリドン、トラガカントゴム、および、アラビアゴム）； 分散剤または湿潤剤、例えば、レシチン、または、アルキレン酸化物と脂肪酸との縮合産物（例えば、ステアリン酸ポリオキシエチレン）、または、エチレンオキサイドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合産物（例えばヘプタデカエチレンオキシセタノール）、または、エチレンオキサイドと脂肪酸から誘導された部分エステルとの縮合産物、および、ヘキシトール、例えばモノオレイン酸ポリオキ

シエチレンソルビトール、または、エチレンオキサイドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合産物、例えばヘプタデカエチレンオキシセタノール、または、エチレンオキサイドと、脂肪酸およびヘキシトールから誘導された部分エステルとの縮合産物、例えばモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビトール、または、エチレンオキサイドと、脂肪酸およびヘキシトール無水物から誘導された部分エステルとの縮合産物、例えばポリエチレンモノオレイン酸ソルビタンと共に含む。

[0104] 水性懸濁液はまた、1種またはそれ以上の保存剤(例えばエチルまたはプロピルp－ヒドロキシベンゾエート、抗酸化剤(例えばアスコルビン酸)、着色剤、矯味矯臭薬剤、および／または甘味剤(例えばスクロース、サッカリンまたはアスパルテーム)を含んでいてもよい。

[0105] 油性懸濁液は、活性成分を、植物油(例えば落花生油、オリーブ油、ゴマ油またはヤシ油)、または、ミネラルオイル(例えば流動パラフィン)中に懸濁することによって製剤化してもよい。油性懸濁液はまた、蜜蝋、固形パラフィンまたはセチルアルコールのような増粘剤を含んでいてもよい。口当たりのよい経口製剤を提供するために、上記したような甘味剤、および、矯味矯臭薬剤を添加してもよい。これらの組成物は、アスコルビン酸のような抗酸化剤の添加によって保存してもよい。

[0106] 水を添加することによる水性懸濁液の製造に適した分散性粉末および顆粒は一般的に、活性成分を、分散剤または湿潤剤、懸濁化剤、および、1種またはそれ以上の保存剤と共に含む。適切な分散剤または湿潤剤、および、懸濁化剤は、すでに上述したもので示されている。また、甘味剤、矯味矯臭薬剤および着色剤のような追加の賦形剤が存在していてもよい。

[0107] また、本発明の医薬組成物は、水中油型乳濁液の形態でもよい。油相は、オリーブ油または落花生油のような植物油、もしくは、例えば流動パラフィンのようなミネラルオイル、または、これらのうちいずれかの混合物であり得る。適切な乳化剤は、例えば、天然に存在するゴム類(例えばアラビアゴムまたはトラガカントゴム)、天然に存在するホスファチド(例えばダイズ、レシチン)、脂肪酸および無水ヘキシトールから誘導されたエステルまたは部分エステル(例えば、モノオレイン酸ソルビタン)、および、前記部分エステルとエチレンオキサイドとの縮合産物(例えばモノラウリン酸ポリオキシエチレ

ンソルビタン）であり得る。乳濁液はまた、甘味剤、矯味矯臭薬剤および保存剤を含んでいてもよい。

[0108] シロップ、および、エリキシルは、グリセロール、プロピレングリコール、ソルビトール、アスパルテームまたはスクロースのような甘味剤と共に製剤化してもよいし、粘滑薬、保存剤、矯味矯臭薬剤および／または着色剤を含んでいてもよい。

[0109] 本医薬組成物は、滅菌された注射用の水性または油性懸濁液の形態でもよく、これらは、既知の手法に従って、上述した適切な分散剤または湿潤剤、および懸濁化剤の1種またはそれ以上を用いて製剤化してもよい。

また、滅菌された注射可能な調合物は、非毒性の非経口的に許容できる希釈剤または溶媒中の、滅菌された注射用溶液または懸濁液であってもよく、例えば1，3－ブタンジオール溶液である。

[0110] 吸入法による投与のための組成物は、活性成分を、微紛化した固体を含むエアロゾル、または、液状の液滴を含むエアロゾルのいずれかとして分配されるように調整された、従来の加圧されたエアロゾルの形態であってもよい。揮発性フッ素化炭化水素または炭化水素のような従来のエアロゾル噴射剤を用いてもよく、エアロゾル装置は、定量の活性成分が分配されるようにうまく調整される。

[0111] 製剤に関するさらなる情報については、読者は、Comprehensive Medicinal Chemistry（Corwin Hansch；編集長），Pergamon Press 1990年の5巻の25．2章を参照できる。

[0112] 1回の投薬形態を製造するための、1種またはそれ以上の賦形剤と共に含まれる活性成分の量は、必然的に、治療される宿主と特定の投与経路に応じて様々であると予想される。例えば、ヒトへの経口投与を目的とする製剤は、一般的に、適切で便利な量の賦形剤と共に配合された活性物質を、例えば0．5mg～2gを含むと予想され、ここで、上記賦形剤は、組成物の総重量の約5～約98重量パーセントの範囲で様々であり得る。投与単位の形態では、一般的に、活性成分を約1mg～約500mgを含むと予想される。投与経路と投与計画に関するさらなる情報については、読者は、Comprehensive Medicinal Chemistry（Corwin Hansch；編集長），Pergamon Press 1990年の5巻の25．3章を参照することができる。

[0113] 本発明の化合物に加えて、本発明の医薬組成物はまた、その他の臨床的に有用な抗菌剤(例えば、マクロライド系、キノロン系、β－ラクタム、または、アミノグルコシド系)、および／または、その他の抗感染薬物質(例えば、抗真菌性のトリアゾールまたはアンホテリシン)から選択される1種またはそれ以上の既知の薬物を含んでいてもよいし、または、それらと共投与してもよい(同時に、連続的に、または、別々に)。上記の既知の薬物としては、カルバペネム、例えばメロペネムまたはイミペネムが挙げられ、治療有効性を広げることができる。本発明の化合物はまた、グラム陰性細菌に対する活性と、抗菌剤に対する細菌の耐性を改善するために、殺菌性透過亢進タンパク質(BPI)製品、または、排出ポンプ阻害剤を含んでいてもよいし、または、それらと共投与してもよい。

[0114] 上述したように、特定の病状の治療的または予防的処置に必要な用量の規模は、必然的に、治療される宿主、投与経路、および、治療される病気の重症度に応じて様々であると予想される。好ましくは、1日用量は、1～50mg／kgの範囲で用いられる。しかしながら、1日用量は、必然的に、治療される宿主、特定の投与経路、および、治療される病気の重症度に応じて様々であると予想される。従って、最適な用量は、いずれかの患者を治療している開業医によって決定することもできる。

[0115] また、式(1)で示される化合物、および、それらの製薬上許容できる塩の治療薬における使用に加えて、それらは、新規の治療剤の検索の一環として、ネコ、イヌ、ウサギ、サル、ラットおよびマウスのような実験動物におけるDNAジャイレース阻害剤の作用を評価するための、インビトロおよびインビボでの試験システムの開発および標準化における薬理学的なツールとしても有用である。

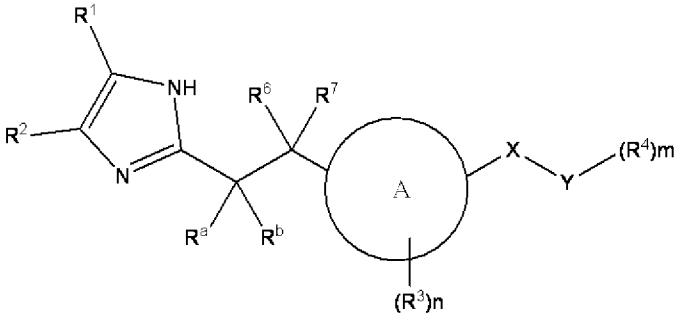
[0116] 上記のその他の医薬組成物、プロセス、方法、使用および医薬品製造の特徴において、本明細書で説明されている本発明の化合物の、その代わりの好ましい実施形態も適用される。

[0117] 本発明は、式(1)で示される化合物、または、それらの製薬上許容できる塩を製造する合成方法を提供する。

合成方法1)

Wが－C(R^6)(R^7)－ある式(1)で示される化合物は、式(2)で示される化合物から

変換される。

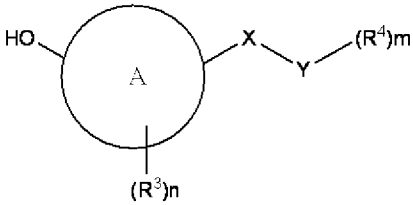
[0118] 

[0119] (2)

ここでR^aはシアノ、R^bはジメチルアミノ、ジエチルアミノ、または、R^aとR^bは独立して－S(C_1～C_4)アルキルから選択され、または、R^aとR^bで、1，3－ジチアン環、1，3－ジチオラン環を形成していてもよい。

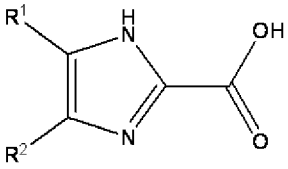
[0120] 合成方法2)

Wが－O－ある式(1)で示される化合物は、式(3)で示される化合物と



[0121] (3)

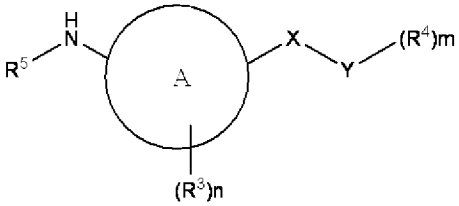
式(4)で示されるカルボン酸から合成される。

[0122] 

[0123] (4)

合成方法3)

Wが－N(R^5)－ある式(1)で示される化合物は、式(5)で示される化合物と

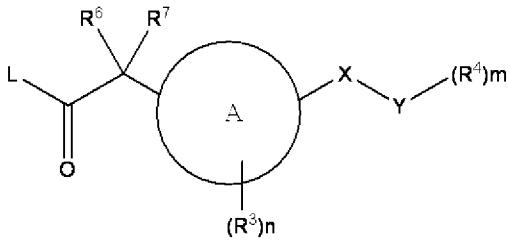


[0124] (5)

式(4)で示されるカルボン酸、またはそれらの活性化された誘導体から合成される。

[0125] 合成方法4)

Wが－C(R^6)(R^7)－ある式(1)で示される化合物は、式(6)で示される化合物と

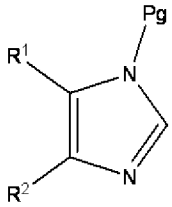


[0126] (6)

ここでLは置換可能な基であり、

式(7)で示される化合物から合成される。

[0127]

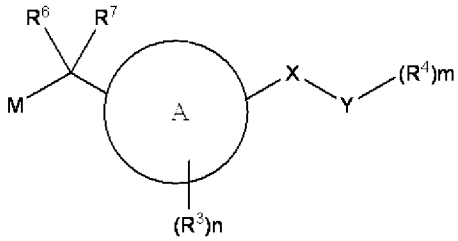


[0128] (7)

ここで、Pgは保護基である。

[0129] 合成方法5)

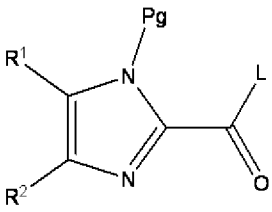
Wが－C(R^6)(R^7)－ある式(1)で示される化合物は、式(8)で示される化合物と



[0130] (8)

ここでMは有機金属種であり、

式(9)で示される化合物



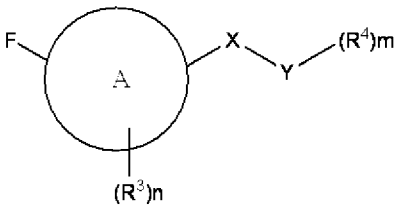
[0131] (9)

ここでLは置換可能な基であり、Pgは保護基であり、

から合成される。

[0132] 合成方法6)

Wが単結合である式(1)で示される化合物は、式(10)で示される化合物と



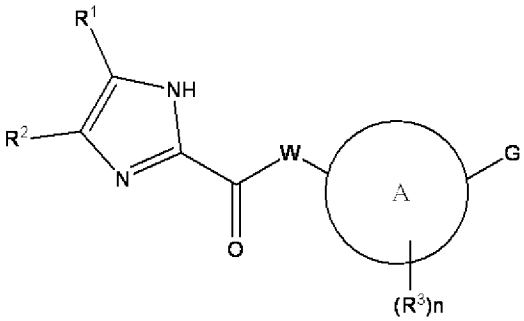
[0133] (10)

ここでFは水素、または、有機金属種、であり、

式(4)で示されるカルボン酸またはそれらの活性化された誘導体から合成される。

[0134] 合成方法7)

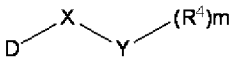
式(1)で示される化合物は、式(11)で示される化合物と



[0135] (11)

ここでGは有機金属種、または水素であり、

式(12)で示される化合物



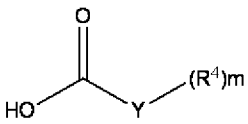
[0136] (12)

ここでDは置換可能な基であり、

から合成される。

[0137] 合成方法8)

Xが－C(O)－である式(1)で示される化合物は、式(11)で示される化合物と



[0138] (13)

ここでGは水素、または、有機金属化合物であり、

式(13)で示されるカルボン酸、またはそれらの活性化された誘導体から合成される。

[0139] 合成方法9)

式(1)で示される化合物から他の式(1)で示される化合物への変換

合成方法10)

保護基の除去による式(1)で示される化合物への変換

合成方法11)

式(1)で示される化合物を含有する製薬上許容できる塩への変換

略号の説明

Lは、置換可能な基であり、適切な例としてハロが含まれ、例えば、クロロ、ブロモ、ペンタフルオロフェノキシ、または、2, 5－オキソピロリジン－1－イロキシが挙げられる。

Dは、置換可能な基であり、適切な例としてハロが含まれ、例えば、クロロ、ブロモ、ヨード、パラトルエンスルホキシ、またはメタンスルホホキシが挙げられる。

Pgは、官能基の保護基であり、適切な例としてトリメチルシリルエトキシメチルまたはベンジルオキシカルボニルが含まれ、例えば、メトキシメチル、テトラヒドロピラニル、t－ブチルオキシカルボニルが挙げられる。

Mは、適切な例として有機銅化合物が含まれ、例えば、銅リチウム、有機亜鉛化合物、亜鉛、または、例えば、マグネシウム塩化物のようなグリニャール試薬が挙げられる。

Fは、置換可能な基であり、適切な例として、水素、有機銅化合物が含まれ、例えば、銅リチウム、有機亜鉛化合物、亜鉛、または、例えば、マグネシウム塩化物のようなグ

リニャール試薬が挙げられる。

Gは、置換可能な基であり、適切な例として、水素、有機ホウ素化合物が含まれ、例えば、－B(OR^a)$_2$（ここでR^{a}は水素、またはC$_1$～C$_4$アルキル）、有機銅化合物、例えば、銅リチウム、有機亜鉛、亜鉛、塩化マグネシウムのようなグリニャール試薬、有機スズ化合物、例えば、トリメチルスズ、または、トリブチルスズが挙げられる。

[0140] 上記反応における特別な反応条件を以下に示す。

合成方法1）

Wが－C(R^6)(R^7)－ある式（1）で示される化合物の式（2）で示される化合物から変換

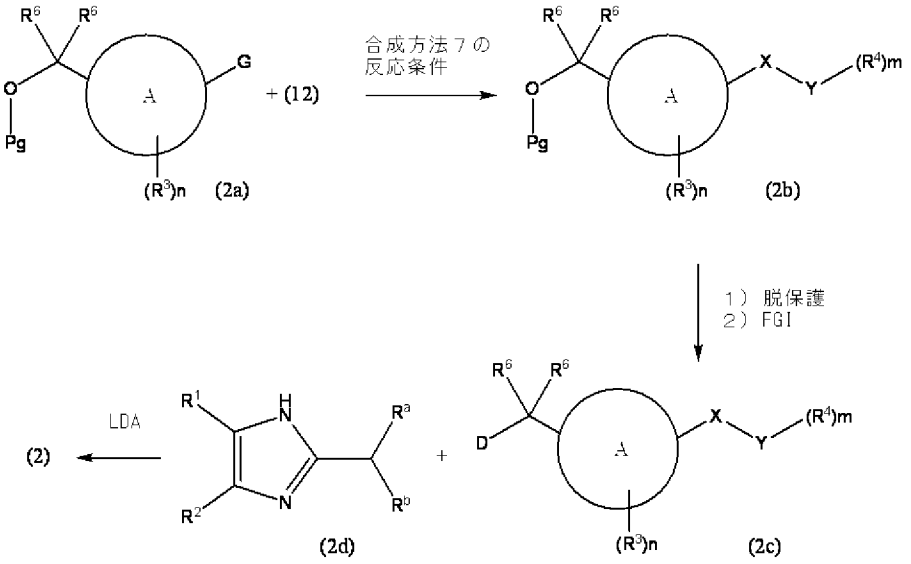
R^{a}がシアノ、R^{b}はジメチルアミノ、またはジエチルアミノの場合

例えば、水酸化ナトリウムのような塩基の存在下、室温において、適切な溶媒として、例えば、含水メタノール中で処理する。

R^{a}とR^{b}は独立して－S(C$_1$～C$_4$)アルキルから選択され、または、R^{a}とR^{b}で、1，3－ジチアン環、1，3－ジチオラン環を形成している場合

例えば、過塩素酸水銀(II)、塩化銅(II)、硝酸銀、または、酸化銀のような、水銀塩、銅塩、または、銀塩の存在下、室温から還流温度の範囲で、適切な溶媒として、例えば、メタノール、エタノール、または、アセトン中で処理する。

[0141] 式（2）で示される化合物はスキーム1に従って合成される。

[0142] 

[0143] スキーム1

ここで、Pgは、水酸基の保護基であり、官能基の保護基として前述している。また、Dは、置換可能な基として前述している。

水酸基の脱保護は当業界周知である。

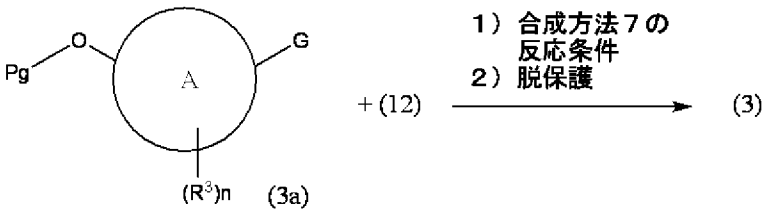
FGIは官能基変換を意味する。上記スキームの水酸基からD基への変換は当業界周知であり、熟練者であれば実施可能な範囲である。

式(2a)、式(2b)で示される化合物は、文献既知の化合物、または、当業界周知の標準的な合成方法で合成される化合物である。

[0144] 合成方法2)

式(3)、式(4)で示される化合物は、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1－エチル－3－(3－ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(EDCI)、のような縮合剤の存在下、適切な溶媒として、例えば、塩化メチレン、THF、または、ジエチルエーテル中で反応させることができる。

[0145] 式(3)で示される化合物はスキーム2に従って合成される。

[0146] 

[0147] スキーム2

ここで、Pgは、水酸基の保護基であり、官能基の保護基として前述している。

水酸基の脱保護は業界周知文献である。

式(3a)、式(4)で示される化合物は、市販の化合物、文献既知の化合物、または、当業界周知の標準的な合成方法で合成される化合物である。

[0148] 合成方法3)

式(5)、式(4)で示される化合物は、適切な縮合剤存在下、縮合することができる。当業界既知の標準的なペプチドカップリング試薬が、適切なカップリング試薬として用いることができ、または、カップリング試薬としては、例えば、カルボニルジイミダゾール、ジシクロヘキシルーカルボジイミド、および1－エチル－3－(3－ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(EDCI)が挙げられ、場合により、触媒(例えば、1－

ヒドロキシーベンゾトリアゾール、HOBT、ジメチルアミノピリジン、または、4－ピロリジノピリジン）の存在下で、場合により、塩基（例えば、トリエチルアミン、ジ－イソプロピルエチルアミン、ピリジン、または、2，6－ジ－アルキル－ピリジン、例えば2，6－ルチジン、または、2，6－ジ－tert－ブチルピリジン）の存在下である。

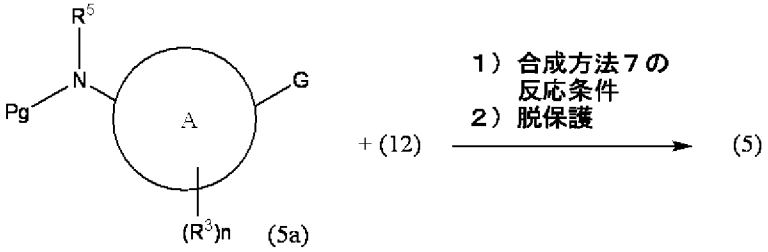
適切な溶媒としては、ジメチルアセトアミド、塩化メチレン、トルエン、N－メチルピロリドン、テトラヒドロフラン、および、ジメチルホルムアミドが挙げられる。

カップリング反応は、－40℃～40℃の範囲の温度で実施される。

[0149] 酸の適切な活性化誘導体の例としては、酸ハロゲン化物が含まれ、例えば、酸塩化物、であり、または、活性エステル、例えばペンタフルオロフェニルエステルが挙げられる。これらのタイプの化合物とアミンとの反応は当業界周知であり、例えばこれらは、塩基（例えば上述のような塩基）の存在下で、適切な溶媒（例えば上述のような溶媒）中で反応させることができる。

このような反応は、－40℃～40℃の範囲の温度で実施される。

[0150] 式（5）で示される化合物はスキーム3に従って合成される。

[0151] 

[0152] スキーム3

ここで、Pgは、アミノ基の保護基であり、官能基の保護基として前述している。熟練者ならばここで、R5が水素である場合、適切な保護基を導入する必要があることを理解できる。

アミノ基の脱保護は業界周知文献である。

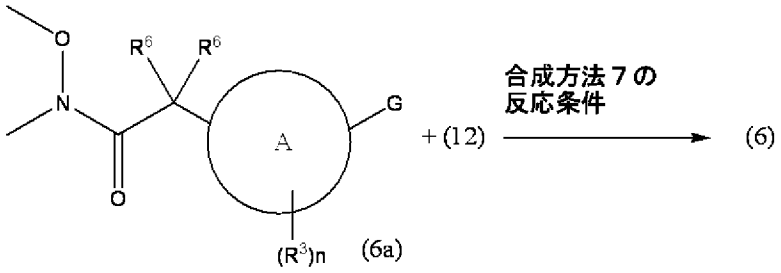
式（5a）で示される化合物は、市販の化合物、文献既知の化合物、または、当業界周知の標準的な合成方法で合成される化合物である。

[0153] 合成方法4）

式（6）、式（7）で示される化合物は、適切な溶媒として、例えば、THF、または、ジエチルエーテル中で、例えば、ブチルリチウムのようなアルキルリチウムの存在下、－8

0℃～0℃の範囲で反応させることができる。

[0154] 式(6)で示される化合物はスキーム4に従って合成される。

[0155] 

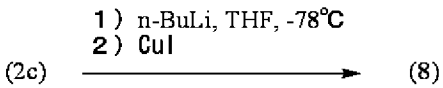
[0156] スキーム4

式(6a)、式(7)で示される化合物は、市販の化合物、文献既知の化合物、または、当業界周知の標準的な合成方法で合成される化合物である。

[0157] 合成方法5)

式(8)、式(9)で示される化合物は、適切な非プロトン性溶媒として、例えば、THF、または、ジエチルエーテル中で、－80℃～0℃の範囲で反応させることができる。

式(8)で示される化合物は、業界周知の標準的条件下、式(2c)で示される化合物から合成される。例えば、Mが有機銅化合物の場合は、スキーム5に従って合成できる。

[0158] 

[0159] スキーム5

式(9)で示される化合物は、市販の化合物、文献既知の化合物、または、当業界周知の標準的な合成方法で合成される化合物である。

[0160] 合成方法6)

式(10)、式(4)で示される化合物の反応

式(10)で示される化合物のFが窒素原子に結合する場合

式(10)で示される化合物のFは、水素であり、式(10)、式(4)で示される化合物は、合成方法3)の反応条件下で反応を実施できる。

式(10)で示される化合物のFが炭素原子に結合する場合

式(10)で示される化合物のFは、有機金属化合物であり、適切な有機金属化合物として有機銅化合物が含まれる。例えば、Fが有機銅化合物の場合、スキーム5を参考

にして合成できる。例えば、式(11)で示される化合物と式(4)で示されるカルボン酸の活性化誘導体、例えば、酸塩化物は、適切な非プロトン性溶媒として、例えば、THF、または、ジエチルエーテル中で、－80℃～0℃の範囲で反応させることができる。

[0161] 合成方法7)

式(11)、式(12)で示される化合物の反応

式(11)で示される化合物のGが窒素原子に結合する場合

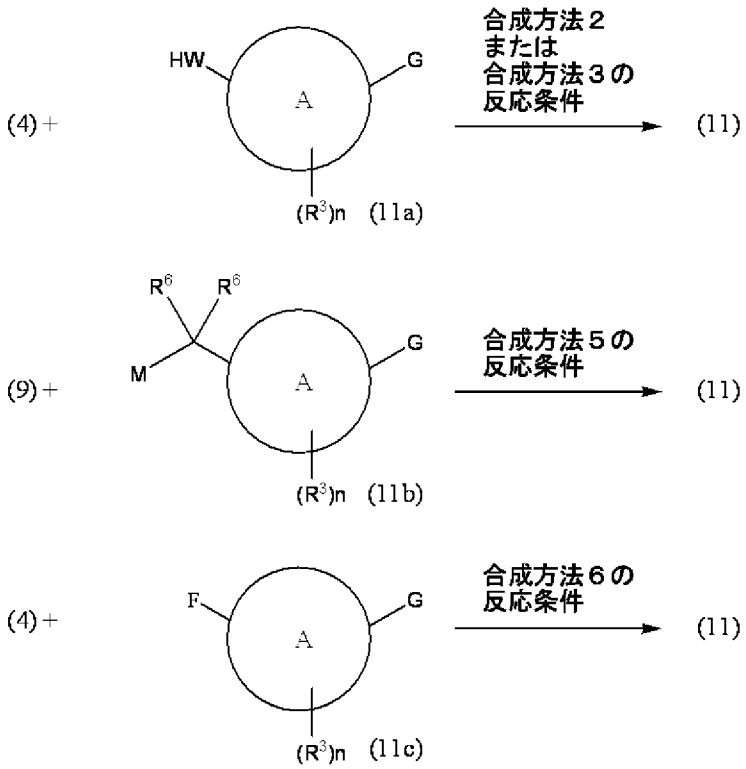
式(11)で示される化合物のGは、水素であり、式(11)、式(12)で示される化合物は、適切な溶媒として、例えば、ジオキサン、DMF、または、ジメチルアミノアセトアミド中で、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸セシウムのような塩基存在下、場合によっては、ヨウ化銅(I)、酢酸パラジウム(II)のような触媒存在下、加熱条件、または、マイクロ波照射反応装置で反応を実施する。

式(11)で示される化合物のGが炭素原子に結合する場合

式(11)で示される化合物のGは、有機金属化合物であり、適切な有機金属化合物として有機ホウ素化合物が含まれ、例えば、$-B(OR^a)_2$(ここでR^aは水素、またはC_1～C_4アルキル)、有機銅化合物、例えば、銅リチウム、有機亜鉛、亜鉛、塩化マグネシウムのようなグリニャール試薬、有機スズ化合物、例えば、トリメチルスズ、または、トリブチルスズが挙げられ、式(11)、式(12)で示される化合物は、適切な溶媒として、例えば、ジオキサン、THF、トルエン、またはDMF中で、場合によっては炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムのような塩基存在下、触媒としてテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムのような触媒存在下、場合によっては水存在下、加熱条件、または、マイクロ波照射反応装置で反応を実施する。

[0162] 式(11)で示される化合物はスキーム6に従って合成される。

[0163]



[0164] スキーム6

ここで、Mは、有機金属化合物として前述している。

式(11a)、式(11b)、式(11c)、式(12)で示される化合物は、市販の化合物、文献既知の化合物、または、当業界周知の標準的な合成方法で合成される化合物である。

[0165] 合成方法8)

式(11)、式(13)で示される化合物の反応

式(11)で示される化合物のGが窒素原子に結合する場合

式(11)で示される化合物のGは、水素であり、式(11)、式(13)で示される化合物は、合成方法3)の条件下で反応を実施することができる。

式(11)で示される化合物のGが炭素原子に結合する場合

式(11)で示される化合物のGは、有機金属化合物であり、適切な有機金属化合物として有機銅化合物が含まれる。例えば、Gが有機銅化合物の場合、スキーム5を参考にして合成できる。また、式(13)で示される化合物は、当業界既知の標準的な合成方法で、酸塩化物へと変換が可能である。例えば、式(11)で示される化合物と式(13)で示される化合物から変換された酸塩化物は、適切な非プロトン性溶媒として、例

えば、THF、または、ジエチルエーテル中で、－80℃～0℃の範囲で反応させることができる。

[0166] ここで、式(13)で示される化合物は、市販の化合物、文献既知の化合物、または、当業界周知の標準的な合成方法で合成される化合物である。

[0167] 製薬上許容できる塩を製造する合成方法は、通常の有機化学者が標準的に用いる技術の範囲内である。

[0168] 当然のことながら、本発明の化合物における所定の様々な環の置換基は、上述の合成方法の前か、またはその直後のいずれかに、本発明の合成方法の形態に含まれるように、標準的な芳香族置換反応によって導入してもよいし、または、従来の官能基の修飾によって生成してもよい。

このような環の置換基を導入するのに用いられる試薬は、市販のものか、または、当業界既知の合成方法によって製造されるかのいずれかである。

[0169] ある式(1)で示される化合物を、その他の式(1)で示される化合物に変換することができる。

このような反応および修飾としては、例えば、芳香族置換反応による置換基の導入、置換基の還元、置換基のアルキル化、置換基の酸化、置換基のエステル化、置換基のアミノ酸化、ヘテロアリール環の形成が挙げられる。

このような手法のための試薬および反応条件は化学分野において周知である。

特定の芳香族置換反応の例は、アルコキシドの導入、ジアゾ化反応、続いて、チオール基、アルコール基、ハロゲン基の導入を含む。

修飾の例としては、アルキルチオのアルキルスルフィニルまたはアルキルスルホニルへの酸化が挙げられる。

[0170] 熟練した有機化学者であれば、下記の参考文献やそこに記載された実施例、さらに本明細書に記載された実施例に含まれる情報、およびそこで参照された情報を使用し、それらを適合させ、必要な出発原料と生成物を得ることができると思われる。

[0171] 上述したような手法で必要な出発原料が市販されていない場合、標準的な有機化学的技術、構造的に類似した既知の化合物の合成に類似した技術、または、上記の手順または実施例で説明されている手法に類似した技術から選択される手法によっ

て生成されるものでもよい。

[0172] 留意すべきことには、上述のような合成方法のための出発原料の多くは市販されており、および／または、科学文献で広く報告されており、または、科学文献で報告されている合成方法を適応させて用いて、市販の化合物から生成させることができる。反応条件や試薬に関する一般的な手引きとして、Advanced Organic Chemistry, 第四版(Jerry March編, ジョン・ワイリー＆サンズ刊, 1992年)をさらに参照できる。

[0173] また当然ながら、本明細書で述べられた反応のいくつかにおいて、化合物中のあらゆる反応性の高い基を保護することが、必要または望ましい場合があることも予想される。

保護が必要または望ましい例は、このような保護に適した方法として当業者既知である。

従来の保護基が標準的な技法に従って用いることができる(説明のために、T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, ジョン・ワイリー・アンド・サンズ(John Wiley and Sons), 1991年を参照)。

[0174] ヒドロキシ基に適した保護基の例としては、例えばアシル基であり、例えばアルカノイル基(例えばアセチル)、アロイル基(例えばベンゾイル)、シリル基(例えばトリメチルシリル)、または、アリールメチル基(例えばベンジル)が挙げられる。

上記の保護基のための脱保護条件は、必然的に、保護基の選択に応じて様々であると予想される。

従って、例えばアルカノイルまたはアロイル基のようなアシル基は、例えば、アルカリ金属水酸化物(例えば水酸化リチウムまたは水酸化ナトリウム)のような適切な塩基との加水分解によって除去してもよい。

あるいは、トリメチルシリルのようなシリル基は、例えば、フッ化物または酸水溶液によって除去してもよい;または、ベンジル基のようなアリールメチル基は、例えば、パラジウムを担持した活性炭のような触媒の存在下で水素添加によって除去してもよい。

[0175] アミノ基に適した保護基の例としては、例えばアシル基であり、例えばアルカノイル基(例えばアセチル)、アルコキシカルボニル基(例えばメトキシカルボニル、エトキシ

カルボニルまたはt－ブトキシカルボニル）、アリールメトキシカルボニル基（例えばベンジルオキシカルボニル）、または、アロイル基（例えばベンゾイル）が挙げられる。

上記の保護基のための脱保護条件は、必然的に、保護基の選択に応じて様々である。

従って、例えば、アシル基（例えばアルカノイルまたはアルコキシカルボニル基）またはアロイル基は、例えば、アルカリ金属水酸化物（例えば水酸化リチウムまたは水酸化ナトリウム）のような適切な塩基との加水分解によって除去してもよい。

あるいは、アルコキシカルボニル基（例えばt－ブトキシカルボニル基）は、例えば、塩酸、硫酸もしくはリン酸、または、トリフルオロ酢酸のような適切な酸での処理によって除去してもよく、アリールメトキシカルボニル基（例えばベンジルオキシカルボニル基）は、例えば、パラジウムを担持した活性炭のような触媒上での水素添加、または、ルイス酸、例えばホウ素トリス（トリフルオロ酢酸塩）での処理によって除去してもよい。

また、一級アミノ基のための適切な保護基の例としては、例えばフタロイル基であり、これは、アルキルアミン（例えばジメチルアミノプロピルアミンまたは2－ヒドロキシエチルアミン）、または、ヒドラジンでの処理によって除去してもよい。

[0176] カルボキシル基に適した保護基の例としては、例えば、エステル化する置換基であり、例えばメチル基、エチル基、t－ブチル基、またはベンジル基が挙げられる。

上記の保護基のための脱保護条件は、必然的に、保護基の選択に応じて様々であると予想される。

従って、例えば、メチルエステル基、エチルエステル基は、例えば水酸化ナトリウムのような適切な塩基との加水分解によって除去してもよく、例えば、t－ブチルエステル基は、例えばトリフルオロ酢酸のような有機酸での処理によって除去してもよく、ベンジルエステル基は、例えば、パラジウムを担持した活性炭のような触媒での水素添加によって除去してもよい。

[0177] 保護基は、化学分野で周知の従来技術を用いて合成中で都合のよいどの段階で除去してもよく、または、保護基は、後の反応工程またはワークアップの際に除去してもよい。

[0178] あらゆる保護基の除去、および、製薬上許容できる塩の形成は、通常の有機化学

者の標準的な技術を用いる能力の範囲内である。

これらの工程に関するさらなる情報は、上記されている。

[0179] 本発明の化合物の光学的に活性な形態が必要な場合、それらを、上記の手法のいずれか一つを光学的に活性な出発原料（例えば、適切な反応工程の非対称な誘導によって形成された）を用いて行うことによって、または、標準的な手順を用いて本化合物または中間体のラセミ体の形態を分解することによって、または、ジアステレオ異性体をクロマトグラフィーで分離することによって（それらが生成した場合）得てもよい。

また、酵素的な技術も、光学的に活性な化合物および／または中間体の製造に有用であり得る。

[0180] 同様に、本発明の化合物の純粋な位置異性体が必要な場合、それらを、上記の手法のいずれか一つを、出発原料として純粋な位置異性体を用いて行うこと、または、標準的な手順を用いて位置異性体または中間体の混合物を分解することによって得てもよい。

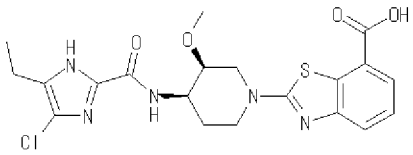
実施例

[0181] 以下に、実施例、参考例及び試験例を示し、本発明を更に詳細に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定するものではない。

[0182]

（実施例1）cis（±）－2－（4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル）－1，3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸

（例示化合物番号1）



[0183] （1a）1－アミノ－ブタン－2－オン 塩酸塩

以下の文献記載の方法に従い合成した。

[0184] Synlett., 11, 2004, 2031-2033

(1b)5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸　エチル

1－アミノ－ブタン－2－オン　塩酸塩(3．41g、27．60mmol)と文献(J.Med.Chem., 38, 1995, 2196-2201)記載の方法に従い合成したイミノ(メチルチオ)酢酸エチルテトラフルオロホウ酸塩(7．45g、31．84mmol)の酢酸(120mL)溶液に、酢酸ナトリウム(9．3g、113．4mmol)を加え、100℃にて4時間撹拌した。反応液を減圧濃縮後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝5／1、2／1、1／2)で精製し、標記化合物を淡黄色固体として3．35g得た。(72%)

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.28 (3H, t, J = 7.66 Hz), 1.42 (3H, t, J = 7.15 Hz), 2.70 (2H, q, J = 7.66 Hz), 4.42 (2H, q, J = 7.15 Hz), 6.96 (1H, s).

(1c)4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸　エチル

実施例(1b)で得られた5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸　エチル(3．35g、19．92mmol)のクロロホルム(100mL)溶液にNCS(3．15g、23．59mmol)を加え、室温下28時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、クロロホルムで抽出後、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝4／1、3／1)で精製し、標記化合物を淡黄色固体として1．81g得た。(45%)

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.27 (3H, t, J = 7.61 Hz), 1.41 (3H, t, J = 7.12 Hz), 2.71 (2H, q, J = 7.61 Hz), 4.42 (2H, q, J = 7.12 Hz), 10.46 (1H, s).

(1d)4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸

実施例(1c)で得られた4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸　エチル(0．52g、2．56mmol)をメタノール(8mL)、ジクロロメタン(2mL)に溶解し、70℃に加熱した3規定水酸化リチウム水溶液(3．5mL、10．5mmol)にゆっくり滴下した。そのままの温度で40分間撹拌した後、反応液を減圧濃縮し、pHが7になるまで1規定塩酸を滴下した後、逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:蒸留水)で精製し、標記化合物を白色固体として0．48g得た。(100%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm:1.10 (3H, t, J = 7.32 Hz), 2.44-2.51 (2H, m).

(1e)cis(±)－4－アミノ－3－メトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル

以下の文献記載の方法に従い合成した。

[0185] WO 2006/087543 A1

(1f)2－ブロモ－1,3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸 エチル

以下の文献記載の方法に従い合成した。

[0186] WO 2006/087543 A1

(1g)cis(±)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル

実施例(1e)で得られたcis(±)－4－アミノ－3－メトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(230mg、0.99mmol)と実施例(1d)で得られた4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸 エチル(85mg、0.49mmol)のDMA(5mL)溶液に、WSC塩酸塩(580mg、3.02mmol)、DMAP(125mg、1.02mmol)を加え、室温にて3時間撹拌した。反応液に希塩酸を加えて、酢酸エチルで抽出後、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝1／1、酢酸エチル)で精製し、標記化合物を淡黄色固体として117mg得た。(62%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.26 (3H, t, J = 7.62 Hz), 1.47 (9H, s), 1.57-1.70 (1H, m), 1.78-1.92 (1H, m), 2.68 (2H, q, J = 7.62 Hz), 2.74-2.84 (2H, m), 3.33-3.39 (2H, m), 3.41 (3H, s), 4.05-4.50 (2H, m), 7.44-7.52 (1H, m), 11.27 (1H, s).

(1h)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－1,3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸 エチル

実施例(1g)で得られたcis(±)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－

ブチル(117mg、0．30mmol)をメタノール(2mL)に溶解し、4規定塩酸／酢酸エチル溶液(5mL)を加え、室温下1時間撹拌した。減圧濃縮後、DMF(3mL)に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン(0．32mL、1．84mmol)、実施例(1f)で得られた2－ブロモ－1，3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸　エチル(87mg、0．30mmol)を加え、70℃にて2時間撹拌した。反応液に希塩酸を加えて酢酸エチルで抽出、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝5／1、酢酸エチル)で精製し、標記化合物を淡黄色固体として97mg得た。(65％)

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.28 (3H, t, J = 7.57 Hz), 1.44 (3H, t, J = 7.12 Hz), 1.82-1.88 (1H, m), 2.05-2.16 (1H, m), 2.70 (2H, q, J = 7.57 Hz), 3.20-3.33 (2H, m), 3.45 (3H, s), 3.55 (1H, br s), 4.23-4.34 (2H, m), 4.45 (2H, q, J = 7.12 Hz), 4.58-4.67 (1H, m), 7.31-7.41 (1H, m), 7.53 (1H, d, J = 9.03 Hz), 7.70 (1H, dd, J = 7.93, 1.10 Hz), 7.74-7.83 (1H, m), 11.33 (1H, s).

(1i)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－1，3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸

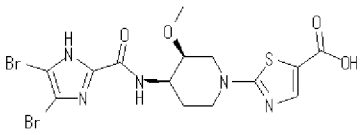
実施例(1h)で得られたcis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－1，3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸　エチル(95mg、0．19mmol)をメタノール(5mL)、ジクロロメタン(2mL)に溶解し、2規定水酸化リチウム水溶液(3mL)を加えて70℃にて1．5時間撹拌した。有機溶媒を減圧濃縮後、1規定塩酸を溶液のpHが4程度になるまで加え、生じた固体をろ取、蒸留水で洗い、標記化合物を白色固体として75mg得た。(84％)

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, $DMSO\text{-}d_6$) δ ppm: 1.14 (3H, t, J = 7.56 Hz), 1.68-1.77 (1H, m), 1.85-1.99 (1H, m), 2.55 (2H, q, J = 7.56 Hz), 3.35-3.45 (5H, m), 3.60 (1H, br s), 4.07-4.17 (1H, m), 4.20-4.30 (1H, m), 4.36-4.48 (1H, m), 7.36-7.43 (1H, m), 7.63-7.71 (3H, m), 13.38 (1H, brs), 13.48 (1H, br s).

マススペクトル(ESI)：m/z 464 $(M+H)^+$.

(実施例2)cis(±)－2－(4－{[(4, 5－ジブロモ－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸

(例示化合物番号2)



[0187] (2a)4, 5－ジブロモイミダゾール－2－カルボン酸

以下の文献記載の方法に従い合成した。

[0188] J.Heterocycle.Chem., 17, 1980, 409-411

(2b)cis(±)－4－{[(4, 5－ジブロモ－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル

実施例(1e)記載の方法により得られたcis(±)－4－アミノ－3－メトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(300mg、1. 30mmol)、実施例(2a)で得られた4, 5－ジブロモイミダゾール－2－カルボン酸(300mg、1. 11mmol)、WSC塩酸塩(460mg、2. 40mmol)、DMAP(50mg、0. 41mmol)を用いて実施例(1g)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として384mg得た。(72%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.48 (9H, s), 1.68-1.71 (1H, m), 1.86-1.93 (1H, m), 2.72-2.85 (2H, m), 3.39-3.42 (1H, m), 3.42 (3H, s), 4.18-4.21 (2H, m), 4.37-4.44 (1H, m), 7.55 (1H, brs).

(2c)cis(±)－2－(4－{[(4, 5－ジブロモ－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

実施例(2b)で得られたcis(±)－4－{[(4, 5－ジブロモ－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(384mg、0. 80mmol)、4規定塩酸／酢酸エチル溶液(8ml)、ジイソプロピルエチルアミン(0. 7mL、4. 02mmol)、2－ブロモ－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸エチル(0. 15mL、1. 00mmol)を用いて実施例(1h)と同様の操作を行い、標記

化合物を橙色固体物質として249mg得た。(58%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm: 1.25 (3H, t, J=7.05Hz), 1.67-1.71 (1H, m), 1.87-1.92 (1H, m), 3.32 (3H, s), 3.59 (1H, brs), 3.93-4.05 (2H, m), 4.21 (2H, q, J=7.05Hz), 4.21-4.25 (2H, m), 4.31-4.36 (1H, m), 7.82 (1H, s), 7.87 (1H, d, J=8.20Hz).

(2d)cis(±)－2－(4－{[(4, 5－ジブロモ－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸

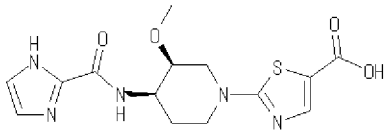
実施例(2c)で得られたcis(±)－2－(4－{[(4, 5－ジブロモ－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(249mg、0. 46mmol)、2規定水酸化リチウム水溶液(10mL)を用いて実施例(1i)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として164mg得た。(69%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm: 1.67-1.70 (1H, m), 1.85-1.93 (1H, m), 3.29-3.34 (2H, m), 3.33 (3H,s), 3.58 (1H, brs), 3.91-3.94 (1H, m), 4.19-4.23 (1H, m), 4.30-4.33 (1H, m), 7.74 (1H, s), 7.83 (1H, d, J=8.20Hz), 12.61 (1H, brs).

マススペクトル(FAB): m/z 510 $(M+H)^+$.

(実施例3)cis(±)－{4－[(1H－イミダゾール－2－イルカルボニル)アミノ]－3－メトキシピペリジン－1－イル}－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸

(例示化合物番号3)



[0189] (3a)1H－イミダゾール－2－カルボン酸

以下の文献記載の方法に従い合成した。

[0190] J.Org.Chem., 60, 1995, 1090-1092

(3b)cis(±)－4－[(1H－イミダゾール－2－イルカルボニル)アミノ]－3－メトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル

実施例(1e)記載の方法により得られたcis(±)－4－アミノ－3－メトキシピペリジン

－1－カルボン酸 tert－ブチル(0．20g、0．87mmol)、実施例(3a)で得られた1H－イミダゾール－2－カルボン酸(91mg、0．81mmol)、WSC塩酸塩(0．36g、1．88mmol)、DMAP(10mg、0．083mmol)を用いて実施例(1g)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として138mg得た。(58％)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.47 (9H, s), 1.80-1.93 (1H, m), 2.04-2.17 (1H, m), 2.72-3.01 (2H, m), 3.35-3.41 (1H, m), 3.42 (3H, s), 3.97-4.20 (2H, m), 4.33-4.56 (1H, m), 7.15-7.16 (2H, m), 7.60 (1H, brs).

(3c)cis(±)－{4－[(1H－イミダゾール－2－イルカルボニル)アミノ]－3－メトキシピペリジン－1－イル}－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

実施例(3b)で得られたcis(±)－4－[(1H－イミダゾール－2－イルカルボニル)アミノ]－3－メトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(135mg、0．42mmol)、4規定塩酸／酢酸エチル溶液(7ml)、ジイソプロピルエチルアミン(0．3mL、1．72mmol)、2－ブロモ－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(0．06mL、0．41mmol)を用いて実施例(1h)と同様の操作を行い、標記化合物を橙色固体物質として67mg得た。(43％)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $DMSO\text{-}d_6$) δ ppm:1.25 (3H, t, J = 7.07 Hz), 1.67-1.77 (1H, m), 1.78-1.90 (1H, m), 3.28-3.41 (2H, m), 3.34 (3H, s), 3.58 (1H, br s), 3.90-3.99 (1H, m), 4.20-4.28 (1H, m), 4.21 (2H, q, J = 7.07 Hz), 4.31-4.41 (1H, m), 7.04 (1H, br s), 7.29 (1H, br s), 7.68 (1H, d, J = 8.78 Hz), 7.82 (1H, s), 13.13 (1H, br s).

(3d)cis(±)－{4－[(1H－イミダゾール－2－イルカルボニル)アミノ]－3－メトキシピペリジン－1－イル}－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

実施例(3c)で得られたcis(±)－{4－[(1H－イミダゾール－2－イルカルボニル)アミノ]－3－メトキシピペリジン－1－イル}－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(67mg、0．18mmol)、2規定水酸化リチウム水溶液(4mL)を用いて実施例(1i)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として45mg得た。(71％)

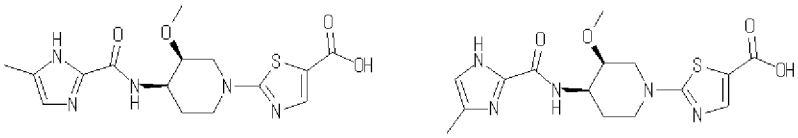
^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $DMSO\text{-}d_6$) δ ppm:1.64-1.74 (1H, m), 1.77-1.89 (1H, m), 3.10-3.21 (2H, m), 3.34 (3H, s), 3.53 (1H, br s), 3.76-3.86 (1H, m), 4.11-4.25

(2H, m), 7.03 (1H, br s), 7.13 (1H, s), 7.28 (1H, br s), 7.65 (1H, d, J = 8.54 Hz), 13.12 (1H, br s).

マススペクトル(FAB) : m/z 352 $(M+H)^+$.

(実施例4)cis(±)－(3－メトキシ－4－{[(4－メチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン－1－イル)－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸、cis(±)－(3－メトキシ－4－{[(5－メチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン－1－イル)－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸

(例示化合物番号4)



[0191] (4a)1－{[2－(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}－4－メチルイミダゾール、1－{[2－(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}－5－メチルイミダゾール

以下の文献記載の方法に従い合成した。

[0192] J.Org.Chem., 38, 1973, 1437-1438

(4b)4－メチル－1－{[2－(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}－1H－イミダゾール－2－カルボン酸 エチル、 5－メチル－1－{[2－(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}－1H－イミダゾール－2－カルボン酸 エチル

実施例(4a)で得られた1－{[2－(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}－4－メチルイミダゾールと1－{[2－(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}－5－メチルイミダゾールの約1:1混合物(1．93g、9．01mmol)のTHF(50mL)溶液を－78℃に冷却し、n－ブチルリチウム／1．58M ヘキサン溶液(6mL, 9．48mmol)を滴下し1時間撹拌した後、クロロギ酸エチル(1mL、10．46mmol)を加え室温まで昇温しさらに1時間撹拌した。反応液に飽和食塩水を加えて、酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝3／1、2／1、1／1)で精製し、標記化合物を約1:1の混合物、淡黄色油状物資として0．50g得た。(20％)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:-0.01 (9H x1/2, s), 0.00 (9H x1/2, s), 0.86-1.00 (2H, m), 1.44 (3H, t, J = 7.07 Hz), 2.30 (3H x1/2, s), 2.35 (3H x1/2, s)

, 3.55-3.60 (2H, m), 4.39-4.46 (2H, m), 5.76 (2H x1/2, s), 5.83 (2H x1/2, s), 6.97 (1H x1/2, s), 7.02 (1H x1/2, s).

(4c)cis(±)－3－メトキシ－4－{[(4－メチル－1－{[2－(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル、cis(±)－3－メトキシ－4－{[(5－メチル－1－{[2－(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル

実施例(4b)で得られた4－メチル－1－{[2－(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}－1H－イミダゾール－2－カルボン酸 エチルと5－メチル－1－{[2－(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}－1H－イミダゾール－2－カルボン酸 エチルの約1:1混合物(0．35g、1．23mmol)をメタノール(8ml)に溶解し、1規定水酸化ナトリウム水溶液(8mL、8mmol)を加え、室温下1時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、pHが7になるまで1規定塩酸を滴下した後、逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:蒸留水、アセトニトリル／蒸留水:3／7)で精製しカルボン酸を0．12g得た。得られたカルボン酸(0．12g、0．48mmol)と実施例(1e)記載の方法により得られたcis(±)－4－アミノ－3－メトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(0．20g、0．87mmol)をジクロロメタンに溶解し、WSC塩酸塩(0．19g、0．99mmol)、トリエチルアミン(0．2mL，1．43mmol)、DMAP(10mg、0．083mmol)を加え室温下2．5時間撹拌した。反応液に希塩酸を加えて、ジクロロメタンで抽出後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝5／1、1／1)で精製し、標記化合物を約3:1の混合物、淡黄色油状物質として92mg得た。(16％)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:-0.04 (9H x1/4, s), -0.02 (9H x3/4, s), 0.86-0.94 (2H, m), 1.47 (9H x3/4, s), 1.60 (9H x1/4, s), 1.62-1.71 (1H, m), 1.78-1.92 (1H, m), 2.23 (3H x3/4, s), 2.31 (3H x1/4, s), 3.32-3.40 (2H, m), 3.41 (3H x1/4, s), 3.43 (3H x3/4, s), 3.53-3.61 (3H, m), 4.07-4.52 (3H, m), 5.81 (2H x3/4, s), 5.91 (2H x1/4, s), 6.80 (1H x1/4, s), 6.92 (1H x3/4, s), 7.70 (1H, brs).

(4d)cis(±)－(3－メトキシ－4－{[(4－メチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン－1－イル)－1,3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル、cis(±)－(3－メトキシ－4－{[(5－メチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン－1－イル)－1,3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

実施例(4c)で得られたcis(±)－3－メトキシ－4－{[(4－メチル－1－{[2－(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチルとcis(±)－3－メトキシ－4－{[(5－メチル－1－{[2－(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチルの約3:1混合物(90mg、0.19mmol)、4規定塩酸／酢酸エチル溶液(4ml、16mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(0.14mL、0.80mmol)、2－ブロモ－1,3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(0.045mL、0.30mmol)を用いて実施例(1h)と同様の操作を行い、標記化合物を約3:1の混合物、黄色油状物質として80mg得た。(80%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:-0.03 (9H x1/4, s), -0.02 (9H x3/4, s), 0.86-0.96 (2H, m), 1.34 (3H, t, J = 7.11 Hz), 1.55-1.58 (1H, m), 1.78-1.87 (1H, m), 2.23 (3H, s), 2.32 (3H x3/4, s), 3.12-3.19 (1H x1/4, m), 3.20-3.30 (1H, m), 3.43 (3H x1/4, s), 3.44 (3H x3/4, s), 3.52-3.62 (3H, m), 3.93-4.02 (1H, m), 4.21-4.31 (1H, m), 4.29 (2H, q, J = 7.11 Hz), 4.49-4.58 (1H, m), 5.82 (2H x3/4, s), 5.90 (2H x1/4, s), 6.81 (1H x1/4, s), 6.93 (1H x3/4, s), 7.68-7.78 (1H, m), 7.84 (1H, s).

(4e)cis(±)－(3－メトキシ－4－{[(4－メチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン－1－イル)－1,3－チアゾール－5－カルボン酸、cis(±)－(3－メトキシ－4－{[(5－メチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン－1－イル)－1,3－チアゾール－5－カルボン酸

実施例(4d)で得られたcis(±)－(3－メトキシ－4－{[(4－メチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン－1－イル)－1,3－チアゾール－5－カルボン酸 エチルとcis(±)－(3－メトキシ－4－{[(5－メチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン－1－イル)－1,3－チアゾール－5

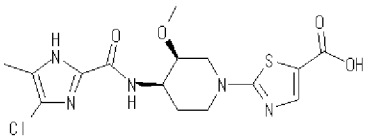
－カルボン酸　エチルの約3:1混合物(79mg、0．15mmol)をエタノール(1mL)に溶解し、4規定塩酸／酢酸エチル溶液(5mL，20mmol)を加え、4時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮後、ジクロロメタンで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をメタノール(5mL)とジクロロメタン(2mL)に溶解し、2規定水酸化リチウム水溶液(4mL、8mmol)を用いて実施例(1i)と同様の操作を行い、標記化合物を約3:2の混合物、白色固体として42mg得た。(77%)

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm:1.70-1.86 (2H, m), 2.14 (3H x2/5, s), 2.18 (3H x3/5, s), 3.26-3.40 (2H, m), 3.31 (3H, s), 3.57 (1H, br s), 3.88-3.97 (1H, m), 4.16-4.40 (2H, m), 6.73 (1H x2/5, s), 6.99 (1H x3/5, s), 7.52-7.62 (1H, m), 7.73 (1H, s), 12.55-12.68 (1H, m), 12.75-12.90 (1H, m).

マススペクトル(FAB):m/z　366$(M+H)^+$.

(実施例5)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－メチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

(例示化合物番号5)



[0193] (5a)5－メチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸　エチル

以下の文献記載の方法に従い合成した。

[0194] J.Org.Chem., 38, 1973, 1437-1438

(5b)4－クロロ－5－メチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸　エチル

実施例(5a)で得られた5－メチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸　エチル(0．50g、3．23mmol)、NCS(0．44g、3．25mmol)を用いて実施例(1c)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として0．50g得た。(82%)

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, CDCl$_3$) δ ppm:1.41 (3H, t, J = 7.15 Hz), 2.32 (3H, s), 4.42 (2H, q, J = 7.15 Hz), 10.53 (1H, br s).

(5c)4－クロロ－5－メチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸

実施例(5b)で得られた4－クロロ－5－メチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸　エチル(0．50g、2．65mmol)、3規定水酸化リチウム水溶液(4mL)を用いて実施例(1d)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として0．35g得た。(82%)

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 2.21 (3H, s) , 10.02 (1H, brs).

(5d)cis(±)－2－(4－アミノ－3－メトキシピペリジン－1－イル)－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル

実施例(1e)記載の方法により得られたcis(±)－4－アミノ－3－メトキシピペリジン－1－カルボン酸　tert－ブチル(3．00g、13．03mmol)、4規定塩酸／酢酸エチル溶液(120ml、480mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(13mL、78．16mmol)、2－ブロモ－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル(3．23g、13．68mmol)を用いて実施例(1h)と同様の操作を行い、標記化合物を黄色油状物質として2．41g得た。(65%)

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, CD_3OD) δ ppm: 1.32 (3H, t, J = 7.20 Hz), 1.66-1.85 (2H, m), 2.96-3.03 (1H, m), 3.20-3.26 (2H, m), 3.42 (3H, s), 3.42-3.46 (1H, m), 3.89-3.99 (1H, m), 4.23-4.38 (3H, m), 7.77 (1H, s).

(5e)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－メチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル

実施例(5d)で得られたcis(±)－2－(4－アミノ－3－メトキシピペリジン－1－イル)－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル(0．21g、0．73mmol)、実施例(5c)で得られた4－クロロ－5－メチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸(0．10g、0．64mmol)、WSC塩酸塩(0．27g、1．41mmol)、DMAP(10mg、0．083mmol)を用いて実施例(1g)と同様の操作を行い、標記化合物を淡黄色固体として54mg得た。(20%)

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.34 (3H, t, J = 7.12 Hz), 1.78-1.86 (1H, m), 1.99-2.13 (1H, m), 2.30 (3H, s), 3.11-3.17 (1H, m), 3.20-3.30 (1H, m), 3.42 (3H, s), 3.53 (1H, br s), 3.95-4.04 (1H, m), 4.22-4.32 (1H, m), 4.30 (2H, q, J = 7.12 Hz), 4.52-4.60 (1H, m), 7.43-7.49 (1H, m), 7.84 (1H, s), 11.01 (1H, br s).

(5f)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－メチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

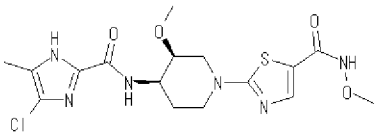
実施例(5e)で得られたcis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－メチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル(54mg、0．12mmol)、2規定水酸化リチウム水溶液(2mL)を用いて実施例(1i)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として11mg得た。(22%)

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm：1.65-1.74 (2H, m), 1.81-1.94 (2H, m), 2.16 (3H, s), 3.30-3.34 (1H, m), 3.32 (3H, s), 3.57 (1H, br s), 3.87-3.97 (1H, m), 4.17-4.38 (2H, m), 7.66 (1H, d, J = 8.54 Hz), 7.72 (1H, s), 13.35 (1H, br s).

マススペクトル(FAB)：m/z　400 $(M+H)^+$.

(実施例6)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－メチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－N－メトキシ－1，3－チアゾール－5－カルボキサミド

(例示化合物番号6)



[0195] (6a)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－メチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－N－メトキシ－1，3－チアゾール－5－カルボキサミド

実施例(5f)記載の方法により得られたcis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－メチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－1，3－チアゾール－5－カルボン酸(17mg、0．045mmol)、O－メチルヒドロキシルアミン(15mg、0．18mmol)、WSC塩酸塩(0．46g、0．24mmol)、DMAP(5mg、0．042mmol)を用いて実施例(1g)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として3．5mg得た。(18%)

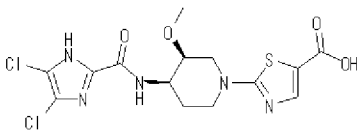
^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, CDCl$_3$) δ ppm：1.78-1.87 (1H, m), 1.98-2.11 (1H, m

), 2.30 (3H, s), 3.12-3.18 (1H, m), 3.20-3.30 (1H, m), 3.42 (3H, s), 3.53 (1H, br s), 3.83 (3H, s), 3.96-4.04 (1H, m), 4.22-4.32 (1H, m), 4.52-4.62 (1H, m), 7.26 (0H, s), 7.43-7.50 (1H, m), 7.88 (1H, s), 8.29 (1H, br s), 10.87 (1H, br s).

マススペクトル(ESI): m/z 429$(M+H)^+$.

(実施例7)cis(±)－2－(4－{[(4, 5－ジクロロ－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸

(例示化合物番号7)



[0196] (7a)2－ブロモ－4, 5－ジクロロ－1－{[2－(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}－1H－イミダゾール

2－ブロモ－4, 5－ジクロロ－1H－イミダゾール(1. 1g、5. 09mmol)をTHF(30mL)に溶解し、氷冷下水素化ナトリウム(0. 29g、6. 65mmol)を加え15分間撹拌した。反応液に2－(クロロメトキシ)エチルトリメチルシラン(1mL、5. 65mmol)を加え、室温まで昇温し40分間撹拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝20／1、10／1)で精製し、標記化合物を淡黄色油状物質として1. 76g得た。(100%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:0.00 (9H, s), 0.93 (2H, t, J = 8.23 Hz), 3.60 (2H, t, J = 8.23 Hz), 5.29 (2H, s).

(7b)4, 5－ジクロロ－1－{[2－(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}－1H－イミダゾール－2－カルボン酸 エチル

実施例(7a)で得られた2－ブロモ－4, 5－ジクロロ－1－{[2－(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}－1H－イミダゾール(0. 95g、2. 55mmol)、n－ブチルリチウム／1. 58M ヘキサン溶液(1. 9mL、3. 00mmol)、シアノギ酸エチル(0. 33mL、3. 34mmol)を用いて実施例(4b)と同様の操作を行い、標記化合物を淡黄色油状物

質として0．59g得た。（67％）

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:0.01 (9H, s), 0.90-0.99 (2H, m), 1.46 (3H, t, J = 7.17 Hz), 3.61-3.68 (2H, m), 4.47 (2H, q, J = 7.17 Hz), 5.87 (2H, s).

（7c）4，5－ジクロロイミダゾール－2－カルボン酸 エチル

実施例（7b）で得られた4，5－ジクロロ－1－{[2－（トリメチルシリル）エトキシ]メチル}－1H－イミダゾール－2－カルボン酸 エチル（0．61g、1．79mmol）をエタノール（3mL）に溶解し、4規定塩酸／酢酸エチル溶液（15mL）を加え1時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮、酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝10／1、1／1）で精製し、標記化合物を淡黄色油状物質として0．24g得た。（65％）

マススペクトル（FAB）：m/z 210$(M+H)^+$.

（7d）4，5－ジクロロイミダゾール－2－カルボン酸

実施例（7c）で得られた4，5－ジクロロイミダゾール－2－カルボン酸 エチル（0．24g、1．16mmol）、2規定水酸化リチウム水溶液（5mL）を用いて実施例（1d）と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として0．16g得た。（76％）

マススペクトル（FAB）：m/z 181 (M+H)+.

（7e）cis（±）－2－（4－{[（4，5－ジクロロ－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル）－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

実施例（5d）記載の方法により得られたcis（±）－2－（4－アミノ－3－メトキシピペリジン－1－イル）－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル（0．23g、0．81mmol）、実施例（7d）で得られた4，5－ジクロロイミダゾール－2－カルボン酸（84mg、0．46mmol）、WSC塩酸塩（0．24g、1．25mmol）、DMAP（10mg、0．083mmol）を用いて実施例（1g）と同様の操作を行い、標記化合物を淡黄色固体として49mg得た。（24％）

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.34 (3H, t, J = 7.12 Hz), 1.79-1.88 (1H, m), 1.99-2.10 (1H, m), 3.10-3.17 (1H, m), 3.20-3.30 (1H, m), 3.43 (3H, s), 3.5

3 (1H, br s), 3.94-4.04 (1H, m), 4.23-4.32 (1H, m), 4.30 (2H, q, J = 7.12 Hz), 4.52-4.61 (1H, m), 7.48 (1H, d, J = 8.79 Hz), 7.84 (1H, s).

(7f)cis(±)－2－(4－{[(4, 5－ジクロロ－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸

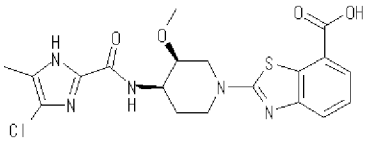
実施例(7e)で得られたcis(±)－2－(4－{[(4, 5－ジクロロ－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(49mg、0. 11mmol)、2規定水酸化リチウム水溶液(2mL)を用いて実施例(1i)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として18mg得た。(38%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm:1.63-1.73 (1H, m), 1.80-1.93 (1H, m), 3.27-3.36 (2H, m), 3.30 (3H, s), 3.56 (3H, br s), 3.87-3.98 (1H, m), 4.15-4.25 (1H, m), 4.27-4.38 (1H, m), 7.70-7.77 (1H, m), 7.74 (1H, s).

マススペクトル(ESI): m/z 421 $(M+H)^+$.

(実施例8)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－メチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－1, 3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸

(例示化合物番号8)



[0197] (8a)cis(±)－4－{[(4－クロロ－5－メチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル

実施例(1e)記載の方法により得られたcis(±)－4－アミノ－3－メトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(1g、4. 34mmol)、実施例(5c)記載の方法により得られた4－クロロ－5－メチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸(0. 35g、2. 17mmol)、WSC塩酸塩(1. 25g、6. 52mmol)、HOBT(0. 30g、2. 22mmol)を用いて実施例(1g)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として0. 68g得た。(84%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.47 (9H, s), 1.57-1.70 (1H, m), 1.78-1.92 (1H, m),2.30 (3H, s), 2.74-2.84 (2H, m), 3.35-3.39 (2H, m), 3.42 (3H, s), 4.05-4.50 (2H, m), 7.44-7.52 (1H, m), 11.25 (1H, s).

(8b)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－メチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－1, 3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸 エチル

実施例(8a)で得られたcis(±)－4－{[(4－クロロ－5－メチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(48mg、0. 13mmol)、4規定塩酸／酢酸エチル溶液(4mL)、ジイソプロピルエチルアミン(0. 1mL、0. 52mmol)、実施例(1f)記載の方法により得られた2－ブロモ－1, 3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸 エチル(42mg、0. 15mmol)を用いて実施例(1h)と同様の操作を行い、標記化合物を橙色固体物質として38mg得た。(61%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.44 (3H, t, J = 7.11 Hz), 1.80-1.89 (1H, m), 2.01-2.14 (1H, m), 2.30 (3H, s), 3.20-3.34 (2H, m), 3.46 (3H, s), 3.55 (1H, br s), 4.21-4.34 (2H, m), 4.45 (2H, q, J = 7.11 Hz), 4.57-4.68 (1H, m), 7.34-7.44 (2H, m), 7.69 (2H, d, J = 7.80 Hz), 7.79 (2H, d, J = 8.05 Hz), 10.42 (1H, br s).

(8c)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－メチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－1, 3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸

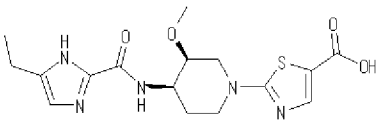
実施例(8b)で得られたcis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－メチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－1, 3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸 エチル(38mg、0. 079mmol)、4規定水酸化リチウム水溶液(2mL)を用いて実施例(1i)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として21mg得た。(59%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm:1.67-1.83 (1H, m), 1.87-2.02 (1H, m), 2.16 (3H, s), 3.26-3.54 (2H, m), 3.38 (3H, s), 3.57-3.67 (1H, m), 4.06-4.57 (3H, m), 7.36-7.48 (1H, m), 7.61-7.77 (3H, m), 13.29-13.51 (1H, m).

マススペクトル(ESI):m/z 450 $(M+H)^+$.

(実施例9)cis(±)－2－(4－{[5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－1,3－チアゾール－5－カルボン酸

(例示化合物番号9)



[0198] (9a)5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸

実施例(1b)記載の方法により得られた5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸 エチル(0.15g、0.89mmol)、2規定水酸化リチウム水溶液(2mL)を用いて実施例(1d)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として0.12g得た。(100%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.28 (3H, t, J = 7.66 Hz), 2.70 (2H, q, J = 7.66 Hz), 10.01 (1H, br s).

(9b)cis(±)－2－(4－{[5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－1,3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

実施例(5d)記載の方法により得られたcis(±)－2－(4－アミノ－3－メトキシピペリジン－1－イル)－1,3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(0.21g、0.73mmol)、実施例(9a)で得られた5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸(82mg、0.44mmol)、WSC塩酸塩(0.53g、2.76mmol)、DMAP(0.12g、0.94mmol)を用いて実施例(1g)と同様の操作を行い、標記化合物を淡黄色固体として107mg得た。(60%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.23-1.30 (3H, m), 1.34 (3H, t, J = 7.07 Hz), 1.80-1.88 (1H, m), 2.01-2.07 (1H, m), 2.61-2.72 (2H, m), 3.11-3.18 (1H, m), 3.22-3.32 (1H, m), 3.43 (3H, s), 3.54 (1H, br s), 3.95-4.04 (1H, m), 4.24-4.35 (1H, m), 4.29 (2H, q, J = 7.07 Hz), 4.50-4.60 (1H, m), 6.84-6.91 (1H, m), 7.52-7.59 (1H, m), 7.84 (1H, s), 10.42-10.63 (1H, m).

(9c)cis(±)－2－(4－{[5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

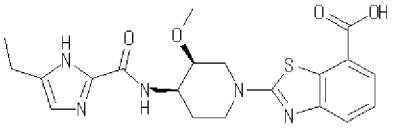
実施例(9b)で得られたcis(±)－2－(4－{[5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(106mg、0．26mmol)、2規定水酸化リチウム水溶液(2mL)を用いて実施例(1i)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として63mg得た。(64%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm:1.12-1.21 (3H, m), 1.66-1.76 (1H, m), 1.78-1.90 (1H, m), 2.51-2.60 (2H, m), 3.29-3.37 (2H, m), 3.34 (3H, s), 3.57 (1H, br s), 3.88-3.98 (1H, m), 4.18-4.40 (2H, m), 6.73-7.02 (1H, m), 7.54-7.60 (1H, m), 7.74 (1H, s), 12.52-12.63 (1H, m), 12.80-12.92 (1H, m).

マススペクトル(FAB): m/z 380 $(M+H)^+$.

(実施例10)cis(±)－2－(4－{[5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－1，3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸

(例示化合物番号10)



[0199] (10a)cis(±)－4－{[(5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル

実施例(1e)記載の方法により得られたcis(±)－4－アミノ－3－メトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(0．20g、0．87mmol)、実施例(1b)で得られた5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸(85mg、0．44mmol)、WSC塩酸塩(0．55g、2．87mmol)、DMAP(115mg、0．94mmol)を用いて実施例(1g)と同様の操作を行い、標記化合物を淡黄色固体として85mg得た。(55%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.24-1.30 (3H, m), 1.47 (9H, s), 1.64-1.72 (1H, m), 1.78-1.92 (1H, m), 2.60-2.72 (2H, m), 3.34-3.44 (5H, m), 4.10-4.22

(2H, m), 4.35-4.54 (2H, m), 6.83-6.89 (1H, m), 7.48-7.59 (1H, m), 10.27-10.50 (1H, m).

(10b)cis(±)－2－(4－{[5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－1,3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸 エチル

実施例(10a)で得られたcis(±)－4－{[(5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(84mg、0.24mmol)、4規定塩酸／酢酸エチル溶液(3ml)、ジイソプロピルエチルアミン(0.25mL、1.43mmol)、実施例(1f)記載の方法により得られた2－ブロモ－1,3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸 エチル(71mg、0.24mmol)を用いて実施例(1h)と同様の操作を行い、標記化合物を黄色固体物質として65mg得た。(58%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.23-1.32 (3H, m), 1.44 (3H, t, J = 7.18 Hz), 1.83-1.91 (1H, m), 2.02-2.19 (1H, m), 2.60-2.73 (2H, m), 3.22-3.36 (2H, m), 3.46 (3H, s), 3.57 (1H, br s), 4.21-4.37 (2H, m), 4.45 (2H, q, J = 7.18 Hz), 4.56-4.66 (1H, m), 6.83-6.92 (1H, m), 7.33-7.39 (1H, m), 7.52-7.59 (1H, m), 7.69 (1H, d, J = 8.06 Hz), 7.78 (1H, dd, J = 7.81, 0.98 Hz), 10.20-10.37 (1H, m).

(10c)cis(±)－2－(4－{[5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－1,3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸

実施例(10b)で得られたcis(±)－2－(4－{[5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－1,3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸 エチル(65mg、0.14mmol)、2規定水酸化リチウム水溶液(2mL、4mmol)を用いて実施例(1i)と同様の操作を行い、標記化合物を淡黄色固体として38mg得た。(62%)

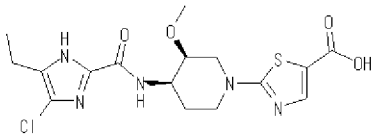
^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm:1.17 (3H, t, J = 7.56 Hz), 1.71-1.80 (1H, m), 1.84-1.90 (1H, m), 2.52-2.60 (2H, m), 3.28-3.46 (2H, m), 3.38 (3H, s), 3.60 (1H, br s), 4.07-4.17 (1H, m), 4.21-4.31 (1H, m), 4.37-4.50 (1H, m), 6.84-7.0

0 (1H, m), 7.36-7.43 (1H, m), 7.61-7.71 (3H, m), 13.47 (1H, br s).

マススペクトル(ESI): m/z 430 $(M+H)^+$.

(実施例11)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸

(例示化合物番号11)



[0200] (11a)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

実施例(5d)記載の方法により得られたcis(±)－2－(4－アミノ－3－メトキシピペリジン－1－イル)－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(0. 22g、0. 77mmol)、実施例(1d)記載の方法により得られた4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸(85mg、0. 49mmol)、WSC塩酸塩(0. 56g、2. 92mmol)、DMAP(0. 13g、1. 02mmol)を用いて実施例(1g)と同様の操作を行い、標記化合物を淡黄色固体として0. 15g得た。(71%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.26 (3H, t, J = 7.56 Hz), 1.34 (3H, t, J = 7.19 Hz), 1.75-1.86 (1H, m), 2.03-2.09 (1H, m), 2.69 (2H, q, J = 7.56 Hz), 3.09-3.17 (1H, m), 3.19-3.31 (1H, m), 3.42 (3H, s), 3.52 (1H, brs), 3.95-4.05 (1H, m), 4.22-4.34 (3H, m), 4.51-4.61 (1H, m), 7.41-7.49 (1H, m), 7.84 (1H, s), 10.71 (1H, s).

(11b)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸

実施例(11a)で得られたcis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(0. 15g、0. 34mmol)、2規定水酸化リチ

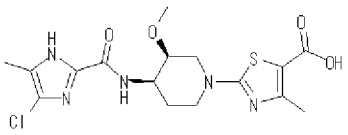
ウム水溶液(2mL)を用いて実施例(1i)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として0．12g得た。(87%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm:1.14 (3H, t, J = 7.57 Hz), 1.64-1.73 (1H, m), 1.85-1.91 (1H, m), 2.52-2.60 (2H, m), 3.28-3.36 (2H, m), 3.32 (3H, s), 3.58 (1H, br s), 3.88-3.97 (1H, m), 4.18-4.26 (1H, m), 4.29-4.38 (1H, m), 7.65-7.70 (1H, m), 7.74 (1H, s), 13.37 (1H, br s).

マススペクトル(FAB) : m/z 414 $(M+H)^+$.

(実施例12)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－メチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

(例示化合物番号12)



[0201] (12a)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－メチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

実施例(8a)記載の方法により得られたcis(±)－4－{[(4－クロロ－5－メチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(42mg、0．11mmol)、4規定塩酸／酢酸エチル溶液(4ml)、ジイソプロピルエチルアミン(0．1mL、0．57mmol)、2－ブロモ－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(40mg、0．16mmol)を用いて実施例(1h)と同様の操作を行い、標記化合物を黄色固体物質として33mg得た。(66%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, CDCl$_3$) δ ppm:1.33 (3H, t, J = 7.19 Hz), 1.74-1.84 (1H, m), 2.00-2.05 (1H, m), 2.29 (3H, s), 2.54 (3H, s), 3.06-3.14 (1H, m), 3.16-3.25 (1H, m), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, br s), 3.95-4.04 (1H, m), 4.21-4.28 (3H, m), 4.46-4.55 (1H, m), 7.38-7.45 (1H, m), 10.32-10.46 (1H, m).

(12b)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－メチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－メチル－1，3－チア

ゾール－5－カルボン酸

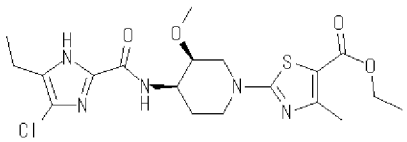
実施例(12a)で得られたcis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－メチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－メチル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(32mg、0.072mmol)、2規定水酸化リチウム水溶液(2mL)を用いて実施例(1i)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として24mg得た。(80%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm:1.63-1.72 (1H, m), 1.77-1.92 (1H, m), 2.16 (3H, s), 2.41 (3H, s), 3.22-3.36 (2H, m), 3.32 (3H, s), 3.56 (1H, brs), 3.87-3.98 (1H, m), 4.17-4.27 (2H, m), 7.65 (1H, d, J = 8.29 Hz), 12.39 (1H, br s), 13.35 (1H, br s).

マススペクトル(ESI): m/z 414 $(M+H)^+$.

(実施例13)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－メチル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

(例示化合物番号13)



[0202] (13a)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－メチル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

実施例(1g)記載の方法により得られたcis(±)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(57mg、0.15mmol)、4規定塩酸／酢酸エチル溶液(3ml)、ジイソプロピルエチルアミン(0.1mL、0.57mmol)、2－ブロモ－4－メチル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(45mg、0.18mmol)を用いて実施例(1h)と同様の操作を行い、標記化合物を黄色固体物質として52mg得た。(78%)

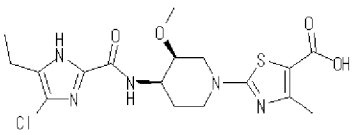
^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.27 (3H, t, J = 7.66 Hz), 1.33 (3H, t, J = 7.19 Hz), 1.72-1.81 (1H, m), 1.97-2.11 (1H, m), 2.54 (3H, s), 2.69 (2H, q, J =

7.66 Hz), 3.06-3.13 (1H, m), 3.14-3.24 (1H, m), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, br s), 3.96-4.06 (1H, m), 4.21-4.31 (3H, m), 4.46-4.56 (1H, m), 7.54 (1H, d, J = 9.02 Hz), 11.61 (1H, br s).

マススペクトル(ESI): m/z 456 $(M+H)^+$

(実施例14)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－メチル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸

(例示化合物番号14)



[0203] (14a)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－メチル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸

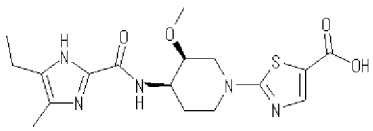
実施例(13a)記載の方法により得られたcis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－メチル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(52mg、0.12 mmol)、2規定水酸化リチウム水溶液(2mL)を用いて実施例(1i)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として32mg得た。(65%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm:1.14 (3H, t, J = 7.56 Hz), 1.62-1.72 (1H, m), 1.81-1.87 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.55 (2H, q, J = 7.56 Hz), 3.22-3.36 (2H, m), 3.34 (3H, s), 3.56 (1H, br s), 3.86-3.98 (1H, m), 4.15-4.29 (2H, m), 7.64 (1H, d, J = 8.54 Hz), 12.38 (1H, brs), 13.36 (1H, br s).

マススペクトル(ESI): m/z 428 $(M+H)^+$.

(実施例15)cis(±)－2－(4－{[(5－エチル－4－メチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－1,3－チアゾール－5－カルボン酸

(例示化合物番号15)



[0204] (15a)2－ブロモ－ペンタン－3－オン

以下の文献記載の方法に従い合成した。

[0205] J.Org.Chem., 40, 1975, 1294-1298

(15b)2－(1－メチル－2－オキソブチル)－1H－イソインドール－1, 3(2H)－ジオン

実施例(15a)で得られた2－ブロモ－ペンタン－3－オン(8．47g、35．57mmol)をDMF(120mL)に溶解し、フタルイミドカリウム(6．9g、37．25mmol)を加え、室温にて10時間撹拌した。反応液に酢酸エチルを加え、1規定塩酸、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をヘキサンで洗浄し、標記化合物を白色固体として6．5g得た。(79%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.08 (3H, t, J = 7.19 Hz), 1.68 (3H, d, J = 7.32 Hz), 2.45-2.56 (2H, m), 4.82 (1H, q, J = 7.32 Hz), 7.74-7.80 (2H, m), 7.84-7.92 (2H, m).

(15c)2－アミノ－ペンタン－3－オン 塩酸塩

実施例(15b)で得られた2－(1－メチル－2－オキソブチル)－1H－イソインドール－1, 3(2H)－ジオン(2．3g、9．95mmol)を酢酸(20mL)に溶解し、6規定塩酸(20mL)を加え、7時間加熱還流した。反応液を一晩放置し、析出したフタル酸を濾別、濾液を減圧濃縮して標記化合物を白色固体として得た。得られた化合物を精製することなく次の反応に用いた。

[0206] (15d)5－エチル－4－メチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸 エチル

実施例(15c)で得られた2－アミノ－ペンタン－3－オン 塩酸塩(約10mmol)と文献既知(J.Med.Chem., 38, 1995, 2196-2201)の方法に従って得たイミノ(メチルチオ)酢酸エチル テトラフルオロホウ酸塩(約10mmol)を用いて実施例(1b)と同様の操作を行い、標記化合物を黄色固体として1．1g得た。(60%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.23 (3H, t, J = 7.56 Hz), 1.41 (3H, t, J = 7.17 Hz), 2.24 (3H, s), 2.61 (2H, br s), 4.41 (2H, q, J = 7.17 Hz), 9.88 (1H, br

s).

(15e)5－エチル－4－メチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸

実施例(15d)で得られた5－エチル－4－メチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸 エチル(0.30g、1.66mmol)、3規定水酸化リチウム水溶液(2.5mL)を用いて実施例(1d)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として0.26g得た。(100%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm:1.12 (3H, t, J = 7.44 Hz), 2.13 (3H, s), 2.50-2.54 (2H, m).

(15f)cis(±)－4－{[(5－エチル－4－メチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル

実施例(1e)記載の方法により得られたcis(±)－4－アミノ－3－メトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(0.77g、3.32mmol)と実施例(15e)で得られた5－エチル－4－メチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸(0.26g、1.66mmol)、WSC塩酸塩(1.85g、9.65mmol)、DMAP(0.2g、1.64mmol)を用いて実施例(1g)と同様の操作を行い、標記化合物を白色泡状物質として0.43g得た。(70%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.19-1.28 (3H, m), 1.47 (9H, s), 1.58-1.71 (1H, m), 1.78-1.92 (1H, m), 2.19 (3H, s), 2.48-2.66 (2H, m), 3.34-3.44 (2H, m), 3.41 (3H, s), 3.97-4.25 (3H, m), 4.33-4.56 (1H, m), 7.41-7.51 (1H, m), 10.21-10.38 (1H, m).

(15g)cis(±)－2－(4－{[(5－エチル－4－メチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－1,3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

実施例(15f)で得られたcis(±)－4－{[(5－エチル－4－メチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(0.11g、0.26mmol)、4規定塩酸／酢酸エチル溶液(2mL)、ジイソプロピルエチルアミン(0.2mL、1.15mmol)、2－ブロモ－1,3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(0.05mL、0.33mmol)を用いて実施例(1h)と同様の操作を行

い、標記化合物を黄色固体として97mg得た。(79%))

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.26 (3H, t, J = 7.07 Hz), 1.34 (3H, t, J = 7.07 Hz), 1.78-1.87 (1H, m), 2.00-2.09 (1H, m), 2.18-2.26 (3H, m), 2.50-2.65 (2H, m), 3.12-3.19 (1H, m), 3.20-3.30 (1H, m), 3.42 (3H, s), 3.54 (1H, br s), 3.95-4.03 (1H, m), 4.23-4.33 (1H, m), 4.29 (3H, q, J = 7.07 Hz), 4.50-4.57 (1H, m), 7.42-7.49 (1H, m), 7.84 (1H, s), 10.00-10.13 (1H, m).

(15h)cis(±)-2-(4-{[(5-エチル-4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)カルボニル]アミノ}-3-メトキシピペリジン-1-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボン酸

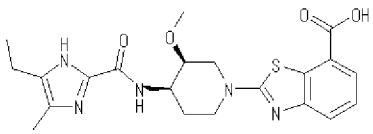
実施例(15g)で得られたcis(±)-2-(4-{[(5-エチル-4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)カルボニル]アミノ}-3-メトキシピペリジン-1-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボン酸 エチル(95mg、0.19mmol)、2規定水酸化リチウム水溶液(3mL)を用いて実施例(1i)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として64mg得た。(72%))

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.10 (3H, t, J = 7.44 Hz), 1.66-1.75 (1H, m), 1.77-1.87 (1H, m), 2.05-2.16 (3H, m), 2.46-2.55 (2H, m), 3.28-3.37 (2H, m), 3.34 (3H, s), 3.56 (1H, br s), 3.88-3.97 (1H, m), 4.18-4.23 (1H, m), 4.29-4.40 (1H, m), 7.41-7.51 (1H, m), 7.74 (1H, s), 12.57-12.67 (2H, m).

マススペクトル(ESI): m/z 394 $(M+H)^+$.

(実施例16)cis(±)-2-(4-{[(5-エチル-4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)カルボニル]アミノ}-3-メトキシピペリジン-1-イル)-1,3-ベンゾチアゾール-7-カルボン酸

(例示化合物番号16)



[0207] (16a)cis(±)-2-(4-{[(5-エチル-4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)カルボニル]アミノ}-3-メトキシピペリジン-1-イル)-1,3-ベンゾチアゾール-7-カルボン酸 エチル

実施例(15f)記載の方法により得られたcis(±)－4－{[(5－エチル－4－メチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(0．11g、0．26mmol)、4規定塩酸／酢酸エチル溶液(2mL)、ジイソプロピルエチルアミン(0．2mL、1．15mmol)、実施例(1f)記載の方法により得られた2－ブロモ－1，3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸 エチル(88mg、0．31mmol)を用いて実施例(1h)と同様の操作を行い、標記化合物を黄色固体として80mg得た。(58%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.21-1.28 (3H, m), 1.44 (3H, t, J = 7.14 Hz), 1.81-1.90 (1H, m), 2.03-2.28 (4H, m), 2.48-2.68 (2H, m), 3.22-3.37 (2H, m), 3.46 (3H, s), 3.57 (1H, br s), 4.19-4.36 (2H, m), 4.45 (2H, q, J = 7.14 Hz), 4.54-4.64 (1H, m), 7.33-7.39 (1H, m), 7.43-7.54 (1H, m), 7.69 (1H, dd, J = 7.80, 1.04 Hz), 7.78 (1H, dd, J = 7.68, 1.04 Hz), 10.05-10.21 (1H, m).

(16b)cis(±)－2－(4－{[(5－エチル－4－メチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－1，3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸

実施例(16a)で得られたcis(±)－2－(4－{[(5－エチル－4－メチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－1，3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸 エチル(78mg、0．17mmol)、2規定水酸化リチウム水溶液(2mL)を用いて実施例(1i)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として36mg得た。(49%)

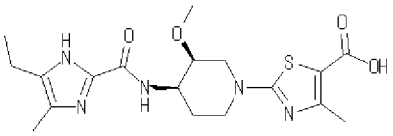
^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.22 (3H, t, J = 7.56 Hz), 1.33 (3H, t, J = 7.07 Hz), 1.76-1.85 (1H, m), 1.98-2.10 (1H, m), 2.16-2.28 (3H, m), 2.54 (3H, s), 2.62 (2H, q, J = 7.56 Hz), 3.09-3.15 (1H, m), 3.18-3.25 (1H, m), 3.43 (3H, s), 3.52 (1H, br s), 3.95-4.03 (1H, m), 4.21-4.31 (3H, m), 4.46-4.53 (1H, m), 7.41-7.49 (1H, m), 9.95-10.07 (1H, m).

マススペクトル(ESI): m/z 444 $(M+H)^+$.

(実施例17)cis(±)－2－(4－{[(5－エチル－4－メチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－メチル－1，3

－チアゾール－5－カルボン酸

(例示化合物番号17)



[0208] (17a)cis(±)－2－(4－{[(5－エチル－4－メチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－メチル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

実施例(15f)記載の方法により得られたcis(±)－4－{[(5－エチル－4－メチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(0.11g、0.26mmol)、4規定塩酸／酢酸エチル溶液(2mL)、ジイソプロピルエチルアミン(0.2mL、1.15mmol)、2－ブロモ－4－メチル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(83mg、0.33mmol)を用いて実施例(1h)と同様の操作を行い、標記化合物を黄色固体として78mg得た。(61%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.22 (3H, t, J = 7.56 Hz), 1.33 (3H, t, J = 7.07 Hz), 1.76-1.85 (1H, m), 1.98-2.10 (1H, m), 2.16-2.28 (3H, m), 2.54 (3H, s), 2.62 (2H, q, J = 7.56 Hz), 3.09-3.15 (1H, m), 3.18-3.25 (1H, m), 3.43 (3H, s), 3.52 (1H, br s), 3.95-4.03 (1H, m), 4.21-4.31 (3H, m), 4.46-4.53 (1H, m), 7.41-7.49 (1H, m), 9.95-10.07 (1H, m).

(17b)cis(±)－2－(4－{[(5－エチル－4－メチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－メチル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸

実施例(17a)で得られたcis(±)－2－(4－{[(5－エチル－4－メチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－メチル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(75mg、0.17mmol)、2規定水酸化リチウム水溶液(2mL)を用いて実施例(1i)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として60mg得た。(85%)

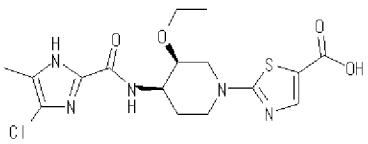
^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm:1.10 (3H, t, J = 7.56 Hz), 1.69 (1H, s), 1.81-1.85 (1H, m), 2.06-2.12 (3H, m), 2.40 (3H, s), 2.46-2.53 (2H, m), 3.26-3

.37 (2H, m), 3.34 (3H, s), 3.90 (1H, br s), 4.12-4.32 (2H, m), 7.37-7.49 (1H, m), 12.33-12.43 (1H, m), 12.58-12.67 (1H, m).

マススペクトル(ESI): m/z 408 $(M+H)^+$.

(実施例18)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－メチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－1,3－チアゾール－5－カルボン酸

(例示化合物番号18)



[0209] (18a)cis(±)－4－アミノ－3－エトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル

以下の文献記載の方法に従い合成した。

[0210] WO 2006/087543 A1

(18b)cis(±)－4－{[(4－クロロ－5－メチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル

実施例(18a)で得られたcis(±)－4－アミノ－3－エトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(0.34g、1.37mmol)、実施例(5c)記載の方法により得られた4－クロロ－5－メチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸(0.16g、0.91mmol)、WSC塩酸塩(1.18g、6.15mmol)、DMAP(0.12g、0.94mmol)を用いて実施例(1g)と同様の操作を行い、標記化合物を淡黄色固体として0.23g得た。(43%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.17-1.29 (3H, m), 1.47 (9H, s), 1.56-1.69 (1H, m), 1.81-1.95 (1H, m), 2.28 (3H, s), 2.68-2.90 (2H, m), 3.40 (2H, m), 3.68-3.81 (1H, m), 4.00-4.51 (3H, m), 7.39-7.50 (1H, m), 10.93 (1H, brs).

(18c)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－メチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－1,3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

実施例(18b)で得られたcis(±)－4－{[(4－クロロ－5－メチル－1H－イミダゾ

ール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(82mg、0．21mmol)、4規定塩酸／酢酸エチル溶液(5ml)、ジイソプロピルエチルアミン(0．2mL、1．15mmol)、2－ブロモ－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(0．004mL、0．27mmol)を用いて実施例(1h)と同様の操作を行い、標記化合物を黄色固体物質として79mg得た。(85%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.15 (3H, t, J = 6.95 Hz), 1.34 (3H, t, J = 7.17 Hz), 1.76-1.84 (1H, m), 2.02-2.14 (1H, m), 2.30 (3H, s), 3.13-3.20 (1H, m), 3.20-3.29 (1H, m), 3.39-3.49 (1H, m), 3.62 (1H, brs), 3.68-3.78 (1H, m), 3.98-4.06 (1H, m), 4.20-4.34 (1H, m), 4.30 (2H, q, J = 7.17 Hz), 4.41-4.51 (0H, m), 7.43 (1H, d, J = 9.02 Hz), 7.84 (1H, s), 10.65 (1H, br s).

(18d)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－メチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

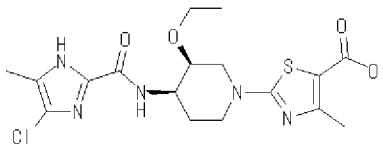
実施例(18c)で得られたcis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－メチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(78mg、0．18mmol)、2規定水酸化リチウム水溶液(2mL)を用いて実施例(1i)と同様の操作を行い、標記化合物を淡黄色固体として50mg得た。(68%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm:1.04 (3H, t, J = 6.95 Hz), 1.65-1.74 (1H, m), 1.84-1.90 (1H, m), 2.16 (3H, s), 3.25-3.48 (3H, m), 3.58-3.67 (2H, m), 3.92-4.04 (1H, m), 4.14-4.27 (2H, m), 7.64 (1H, d, J = 8.29 Hz), 7.73 (1H, s), 12.59 (1H, br s), 13.34 (1H, brs).

マススペクトル(ESI)：m/z 414 $(M+H)^+$.

(実施例19)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－メチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

(例示化合物番号19)



[0211] (19a)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－メチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

実施例(18b)記載の方法により得られたcis(±)－4－{[(4－クロロ－5－メチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(82mg、0．21mmol)、4規定塩酸／酢酸エチル溶液(5mL)、ジイソプロピルエチルアミン(0．2mL、1．15mmol)、2－ブロモ－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(58mg、0．23mmol)を用いて実施例(1h)と同様の操作を行い、標記化合物を黄色固体として74mg得た。(76％)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm：1.16 (3H, t, J = 6.95 Hz), 1.33 (3H, t, J = 7.07 Hz), 1.74-1.83 (1H, m), 2.01-2.12 (1H, m), 2.29 (3H, s), 2.54 (3H, s), 3.08-3.26 (2H, m), 3.39-3.47 (1H, m), 3.61 (1H, brs), 3.70-3.78 (1H, m), 3.96-4.06 (1H, m), 4.19-4.30 (3H, m), 4.36-4.45 (1H, m), 7.40-7.47 (1H, m), 10.75 (1H, br s).

(19b)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－メチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

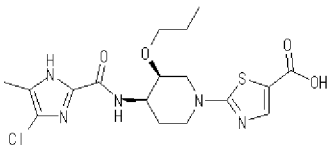
実施例(19a)で得られたcis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－メチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(70mg、0．15mmol)、2規定水酸化リチウム水溶液(2mL)を用いて実施例(1i)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として31mg得た。(47％)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm：1.04 (3H, t, J = 7.08 Hz), 1.61-1.72 (1H, m), 1.78-1.92 (1H, m), 2.16 (3H, s), 2.40 (3H, s), 3.22-3.47 (3H, m), 3.59-3.65 (2H, m), 3.91-4.01 (1H, m), 4.09-4.22 (2H, m), 7.62 (1H, d, J = 8.54 Hz), 13.34 (1H, br s).

マススペクトル(ESI)：m/z 428 $(M+H)^+$.

(実施例20)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－メチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－プロポキシピペリジン－1－イル)－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

(例示化合物番号20)



[0212] (20a)cis(±)－4－アミノ－3－プロポキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル

以下の文献記載の方法に従い合成した。

[0213] WO 2006/087543 A1

(20b)cis(±)－4－{[(4－クロロ－5－メチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－プロポキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル

実施例(20a)で得られたcis(±)－4－アミノ－3－プロポキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(0．22g、0．85mmol)、実施例(5c)記載の方法により得られた4－クロロ－5－メチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸(0．11g、0．64mmol)、WSC塩酸塩(0．63g、3．28mmol)、DMAP(84mg、0．69mmol)を用いて実施例(1g)と同様の操作を行い、標記化合物を淡黄色固体として0．15g得た。(60％)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:0.90-0.99 (3H, m), 1.46 (9H, s), 1.57-1.67 (3H, m), 1.80-1.95 (1H, m), 2.28 (3H, s), 2.65-2.93 (2H, m), 3.22-3.31 (1H, m), 3.45 (1H, br s), 3.64 (1H, brs), 3.95-4.46 (3H, m), 7.40-7.51 (1H, m), 10.98 (1H, brs).

(20c)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－メチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－プロポキシピペリジン－1－イル)－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

実施例(20b)で得られたcis(±)－4－{[(4－クロロ－5－メチル－1H－イミダゾ

ール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－プロポキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(76mg、0．19mmol)、4規定塩酸／酢酸エチル溶液(3ml)、ジイソプロピルエチルアミン(0．15mL、0．86mmol)、2－ブロモ－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(0．004mL、0．27mmol)を用いて実施例(1h)と同様の操作を行い、標記化合物を黄色固体物質として65mg得た。(74％)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:0.86 (3H, t, J = 7.44 Hz), 1.34 (3H, t, J = 7.13 Hz), 1.49-1.60 (2H, m), 1.79-1.88 (1H, m), 2.05-2.16 (1H, m), 2.29 (3H, s), 3.14-3.36 (3H, m), 3.59-3.67 (2H, m), 3.96-4.06 (1H, m), 4.20-4.34 (1H, m), 4.30 (2H, q, J = 7.13 Hz), 4.43-4.52 (1H, m), 7.50 (1H, d, J = 8.78 Hz), 7.84 (1H, s), 11.33 (1H, br s).

(20d)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－メチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－プロポキシピペリジン－1－イル)－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

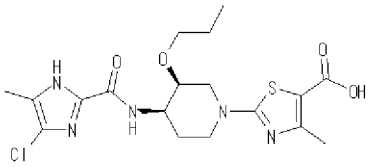
実施例(20c)で得られたcis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－メチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－プロポキシピペリジン－1－イル)－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(60mg、0．13mmol)、2規定水酸化リチウム水溶液(2mL)を用いて実施例(1i)と同様の操作を行い、標記化合物を淡黄色固体として43mg得た。(76％)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm:0.80 (3H, t, J = 7.44 Hz), 1.38-1.49 (2H, m), 1.64-1.74 (1H, m), 1.81-1.96 (1H, m), 2.15 (3H, s), 3.28-3.35 (3H, m), 3.50-3.59 (1H, m), 3.66 (1H, br s), 3.89-4.00 (1H, m), 4.16-4.26 (2H, m), 7.63 (1H, d, J = 8.54 Hz), 7.73 (1H, s), 12.58 (1H, br s), 13.33 (1H, br s).

マススペクトル(ESI)：m/z 428 $(M+H)^+$.

(実施例21)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－メチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－プロポキシピペリジン－1－イル)－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

(例示化合物番号21)



[0214] (21a)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－メチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－プロポキシピペリジン－1－イル)－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル

実施例(20b)記載の方法により得られたcis(±)－4－{[(4－クロロ－5－メチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－プロポキシピペリジン－1－カルボン酸　tert－ブチル(76mg、0．19mmol)、4規定塩酸／酢酸エチル溶液(3ml)、ジイソプロピルエチルアミン(0．15mL、0．86mmol)、2－ブロモ－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル(63mg、0．25mmol)を用いて実施例(1h)と同様の操作を行い、標記化合物を黄色固体として79mg得た。(89％)

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:0.86 (3H, t, J = 7.44 Hz), 1.33 (3H, t, J = 7.07 Hz), 1.49-1.62 (2H, m), 1.76-1.81 (1H, m), 2.04-2.18 (1H, m), 2.29 (3H, s), 2.53 (3H, s), 3.10-3.35 (3H, m), 3.60-3.67 (2H, m), 3.95-4.06 (1H, m), 4.20-4.29 (3H, m), 4.40-4.50 (1H, m), 7.51 (1H, d, J = 8.78 Hz), 11.40 (1H, br s).

(21b)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－メチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－プロポキシピペリジン－1－イル)－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

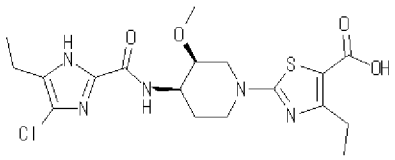
実施例(21a)で得られたcis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－メチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－プロポキシピペリジン－1－イル)－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル(75mg、0．16mmol)、2規定水酸化リチウム水溶液(2．5mL)を用いて実施例(1i)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として56mg得た。(80％)

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm:0.81 (3H, t, J = 7.44 Hz), 1.39-1.46 (2H, m), 1.64-1.73 (1H, m), 1.80-1.93 (1H, m), 2.15 (3H, s), 2.40 (3H, s), 3.22-3.36 (3H, m), 3.51-3.59 (1H, m), 3.62-3.67 (1H, m), 3.88-4.00 (1H, m), 4.12-4.24 (2H, m), 7.62 (1H, d, J = 8.54 Hz), 12.37 (1H, br s), 13.33 (1H, br s).

マススペクトル(ESI): m/z 442 $(M+H)^+$.

(実施例22)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－エチル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸

(例示化合物番号22)



[0215] (22a)2－クロロ－3－オキソ－ペンタン酸 メチル

以下の文献記載の方法に従い合成した。

[0216] US5925792 A1

(22b)2－アミノ－4－エチル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸 メチル 実施例(22a)で得られた2－クロロ－3－オキソ－ペンタン酸 メチル(1.91g、11.57mmol)をエタノール(50mL)に溶解し、チオウレア(0.77g、10.09mmol)を加え、1.5時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をヘキサン／酢酸エチル:5／1で洗浄し、標記化合物を淡黄色固体として1.78g得た。(95%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.23 (3H, t, J = 7.53 Hz), 2.97 (2H, q, J = 7.53 Hz), 3.80 (3H, s), 5.44 (2H, br s).

(22c)2－ブロモ－4－エチル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸 メチル

実施例(22b)で得られた2－アミノ－4－エチル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸 メチル(0.5g、2.68mmol)をアセトニトリル(25mL)に懸濁させ、臭化銅(0.9g、4.03mmol)、亜硝酸tert－ブチル(0.48mL、4.04mmol)を加え、室温で2時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、酢酸エチルで希釈し、1規定塩酸、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝97／3、95／5)で精製し、標記化合物を白色固体として0.63g得た。(94%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.28 (3H, t, J = 7.53Hz), 3.13 (2H, q, J = 7.53 Hz), 3.87 (3H, s).

(22d)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－エチル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸 メチル

実施例(1g)記載の方法により得られたcis(±)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(67mg、0.17mmol)、4規定塩酸／酢酸エチル溶液(3ml)、ジイソプロピルエチルアミン(0.12mL、0.69mmol)、実施例(22c)で得られた2－ブロモ－4－エチル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸 メチル(48mg、0.19 mmol)を用いて実施例(1h)と同様の操作を行い、標記化合物を黄色固体として49 mg得た。(61%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.19-1.34 (6H, m), 1.74-1.87 (1H, m), 1.98-2.10 (1H, m), 2.69 (2H, q, J = 7.64 Hz), 3.40-3.57 (4H, m), 3.43 (3H, s), 3.78-3.86 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.93-4.02 (2H, m), 4.20-4.34 (1H, m), 4.55-4.69 (1H, m), 4.85 (1H, br s), 7.50-7.60 (1H, m), 11.43 (1H, br s).

(22e)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－エチル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸

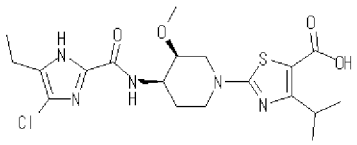
実施例(22d)で得られたcis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－エチル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸 メチル(49mg、0.11mmol)、2規定水酸化リチウム水溶液(1.5mL)を用いて実施例(1i)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として31mg得た。(65%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm:1.10-1.17 (6H, m), 1.65-1.72 (1H, m), 1.79-1.92 (1H, m), 2.51-2.59 (2H, m), 2.74-2.96 (2H, m), 3.24-3.36 (2H, m), 3.34 (3H, s), 3.56 (1H, br s), 3.82-3.88 (1H, m), 4.16-4.25 (1H, m), 4.28-4.40 (1H, m), 7.64 (1H, d, J = 8.54 Hz), 12.38 (1H, br s), 13.37 (1H, br s).

マススペクトル(ESI)：m/z 442 $(M+H)^+$.

(実施例23)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－イソプロピル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸

(例示化合物番号23)



[0217] (23a)2－アミノ－4－イソプロピル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

以下の文献記載の方法に従い合成した。

[0218] J.Heterocycl.Chem., 1985, 1621-1630

(23b)2－ブロモ－4－イソプロピル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

実施例(23a)で得られた2－アミノ－4－イソプロピル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(0.5g、2.33mmol)、臭化銅(0.79g、3.53mmol)、亜硝酸tert－ブチル(0.42mL、3.53mmol)を用いて実施例(22c)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として0.60g得た。(92%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.28 (6H, d, J = 6.84 Hz), 1.36 (3H, t, J = 7.12 Hz), 3.89-3.99 (1H, m), 4.32 (2H, q, J = 7.12 Hz).

(23c)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－イソプロピル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

実施例(1g)記載の方法により得られたcis(±)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(67mg、0.17mmol)、4規定塩酸／酢酸エチル溶液(3ml)、ジイソプロピルエチルアミン(0.12mL、0.69mmol)、実施例(23b)で得られた2－ブロモ－4－イソプロピル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(55mg、0.19mmol)を用いて実施例(1h)と同様の操作を行い、標記化合物を黄色固体として55mg得た。(65%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.10-1.43 (9H, m), 1.76-1.97 (1H, m), 1.94-2.10 (1H, m), 2.69 (2H, q, J = 7.64 Hz), 2.97-3.06 (1H, m), 3.10-3.29 (1H, m), 3.43 (3H, s), 3.49-3.52 (1H, m), 3.81-3.99 (2H, m), 4.21-4.30 (3H, m), 4.71-4.80 (1H, m), 7.47-7.53 (1H, m), 11.19 (1H, br s).

(23d)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－イソプロピル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

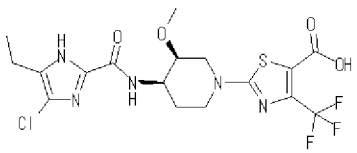
実施例(23c)で得られたcis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－イソプロピル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(55mg、0．11mmol)、2規定水酸化リチウム水溶液(2mL)を用いて実施例(1i)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として32mg得た。(62%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm:1.11-1.18 (9H, m), 1.62-1.72 (1H, m), 1.79-1.92 (1H, m), 2.51-2.59 (2H, m), 3.21-3.37 (2H, m), 3.34 (3H, s), 3.55 (1H, br s), 3.76-3.87 (2H, m), 4.14-4.25 (1H, m), 4.36-4.51 (1H, m), 7.64 (1H, d, J = 8.54 Hz), 12.40 (1H, br s), 13.37 (1H, br s).

マススペクトル(ESI): m/z 456 $(M+H)^+$.

(実施例24)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－トリフルオロメチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

(例示化合物番号24)



[0219] (24a)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－トリフルオロメチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

実施例(1g)で得られたcis(±)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾー

ル－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(77mg、0．20mmol)、4規定塩酸／酢酸エチル溶液(3ml)、ジイソプロピルエチルアミン(0．14mL、0．80mmol)、2－クロロ－4－トリフルオロメチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(62mg、0．24mmol)を用いて実施例(1h)と同様の操作を行い、標記化合物を黄色固体として88mg得た。(86％)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.23-1.37 (6H, m), 1.77-1.94 (1H, m), 1.96-2.06 (1H, m), 2.69 (2H, q, J = 7.56 Hz), 3.06-3.15 (1H, m), 3.22-3.34 (1H, m), 3.42 (3H, s), 3.49-3.55 (1H, m), 3.88-4.00 (1H, m), 4.21-4.35 (3H, m), 4.57-4.67 (1H, m), 7.39-7.47 (1H, m), 10.58 (1H, br s).

(24b)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－トリフルオロメチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

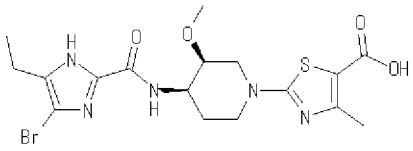
実施例(24a)で得られたcis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－トリフルオロメチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(85mg、0．17mmol)、2規定水酸化リチウム水溶液(1．5mL)を用いて実施例(1i)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として51mg得た。(63％)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm:1.14 (3H, t, J = 7.51 Hz), 1.65-1.74 (1H, m), 1.81-1.95 (1H, m), 2.55 (2H, q, J = 7.51 Hz), 3.26-3.42 (5H, m), 3.59 (1H, br s), 3.82-3.99 (1H, m), 4.17-4.36 (2H, m), 7.69 (1H, d, J = 8.30 Hz), 13.35-13.46 (2H, m).

マススペクトル(ESI)：m/z 482 $(M+H)^+$.

(実施例25)cis(±)－2－(4－{[(4－ブロモ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

(例示化合物番号25)



[0220] (25a)4－ブロモ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸 エチル

実施例(1b)記載の方法により得られた5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸 エチル(0．29g、1．30mmol)、NBS(0．28g、1．28mmol)を用いて実施例(1c)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として0．22g得た。(69%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.27 (3H, t, J = 7.67 Hz), 1.41 (3H, t, J = 7.12 Hz), 2.70 (2H, q, J = 7.67 Hz), 4.42 (2H, q, J = 7.12 Hz), 10.39 (1H, br s).

(25b)4－ブロモ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸

実施例(25a)で得られた4－ブロモ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸 エチル(0．22g、0．87mmol)、3規定水酸化リチウム水溶液(3mL)を用いて実施例(1d)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として0．18g得た。(95%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm:1.10 (3H, t, J = 7.45 Hz), 2.30-2.56 (2H, m).

(25c)cis(±)－4－{[(4－ブロモ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル

実施例(1e)記載の方法により得られたcis(±)－4－アミノ－3－メトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(0．39g、1．67mmol)、実施例(25b)で得られた4－ブロモ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸(0．18g、0．82mmol)、WSC塩酸塩(0．49g、2．53mmol)、HOBT(0．11g、0．84mmol)を用いて実施例(1g)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として0．33g得た。(92%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.25 (3H, t, J = 7.61 Hz), 1.47 (9H, s), 1.60-1.67 (1H, m), 1.79-1.92 (1H, m), 2.61-2.90 (2H, m), 2.67 (2H, q, J = 7.61 Hz), 3.32-3.45 (2H, m), 3.41 (3H, s), 4.01-4.27 (1H, m), 4.34-4.57 (1H, m), 7.45-7.54 (1H, m), 11.22 (1H, br s).

(25d)cis(±)－2－(4－{[(4－ブロモ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－メチル－1，3－チ

アゾール－5－カルボン酸　エチル

実施例(25c)で得られたcis(±)－4－{[(4－ブロモ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－カルボン酸　tert－ブチル(74mg、0．17mmol)、4規定塩酸／酢酸エチル溶液(3ml)、ジイソプロピルエチルアミン(0．12mL、0．69mmol)、2－ブロモ－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル(56mg、0．22mmol)を用いて実施例(1h)と同様の操作を行い、標記化合物を橙色固体物質として71mg得た。(83%)

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.26 (3H, t, J = 7.61 Hz), 1.33 (3H, t, J = 7.08 Hz), 1.75-1.83 (1H, m), 1.98-2.10 (1H, m), 2.54 (3H, s), 2.68 (2H, q, J = 7.61 Hz), 3.07-3.13 (1H, m), 3.15-3.24 (1H, m), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, br s), 3.97-4.05 (1H, m), 4.21-4.30 (3H, m), 4.47-4.56 (1H, m), 7.48-7.53 (1H, m), 11.17 (1H, br s).

(25e)cis(±)－2－(4－{[(4－ブロモ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

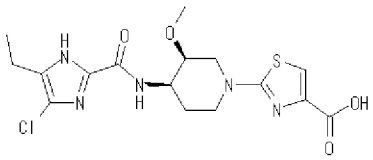
実施例(25d)で得られたcis(±)－2－(4－{[(4－ブロモ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル(70mg、0．14mmol)、2規定水酸化リチウム水溶液(2mL)を用いて実施例(1i)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として36mg得た。(56%)

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm:1.13 (3H, t, J = 7.44 Hz), 1.63-1.72 (1H, m), 1.79-1.92 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.50-2.57 (2H, m), 3.24-3.36 (2H, m), 3.34 (3H, s), 3.55 (1H, br s), 3.86-3.97 (1H, m), 4.14-4.29 (2H, m), 7.66 (1H, d, J = 8.54 Hz), 13.41 (1H, br s).

マススペクトル(ESI)：m/z　473 $(M+H)^+$.

(実施例26)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－1，3－チアゾール－4－カルボン酸

（例示化合物番号26）



[0221] (26a)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－1，3－チアゾール－4－カルボン酸　エチル

実施例(1g)記載の方法により得られたcis(±)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－カルボン酸　tert－ブチル(0．12g、0．30mmol)、4規定塩酸／酢酸エチル溶液(3ml)、ジイソプロピルエチルアミン(0．21mL、1．21mmol)、2－ブロモ－1，3－チアゾール－4－カルボン酸　エチル(75mg、0．32mmol)を用いて実施例(1h)と同様の操作を行い、標記化合物を黄色固体として30mg得た。(22%)

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm：1.26 (3H, t, J = 7.60 Hz), 1.37 (3H, t, J = 7.19 Hz), 1.75-1.85 (1H, m), 2.01-2.15 (1H, m), 2.69 (2H, q, J = 7.60 Hz), 3.11-3.25 (2H, m), 3.43 (3H, s), 3.50-3.54 (1H, m), 3.96-4.04 (1H, m), 4.20-4.29 (1H, m), 4.31-4.40 (2H, m), 4.45-4.52 (1H, m), 7.43 (1H, s), 7.46-7.54 (1H, m), 11.21 (1H, br s).

(26b)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－1，3－チアゾール－4－カルボン酸

実施例(26a)で得られたcis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－1，3－チアゾール－4－カルボン酸　エチル(30mg、0．068mmol)、2規定水酸化リチウム水溶液(1mL)を用いて実施例(1i)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として16mg得た。(58%)

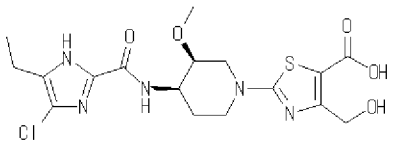
^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm：1.14 (3H, t, J = 7.56 Hz), 1.61-1.73 (1H, m), 1.84-1.93 (1H, m), 2.55 (2H, q, J = 7.56 Hz), 3.23-3.36 (2H, m), 3.33 (3

H, s), 3.56 (1H, br s), 3.82-3.91 (1H, m), 4.14-4.25 (2H, m), 7.56 (1H, s), 7.65 (1H, d, J = 8.29 Hz).

マススペクトル(ESI): m/z 414 $(M+H)^+$.

(実施例27)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－(ヒドロキシメチル)－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸

(例示化合物番号27)



[0222] (27a)2－クロロ－4－(ヒドロキシメチル)－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

以下の文献記載の方法に従い合成した。

[0223] WO 2006/087543 A1

(27b)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－(ヒドロキシメチル)－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

実施例(1g)記載の方法により得られたcis(±)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(0. 23g、0. 60mmol)、4規定塩酸／酢酸エチル溶液(9ml)、ジイソプロピルエチルアミン(0. 42mL、2. 41mmol)、実施例(27a)で得られた2－クロロ－4－(ヒドロキシメチル)－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(0. 27g、1. 01mmol)を用いて実施例(1h)と同様の操作を行い、標記化合物を黄色固体として0. 20g得た。(72%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.27 (3H, t, J = 7.56 Hz), 1.34 (3H, t, J = 7.19 Hz), 1.76-1.85 (1H, m), 1.97-2.10 (1H, m), 2.69 (2H, q, J = 7.56 Hz), 3.09-3.16 (1H, m), 3.19-3.28 (1H, m), 3.42 (3H, s), 3.52 (1H, br s), 3.96-4.02 (1H, m), 4.22-4.32 (3H, m), 4.50-4.61 (1H, m), 4.79 (2H, d, J = 6.34 Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.78 Hz), 10.71 (1H, br s).

(27c)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－(ヒドロキシメチル)－1,3－チアゾール－5－カルボン酸

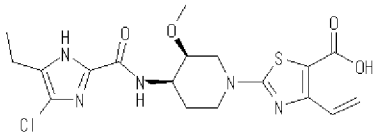
実施例(27b)で得られたcis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－(ヒドロキシメチル)－1,3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(30mg、0.064mmol)、2規定水酸化リチウム水溶液(0.8mL)を用いて実施例(1i)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として16mg得た。(57%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm:1.14 (3H, t, J = 7.56 Hz), 1.63-1.72 (1H, m), 1.80-1.93 (1H, m), 2.55 (2H, q, J = 7.56 Hz), 3.23-3.37 (2H, m), 3.34 (3H, s), 3.57 (1H, br s), 3.91-4.04 (1H, m), 4.16-4.34 (2H, m), 4.55-4.62 (2H, m), 7.66 (1H, d, J = 8.54 Hz), 13.37 (1H, br s).

マススペクトル(ESI): m/z 444 $(M+H)^+$.

(実施例28)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－ビニル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸

(例示化合物番号28)



[0224] (28a)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－ホルミル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

実施例(27b)記載の方法により得られたcis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－(ヒドロキシメチル)－1,3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(0.17g、0.36mmol)をジクロロメタン(8mL)に溶解し、Dess－Martin試薬(0.2g、0.48mmol)を加え室温で45分間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてジクロロメタンで抽出、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナト

リウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝5／1、1／1、1／3)で精製し、標記化合物を淡黄色固体として0．16g得た。(92%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.26 (6H, t, J = 7.67 Hz), 1.38 (3H, t, J = 7.20 Hz), 1.77-1.86 (1H, m), 1.98-2.10 (1H, m), 2.69 (2H, q, J = 7.67 Hz), 3.12-3.20 (1H, m), 3.23-3.33 (1H, m), 3.42 (3H, s), 3.53 (1H, br s), 4.02-4.10 (1H, m), 4.22-4.31 (1H, m), 4.33-4.41 (2H, m), 4.55-4.67 (1H, m), 7.46 (1H, d, J = 8.54 Hz), 10.50 (1H, s), 11.04 (1H, br s).

(28b)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－ビニル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル

臭化メチルトリフェニルホスホニウム(0．19g、0．53mmol)をTHF(4mL)に懸濁させ－78℃に冷却し、n－ブチルリチウム／1．58M　ヘキサン溶液(0．34mL、0．54mmol)を滴下して25分間撹拌した。実施例(28a)で得られたcis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－ホルミル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸エチル(74mg、0．16mmol)を加え、室温まで昇温し1時間撹拌した。反応液に飽和炭酸食塩水を加えて酢酸メチルで抽出、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝4／1、3／1、1／1)で精製し、標記化合物を淡黄色固体として15mg得た。(21%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.27 (5H, t, J = 7.64 Hz), 1.34 (3H, t, J = 7.07 Hz), 1.75-1.84 (1H, m), 1.99-2.10 (1H, m), 2.70 (2H, q, J = 7.64 Hz), 3.07-3.14 (1H, m), 3.18-3.29 (1H, m), 3.43 (3H, s), 3.51 (1H, br s), 3.96-4.07 (1H, m), 4.22-4.32 (3H, m), 4.58-4.68 (1H, m), 5.54 (1H, dd, J = 10.73, 2.44 Hz), 6.24 (1H, dd, J = 17.32, 2.44 Hz), 7.44-7.52 (2H, m), 11.15 (1H, br s).

(28c)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－ビニル－1，3－チア

ゾール－5－カルボン酸

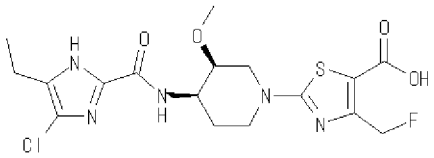
実施例(28b)で得られたcis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－ビニル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(15mg、0.033mmol)、2規定水酸化リチウム水溶液(0.5mL)を用いて実施例(1i)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として10mg得た。(72%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm:1.14 (3H, t, J = 7.56 Hz), 1.64-1.74 (1H, m), 1.81-1.94 (1H, m), 2.55 (19H, q, J = 7.56 Hz), 3.28-3.36 (3H, m), 3.35 (3H, s), 3.57 (1H, br s), 3.87-4.02 (1H, m), 4.17-4.26 (1H, m), 4.30-4.44 (1H, m), 5.52 (1H, dd, J = 10.61, 2.68 Hz), 6.14 (1H, dd, J = 17.32, 2.68 Hz), 7.38 (1H, dd, J = 17.32, 10.61 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.29 Hz), 12.74 (1H, br s), 13.37 (1H, br s).

マススペクトル(ESI): m/z 440 $(M+H)^+$.

(実施例29)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－(フルオロメチル)－1,3－チアゾール－5－カルボン酸

(例示化合物番号29)



[0225] (29a)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－(フルオロメチル)－1,3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

実施例(27b)記載の方法により得られたcis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－(ヒドロキシメチル)－1,3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(0.14g、0.30mmol)をジクロロメタン(5mL)に溶解し、DAST(0.05mL、0.38mmol)のジクロロメタン(2mL)溶液を－40℃で滴下した。そのままの温度で30分間撹拌し、反応液に飽和炭酸食塩水を加えてジクロロメタンで抽出、飽和食塩水で洗浄し

無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝4／1、3／1、1／1)で精製し、標記化合物を無色油状物質として83mg得た。(59%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.27 (3H, t, J = 7.62 Hz), 1.34 (3H, t, J = 7.19 Hz), 1.72-1.85 (1H, m), 1.99-2.12 (1H, m), 2.70 (2H, q, J = 7.62 Hz), 3.08-3.16 (1H, m), 3.19-3.29 (1H, m), 3.43 (3H, s), 3.52 (1H, br s), 3.97-4.07 (1H, m), 4.22-4.34 (3H, m), 4.55-4.65 (1H, m), 5.55 (1H, dd, J = 13.66, 11.22 Hz), 5.67 (1H, dd, J = 13.66, 11.22 Hz), 7.54 (1H, d, J = 9.02 Hz), 11.72 (1H, br s).

(29b)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－(フルオロメチル)－1,3－チアゾール－5－カルボン酸

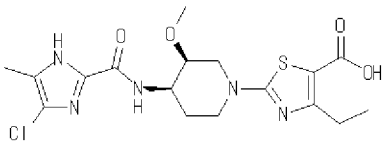
実施例(29a)で得られたcis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－(フルオロメチル)－1,3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(80mg、0.17mmol)、2規定水酸化リチウム水溶液(2mL)を用いて実施例(1i)と同様の操作を行い、標記化合物を淡赤色固体として52mg得た。(69%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm:1.14 (3H, t, J = 7.57 Hz), 1.65-1.73 (1H, m), 1.80-1.94 (1H, m), 2.55 (2H, q, J = 7.57 Hz), 3.28-3.36 (2H, m), 3.34 (3H, s), 3.58 (1H, br s), 3.88-4.01 (1H, m), 4.17-4.34 (2H, m), 5.43-5.59 (2H, m), 7.67 (1H, d, J = 8.30 Hz), 12.93-13.07 (1H, m), 13.37 (1H, br s).

マススペクトル(ESI): m/z 446 $(M+H)^+$.

(実施例30)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－メチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－エチル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸

(例示化合物番号30)



[0226] (30a)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－メチル－1H－イミダゾール－2－イル

)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－エチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　メチル

実施例(8a)記載の方法により得られたcis(±)－4－{[(4－クロロ－5－メチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－カルボン酸　tert－ブチル(0．27g、0．72mmol)、4規定塩酸／酢酸エチル溶液(5ml)、ジイソプロピルエチルアミン(0．5mL、2．87mmol)、実施例(22c)記載の方法により得られた2－ブロモ－4－エチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　メチル(0．24g、0．96mmol)を用いて実施例(1h)と同様の操作を行い、標記化合物を黄色固体として0．22g得た。(68％)

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm：1.23 (3H, t, J = 7.57 Hz), 1.76-1.85 (1H, m), 1.96-2.09 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.86-3.10 (3H, m), 3.17-3.27 (1H, m), 3.43 (3H, s), 3.51 (1H, br s), 3.79 (3H, s), 3.91-4.00 (1H, m), 4.20-4.30 (1H, m), 4.56-4.66 (1H, m), 7.41 (1H, d, J = 8.71 Hz), 10.43 (1H, br s).

(30b)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－メチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－エチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

実施例(30a)で得られたcis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－メチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－エチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　メチル(0．22g、0．49mmol)、2規定水酸化リチウム水溶液(3．5mL)を用いて実施例(1i)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として0．20g得た。(94％)

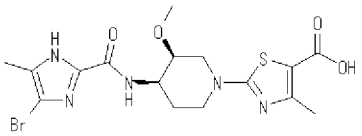
^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm：1.13 (3H, t, J = 7.57 Hz), 1.63-1.72 (1H, m), 1.79-1.92 (1H, m), 2.16 (3H, s), 2.75-2.95 (2H, m), 3.24-3.32 (2H, m), 3.34 (3H, s), 3.56 (1H, br s), 3.81-3.96 (1H, m), 4.14-4.24 (1H, m), 4.27-4.40 (1H, m), 7.65 (1H, d, J = 8.25 Hz), 12.40 (1H, br s).

マススペクトル(ESI)：m/z　428 $(M+H)^+$.

(実施例31)cis(±)－2－(4－{[(4－ブロモ－5－メチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－メチル－1，3

－チアゾール－5－カルボン酸

（例示化合物番号31）



[0227] （31a）4－ブロモ－5－メチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸　エチル

実施例（5a）記載の方法により得られた5－メチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸　エチル（0．30g、1．95mmol）、NBS（0．35g、1．96mmol）を用いて実施例（1c）と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として0．43g得た。（94％）

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm：1.41 (3H, t, J = 7.15 Hz), 2.32 (3H, s), 4.42 (2H, q, J = 7.15 Hz), 10.53-11.21 (1H, m).

（31b）4－ブロモ－5－メチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸

実施例（31a）で得られた4－ブロモ－5－メチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸　エチル（0．43g、1．82mmol）、3規定水酸化リチウム水溶液（3mL）を用いて実施例（1d）と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として0．37g得た。（99％）

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm：2.08 (3H, s).

（31c）cis（±）－4－{[（4－ブロモ－5－メチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－カルボン酸　tert－ブチル

実施例（1e）記載の方法により得られたcis（±）－4－アミノ－3－メトキシピペリジン－1－カルボン酸　tert－ブチル（0．88g、3．82mmol）、実施例（31b）で得られた4－ブロモ－5－メチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸（0．37g、1．80mmol）、WSC塩酸塩（1．03g、5．37mmol）、HOBT（0．25g、1．81mmol）を用いて実施例（1g）と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として0．63g得た。（83％）

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm：1.47 (9H, s), 1.61-1.70 (1H, m), 1.77-1.92 (1H, m), 2.28 (3H, s), 2.67-2.92 (2H, m), 3.33-3.47 (1H, m), 3.41 (3H, s), 3.97-4.27 (2H, m), 4.35-4.58 (1H, m), 7.43-7.51 (1H, m), 11.17 (1H, brs).

（31d）cis（±）－2－（4－{[（4－ブロモ－5－メチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル）－4－メチル－1，3－チア

ゾール－5－カルボン酸　エチル

実施例(31c)で得られたcis(±)－4－{[(4－ブロモ－5－メチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－カルボン酸　tert－ブチル(0．2g、0．48mmol)、4規定塩酸／酢酸エチル溶液(5ml)、ジイソプロピルエチルアミン(0．34mL、1．95mmol)、2－ブロモ－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル(0．16g、0．62mmol)を用いて実施例(1h)と同様の操作を行い、標記化合物を橙色固体として0．19g得た。(82％)

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm：1.33 (3H, t, J = 7.11 Hz), 1.75-1.84 (1H, m), 1.96-2.09 (1H, m), 2.29 (3H, s), 2.54 (3H, s), 3.07-3.13 (1H, m), 3.15-3.25 (1H, m), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, br s), 3.95-4.04 (1H, m), 4.20-4.30 (3H, m), 4.47-4.56 (1H, m), 7.45 (1H, d, J = 8.71 Hz), 10.73 (1H, br s).

(31e)cis(±)－2－(4－{[(4－ブロモ－5－メチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

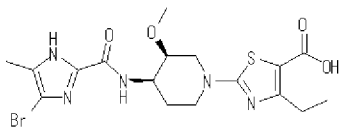
実施例(31d)で得られたcis(±)－2－(4－{[(4－ブロモ－5－メチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル(0．19g、0．39mmol)、2規定水酸化リチウム(4mL)を用いて実施例(1i)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として0．11g得た。(61％)

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm：1.63-1.73 (1H, m), 1.82-1.90 (1H, m), 2.15 (3H, s), 2.41 (3H, s), 3.20-3.32 (2H, m), 3.33 (3H, s), 3.56 (1H, brs), 3.87-3.99 (1H, m), 4.14-4.32 (2H, m), 7.66 (1H, d, J = 8.25 Hz), 12.41 (1H, br s).

マススペクトル(ESI)：m/z　459 $(M+H)^+$.

(実施例32)cis(±)－2－(4－{[(4－ブロモ－5－メチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－エチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

(例示化合物番号32)



[0228] (32a)cis(±)－2－(4－{[(4－ブロモ－5－メチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－エチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 メチル

実施例(31c)記載の方法により得られたcis(±)－4－{[(4－ブロモ－5－メチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(0．2g、0．48mmol)、4規定塩酸／酢酸エチル溶液(5ml)、ジイソプロピルエチルアミン(0．34mL、1．95mmol)、実施例(22c)記載の方法により得られた2－ブロモ－4－エチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 メチル(0．16g、0．63mmol)を用いて実施例(1h)と同様の操作を行い、標記化合物を黄色固体として0．17g得た。(71％)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm：1.23 (3H, t, J = 7.34 Hz), 1.75-1.85 (1H, m), 1.96-2.09 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.85-2.96 (1H, m), 2.99-3.10 (2H, m), 3.18-3.25 (1H, m), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, br s), 3.79 (3H, s), 3.91-4.00 (1H, m), 4.20-4.30 (1H, m), 4.56-4.66 (1H, m), 7.44 (1H, d, J = 9.17 Hz), 10.54 (1H, br s).

(32b)cis(±)－2－(4－{[(4－ブロモ－5－メチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－エチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

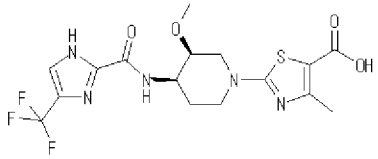
実施例(32a)で得られたcis(±)－2－(4－{[(4－ブロモ－5－メチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－エチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 メチル(0．17g、0．34mmol)、2規定水酸化リチウム水溶液(4mL)を用いて実施例(1i)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として0．15g得た。(91％)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm：1.13 (3H, t, J = 7.57 Hz), 1.63-1.72 (1H, m), 1.80-1.92 (1H, m), 2.15 (3H, s), 2.74-2.96 (2H, m), 3.23-3.32 (2H, m), 3.34 (3H, s), 3.56 (1H, br s), 3.81-3.93 (1H, m), 4.14-4.24 (1H, m), 4.27-4.41 (1H, m), 7.65 (1H, d, J = 8.25 Hz), 12.40 (1H, br s).

マススペクトル(ESI)：m/z 473 $(M+H)^+$.

(実施例33)cis(±)－2－(4－{[(4－トリフルオロメチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

(例示化合物番号33)



[0229] (33a)2－(ジメトキシメチル)－4－(トリフルオロメチル)－1H－イミダゾール

3，3－ジブロモ－1，1，1－トリフルオロプロパン－2－オン(2．0g、7．41mmol)の水溶液(10ml)に酢酸ナトリウム(1．33g、16．2mmol)を加え40分間加熱還流した。室温まで冷却後、ジメトキシアセトアルデヒド／60％水溶液(1．3ml、8．64mmol)、28％アンモニア水溶液(2ml)、メタノール(4ml)を加え19時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧濃縮後、標記化合物を淡黄色油状物質として1．41g得た。(90％)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm：3.41 (6H, s), 5.49 (1H, s), 7.36 (1H, s), 9.60 (1H, br s).

(33b)4－(トリフルオロメチル)－1H－イミダゾール－2－カルバルデヒド

実施例(33a)で得られた2－(ジメトキシメチル)－4－(トリフルオロメチル)－1H－イミダゾール(720mg、3．43mmol)に2規定硫酸(20ml)を加え90℃で1時間撹拌した。反応液を1規定水酸化ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧濃縮後、標記化合物を白色固体として0．376g得た。(67％)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $DMSO\text{-}d_6$) δ ppm：8.02-8.08 (1H, m), 8.20 (1H, s), 9.71 (1H, s).

(33c)4－(トリフルオロメチル)－1H－イミダゾール－2－カルボン酸

実施例(33b)で得られた4－(トリフルオロメチル)－1H－イミダゾール－2－カルバルデヒド(375mg、2．29mmol)のt－ブチルアルコール(12ml)／蒸留水(5ml)

溶液に、リン酸2水素ナトリウム・2水和物(720mg、4．62mmol)、2－メチル－2－ブテン(1．2ml、11．4mmol)、亜塩素酸ナトリウム(420mg、4．64mmol)を氷冷下加え1．5時間撹拌した。反応液を減圧濃縮後、逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:蒸留水)で精製し、標記化合物を白色固体として0．402g得た。(98%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm:7.41 (1H, s).

(33d)cis(±)－4－{[(4－トリフルオロメチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル

実施例(1e)記載の方法により得られたcis(±)－4－アミノ－3－メトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(0．90g、3．91mmol)、実施例(33c)で得られた4－(トリフルオロメチル)－1H－イミダゾール－2－カルボン酸(0．40g、2．22mmol)、WSC塩酸塩(1．25g、6．52mmol)、HOBT(0．30g、2．22mmol)を用いて実施例(1g)と同様の操作を行い、標記化合物を白色泡状物質として0．67g得た。(77%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.48 (9H, s), 1.66-1.73 (1H, m), 1.86-1.89 (1H, m), 2.83-2.90 (1H, m), 3.35-3.43 (2H, m), 3.44 (3H, s), 4.04-4.21 (2H, m), 4.43-4.50 (1H, m), 7.49 (1H, s), 7.63-7.65 (1H, m), 11.46 (1H, s).

(33e)cis(±)－2－(4－{[(4－トリフルオロメチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

実施例(33d)で得られたcis(±)－4－{[(4－トリフルオロメチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(0．2g、0．51mmol)、4規定塩酸／酢酸エチル溶液(6ml)、ジイソプロピルエチルアミン(0．35mL、2．01mmol)、2－ブロモ－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(0．13g、0．52mmol)を用いて実施例(1h)と同様の操作を行い、標記化合物を黄色固体として0．19g得た。(79%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.33 (3H, t, J = 7.11 Hz), 1.82-1.83 (1H, m), 2.01-2.13 (1H, m), 2.54 (3H, s), 3.10-3.14 (1H, m), 3.19-3.27 (1H, m), 3.4

5 (3H, s), 3.54 (1H, br s), 3.99-4.03 (1H, m), 4.21-4.32 (3H, m), 4.53-4.56 (1H, m), 7.50 (1H, s), 7.63 (1H, d, J = 8.71 Hz), 11.10 (1H, s).

(33f)cis(±)－2－(4－{[(4－トリフルオロメチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－メチル－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸

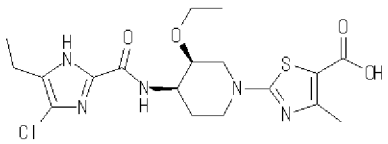
実施例(33e)で得られたcis(±)－2－(4－{[(4－トリフルオロメチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－メチル－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(65. 2mg、0. 14mmol)、2規定水酸化リチウム水溶液(2mL)を用いて実施例(1i)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として41. 6mg得た。(68%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm:1.68-1.71 (1H, m), 1.88-1.94 (1H, m), 2.41 (3H, s), 3.26-3.29 (2H, m), 3.34 (3H, s), 3.60 (1H, br s), 3.92-3.95 (1H, m), 4.21-4.29 (2H, m), 7.90 (1H, d, J = 8.71 Hz), 7.97 (1H, s), 12.40 (1H, br s).

マススペクトル(ESI): m/z 434 $(M+H)^+$.

(実施例34)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－4－メチル－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸

(例示化合物番号34)



[0230] (34a)cis(±)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル

実施例(112d)記載の方法により得られたcis(±)－4－アミノ－3－エトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(0. 48g、1. 96mmol)、実施例(1d)記載の方法により得られた4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸(0. 31g、1. 51mmol)、WSC塩酸塩(0. 88g、4. 59mmol)、HOBT(0. 21g、1. 51mmol)を用いて実施例(1g)と同様の操作を行い、標記化合物を白色泡状物質として0. 59g得た。(91%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.14-1.26 (6H, m), 1.47 (9H, s), 1.62-1.67 (1H, m), 1.91-2.00 (1H, m), 2.68 (2H, q, J = 7.64 Hz), 2.79-2.82 (2H, m), 3.36-3.43 (2H, m), 3.75 (1H, br s), 4.06-4.46 (3H, m), 7.50 (1H, br s), 11.14 (1H, br s).

(34b)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－4－メチル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

実施例(34a)で得られたcis(±)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(0.29g、0.71mmol)、4規定塩酸／酢酸エチル溶液(6ml)、ジイソプロピルエチルアミン(0.5mL、2.87mmol)、2－ブロモ－4－メチル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(0.18g、0.71mmol)を用いて実施例(1h)と同様の操作を行い、標記化合物を黄色泡状物質として0.24g得た。(71%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.16 (3H, t, J = 6.88 Hz), 1.25-1.27 (3H, m), 1.33 (3H, t, J = 7.11 Hz), 1.75-1.80 (1H, m), 2.04-2.10 (1H, m), 2.54 (3H, s), 2.69 (2H, q, J = 7.64 Hz), 3.15-3.19 (2H, m), 3.41-3.45 (1H, m), 3.60 (1H, br s), 3.72-3.76 (1H, m), 4.01-4.04 (1H, m), 4.20-4.30 (3H, m), 4.40-4.43 (1H, m), 7.45 (1H, d, J = 8.71 Hz), 10.87 (1H, s).

(34c)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－4－メチル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸

実施例(34b)で得られたcis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－4－メチル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(0.23g、0.49mmol)、2規定水酸化リチウム水溶液(3.5mL)を用いて実施例(1i)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として0.0.20g得た。(91%)

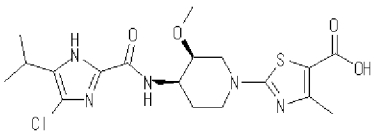
^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm:1.05 (3H, t, J = 6.88 Hz), 1.14 (3H, t, J = 7.57 Hz), 1.65-1.68 (1H, m), 1.83-1.89 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.55 (14H, q,

J = 7.64 Hz), 3.23-3.31 (2H, m), 3.41-3.45 (1H, m), 3.59-3.67 (2H, m), 3.93-3.96 (1H, m), 4.14-4.19 (2H, m), 7.63 (1H, d, J = 8.25 Hz), 12.39 (1H, s).

マススペクトル(ESI): m/z 442 $(M+H)^+$.

(実施例35)cis(±)－2－[4－({[4－クロロ－5－(プロパン－2－イル)－1H－イミダゾール－2－イル]カルボニル}アミノ)－3－メトキシピペリジン－1－イル]－4－メチル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸

(例示化合物番号35)



[0231] (35a)1－ブロモ－3－メチルブタン－2－オン

以下の文献記載の方法に従い合成した。

[0232] Heterocycles, 57, 2002, 357-360

(35b)2－(3－メチル－2－オキソブチル)－1H－イソインドール－1,3(2H)－ジオン

実施例(35a)で得られた1－ブロモ－3－メチルブタン－2－オン(3.94g、23.9mmol)、フタルイミドカリウム(4.4g、23.8mmol)を用いて実施例(15b)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として4.08g得た。(74%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.09 (6H, d, J = 6.88 Hz), 2.81-2.91 (1H, m), 4.64 (2H, s), 7.90-7.92 (4H, m), 11.35 (1H, brs).

(35c)1－アミノ－3－メチルブタン－2－オン 塩酸塩

実施例(35b)で得られた2－(3－メチル－2－オキソブチル)－1H－イソインドール－1,3(2H)－ジオン(4.08g、17.6mmol)、6規定塩酸(40mL)を用いて実施例(15c)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として得た。得られた化合物を精製することなく次の反応に用いた。

[0233] (35d)5－(プロパン－2－イル)－1H－イミダゾール－2－カルボン酸 エチル

実施例(35c)で得られた1－アミノ－3－メチルブタン－2－オン 塩酸塩(約17.6mmol)と文献既知(J.Med.Chem., 38, 1995, 2196-2201)の方法に従って得たイミノ(メチルチオ)酢酸エチル テトラフルオロホウ酸塩(約22mmol)を用いて実施例(1b)

と同様の操作を行い、標記化合物を黄色固体として1．83g得た。(57%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.30 (6H, d, J = 6.88 Hz), 1.41 (3H, t, J = 7.14 Hz), 3.00-3.04 (1H, m), 4.43 (2H, q, J = 7.14 Hz), 6.96 (1H, s), 10.27 (1H, br s).

(35e)4－クロロ－5－(プロパン－2－イル)－1H－イミダゾール－2－カルボン酸エチル

実施例(35d)で得られた5－(プロパン－2－イル)－1H－イミダゾール－2－カルボン酸 エチル(0．82g、4．50mmol)、NCS(0．60g、4．51mmol)を用いて実施例(1c)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として0．75g得た。(77%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.31 (6H, d, J = 7.34 Hz), 1.41 (3H, t, J = 7.14 Hz), 3.11-3.21 (1H, m), 4.42 (2H, q, J = 7.14 Hz), 10.15 (1H, br s).

(35f)4－クロロ－5－(プロパン－2－イル)－1H－イミダゾール－2－カルボン酸

実施例(35e)で得られた4－クロロ－5－(プロパン－2－イル)－1H－イミダゾール－2－カルボン酸 エチル(0．40g、1．85mmol)、3規定水酸化リチウム水溶液(4mL)を用いて実施例(1d)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として0．31g得た。(88%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm:1.19 (6H, d, J = 6.88 Hz), 2.90-3.00 (1H, m).

(35g)cis(±)－4－({[4－クロロ－5－(プロパン－2－イル)－1H－イミダゾール－2－イル]カルボニル}アミノ)－3－メトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル

実施例(1e)記載の方法により得られたcis(±)－4－アミノ－3－メトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(0．50g、2．17mmol)と実施例(35f)で得られた4－クロロ－5－(プロパン－2－イル)－1H－イミダゾール－2－カルボン酸(0．30g、1．59mmol)、WSC塩酸塩(0．92g、4．80mmol)、HOBT(0．22g、1．63mmol)を用いて実施例(1g)と同様の操作を行い、標記化合物を白色泡状物質として0．60g得た。(94%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.30 (6H, d, J = 6.88 Hz), 1.47 (9H, s), 1.61-1.64 (1H, m), 1.83-1.85 (1H, m), 2.76-2.79 (2H, m), 3.10-3.23 (1H, m), 3.32-3.35 (1H, m), 3.41 (3H, s), 4.03-4.20 (2H, m), 4.35-4.58 (1H, m), 7.49 (1H, br s), 10.91 (1H, brs).

(35h)cis(±)－2－[4－({[4－クロロ－5－(プロパン－2－イル)－1H－イミダゾール－2－イル]カルボニル}アミノ)－3－メトキシピペリジン－1－イル]－4－メチル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

実施例(35g)で得られたcis(±)－4－({[4－クロロ－5－(プロパン－2－イル)－1H－イミダゾール－2－イル]カルボニル}アミノ)－3－メトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(0.31g、0.77mmol)、4規定塩酸／酢酸エチル溶液(6mL)、ジイソプロピルエチルアミン(0.54mL、3.10mmol)、2－ブロモ－4－メチル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(0.22g、0.88mmol)を用いて実施例(1h)と同様の操作を行い、標記化合物を黄色泡状物質として0.25g得た。(67%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.24-1.35 (9H, m), 1.77-1.81 (1H, m), 2.00-2.06 (1H, m), 2.54 (3H, s), 3.08-3.25 (3H, m), 3.43 (3H, s), 3.50 (1H, br s), 3.98-4.02 (1H, m), 4.24-4.29 (3H, m), 4.50-4.53 (1H, m), 7.45 (1H, d, J = 8.71 Hz), 10.56 (1H, br s).

(35i)cis(±)－2－[4－({[4－クロロ－5－(プロパン－2－イル)－1H－イミダゾール－2－イル]カルボニル}アミノ)－3－メトキシピペリジン－1－イル]－4－メチル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸

実施例(35h)で得られたcis(±)－2－[4－({[4－クロロ－5－(プロパン－2－イル)－1H－イミダゾール－2－イル]カルボニル}アミノ)－3－メトキシピペリジン－1－イル]－4－メチル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(0.24g、0.51mmol)、2規定水酸化リチウム水溶液(3mL)を用いて実施例(1i)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として204mg得た。(91%)

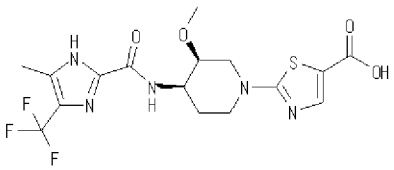
^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm:1.22 (6H, d, J = 7.34 Hz), 1.65-1.69 (1H, m), 1.83-1.88 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.99-3.06 (1H, m), 3.23-3.30 (2H, m),

3.34 (3H, s), 3.55 (1H, br s), 3.91-3.93 (1H, m), 4.20-4.24 (2H, m), 7.65 (1H, d, J = 8.25 Hz), 12.39 (1H, br s).

マススペクトル(ESI) : m/z 442 $(M+H)^+$.

(実施例36)cis(±)－2－(4－{[(5－メチル－4－トリフルオロメチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸

(例示化合物番号36)



[0234] (36a)2, 2, 2－トリフルオロ－1－(2－メチル－1, 3－ジチアン－2－イル)エタノン

2－メチル－1, 3－ジチアン(1. 50g、11. 2mmol)をTHF(50mL)に溶解し、－20℃に冷却後n－ブチルリチウム(1. 58M／ヘキサン溶液 7mL、11. 1mmol)を滴下し2時間撹拌した。トリフルオロ酢酸エチル(1. 4mL、11. 8mmol)を加え室温まで昇温し20時間撹拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝100／0、95／5、85／15)で精製し、標記化合物を淡黄色固体として1. 09g得た。(42%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.58 (3H, s), 1.82-1.98 (1H, m), 2.05-2.16 (1H, m), 2.65-2.77 (2H, m), 2.91-3.09 (2H, m).

(36b)2－(ジメトキシメチル)－5－メチル－4－(トリフルオロメチル)－1H－イミダゾール

NCS(870mg、6. 51mmol)、硝酸銀(1. 48g、8. 71mmol)をアセトニトリル(40mL)と蒸留水(10mL)に溶解し、実施例(36a)で得られた2, 2, 2－トリフルオロ－1－(2－メチル－1, 3－ジチアン－2－イル)エタノン(500mg、2. 17mmol)を加えて40分間撹拌した。その後にジメトキシアセトアルデヒド(5. 76M水溶液 0. 4mL、23. 0mmol)、28%アンモニア水(2mL)を加え室温で18時間撹拌した。反応液をセライトろ過後減圧濃縮し、得られた化合物を精製することなく次の反応に用いた。

[0235] (36c)5－メチル－4－(トリフルオロメチル)－1H－イミダゾール－2－カルバルデヒド

実施例(36b)で得られた2－(ジメトキシメチル)－5－メチル－4－(トリフルオロメチル)－1H－イミダゾール(約2．17mmol)と2規定硫酸(15mL)を用いて実施例(33b)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として30．5mg得た。(7．9%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:2.52 (3H, s), 9.69 (1H, s), 10.47 (1H, br s).

(36d)5－メチル－4－(トリフルオロメチル)－1H－イミダゾール－2－カルボン酸

実施例(36c)で得られた5－メチル－4－(トリフルオロメチル)－1H－イミダゾール－2－カルバルデヒド(90mg、0．51mmol)、亜塩素酸ナトリウム(95mg、1．05mmol)、リン酸2水素ナトリウム(154mg、0．99mmol)、2－メチル－2－ブテン(0．3mL、2．84mmol)を用いて実施例(33c)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として117mg得た。(100%)

マススペクトル(ESI)：m/z 195 $(M+H)^+$.

(36e)cis(±)－4－{[(5－メチル－4－トリフルオロメチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル

実施例(1e)記載の方法により得られたcis(±)－4－アミノ－3－メトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(0．22g、0．96mmol)と実施例(36d)で得られた5－メチル－4－(トリフルオロメチル)－1H－イミダゾール－2－カルボン酸(0．10g、0．51mmol)、WSC塩酸塩(0．30g、1．57mmol)、HOBT(70mg、0．52mmol)を用いて実施例(1g)と同様の操作を行い、標記化合物を白色泡状物質として0．17g得た。(83%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.48 (9H, s), 1.65-1.68 (1H, m), 1.89-1.99 (1H, m), 2.44 (3H, d, J = 1.38 Hz), 2.79-2.83 (1H, m), 3.34-3.42 (2H, m), 3.43 (3H, s), 4.14-4.17 (2H, m), 4.42-4.51 (1H, m), 7.50-7.52 (1H, m), 10.61 (1H, br s).

(36f)cis(±)－2－(4－{[(5－メチル－4－トリフルオロメチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル　実施例(36e)で得られたcis(±)－4－{[(5－メチル－4－トリフルオロメチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－カルボン酸　tert－ブチル(53mg、0．13mmol)、4規定塩酸／酢酸エチル溶液(3mL)、ジイソプロピルエチルアミン(0．1mL、0．57mmol)、2－ブロモ－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル(50μL、0．40mmol)を用いて実施例(1h)と同様の操作を行い、標記化合物を無色油状物質として60mg得た。(100%)

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm：1.34 (3H, t, J = 7.11 Hz), 1.82-1.84 (1H, m), 2.04-2.11 (1H, m), 2.45 (3H, s), 3.14 (1H, d, J = 14.21 Hz), 3.23-3.28 (1H, m), 3.44 (3H, s), 3.54 (1H, br s), 3.98-4.02 (1H, m), 4.24-4.32 (3H, m), 4.57 (1H, d, J = 14.21 Hz), 7.53 (1H, d, J = 8.25 Hz), 7.84 (1H, s), 10.88 (1H, br s).

(36g)cis(±)－2－(4－{[(5－メチル－4－トリフルオロメチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

実施例(36f)で得られたcis(±)－2－(4－{[(5－メチル－4－トリフルオロメチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル(30mg、0．065mmol)をメタノール(1mL)に溶解し、1規定水酸化ナトリウム水溶液(1mL)を加え室温で1．5時間撹拌した。反応液を1規定塩酸で中和し、逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：蒸留水、メタノール／蒸留水＝20／80、60／40)で精製し、標記化合物を白色固体として9．1mg得た。(32%)

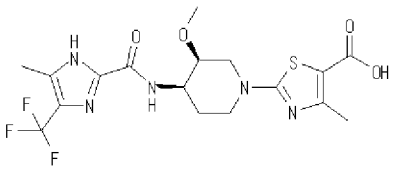
^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm：1.70-1.71 (1H, m), 1.88-1.94 (1H, m), 2.33 (3H, s), 3.30-3.32 (2H, m), 3.33 (3H, s), 3.60 (1H, br s), 3.91-3.94 (1H, m), 4.22-4.24 (1H, m), 4.32-4.36 (1H, m), 7.74 (1H, s), 7.77 (1H, d, J = 8.25 Hz).

マススペクトル(ESI)：m/z　434 $(M+H)^+$.

(実施例37)cis(±)－2－(4－{[(5－メチル－4－トリフルオロメチル－1H－イミ

ダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

(例示化合物番号37)



[0236] (37a)cis(±)－2－(4－{[(5－メチル－4－トリフルオロメチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

実施例(36e)記載の方法により得られたcis(±)－4－{[(5－メチル－4－トリフルオロメチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(52mg、0．13mmol)、4規定塩酸／酢酸エチル溶液(3mL)、ジイソプロピルエチルアミン(0．11mL、0．63mmol)、2－ブロモ－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(53mg、0．21mmol)を用いて実施例(1h)と同様の操作を行い、標記化合物を無色油状物質として48mg得た。(80%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.33 (3H, t, J = 7.11 Hz), 1.79-1.83 (1H, m), 2.05-2.09 (1H, m), 2.45 (3H, s), 2.54 (3H, s), 3.11 (1H, d, J = 13.75 Hz), 3.17-3.26 (1H, m), 3.44 (3H, s), 3.51 (1H, br s), 3.99-4.02 (1H, m), 4.25-4.27 (3H, m), 4.51-4.55 (1H, m), 7.54 (1H, d, J = 8.71 Hz), 10.92 (1H, br s).

(37b)cis(±)－2－(4－{[(5－メチル－4－トリフルオロメチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

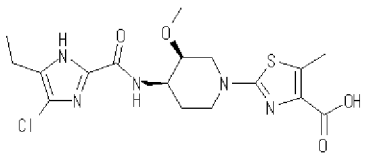
実施例(37a)で得られたcis(±)－2－(4－{[(5－メチル－4－トリフルオロメチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(48．3mg、0．10mmol)、1規定水酸化ナトリウム水溶液(1mL)を用いて実施例(36g)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として22．3mg得た。(49%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm:1.67-1.70 (1H, m), 1.88-1.90 (1H, m), 2.33 (3H, s), 2.41 (3H, s), 3.16-3.32 (2H, m), 3.34 (3H, s), 3.59 (1H, br s), 3.91 (1H, s), 4.23-4.27 (2H, m), 7.76 (1H, d, J = 8.25 Hz), 12.39 (1H, br s).

マススペクトル(ESI): m/z 448 $(M+H)^+$.

(実施例38)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－5－メチル－1,3－チアゾール－4－カルボン酸

(例示化合物番号38)



[0237] (38a)2－クロロ－5－メチル－1,3－チアゾール－4－カルボン酸 エチル

以下の文献記載の方法に従い合成した。

[0238] WO 2006/087543 A1

(38b)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－5－メチル－1,3－チアゾール－4－カルボン酸 エチル

実施例(1g)記載の方法により得られたcis(±)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル (80mg、0.21mmol)をメタノール(1mL)に溶解し、4規定塩酸／酢酸エチル溶液(3mL)を加え、室温下1時間撹拌した。減圧濃縮後、DMF(2mL)に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン(0.16mL、0.92mmol)、実施例(38a)で得られた2－クロロ－5－メチル－1,3－チアゾール－4－カルボン酸 エチル(70mg、0.34mmol)を加え、マイクロウェーブ反応装置を用いて160℃で3時間撹拌した。反応液に希塩酸を加えて酢酸エチルで抽出、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝4／1、1／1、酢酸エチル)で精製し、標記化合物を淡黄色固体として15.3mg得た。(16%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.26 (3H, t, J = 7.60 Hz), 1.37 (3H, t, J = 7.11 Hz), 1.76-1.78 (1H, m), 2.03-2.07 (1H, m), 2.59 (3H, s), 2.69 (2H, q, J = 7.60 Hz), 3.06 (1H, dd, J = 14.21, 1.38 Hz), 3.12-3.16 (1H, m), 3.43 (3H, s), 3.49 (1H, br s), 3.91-3.94 (1H, m), 4.19-4.28 (1H, m), 4.30-4.40 (3H, m), 7.49 (1H, d, J = 8.71 Hz), 11.19 (1H, br s).

(38c)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－5－メチル－1, 3－チアゾール－4－カルボン酸

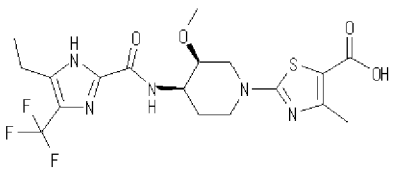
実施例(38b)で得られたcis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－5－メチル－1, 3－チアゾール－4－カルボン酸 エチル(15. 3mg、0. 034mmol)、2規定水酸化リチウム水溶液(1mL)を用いて実施例(1i)と同様の操作を行い、標記化合物を淡黄色固体として5. 7mg得た。(40%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm:1.14 (3H, t, J = 7.34 Hz), 1.64-1.67 (1H, m), 1.83-1.89 (1H, m), 2.46-2.52 (3H, m), 2.53-2.59 (2H, m), 3.15-3.52 (3H, m), 3.79-3.82 (1H, m), 4.13-4.17 (2H, m), 7.62 (1H, d, J = 8.25 Hz).

マススペクトル(ESI): m/z 428 $(M+H)^+$.

(実施例39)cis(±)－2－(4－{[(5－エチル－4－トリフルオロメチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－メチル－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸

(例示化合物番号39)



[0239] (39a)2－エチル－1, 3－ジチアン

以下の文献記載の方法に従い合成した。

[0240] Tetrahedron, 52, 6, 1996, 2125-2154.

(39b)2, 2, 2－トリフルオロ－1－(2－エチル－1, 3－ジチアン－2－イル)エタノ

ン

実施例(39a)で得られた2－エチル－1，3－ジチアン(3．51g、23．7mmol)、n－ブチルリチウム(1．58M／ヘキサン溶液　18mL、28．3mmol)、トリフルオロ酢酸エチル(4mL、33．6mmol)を用いて実施例(36a)と同様の操作を行い、標記化合物を淡黄色油状物質として2．02g得た。(35%)

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm：1.14 (3H, t, J = 7.57 Hz), 1.76-1.95 (2H, m), 1.96-2.12 (2H, m), 2.69-2.74 (2H, m), 2.89-2.96 (1H, m), 2.99-3.07 (1H, m).

(39c)2－(ジメトキシメチル)－5－エチル－4－(トリフルオロメチル)－1H－イミダゾール

NCS(1．35g、10．1mmol)、硝酸銀(2．45g、14．4mmol)、実施例(39b)で得られた2，2，2－トリフルオロ－1－(2－エチル－1，3－ジチアン－2－イル)エタノン(1．0g、4．09mmol)、ジメトキシアセトアルデヒド(5．76M水溶液　1．0mL、5．76mmol)、28%アンモニア水(4mL)を用いて実施例(36b)と同様の操作を行った。得られた化合物を精製することなく次の反応に用いた。

[0241] (39d)5－エチル－4－(トリフルオロメチル)－1H－イミダゾール－2－カルバルデヒド

実施例(39c)で得られた2－(ジメトキシメチル)－5－エチル－4－(トリフルオロメチル)－1H－イミダゾール(約4．09mmol)と2規定硫酸(30mL)を用いて実施例(33b)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として228．3mg得た。(29%)

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm：1.33 (3H, t, J = 7.79 Hz), 2.87-2.93 (2H, m), 9.69 (1H, s).

(39e)5－エチル－4－(トリフルオロメチル)－1H－イミダゾール－2－カルボン酸

実施例(39d)で得られた5－エチル－4－(トリフルオロメチル)－1H－イミダゾール－2－カルバルデヒド(110mg、0．57mmol)、亜塩素酸ナトリウム(108mg、1．19mmol)、リン酸2水素ナトリウム(178mg、1．14mmol)、2－メチル－2－ブテン(0．3mL、2．84mmol)を用いて実施例(33c)と同様の操作を行い、標記化合物を白

色固体として117．5mg得た。(99%)

マススペクトル(ESI)：m/z 209 $(M+H)^+$.

(39f)cis(±)－4－{[(5－エチル－4－トリフルオロメチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル

実施例(1e)記載の方法により得られたcis(±)－4－アミノ－3－メトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(0．26g、1．13mmol)と実施例(39e)で得られた5－エチル－4－(トリフルオロメチル)－1H－イミダゾール－2－カルボン酸(117．5mg、0．56mmol)、WSC塩酸塩(0．38g、1．98mmol)、HOBT(76mg、0．56mmol)を用いて実施例(1g)と同様の操作を行い、標記化合物を白色泡状物質として0．19g得た。(79%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm：1.29 (3H, t, J = 7.79 Hz), 1.48 (9H, s), 1.64-1.68 (1H, m), 1.87-1.90 (1H, m), 2.81 (4H, m), 3.34-3.42 (1H, m), 3.43 (3H, s), 4.05-4.22 (2H, m), 4.42-4.49 (1H, m), 7.57 (1H, brs), 11.18 (1H, br s).

(39g)cis(±)－2－(4－{[(5－エチル－4－トリフルオロメチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

実施例(39f)で得られたcis(±)－4－{[(5－エチル－4－トリフルオロメチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(67．2mg、0．16mmol)、4規定塩酸／酢酸エチル溶液(3mL)、ジイソプロピルエチルアミン(0．1mL、0．57mmol)、2－ブロモ－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(50mg、0．20mmol)を用いて実施例(1h)と同様の操作を行い、標記化合物を黄色油状物質として65．3mg得た。(84%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm：1.24-1.35 (6H, m), 1.79-1.82 (1H, m), 2.03-2.09 (1H, m), 2.54 (3H, s), 2.84 (2H, q, J = 7.64 Hz), 3.09-3.13 (1H,m), 3.19-3.22 (1H, m), 3.44 (3H, s), 3.53 (1H, br s), 3.99-4.02 (1H, m), 4.24-4.28 (3H, m), 4.53 (1H, d, J = 14.21 Hz), 7.52 (1H, d, J = 8.71 Hz), 10.62 (1H, br s).

(39h)cis(±)－2－(4－{[(5－エチル－4－トリフルオロメチル－1H－イミダゾー

ル－２－イル）カルボニル]アミノ}－３－メトキシピペリジン－１－イル）－４－メチル－１，３－チアゾール－５－カルボン酸

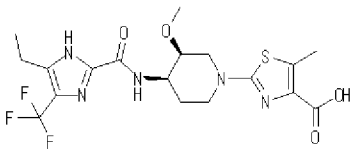
実施例（39g）で得られたcis（±）－２－（４－{[（５－エチル－４－トリフルオロメチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）カルボニル]アミノ}－３－メトキシピペリジン－１－イル）－４－メチル－１，３－チアゾール－５－カルボン酸　エチル（65mg、0．13mmol）、１規定水酸化ナトリウム水溶液（2mL）を用いて実施例（36g）と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として9．4mg得た。（15％）

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm：1.16 (3H, t, J = 7.56 Hz), 1.66-1.69 (1H, m), 1.87-1.90 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.68-2.72 (3H, m), 3.34 (3H, s), 3.57 (1H, br s), 3.87-3.90 (1H, m), 4.20-4.23 (1H, m), 7.75 (1H, d, J = 8.29 Hz).

マススペクトル（ESI）：m/z　462 $(M+H)^+$.

（実施例40）cis（±）－２－（４－{[（５－エチル－４－トリフルオロメチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）カルボニル]アミノ}－３－メトキシピペリジン－１－イル）－５－メチル－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

（例示化合物番号40）



[0242] （40a）cis（±）－４－{[（ベンジルオキシ）カルボニル]アミノ}－３－メトキシピペリジン－１－カルボン酸　tert－ブチル

実施例（1e）記載の方法により得られたcis（±）－４－アミノ－３－メトキシピペリジン－１－カルボン酸　tert－ブチル（3．0g、13．0mmol）をTHF（60mL）に溶解し、0℃に冷却後炭酸ナトリウム水溶液（30mL）、クロロギ酸ベンジル（2．8mL、19．6mmol）を加え1時間撹拌した。反応液に酢酸エチルを加えて、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝90／10、50／50）で精製し、標記化合物を淡黄色固体として4．29g得た。（90％）

（40b）cis（±）－（３－メトキシピペリジン－４－イル）－カルバミン酸　ベンジル

実施例(40a)で得られたcis(±)－4－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(4．28g、11．7mmol)をメタノール(20mL)に溶解し、4規定塩酸／酢酸エチル溶液(60mL)を加え室温で40分間撹拌した。反応液減圧濃縮後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、THFで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧濃縮した。得られた化合物を精製することなく次の反応に用いた。

[0243] (40c)2－ブロモ－5－メチル－1，3－チアゾール－4－カルボン酸 エチル

2－アミノ－5－メチル－1，3－チアゾール－4－カルボン酸 エチル(WO 2006/087543 A1記載の方法に従い合成。0．5g、2．68mmol)臭化銅(0．62g、2．70mmol)、亜硝酸tert－ブチル(0．35mL、2．94mmol)実施例(22c)と同様の操作を行い、標記化合物を淡黄色油状物質として0．53g得た。(80％)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm：1.41 (3H, t, J = 7.14 Hz), 2.73 (3H, s), 4.41 (2H, q, J = 7.14 Hz).

(40d)cis(±)－2－(4－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－5－メチル－1，3－チアゾール－4－カルボン酸 エチル

実施例(40b)で得られたcis(±)－(3－メトキシピペリジン－4－イル)－カルバミン酸 ベンジル(0．2g、0．76mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(0．25mL、1．44mmol)、実施例(40c)で得られた2－ブロモ－5－メチル－1，3－チアゾール－4－カルボン酸 エチル(0．2g、0．80mmol)を用いて実施例(38b)と同様の操作を行い、標記化合物を黄色油状物質として157．6mg得た。(48％)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm：1.36 (3H, t, J = 7.20 Hz), 1.74-1.83 (1H, m), 1.84-1.97 (1H, m), 2.58 (3H, s), 3.03-3.21 (2H, m), 3.39 (3H, s), 3.44 (1H, br s), 3.83-3.86 (2H, m), 4.26-4.39 (3H, m), 5.11 (2H, s), 7.32-7.36 (5H, m).

(40e)cis(±)－2－(4－アミノ－3－メトキシピペリジン－1－イル)－5－メチル－1，3－チアゾール－4－カルボン酸 エチル

実施例(40d)で得られたcis(±)－2－(4－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－5－メチル－1，3－チアゾール－4－カルボン酸 エチル(75mg、0．17mmol)をエタノール(3mL)に溶解し、10％パラジウム

炭素触媒(40mg)を加え、水素雰囲気下21時間撹拌した。反応液をセライト濾過後減圧濃縮し、標記化合物を無色油状物質として44．9mg得た。得られた化合物を精製することなく次の反応に用いた。

[0244] (40f)cis(±)－2－(4－{[(5－エチル－4－トリフルオロメチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－5－メチル－1，3－チアゾール－4－カルボン酸 エチル

実施例(40e)で得られたcis(±)－2－(4－アミノ－3－メトキシピペリジン－1－イル)－5－メチル－1，3－チアゾール－4－カルボン酸 エチル(44．9mg、0．15mmol)と実施例(39e)記載の方法により得られた5－エチル－4－(トリフルオロメチル)－1H－イミダゾール－2－カルボン酸(29mg、0．14mmol)、WSC塩酸塩(80mg、0．42mmol)、HOBT(20mg、0．15mmol)を用いて実施例(1g)と同様の操作を行い、標記化合物を無色油状物質として29．2mg得た。(43%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.29 (3H, t, J = 7.56 Hz), 1.38 (3H, t, J = 7.19 Hz), 1.78-1.80 (1H, m), 2.07-2.11 (1H, m), 2.60 (3H, s), 2.84 (2H, q, J = 7.56 Hz), 3.02-3.09 (1H, m), 3.12-3.17 (1H, m), 3.45 (3H, s), 3.52 (1H, br s), 3.92-3.96 (1H, m), 4.22-4.25 (1H, m), 4.30-4.41 (3H, m), 7.63 (1H, d, J= 8.78 Hz), 11.69 (1H, br s).

(40g)cis(±)－2－(4－{[(5－エチル－4－トリフルオロメチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－5－メチル－1，3－チアゾール－4－カルボン酸

実施例(40f)で得られたcis(±)－2－(4－{[(5－エチル－4－トリフルオロメチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－5－メチル－1，3－チアゾール－4－カルボン酸 エチル(29．2mg、0．060mmol)をメタノール(1mL)に溶解し、1N－水酸化ナトリウム水溶液(1．5mL)を用いて実施例(36g)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として24．0mg得た。(87%)

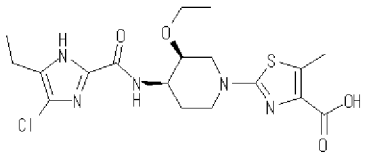
^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm:1.16 (3H, t, J = 7.57 Hz), 1.65-1.68 (1H, m), 1.86-1.91 (1H, m), 2.50 (3H, s), 2.70 (2H, q, J = 7.57 Hz), 3.16-3.21 (2

H, m), 3.34 (3H, s), 3.56 (1H, br s), 3.79-3.83 (1H, m), 4.17-4.22 (2H, m), 7.74 (1H, d, J = 8.25 Hz), 12.43 (1H, br s).

マススペクトル(ESI) : m/z 462 $(M+H)^+$.

(実施例41)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－5－メチル－1, 3－チアゾール－4－カルボン酸

(例示化合物番号41)



[0245] (41a)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－5－メチル－1, 3－チアゾール－4－カルボン酸 エチル

実施例(34a)記載の方法により得られたcis(±)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(142mg、0. 35mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(0. 3mL、1. 72mmol)、4規定塩酸／酢酸エチル溶液(4mL), 実施例(40c)で得られた2－ブロモ－5－メチル－1, 3－チアゾール－4－カルボン酸 エチル(102mg、0. 41mmol)を用いて実施例(38b)と同様の操作を行い、標記化合物を黄色油状物質として59. 3mg得た。(36%)

^1H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.17 (3H, t, J = 7.11 Hz), 1.26 (3H, t, J = 7.57 Hz), 1.38 (3H, t, J = 7.11 Hz), 1.69-1.77 (1H, m), 2.05-2.17 (1H, m), 2.60 (3H, s), 2.69 (2H, q, J = 7.57 Hz), 3.07-3.17 (2H, m), 3.42-3.45 (1H, m), 3.59 (1H, br s), 3.71-3.78 (1H, m), 3.95-3.98 (1H, m), 4.20-4.25 (2H, m), 4.30-4.40 (2H, m), 7.53 (1H, d, J= 8.71 Hz), 11.66 (1H, br s).

(41b)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－5－メチル－1, 3－チアゾール－4－カルボン酸

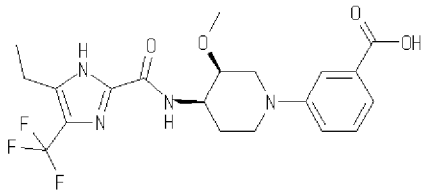
実施例(41a)で得られたcis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－5－メチル－1,3－チアゾール－4－カルボン酸 エチル(59.3mg、0.13mmol)、2規定水酸化リチウム水溶液(3mL)を用いて実施例(1i)と同様の操作を行い、標記化合物を淡黄色固体として51.5mg得た。(92%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm:1.05 (3H, t, J = 6.88 Hz), 1.14 (3H, t, J = 7.34 Hz), 1.64-1.66 (1H, m), 1.85-1.88 (1H, m), 2.52-2.55 (5H, m), 3.19-3.40 (6H, m), 3.60-3.67 (2H, m), 3.82-3.85 (1H, m), 4.00-4.03 (1H, m), 4.14-4.16 (1H, m), 7.62 (1H, d, J = 8.25 Hz).

マススペクトル(ESI): m/z 442 $(M+H)^+$.

(実施例42)cis(±)－3－(4－{[(5－エチル－4－トリフルオロメチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)安息香酸

(例示化合物番号42)



[0246] (42a)cis(±)－3－(4－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)安息香酸 メチル

実施例(40b)記載の方法により得られたcis(±)－4－(3－メトキシピペリジン－4－イル)－カルバミン酸 ベンジル(0.5g、1.89mmol)をジオキサン(20ml)、DMF(6mL)に溶解し、3－ブロモ安息香酸 メチル(0.35g、1.63mmol)、酢酸パラジウム(39mg、0.17mmol)、BINAP(214mg、0.34mmol)、炭酸セシウム(1.35g、4.14mmol)、を加え100℃で17時間撹拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝90／10、80／20、0／100)で精製し、標記化合物を黄色油状物質として250.9mg得た。(39%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.85-1.89 (1H, m), 2.01-2.13 (1H, m), 2.88-2.92 (2H, m), 3.41 (3H, s), 3.51 (1H, br s), 3.60-3.71 (1H, m), 3.85-3.89 (2H, m), 3.90 (3H, s), 5.12 (2H, s), 5.26-5.30 (1H, m), 7.12 (1H, dd, J = 8.02, 2.52 Hz), 7.25-7.40 (6H, m), 7.48-7.52 (1H, m), 7.59-7.63 (1H, m).

(42b)cis(±)－3－(4－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)安息香酸

実施例(42a)で得られたcis(±)－3－(4－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)安息香酸 メチル(250mg、0.63mmol)をメタノール(5mL)に溶解し、1規定水酸化ナトリウム水溶液(4mL)を加え70℃にて1時間撹拌した。反応液を1規定塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧濃縮した。得られた化合物を精製することなく次の反応に用いた。

[0247] (42c)cis(±)－3－(4－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)安息香酸 tert－ブチル

実施例(42b)で得られたcis(±)－3－(4－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)安息香酸(200mg、約0.52mmol)をTHF(0.5mL)、トルエン(5mL)に溶解し、N,N－ジメチルホルムアミド ジ－tert－ブチルアセタール(1mL)加え90℃にて50分間撹拌した。反応液に酢酸エチルを加え、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝75／25、70／30)で精製し、標記化合物を無色油状物質として117.7mg得た。(51%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.58 (9H, s), 1.87-1.88 (1H, m), 1.94-2.05 (1H, m), 2.86-2.90 (2H, m), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, br s), 3.58-3.62 (1H, m), 3.84-3.88 (2H, m), 5.12 (2H, s), 5.28 (1H, d, J= 8.25 Hz), 7.06-7.11 (1H, m), 7.25-7.40 (6H, m), 7.46 (1H, d, J = 7.79 Hz), 7.56 (1H, s).

(42d)cis(±)－3－(4－アミノ－3－メトキシピペリジン－1－イル)安息香酸 tert－ブチル

実施例(42c)で得られたcis(±)－3－(4－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)安息香酸 tert－ブチル(115mg、0．26mmol)、10%パラジウム炭素触媒(40mg)を用いて実施例(40e)と同様の操作を行い標記化合物を得た。得られた化合物を精製することなく次の反応に用いた。

[0248] (42e)cis(±)－3－(4－{[(5－エチル－4－トリフルオロメチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)安息香酸 tert－ブチル

実施例(42d)で得られた)cis(±)－3－(4－アミノ－3－メトキシピペリジン－1－イル)安息香酸 tert－ブチル(約0．26mmol)と実施例(39e)記載の方法により得られた5－エチル－4－(トリフルオロメチル)－1H－イミダゾール－2－カルボン酸(50mg、0．24mmol)、WSC塩酸塩(137mg、0．71mmol)、HOBT(32mg、0．24mmol)を用いて実施例(1g)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として79．7mg得た。(67%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.30 (3H, t, J = 7.57 Hz), 1.59 (9H, s), 1.86-1.89 (1H, m), 2.14-2.19 (1H, m), 2.86-2.92 (4H, m), 3.46 (3H, s), 3.57 (1H, br s), 3.65-3.74 (1H, m), 3.95-3.99 (1H, m), 4.20-4.27 (1H, m), 7.12 (1H, dd, J = 8.25, 2.29 Hz), 7.26-7.32 (1H, m), 7.48 (1H, d, J = 7.79 Hz), 7.59-7.62 (2H, m), 11.27 (1H, s).

(42f)cis(±)－3－(4－{[(5－エチル－4－トリフルオロメチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)安息香酸

実施例(42e)で得られたcis(±)－3－(4－{[(5－エチル－4－トリフルオロメチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)安息香酸 tert－ブチル(78mg、0．16mmol)をジクロロメタン(3ml)に溶解し、トリフルオロ酢酸(0．75ml)を加えて5時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣を逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:蒸留水、アセトニトリル)で精製し、標記化合物を白色固体として60．1mg得た。(87%)

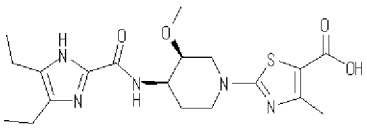
^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm:1.16 (3H, t, J = 7.57 Hz), 1.71-1.75 (1H, m), 1.95-2.01 (1H, m), 2.70 (2H, q, J= 7.57 Hz), 2.93-2.97 (2H, m), 3.33 (3

H, s), 3.58 (1H, brs), 3.63-3.66 (1H, m), 3.96-3.99 (1H, m), 4.14-4.18 (1H, m), 7.23-7.24 (1H, m), 7.30-7.32 (2H, m), 7.46-7.46 (1H, m), 7.68 (1H, d, J = 8.71 Hz).

マススペクトル(ESI): m/z 441 $(M+H)^+$.

(実施例43)cis(±)－2－(4－{[(4, 5－ジエチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－メチル－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸

(例示化合物番号43)



[0249] (43a)4, 5－ジエチル－2－(ジメトキシメチル)－1H－イミダゾール

ヘキサン－3, 4－ジオン(1. 0g、8. 76mmol)、ジメトキシアセトアルデヒド(5. 76M水溶液 1. 75mL、10. 1mmol)、28%アンモニア水(2. 5mL)を用いて実施例(36b)と同様の操作を行った。得られた化合物を精製することなく次の反応に用いた。

[0250] (43b)4, 5－ジエチル－－1H－イミダゾール－2－カルバルデヒド

実施例(43a)で得られた4, 5－ジエチル－2－(ジメトキシメチル)－1H－イミダゾール(約8. 12mmol)と2規定硫酸(40mL)を用いて実施例(33b)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として352mg得た。(28%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.26-1.28 (6H, m), 2.61 (2H, q, J = 7.64 Hz), 2.69 (2H, q, J = 7.64 Hz), 9.59 (1H, s), 10.05 (1H, br s).

(43c)4, 5－ジエチル－－1H－イミダゾール－2－カルボン酸

実施例(43b)で得られた4, 5－ジエチル－－1H－イミダゾール－2－カルバルデヒド(352mg、2. 31mmol)、亜塩素酸ナトリウム(420mg、4. 64mmol)、リン酸2水素ナトリウム(725mg、4. 64mmol)、2－メチル－2－ブテン(1mL、9. 45mmol)を用いて実施例(33c)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として36. 7mg得た。(9. 4%)

マススペクトル(ESI): m/z 169 $(M+H)^+$.

(43d)cis(±)－4－{[(4, 5－ジエチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニ

ル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル

実施例(1e)記載の方法により得られたcis(±)－4－アミノ－3－メトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(120mg、0．52mmol)と実施例(43c)で得られた4，5－ジエチル－－1H－イミダゾール－2－カルボン酸(36．7mg、0．22mmol)、WSC塩酸塩(145mg、0．76mmol)、HOBT(35mg、0．26mmol)を用いて実施例(1g)と同様の操作を行い、標記化合物を白色泡状物質として55．0mg得た。(66％)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.20-1.32 (6H, m), 1.48 (9H, s), 1.60-1.65 (1H, m), 1.85-1.88 (1H, m), 2.54 (2H, q, J = 7.64 Hz), 2.62 (2H, q, J = 7.49 Hz), 2.79-2.81 (2H, m), 3.42 (3H, s), 3.90-4.19 (2H, m), 4.40-4.49 (1H, m), 7.49 (1H, brs), 10.71 (1H, br s).

(43e)cis(±)－2－(4－{[(4，5－ジエチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

実施例(43d)で得られたcis(±)－4－{[(4，5－ジエチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(55．0mg、0．14mmol)、4規定塩酸／酢酸エチル溶液(3mL)、ジイソプロピルエチルアミン(0．15mL、0．86mmol)、2－ブロモ－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(43mg、0．17mmol)を用いて実施例(1h)と同様の操作を行い、標記化合物を黄色油状物質として50．0mg得た。(77％)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.15-1.26 (6H, m), 1.33 (3H, t, J = 7.11 Hz), 1.76-1.85 (1H, m), 2.03-2.09 (1H, m), 2.49-2.54 (4H, m), 2.63 (2H, q, J = 7.64 Hz), 3.06-3.13 (1H, m), 3.19-3.23 (1H, m), 3.43 (3H, s), 3.53 (1H, br s), 3.96-4.05 (1H, m), 4.20-4.31 (3H, m), 4.48-4.52 (1H, m), 7.51 (1H, d, J = 8.71 Hz), 10.70 (1H, br s).

(43f)cis(±)－2－(4－{[(4，5－ジエチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

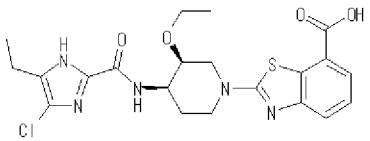
実施例(43e)で得られたcis(±)－2－(4－{[(4, 5－ジエチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－メチル－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(50mg、0. 11mmol)、2規定水酸化リチウム水溶液(2mL)を用いて実施例(1i)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として47mg得た。(100%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm:1.10-1.11 (6H, m), 1.64-1.66 (1H, m), 1.79-1.81 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.45-2.50 (4H, m), 3.11-3.15 (2H, m), 3.34 (3H, s), 3.51 (1H, br s), 3.82-3.85 (1H, m), 4.16-4.19 (2H, m), 7.43 (1H, d, J = 8.71 Hz).

マススペクトル(ESI): m/z 422 $(M+H)^+$.

(実施例44)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－1, 3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸

(例示化合物番号44)



[0251] (44a)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－1, 3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸 エチル

実施例(34a)記載の方法により得られたcis(±)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(126. 4mg、0. 32mmol)、4規定塩酸／酢酸エチル溶液(5mL)、ジイソプロピルエチルアミン(0. 22mL、1. 26mmol)、実施例(1f)記載の方法により得られた2－ブロモ－1, 3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸 エチル(115mg、0. 40mmol)を用いて実施例(1h)と同様の操作を行い、標記化合物を黄色油状物質として127. 4mg得た。(80%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.14 (3H, t, J = 7.48 Hz), 1.27 (3H, t, J = 7.79 Hz), 1.44 (3H, t, J = 7.15 Hz), 1.81-1.84 (1H, m), 2.10-2.16 (1H, m), 2.7

0 (2H, q, J= 7.48 Hz), 3.26-3.31 (2H, m), 3.43-3.50 (1H, m), 3.65 (1H, brs), 3.76-3.84 (1H, m), 4.25-4.31 (2H, m), 4.45 (2H, q, J = 7.15 Hz), 4.48-4.55 (1H, m), 7.35-7.37 (1H, m), 7.47 (1H, d, J = 8.71 Hz), 7.69 (1H, d, J = 7.34 Hz), 7.79 (1H, d, J = 6.88 Hz), 10.79 (1H, brs).

(44b)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－1，3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸

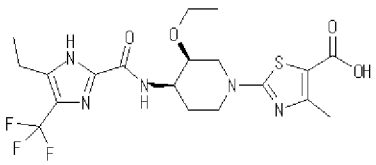
実施例(44a)で得られたcis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－1，3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸 エチル(125mg、0．25mmol)、2規定水酸化リチウム水溶液(2mL)を用いて実施例(1i)と同様の操作を行い、標記化合物を淡黄色固体として104．6mg得た。(90%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm:1.03 (3H, t, J = 6.88 Hz), 1.14 (3H, t, J = 7.53 Hz), 1.71-1.73 (1H, m), 1.89-1.95 (1H, m), 2.55 (2H, q, J= 7.53 Hz), 3.25-3.51 (3H, m), 3.64-3.72 (3H, m), 4.16-4.28 (2H, m), 7.38-7.40 (1H, m), 7.64-7.66 (3H, m).

マススペクトル(ESI): m/z 478 $(M+H)^+$.

(実施例45)cis(±)－2－(4－{[(5－エチル－4－トリフルオロメチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

(例示化合物番号45)



[0252] (45a)cis(±)－4－{[(5－エチル－4－トリフルオロメチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル

実施例(112d)で得られたcis(±)－4－アミノ－3－エトキシピペリジン－1－カル

ボン酸 tert－ブチル(178mg、0．73mmol)、実施例(39e)記載の方法により得られた5－エチル－4－(トリフルオロメチル)－1H－イミダゾール－2－カルボン酸(100mg、0．48mmol)、WSC塩酸塩(280mg、1．46mmol)、HOBT(66mg、0．49mmol)を用いて実施例(1g)と同様の操作を行い、標記化合物を白色泡状物質として173．5mg得た。(91％)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.28 (3H, t, J = 7.57 Hz), 1.47 (9H, s), 1.63-1.66 (1H, m), 1.88-1.91 (1H, m), 2.73-2.86 (4H, m), 3.39-3.44 (2H, m), 3.77 (1H, br s), 4.19-4.37 (3H, m), 7.59 (1H, br s), 11.07 (1H, br s).

(45b)cis(±)－2－(4－{[(5－エチル－4－トリフルオロメチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

実施例(45a)で得られたcis(±)－4－{[(5－エチル－4－トリフルオロメチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(170mg、0．39mmol)、4規定塩酸／酢酸エチル溶液(6ml)、ジイソプロピルエチルアミン(0．27mL、1．55mmol)、2－ブロモ－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(0．13g、0．52mmol)を用いて実施例(1h)と同様の操作を行い、標記化合物を黄色泡状物質として179．5mg得た。(91％)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.17 (3H, t, J = 6.88 Hz), 1.24-1.35 (6H, m), 1.78-1.81 (1H, m), 2.05-2.15 (1H, m), 2.54 (3H, s), 2.84 (2H, q, J = 7.49 Hz), 3.15-3.19 (2H, m), 3.42-3.46 (1H, m), 3.61 (1H, br s), 3.73-3.81 (1H, m), 4.02-4.05 (1H, m), 4.21-4.30 (3H, m), 4.42-4.45 (1H, m), 7.57 (1H, d, J = 8.71 Hz), 10.83 (1H, br s).

(45c)cis(±)－2－(4－{[(5－エチル－4－トリフルオロメチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

実施例(45b)で得られたcis(±)－2－(4－{[(5－エチル－4－トリフルオロメチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1

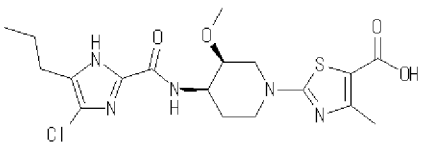
－イル）－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル（178mg、0．35mmol）、1規定水酸化ナトリウム水溶液（3mL）を用いて実施例（36g）と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として19．6mg得た。（12％）

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm：1.05 (3H, t, J = 6.88 Hz), 1.16 (3H, t, J = 7.53 Hz), 1.68-1.70 (1H, m), 1.85-1.89 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.70 (2H, q, J = 7.53 Hz), 3.24-3.31 (2H, m), 3.41-3.45 (1H, m), 3.62-3.65 (2H, m), 3.96 (1H, br s), 4.19-4.21 (2H, m), 7.74 (1H, d, J = 8.71 Hz), 12.40 (1H, br s).

マススペクトル（ESI）：m/z　476 $(M+H)^+$.

（実施例46）cis（±）－2－（4－{[（4－クロロ－5－プロピル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル）－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

（例示化合物番号46）



[0253]　（46a）1－アミノ－ペンタン－2－オン　塩酸塩

以下の文献記載の方法に従い合成した。

[0254]　Eur. J. Med. Chem., 1987, 22, 283-292

（46b）5－プロピル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸　エチル

実施例（46a）で得られた1－アミノ－ペンタン－2－オン　塩酸塩（約16．8mmol）と文献既知（J.Med.Chem., 38, 1995, 2196-2201）の方法に従って得たイミノ（メチルチオ）酢酸エチル　テトラフルオロホウ酸塩（約22．4mmol）を用いて実施例（1b）と同様の操作を行い、標記化合物を褐色泡状物質として2．61g得た。（86％）

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, CDCl$_3$) δ ppm：0.97 (3H, t, J = 7.45 Hz), 1.42 (3H, t, J = 7.14 Hz), 1.59-1.74 (2H, m), 2.64 (2H, t, J = 7.45 Hz), 4.42 (2H, q, J = 7.14 Hz), 6.96 (1H, s), 10.13 (1H, br s).

（46c）4－クロロ－5－プロピル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸　エチル

実施例（46b）で得られた5－プロピル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸　エチル（1．01g、5．54mmol）、NCS（0．74g、5．50mmol）を用いて実施例（1c）と

同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として876mg得た。(73%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:0.97 (3H, t, J = 7.34 Hz), 1.42 (3H, t, J = 7.07 Hz), 1.66-1.70 (2H, m), 2.62-2.68 (2H, m), 4.42 (2H, q, J= 7.07 Hz), 10.23 (1H, br s).

(46d)4−クロロ−5−プロピル−1H−イミダゾール−2−カルボン酸

実施例(46c)で得られた4−クロロ−5−プロピル−1H−イミダゾール−2−カルボン酸 エチル(0.40g、1.85mmol)、3規定水酸化リチウム水溶液(8mL)を用いて実施例(1d)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として0.32g得た。(100%)

(46e)cis(±)−4−{[(4−クロロ−5−プロピル−1H−イミダゾール−2−イル)カルボニル]アミノ}−3−メトキシピペリジン−1−カルボン酸 tert−ブチル

実施例(1e)記載の方法により得られたcis(±)−4−アミノ−3−メトキシピペリジン−1−カルボン酸 tert−ブチル(0.39g、1.69mmol)と実施例(46d)で得られた4−クロロ−5−プロピル−1H−イミダゾール−2−カルボン酸(0.16g、0.85mmol)、WSC塩酸塩(0.50g、2.58mmol)、HOBT(0.12g、0.87mmol)を用いて実施例(1g)と同様の操作を行い、標記化合物を白色泡状物質として0.32g得た。(94%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:0.96 (3H, t, J = 7.34 Hz), 1.47 (9H, s), 1.62-1.72 (3H, m), 1.83-1.85 (1H, m), 2.63 (2H, t, J = 7.34 Hz), 2.73-2.78 (2H, m), 3.32-3.38 (1H, m), 3.41 (3H, s), 4.03-4.51 (3H, m), 7.41-7.50 (1H, m), 10.88 (1H, brs).

(46f)cis(±)−2−(4−{[(4−クロロ−5−プロピル−1H−イミダゾール−2−イル)カルボニル]アミノ}−3−メトキシピペリジン−1−イル)−4−メチル−1,3−チアゾール−5−カルボン酸 エチル

実施例(46e)で得られたcis(±)−4−{[(4−クロロ−5−プロピル−1H−イミダゾール−2−イル)カルボニル]アミノ}−3−メトキシピペリジン−1−カルボン酸 tert−ブチル(160mg、0.40mmol)、4規定塩酸/酢酸エチル溶液(6mL)、ジイソプロピルエチルアミン(0.28mL、1.61mmol)、2−ブロモ−4−メチル−1,3−チア

ゾール－5－カルボン酸　エチル(145mg、0．58mmol)を用いて実施例(1h)と同様の操作を行い、標記化合物を黄色固体として118．9mg得た。(63%)

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:0.96 (3H, t, J = 7.34 Hz), 1.33 (3H, t, J = 7.11 Hz), 1.65-1.69 (2H, m), 1.77-1.81 (1H, m), 2.00-2.06 (1H, m), 2.54 (3H, s), 2.64 (2H, t, J = 7.34 Hz), 3.08-3.12 (1H, m), 3.16-3.25 (1H, m), 3.43 (3H, s), 3.50 (1H, br s), 3.98-4.02 (1H, m), 4.24-4.27 (3H, m), 4.50-4.53 (1H, m), 7.45 (1H, d, J = 8.71 Hz), 10.71 (1H, br s).

(46g)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－プロピル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

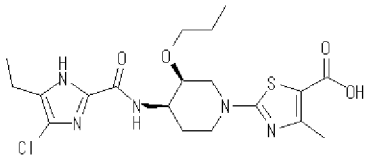
実施例(46f)で得られたcis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－プロピル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル(115mg、0．24mmol)、2規定水酸化リチウム水溶液(3mL)を用いて実施例(1i)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として104．6mg得た。(97%)

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm:0.84 (3H, t, J = 7.34 Hz), 1.56-1.60 (2H, m), 1.65-1.69 (1H, m), 1.80-1.99 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.50-2.53 (2H, m), 3.26-3.33 (2H, m), 3.34 (3H, s), 3.56 (1H, br s), 3.91-3.94 (1H, m), 4.20-4.23 (2H, m), 7.66 (1H, d, J = 8.25 Hz), 12.40 (1H, br s).

マススペクトル(ESI)：m/z　442 $(M+H)^+$.

(実施例47)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－プロポキシピペリジン－1－イル)－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

(例示化合物番号47)



[0255] (47a)cis(±)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カ

ルボニル]アミノ}－3－プロポキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル

実施例(113d)記載の方法により得られたcis(±)－4－アミノ－3－プロポキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(125．5mg、0．49mmol)、実施例(1d)記載の方法により得られた4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸(74mg、0．42mmol)、WSC塩酸塩(235mg、1．23mmol)、HOBT(56mg、0．41mmol)を用いて実施例(1g)と同様の操作を行い、標記化合物を白色泡状物質として145．6mg得た。(83%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.25-1.27 (6H, m), 1.47 (9H, s), 1.62-1.69 (1H, m), 1.86-1.88 (1H, m), 2.68 (3H, q, J = 7.49 Hz), 2.77-2.81 (1H, m), 3.24-3.30 (1H, m), 3.40-3.49 (1H, m), 3.60-3.71 (1H, m), 4.08-4.51 (3H, m), 7.48 (1H, br s), 11.25 (1H, brs).

(47b)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－プロポキシピペリジン－1－イル)－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

実施例(47a)で得られたcis(±)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－プロポキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(100mg、0．71mmol)、4規定塩酸／酢酸エチル溶液(5ml)、ジイソプロピルエチルアミン(0．2mL、1．15mmol)、2－ブロモ－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(82mg、0．33mmol)を用いて実施例(1h)と同様の操作を行い、標記化合物を黄色泡状物質として92．0mg得た。(79%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:0.87 (3H, t, J = 7.34 Hz), 1.27 (5H, t, J = 7.60 Hz), 1.33 (3H, t, J = 7.34 Hz), 1.49-1.61 (2H, m), 1.77-1.79 (1H, m), 2.01-2.13 (1H, m), 2.54 (3H, s), 2.69 (2H, q, J = 7.60 Hz), 3.09-3.13 (1H, m), 3.19-3.22 (1H, m), 3.31-3.34 (1H, m), 3.62-3.67 (2H, m), 3.99-4.02 (1H, m), 4.20-4.30 (3H, m), 4.44-4.47 (1H, m), 7.49 (1H, d, J = 8.71 Hz), 11.19 (1H, br s).

(47c)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－プロポキシピペリジン－1－イル)－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

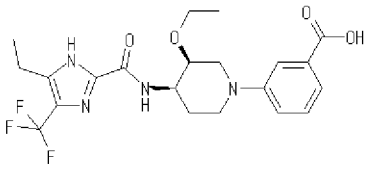
実施例(47b)で得られたcis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－プロポキシピペリジン－1－イル)－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル(90mg、0．19mmol)、2規定水酸化リチウム水溶液(3mL)を用いて実施例(1i)と同様の操作を行い、標記化合物を淡赤色固体として28．2mg得た。(33%)

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm:0.81 (3H, t, J = 7.57 Hz), 1.14 (3H, t, J = 7.57 Hz), 1.42-1.46 (2H, m), 1.67-1.68 (1H, m), 1.83-1.89 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.51-2.59 (2H, m), 3.23-3.35 (3H, m), 3.54-3.57 (1H, m), 3.64 (1H, brs), 3.91-3.93 (1H, m), 4.17-4.19 (2H, m), 7.63 (1H, d, J = 8.25 Hz), 12.39 (1H, br s).

マススペクトル(ESI)：m/z　456 $(M+H)^+$.

(実施例48)cis(±)－3－(4－{[(5－エチル－4－トリフルオロメチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)安息香酸

(例示化合物番号48)



[0256] (48a)cis(±)－4－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－カルボン酸　tert－ブチル

実施例(112d)記載の方法により得られたcis(±)－4－アミノ－3－エトキシピペリジン－1－カルボン酸　tert－ブチル(0．5g、2．05mmol)、クロロギ酸ベンジル(0．5mL、3．50mmol)を用いて実施例(40a)と同様の操作を行い、標記化合物を無色油状物質として0．73g得た。(93%)

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.15-1.16 (3H, m), 1.45 (9H, s), 1.61-1.77 (2H, m), 2.73-2.75 (2H, m), 3.32-3.45 (2H, m), 3.71-3.74 (2H, m), 4.09-4.28 (2H, m), 5.10 (2H, s), 5.23 (1H, br s), 7.32-7.38 (5H, m).

(48b)cis(±)－4－(3－エトキシピペリジン－4－イル)－カルバミン酸　ベンジル

実施例(48a)で得られたcis(±)－4－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3

－エトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(0．72g、1．90mmol)、4規定塩酸／酢酸エチル溶液(15mL)を用いて実施例(40b)と同様の操作を行い、標記化合物を得た。得られた化合物を精製することなく次の反応に用いた。

[0257] (48c)cis(±)－3－(4－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)安息香酸 メチル

実施例(48b)で得られたcis(±)－4－(3－エトキシピペリジン－4－イル)－カルバミン酸 ベンジル(約1．90mmol)、酢酸パラジウム(46mg、0．20mmol)、BINAP(240mg、0．39mmol)、炭酸セシウム(1．36g、4．17mmol)を用いて実施例(42a)と同様の操作を行い、標記化合物を黄色油状物質として0．22g得た。(30%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.15 (3H, t, J = 7.11 Hz), 1.83-1.87 (1H, m), 2.00-2.03 (1H, m), 2.92-2.95 (2H, m), 3.43-3.46 (1H, m), 3.59-3.72 (3H, m), 3.82-3.84 (2H, m), 3.90 (3H, s), 5.12 (2H, s), 5.21-5.29 (1H, m), 7.10 (1H, dd, J= 8.25, 1.83 Hz), 7.25-7.40 (6H, m), 7.46-7.51 (1H, m), 7.56-7.59 (1H, m).

(48d)cis(±)－3－(4－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)安息香酸 tert－ブチル

実施例(48c)で得られたcis(±)－3－(4－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)安息香酸 メチル(220mg、0．53mmol)、1規定水酸化ナトリウム水溶液(4mL)を用いて実施例(42b)と同様の操作を行った。得られた化合物を精製することなく次の反応に用いた。

[0258] 上記操作で得られたcis(±)－3－(4－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)安息香酸、N，N－ジメチルホルムアミド ジ－tert－ブチルアセタール(1mL)を用いて実施例(42c)と同様の操作を行い、標記化合物を黄色油状物質として102．2mg得た。(42%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.16 (3H, t, J = 6.88 Hz), 1.58 (9H, s), 1.83-1.87 (1H, m), 1.99-2.03 (1H, m), 2.90-2.93 (2H, m), 3.43-3.47 (1H, m), 3.56-3.60 (2H, m), 3.67-3.71 (1H, m), 3.79-3.82 (2H, m), 5.12 (2H, s), 5.25 (1H, d, J = 8.25 Hz), 7.04-7.10 (1H, m), 7.23-7.40 (6H, m), 7.43-7.45 (1H, m), 7.53-7.56 (1H, m).

(48e)cis(±)－3－(4－アミノ－3－エトキシピペリジン－1－イル)安息香酸 tert－ブチル

実施例(48d)で得られたcis(±)－3－(4－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)安息香酸 tert－ブチル(100mg、0．22mmol)、10%パラジウム炭素触媒(40mg)を用いて実施例(40e)と同様の操作を行い標記化合物を得た。得られた化合物を精製することなく次の反応に用いた。

[0259] (48f)cis(±)－3－(4－{[(5－エチル－4－トリフルオロメチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)安息香酸 tert－ブチル

実施例(48e)で得られた)cis(±)－3－(4－アミノ－3－エトキシピペリジン－1－イル)安息香酸 tert－ブチル(約0．22mmol)と実施例(39e)記載の方法により得られた5－エチル－4－(トリフルオロメチル)－1H－イミダゾール－2－カルボン酸(40mg、0．19mmol)、WSC塩酸塩(120mg、0．63mmol)、HOBT(40mg、0．30mmol)を用いて実施例(1g)と同様の操作を行い、標記化合物を81．0mg得た。(83%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.22 (3H, t, J = 6.88 Hz), 1.30 (3H, t, J = 7.53 Hz), 1.59 (9H, s), 1.85-1.89 (1H, m), 2.15-2.21 (1H, m), 2.85 (2H, q, J = 7.53 Hz), 2.93-2.97 (2H, m), 3.45-3.53 (1H, m), 3.70-3.74 (3H, m), 3.91-3.94 (1H, m), 4.18-4.25 (1H, m), 7.10 (1H, dd, J = 8.25, 2.75 Hz), 7.27-7.30 (1H, m), 7.46 (1H, d, J = 7.34 Hz), 7.58 (1H, s), 7.66 (1H, d, J= 8.71 Hz), 11.43 (1H, brs).

(48g)cis(±)－3－(4－{[(5－エチル－4－トリフルオロメチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)安息香酸

実施例(48f)で得られたcis(±)－3－(4－{[(5－エチル－4－トリフルオロメチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)安息香酸 tert－ブチル(80mg、0．16mmol)、トリフルオロ酢酸(1ml)を用いて実施例(42f)と同様の操作を行い、標記化合物を61．1mg得た。(86%)

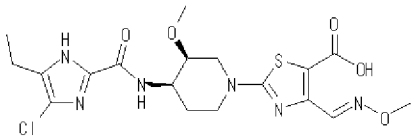
^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm:1.04 (3H, t, J = 7.11 Hz), 1.16 (3H, t, J = 7.49 Hz), 1.72-1.74 (1H, m), 1.93-2.00 (1H, m), 2.70 (2H, q, J= 7.49 Hz), 2

.96-2.99 (2H, m), 3.41-3.48 (1H, m), 3.58-3.66 (3H, m), 3.92-3.95 (1H, m), 4.13-4.17 (1H, m), 7.19-7.24 (1H, m), 7.30-7.31 (2H, m), 7.45 (1H, s), 7.68 (1H, d, J = 8.25 Hz).

マススペクトル(ESI) : m/z 455 $(M+H)^+$.

(実施例49)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－(メトキシイミノ)メチル－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸

(例示化合物番号49)



[0260] (49a)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－(メトキシイミノ)メチル－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

実施例(28a)記載の方法により得られたcis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－ホルミル－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(100mg、0. 21mmol)をピリジン(3mL)に溶解し、メトキシアミン塩酸塩(28mg、0. 34mmol)を加え60℃にて2時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し酢酸エチルで希釈し、1規定塩酸、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝4／1、酢酸エチル)で精製し、標記化合物を107mg得た。(100%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.27 (5H, t, J = 7.60 Hz), 1.35 (3H, t, J = 7.11 Hz), 1.76-1.83 (1H, m), 2.04-2.09 (3H, m), 2.69 (2H, q, J= 7.60 Hz), 3.17-3.27 (2H, m), 3.43 (3H, s), 3.52 (1H, brs), 4.03 (3H, s), 4.10-4.19 (1H, m), 4.21-4.35 (3H, m), 4.44-4.48 (1H, m), 7.47 (1H, d, J = 8.71 Hz), 8.82 (1H, s), 11.15 (1H, br s).

(49b)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－(メトキシイミノ)メチル

－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

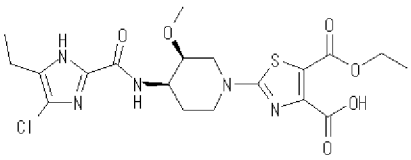
実施例(49a)で得られたcis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－(メトキシイミノ)メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(107mg、0．21mmol)、2規定水酸化リチウム水溶液(2．5mL)を用いて実施例(1i)と同様の操作を行い、標記化合物を淡黄色固体として82．3mg得た。(83%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm：1.14 (3H, t, J = 7.60 Hz), 1.68-1.70 (1H, m), 1.83-1.93 (1H, m), 2.55 (2H, q, J= 7.60 Hz), 3.29-3.31 (2H, m), 3.35 (3H, s), 3.58 (1H, brs), 3.91 (3H, s), 3.97-4.11 (1H, m), 4.21-4.23 (2H, m), 7.69 (1H, d, J = 8.25 Hz), 8.68 (1H, s).

マススペクトル(ESI)：m/z 471 $(M+H)^+$.

(実施例50)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－5－(エトキシカルボニル)－1，3－チアゾール－4－カルボン酸

(例示化合物番号50)



[0261] (50a)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－5－(エトキシカルボニル)－1，3－チアゾール－4－カルボン酸

実施例(28a)記載の方法により得られたcis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－ホルミル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(400mg、0．85mmol)、亜塩素酸ナトリウム(158mg、1．75mmol)、リン酸2水素ナトリウム(410mg、2．63mmol)、2－メチル－2－ブテン(0．55mL、5．20mmol)を用いて実施例(33c)と同様の操作を行い、標記化合物を439mg得た。(100%)

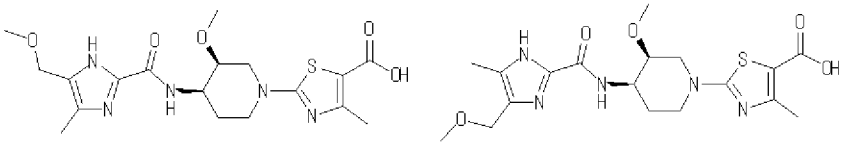
^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm：1.14 (3H, t, J = 7.57 Hz), 1.22 (3H

, t, J = 7.11 Hz), 1.62-1.70 (1H, m), 1.84-1.90 (1H, m), 2.51-2.58 (2H, m), 3.33 (3H, s), 3.34-3.40 (2H, m), 3.57 (1H, br s), 3.96-4.03 (1H, m), 4.14-4.36 (4H, m), 7.69 (1H, d, J = 8.71 Hz).

マススペクトル(ESI): m/z 486 $(M+H)^+$

(実施例51)cis(±)－2－(4－{[(4－メトキシメチル－5－メチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－メチル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸、cis(±)－2－(4－{[(5－メトキシメチル－4－メチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－メチル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸

(例示化合物番号51)



[0262] (51a)4－({[tert－ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)－5－メチル－1H－イミダゾール

4－(ヒドロキシメチル)－5－メチル－1H－イミダゾール(4g、26.9mmol)をDMF(80mL)に溶解し、トリエチルアミン(13.5mL、96.9mmol)、塩化tert－ブチル(ジメチル)シラン(4.68g、31.0mmol)を加え3時間撹拌した。反応液に酢酸エチルを加え飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝4／1、ジクロロメタン／メタノール＝92／8)で精製し、標記化合物を4.67g得た。(77%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:0.08 (6H, s), 0.91 (9H, s), 2.23 (3H, s), 4.67 (2H, s), 7.48 (1H, s).

(51b)4－({[tert－ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)－5－メチル－1－{[2－(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}－1H－イミダゾール、5－({[tert－ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)－4－メチル－1－{[2－(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}－1H－イミダゾール

実施例(51a)で得られた4－({[tert－ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)－

5－メチル－1H－イミダゾール（4．67g、20．6mmol）をTHF（120mL）に溶解し、0℃に冷却した後水素化ナトリウム（1．5g、34．4mmol）、塩化[2－（トリメチルシリル）エトキシ]メタン（5mL、28．3mmol）を加え室温まで昇温し4時間撹拌した。反応液に飽和食塩水を加え酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝9／1、4／6）で精製し、標記化合物を黄色油状物質、約3：2の混合物として2．57g得た。（35％）

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm：-0.04 (9H, s), -0.02 (6x3/5H, s), 0.00 -0.01 (2H, m), 0.07 (6x2/5H, s), 0.87 (9x3/5H, s), 0.89 (9x2/5H, s), 2.19 (3x3/5H, s), 2.26 (3x2/5H, s), 3.41-3.52 (2H, m), 4.63 (2x2/5H, s), 4.66 (2x3/5H, s), 5.15 (2x2/5H, s), 5.29 (2x3/5H, s), 7.40 (1x2/5H, s), 7.43 (1x3/5H, s).

（51c）4－（{[tert－ブチル（ジメチル）シリル]オキシ}メチル）－5－メチル－1－{[2－（トリメチルシリル）エトキシ]メチル}－1H－イミダゾール－2－カルボン酸　エチル、5－（{[tert－ブチル（ジメチル）シリル]オキシ}メチル）－4－メチル－1－{[2－（トリメチルシリル）エトキシ]メチル}－1H－イミダゾール－2－カルボン酸　エチル

実施例（51b）で得られた4－（{[tert－ブチル（ジメチル）シリル]オキシ}メチル）－5－メチル－1－{[2－（トリメチルシリル）エトキシ]メチル}－1H－イミダゾール、5－（{[tert－ブチル（ジメチル）シリル]オキシ}メチル）－4－メチル－1－{[2－（トリメチルシリル）エトキシ]メチル}－1H－イミダゾール混合物（2．57g、7．21mmol）、n－ブチルリチウム（1．57M／ヘキサン溶液　5．5mL、8．64mmol）、クロロギ酸エチル（0．8mL、8．37mmol）を用いて実施例（4b）と同様の操作を行い、標記化合物を黄色油状物質、約1：1の混合物として1．95g得た。（63％）

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm：-0.03 (9H, s), 0.02-0.04 (2H, m), 0.08 (6x1/2H, s), 0.08 (6x1/2H, s), 0.89 (9x1/2H, s), 0.90 (9x1/2H, s), 1.36-1.44 (3H, m), 2.27 (3x1/2H, s), 2.38 (3x1/2H, s), 3.50-3.64 (2H, m), 4.34-4.48 (2H, m), 4.73 (2H, s), 5.80 (2x1/2H, s), 5.92 (2x1/2H, s).

（51d）4－（ヒドロキシメチル）－5－メチル－1－{[2－（トリメチルシリル）エトキシ]メチル}－1H－イミダゾール－2－カルボン酸　エチル、5－（ヒドロキシメチル）－4－

メチル－1－{[2－(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}－1H－イミダゾール－2－カルボン酸　エチル

実施例(51c)で得られた4－({[tert－ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)－5－メチル－1－{[2－(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}－1H－イミダゾール－2－カルボン酸　エチル、5－({[tert－ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)－4－メチル－1－{[2－(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}－1H－イミダゾール－2－カルボン酸　エチル混合物(1．95g、4．54mmol)をTHF(40mL)に溶解し、テトラブチルアンモニウム　フルオリド(1．0MTHF溶液、5mL)を加え1時間撹拌した。反応液に酢酸エチルを加え飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝4／1、4／6、酢酸エチル)で精製し、標記化合物を517．4mg(36％)、421．9mg(30％)得た。

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:-0.02 (9H, s), 0.89-0.94 (2H, m), 1.43 (3H, t, J = 7.07 Hz), 2.32 (3H, s), 2.93 (1H, t, J = 6.08 Hz), 3.59-3.62 (2H, m), 4.43 (2H, q, J= 7.07 Hz), 4.64 (2H, d, J = 6.08 Hz), 5.96 (2H, s).

-0.03 (9H, s), 0.85-0.97 (3H, m), 1.43 (3H, t, J = 7.03 Hz), 2.36 (3H, s), 3.53-3.64 (2H, m), 4.43 (2H, q, J= 7.03 Hz), 4.60-4.65 (2H, m), 5.81 (2H, s).

(51e)4(or5)－(メトキシメチル)－5(or4)－メチル－1－{[2－(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}－1H－イミダゾール－2－カルボン酸　エチル

実施例(51d)で得られた4(or5)－(ヒドロキシメチル)－5(or4)－メチル－1－{[2－(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}－1H－イミダゾール－2－カルボン酸　エチル(515mg、1．64mmol)をDMF(12mL)に溶解し、0℃に冷却した後水素化ナトリウム(1．5g、34．4mmol)、ヨードメタン(0．3mL、4．82mmol)を加え2時間撹拌した。反応液に飽和食塩水を加え酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝1／1、酢酸エチル)で精製し、標記化合物を黄色油状物質として285．3mg得た。(53％)

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:-0.03 (9H, s), 0.85-0.95 (2H, m), 1.4

2 (3H, t, J = 7.14 Hz), 2.30 (3H, s), 3.33 (3H, s), 3.53-3.59 (2H, m), 4.42 (2H, q, J = 7.14 Hz), 4.52 (2H, s), 5.88 (2H, s).

(51f)4－(メトキシメチル)－5－メチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸 エチル

実施例(51e)で得られた4(or5)－(メトキシメチル)－5(or4)－メチル－1－{[2－(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}－1H－イミダゾール－2－カルボン酸 エチル(285mg、0．87mmol)をメタノール(2mL)に溶解し、4規定塩酸／酢酸エチル溶液(5mL)を加え50℃で1時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、酢酸エチルを加え飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝4／1、1／1、酢酸エチル)で精製し、標記化合物を145．6mg得た。(53%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.40 (3H, t, J = 7.11 Hz), 2.36 (3H, s), 3.37 (3H, s), 4.35-4.52 (4H, m), 10.64 (1H, br s).

(51g)4－(メトキシメチル)－5－メチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸

実施例(51f)で得られた4－(メトキシメチル)－5－メチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸 エチル(145．6mg、0．73mmol)、2規定水酸化リチウム水溶液(2mL)を用いて実施例(1d)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として109．9mg得た。(88%)

マススペクトル(ESI)：m/z 171 $(M+H)^+$.

(51h)cis(±)－3－メトキシ－4－{[(4－メトキシメチル－5－メチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル、cis(±)－3－メトキシ－4－{[(5－メトキシメチル－4－メチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル

実施例(1e)記載の方法により得られたcis(±)－4－アミノ－3－メトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(320mg、1．39mmol)と実施例(51g)で得られた4－(メトキシメチル)－5－メチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸(109．9mg、0．65mmol)、WSC塩酸塩(0．38g、1．98mmol)、HOBT(85mg、0．63mmo

l)を用いて実施例(1g)と同様の操作を行い、標記化合物を283．1mg得た。(100%)

マススペクトル(ESI)：m/z 383 $(M+H)^+$.

(51i)cis(±)－2－(4－{[(4－メトキシメチル－5－メチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル、cis(±)－2－(4－{[(5－メトキシメチル－4－メチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

実施例(51h)で得られたcis(±)－3－メトキシ－4－{[(4－メトキシメチル－5－メチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル、cis(±)－3－メトキシ－4－{[(5－メトキシメチル－4－メチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル混合物(283mg、0．65mmol)、4規定塩酸／酢酸エチル溶液(6mL)、ジイソプロピルエチルアミン(0．8mL、4．60mmol)、2－ブロモ－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(258mg、1．03mmol)を用いて実施例(1h)と同様の操作を行い、標記化合物を黄色泡状物質として278．9mg得た。(96%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm：1.26-1.36 (3H, m), 1.78-1.81 (1H, m), 2.02-2.06 (1H, m), 2.33 (3H, s), 2.54 (3H, s), 3.33-3.36 (1H, m), 3.41-3.45 (6H, m), 3.52 (1H, br s), 3.96-4.04 (1H, m), 4.23-4.29 (3H, m), 4.36-4.39 (2H, m), 4.43-4.55 (2H, m), 7.45-7.56 (1H, m), 10.48-10.59 (1H, m).

(51j)cis(±)－2－(4－{[(4－メトキシメチル－5－メチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸、cis(±)－2－(4－{[(5－メトキシメチル－4－メチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

実施例(51i)で得られたcis(±)－2－(4－{[(4－メトキシメチル－5－メチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル、cis(±)－2－(4－{[(

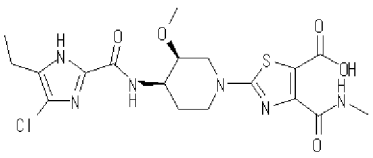
5－メトキシメチル－4－メチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル）－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸エチル混合物（278mg、0．62mmol）、2規定水酸化リチウム水溶液（4．5mL）を用いて実施例（1i）と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体、約3:1の互変異性体の混合物として191．4mg得た。（73%）

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm:1.62-1.67 (1H, m), 1.78-1.84 (1H, m), 2.13-2.22 (3H, m), 2.34 (3H, s), 3.06-3.11 (2H, m), 3.17-3.22 (3H, m), 3.34 (3H, s), 3.51 (1H, br s), 3.76-3.85 (1H, m), 4.13-4.16 (2H, m), 4.24 (2x3/4H, s), 4.32 (2x1/4H, s), 7.50-7.55 (1H, m).

マススペクトル（ESI）：m/z 424 $(M+H)^+$.

（実施例52）cis（±）－2－（4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル）－4－（メチルカルバモイル）－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

（例示化合物番号52）



[0263] （52a）cis（±）－2－（4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル）－4－（メチルカルバモイル）－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル

実施例（50a）記載の方法により得られたcis（±）－2－（4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル）－5－（エトキシカルボニル）－1，3－チアゾール－4－カルボン酸（100mg、0．21mmol）、メチルアミン塩酸塩（35mg、0．52mmol）、WSC塩酸塩（120mg、0．63mmol）、HOBT（28mg、0．21mmol）を用いて実施例（1g）と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として84．2mg得た。（82%）

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm:1.14 (3H, t, J = 7.60 Hz), 1.21 (3H, t, J = 7.11 Hz), 1.67-1.69 (1H, m), 1.82-1.88 (1H, m), 2.55 (2H, q, J = 7.60 Hz)

, 2.69 (3H, d, J = 4.58 Hz), 3.32-3.33 (2H, m), 3.33 (3H, s), 3.57 (1H, br s), 3.97-4.24 (4H, m), 7.67 (1H, d, J = 8.71 Hz), 8.32 (1H, q, J = 4.58 Hz).

(52b)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－(メチルカルバモイル)－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

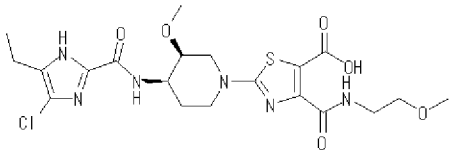
実施例(52a)で得られたcis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－(メチルカルバモイル)－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(82mg、0．16mmol)、2規定水酸化リチウム水溶液(3mL)を用いて実施例(1i)と同様の操作を行い、標記化合物を淡黄色固体として66．7mg得た。(86％)本化合物はNMR及びHPLCより約6：1の回転異性体の混合物と推定される。

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm：1.14 (3H, t, J = 7.11 Hz), 1.64-1.75 (1H, m), 1.83-1.96 (1H, m), 2.52-2.59 (2H, m), 2.75-2.91 (2H, m), 3.35 (3H, s), 3.36-3.42 (2H, m), 3.59 (1H, br s), 4.05-4.28 (3H, m), 7.65-7.73 (1H, m), 9.33-9.42 (1H, m).

マススペクトル(ESI)：m/z 471 $(M+H)^+$.

(実施例53)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－[(メトキシエチル)カルバモイル」－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

(例示化合物番号53)



[0264] (53a)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－[(メトキシエチル)カルバモイル」－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

実施例(50a)記載の方法により得られたcis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1

－イル）－5－（エトキシカルボニル）－1，3－チアゾール－4－カルボン酸（120mg、0．25mmol）、メトキシエチルアミン（45μL、0．52mmol）、WSC塩酸塩（120mg、0．63mmol）、HOBT（35mg、0．26mmol）を用いて実施例（1g）と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として117．9mg得た。（88％）

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm：1.26 (3H, t, J = 7.53 Hz), 1.34 (3H, t, J = 7.11 Hz), 1.79-1.81 (1H, m), 1.93-2.25 (1H, m), 2.69 (2H, q, J = 7.53 Hz), 3.12-3.15 (1H, m), 3.22-3.25 (1H, m), 3.39 (3H, s), 3.43 (3H, s), 3.52 (1H, br s), 3.60-3.64 (4H, m), 4.02-4.05 (1H, m), 4.22-4.34 (3H, m), 4.54-4.57 (1H, m), 7.47 (1H, d, J = 8.71 Hz), 8.46 (1H, br s), 11.30 (1H, br s).

（53b）cis（±）－2－（4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル）－4－[（メトキシエチル）カルバモイル」－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

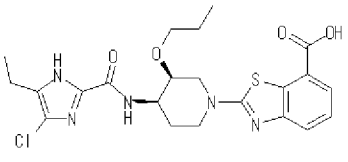
実施例（53a）で得られたcis（±）－2－（4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル）－4－[（メトキシエチル）カルバモイル」－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル（115mg、0．21mmol）、2規定水酸化リチウム水溶液（2．5mL）を用いて実施例（1i）と同様の操作を行い、標記化合物を淡黄色固体として60．9mg得た。（56％）

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm：1.14 (3H, t, J = 7.57 Hz), 1.66-1.75 (1H, m), 1.83-1.96 (1H, m), 2.52-2.60 (2H, m), 3.26 (3H, s), 3.30-3.40 (4H, m), 3.36 (3H, s), 3.49-3.51 (4H, m), 3.59 (1H, br s), 4.22-4.24 (1H, m), 7.70 (1H, d, J = 8.25 Hz), 9.36 (1H, br s).

マススペクトル（ESI）：m/z　516 $(M+H)^+$.

（実施例54）cis（±）－2－（4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－プロポキシピペリジン－1－イル）－1，3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸

（例示化合物番号54）



[0265] (54a)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－プロポキシピペリジン－1－イル)－1,3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸 エチル

実施例(47a)記載の方法により得られたcis(±)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－プロポキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(208.6mg、0.50mmol)、4規定塩酸／酢酸エチル溶液(5mL)、ジイソプロピルエチルアミン(0.35mL、2.01mmol)、実施例(1f)記載の方法により得られた2－ブロモ－1,3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸 エチル(200mg、0.70mmol)を用いて実施例(1h)と同様の操作を行い、標記化合物を黄色油状物質として199.6mg得た。(76%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:0.82 (3H, t, J = 7.34 Hz), 1.27 (3H, t, J = 7.57 Hz), 1.44 (3H, t, J = 7.11 Hz), 1.51-1.57 (2H, m), 1.82-1.85 (1H, m), 2.11-2.17 (1H, m), 2.70 (2H, q, J = 7.64 Hz), 3.24-3.38 (3H, m), 3.64 (1H, br s), 3.67-3.75 (1H, m), 4.23-4.33 (2H, m), 4.45 (2H, q, J = 7.18 Hz), 4.53-4.56 (1H, m), 7.35-7.37 (1H, m), 7.49 (1H, d, J= 8.71 Hz), 7.69 (1H, d, J = 7.79 Hz), 7.79 (1H, d, J = 7.79 Hz), 10.83 (1H, br s).

(54b)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－プロポキシピペリジン－1－イル)－1,3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸

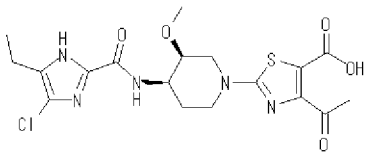
実施例(54a)で得られたcis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－プロポキシピペリジン－1－イル)－1,3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸 エチル(198mg、0.38mmol)、2規定水酸化リチウム水溶液(4mL)を用いて実施例(1i)と同様の操作を行い、標記化合物を淡黄色固体として162.5mg得た。(87%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm:0.76 (3H, t, J = 7.34 Hz), 1.14 (3H, t, J = 7.57 Hz), 1.40-1.43 (2H, m), 1.71-1.73 (1H, m), 1.89-1.95 (1H, m), 2.52-2.59 (2H, m), 3.35-3.40 (3H, m), 3.58-3.68 (2H, m), 4.19-4.26 (3H, m), 7.35-7.37 (1H, m), 7.61-7.65 (3H, m).

マススペクトル(ESI)：m/z 493 $(M+H)^+$.

(実施例55)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－アセチル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸

(例示化合物番号55)



[0266] (55a)4－アセチル－2－クロロ－1,3－チアゾール－5－カルボン酸 メチル

以下の文献記載の方法に従い合成した。

[0267] WO 2006/087543 A1

(55b)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－アセチル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸 メチル

実施例(1g)記載の方法により得られたcis(±)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル (142mg、0.37mmol)、4規定塩酸／酢酸エチル溶液(6mL)、ジイソプロピルエチルアミン(0.25mL、1.44mmol)、実施例(55a)で得られた4－アセチル－2－クロロ－1,3－チアゾール－5－カルボン酸 メチル(110mg、0.50mmol)を用いて実施例(1h)と同様の操作を行い、標記化合物を黄色泡状物質として165.5mg得た。(96%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.27 (3H, t, J = 7.60 Hz), 1.80-1.82 (1H, m), 2.01-2.05 (1H, m), 2.55 (3H, s), 2.69 (2H, q, J = 7.60 Hz), 3.11-3.14 (1H, m), 3.23-3.26 (1H, m), 3.43 (3H, s), 3.52 (1H, br s), 3.81 (3H, s), 3.96-3.99 (1H, m), 4.25-4.27 (1H, m), 4.53-4.57 (1H, m), 7.45 (1H, d, J = 9.17 Hz), 10.82 (1H, br s).

(55c)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－アセチル－1,3－チ

アゾール－5－カルボン酸

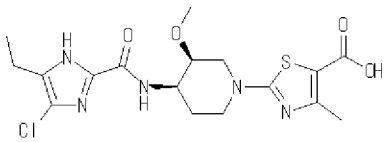
実施例(55b)で得られたcis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－アセチル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸 メチル(165mg、0.35mmol)、2規定水酸化リチウム水溶液(3mL)を用いて実施例(1i)と同様の操作を行い、標記化合物を黄色固体として141.9mg得た。(89%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm:1.14 (3H, t, J = 7.53 Hz), 1.68-1.71 (1H, m), 1.85-1.89 (1H, m), 2.49 (3H, s), 2.55 (2H, q, J = 7.53 Hz), 3.34 (3H, s), 3.36-3.39 (2H, m), 3.58 (1H, br s), 3.90-3.92 (1H, m), 4.22-4.25 (2H, m), 7.67 (1H, d, J = 8.25 Hz).

マススペクトル(ESI): m/z 456 $(M+H)^+$.

(実施例56)2－[(3S, 4R)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル]－4－メチル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸

(例示化合物番号56)



[0268] (56a)(3S, 4R)－4－アミノ－3－メトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル

以下の文献記載の方法に従い合成した。

[0269] WO 2006/087543 A1

(56b)(3S, 4R)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル

実施例(56a)で得られた(3S, 4R)－4－アミノ－3－メトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(224.4mg、0.96mmol)、実施例(1d)記載の方法により合成した4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸(140mg、0.80mmol)、WSC塩酸塩(440mg、2.29mmol)、HOBT(110mg、0.81mmol)を用いて実施例(1g)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として222.4mg

得た。(72%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.26 (3H, t, J = 7.57 Hz), 1.47 (9H, s), 1.61-1.69 (1H, m), 1.79-1.91 (1H, m), 2.68 (2H, q, J = 7.57 Hz), 2.72-2.89 (1H, m), 3.32-3.39 (2H, m), 3.41 (3H, s), 4.19-4.35 (3H, m), 7.45 (1H, br s), 10.90 (1H, br s).

(56c)2－[(3S, 4R)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル]－4－メチル－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

実施例(56b)で得られた(3S, 4R)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル (210mg、0.54mmol)、4規定塩酸／酢酸エチル溶液(6mL)、ジイソプロピルエチルアミン(0.4mL、2.87mmol)、2－ブロモ－4－メチル－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(203mg、0.81mmol)を用いて実施例(1h)と同様の操作を行い、標記化合物を淡黄色泡状物質として228.4mg得た。(92%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.27 (5H, t, J = 7.60 Hz), 1.33 (3H, t, J = 7.11 Hz), 1.78-1.80 (1H, m), 2.01-2.07 (1H, m), 2.54 (3H, s), 2.70 (2H, q, J = 7.60 Hz), 3.08-3.11 (1H, m), 3.15-3.24 (1H, m), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, br s), 4.00-4.03 (1H, m), 4.21-4.32 (3H, m), 4.50-4.53 (1H, m), 7.51 (1H, d, J = 8.71 Hz), 11.39 (1H, br s).

(56d)2－[(3S, 4R)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル]－4－メチル－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸

実施例(56c)で得られた2－[(3S, 4R)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル]－4－メチル－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(225mg、0.49mmol)、2規定水酸化リチウム水溶液(3.5mL)を用いて実施例(1i)と同様の操作を行い、標記化合物を淡赤色固体として156.7mg得た。(74%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $DMSO\text{-}d_6$) δ ppm:1.14 (3H, t, J = 7.60 Hz), 1.65-1.6

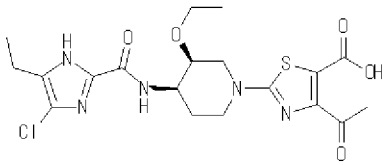
9 (1H, m), 1.82-1.88 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.55 (2H, q, J = 7.60 Hz), 3.23-3.33 (2 H, m), 3.34 (3H, s), 3.56 (1H, br s), 3.91-3.94 (1H, m), 4.20-4.23 (2H, m), 7.66 (1 H, d, J = 8.25 Hz), 12.40 (1H, br s).

マススペクトル(FAB) : m/z 428 $(M+H)^+$.

$[\alpha]_D^{24}$:+38.1 (c=0.1185, THF/H_2O=5/1)

(実施例57)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－4－アセチル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸

(例示化合物番号57)



[0270] (57a)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－4－アセチル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸 メチル

実施例(34a)記載の方法により得られたcis(±)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル (200mg、0.50mmol)、4規定塩酸／酢酸エチル溶液(3mL)、ジイソプロピルエチルアミン(0.35mL、2.01mmol)、実施例(55a)記載の方法により得られた4－アセチル－2－クロロ－1,3－チアゾール－5－カルボン酸 メチル(100mg、0.46mmol)を用いて実施例(1h)と同様の操作を行い、標記化合物を黄色泡状物質として192.5mg得た。(87%)

^1H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.17 (3H, t, J = 6.88 Hz), 1.27 (3H, t, J = 7.57 Hz), 1.78-1.81 (1H, m), 2.05-2.09 (1H, m), 2.55 (3H, s), 2.69 (2H, q, J = 7.64 Hz), 3.13-3.17 (1H, m), 3.21-3.28 (1H, m), 3.44 (1H, m), 3.62 (1H, br s), 3.72 -3.76 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.99-4.02 (1H, m), 4.23-4.27 (1H, m), 4.43-4.47 (1H, m), 7.44 (1H, d, J = 8.71 Hz), 10.74 (1H, br s).

(57b)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル

)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－4－アセチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

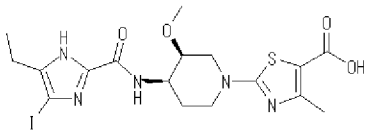
実施例(57a)で得られたcis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－4－アセチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 メチル(190mg、0．39mmol)、2規定水酸化リチウム水溶液(3．5mL)を用いて実施例(1i)と同様の操作を行い、標記化合物を黄色固体として154．3mg得た。(86%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm:1.05 (3H, t, J = 6.88 Hz), 1.14 (3H, t, J = 7.57 Hz), 1.67-1.70 (1H, m), 1.84-1.91 (1H, m), 2.48 (3H, s), 2.52-2.58 (2H, m), 3.30-3.48 (3H, m), 3.63-3.65 (2H, m), 3.96 (1H, br s), 4.18-4.22 (2H, m), 7.66 (1H, d, J= 8.71 Hz).

マススペクトル(ESI): m/z 470 $(M+H)^+$.

(実施例58)cis(±)－2－(4－{[(5－エチル－4－ヨード－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

(例示化合物番号58)



[0271] (58a)5－エチル－4－ヨード－1H－イミダゾール－2－カルボン酸 エチル

実施例(1b)記載の方法により得られた5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸 エチル(0．20g、1．19mmol)、NIS(0．29g、1．31mmol)を用いて実施例(1c)と同様の操作を行い、標記化合物を淡黄色固体として0．35g得た。(100%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, CDCl$_3$) δ ppm:1.27 (3H, t, J = 7.60 Hz), 1.41 (3H, t, J = 7.14 Hz), 2.68 (2H, q, J = 7.60 Hz), 4.43 (2H, q, J = 7.14 Hz), 10.44 (1H, br s).

(58b)5－エチル－4－ヨード－1H－イミダゾール－2－カルボン酸

実施例(58a)で得られた5－エチル－4－ヨード－1H－イミダゾール－2－カル

ボン酸 エチル(230mg、0．78mmol)、3規定水酸化リチウム水溶液(2．5mL)を用いて実施例(1d)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として187．7mg得た。(90%)

マススペクトル(ESI)：m/z 267 $(M+H)^+$.

(58c)cis(±)－4－{[(5－エチル－4－ヨード－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル

実施例(1e)記載の方法により得られたcis(±)－4－アミノ－3－メトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(130mg、0．56mmol)、実施例(58b)で得られた5－エチル－4－ヨード－1H－イミダゾール－2－カルボン酸(95mg、0．36mmol)、WSC塩酸塩(220mg、1．15mmol)、HOBT(46mg、0．34mmol)を用いて実施例(1g)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として146．2mg得た。(86%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.24 (5H, t, J = 7.57 Hz), 1.48 (9H, s), 1.58-1.73 (1H, m), 1.86-1.87 (1H, m), 2.51-2.81 (4H, m), 3.39-3.42 (4H, m), 3.93-4.52 (3H, m), 7.51-7.61 (1H, m), 11.77 (1H, br s).

(58d)cis(±)－2－(4－{[(5－エチル－4－ヨード－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

実施例(58c)で得られたcis(±)－4－{[(5－エチル－4－ヨード－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(145mg、0．30mmol)、4規定塩酸／酢酸エチル溶液(4ml)、ジイソプロピルエチルアミン(0．21mL、1．21mmol)、2－ブロモ－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(113mg、0．45mmol)を用いて実施例(1h)と同様の操作を行い、標記化合物を133mg得た。(80%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.25 (3H, t, J = 7.69 Hz), 1.33 (3H, t, J = 7.16 Hz), 1.75-1.83 (1H, m), 2.03-2.08 (1H, m), 2.54 (3H, s), 2.67 (2H, q, J = 7.69 Hz), 3.06-3.10 (1H, m), 3.17-3.20 (1H, m), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, br s), 4.00-4.03 (1H, m), 4.22-4.31 (3H, m), 4.50-4.53 (1H, m), 7.58 (1H, d, J = 9.16 Hz), 11

.69 (1H, br s).

(58e)cis(±)－2－(4－{[(5－エチル－4－ヨード－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

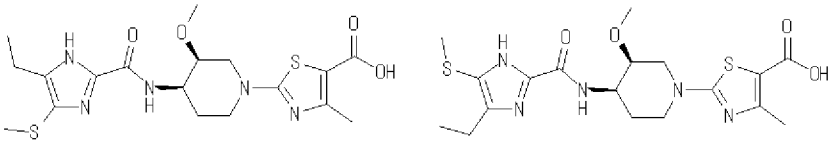
実施例(58d)で得られたcis(±)－2－(4－{[(5－エチル－4－ヨード－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(130mg、0．24mmol)、2規定水酸化リチウム(3mL)を用いて実施例(1i)と同様の操作を行い、標記化合物を淡赤色固体として40．7mg得た。(32%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm:1.11 (3H, t, J = 7.45 Hz), 1.67-1.68 (1H, m), 1.84-1.88 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.43-2.53 (2H, m), 3.30-3.37 (5H, m), 3.56 (1H, s), 3.90-3.92 (1H, m), 4.21-4.24 (2H, m), 7.63 (1H, d, J= 8.59 Hz), 12.40 (1H, br s).

マススペクトル(ESI)：m/z 520 $(M+H)^+$.

(実施例59)cis(±)－2－[(4－{[(5－エチル－4－(メチルスルファニル)－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル]－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸、cis(±)－2－[(4－{[(4－エチル－5－(メチルスルファニル)－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル]－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

(例示化合物番号59)



[0272] (59a)5－エチル－4－(メチルスルファニル)－1H－イミダゾール－2－カルボン酸エチル、4－エチル－5－(メチルスルファニル)－1H－イミダゾール－2－カルボン酸 エチル

実施例(58a)記載の方法により得られた5－エチル－4－ヨード－1H－イミダゾール－2－カルボン酸 エチル(171mg、0．58mmol)をN－メチル－ピロリドン(2

mL)に溶解し、塩化銅(84mg、0．81mmol)、メチルメルカプタン ナトリウム(131mg、1．78mmol)を加え、140℃にて1．5時間撹拌した。反応液に28%アンモニア水溶液を加え酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝4／1、1／1)で精製し、標記化合物を約2:1の混合物として62．1mg得た。(50%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.12-1.31 (3H, m), 1.36-1.43 (3H, m), 2.34 (3x1/3H, s), 2.43 (3x2/3H, s), 2.73-2.80 (2H, m), 4.38-4.46 (2H, m), 10.17-10.28 (1H, m).

(59b)5－エチル－4－(メチルスルファニル)－1H－イミダゾール－2－カルボン酸、4－エチル－5－(メチルスルファニル)－1H－イミダゾール－2－カルボン酸

実施例(59a)で得られた5－エチル－4－(メチルスルファニル)－1H－イミダゾール－2－カルボン酸 エチル、4－エチル－5－(メチルスルファニル)－1H－イミダゾール－2－カルボン酸 エチル混合物(62．1mg、0．29mmol)、3規定水酸化リチウム水溶液(3mL)を用いて実施例(1d)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として43．9mg得た。(81%)

マススペクトル(ESI): m/z 187 $(M+H)^+$.

(59c)cis(±)－4－({[(5－エチル－4－(メチルスルファニル)－1H－イミダゾール－2－イル]カルボニル}アミノ)－3－メトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル、cis(±)－4－({[(4－エチル－5－(メチルスルファニル)－1H－イミダゾール－2－イル]カルボニル}アミノ)－3－メトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル

実施例(1e)記載の方法により得られたcis(±)－4－アミノ－3－メトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(120mg、0．52mmol)、実施例(59b)で得られた5－エチル－4－(メチルスルファニル)－1H－イミダゾール－2－カルボン酸、4－エチル－5－(メチルスルファニル)－1H－イミダゾール－2－カルボン酸混合物(42mg、0．20mmol)、WSC塩酸塩(120mg、0．63mmol)、HOBT(25mg、0．19mmol)を用いて実施例(1g)と同様の操作を行い、標記化合物を無色油状物質、約

4:1の混合物として81．7mg得た。

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.23-1.29 (3H, m), 1.48 (9H, s), 1.63-1.71 (1H, m), 1.80-1.93 (1H, m), 2.32 (3x1/5H, s), 2.38 (3x4/5H, s), 2.65-2.81 (2H, m), 3.27-3.46 (4H, m), 4.04-4.14 (2H, m), 4.42-4.48 (1H, m), 7.55-7.66 (1H, m), 11.47-11.69 (1H, m).

(59d)cis(±)－2－[(4－{[(5－エチル－4－(メチルスルファニル)－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル]－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル、cis(±)－2－[(4－{[(4－エチル－5－(メチルスルファニル)－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル]－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

実施例(59c)で得られたcis(±)－4－({[(5－エチル－4－(メチルスルファニル)－1H－イミダゾール－2－イル]カルボニル}アミノ)－3－メトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル、cis(±)－4－({[(4－エチル－5－(メチルスルファニル)－1H－イミダゾール－2－イル]カルボニル}アミノ)－3－メトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル混合物(約0．20mmol)、4規定塩酸／酢酸エチル溶液(2ml)、ジイソプロピルエチルアミン(0．2mL、1．15mmol)、2－ブロモ－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(60mg、0．24mmol)を用いて実施例(1h)と同様の操作を行い、標記化合物を黄色油状物質、約4:1の混合物として83．3mg得た。(91％)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.23-1.28 (3H, m), 1.31-1.36 (3H, m), 1.80-1.81 (1H, m), 2.01-2.10 (1H, m), 2.32 (3x1/5H, s), 2.38 (3x4/5H, s), 2.54 (3H, s), 2.68 (2x1/5H, q, J = 7.64 Hz), 2.77 (2x4/5H, q, J = 7.64 Hz), 3.10-3.13 (1H, m), 3.21-3.24 (1H, m), 3.42 (3x4/5H, s), 3.44 (3x1/5H, s), 3.50-3.55 (1H, m), 3.96-4.06 (1H, m), 4.22-4.30 (3H, m), 4.48-4.56 (1H, m), 7.56-7.63 (1H, m), 10.96 (1x1/5H, s), 11.14 (1x4/5H, s).

(59e)cis(±)－2－[(4－{[(5－エチル－4－(メチルスルファニル)－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル]－4－メチ

ル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸、cis(±)－2－[(4－{[(4－エチル－5－(メチルスルファニル)－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル]－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

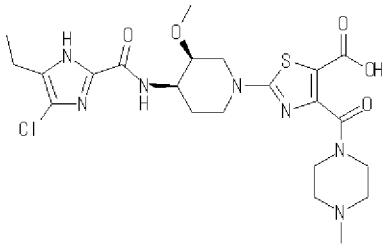
実施例(59d)で得られたcis(±)－2－[(4－{[(5－エチル－4－(メチルスルファニル)－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル]－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル、cis(±)－2－[(4－{[(4－エチル－5－(メチルスルファニル)－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル]－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル混合物(83．3mg、0．18mmol)、2規定水酸化リチウム(2mL)を用いて実施例(1i)と同様の操作を行い、標記化合物を約4:1の混合物として40．6mg得た。(32%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm:1.13 (3H, m), 1.68-1.70 (1H, m), 1.83-1.84 (1H, m), 2.28 (3x4/5H, s), 2.31 (3x1/5H, s), 2.41 (3H, s), 2.59-2.63 (2H, m), 3.32-3.33 (2H, m), 3.35 (3H, s), 3.53-3.59 (1H, m), 3.87-3.99 (1H, m), 4.15-4.32 (2H, m), 7.56-7.64 (1H, m), 12.38-12.40 (1H, m).

マススペクトル(ESI): m/z 440 $(M+H)^+$.

(実施例60)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－[(4－メチルピペラジン－1－イル)カルボニル]－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

(例示化合物番号60)



[0273] (60a)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－[(4－メチルピペラジン－1－イル)カルボニル]－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

実施例(50a)記載の方法により得られたcis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エ

チル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－5－(エトキシカルボニル)－1，3－チアゾール－4－カルボン酸(65mg、0．13mmol)、4－メチル－ピペラジン(35μL、0．27mmol)、WSC塩酸塩(80mg、0．42mmol)、HOBT(18mg、0．13mmol)を用いて実施例(1g)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として52．1mg得た。(69%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.26 (3H, t, J = 7.68 Hz), 1.31 (3H, t, J = 7.16 Hz), 1.67-1.82 (1H, m), 2.02-2.06 (1H, m), 2.33 (3H, s), 2.33-2.42 (2H, m), 2.46-2.55 (2H, m), 2.69 (2H, q, J = 7.68 Hz), 3.10-3.13 (1H, m), 3.23-3.25 (1H, m), 3.29-3.34 (2H, m), 3.42 (3H, s), 3.52 (1H, br s), 3.78-3.84 (2H, m), 3.95-3.97 (1H, m), 4.23-4.27 (3H, m), 4.56-4.58 (1H, m), 7.47 (1H, d, J = 9.16 Hz), 11.21 (1H, br s).

(60b)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－[(4－メチルピペラジン－1－イル)カルボニル]－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

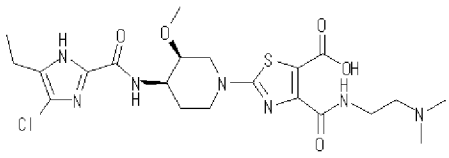
実施例(60a)で得られたcis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－[(4－メチルピペラジン－1－イル)カルボニル]－1，3－チアゾール－5－カルボン酸エチル(52．1mg、0．092mmol)、2規定水酸化リチウム水溶液(1mL)を用いて実施例(1i)と同様の操作を行い、標記化合物を淡黄色固体として42．3mg得た。(85%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm:1.14 (3H, t, J = 7.55 Hz), 1.67-1.69 (1H, m), 1.83-1.90 (1H, m), 2.23 (3H, s), 2.38-2.49 (4H, m), 2.55 (2H, q, J= 7.55 Hz), 3.15-3.23 (2H, m), 3.28-3.33 (5H, m), 3.48-3.64 (3H, m), 3.83-3.85 (1H, m), 4.19-4.30 (2H, m), 7.67 (1H, d, J= 8.59 Hz).

マススペクトル(ESI)：m/z 541 $(M+H)^+$.

(実施例61)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－{[2－(ジメチルアミノ)エチル]カルバモイル}－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

（例示化合物番号61）



[0274] （61a）cis（±）－2－（4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル）－4－{[2－（ジメチルアミノ）エチル]カルバモイル}－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル

実施例（50a）記載の方法により得られたcis（±）－2－（4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル）－5－（エトキシカルボニル）－1，3－チアゾール－4－カルボン酸（65mg、0．13mmol）、N，N－ジメチルエチレンジアミン（35μL、0．27mmol）、WSC塩酸塩（80mg、0．42mmol）、HOBT（18mg、0．13mmol）を用いて実施例（1g）と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として61．5mg得た。（83％）

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm：1.26 (3H, t, J = 7.68 Hz), 1.33 (3H, t, J = 7.16 Hz), 1.78-1.81 (1H, m), 1.98-2.09 (1H, m), 2.27 (6H, s), 2.53 (2H, t, J = 6.30 Hz), 2.69 (2H, q, J = 7.68 Hz), 3.11-3.14 (1H, m), 3.22-3.24 (1H, m), 3.43 (3H, s), 3.48-3.55 (3H, m), 3.96-4.06 (1H, m), 4.26-4.30 (3H, m), 4.51-4.62 (1H, m), 7.48 (1H, d, J = 9.16 Hz), 8.11-8.16 (1H, m).

（61b）cis（±）－2－（4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル）－4－{[2－（ジメチルアミノ）エチル]カルバモイル}－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

実施例（61a）で得られたcis（±）－2－（4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル）－4－{[2－（ジメチルアミノ）エチル]カルバモイル}－1，3－チアゾール－5－カルボン酸エチル（61．5mg、0．11mmol）、2規定水酸化リチウム水溶液（1mL）を用いて実施例（1i）と同様の操作を行い、標記化合物を淡黄色固体として51．4mg得た。（88％）

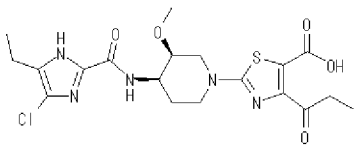
^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, $DMSO\text{-}d_6$) δ ppm：1.14 (3H, t, J = 7.68 Hz), 1.67-1.6

9 (1H, m), 1.84-1.89 (1H, m), 2.34 (6H, s), 2.55 (3H, q, J = 7.68 Hz), 2.61-2.67 (2 H, m), 3.24-3.34 (2H, m), 3.35 (3H, s), 3.37-3.43 (1H, m), 3.56 (1H, br s), 3.97-3. 99 (1H, m), 4.18-4.22 (2H, m), 4.28-4.30 (1H, m), 7.66 (1H, d, J = 8.59 Hz).

マススペクトル(ESI): m/z 529 $(M+H)^+$.

(実施例62)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－プロパノイル－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸

(例示化合物番号62)



[0275] (62a)2－アミノ－4－({[tert－ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

以下の文献記載の方法に従い合成した。

[0276] WO 2006/087543 A1

(62b)2－[ビス(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}メチル)－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

実施例(62a)で得られた2－アミノ－4－({[tert－ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(2. 0g、6. 32mmol)をTHF(50mL)に溶解し、ジカルボン酸 ジ－tert－ブチル(4. 1g、18. 8mmol)、トリエチルアミン(2mL、14. 3mmol)、DMAP(150mg、1. 23mmol)を加え4. 5時間撹拌した。反応液に酢酸エチルを加え、1規定塩酸、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝97／3、95／5)で精製し、標記化合物白色固体として2. 87g得た。(88%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:0.08 (6H, s), 0.89 (9H, s), 1.34 (3H, t , J= 7.19 Hz), 1.57 (18H, s), 4.30 (2H, q, J= 7.19 Hz), 5.01 (2H, s).

(62c)2－[ビス(tert－ブトキシカルボニル)アミノ]－4－(ヒドロキシメチル)－1, 3

－チアゾール－5－カルボン酸　エチル

実施例(62b)で得られた2－[ビス(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}メチル)－1，3－チアゾール－5－カルボン酸エチル(2．87g、5．55mmol)をTHF(60mL)に溶解し、TBAF(1M／THF溶液、9．3mL)、酢酸(0．48mL、8．39mmol)を加え、15時間撹拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝90／10、70／30)で精製し、標記化合物を白色固体として1．83g得た。(82%)

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.35 (3H, t, J = 7.15 Hz), 1.58 (18H, s), 3.84 (1H, t, J = 6.54 Hz), 4.33 (2H, q, J = 7.15 Hz), 4.86 (2H, d, J = 6.54 Hz).

(62d)2－[ビス(tert－ブトキシカルボニル)アミノ]－4－ホルミル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル

実施例(62c)で得られた2－[ビス(tert－ブトキシカルボニル)アミノ]－4－(ヒドロキシメチル)－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル(1g、2．48mmol)とDess－Martin試薬(1．28g、3．02mmol)を用いて実施例(28a)と同様の操作を行い、標記化合物を黄色固体として915．5mg得た。(92%)

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.39 (3H, t, J = 7.14 Hz), 1.59 (18H, s), 4.40 (2H, q, J = 7.14 Hz), 10.54 (1H, s).

(62e)2－[ビス(tert－ブトキシカルボニル)アミノ]－4－(1－ヒドロキシプロピル)－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル

実施例(62d)で得られた2－[ビス(tert－ブトキシカルボニル)アミノ]－4－ホルミル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル(915．5mg、2．29mmol)をジエチルエーテル(30mL)に溶解し、－78℃に冷却後臭化テトラブチルアンモニウム(890mg、2．76mmol)、臭化エチルマグネシウム(1M／THF溶液、2．8mL)を加え1時間撹拌した。反応液にジエチルエーテルを加え、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝91／9、85／15)で精製し、標記化合物を327．

2mg得た。(33%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:0.96 (3H, t, J = 7.35 Hz), 1.35 (3H, t, J = 7.16 Hz), 1.57 (18H, s), 1.75-1.89 (2H, m), 3.86 (1H, d, J= 9.16 Hz), 4.32 (2H, q, J = 7.35 Hz), 5.00-5.08 (1H, m).

(62f)2－[ビス(tert－ブトキシカルボニル)アミノ]－4－プロパノイル－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

実施例(62e)で得られた2－[ビス(tert－ブトキシカルボニル)アミノ]－4－(1－ヒドロキシプロピル)－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(327. 2mg、0. 76mmol)、Dess－Martin試薬(420mg、0. 99mmol)を用いて実施例(28a)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として270. 5mg得た。(83%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.18 (3H, t, J = 7.26 Hz), 1.33 (3H, t, J = 7.14 Hz), 1.57 (18H, s), 2.91 (2H, q, J = 7.26 Hz), 4.32 (2H, q, J = 7.14 Hz).

(62g)2－クロロ－4－プロパノイル－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

実施例(62f)で得られた2－[ビス(tert－ブトキシカルボニル)アミノ]－4－プロパノイル－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(270. 5mg、0. 63mmol)をメタノール(2mL)に溶解し、4規定塩酸／酢酸エチル溶液(6mL)を加え50℃にて50分間撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した後減圧濃縮し得られた粗生成物と塩化銅(96mg、0. 71mmol)、亜硝酸tert－ブチル(86μL、0. 72mmol)を用いて実施例(22c)と同様の操作を行い、標記化合物を無色油状物質として49. 0mg得た。(31%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.21 (3H, t, J = 7.11 Hz), 1.35 (3H, t, J = 7.21 Hz), 2.98 (2H, q, J = 7.11 Hz), 4.36 (2H, q, J = 7.21 Hz).

(62h)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－プロパノイル－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

実施例(1g)記載の方法により得られたcis(±)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(62mg、0. 16mmol)、実施例(62g)で得られた2－クロロ－

4－プロパノイル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル（24mg、0．097mmol）、4規定塩酸／酢酸エチル溶液（2mL）、ジイソプロピルエチルアミン（0．11mL、0．63mmol）を用いて実施例（1h）と同様の操作を行い、標記化合物を20．2mg得た。（42％）

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm：1.19 (3H, t, J = 7.16 Hz), 1.25-1.34 (6H, m), 1.79-1.82 (1H, m), 2.02-2.05 (1H, m), 2.69 (2H, q, J = 7.64 Hz), 2.85-2.91 (2H, m), 3.11-3.12 (1H, m), 3.22-3.26 (1H, m), 3.42 (3H, s), 3.52 (1H, br s), 3.95-3.98 (1H, m), 4.22-4.28 (3H, m), 4.55-4.58 (1H, m), 7.48 (1H, d, J = 8.59 Hz), 11.17 (1H, br s).

（62i）cis（±）－2－（4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル）－4－プロパノイル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

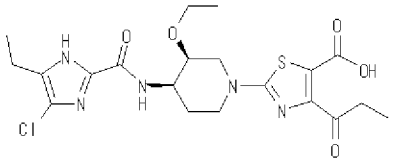
実施例（62h）で得られたcis（±）－2－（4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル）－4－プロパノイル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル（20．2mg、0．041mmol）、2規定水酸化リチウム水溶液（0．7mL）を用いて実施例（1i）と同様の操作を行い、標記化合物を黄色固体として22．2mg得た。（100％）

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm：1.04 (3H, t, J = 7.11 Hz), 1.14 (3H, t, J = 7.26 Hz), 1.65-1.74 (1H, m), 1.83-1.92 (1H, m), 2.52-2.59 (2H, m), 2.84 (2H, q, J = 7.26 Hz), 3.33 (5H, m), 3.58 (1H, brs), 3.89-3.91 (1H, m), 4.19-4.28 (2H, m), 7.68 (1H, d, J = 8.71 Hz).

マススペクトル（ESI）：m/z　470 $(M+H)^+$.

（実施例63）cis（±）－2－（4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル）－4－プロパノイル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

（例示化合物番号63）



[0277] (63a)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－4－プロパノイル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

実施例(34a)記載の方法により得られたcis(±)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(66mg、0．16mmol)、実施例(62g)で得られた2－クロロ－4－プロパノイル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(24mg、0．097mmol)、4規定塩酸／酢酸エチル溶液(2mL)、ジイソプロピルエチルアミン(0．11mL、0．63mmol)を用いて実施例(1h)と同様の操作を行い、標記化合物を33．1mg得た。(67%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm：1.14-1.22 (6H, m), 1.23-1.39 (6H, m), 1.74-1.81 (1H, m), 2.06-2.10 (1H, m), 2.70 (2H, q, J = 7.49 Hz), 2.86-2.88 (2H, m), 3.12-3.15 (1H, m), 3.19-3.27 (1H, m), 3.42-3.45 (1H, m), 3.62 (1H, br s), 3.70-3.82 (1H, m), 3.93-4.06 (1H, m), 4.22-4.27 (3H, m), 4.44-4.47 (1H, m), 7.50 (1H, d, J= 8.71 Hz), 11.37 (1H, br s).

(63b)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－4－プロパノイル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

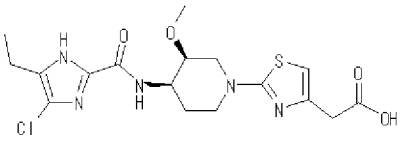
実施例(63a)で得られたcis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－4－プロパノイル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(33．1mg、0．065mmol)、2規定水酸化リチウム水溶液(0．8mL)を用いて実施例(1i)と同様の操作を行い、標記化合物を黄色固体として26．4mg得た。(84%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm：1.04-1.06 (6H, m), 1.14 (3H, t, J = 7.45 Hz), 1.67-1.69 (1H, m), 1.86-1.88 (1H, m), 2.52-2.58 (2H, m), 2.83 (2H, q, J = 7.06 Hz), 3.29-3.47 (1H, m), 3.62-3.65 (2H, m), 3.94-3.96 (1H, m), 4.18-4.21 (2H, m), 7.65 (1H, d, J = 8.59 Hz).

マススペクトル(ESI)：m/z 484 $(M+H)^+$.

(実施例64)cis(±)－[2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－1，3－チアゾール－4－イル]酢酸

(例示化合物番号64)



[0278] (64a)cis(±)－[1－(1H－イミダゾール－1－イルカルボノチオイル)－3－メトキシピペリジン－4－イル]－カルバミン酸 ベンジル

実施例(40b)記載の方法により得られたcis(±)－4－(3－メトキシピペリジン－4－イル)－カルバミン酸 ベンジル(735mg、1．37mmol)をTHF(8mL)に溶解し、ジ－1H－イミダゾール－1－イルメタンチオン(270mg、1．36mmol)を加え1．5時間撹拌した。反応液に0．5M塩酸を加え、酢酸エチル、ジクロロメタンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮した。得られた化合物を精製することなく次の反応に用いた。

[0279] (64b)cis(±)－(1－カルバモチオイル－3－メトキシピペリジン－4－イル)－カルバミン酸 ベンジル

実施例(64a)で得られたcis(±)－[1－(1H－イミダゾール－1－イルカルボノチオイル)－3－メトキシピペリジン－4－イル]－カルバミン酸 ベンジル(約1．36mmol)をTHF(2mL)に溶解し、2規定アンモニア／メタノール溶液(10mL)を加え42時間撹拌した。反応液に飽和食塩水を加え酢酸エチルで抽出し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、析出した固体を濾取し標記化合物を白色固体として296．5mg得た。(67%)

マススペクトル(ESI)：m/z 324 $(M+H)^+$.

(64c)cis(±)－[2－(4－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－1，3－チアゾール－4－イル]酢酸 エチル

実施例(64b)で得られたcis(±)－(1－カルバモチオイル－3－メトキシピペリジン－4－イル)－カルバミン酸 ベンジル(97mg、0．30mmol)、4－クロロ－アセト酢酸エチル(60μL、0．44mmol)を用いて実施例(22b)と同様の操作を行い、標記

化合物を無色油状物質として125．4mg得た。(96%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.26 (3H, t, J = 7.11 Hz), 1.78-1.80 (1H, m), 1.88-1.93 (1H, m), 3.01-3.04 (1H, m), 3.10-3.12 (1H, m), 3.38 (3H, s), 3.45 (1H, br s), 3.56 (2H, s), 3.81-3.84 (2H, m), 4.17 (2H, q, J = 7.11 Hz), 4.34-4.38 (1H, m), 5.11 (2H, s), 5.27 (1H, d, J = 9.16 Hz), 6.34 (1H, s), 7.32-7.36 (5H, m).

(64d)cis(±)－[2－(4－アミノ－3－メトキシピペリジン－1－イル)－1，3－チアゾール－4－イル]酢酸 エチル

実施例(64c)で得られたcis(±)－[2－(4－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－1，3－チアゾール－4－イル]酢酸 エチル(124mg、0．29mmol)をエタノール(5mL)に溶解し、10%パラジウム炭素触媒(75mg)、ギ酸アンモニウム(90mg、1．43mmol)を加え15時間加熱還流した。反応液をセライト濾過し、濾液を飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた化合物を精製することなく次の反応に用いた。

[0280] (64e)cis(±)－[2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－1，3－チアゾール－4－イル]酢酸 エチル

実施例(64d)で得られたcis(±)－[2－(4－アミノ－3－メトキシピペリジン－1－イル)－1，3－チアゾール－4－イル]酢酸 エチル(約0．29mmol)と実施例(1d)記載の方法により得られた4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸(45mg、0．26mmol)、WSC塩酸塩(150mg、0．78mmol)、HOBT(35mg、0．26mmol)を用いて実施例(1g)と同様の操作を行い、標記化合物を42．6mg得た。(36%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.25-1.30 (6H, m), 1.86-1.88 (1H, m), 2.03-2.12 (1H, m), 2.69 (2H, q, J = 7.64 Hz), 3.03-3.06 (1H, m), 3.12-3.14 (1H, m), 3.41 (3H, s), 3.50 (1H, br s), 3.58 (2H, s), 3.89-3.92 (1H, m), 4.13-4.26 (3H, m), 4.43-4.45 (1H, m), 6.38 (1H, s), 7.56 (1H, d, J = 9.16 Hz), 11.81 (1H, br s).

(64f)cis(±)－[2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－1，3－チアゾール－4

－イル]酢酸

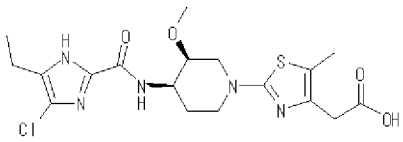
実施例(64e)で得られたcis(±)－[2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－1，3－チアゾール－4－イル]酢酸　エチル(42．6mg、0．093mmol)、2規定水酸化リチウム水溶液(0．8mL)を用いて実施例(1i)と同様の操作を行い、標記化合物を赤色固体として22．0mg得た。(55%)

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm：1.14 (3H, t, J = 7.55 Hz), 1.67-1.68 (1H, m), 1.87-1.89 (1H, m), 2.55 (2H, q, J= 7.55 Hz), 3.23-3.26 (2H, m), 3.33 (3H, s), 3.47-3.55 (4H, m), 3.79-3.82 (1H, m), 4.18-4.20 (2H, m), 6.55 (1H, s), 7.65 (1H, d, J = 8.59 Hz).

マススペクトル(ESI)：m/z　428 $(M+H)^+$.

(実施例65)cis(±)－[2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－5－メチル－1，3－チアゾール－4－イル]酢酸

(例示化合物番号65)



[0281] (65a)4－ブロモ－3－オキソペンタン酸　メチル

3－オキソペンタン酸　メチル(1g、7．68mmol)をクロロホルム(30mL)に溶解し氷零下、臭素(0．4mL、7．80mmol)を加え40分間撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮した。得られた化合物を精製することなく次の反応に用いた。

[0282] (65b)cis(±)－4－クロロ－5－エチル－N－[1－(1H－イミダゾール－1－イルカルボノチオイル)－3－メトキシピペリジン－4－イル]－1H－イミダゾール－2－カルボキサミド

実施例(1g)記載の方法により得られたcis(±)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－カルボン酸　tert－ブチル(130mg、0．34mmol)をメタノール(1mL)に溶解し、4規定

塩酸／酢酸エチル溶液（3mL）を加え15分間撹拌した。反応液を減圧濃縮後、ジ－1H－イミダゾール－1－イルメタンチオン（81mg、0．45mmol）を用いて実施例（64a）と同様の操作を行い、標記化合物を得た。得られた化合物を精製することなく次の反応に用いた。

[0283] （65c）cis（±）－N－（1－カルバモチオイル－3－メトキシピペリジン－4－イル）－4－クロロ－5－エチル－－1H－イミダゾール－2－カルボキサミド

実施例（65b）で得られたcis（±）－4－クロロ－5－エチル－N－［1－（1H－イミダゾール－1－イルカルボノチオイル）－3－メトキシピペリジン－4－イル］－1H－イミダゾール－2－カルボキサミド（約0．34mmol）、2規定アンモニア／メタノール溶液（5mL）を用いて実施例（64b）と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として80．4mg得た。（69％）

マススペクトル（ESI）：m/z 346 $(M+H)^+$.

（65d）cis（±）－［2－（4－{［（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル］アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル）－5－メチル－1，3－チアゾール－4－イル］酢酸 メチル

実施例（65c）で得られたcis（±）－N－（1－カルバモチオイル－3－メトキシピペリジン－4－イル）－4－クロロ－5－エチル－－1H－イミダゾール－2－カルボキサミド（40mg、0．12mmol）と実施例（65a）で得られた4－ブロモ－3－オキソペンタン酸 メチル（45mg、0．22mmol）を用いて実施例（22b）と同様の操作を行い、標記化合物を44．5mg得た。（84％）

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm：1.26 (3H, t, J = 7.68 Hz), 1.73-1.77 (1H, m), 2.03-2.06 (1H, m), 2.23 (3H, s), 2.69 (2H, q, J = 7.68 Hz), 2.97-3.00 (1H, m), 3.07-3.09 (1H, m), 3.41 (3H, s), 3.48 (1H, br s), 3.52 (2H, s), 3.69 (3H, s), 3.82-3.83 (1H, m), 4.19-4.21 (1H, m), 4.35-4.38 (1H, m), 7.54 (1H, d, J = 8.59 Hz), 11.75 (1H, br s).

（65e）cis（±）－［2－（4－{［（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル］アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル）－5－メチル－1，3－チアゾール－4－イル］酢酸

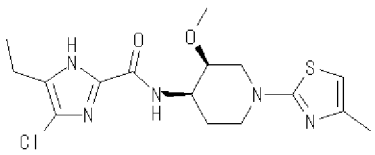
実施例(65d)で得られたcis(±)－[2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－5－メチル－1, 3－チアゾール－4－イル]酢酸 メチル(44. 5mg、0. 098mmol)、2規定水酸化リチウム水溶液(0. 8mL)を用いて実施例(1i)と同様の操作を行い、標記化合物を淡黄色固体として35. 6mg得た。(83%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm:1.14 (3H, t, J = 7.45 Hz), 1.63-1.65 (1H, m), 1.83-1.86 (1H, m), 2.17 (3H, s), 2.55 (2H, q, J = 7.45 Hz), 3.11-3.14 (2H, m), 3.30-3.35 (2H, m), 3.37 (3H, s), 3.51 (1H, br s), 3.71-3.74 (1H, m), 4.11-4.15 (2H, m), 7.60 (1H, d, J = 8.59 Hz).

マススペクトル(ESI): m/z 442 $(M+H)^+$.

(実施例66)4－クロロ－5－エチル－N－[(3S, 4R)－3－メトキシ－1－(5－メチル－1, 3－チアゾール－2－イル)ピペリジン－4－イル]－1H－イミダゾール－2－カルボキサミド

(例示化合物番号66)



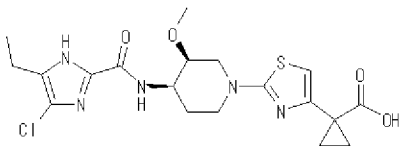
[0284] (66a)4－クロロ－5－エチル－N－[(3S, 4R)－3－メトキシ－1－(5－メチル－1, 3－チアゾール－2－イル)ピペリジン－4－イル]－1H－イミダゾール－2－カルボキサミド

実施例(56d)記載の方法により得られた2－[(3S, 4R)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル]－4－メチル－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸(15mg、0. 035mmol)をTHF(3mL)に溶解し、1規定塩酸(1mL)を加え60℃にて40分間撹拌した。反応液に1規定水酸化ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝1／1、酢酸エチル)で精製し、標記化合物を白色固体として13. 5mg得た。(100%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.27 (3H, t, J = 7.55 Hz), 1.77-1.80 (1H, m), 2.06-2.11 (1H, m), 2.24 (3H, s), 2.69 (2H, q, J = 7.55 Hz), 3.04-3.15 (2H, m), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, br s), 3.92-3.95 (1H, m), 4.22-4.25 (1H, m), 4.39-4.40 (1H, m), 6.11 (1H, s), 7.56 (1H, d, J= 8.59 Hz), 11.70 (1H, br s).

(実施例67)cis(±)－[2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－1, 3－チアゾール－4－イル]シクロプロパンカルボン酸

(例示化合物番号67)



[0285] (67a)cis(±)－[2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－1, 3－チアゾール－4－イル]シクロプロパンカルボン酸 エチル

実施例(65c)記載の方法により得られたcis(±)－N－(1－カルバモチオイル－3－メトキシピペリジン－4－イル)－4－クロロ－5－エチル－－1H－イミダゾール－2－カルボキサミド(40mg、0. 12mmol)と文献既知(Heterocycles, 63, 3, 2004, 699-706)の方法に従い得られた1－(ブロモアセチル)シクロプロパンカルボン酸 エチル(60mg、0. 26mmol)を用いて実施例(22b)と同様の操作を行い、標記化合物を無色油状物質として23. 5mg得た。(42%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.12-1.31 (6H, m), 1.37-1.48 (2H, m), 1.53-1.63 (2H, m), 1.77-1.78 (1H, m), 2.05-2.09 (1H, m), 2.69 (2H, q, J = 7.64 Hz), 3.00-3.02 (1H, m), 3.10-3.12 (1H, m), 3.41 (3H, s), 3.50 (1H, br s), 3.85-3.87 (1H, m), 4.10-4.25 (3H, m), 4.42-4.46 (1H, m), 6.68 (1H, s), 7.54 (1H, d, J = 8.59 Hz), 11.67 (1H, br s).

(67b)cis(±)－[2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－1, 3－チアゾール－4－イル]シクロプロパンカルボン酸

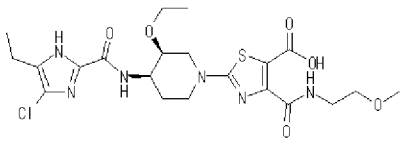
実施例(67a)で得られたcis(±)－[2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－1,3－チアゾール－4－イル]シクロプロパンカルボン酸 エチル(23.5mg、0.049mmol)、2規定水酸化リチウム水溶液(0.8mL)を用いて実施例(1i)と同様の操作を行い、標記化合物を淡黄色固体として14.3mg得た。(65%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm:1.14 (3H, t, J = 7.53 Hz), 1.25-1.30 (2H, m), 1.37-1.40 (2H, m), 1.64-1.67 (1H, m), 1.82-1.88 (1H, m), 2.55 (2H, q, J = 7.53 Hz), 3.14-3.21 (2H, m), 3.32 (3H, s), 3.52 (1H, br s), 3.72-3.76 (1H, m), 4.15-4.19 (2H, m), 6.73 (1H, s), 7.60 (1H, d, J = 8.71 Hz), 12.39 (1H, br s).

マススペクトル(ESI): m/z 454 $(M+H)^+$.

(実施例68)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－4－[(メトキシエチル)カルバモイル」－1,3－チアゾール－5－カルボン酸

(例示化合物番号68)



[0286] (68a)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－4－(ヒドロキシメチル)－1,3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

実施例(34a)記載の方法により得られたcis(±)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(600mg、1.50mmol)、4規定塩酸／酢酸エチル溶液(15mL)、ジイソプロピルエチルアミン(1.2mL、6.89mmol)、実施例(27a)記載の方法により得られた2－クロロ－4－(ヒドロキシメチル)－1,3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(700mg、2.63mmol)を用いて実施例(1h)と同様の操作を行い、標記化合物を607.2mg得た。(83%)

(68b)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－4－ホルミル－1,3－チ

アゾール－5－カルボン酸　エチル

実施例(68a)で得られたcis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－4－(ヒドロキシメチル)－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル(305mg、0．63mmol)、Dess－Martin試薬(365mg、0．86mmol)を用いて実施例(28a)と同様の操作を行い、標記化合物を319．4mg得た。(100%)

(68c)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－5－(エトキシカルボニル)－1，3－チアゾール－4－カルボン酸

実施例(68b)で得られたcis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－4－ホルミル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル(約0．63mmol)、亜塩素酸ナトリウム(113mg、1．25mmol)、リン酸2水素ナトリウム(320mg、2．05mmol)、2－メチル－2－ブテン(0．33mL、3．12mmol)を用いて実施例(33c)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として312．7mg得た。(99%)

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm：1.08 (3H, t, J = 6.87 Hz), 1.15-1.17 (6H, m), 1.65-1.67 (1H, m), 1.85-1.86 (1H, m), 2.52-2.57 (2H, m), 3.20-3.23 (1H, m), 3.31-3.33 (2H, m), 3.40-3.46 (1H, m), 3.63-3.65 (2H, m), 3.98-4.10 (3H, m), 4.17-4.19 (1H, m), 7.66 (1H, d, J= 8.59 Hz).

(68d)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－4－[(メトキシエチル)カルバモイル」－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル

実施例(68c)で得られたcis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－5－(エトキシカルボニル)－1，3－チアゾール－4－カルボン酸(112mg、0．22mmol)、メトキシエチルアミン(40μL、0．46mmol)、WSC塩酸塩(130mg、0．68mmol)、HOBT(30mg、0．22mmol)を用いて実施例(1g)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として88．8mg得た。(71%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.16 (3H, t, J = 7.11 Hz), 1.26 (3H, t, J = 7.53 Hz), 1.34 (3H, t, J = 7.11 Hz), 1.77-1.80 (1H, m), 2.04-2.10 (1H, m), 2.69 (2H, q, J = 7.53 Hz), 3.15-3.27 (2H, m), 3.39 (3H, s), 3.42-3.46 (1H, m), 3.57-3.65 (5H, m), 3.73-3.77 (1H, m), 4.06-4.10 (1H, m), 4.21-4.34 (3H, m), 4.41-4.45 (1H, m), 7.43 (1H, d, J = 9.17 Hz), 8.42-8.44 (1H, m), 10.73 (1H, br s).

(68e)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－4－[(メトキシエチル)カルバモイル」－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

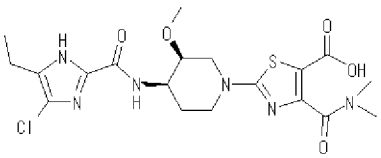
実施例(68d)で得られたcis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－4－[(メトキシエチル)カルバモイル」－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(85mg、0．15mmol)、2規定水酸化リチウム水溶液(1．2mL)を用いて実施例(1i)と同様の操作を行い、標記化合物を淡黄色固体として65．1mg得た。(81%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm:1.03 (3H, t, J = 6.87 Hz), 1.14 (3H, t, J = 7.55 Hz), 1.68-1.71 (1H, m), 1.86-1.91 (1H, m), 2.55 (2H, q, J= 7.55 Hz), 3.27 (3H, s), 3.32-3.34 (2H, m), 3.40-3.54 (7H, m), 3.65-3.69 (2H, m), 4.20-4.23 (1H, m), 7.65 (1H, d, J= 8.59 Hz), 9.32-9.33 (1H, m).

マススペクトル(ESI)：m/z 530 $(M+H)^+$.

(実施例69)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－(ジメチルカルバモイル)－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

(例示化合物番号69)



[0287] (69a)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－(ジメチルカルバモイル)－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

実施例(50a)記載の方法により得られたcis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－5－(エトキシカルボニル)－1，3－チアゾール－4－カルボン酸(65mg、0．13mmol)、ジメチルアミン塩酸塩(29mg、0．36mmol)、WSC塩酸塩(78mg、0．41mmol)、HOBT(20mg、0．15mmol)を用いて実施例(1g)と同様の操作を行い、標記化合物を52．9mg得た。(77%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.21-1.35 (6H, m), 1.77-1.81 (1H, m), 2.00-2.03 (1H, m), 2.69 (2H, q, J = 7.64 Hz), 2.91 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.15 (1H, br s), 3.19-3.29 (1H, m), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, br s), 3.98-4.01 (1H, m), 4.23-4.27 (3H, m), 4.53-4.56 (1H, m), 7.46 (1H, d, J= 8.71 Hz), 11.07 (1H, br s).

(69b)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－(ジメチルカルバモイル)－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

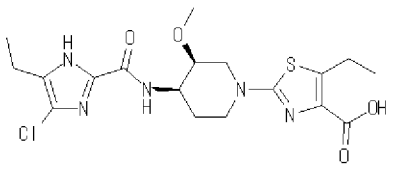
実施例(69a)で得られたcis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－(ジメチルカルバモイル)－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(52．9mg、0．10mmol)、2規定水酸化リチウム水溶液(0．8mL)を用いて実施例(1i)と同様の操作を行い、標記化合物を淡黄色固体として39．2mg得た。(78%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm:1.14 (3H, t, J = 7.57 Hz), 1.67-1.69 (1H, m), 1.86-1.88 (1H, m), 2.55-2.57 (2H, m), 2.78 (3H, s), 2.91 (3H, s), 3.30-3.33 (2H, m), 3.33 (3H, s), 3.56 (1H, br s), 3.83-3.94 (1H, m), 4.20-4.22 (2H, m), 7.67 (1H, d, J = 8.71 Hz).

マススペクトル(ESI)：m/z 485 $(M+H)^+$.

(実施例70)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－5－エチル－1，3－チアゾール－4－カルボン酸

(例示化合物番号70)



[0288] (70a)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－5－エチル－1，3－チアゾール－4－カルボン酸 ブチル

実施例(65c)記載の方法により得られたcis(±)－N－(1－カルバモチオイル－3－メトキシピペリジン－4－イル)－4－クロロ－5－エチル－－1H－イミダゾール－2－カルボキサミド(78．5mg、0．23mmol)と実施例(110a)で得られた3－ブロモ－2－オキソ－ペンタン酸 ブチル(95mg、0．38mmol)を用いて実施例(22b)と同様の操作を行い、標記化合物を87．8mg得た。(78%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:0.96 (3H, t, J = 7.45 Hz), 1.21-1.34 (6H, m), 1.40-1.49 (2H, m), 1.70-1.80 (3H, m), 2.02-2.12 (1H, m), 2.69 (2H, q, J = 7.64 Hz), 3.04-3.20 (4H, m), 3.43 (3H, s), 3.51 (1H, br s), 3.90-3.97 (1H, m), 4.19-4.34 (3H, m), 4.37-4.44 (1H, m), 7.57 (1H, d, J = 8.59 Hz), 12.10 (1H, br s).

(70b)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－5－エチル－1，3－チアゾール－4－カルボン酸

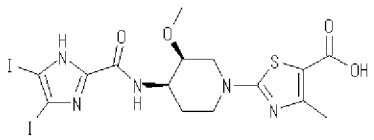
実施例(70a)で得られたcis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－5－エチル－1，3－チアゾール－4－カルボン酸 ブチル(80mg、0．16mmol)、2規定水酸化リチウム水溶液(2mL)を用いて実施例(1i)と同様の操作を行い、標記化合物を淡黄色固体として49．2mg得た。(69%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm:1.12-1.19 (6H, m), 1.64-1.67 (1H, m), 1.84-1.91 (1H, m), 2.55 (2H, q, J = 7.64 Hz), 3.02 (2H, q, J = 7.45 Hz), 3.14-3.21 (2H, m), 3.33 (3H, s), 3.53 (1H, br s), 3.77-3.85 (1H, m), 4.14-4.17 (2H, m), 7.63 (1H, d, J= 8.59 Hz).

マススペクトル(ESI)：m/z 442 $(M+H)^+$.

(実施例71)cis(±)－2－(4－{[(4, 5－ジヨード－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－メチル－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸

(例示化合物番号71)



[0289] (71a)4, 5－ジヨードイミダゾール－2－カルボン酸 エチル

1H－イミダゾール－2－カルボン酸 エチル(200mg、1. 43mmol)、NIS(970mg、4. 31mmol)を用いて実施例(1c)と同様の操作を行い、標記化合物を439. 8mg得た。(79%)

マススペクトル(ESI): m/z 560 $(M+H)^+$.

(71b)4, 5－ジヨードイミダゾール－2－カルボン酸

実施例(71a)で得られた4, 5－ジヨードイミダゾール－2－カルボン酸 エチル(132mg、0. 34mmol)、3規定水酸化リチウム水溶液(3mL)を用いて実施例(1d)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として127. 7mg得た。(100%)

マススペクトル(ESI): m/z 364 $(M+H)^+$.

(71c)cis(±)－4－{[(4, 5－ジヨード－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル

実施例(1e)記載の方法により得られたcis(±)－4－アミノ－3－メトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(170mg、0. 74mmol)、実施例(71b)で得られた4, 5－ジヨードイミダゾール－2－カルボン酸(約0. 34mmol)、WSC塩酸塩(195mg、1. 02mmol)、HOBT(46mg、0. 34mmol)を用いて実施例(1g)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として83. 1mg得た。(43%)

^1H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.47 (9H, s), 1.68-1.70 (1H, m), 1.84-1.86 (1H, m), 2.79-2.82 (2H, m), 3.27-3.43 (4H, m), 4.03-4.05 (1H, m), 4.20-4.22 (1H, m), 4.41-4.51 (1H, m), 7.52 (1H, br s), 11.74 (1H, br s).

(71d)cis(±)－2－(4－{[(4, 5－ジヨード－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－メチル－1, 3－チアゾール－

5－カルボン酸　エチル

実施例(71c)で得られたcis(±)－4－{[(4, 5－ジヨード－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－カルボン酸　tert－ブチル(85mg、0．14mmol)、4規定塩酸／酢酸エチル溶液(4ml)、炭酸ナトリウム(101mg、0．95mmol)、2－ブロモ－4－メチル－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸エチル(58mg、0．23mmol)を用いて実施例(1h)と同様の操作を行い、標記化合物を83．4mg得た。(89%)

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.33 (3H, t, J = 7.16 Hz), 1.82-1.84 (1H, m), 2.03-2.09 (1H, m), 2.54 (3H, s), 3.09-3.12 (1H, m), 3.19-3.21 (1H, m), 3.43 (3H, s), 3.54 (1H, br s), 3.99-4.02 (1H, m), 4.24-4.29 (3H, m), 4.51-4.54 (1H, m), 7.54 (1H, brs).

(71e)cis(±)－2－(4－{[(4, 5－ジヨード－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－メチル－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸

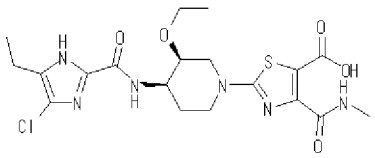
実施例(71d)で得られたcis(±)－2－(4－{[(4, 5－ジヨード－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－メチル－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル(83mg、0．13mmol)、2規定水酸化リチウム(2mL)を用いて実施例(1i)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として66．9mg得た。(84%)

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm:1.65-1.68 (1H, m), 1.84-1.89 (1H, m), 2.40 (3H, s), 3.23-3.27 (2H, m), 3.33 (3H, s), 3.56 (1H, br s), 3.90-3.92 (1H, m), 4.16-4.26 (2H, m), 7.74 (1H, d, J = 8.59 Hz), 12.39 (1H, br s).

マススペクトル(ESI)：m/z　618 $(M+H)^+$.

(実施例72)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－(ジメチルカルバモイル)－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸

(例示化合物番号72)



[0290] (72a)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－4－(メチルカルバモイル)－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル

実施例(68c)記載の方法により得られたcis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－5－(エトキシカルボニル)－1，3－チアゾール－4－カルボン酸(100mg、0．20mmol)、メチルアミン塩酸塩(45mg、0．67mmol)、WSC塩酸塩(117mg、0．61mmol)、HOBT(23mg、0．17mmol)を用いて実施例(1g)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として78．6mg得た。(77％)

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm：1.16 (3H, t, J = 6.87 Hz), 1.26 (3H, t, J = 7.68 Hz), 1.35 (3H, t, J = 7.16 Hz), 1.78-1.79 (1H, m), 2.04-2.12 (1H, m), 2.69 (2H, q, J= 7.68 Hz), 2.98 (3H, d, J = 5.15 Hz), 3.11-3.26 (2H, m), 3.44-3.46 (1H, m), 3.62 (1H, brs), 3.73-3.76 (1H, m), 4.04-4.14 (1H, m), 4.21-4.35 (3H, m), 4.42-4.45 (1H, m), 7.48 (1H, d, J = 9.16 Hz), 8.45-8.52 (1H, m), 11.34 (1H, br s).

(72b)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－4－(メチルカルバモイル)－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

実施例(72a)で得られたcis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－4－(メチルカルバモイル)－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル(78．6mg、0．15mmol)、2規定水酸化リチウム水溶液(2mL)を用いて実施例(1i)と同様の操作を行い、標記化合物を淡黄色固体として55．8mg得た。(75％)

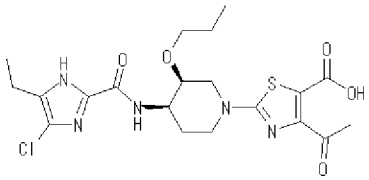
^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm：1.03 (3H, t, J = 7.16 Hz), 1.14 (3H, t, J = 7.55 Hz), 1.68-1.70 (1H, m), 1.88-1.90 (1H, m), 2.55 (2H, q, J= 7.55 Hz), 2.86 (3H, d, J = 5.15 Hz), 3.31-3.33 (3H, m), 3.42-3.46 (2H, m), 3.64-3.67 (2H, m),

4.20-4.22 (1H, m), 7.66 (1H, d, J = 8.59 Hz), 9.32-9.38 (1H, m).

マススペクトル(ESI): m/z 485 $(M+H)^+$.

(実施例73)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－プロポキシピペリジン－1－イル)－4－アセチル－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸

(例示化合物番号73)



[0291] (73a)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－プロポキシピペリジン－1－イル)－4－アセチル－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸 メチル

実施例(47a)記載の方法により得られたcis(±)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－プロポキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル (180mg、0. 43mmol)、4規定塩酸／酢酸エチル溶液(4mL)、炭酸ナトリウム(300mg、2. 83mmol)、実施例(55a)記載の方法により得られた4－アセチル－2－クロロ－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸 メチル(100mg、0. 46mmol)を用いて実施例(1h)と同様の操作を行い、標記化合物を黄色泡状物質として215. 5mg得た。(99%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:0.88 (3H, t, J = 7.45 Hz), 1.27 (3H, t, J = 7.55 Hz), 1.54-1.58 (2H, m), 1.80-1.81 (1H, m), 2.04-2.13 (1H, m), 2.55 (3H, s), 2.69 (2H, q, J = 7.55 Hz), 3.14-3.15 (1H, m), 3.23-3.26 (1H, m), 3.32-3.34 (1H, m), 3.62-3.65 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.95-4.03 (1H, m), 4.23-4.26 (1H, m), 4.46-4.49 (1H, m), 7.48 (1H, d, J = 9.16 Hz), 10.99 (1H, br s).

(73b)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－プロポキシピペリジン－1－イル)－4－アセチル－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸

実施例(73a)で得られたcis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミ

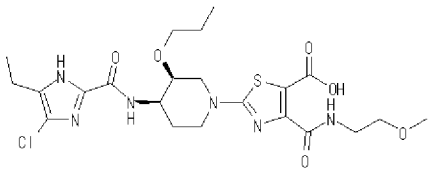
ダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－プロポキシピペリジン－1－イル)－4－アセチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　メチル(212mg、0．43mmol)、2規定水酸化リチウム水溶液(2．5mL)を用いて実施例(1i)と同様の操作を行い、標記化合物を黄色固体として183．4mg得た。(89%)

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm:0.82 (3H, t, J = 7.45 Hz), 1.14 (3H, t, J = 7.55 Hz), 1.43-1.46 (2H, m), 1.68-1.71 (1H, m), 1.86-1.91 (1H, m), 2.48 (3H, s), 2.55 (2H, q, J = 7.55 Hz), 3.32-3.38 (3H, m), 3.54-3.57 (1H, m), 3.66 (1H, br s), 3.93-3.95 (1H, m), 4.19-4.22 (1H, m), 7.65 (1H, d, J= 8.59 Hz).

マススペクトル(ESI)：m/z　484 $(M+H)^+$.

(実施例74)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－プロポキシピペリジン－1－イル)－4－[(メトキシエチル)カルバモイル」－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

(例示化合物番号74)



[0292] (74a)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－プロポキシピペリジン－1－イル)－4－(ヒドロキシメチル)－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル

実施例(47a)記載の方法により得られたcis(±)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－プロポキシピペリジン－1－カルボン酸　tert－ブチル(440mg、1．50mmol)、4規定塩酸／酢酸エチル溶液(6mL)、炭酸ナトリウム(600mg、5．66mmol)、実施例(27a)記載の方法により得られた2－クロロ－4－(ヒドロキシメチル)－1，3－チアゾール－5－カルボン酸エチル(423mg、1．59mmol)を用いて実施例(1h)と同様の操作を行い、標記化合物を493．6mg得た。(93%)

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, CDCl$_3$) δ ppm:0.87 (3H, t, J = 7.45 Hz), 1.26 (3H, t, J = 7.80 Hz), 1.34 (3H, t, J = 7.16 Hz), 1.51-1.62 (2H, m), 1.78-1.81 (1H, m), 2.0

3-2.12 (1H, m), 2.69 (2H, q, J = 7.80 Hz), 3.13-3.15 (1H, m), 3.23-3.25 (1H, m), 3.32-3.34 (1H, m), 3.61-3.64 (2H, m), 3.97-3.98 (2H, m), 4.25-4.28 (3H, m), 4.45-4.47 (1H, m), 4.76-4.80 (2H, m), 7.45 (1H, d, J = 9.16 Hz), 10.65 (1H, br s).

(74b)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－プロポキシピペリジン－1－イル)－4－ホルミル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル

実施例(74a)で得られたcis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－プロポキシピペリジン－1－イル)－4－(ヒドロキシメチル)－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル(490mg、0．98mmol)、Dess－Martin試薬(500mg、1．18mmol)を用いて実施例(28a)と同様の操作を行い、標記化合物を黄色固体として448．1mg得た。(92%)

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:0.84 (3H, t, J = 7.45 Hz), 1.26 (3H, t, J = 7.55 Hz), 1.38 (3H, t, J = 7.21 Hz), 1.48-1.59 (2H, m), 1.80-1.81 (1H, m), 2.09-2.13 (1H, m), 2.69 (2H, q, J = 7.55 Hz), 3.17-3.19 (1H, m), 3.27-3.33 (2H, m), 3.62-3.67 (2H, m), 4.03-4.15 (1H, m), 4.22-4.30 (1H, m), 4.37 (2H, q, J = 7.21 Hz), 4.50-4.52 (1H, m), 7.46 (1H, d, J = 9.16 Hz), 10.50 (1H, s), 10.98 (1H, br s).

(74c)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－プロポキシピペリジン－1－イル)－5－(エトキシカルボニル)－1，3－チアゾール－4－カルボン酸

実施例(74b)で得られたcis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－プロポキシピペリジン－1－イル)－4－ホルミル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル(445mg、0．89mmol)、亜塩素酸ナトリウム(180mg、1．99mmol)、リン酸2水素ナトリウム(557．6mg、3．57mmol)、2－メチル－2－ブテン(0．57mL、5．36mmol)を用いて実施例(33c)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として445．4mg得た。(97%)

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, $DMSO\text{-}d_6$) δ ppm:0.84 (3H, t, J = 7.34 Hz), 1.12-1.24 (6H, m), 1.45-1.48 (2H, m), 1.65-1.68 (1H, m), 1.83-1.89 (1H, m), 2.51-2.59 (2H, m), 3.15-3.28 (2H, m), 3.54-3.57 (1H, m), 3.63 (1H, br s), 3.95-3.98 (1H, m), 4

.07-4.09 (3H, m), 4.13-4.16 (2H, m), 7.63-7.70 (1H, m).

(74d)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－プロポキシピペリジン－1－イル)－4－[(メトキシエチル)カルバモイル]－1,3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

実施例(74c)で得られたcis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－プロポキシピペリジン－1－イル)－5－(エトキシカルボニル)－1,3－チアゾール－4－カルボン酸(222mg、0.43mmol)、メトキシエチルアミン(0.1mL、1.15mmol)、WSC塩酸塩(260mg、1.36mmol)、HOBT(55mg、0.41mmol)を用いて実施例(1g)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として154.6mg得た。(63%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:0.87 (3H, t, J = 7.34 Hz), 1.26 (3H, t, J = 7.60 Hz), 1.34 (3H, t, J = 7.11 Hz), 1.50-1.62 (2H, m), 1.80-1.85 (1H, m), 2.05-2.15 (1H, m), 2.69 (2H, q, J = 7.60 Hz), 3.12-3.28 (2H, m), 3.30-3.36 (1H, m), 3.39 (3H, s), 3.55-3.69 (6H, m), 4.07-4.15 (1H, m), 4.20-4.36 (3H, m), 4.39-4.51 (1H, m), 7.53 (1H, d, J = 8.71 Hz), 8.45-8.52 (1H, m), 11.80 (1H, br s).

(74e)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－プロポキシピペリジン－1－イル)－4－[(メトキシエチル)カルバモイル]－1,3－チアゾール－5－カルボン酸

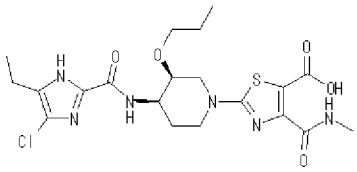
実施例(74d)で得られたcis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－プロポキシピペリジン－1－イル)－4－[(メトキシエチル)カルバモイル]－1,3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(154.6mg、0.27mmol)、2規定水酸化リチウム水溶液(2.5mL)を用いて実施例(1i)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として117.6mg得た。(80%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm:0.79 (3H, t, J = 7.45 Hz), 1.14 (3H, t, J = 7.55 Hz), 1.37-1.47 (2H, m), 1.70-1.71 (1H, m), 1.83-1.95 (1H, m), 2.55 (2H, q, J = 7.55 Hz), 3.34-3.38 (7H, m), 3.45-3.52 (5H, m), 3.58-3.60 (1H, m), 3.67 (1H, br s), 4.20-4.23 (1H, m), 7.65 (1H, d, J = 8.59 Hz), 9.35 (1H, br s).

マススペクトル(ESI): m/z 544 $(M+H)^+$.

（実施例75）cis（±）－2－（4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－プロポキシピペリジン－1－イル）－4－（メチルカルバモイル）－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

（例示化合物番号75）



[0293] （75a）cis（±）－2－（4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－プロポキシピペリジン－1－イル）－4－（メチルカルバモイル）－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル

実施例（74c）記載の方法により得られたcis（±）－2－（4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－プロポキシピペリジン－1－イル）－5－（エトキシカルボニル）－1，3－チアゾール－4－カルボン酸（223mg、0．43mmol）、メチルアミン塩酸塩（60mg、0．89mmol）、WSC塩酸塩（260mg、1．36mmol）、HOBT（60mg、0．44mmol）を用いて実施例（1g）と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として142．5mg得た。（77％）

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:0.86 (3H, t, J = 7.45 Hz), 1.26 (3H, t, J = 7.68 Hz), 1.35 (3H, t, J = 7.16 Hz), 1.53-1.56 (2H, m), 1.77-1.81 (1H, m), 2.05-2.10 (1H, m), 2.68 (2H, q, J = 7.68 Hz), 2.98 (3H, d, J = 5.15 Hz), 3.14-3.19 (1H, m), 3.23-3.26 (1H, m), 3.32-3.34 (1H, m), 3.61-3.67 (2H, m), 4.03-4.12 (1H, m), 4.21-4.33 (3H, m), 4.44-4.47 (1H, m), 7.45 (1H, d, J = 9.16 Hz), 8.41-8.48 (1H, m), 10.80 (1H, br s).

（75b）cis（±）－2－（4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－プロポキシピペリジン－1－イル）－4－（メチルカルバモイル）－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

実施例（75a）で得られたcis（±）－2－（4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－プロポキシピペリジン－1－イル）－4－（メチルカルバモイル）－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル（140mg、0

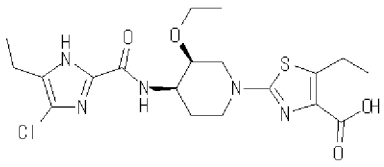
．27mmol)、2規定水酸化リチウム水溶液(2mL)を用いて実施例(1i)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として121．5mg得た。(92%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm:0.79 (3H, t, J = 7.45 Hz), 1.14 (3H, t, J = 7.68 Hz), 1.40-1.44 (2H, m), 1.69-1.71 (1H, m), 1.86-1.93 (1H, m), 2.55 (2H, q, J = 7.68 Hz), 2.86 (3H, d, J = 5.15 Hz), 3.30-3.36 (5H, m), 3.56-3.62 (1H, m), 3.64-3.69 (1H, m), 4.20-4.23 (1H, m), 7.65 (1H, d, J= 8.59 Hz), 9.31-9.39 (1H, m).

マススペクトル(ESI): m/z 499 $(M+H)^+$.

(実施例76)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－5－エチル－1，3－チアゾール－4－カルボン酸

(例示化合物番号76)



[0294] (76a)cis(±)－4－クロロ－5－エチル－N－[1－(1H－イミダゾール－1－イルカルボノチオイル)－3－エトキシピペリジン－4－イル]－1H－イミダゾール－2－カルボキサミド

実施例(34a)記載の方法により得られたcis(±)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(300mg、0．75mmol)、4規定塩酸／酢酸エチル溶液(5mL)、ジ－1H－イミダゾール－1－イルメタンチオン(180mg、0．91mmol)を用いて実施例(64a)と同様の操作を行い、標記化合物を得た。得られた化合物を精製することなく次の反応に用いた。

[0295] (76b)cis(±)－N－(1－カルバモチオイル－3－エトキシピペリジン－4－イル)－4－クロロ－5－エチル－－1H－イミダゾール－2－カルボキサミド

実施例(76a)で得られたcis(±)－4－クロロ－5－エチル－N－[1－(1H－イミダゾール－1－イルカルボノチオイル)－3－エトキシピペリジン－4－イル]－1H－

イミダゾール－2－カルボキサミド（約0．75mmol）、2規定アンモニア／メタノール溶液（8mL）を用いて実施例（64b）と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として104．0mg得た。（39％）

マススペクトル（ESI）：m/z 360 $(M+H)^+$.

（76c）cis（±）－2－（4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル）－5－エチル－1，3－チアゾール－4－カルボン酸 ブチル

実施例（76b）で得られたcis（±）－N－（1－カルバモチオイル－3－エトキシピペリジン－4－イル）－4－クロロ－5－エチル－－1H－イミダゾール－2－カルボキサミド（104mg、0．29mmol）と実施例（110a）記載の方法により得られた3－ブロモ－2－オキソ－ペンタン酸 ブチル（113mg、0．45mmol）を用いて実施例（22b）と同様の操作を行い、標記化合物を132．1mg得た。（89％）

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm：0.96 (3H, t, J = 7.45 Hz), 1.17 (3H, t, J = 7.16 Hz), 1.23-1.38 (6H, m), 1.41-1.46 (2H, m), 1.72-1.76 (3H, m), 2.05-2.17 (1H, m), 2.69 (2H, q, J = 7.64 Hz), 3.06-3.20 (4H, m), 3.38-3.53 (1H, m), 3.60 (1H, br s), 3.73-3.76 (1H, m), 3.95-3.97 (1H, m), 4.18-4.33 (4H, m), 7.54 (1H, d, J= 8.59 Hz), 11.73 (1H, br s).

（76d）cis（±）－2－（4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル）－5－エチル－1，3－チアゾール－4－カルボン酸

実施例（76c）で得られたcis（±）－2－（4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル）－5－エチル－1，3－チアゾール－4－カルボン酸 ブチル（130mg、0．25mmol）、2規定水酸化リチウム水溶液（2mL）を用いて実施例（1i）と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として110．3mg得た。（95％）

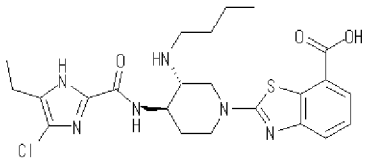
^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm：1.05 (3H, t, J = 6.87 Hz), 1.11-1.18 (6H, m), 1.62-1.68 (1H, m), 1.82-1.93 (1H, m), 2.55 (2H, q, J = 7.64 Hz), 2.99-3.04 (2H, m), 3.13-3.26 (2H, m), 3.41-3.44 (1H, m), 3.62-3.66 (2H, m), 3.84-3.87 (

1H, m), 4.03-4.04 (1H, m), 4.14-4.16 (1H, m), 7.61 (1H, d, J = 8.59 Hz), 12.38 (1H , br s).

マススペクトル(ESI) : m/z 456 $(M+H)^+$.

(実施例77)trans(±)－2－[3－(ブチルアミノ)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン－1－イル]－1, 3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸

(例示化合物番号77)



[0296] (77a)trans(±)－4－アミノ－3－ヒドロキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル

以下の文献記載の方法に従い合成した。

[0297] J.Med.Chem., 41, 19, 1998, 3563-3567

(77b)trans(±)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－ヒドロキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル

実施例(77a)で得られたtrans(±)－4－アミノ－3－ヒドロキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(510mg、2. 36mmol)と実施例(1d)記載の方法により得られた4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸(440mg、2. 14 mmol)、WSC塩酸塩(1. 2g、6. 26mmol)、HOBT(284mg、2. 10mmol)を用いて実施例(1g)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として604. 1mg得た。(76%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm:1.14 (3H, t, J = 7.45 Hz), 1.40 (9H , s), 1.44-1.51 (1H, m), 1.67-1.74 (1H, m), 2.55 (2H, q, J = 7.45 Hz), 3.29-3.32 (4 H, m), 3.42-3.48 (1H, m), 3.70-3.74 (1H, m), 3.86-3.99 (2H, m), 5.02 (1H, d, J= 5. 15 Hz), 8.22 (1H, d, J = 9.16 Hz).

(77c)4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－オキソピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル

実施例(77b)で得られたtrans(±)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－ヒドロキシピペリジン－1－カルボン酸tert－ブチル(300mg、0．80mmol)をDMSO(3mL)に溶解し、トリエチルアミン(1．2mL、8．61mmol)、三酸化硫黄 ピリジン錯体(737mg、4．63mmol)を加え15時間撹拌した。反応液に酢酸エチルを加え、5%食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮した。得られた化合物を精製することなく次の反応に用いた。

[0298] (77d)trans(±)－3－(ブチルアミノ)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル、cis(±)－3－(ブチルアミノ)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル

実施例(77c)で得られた4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－オキソピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(約0．80mmol)をTHF(5mL)に溶解し、ブチルアミン(0．24mL、2．43mmol)を加え2時間撹拌した後、反応液にメタノール(4mL)、酢酸(0．2mL)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(171mg、2．72mmol)を加え1時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝85／15、75／25、70／30、1／1、酢酸エチル)で精製し、標記化合物をそれぞれトランス体16．3mg(4．73%)、シス体12．3mg(3．57%)得た。

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:0.89-0.96 (3H, m), 1.25 (3H, t, J = 7.55 Hz), 1.34-1.44 (2H, m), 1.47 (9H, s), 1.50-1.58 (1H, m), 1.75-1.86 (1H, m), 2.45-2.49 (2H, m), 2.68 (2H, q, J= 7.55 Hz), 2.78-2.96 (3H, m), 3.21-3.25 (1H, m), 3.87-3.93 (1H, m), 4.00-4.08 (2H, m), 4.22-4.25 (1H, m), 7.88 (1H, d, J= 8.02 Hz), 11.51 (1H, br s).:trans

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:0.86 (3H, t, J = 7.16 Hz), 1.26 (3H, t, J = 7.45 Hz), 1.38-1.44 (2H, m), 1.48 (9H, s), 1.65-1.83 (1H, m), 1.97-2.06 (1H, m), 2.34-2.59 (4H, m), 2.67-2.70 (3H, m), 2.82-2.84 (1H, m), 3.78-3.88 (1H, m), 4

.00-4.11 (1H, m), 7.01-7.07 (1H, m).:cis

(77e)trans(±)－2－[3－(ブチルアミノ)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン－1－イル]－1, 3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸 エチル

実施例(77d)で得られたtrans(±)－3－(ブチルアミノ)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(16. 3mg、0. 038mmol)、炭酸ナトリウム(40mg、0. 38mmol)、実施例(1f)記載の方法により得られた2－ブロモ－1, 3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸 エチル(13. 2mg、0. 046mmol)を用いて実施例(1h)と同様の操作を行い、標記化合物を15. 5mg得た。(76%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:0.89 (3H, t, J = 7.16 Hz), 1.27 (3H, t, J = 7.55 Hz), 1.34-1.42 (4H, m), 1.44 (3H, t, J = 7.11 Hz), 1.79-1.84 (1H, m), 1.97-2.00 (1H, m), 2.55-2.57 (1H, m), 2.70 (2H, q, J = 7.55 Hz), 2.87-2.90 (2H, m), 3.23-3.36 (2H, m), 4.21-4.27 (3H, m), 4.46 (2H, q, J = 7.11 Hz), 7.37-7.39 (1H, m), 7.71 (1H, d, J = 8.02 Hz), 7.81 (1H, d, J = 6.87 Hz), 7.93 (1H, d, J = 8.02 Hz), 11.55 (1H, br s).

(77f)trans(±)－2－[3－(ブチルアミノ)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン－1－イル]－1, 3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸

実施例(77e)で得られたtrans(±)－2－[3－(ブチルアミノ)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン－1－イル]－1, 3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸 エチル(15. 5mg、0. 029mmol)、2規定水酸化リチウム水溶液(0. 3mL)を用いて実施例(1i)と同様の操作を行い、標記化合物を淡黄色固体として10. 8mg得た。(73%)

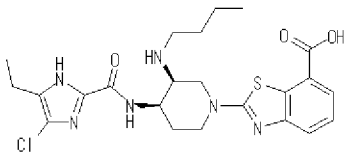
^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $DMSO\text{-}d_6$) δ ppm :0.81 (3H, t, J = 7.16 Hz), 1.14 (3H, t, J = 7.73 Hz), 1.27-1.35 (4H, m), 1.74-1.76 (1H, m), 1.90-1.92 (1H, m), 2.53-2.59 (2H, m), 2.73-2.75 (1H, m), 2.91 (1H, br s), 3.31-3.33 (3H, m), 3.37-3.39 (1H, m), 3.46-3.48 (1H, m), 4.01-4.03 (2H, m), 4.17-4.19 (1H, m), 7.37-7.38 (1H, m),

7.59-7.68 (2H, m), 8.05 (1H, d, J= 8.02 Hz).

マススペクトル(ESI) : m/z 506 $(M+H)^+$.

(実施例78)cis(±)－2－[3－(ブチルアミノ)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン－1－イル]－1, 3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸

(例示化合物番号78)



[0299] (78a)cis(±)－2－[3－(ブチルアミノ)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン－1－イル]－1, 3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸 エチル

実施例(77d)記載の方法により得られたcis(±)－3－(ブチルアミノ)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(12. 3mg、0. 029mmol)、炭酸ナトリウム(45mg、0. 42mmol)、実施例(1f)で得られた2－ブロモ－1, 3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸 エチル(10. 4mg、0. 036mmol)を用いて実施例(1h)と同様の操作を行い、標記化合物を10. 0mg得た。(65%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:0.89 (3H, t, J = 7.16 Hz), 1.27 (3H, t, J = 7.45 Hz), 1.31-1.37 (4H, m), 1.44 (3H, t, J = 7.16 Hz), 1.69-1.77 (1H, m), 2.20-2.22 (1H, m), 2.60-2.63 (1H, m), 2.69-2.72 (3H, m), 2.80-2.82 (1H, m), 2.95-2.99 (1H, m), 3.22-3.28 (1H, m), 3.94-4.01 (1H, m), 4.27-4.30 (1H, m), 4.45-4.46 (3H, m), 7.12 (1H, d, J = 8.59 Hz), 7.37-7.39 (1H, m), 7.72 (1H, d, J = 8.02 Hz), 7.81 (1H, d, J = 8.02 Hz).

(78b)cis(±)－2－[3－(ブチルアミノ)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン－1－イル]－1, 3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸

実施例(78a)で得られたcis(±)－2－[3－(ブチルアミノ)－4－{[(4－クロロ－5

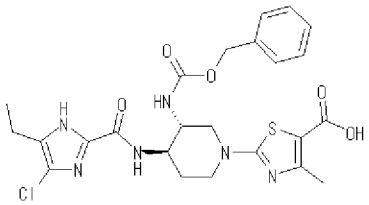
－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}ピペリジン－1－イル]－1，3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸　エチル（10．0mg、0．019mmol）、2規定水酸化リチウム水溶液（0．3mL）を用いて実施例（1i）と同様の操作を行い、標記化合物を淡黄色固体として6．9mg得た。（73％）

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm :0.82 (3H, t, J = 7.45 Hz), 1.14 (3H, t, J = 7.45 Hz), 1.24-1.30 (4H, m), 1.78-1.80 (1H, m), 1.87-1.89 (1H, m), 2.53-2.61 (2H, m), 2.98-3.00 (1H, m), 3.26-3.30 (3H, m), 3.92-3.94 (1H, m), 4.08-4.10 (2H, m), 4.24-4.26 (1H, m), 7.36 (1H, t, J = 7.73 Hz), 7.61-7.65 (2H, m), 8.46 (1H, d, J= 8.02 Hz).

マススペクトル（ESI）：m/z　506 $(M+H)^+$.

（実施例79）trans（±）－2－（3－{[（ベンジルオキシ）カルボニル]アミノ}－4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}ピペリジン－1－イル）－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

（例示化合物番号79）



[0300] （79a）trans（±）－4－{[（ベンジルオキシ）カルボニル]アミノ}－3－[（メチルスルホニル）オキシ]ピペリジン－1－カルボン酸　tert－ブチル

以下の文献記載の方法に従い合成した。

[0301] WO2005/66176 A1

（79b）trans（±）－4－アジド－3－{[（ベンジルオキシ）カルボニル]アミノ}ピペリジン－1－カルボン酸　tert－ブチル

実施例（79a）で得られたtrans（±）－4－{[（ベンジルオキシ）カルボニル]アミノ}－3－[（メチルスルホニル）オキシ]ピペリジン－1－カルボン酸　tert－ブチル（538．1mg、1．26mmol）をDMF（12mL）に溶解し、アジ化トリメチルシラン（0．72mL、5．42mmol）、TBAF（1M／THF溶液、5．3mL）を加え80℃にて3．5時間撹拌した。反応液に酢酸エチルを加え1規定水酸化ナトリウム水溶液、5％食塩水で洗浄し

無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝95／5、85／15、65／35)で精製し、標記化合物を無色油状物質として265．6mg得た。(56%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.45 (9H, s), 1.63-1.68 (1H, m), 1.88-2.05 (1H, m), 3.21-3.33 (1H, m), 3.54-3.60 (2H, m), 3.76-3.87 (1H, m), 4.98-5.01 (1H, m), 5.09-5.16 (3H, m), 7.30-7.39 (5H, m).

(79c)trans(±)－4－アミノ－3－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}ピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル

実施例(79b)で得られたtrans(±)－4－アジド－3－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}ピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(265．6mg、0．71mmol)をTHF(6mL)、メタノール(3mL)に溶解し、氷冷下、塩化ニッケル 2水和物(345mg、1．42mmol)、水素化ホウ素ナトリウム(117mg、2．85mmol)を加え室温まで昇温し30分間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えセライト濾過し、酢酸エチルで抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮した。得られた化合物を精製することなく次の反応に用いた。

[0302] (79d)trans(±)－3－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル

実施例(79c)で得られたtrans(±)－4－アミノ－3－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}ピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(98mg、0．28mmol)と実施例(1d)記載の方法により得られた4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸(48mg、0．25mmol)、WSC塩酸塩(150mg、0．78mmol)、HOBT(35mg、0．26mmol)を用いて実施例(1g)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として88．2mg得た。(69%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.20-1.27 (3H, m), 1.48 (9H, s), 1.66-1.69 (1H, m), 1.94-1.96 (1H, m), 2.64-2.73 (3H, m), 3.46-3.51 (1H, m), 3.91-4.09 (2H, m), 4.42-4.44 (1H, m), 5.09-5.17 (3H, m), 7.01 (1H, d, J = 9.17 Hz), 7.30-7.37 (5H, m).

(79e)trans(±)－2－(3－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン－1－イル)－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル

実施例(79d)で得られたtrans(±)－3－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン－1－カルボン酸　tert－ブチル(85mg、0．17mmol)、炭酸ナトリウム(160mg、1．51mmol)、2－ブロモ－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル(55mg、0．22mmol)を用いて実施例(1h)と同様の操作を行い、標記化合物を黄色固体として82．3mg得た。(85%)

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm：1.15 (3H, t, J = 7.45 Hz), 1.24 (3H, t, J = 7.11Hz), 1.79-1.88 (2H, m), 2.45 (3H, s), 2.56 (2H, q, J= 7.45 Hz), 2.99-3.02 (1H, m), 3.15-3.17 (1H, m), 3.71-3.78 (1H, m), 3.94-4.04 (3H, m), 4.18 (2H, q, J = 7.11 Hz), 4.95 (1H, d, J = 12.60 Hz), 5.07 (1H, d, J = 12.60 Hz), 7.24-7.28 (6H, m), 8.43 (1H, d, J= 9.16 Hz).

(79f)trans(±)－2－(3－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン－1－イル)－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

実施例(79e)で得られたtrans(±)－2－(3－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン－1－イル)－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル(20mg、0．035mmol)、2規定水酸化リチウム水溶液(0．6mL)を用いて実施例(1i)と同様の操作を行い、標記化合物を黄色固体として16．1mg得た。(85%)

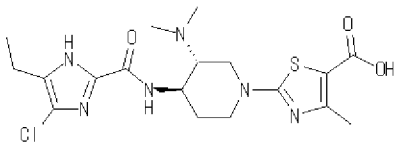
^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm ：1.15 (3H, t, J = 7.45 Hz), 1.77-1.87 (2H, m), 2.42 (3H, s), 2.56 (2H, q, J= 7.45 Hz), 2.96-2.99 (1H, m), 3.13-3.15 (1H, m), 3.76-3.85 (2H, m), 4.02-4.05 (2H, m), 4.95 (1H, d, J = 12.60 Hz), 5.06 (1H, d, J = 12.60 Hz), 7.07-7.40 (6H, m), 8.43 (1H, d, J= 8.59 Hz).

マススペクトル(ESI)：m/z　548 $(M+H)^+$.

(実施例80)trans(±)－2－[4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール

－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－（ジメチルアミノ）ピペリジン－1－イル]－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

（例示化合物番号80）



[0303] （80a）trans（±）－2－（3－アミノ－4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}ピペリジン－1－イル）－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル

実施例（79e）記載の方法により得られたtrans（±）－2－（3－{[（ベンジルオキシ）カルボニル]アミノ}－4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}ピペリジン－1－イル）－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル（62mg、0．11mmol）に臭化水素酸／酢酸溶液（1mL）を加え25分間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、逆相シリカゲルクロマトグラフィー（溶出溶媒：蒸留水、蒸留水／THF＝70／30、60／40）にて精製し、標記化合物を51．3mg得た。（100％）．

（80b）trans（±）－2－[4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－（ジメチルアミノ）ピペリジン－1－イル]－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル

実施例（80a）で得られたtrans（±）－2－（3－アミノ－4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}ピペリジン－1－イル）－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル（25．2mg、0．053mmol）、ホルマリン水溶液（30μL）、（トリアセトキシ）水素化ホウ素ナトリウム（111mg、0．52mmol）を用いて実施例（77d）と同様の操作を行い、標記化合物を13．4mg得た。（54％）

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm：1.26 (3H, t, J = 7.73 Hz), 1.33 (3H, t, J = 7.16 Hz), 1.53-1.65 (1H, m), 2.39 (6H, s), 2.45-2.51 (1H, m), 2.55 (3H, s), 2.65-2.73 (3H, m), 2.97-3.13 (2H, m), 3.95-4.08 (2H, m), 4.24-4.27 (3H, m), 7.43-7.4

8 (1H, m), 11.51 (1H, br s).

(80c)trans(±)－2－[4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(ジメチルアミノ)ピペリジン－1－イル]－4－メチル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸

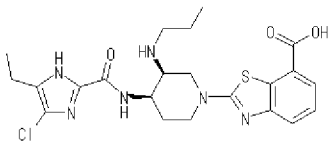
実施例(80b)で得られたtrans(±)－2－[4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(ジメチルアミノ)ピペリジン－1－イル]－4－メチル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(13.4mg、0.035mmol)、2規定水酸化リチウム水溶液(0.6mL)を用いて実施例(1i)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として13mg得た。(100%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm :1.26 (3H, t, J = 7.73 Hz), 1.52-1.67 (2H, m), 2.56 (6H, s), 2.65-2.71 (2H, m), 3.02-3.14 (2H, m), 4.04-4.25 (4H, m), 7.16-7.29 (1H, m).

マススペクトル(ESI) : m/z 441 $(M+H)^+$.

(実施例81)cis(±)－2－[4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(プロピルアミノ)ピペリジン－1－イル]－1,3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸

(例示化合物番号81)



[0304] (81a)cis(±)－4－アミノ－3－アジドピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル

以下の文献記載の方法に従い合成した。

[0305] WO 2006/087543 A1

(81b)塩化 4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボニル

実施例(1d)記載の方法により得られた4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸(55mg、0.29mmol)を塩化チオニル(1.5mL)に溶解し、75℃にて50分間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた化合物を精製することなく次の反応に用いた。

[0306] (81c)cis(±)－3－アジド－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－

2－イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル

実施例(81a)で得られたcis(±)－4－アミノ－3－アジドピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(約0．29mmol)をジクロロメタン(4mL)に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン(0．2mL、1．15mmol)、実施例(81b)で得られた塩化 4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボニル(約0．29mmol)を加え2．5時間撹拌した。反応液にジクロロメタンを加え1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝90／10、70／30、55／45)で精製し、標記化合物を90．4mg得た。(78％)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.26 (3H, t, J = 7.68 Hz), 1.49 (9H, s), 1.62-1.71 (1H, m), 1.77-1.86 (1H, m), 2.69 (3H, q, J = 7.68 Hz), 2.73-2.83 (1H, m), 3.01-3.14 (1H, m), 3.89 (1H, br s), 4.13-4.20 (1H, m), 4.26-4.51 (2H, m), 7.25-7.27 (1H, m), 11.24 (1H, br s).

(81d)cis(±)－2－(3－アジド－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン－1－イル)－1，3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸 エチル

実施例(81c)で得られたcis(±)－3－アジド－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(90mg、0．23mmol)、4規定塩酸／酢酸エチル溶液(4mL)、炭酸ナトリウム(216mg、2．04mmol)、実施例(1f)で得られた2－ブロモ－1，3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸 エチル(83mg、0．29mmol)を用いて実施例(1h)と同様の操作を行い、標記化合物を84．2mg得た。(74％)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.28 (3H, t, J = 7.45 Hz), 1.44 (3H, t, J = 7.11 Hz), 1.83-1.90 (1H, m), 2.01-2.11 (1H, m), 2.70 (2H, q, J = 7.45 Hz), 3.27-3.35 (1H, m), 3.48-3.52 (1H, m), 4.08-4.10 (1H, m), 4.25-4.36 (2H, m), 4.46 (2H, q, J = 7.11 Hz), 4.61-4.63 (1H, m), 7.23-7.25 (1H, m), 7.38-7.39 (1H, m), 7.73 (1H, t, J = 4.01 Hz), 7.82 (1H, dd, J = 7.45, 1.15 Hz), 10.49 (1H, br s).

(81e)cis(±)－2－(3－アミノ－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾー

ル－2－イル）カルボニル]アミノ}ピペリジン－1－イル）－1，3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸　エチル

実施例（81d）で得られたcis（±）－2－（3－アジド－4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}ピペリジン－1－イル）－1，3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸　エチル（84mg、0．17mmol）をTHF（3mL）に溶解し、トリフェニルホスフィン（63mg、0．24mmol）、蒸留水（0．2mL）を加え15時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、析出した固体を濾取し、標記化合物を白色固体として59．6mg得た。（75％）

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm：1.14 (3H, t, J = 7.68 Hz), 1.37 (3H, t, J = 7.11 Hz), 1.76-1.78 (1H, m), 1.86-1.92 (1H, m), 2.56 (2H, q, J= 7.68 Hz), 3.31-3.34 (2H, m), 3.54-3.62 (1H, m), 3.95-3.97 (1H, m), 4.07-4.19 (2H, m), 4.39 (2H, q, J = 7.11 Hz), 7.42-7.43 (1H, m), 7.67-7.71 (2H, m), 8.06-8.10 (1H, m).

（81f）cis（±）－2－[4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－（プロピルアミノ）ピペリジン－1－イル]－1，3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸　エチル

実施例（81e）で得られたcis（±）－2－（3－アミノ－4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}ピペリジン－1－イル）－1，3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸　エチル（38mg、0．080mmol）、1－プロパナール（7μL、0．097mmol）、（トリアセトキシ）水素化ホウ素ナトリウム（80mg、0．38mmol）を用いて実施例（77d）と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として31．9mg得た。（77％）

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm：0.92 (3H, t, J = 7.45 Hz), 1.27 (3H, t, J = 7.55 Hz), 1.45 (3H, t, J = 7.11 Hz), 1.47-1.58 (2H, m), 1.77-1.87 (1H, m), 1.98-2.00 (1H, m), 2.50-2.57 (1H, m), 2.70 (2H, q, J = 7.55 Hz), 2.83-2.86 (1H, m), 2.91-2.92 (1H, m), 3.24-3.39 (2H, m), 4.17-4.30 (3H, m), 4.46 (2H, q, J = 7.11 Hz), 7.36-7.40 (1H, m), 7.70-7.73 (1H, m), 7.80-7.83 (1H, m), 7.92 (1H, d, J = 8.59 Hz), 11.54 (1H, br s).

（81g）cis（±）－2－[4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル

)カルボニル]アミノ}－3－(プロピルアミノ)ピペリジン－1－イル]－1，3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸

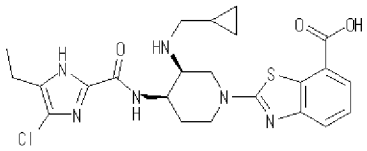
実施例(81f)で得られたcis(±)－2－[4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(プロピルアミノ)ピペリジン－1－イル]－1，3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸　エチル(31．9mg、0．061mmol)、2規定水酸化リチウム水溶液(2mL)を用いて実施例(1i)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として20．7mg得た。(69%)

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm :0.86 (3H, t, J = 7.45 Hz), 1.15 (3H, t, J = 7.68 Hz), 1.39-1.51 (2H, m), 1.76-1.85 (1H, m), 1.89-2.00 (1H, m), 2.56 (2H, q, J = 7.68 Hz), 2.72-2.87 (1H, m), 3.31-3.33 (3H, m), 3.43-3.68 (1H, m), 3.98-4.04 (2H, m), 4.24-4.38 (1H, m), 7.39-7.41 (1H, m), 7.63-7.71 (2H, m).

マススペクトル(ESI) : m/z　492 $(M+H)^+$.

(実施例82)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－[(シクロプロピルメチル)アミノ]ピペリジン－1－イル)－1，3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸

(例示化合物番号82)



[0307] (82a)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－[(シクロプロピルメチル)アミノ]ピペリジン－1－イル)－1，3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸　エチル

実施例(81e)記載の方法により得られたcis(±)－2－(3－アミノ－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン－1－イル)－1，3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸　エチル(37mg、0．071mmol)、シクロプロパンカルバルデヒド(6．5μL、0．087mmol)、(トリアセトキシ)水素化ホウ素ナトリウム(44mg、0．21mmol)を用いて実施例(77d)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として35．3mg得た。(93%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:0.01-0.07 (1H, m), 0.16-0.18 (1H, m), 0.35-0.42 (1H, m), 0.44-0.51 (1H, m), 0.96-1.00 (1H, m), 1.28 (3H, t, J = 7.57 Hz), 1.44 (3H, t, J = 7.15 Hz), 1.81-1.87 (1H, m), 1.97-2.01 (1H, m), 2.44-2.52 (1H, m), 2.68-2.72 (3H, m), 2.97-2.97 (1H, m), 3.28-3.35 (2H, m), 4.17-4.32 (3H, m), 4.45 (2H, q, J = 7.15 Hz), 7.37-7.39 (1H, m), 7.69-7.72 (1H, m), 7.81 (1H, d, J= 7.79 Hz), 7.94 (1H, d, J = 8.25 Hz), 11.31 (1H, br s).

(82b)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－[(シクロプロピルメチル)アミノ]ピペリジン－1－イル)－1,3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸

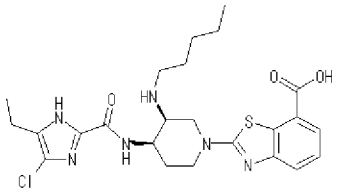
実施例(82a)で得られたcis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－[(シクロプロピルメチル)アミノ]ピペリジン－1－イル)－1,3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸 エチル(35.3mg、0.066mmol)、2規定水酸化リチウム水溶液(2mL)を用いて実施例(1i)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として30.4mg得た。(91%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm :0.04-0.05 (1H, m), 0.12-0.14 (1H, m), 0.31-0.40 (2H, m), 0.85-0.86 (1H, m), 1.14 (3H, t, J= 7.57 Hz), 1.72-1.81 (1H, m), 1.86-1.98 (1H, m), 2.52-2.60 (2H, m), 3.00-3.02 (1H, m), 3.28-3.32 (2H, m), 3.39-3.53 (2H, m), 4.01-4.05 (2H, m), 4.19-4.22 (1H, m), 7.37-7.39 (1H, m), 7.60-7.67 (2H, m), 8.05-8.12 (1H, m).

マススペクトル(ESI): m/z 504 $(M+H)^+$.

(実施例83)cis(±)－2－[4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(ペンチルアミノ)ピペリジン－1－イル]－1,3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸

(例示化合物番号83)



[0308] (83a)cis(±)－2－[4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル

)カルボニル]アミノ}－3－(ペンチルアミノ)ピペリジン－1－イル]－1，3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸　エチル

実施例(81e)記載の方法により得られたcis(±)－2－(3－アミノ－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン－1－イル)－1，3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸　エチル(30mg、0．063mmol)、1－ペンタナール(14μL、0．13mmol)、(トリアセトキシ)水素化ホウ素ナトリウム(120mg、0．57mmol)を用いて実施例(77d)と同様の操作を行い、標記化合物を無色油状物質として30．8mg得た。(90％)

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:0.84 (3H, t, J = 7.16 Hz), 1.25-1.34 (7H, m), 1.44-1.45 (6H, m), 1.47-1.58 (2H, m), 1.79-1.84 (1H, m), 1.97-2.00 (1H, m), 2.54-2.56 (1H, m), 2.70 (2H, q, J= 7.64 Hz), 2.85-2.91 (2H, m), 3.27-3.32 (2H, m), 4.17-4.38 (3H, m), 4.45 (2H, q, J = 7.06 Hz), 7.36-7.39 (1H, m), 7.71 (1H, d, J = 8.02 Hz), 7.81 (1H, t, J = 4.30 Hz), 7.92 (1H, d, J = 8.02 Hz), 11.40 (1H, br s).

(83b)cis(±)－2－[4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(ペンチルアミノ)ピペリジン－1－イル]－1，3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸

実施例(83a)で得られたcis(±)－2－[4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(ペンチルアミノ)ピペリジン－1－イル]－1，3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸　エチル(30．8mg、0．056mmol)、2規定水酸化リチウム水溶液(2mL)を用いて実施例(1i)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として26．2mg得た。(90％)

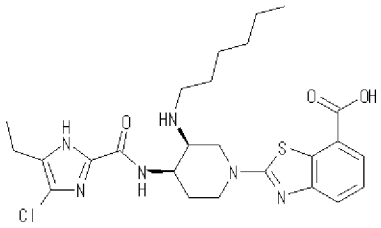
^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm :0.78 (3H, t, J = 6.87 Hz), 1.14 (3H, t, J = 7.55 Hz), 1.20-1.28 (4H, m), 1.37-1.49 (4H, m), 1.74-1.84 (1H, m), 1.88-2.01 (1H, m), 2.56 (2H, q, J = 7.55 Hz), 3.31-3.34 (3H, m), 3.94-4.12 (3H, m), 7.39-7.41 (1H, m), 7.65-7.68 (2H, m).

マススペクトル(ESI)：m/z　520 $(M+H)^+$.

(実施例84)cis(±)－2－[4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(ヘキシルアミノ)ピペリジン－1－イル]－1，3－ベ

ンゾチアゾール－7－カルボン酸

（例示化合物番号84）



[0309] （84a）cis（±）－2－[4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－（ヘキシルアミノ）ピペリジン－1－イル]－1，3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸　エチル

実施例（81e）記載の方法により得られたcis（±）－2－（3－アミノ－4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}ピペリジン－1－イル）－1，3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸　エチル（30mg、0．063mmol）、1－ヘキサナール（22μL、0．18mmol）、（トリアセトキシ）水素化ホウ素ナトリウム（175mg、0．83mmol）を用いて実施例（77d）と同様の操作を行い、標記化合物を無色油状物質として28．4mg得た。（80％）

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm：0.83 (3H, t, J = 6.87 Hz), 1.20-1.35 (9H, m), 1.48 (5H, m), 1.79-1.84 (1H, m), 1.96-2.00 (1H, m), 2.53-2.58 (1H, m), 2.70 (2H, q, J = 7.64 Hz), 2.87-2.90 (2H, m), 3.27-3.32 (2H, m), 4.19-4.34 (3H, m), 4.45 (2H, q, J = 7.26 Hz), 7.36-7.39 (1H, m), 7.69-7.72 (1H, m), 7.81 (1H, d, J= 7.45 Hz), 7.91 (1H, d, J = 8.02 Hz), 11.42 (1H, br s).

（84b）cis（±）－2－[4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－（ヘキシルアミノ）ピペリジン－1－イル]－1，3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸

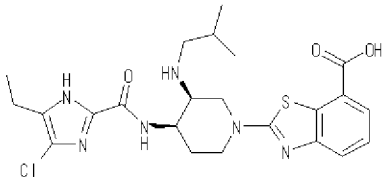
実施例（84a）で得られたcis（±）－2－[4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－（ヘキシルアミノ）ピペリジン－1－イル]－1，3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸　エチル（28．4mg、0．051mmol）、2規定水酸化リチウム水溶液（2mL）を用いて実施例（1i）と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として25．0mg得た。（93％）

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm :0.78-0.84 (3H, m), 1.15 (3H, t, J = 7.45 Hz), 1.20-1.27 (8H, m), 1.51-1.53 (2H, m), 1.85-1.94 (1H, m), 1.96-2.07 (1H, m), 2.57 (2H, q, J = 7.45 Hz), 3.31-3.33 (3H, m), 3.94-3.96 (2H, m), 4.11-4.13 (1H, m), 7.42-7.44 (1H, m), 7.68-7.71 (3H, m).

マススペクトル(ESI) : m/z 534 $(M+H)^+$.

(実施例85)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－[(2－メチルプロピル)アミノ]ピペリジン－1－イル)－1, 3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸

(例示化合物番号85)



[0310] (85a)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－[(2－メチルプロピル)アミノ]ピペリジン－1－イル)－1, 3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸 エチル

実施例(81e)記載の方法により得られたcis(±)－2－(3－アミノ－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン－1－イル)－1, 3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸 エチル(30mg、0. 063mmol)、2－メチルプロパナール(7μL、0. 077mmol)、(トリアセトキシ)水素化ホウ素ナトリウム(60mg、0. 28mmol)を用いて実施例(77d)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として29. 6mg得た。(88%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:0.88 (3H, d, J = 6.87 Hz), 0.94 (3H, d, J = 6.87 Hz), 1.26 (3H, t, J = 7.73 Hz), 1.44 (3H, t, J = 7.11 Hz), 1.65-1.71 (1H, m), 1.79-1.84 (1H, m), 1.94-2.02 (1H, m), 2.33-2.39 (1H, m), 2.68-2.71 (3H, m), 2.87-2.89 (1H, m), 3.26-3.35 (2H, m), 4.20-4.28 (3H, m), 4.45 (2H, q, J = 7.11 Hz), 7.37-7.38 (1H, m), 7.71 (1H, d, J = 8.02 Hz), 7.79-7.83 (1H, m), 7.89 (1H, d, J = 8.59 Hz), 10.55 (1H, br s).

(85b)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル

)カルボニル]アミノ}－3－[(2－メチルプロピル)アミノ]ピペリジン－1－イル)－1,3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸

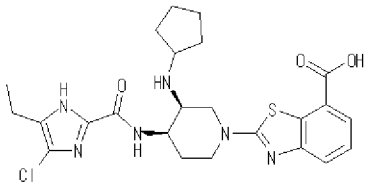
実施例(85a)で得られたcis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－[(2－メチルプロピル)アミノ]ピペリジン－1－イル)－1,3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸 エチル(29.6mg、0.051mmol)、2規定水酸化リチウム水溶液(2mL)を用いて実施例(1i)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として25.1mg得た。(90%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm :0.81-0.92 (6H, m), 1.14 (3H, t, J = 7.55 Hz), 1.60-1.85 (2H, m), 1.90-2.01 (2H, m), 2.56 (2H, q, J = 7.55 Hz), 3.16-3.17 (1H, m), 3.30-3.34 (3H, m), 3.92-4.11 (3H, m), 7.39-7.41 (1H, m), 7.65-7.68 (2H, m).

マススペクトル(ESI) : m/z 506 $(M+H)^+$.

(実施例86)cis(±)－2－[4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(シクロペンチルアミノ)ピペリジン－1－イル]－1,3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸

(例示化合物番号86)



[0311] (86a)cis(±)－2－[4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(シクロペンチルアミノ)ピペリジン－1－イル]－1,3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸 エチル

実施例(81e)記載の方法により得られたcis(±)－2－(3－アミノ－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン－1－イル)－1,3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸 エチル(30mg、0.063mmol)、シクロペンタノン(33.5μL、0.038mmol)、(トリアセトキシ)水素化ホウ素ナトリウム(175mg、0.83mmol)を用いて実施例(77d)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として25.6mg得た。(75%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.27 (5H, m), 1.34-1.41 (1H, m), 1.44 (3H, t, J= 7.11Hz), 1.50-1.60 (1H, m), 1.67-1.86 (5H, m), 1.94-1.97 (1H, m), 2.69 (2H, q, J = 7.68 Hz), 2.93-2.93 (1H, m), 3.20-3.34 (3H, m), 4.16-4.19 (1H, m), 4.28-4.30 (2H, m), 4.46 (2H, q, J = 7.11 Hz), 7.37-7.39 (1H, m), 7.71 (1H, dd, J= 8.02, 1.15 Hz), 7.81 (1H, dd, J = 8.02, 1.15 Hz), 7.89 (1H, d, J = 8.59 Hz), 11.01 (1H, br s).

(86b)cis(±)－2－[4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(シクロペンチルアミノ)ピペリジン－1－イル]－1,3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸

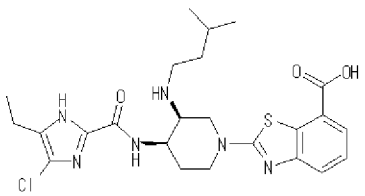
実施例(86a)で得られたcis(±)－2－[4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(シクロペンチルアミノ)ピペリジン－1－イル]－1,3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸 エチル(25.6mg、0.047mmol)、2規定水酸化リチウム水溶液(2mL)を用いて実施例(1i)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として21.8mg得た。(90%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm :1.15 (3H, t, J = 7.53 Hz), 1.23-1.52 (4H, m), 1.72-1.87 (5H, m), 2.56 (2H, q, J= 7.53 Hz), 3.30-3.35 (3H, m), 3.97-4.09 (3H, m), 4.25-4.27 (2H, m), 7.40-7.41 (1H, m), 7.66-7.68 (2H, m), 8.12 (1H, br s).

マススペクトル(ESI): m/z 518 $(M+H)^+$.

(実施例87)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－[(3－メチルブチル)アミノ]ピペリジン－1－イル)－1,3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸

(例示化合物番号87)



[0312] (87a)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－[(3－メチルブチル)アミノ]ピペリジン－1－イル)－1,3

－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸　エチル

実施例(81e)記載の方法により得られたcis(±)－2－(3－アミノ－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン－1－イル)－1，3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸　エチル(30mg、0．063mmol)、3－メチルブタナール(10．8μL、0．010mmol)、(トリアセトキシ)水素化ホウ素ナトリウム(87mg、0．41mmol)を用いて実施例(77d)と同様の操作を行い、標記化合物を無色油状物質として34．2mg得た。(99%)

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:0.86-0.89 (6H, m), 1.27 (3H, t, J = 7.55 Hz), 1.36-1.42 (2H, m), 1.44 (3H, t, J= 7.11 Hz), 1.65-1.73 (1H, m), 1.78-1.83 (1H, m), 1.97-2.00 (1H, m), 2.55-2.58 (1H, m), 2.70 (2H, q, J = 7.55 Hz), 2.90-2.92 (2H, m), 3.27-3.32 (2H, m), 4.16-4.28 (2H, m), 4.30-4.36 (1H, m), 4.45 (2H, q, J = 7.11 Hz), 7.37-7.39 (1H, m), 7.69-7.72 (1H, m), 7.80-7.83 (1H, m), 7.93 (1H, d, J = 8.02 Hz), 11.56 (1H, br s).

(87b)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－[(3－メチルブチル)アミノ]ピペリジン－1－イル)－1，3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸

実施例(87a)で得られたcis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－[(3－メチルブチル)アミノ]ピペリジン－1－イル)－1，3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸　エチル(34．2mg、0．063mmol)、2規定水酸化リチウム水溶液(2mL)を用いて実施例(1i)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として30．3mg得た。(94%)

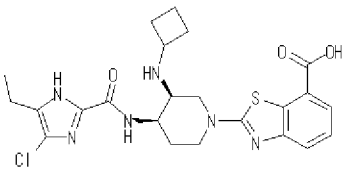
^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm :0.79-0.85 (6H, m), 1.14 (3H, t, J = 7.55 Hz), 1.23-1.38 (2H, m), 1.62-1.67 (1H, m), 1.73-1.84 (1H, m), 1.88-2.00 (1H, m), 2.56 (2H, q, J = 7.55 Hz), 2.79-2.90 (1H, m), 3.29-3.34 (3H, m), 3.41-3.50 (1H, m), 3.96-4.14 (2H, m), 4.23-4.35 (1H, m), 7.39-7.41 (1H, m), 7.64-7.67 (2H, m).

マススペクトル(ESI)：m/z　520 $(M+H)^+$.

(実施例88)cis(±)－2－[4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2

－イル）カルボニル]アミノ}－3－（シクロブチルアミノ）ピペリジン－1－イル]－1，3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸

（例示化合物番号88）



[0313] （88a）cis（±）－2－[4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－（シクロブチルアミノ）ピペリジン－1－イル]－1，3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸　エチル

実施例（81e）記載の方法により得られたcis（±）－2－（3－アミノ－4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}ピペリジン－1－イル）－1，3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸　エチル（30mg、0．063mmol）、シクロブタノン（95μL、1．27mmol）、（トリアセトキシ）水素化ホウ素ナトリウム（245mg、1．16mmol）を用いて実施例（77d）と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として17．6mg得た。（53％）

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm：1.28 (3H, t, J = 7.68 Hz), 1.45 (3H, t, J =7.11 Hz), 1.54-1.88 (5H, m), 1.97-2.02 (1H, m), 2.11-2.29 (2H, m), 2.70 (2H, q, J = 7.68 Hz), 2.91-2.91 (1H, m), 3.23-3.29 (1H, m), 3.35-3.40 (2H, m), 4.15-4.18 (2H, m), 4.22-4.25 (1H, m), 4.46 (2H, q, J = 7.11 Hz), 7.37-7.40 (1H, m), 7.72 (1H, d, J = 8.02 Hz), 7.82-7.83 (2H, m), 11.42 (1H, br s).

（88b）cis（±）－2－[4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－（シクロブチルアミノ）ピペリジン－1－イル]－1，3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸

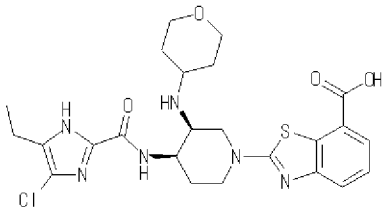
実施例（88a）で得られたcis（±）－2－[4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－（シクロブチルアミノ）ピペリジン－1－イル]－1，3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸　エチル（17．6mg、0．033mmol）、2規定水酸化リチウム水溶液（1mL）を用いて実施例（1i）と同様の操作を行い、標記化合物を淡黄色固体として10．3mg得た。（63％）

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm :1.15 (3H, t, J = 7.45 Hz), 1.61-1.76 (5H, m), 1.92-1.97 (2H, m), 2.13-2.15 (2H, m), 2.56 (2H, q, J = 7.45 Hz), 3.31-3.33 (3H, m), 3.95-3.97 (3H, m), 7.40-7.41 (1H, m), 7.67-7.68 (2H, m).

マススペクトル(ESI) : m/z 504 $(M+H)^+$.

(実施例89)cis(±)－2－[4－{[(4－クロロ－5-エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イルアミノ)ピペリジン－1－イル]－1, 3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸

(例示化合物番号89)



[0314] (89a)cis(±)－2－[4－{[(4－クロロ－5-エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イルアミノ)ピペリジン－1－イル]－1, 3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸 エチル 実施例(81e)記載の方法により得られたcis(±)－2－(3－アミノ－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン－1－イル)－1, 3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸 エチル(30mg、0. 063mmol)、テトラヒドロ－4H－ピラン－4－オン(0. 11mL、1. 19mmol)、(トリアセトキシ)水素化ホウ素ナトリウム(238mg、1. 12mmol)を用いて実施例(77d)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として19. 1mg得た。(54%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.27 (3H, t, J = 7.55 Hz), 1.45 (3H, t, J = 7.11 Hz), 1.65-1.67 (3H, m), 1.76-1.86 (2H, m), 1.94-2.01 (1H, m), 2.70 (2H, q, J = 7.55 Hz), 2.84-2.90 (1H, m), 3.04-3.04 (1H, m), 3.24-3.27 (1H, m), 3.32-3.48 (3H, m), 3.91-4.03 (2H, m), 4.15-4.23 (1H, m), 4.28-4.37 (2H, m), 4.46 (2H, q, J = 7.11 Hz), 7.37-7.40 (1H, m), 7.69-7.72 (1H, m), 7.81-7.83 (2H, m), 11.33 (1H, br s).

(89b)cis(±)－2－[4－{[(4－クロロ－5-エチル－1H－イミダゾール－2－イル)

カルボニル]アミノ}－3－(テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イルアミノ)ピペリジン－1－イル]－1，3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸

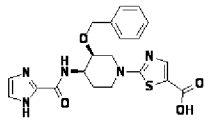
実施例(89a)で得られたcis(±)－2－[4－{[(4－クロロ－5-エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イルアミノ)ピペリジン－1－イル]－1，3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸 エチル(19．1mg、0．034mol)、2規定水酸化リチウム水溶液(1mL)を用いて実施例(1i)と同様の操作を行い、標記化合物を淡黄色固体として10．5mg得た。(58%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm :1.14 (3H, t, J = 7.45 Hz), 1.22-1.32 (3H, m), 1.61-1.63 (1H, m), 1.73-1.75 (2H, m), 1.89-1.91 (1H, m), 2.55 (2H, q, J = 7.45 Hz), 2.80-2.82 (1H, m), 3.06-3.08 (1H, m), 3.24-3.31 (3H, m), 3.35-3.52 (1H, m), 3.77-3.85 (2H, m), 4.02-4.17 (2H, m), 7.38-7.40 (1H, m), 7.63-7.67 (2H, m), 7.99-8.06 (1H, m).

マススペクトル(ESI)：m/z 534 $(M+H)^+$.

(実施例90)Cis(±)2－{3-(ベンジルオキシ)－4－[(1H－イミダゾール－2－イルカルボニル)アミノ]ピペリジン－1－イル}－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

(例示化合物番号90)



[0315] (90a)3－(ベンジルオキシ)－4，4－ジメトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル

3－ヒドロキシ－4，4－ジメトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(Tetrahedron Lett.; EN; 46; 3; 2005; 447 - 450.に記載、3．9g、15mmol)のDMF溶液(50mL)に水素化ナトリウム(55%含量、0．79g、18mmol)を加えた。室温で30分間攪拌後、ベンジルブロマイド(2．82g、16．5mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に0．5N 塩酸水溶液加えて、酢酸エチルで抽出後、水(3回)、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝10／1、4／1、2／1)で精製し、標記化合物を無色固体として4．99g得た。(95%)

マススペクトル(APCI):m/z 352 $(M+H)^+$

(90b)3－(ベンジルオキシ)－4－オキソピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル

実施例(90a)で得られた3－(ベンジルオキシ)－4,4－ジメトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(4.99g、14.2mmol)に水／TFA混合溶液(1／1、35mL)を加え、60℃で1時間攪拌した。反応液を濃縮し、粗製の3－(ベンジルオキシ)ピペリジン－4－オンのTFA塩を褐色油状物質として得た。粗製の3－(ベンジルオキシ)ピペリジン－4－オンのTFA塩に2N 水酸化ナトリウム水溶液(20mL)を加え、室温下ジ－tert－ブチル ジカーボナート(4.36g、20mmol)のTHF溶液(10mL)を加えた。1時間攪拌後、反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝10／1、5／1、2／1)で精製し、標記化合物を薄褐色油状物質として3.81g得た。(88%)

マススペクトル(APCI):m/z 306 $(M+H)^+$

(90c)Cis(±)4－(ベンジルアミノ)－3－(ベンジルオキシ)ピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル

実施例(90b)で得られた3－(ベンジルオキシ)－4－オキソピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(3.81g、12.5mmol)の1,2－ジクロロエタン溶液(40mL)にベンジルアミン(1.47g、13.7mmol)、(トリアセトキシ)水素化ホウ素ナトリウム(5.30g、25mmol)を加え、室温で40分間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈し、1N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄して硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝4／1、1／1、1／3、0／1)で精製し、標記化合物を無色固体として4.34g得た。(91%)

^1H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.44 (9.0H, s), 1.61-1.64 (2.0H, m), 2.74 (1.0H, dt, J = 9.60, 3.54 Hz), 2.95 (1.0H, dd, J = 13.92, 2.20 Hz), 2.96-2.90 (1.0H, m) , 3.70-3.64 (3.0H, m), 3.97-3.87 (1.0H, m), 4.22-4.16 (1.0H, m), 4.41 (1.0H, d, J = 11.47 Hz), 4.73 (1.0H, d, J = 11.47 Hz), 7.22-7.37 (10.0H, m).

(90d)Cis(±)4－アミノ－3－(ベンジルオキシ)ピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル

実施例(90c)で得られたCis(±)4－(ベンジルアミノ)－3－(ベンジルオキシ)ピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(4．84g、11．4mmol)のメタノール(30mL)溶液に、窒素雰囲気下10%Pd／C(wet．、1．1g)、ギ酸アンモニウム(2．87g、46mmol)を加え、70℃で40分間撹拌した。反応液をろ過してPd／Cを除き減圧濃縮後、残渣に1N水酸化ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで3回抽出した。 無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮して粗製標記化合物を無色油状物質として3．15g得た(94%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.44 (9.0H, s), 1.68-1.71 (2.0H, m), 2.87-2.97 (3.0H, m), 3.47 (1.0H, brs), 3.86-3.98 (1.0H, m), 4.16-4.26 (1.0H, m), 4.41-4.44 (1.0H, br m), 4.77 (1.0H, d, J = 11.46 Hz), 7.34-7.29 (5.0H, m).

(90e)Cis(±)3－(ベンジルオキシ)－4－[(1H－イミダゾール－2－イルカルボニル)アミノ]ピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル

実施例(90d)で得られたCis(±)4－アミノ－3－(ベンジルオキシ)ピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(0．92g、3．0mmol)をDMA(10mL)に溶解し、1H－イミダゾール－2－イルカルボン酸(0．19g、1．70mmol)、WSC(0．82g、0．43mmol)、DMAP(60mg、0．49mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝2／1、1／1，1／3)で精製し、標記化合物を無色固体とし0．31g得た。(46%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.37 (9.0H, s), 1.57-1.60 (1.0H, m), 1.68-1.80 (1.0H, m), 2.84-2.98 (2.0H, m), 3.61 (1.0H, brs), 3.93-4.10 (2.0H, m), 4.28-4.46 (2.0H, m), 4.70-4.73 (1.0H, m), 7.13-7.37 (6.0H, m), 7.71-7.73 (1.0H, m).

(90f)Cis(±)2－{3－(ベンジルオキシ)－4－[(1H－イミダゾール－2－イルカルボニル)アミノ]ピペリジン－1－イル}－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

実施例(90e)で得られたCis(±)3－(ベンジルオキシ)－4－[(1H－イミダゾール－2－イルカルボニル)アミノ]ピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(0．3g、0．75mmol)に4規定塩酸／酢酸エチル溶液(10mL、40mmol)を加え、室温下20分間撹拌した。減圧濃縮後、DMF(8mL)に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン(0．45g、3．5mmol)、2－ブロモ－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(0．21g、0．9mmol)を加え、70℃にて1時間半攪拌した。反応液に希塩酸を加えて酢酸エチルで抽出、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムマグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝5／1、酢酸エチル)で精製し、標記化合物を薄褐色固体として0．26g得た。(76％)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm: 1.25 (3.0H, t, J = 7.19 Hz), 1.73-1.76 (1.0H, m), 1.95 (1.0H, dq, J = 4.05, 12.20 Hz), 3.39-3.42 (2.0H, m), 3.77 (1.0H, br s), 3.97-4.02 (1.0H, m), 4.21 (2.0H, q, J = 7.19 Hz), 4.24-4.28 (1.0H, m), 4.40-4.44 (1.0H, m), 4.48 (1.0H, d, J = 11.95 Hz), 4.69 (1.0H, d, J = 11.95 Hz), 7.06-7.07 (1.0H, m), 7.18-7.21 (3.0H, m), 7.26-7.30 (3.0H, m), 7.79-7.81 (2.0H, m), 13.08 (1.0H, s).

マススペクトル(FAB): m/z 456 $(M+H)^+$.

(90g)Cis(±)2－{3－(ベンジルオキシ)－4－[(1H－イミダゾール－2－イルカルボニル)アミノ]ピペリジン－1－イル}－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

実施例(90f)で得られたCis(±)2－{3－(ベンジルオキシ)－4－[(1H－イミダゾール－2－イルカルボニル)アミノ]ピペリジン－1－イル}－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(0．25g、0．55mmol)をメタノール(5mL)、ジクロロメタン(1mL)に溶解し、2規定水酸化リチウム水溶液(5mL、10mmol)を加えて70℃にて20分間撹拌した。有機溶媒を減圧濃縮後、1規定塩酸を溶液のpHが4程度になるまで加え、逆相クロマトグラフィー(溶出溶媒:アセトニトリル／水＝1／1、4／1)で精製し、標記化合物を白色固体として0．15g得た。(66％)

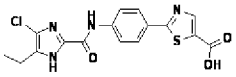
^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm: 1.73-1.75 (1.0H, m), 1.94 (1.0H, dq, J = 4.88, 11.95 Hz), 3.37-3.40 (2.0H, m), 3.76 (1.0H, br s), 3.98 (1.0H, d, J = 1

2.93 Hz), 4.23-4.27 (1.0H, m), 4.39-4.42 (1.0H, m), 4.48 (1.0H, d, J = 12.19 Hz), 4.69 (1.0H, d, J = 12.19 Hz), 7.07 (1.0H, s), 7.18-7.21 (3.0H, m), 7.27-7.28 (3.0H, m), 7.73 (1.0H, s), 7.80 (1.0H, d, J = 8.54 Hz), 13.08 (1.0H, br s).

マススペクトル(FAB) : m/z 428 $(M+H)^+$.

(実施例91)2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}フェニル)－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸

(例示化合物番号91)



[0316] (91a)2－(4－ニトロフェニル)－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

4－ニトロフェニルボロン酸(667mg、4mmol)、2－ブロモ－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(448μL、4mmol)、炭酸水素ナトリウム(1. 01g、12mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(462mg、0. 4mmol)に、水(5mL)、1, 4－ジオキサン(5mL)加え、窒素雰囲気下、100℃にて1時間半攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝10／1、4／1, 2／1)で精製し、標記化合物を無色固体として0. 6g得た。(54%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.42 (3.0H, t, J = 7.19 Hz), 4.42 (2.0H, q, J = 7.19 Hz), 8.17 (2.0H, d, J = 8.12 Hz), 8.34 (2.0H, d, J = 8.12 Hz), 8.49 (1.0H, s).

(91b)2－(4－アミノフェニル)－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

実施例(91a)で得られた2－(4－ニトロフェニル)－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(0. 18g、0. 65mmol)、10%Pd／C(wet. 、0. 1g)、ギ酸アンモニウム(0. 2g、3. 24mmol)メタノール(5mL)を用いて実施例(90d)と同様の操作を行い、粗製の標記化合物を黄色固体として0. 12g得た。(75%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.39 (3.0H, t, J = 7.19 Hz), 4.01 (2.0H, s), 4.37 (2.0H, q, J = 7.19 Hz), 6.71 (2.0H, d, J = 8.54 Hz), 7.80 (2.0H, d, J = 8.54 Hz), 8.32 (1.0H, s).

(91c)2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}フェニル)－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル

4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸(実施例1cに記載、200mg、0．8mmol)に塩化チオニル(4mL)を加え85℃で40分間攪拌した。減圧濃縮後、トルエンで2回共沸し粗製の4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸＝クロリドを得た。ピリジン5mLを加え、ついで実施例(91b)で得られた2－(4－アミノフェニル)－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル(0．18g、0．73mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。酢酸エチルで希釈して析出した固体をろ取、酢酸エチルで洗浄し、標記化合物を白色固体として214mg得た。(73%)

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm:1.17 (3.0H, t, J = 7.49 Hz), 1.32 (3.0H, t, J = 7.11 Hz), 2.58 (2.0H, q, J = 7.49 Hz), 4.34 (2.0H, q, J = 7.11 Hz), 8.00 (2.0H, d, J = 9.17 Hz), 8.03 (2.0H, d, J = 9.17 Hz), 8.46 (1.0H, s), 10.54 (1.0H, br s).

(91d)2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}フェニル)－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

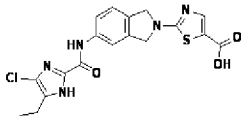
実施例(91c)で得られた2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}フェニル)－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル(89mg、0．22mmol)をメタノール(15mL)、ジクロロメタン(10mL)に溶解し、2規定水酸化リチウム水溶液(3mL、6mmol)を加えて70℃にて30分間撹拌した。有機溶媒を減圧濃縮後、1規定塩酸を溶液のpHが4程度になるまで加え、生じた固体をろ取、蒸留水で洗い、標記化合物を薄褐色固体として67mg得た。(80%)

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm:　1.18 (3.0H, t, J = 7.49 Hz), 2.61 (2.0H, q, J = 7.49 Hz), 8.00 (2.0H, d, J = 9.17 Hz), 8.04 (2.0H, d, J = 9.17 Hz), 8.39 (1.0H, s), 10.75 (1.0H, s).

マススペクトル(FAB)：m/z　377 $(M+H)^+$.

(実施例92)2－(5－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－1，3－ジヒドロ－2H－イソインドール－2－イル)－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

（例示化合物番号92）



[0317] （92a）5－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－1，3－ジヒドロ－2H－イソインドール－2－カルボン酸 tert－ブチル

4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸（410mg、2．36mmol）、塩化チオニル（5mL）、5－アミノ－1，3－ジヒドロ－2H－イソインドール－2－カルボン酸 tert－ブチル（Andronati, S. A.; Krys'ko, A. A.; Chugunov, B. M.; Kabanova, T. A.; Artemenko, A. G.; Russ. J. Org. Chem.，42，8，2006，1174－1182に記載、0．94g、4mmol）、ピリジン（5mL）を用いて実施例（91c）と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として619mg得た。（64％）

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm：1.17 (3.0H, t, J = 7.45 Hz), 1.46 (9.0H, s), 2.60 (2.0H, q, J = 7.45 Hz), 4.56 (4.0H, t, J = 15.18 Hz), 7.25-7.29 (1.0H, m), 7.70 (1.0H, t, J = 8.88 Hz), 7.83 (1.0H, d, J = 17.18 Hz), 10.40 (1.0H, s).

（92b）2－（5－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－1，3－ジヒドロ－2H－イソインドール－2－イル）－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

実施例（92a）で得られた5－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－1，3－ジヒドロ－2H－イソインドール－2－カルボン酸 tert－ブチル（0．28g、0．69mmol）、4規定塩酸／酢酸エチル溶液（15ml、60mmol）、ジイソプロピルエチルアミン（0．45g、3．5mmol）、2－ブロモ－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル（0．18mL、1．2mmol）、DMF（10mL）を用いて実施例（90f）と同様の操作を行い、標記化合物を薄褐色固体として0．28g得た。（90％）

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm：1.18 (3.0H, t, J = 7.57 Hz), 1.29 (3.0H, t, J = 7.03 Hz), 2.61 (2.0H, q, J = 7.57 Hz), 4.24 (2.0H, q, J = 7.03 Hz), 4.80 (4.0H, d, J = 15.59 Hz), 7.38 (1.0H, d, J = 8.25 Hz), 7.77 (1.0H, d, J = 8.25 Hz), 7.95 (1.0H, s), 7.96 (1.0H, s), 10.50 (1.0H, s).

(92c)2－(5－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－1，3－ジヒドロ－2H－イソインドール－2－イル)－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

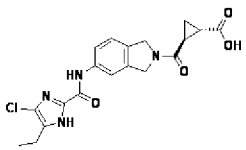
実施例(92b)で得られた2－(5－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－1，3－ジヒドロ－2H－イソインドール－2－イル)－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル(92mg、0．21mmol)、2規定水酸化リチウム(3mL、6mmol)、メタノール(5mL)、ジクロロメタン(5mL)を用いて実施例(90g)と同様の操作を行い、逆相クロマトグラフィー(溶出溶媒:アセトニトリル／水＝0／1、1／1、4／1)で精製し、標記化合物を薄褐色固体として49mg得た。(57%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm:1.18 (3.0H, t, J = 7.57 Hz), 2.60 (2.0H, q, J = 7.57 Hz), 4.78 (4.0H, d, J = 15.13 Hz), 6.87 (1.0H, s), 7.38 (1.0H, d, J = 8.25 Hz), 7.76 (1.0H, d, J = 8.25 Hz), 7.83 (1.0H, s), 7.94 (1.0H, s), 10.49 (1.0H, s)..

マススペクトル(FAB) : m/z 418$(M+H)^+$.

(実施例93)Trans(±)2－[(5－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－1，3－ジヒドロ－2H－イソインドール－2－イル)カルボニル]シクロプロパンカルボン酸

(例示化合物番号93)



[0318] (93a)Trans(±)2－[(5－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－1，3－ジヒドロ－2H－イソインドール－2－イル)カルボニル]シクロプロパンカルボン酸　エチル

5－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－1，3－ジヒドロ－2H－イソインドール－2－カルボン酸　tert－ブチル(実施例(92a)に記載、0．17g、0．42mmol)をジクロロメタン(3mL)メタノール(1mL)に溶解し、4規定塩酸／酢酸エチル溶液(15ml、60mmol)を加え20分間攪拌し、溶媒を

減圧留去した。得られた残渣をジクロロメタン(5mL)、DMA(5mL)に溶解し、trans 2－(エトキシカルボニル)シクロプロパンカルボン酸(Wessjohann, Ludger A.; Fulhorst, Michael; Zakharova, Svetlana, Pol. J. Chem., 80, 4, 2006, 673 - 678.に記載、87mg、0．55mmol)、WSC(191mg、1mmol)、DMAP(10mg)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を濃縮後、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:クロロホルム／メタノール＝95／5、90／10)で精製し、標記化合物を薄褐色固体とし117mg得た。(65%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm:1.17 (3.0H, t, J = 7.34 Hz), 1.21 (3.0H, t, J = 7.18 Hz), 1.31-1.33 (2.0H, m), 1.97-2.02 (1.0H, m), 2.32-2.37 (1.0H, m), 2.60 (2.0H, q, J = 7.34 Hz), 4.11 (2.0H, q, J = 7.18 Hz), 4.63 (2.0H, d, J = 15.13 Hz), 4.98-5.06 (2.0H, m), 7.31 (1.0H, d, J = 8.25 Hz), 7.73 (1.0H, d, J = 8.25 Hz), 7.88 (1.0H, s), 10.45 (1.0H, d, J = 6.88 Hz).

(93b)Trans(±)2－[(5－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－1，3－ジヒドロ－2H－イソインドール－2－イル)カルボニル]シクロプロパンカルボン酸

実施例(93a)で得られたTrans(±)2－[(5－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－1，3－ジヒドロ－2H－イソインドール－2－イル)カルボニル]シクロプロパンカルボン酸 エチル(0．11g、0．26mmol)をメタノール(5mL)、ジクロロメタン(2mL)に溶解し、2規定水酸化リチウム水溶液(2mL、4mmol)を用いて実施例(91d)と同様の操作を行い、標記化合物を薄褐色固体として71mg得た。(69%)

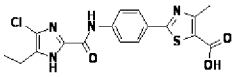
^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm:1.18 (3.0H, t, J = 7.57 Hz), 1.26-1.32 (2.0H, m), 1.90-1.92 (1.0H, m), 2.27-2.34 (1.0H, m), 2.60 (2.0H, q, J = 7.57 Hz), 4.63 (2.0H, d, J = 15.13 Hz), 4.95-5.09 (2.0H, m), 7.31 (1.0H, d, J = 8.25 Hz), 7.73 (1.0H, d, J = 8.25 Hz), 7.87 (1.0H, s), 10.45 (1.0H, d, J = 6.88 Hz).

マススペクトル(FAB): m/z 403$(M+H)^+$.

(実施例94)2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カ

ルボニル]アミノ}フェニル)－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

(例示化合物番号94)



[0319] (94a)4－メチル－2－(4－ニトロフェニル)－1，3－チアゾール－5－カルボン酸エチル

4－ニトロフェニルボロン酸(1g、6mmol)、2－ブロモ－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(1g、4mmol)、炭酸水素ナトリウム(1．34g、16mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(460mg、0．4mmol)水(5mL)、1，4－ジオキサン(10mL)を用いて実施例(91a)と同様の操作を行い、標記化合物を薄黄色固体として0．97g得た。(83%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.41 (3.0H, t, J = 7.06 Hz), 2.81 (3.0H, s), 4.38 (2.0H, q, J = 7.06 Hz), 8.14 (2.0H, d, J = 8.59 Hz), 8.31 (2.0H, d, J = 8.59 Hz).

(94b)2－(4－アミノフェニル)－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸エチル

実施例(94a)で得られた4－メチル－2－(4－ニトロフェニル)－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(0．40g、1．36mmol)、10%Pd／C(wet.、1．2g)、ギ酸アンモニウム(0．52g、8．22mmol)メタノール(10mL)を用いて実施例(90d)と同様の操作を行い、粗製の標記化合物を薄黄色固体として0．27g得た。(75%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.38 (3.0H, t, J = 7.18 Hz), 2.75 (3.0H, s), 4.34 (2.0H, q, J = 7.18 Hz), 6.69 (2.0H, d, J = 8.51 Hz), 7.78 (2.0H, d, J = 8.51 Hz).

(94c)2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}フェニル)－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸(50mg、0．29mmol)、塩化チオニル(3mL)、ピリジン(5mL)、及び実施例(94b)で得られた2－(4－アミノフェニル)－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(113mg、0．43mmol)を用いて実施例(91c)と同様の操作を行い、標記化合物を淡黄色固

体として96mg得た。(80%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm:1.18 (3.0H, t, J = 7.57 Hz), 1.31 (3.0H, t, J = 7.03 Hz), 2.61 (2.0H, q, J = 7.57 Hz), 2.69 (3.0H, s), 4.30 (2.0H, q, J = 7.03 Hz), 7.97 (2.0H, d, J = 9.17 Hz), 8.02 (2.0H, d, J = 9.17 Hz), 10.74 (1.0H, s).

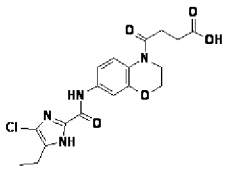
(94d)2-(4-{[(4-クロロ-5-エチル-1H-イミダゾール-2-イル)カルボニル]アミノ}フェニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸

実施例(94c)で得られた2-(4-{[(4-クロロ-5-エチル-1H-イミダゾール-2-イル)カルボニル]アミノ}フェニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸 エチル(96mg、0.23mmol)、2規定水酸化リチウム(2mL、4mmol)メタノール(5mL)、ジクロロメタン(3mL)を用いて実施例(90g)と同様の操作を行い、逆相クロマトグラフィー(溶出溶媒:THF/水=0/1、1/1、4/1)で精製し、標記化合物を薄褐色固体として69mg得た。(77%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm:1.18 (3.0H, t, J = 7.57 Hz), 2.61 (2.0H, q, J = 7.57 Hz), 2.62 (3.0H, s), 7.87 (2.0H, d, J = 8.71 Hz), 7.97 (2.0H, d, J = 9.17 Hz), 10.66 (1.0H, s).

マススペクトル(FAB): m/z 391 $(M+H)^+$.

(例示化合物番号95)



[0320] (実施例95)4-(7-{[(4-クロロ-5-エチル-1H-イミダゾール-2-イル)カルボニル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-4H-1,4-ベンズオキサジン-4-イル)-4-オキソブタン酸

(95a)7-ニトロ-2,3-ジヒドロ-4H-1,4-ベンズオキサジン-4-カルボン酸 tert-ブチル

7-ニトロ-2,3-ジヒドロ-4H-1,4-ベンズオキサジン(Higuchi, Robert I.; Arienti, Kristen L.; Lopez, Francisco J.; Mani, Neelakhanda S.; Mais, Dale E.; Caferro, Thomas R.; Long, Yun Oliver; Jones, Todd K.; Edwards, James P.; Zhi, Lin; Schrad

er, William T.; et al., J. Med. Chem., 50, 10, 2007, 2486 - 2496に記載、0．47g、2．61mmol)のTHF(15mL)溶液にジ－tert－ブチル ジカーボナート(0．76g、3．48mmol)、DMAP(10mg)を加え、70℃で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝10／1、4／1)で精製し、標記化合物を薄黄色固体として0．81g得た。(100％)

マススペクトル(APCI)：m/z 281$(M+H)^+$.

(95b)7－アミノ－2，3－ジヒドロ－4H－1，4－ベンズオキサジン－4－カルボン酸 tert－ブチル

実施例(95a)で得られた7－ニトロ－2，3－ジヒドロ－4H－1，4－ベンズオキサジン－2－カルボン酸 tert－ブチル(0．81g、2．89mmol)のメタノール(10mL)溶液に窒素雰囲気下、10％Pd／C(0．24g)を加え、水素置換し、室温で30分間攪拌した。10％Pd／Cをろ過し、母液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝3／1、2／1，2／3)で精製し、標記化合物を薄褐色アモルファス状固体として0．66g得た。(100％)

マススペクトル(APCI)：m/z 251$(M+H)^+$.

(95c)7－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－2，3－ジヒドロ－4H－1，4－ベンズオキサジン－4－カルボン酸 tert－ブチル

4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸(100mg、0．59mmol)、塩化チオニル(5mL)、ピリジン(10mL)、及び実施例(95b)で得られた7－アミノ－2，3－ジヒドロ－4H－1，4－ベンズオキサジン－4－カルボン酸 tert－ブチル(0．3g、1．20mmol)を用いて実施例(91c)と同様の操作を行い、標記化合物を淡黄色固体として0．13gを得た。(56％)

マススペクトル(APCI)：m/z 407$(M+H)^+$.

(95d)4－(7－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－2，3－ジヒドロ－4H－1，4－ベンズオキサジン－4－イル)－4－オキソブタン酸 エチル

実施例(95c)で得られた7－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－2, 3－ジヒドロ－4H－1, 4－ベンズオキサジン－4－カルボン酸 tert－ブチル(0. 11g、0. 27mmol)、4規定塩酸／酢酸エチル溶液(8ml、32mmol)コハク酸モノエチル(150mg、1mmol)、WSC塩酸塩(288mg、1. 5mmol)、N, N－ジイソプロピルエチルアミン(0. 52g、4mmol)、DMAP(10mg)を用いて実施例(93a)と同様の操作を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝3／1、2／1、2／3、0／1)で精製し、標記化合物を薄黄色固体として45mgを得た。(38%)

マススペクトル(APCI): m/z 435$(M+H)^+$.

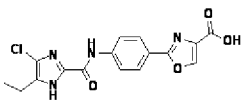
(95e)4－(7－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－2, 3－ジヒドロ－4H－1, 4－ベンズオキサジン－4－イル)－4－オキソブタン酸

実施例(95d)で得られた4－(7－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－2, 3－ジヒドロ－4H－1, 4－ベンズオキサジン－4－イル)－4－オキソブタン酸 エチル(45mg、0. 10mmol)、2規定水酸化リチウム(3mL、6mmol)メタノール(5mL)を用いて実施例(91d)と同様の操作を行い、標記化合物を無色固体として10. 4mg得た。(25%)

^1H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm:1.17 (3.0H, t, J = 7.57 Hz), 2.59 (2.0H, q, J = 7.57 Hz), 2.77 (2.0H, t, J = 6.42 Hz), 3.16-3.17 (2.0H, m), 3.86 (2.0H, t, J = 4.12 Hz), 4.23 (2.0H, t, J = 4.12 Hz), 7.36 (1.0H, d, J = 7.79 Hz), 7.51 (1.0H, s), 10.40 (1H, s) , 12.13 (1H, br s).

マススペクトル(FAB): m/z 406 $(M+H)^+$.

(例示化合物番号96)



[0321] (実施例96) 2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}フェニル)－1, 3－オキサゾール－4－カルボン酸

(96a) 2－(4－ニトロフェニル)－1, 3－オキサゾール－4－カルボン酸 メチル

2－(4－ニトロフェニル)－4、5－ジヒドロ－1，3－オキサゾール－4－カルボン酸メチル (Kline, Toni; Andersen, Niels H.; Harwood, Eric A.; Bowman, Jason; Malanda, Andre; Endsley, Stephanie; Erwin, Alice L.; Doyle, Michael; Fong, Susan; Harris, Alex L.; Mendelsohn, Brian; et al., 45, 14, 2002, 3112 - 3129.に記載、1．95g、7．8mmol)のベンゼン(30mL)溶液にα、α－ビスイソブチロニトリル(66mg、0．4mmol)を加えて80℃に昇温し、N－ブロモコハク酸イミド(1．53g、8．58mmol)を加えた。同温で1時間半攪拌後、酢酸エチル及びジクロロメタンを加え、水、ついで飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:クロロホルム／メタノール＝100／0、20／1、10／1)で精製し、標記化合物を無色固体として1．29g得た。(67％)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm:3.87 (3.0H, s), 8.28 (2.0H, d, J = 9.17 Hz), 8.40 (2.0H, d, J = 9.17 Hz).

(96b)2－(4－アミノフェニル)－1，3－オキサゾール－4－カルボン酸 メチル

(96a)で得られた 2－(4－ニトロフェニル)－1，3－オキサゾール－4－カルボン酸メチル(1．29g、5．20mmol)、10％Pd／C(0．55g)メタノール(20mL)を用いて実施例(95b)と同様の操作を行い、標記化合物を無色固体として0．99g得た。(83％)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, CDCl$_3$) δ ppm:3.82 (3.0H, s), 5.87 (2.0H, br s), 6.65 (2.0H, d, J = 8.71 Hz), 7.67 (2.0H, d, J = 8.71 Hz), 8.76 (1.0H, s).

(96c)2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}フェニル)－1，3－オキサゾール－4－カルボン酸 メチル 4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸(0．13g、0．75mmol)、塩化チオニル(5mL)、及び実施例(96b)で得られた2－(4－アミノフェニル)－1，3－オキサゾール－4－カルボン酸 メチル(0．15g、0．69mmol)、ピリジン(5mL)を用いて実施例(91c)と同様の操作を行い、標記化合物を薄紫色固体として0．12g得た。(47％)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm:1.19 (3.0H, t, J = 7.49 Hz), 2.61 (2.0H, q, J = 7.49 Hz), 3.85 (3.0H, s), 7.98 (2.0H, d, J = 8.71 Hz), 8.06 (2.0H, d, J

= 8.71 Hz), 8.94 (1.0H, s), 10.74 (1.0H, s).

(96d)2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}フェニル)－1，3－オキサゾール－4－カルボン酸

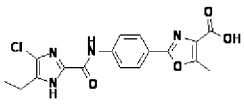
実施例(96c)で得られた2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}フェニル)－1，3－オキサゾール－4－カルボン酸 メチル(0．12g、0．32mmol)2規定水酸化リチウム(2mL、4mmol)、メタノール(3mL)、テトラヒドロフラン(5mL)を用いて実施例(91d)と同様の操作を行い、標記化合物を薄褐色固体として56mg得た。(48%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm:1.19 (3.0H, t, J = 7.57 Hz), 2.61 (2.0H, q, J = 7.57 Hz), 7.97 (2.0H, d, J = 8.71 Hz), 8.06 (2.0H, d, J = 8.71 Hz), 8.79 (1.0H, s), 10.72 (1.0H, s).

マススペクトル(FAB): m/z 361$(M+H)^+$.

(実施例97) 2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}フェニル)－5－メチル－1，3－オキサゾール－4－カルボン酸

(例示化合物番号97)



[0322] (97a)N－(4－ニトロベンゾイル)スレオニン メチルエステル

スレオニン メチルエステル塩酸塩(3．39g、20mmol)、4－ニトロ安息香酸(3．34g、20mmol)、WSC塩酸塩(3．83g、20mmol)、HOBt(2．87g、20mmol)、N，N－ジイソプロピルエチルアミン(2．58g、20mmol)にジクロロメタン(80mL)を加え室温で3日間攪拌した。反応液を水、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル／ヘキサン＝1／2、1／1、1／2)で精製し、標記化合物を無色固体として5．31g得た。(94%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, CDCl$_3$) δ ppm: 1.32 (3.0H, d, J = 6.78 Hz), 3.83 (3.0H, s), 4.51 (1.0H, dq, J = 3.67, 6.78 Hz), 4.82-4.84 (1.0H, m), 7.02 (1.0H, d, J = 8.25 Hz), 8.03 (2.0H, d, J = 8.14 Hz), 8.32 (2.0H, d, J = 8.14 Hz).

(97b)5－メチル－2－(4－ニトロフェニル)－4、5－ジヒドロ－1，3－オキサゾール－4－カルボン酸　メチル

実施例(97a)で得られたN－(4－ニトロベンゾイル)スレオニン　メチルエステル(0．57g、2mmol)のTHF(20mL)溶液にBurgess試薬(0．60g、2．5mmol)を加え、60℃で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル／ヘキサン＝1／4、1／2、1／1、1／2)で精製し、標記化合物を無色固体として1．06g得た。(100％)

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$)　δ ppm:1.42 (3.0H, d, J = 6.42 Hz), 3.81 (3.0H, s), 5.05 (1.0H, d, J = 10.09 Hz), 5.13-5.18 (1.0H, m), 8.17 (2.0H, d, J = 8.25 Hz), 8.28 (2.0H, d, J = 8.25 Hz).

(97c)5－メチル－2－(4－ニトロフェニル)－1，3－オキサゾール－4－カルボン酸　メチル

実施例(97b)で得られた5－メチル－2－(4－ニトロフェニル)－4、5－ジヒドロ－1，3－オキサゾール－4－カルボン酸　メチル　(1．1g、4．16mmol)α、α－ビスイソブチロニトリル(33mg、0．2mmol)、N－ブロモコハク酸イミド(0．78g、4．37mmol)、ベンゼン(20mL)を用いて実施例(96a)と同様の操作を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル／ヘキサン＝1／4、1／2、1／1、2／1)で精製し、標記化合物を薄黄色固体として0．75g得た。(69％)

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$)　δ ppm:2.76 (3.0H, s), 3.98 (3.0H, s), 8.25 (2.0H, d, J = 8.71 Hz), 8.33 (2.0H, d, J = 8.71 Hz).

(97d)2－(4－アミノフェニル)－5－メチル－1，3－オキサゾール－4－カルボン酸　メチル

実施例(97c)で得られた5－メチル－2－(4－ニトロフェニル)－1，3－オキサゾール－4－カルボン酸　メチル(0．75g、2．86mmol)、10％Pd／C(0．3g)メタノール(10mL)を用いて実施例(95b)と同様の操作を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル／ヘキサン＝1／2、1／1、1／2、1／4)で精製し、標記化合物を無色固体として0．44g得た。(66％)

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$)　δ ppm:7.62 (2.0H, d, J = 8.71 Hz), 6.63 (2

.0H, d, J = 8.71 Hz), 3.80 (3.0H, s), 2.61 (3.0H, s).

(97e)2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}フェニル)－5－メチル－1, 3－オキサゾール－4－カルボン酸 メチル

4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸(0. 17g、1mmol)、塩化チオニル(5mL)、及び実施例(97d)で得られた2－(4－アミノフェニル)－5－メチル－1, 3－オキサゾール－4－カルボン酸 メチル(0. 15g、0. 65mmol)、ピリジン(5mL)を用いて実施例(91c)と同様の操作を行い、標記化合物を薄ピンク色固体として0. 14g得た。(56%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm:1.19 (3.0H, t, J = 7.57 Hz), 2.61 (2.0H, q, J = 7.57 Hz), 2.66 (3.0H, s), 3.84 (3.0H, s), 7.93 (2.0H, d, J = 8.71 Hz), 8.04 (2.0H, d, J = 8.71 Hz), 10.70 (1.0H, s).

(97f)2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}フェニル)－5－メチル－1, 3－オキサゾール－4－カルボン酸

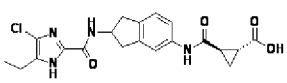
実施例(97e)で得られた2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}フェニル)－5－メチル－1, 3－オキサゾール－4－カルボン酸 メチル(0. 14g、0. 36mmol)、2規定水酸化リチウム(2mL、4mmol)、メタノール(3mL)、テトラヒドロフラン(5mL)を用いて実施例(91d)と同様の操作を行い、標記化合物を薄ピンク色固体として107mg得た。(79%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm:1.19 (3.0H, t, J = 7.57 Hz), 2.62 (2.0H, q, J = 7.57 Hz), 2.65 (3.0H, s), 7.92 (2.0H, d, J = 8.71 Hz), 8.03 (2.0H, d, J = 8.71 Hz), 10.69 (1.0H, s).

マススペクトル(FAB) : m/z 375 $(M+H)^+$.

(実施例98)Trans(±)2－[(2－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－2, 3－ジヒドロ－1H－インデン－5－イル)カルバモイル]シクロプロパンカルボン酸

(例示化合物番号98)



[0323] (98a)Trans(±)2－[(2－アミノ－2, 3－ジヒドロ－1H－インデン－5－イル)カル

バモイル]シクロプロパンカルボン酸　エチル

5－アミノ－1，3－ジヒドロ－2H－イソインドール－2－カルボン酸　tert－ブチル(Andronati, S. A.; Krys'ko, A. A.; Chugunov, B. M.; Kabanova, T. A.; Artemenko, A. G.; Russ. J. Org. Chem.; 42; 8; 2006; 1174 - 1182に記載、0．19g、0．77mmol)、trans 2－(エトキシカルボニル)シクロプロパンカルボン酸(Wessjohann, Ludger A.; Fulhorst, Michael; Zakharova, Svetlana; Pol. J. Chem.; 80; 4; 2006; 673 - 678.に記載182mg、1．15mmol)、WSC塩酸塩(0．29g、1．5mmol)、DMAP(10mg)ジクロロメタン(20mL)を用いて実施例(93a)と同様の操作を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝4／1、2／1、1／1、1／2)で精製し、標記化合物を無色固体として0．24g得た。(81％)

マススペクトル(APCI)：m/z　389 $(M+H)^+$

(98b)Trans(±)2－[(2－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－2，3－ジヒドロ－1H－インデン－5－イル)カルバモイル]シクロプロパンカルボン酸　エチル

4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸(0．23g、1．32mmol)、塩化チオニル(4mL)、及び実施例(98a)で得られたTrans(±)2－[(2－アミノ－2，3－ジヒドロ－1H－インデン－5－イル)カルバモイル]シクロプロパンカルボン酸　エチル(95mg、0．24mmol)、ピリジン(5mL)を用いて実施例(91c)と同様の操作を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝1／2、3／2、1／0)で精製し、標記化合物を薄黄色固体として0．10g得た。(92％)

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6)　δ ppm:1.23-1.31 (8.5H, m), 1.41-1.43 (0.5H, m), 2.11-2.15 (1.0H, m), 2.25-2.27 (1.0H, m), 2.68 (2.0H, q, J = 7.64 Hz), 2.88 (2.0H, dd, J = 15.98, 4.02 Hz), 3.29 (2.0H, dd, J = 16.71, 6.95 Hz), 4.18 (2.0H, q, J = 7.32 Hz), 4.83-4.85 (1.0H, br m), 7.14-7.61 (3.0H, m), 11.16 (1.0H, br s).

(98c)Trans(±)2－[(2－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－2，3－ジヒドロ－1H－インデン－5－イル)カルバモイル]シクロプロパンカルボン酸

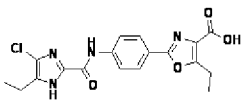
実施例(98b)で得られたTrans(±)2－[(2－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－2, 3－ジヒドロ－1H－インデン－5－イル)カルバモイル]シクロプロパンカルボン酸 エチル(100mg、0. 23mmol)、2規定水酸化リチウム(3mL、6mmol)、メタノール(3mL)を用いて実施例(91d)と同様の操作を行い、標記化合物を無色固体として71mg得た。(76%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm:1.08-1.09 (3.0H, m), 1.14 (3.0H, t, J = 7.57 Hz), 1.73 (1.0H, t, J = 8.67 Hz), 2.13 (1.0H, d, J = 3.42 Hz), 2.55 (2.0H, q, J = 7.57 Hz), 2.91-2.97 (2.0H, m), 4.60-4.68 (1.0H, m), 7.09 (1.0H, d, J = 8.30 Hz), 7.32 (1.0H, d, J = 8.30 Hz), 7.50 (1.0H, s), 8.64 (1.0H, d, J = 7.81 Hz), 10.23 (1.0H, s).

マススペクトル(FAB) : m/z 417 $(M+H)^+$.

(実施例99)2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}フェニル)－5－エチル－1, 3－オキサゾール－4－カルボン酸

(例示化合物番号99)



[0324] (99a)5－エチル－2－(4－ニトロフェニル)－1, 3－オキサゾール－4－カルボン酸 エチル

5－エチル－1, 3－オキサゾール－4－カルボン酸 エチル(Armarego, Wilfred L. F.; Taguchi, Hiroyasu; Cotton, Richard G. H.; Battiston, Sandra; Leong, Lillian; Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.; 22; 1987; 283-292.に記載、1. 69g、10mmol)、1－ヨード－4－ニトロベンゼン(2. 74g、11mmol)、酢酸パラジウム(179. 6mg、0. 8mmol)、トリス(2－メチルフェニル)ホスフィン(0. 49g、1. 6mmol)、炭酸セシウム(3. 25g、10mmol)にジオキサン(30mL)を加え、100℃で13時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝5／1、3／1、2／1)で精製し、標記化合物を無色固体として1. 08g得た。(37%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.38 (3.0H, t, J = 7.64 Hz), 1.43 (3.0H, t, J = 7.07 Hz), 3.17 (2.0H, q, J = 7.64 Hz), 4.45 (2.0H, q, J = 7.07 Hz), 8.26 (2.0H, d, J = 9.02 Hz), 8.33 (2.0H, d, J = 9.02 Hz).

(99b)2－(4－アミノフェニル)－5－エチル－1, 3－オキサゾール－4－カルボン酸 エチル

実施例(99a)で得られた5－エチル－2－(4－ニトロフェニル)－1, 3－オキサゾール－4－カルボン酸 エチル(0. 57g、2mmol)、10%Pd／C(0. 2g)、メタノール(10mL)を用いて実施例(95b)と同様の操作を行い、標記化合物を黄色固体として0. 45g得た。(88%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.32 (3.0H, t, J = 7.57 Hz), 1.41 (3.0H, t, J = 7.08 Hz), 3.10 (2.0H, q, J = 7.57 Hz), 4.41 (2.0H, q, J = 7.08 Hz), 6.70 (2.0H, d, J = 8.44 Hz), 7.87 (2.0H, d, J = 8.44 Hz).

(99c)2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}フェニル)－5－エチル－1, 3－オキサゾール－4－カルボン酸 エチル

4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸(0. 21g、1。2mmol)、塩化チオニル(5mL)、及び実施例(99b)で得られた2－(4－アミノフェニル)－5－エチル－1, 3－オキサゾール－4－カルボン酸 エチル(0. 2g、0. 77mmol)、ピリジン(5mL)を用いて実施例(91c)と同様の操作を行い、標記化合物を薄ピンク色固体として0. 23g得た。(72%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm:1.18 (3.0H, t, J = 7.56 Hz), 1.28 (3.0H, t, J = 7.56 Hz), 1.32 (3.0H, t, J = 7.07 Hz), 2.61 (2.0H, q, J = 7.56 Hz), 3.08 (2.0H, q, J = 7.56 Hz), 4.31 (2.0H, q, J = 7.07 Hz), 7.94 (2.0H, d, J = 8.78 Hz), 8.04 (2.0H, d, J = 8.78 Hz), 10.68 (1.0H, s), 13.53 (1.0H, br s).

(99d)2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}フェニル)－5－エチル－1, 3－オキサゾール－4－カルボン酸

実施例(99c)で得られた2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}フェニル)－5－エチル－1, 3－オキサゾール－4－

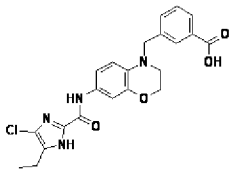
カルボン酸　エチル(0．12g、2．88mmol)、2規定水酸化リチウム(2mL、4mmol)、メタノール(2mL)、テトラヒドロフラン(5mL)を用いて実施例(91d)と同様の操作を行い、標記化合物を薄ピンク色固体として97mg得た。(87%)

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm:1.19 (3.0H, t, J = 7.56 Hz), 1.27 (3.0H, t, J = 7.56 Hz), 2.61 (2.0H, q, J = 7.56 Hz), 3.07 (2.0H, q, J = 7.56 Hz), 7.93 (2.0H, d, J = 8.78 Hz), 8.04 (2.0H, d, J = 8.78 Hz), 10.68 (1.0H, s), 13.54 (1.0H, br s).

マススペクトル(ESI)：m/z　389 $(M+H)^+$.

(実施例100)　3－[(7－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－2，3－ジヒドロ－4H－1，4－ベンズオキサジン－4－イル)メチル]安息香酸

(例示化合物番号100)



[0325]　(100a)3－[(7－ニトロ－2，3－ジヒドロ－4H－1，4－ベンズオキサジン－4－イル)メチル]安息香酸メチル

7－ニトロ－2，3－ジヒドロ－4H－1，4－ベンズオキサジン(Higuchi, Robert I.; Arienti, Kristen L.; Lopez, Francisco J.; Mani, Neelakhanda S.; Mais, Dale E.; Caferro, Thomas R.; Long, Yun Oliver; Jones, Todd K.; Edwards, James P.; Zhi, Lin; Schrader, William T.; et al.; J. Med. Chem.; 50; 10; 2007; 2486 - 2496に記載、0．6g、3．3mmol)、水素化ナトリウム(55%含量、145mg、3．3mmol)3－ブロモメチル－安息香酸メチル(0．76g、3．3mmol)、DMF(50mL)を用いて実施例(90a)と同様な操作を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝1／1)で精製し、標記化合物を濃黄色固体として1．11g得た。(100%)

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm: 3.62 (2.0H, t, J = 4.36 Hz), 3.84 (3.0H, s), 4.29 (2.0H, t, J = 4.36 Hz), 4.81 (2.0H, s), 6.78 (1.0H, d, J = 9.17 Hz), 7.51-7.56 (3.0H, m), 7.70 (1.0H, dd, J = 8.94, 2.52 Hz), 7.86-7.89 (2.0H, m).

（100b）3－[（7－アミノ－2，3－ジヒドロ－4H－1，4－ベンズオキサジン－4－イル）メチル]安息香酸メチル

実施例（100a）で得られた3－[（7－ニトロ－2，3－ジヒドロ－4H－1，4－ベンズオキサジン－4－イル）メチル]安息香酸メチル（0．35g、1．07mmol）にDMF（5mL），水（5mL）、亜鉛（0．7g、10．7mmol）、三塩化鉄6水和物（0．12g、0．4mmol）を加え100℃で50分間攪拌した。不溶物をろ過し、母液に酢酸エチルを加えて水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して粗製の標記化合物を褐色油状物質として0．28g得た。（88％）

マススペクトル（APCI）：m/z 299$(M+H)^+$

（100c）3－[（7－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－2，3－ジヒドロ－4H－1，4－ベンズオキサジン－4－イル）メチル]安息香酸メチル

4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸（0．21g、1．2mmol）、塩化チオニル（4mL）、及び実施例（100b）で得られた3－[（7－アミノ－2，3－ジヒドロ－4H－1，4－ベンズオキサジン－4－イル）メチル]安息香酸メチル（0．28g、0．97mmol）、ピリジン（5mL）を用いて実施例（91c）と同様の操作を行って得られた固体をジクロロメタン／ヘキサン＝1／1で洗浄し、標記化合物を無色固体として0．29g得た。（66％）

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm：1.16 (3.0H, t, J = 7.49 Hz), 2.57 (2.0H, q, J = 7.49 Hz), 3.35 (2.0H, t, J = 4.36 Hz), 3.84 (3.0H, s), 4.23 (2.0H, t, J = 4.36 Hz), 4.52 (2.0H, s), 6.61 (1.0H, d, J = 8.91 Hz), 7.16 (1.0H, dd, J = 8.91, 2.29 Hz), 7.31 (1.0H, d, J = 2.29 Hz), 7.50 (1.0H, t, J = 7.79 Hz), 7.59 (1.0H, d, J = 7.79 Hz), 7.86 (1.0H, d, J = 7.79 Hz), 7.92 (1.0H, s), 10.07 (1.0H, s).

（100d）3－[（7－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－2，3－ジヒドロ－4H－1，4－ベンズオキサジン－4－イル）メチル]安息香酸

実施例（100c）で得られた3－[（7－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－2，3－ジヒドロ－4H－1，4－ベンズオキサジン

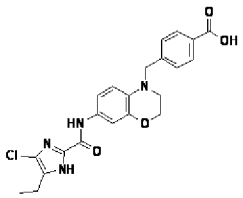
－4－イル)メチル]安息香酸メチル(0．16g、0．35mmol)、2規定水酸化リチウム(3mL、6mmol)、メタノール(3mL)、テトラヒドロフラン(8mL)を用いて実施例(91d)と同様の操作を行い、標記化合物を薄ピンク色固体として0．11g得た。(71％)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm:1.16 (3.0H, t, J = 7.57 Hz), 2.57 (2.0H, q, J = 7.57 Hz), 3.33 (2.0H, t, J = 4.36 Hz), 4.21 (2.0H, t, J = 4.36 Hz), 4.45 (2.0H, s), 6.63 (1.0H, d, J = 8.71 Hz), 7.16 (1.0H, dd, J = 8.71, 2.75 Hz), 7.27-7.29 (2.0H, m), 7.30 (1.0H, d, J = 2.75 Hz), 7.76-7.77 (1.0H, m), 7.84 (1.0H, s), 10.07 (1.0H, s).

マススペクトル(ESI)：m/z 441 $(M+H)^+$.

(実施例101) 4－[(7－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－2，3－ジヒドロ－4H－1，4－ベンズオキサジン－4－イル)メチル]安息香酸

(例示化合物番号101)



[0326] (101a)4－[(7－ニトロ－2，3－ジヒドロ－4H－1，4－ベンズオキサジン－4－イル)メチル]安息香酸メチル

7－ニトロ－2，3－ジヒドロ －4H－1，4－ベンズオキサジン(Higuchi, Robert I.; Arienti, Kristen L.; Lopez, Francisco J.; Mani, Neelakhanda S.; Mais, Dale E.; Caferro, Thomas R.; Long, Yun Oliver; Jones, Todd K.; Edwards, James P.; Zhi, Lin; Schrader, William T.; et al.; J. Med. Chem.; 50; 10; 2007; 2486 - 2496に記載、0．6g、3．3mmol)、水素化ナトリウム(55％含量、145mg、3．3mmol)4－ブロモメチル－安息香酸メチル(0．76g、3．3mmol)、DMF(20mL)を用いて実施例(90a)と同様な操作を行って得られた固体を酢酸エチル／ヘキサン＝1／1で洗浄し、標記化合物を黄色固体として0．98g得た。(90％)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm:3.64 (2.0H, t, J = 4.39 Hz), 3.84 (3.0H, s), 4.30 (2.0H, t, J = 4.39 Hz), 4.81 (2.0H, s), 6.71 (1.0H, d, J = 9.09 Hz), 7.

42 (2.0H, d, J = 8.18 Hz), 7.54 (1.0H, d, J = 2.62 Hz), 7.69 (1.0H, dd, J = 9.09, 2.62 Hz), 7.94 (2.0H, d, J = 8.18 Hz).

(101b)4－[(7－アミノ－2, 3－ジヒドロ－4H－1, 4－ベンズオキサジン－4－イル)メチル]安息香酸メチル

実施例(101a)で得られた4－[(7－ニトロ－2, 3－ジヒドロ－4H－1, 4－ベンズオキサジン－4－イル)メチル]安息香酸メチル(0．35g、1．07mmol)、亜鉛(0．7g、10．7mmol)、三塩化鉄6水和物(0．12g、0．4mmol)DMF(5mL)，水(5mL)を用いて実施例(100b)と同様の操作を行い、粗製の標記化合物を褐色油状物質として0．28g得た。(88%)

マススペクトル(APCI)：m/z 299$(M+H)^+$

(101c)4－[(7－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－2, 3－ジヒドロ－4H－1, 4－ベンズオキサジン－4－イル)メチル]安息香酸メチル

4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸(0．21g、1．2mmol)、塩化チオニル(2mL)、及び実施例(101b)で得られた4－[(7－アミノ－2, 3－ジヒドロ－4H－1, 4－ベンズオキサジン－4－イル)メチル]安息香酸メチル(0．28g、0．97mmol)、ピリジン(5mL)を用いて実施例(91c)と同様の操作を行って得られた固体をジクロロメタン／ヘキサン＝1／1で洗浄し、標記化合物を薄黄色固体として0．31g得た。(70%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm：1.16 (3.0H, t, J = 7.57 Hz), 2.57 (2.0H, q, J = 7.57 Hz), 3.38 (2.0H, t, J = 4.13 Hz), 3.84 (3.0H, s), 4.24 (2.0H, t, J = 4.13 Hz), 4.53 (2.0H, s), 6.54 (1.0H, d, J = 9.17 Hz), 7.15 (1.0H, dd, J = 9.17, 2.29 Hz), 7.30 (1.0H, d, J = 2.29 Hz), 7.45 (2.0H, d, J = 8.01 Hz), 7.94 (2.0H, d, J = 8.01 Hz), 10.06 (1.0H, s).

(101d)4－[(7－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－2, 3－ジヒドロ－4H－1, 4－ベンズオキサジン－4－イル)メチル]安息香酸

実施例(101c)で得られた4－[(7－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾー

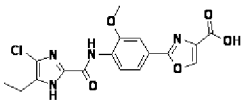
ル－2－イル）カルボニル]アミノ}－2，3－ジヒドロ－4H－1，4－ベンズオキサジン－4－イル）メチル]安息香酸メチル（0．13g、0．29mmol）、2規定水酸化リチウム（3mL、6mmol）、メタノール（3mL）、テトラヒドロフラン（8mL）を用いて実施例（91d）と同様の操作を行い、標記化合物を薄褐色色固体として0．13g得た。（100％）

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm: 1.15 (3.0H, t, J = 7.57 Hz), 2.56 (2.0H, q, J = 7.57 Hz), 3.38 (2.0H, t, J = 4.13 Hz), 4.20 (2.0H, t, J = 4.13 Hz), 4.41 (2.0H, s), 6.62 (1.0H, d, J = 9.17 Hz), 7.14-7.17 (3.0H, m), 7.28 (1.0H, d, J = 2.29 Hz), 7.77 (2.0H, d, J = 7.79 Hz).

マススペクトル（ESI）：m/z 441 $(M+H)^+$.

（実施例102）2－（4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－メトキシフェニル）－1，3－オキサゾール－4－カルボン酸

（例示化合物番号102）



[0327] （102a）N－（3－メトキシ－4－ニトロベンゾイル）セリン メチルエステル

セリンメチルエステル塩酸塩（2．64g、17mmol）、3－メトキシ－4－ニトロ安息香酸（3g、15．2mmol）、WSC塩酸塩（3．83g、20mmol）、DMAP（0．18g、1．5mmol）、N，N－ジイソプロピルエチルアミン（2．58g、20mmol）にジクロロメタン（80mL）を加え室温で1日間攪拌した。反応液を水、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／ヘキサン＝1／2、1／1、2／1、1／0）で精製し、標記化合物を無色固体として3．11g得た。（69％）

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, CDCl$_3$) δ ppm: 3.85 (3.0H, s), 4.02 (3.0H, s), 4.04-4.08 (1.0H, m), 4.13-4.17 (1.0H, m), 4.86-4.89 (1.0H, m), 7.15 (1.0H, d, J = 6.88 Hz), 7.26 (1.0H, s), 7.39 (1.0H, dd, J = 8.25, 1.83 Hz), 7.64 (1.0H, d, J = 1.83 Hz), 7.87 (1.0H, d, J = 8.25 Hz).

（102b）2－（3－メトキシ－4－ニトロフェニル）－4、5－ジヒドロ－1，3－オキサゾール－4－カルボン酸 メチル

実施例(102a)で得られたN－(3－メトキシ－4－ニトロベンゾイル)セリン メチルエステル(2．46g、8．26mmol)、Burgess試薬(2．56g、10．7mmol)、THF(50mL)を用いて実施例(97b)と同様な操作を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル／ヘキサン＝1／4、1／2、1／1、1／2)で精製し、標記化合物を薄黄色固体として1．72g得た。(74%)

マススペクトル(APCI)：m/z 281$(M+H)^+$.

(102c)2－(3－メトキシ－4－ニトロフェニル)－1，3－オキサゾール－4－カルボン酸 メチル

実施例(102b)で得られた2－(3－メトキシ－4－ニトロフェニル)－4、5－ジヒドロ－1，3－オキサゾール－4－カルボン酸 メチル(1．72g、6．14mmol)α、α－ビスイソブチロニトリル(50mg、0．3mmol)、N－ブロモコハク酸イミド(1．20g、6．75mmol)ベンゼン(30mL)を用いて実施例(96a)と同様の操作を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:クロロホルム／メタノール＝99／1、98／2、95／5)で精製し、標記化合物を薄黄色固体として1．46g得た。(85%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:3.98 (3.0H, s), 4.07 (3.0H, s), 7.75 (1.0H, dd, J = 8.25, 1.38 Hz), 7.87 (1.0H, d, J = 1.38 Hz), 7.94 (1.0H, d, J = 8.25 Hz), 8.36 (1.0H, s).

(102d)2－(4－アミノ－3－メトキシフェニル)－1，3－オキサゾール－4－カルボン酸 メチル

実施例(102c)で得られた2－(3－メトキシ－4－ニトロフェニル)－1，3－オキサゾール－4－カルボン酸 メチル(1．46g、5．25mmol)、10%Pd／C(0．3g)、エタノール(20mL)を用いて実施例(95b)と同様の操作を行って得られた固体をジクロロメタン／ヘキサンで洗浄し、標記化合物を無色固体として0．88g得た。(67%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:3.94 (3.0H, s), 3.95 (3.0H, s), 6.75 (1.0H, d, J = 8.51 Hz), 7.54-7.56 (2.0H, m), 8.21 (1.0H, s).

(102e)2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシフェニル)－1，3－オキサゾール－4－カルボン酸 メチル

4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸(0．13g、0．75mmol)、塩化チオニル(2mL)、及び実施例(102d)で得られた2－(4－アミノ－3－メトキシフェニル)－1，3－オキサゾール－4－カルボン酸 メチル(0．25g、1．01mmol)、ピリジン(5mL)を用いて実施例(91c)と同様の操作を行い、標記化合物を無色固体として0．26g得た。(86％)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm：1.18 (3.0H, t, J = 7.57 Hz), 2.60 (2.0H, q, J = 7.57 Hz), 3.85 (3.0H, s), 4.06 (3.0H, s), 7.64 (1.0H, d, J = 1.83 Hz), 7.70 (1.0H, dd, J = 8.45, 1.83 Hz), 8.47 (1.0H, d, J = 8.45 Hz), 8.97 (1.0H, s), 9.48 (1.0H, s).

(102f)2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシフェニル)－1，3－オキサゾール－4－カルボン酸

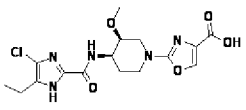
実施例(102e)で得られた2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシフェニル)－1，3－オキサゾール－4－カルボン酸 メチル(0．26g、0．64mmol)、2規定水酸化リチウム(3mL、6mmol)、メタノール(3mL)、テトラヒドロフラン(5mL)を用いて実施例(91d)と同様の操作を行い、標記化合物を無色固体として156mg得た。(62％)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm：1.18 (3.0H, t, J = 7.57 Hz), 2.60 (2.0H, q, J = 7.57 Hz), 4.04 (3.0H, s), 7.62-7.64 (2.0H, m), 8.43 (1.0H, d, J = 9.03 Hz), 9.45 (1.0H, s).

マススペクトル(ESI)：m/z 391 $(M+H)^+$.

(実施例103)Cis(±)2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－1，3－オキサゾール－4－カルボン酸

(例示化合物番号103)



[0328] (103a)Cis(±)4－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル

Cis(±)4－アミノ－3－メトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(実施例(1e)に記載、4．6g、20mmol)に、THF(20mL)，水(15mL)を加え撹拌している中に、室温下、炭酸水素ナトリウム(3．44g、40mmol)、クロロギ酸ベンジル(3．95g、22mmol)を加え、1時間撹拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル／ヘキサン＝1／4、1／2、1／1)で精製し、標記化合物を無色固体として6.89g得た。(95%)

マススペクトル(APCI)：m/z 365$(M+H)^+$.

(103b)Cis(±)ベンジル(1－カルバモイル－3－メトキシピペリジン－4－イル)カーバメート

実施例(103a)で得られたCis(±)4－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチルの酢酸エチル(10mL)溶液に4規定塩酸／酢酸エチル溶液(30ml、120mmol)を加え45分間撹拌し、溶媒を減圧留去した。ジクロロメタンで希釈し、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣にトリメチルシリルイソシアナート(0．86g、7．5mmol)を加え室温で15時間撹拌した。メタノール(1mL)加え、30分間撹拌し、析出した固体をろ過、ジクロロメタンで洗浄し、標記化合物を無色固体として1．44g得た。(81%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm:1.40-1.44 (1.0H, m), 1.54-1.62 (1.0H, m), 2.49-2.51 (2.0H, m), 3.25 (3.0H, s), 3.64-3.70 (2.0H, m), 3.95 (1.0H, dd, J = 13.90, 4.39 Hz), 5.03 (2.0H, s), 5.85 (2.0H, br s), 7.12 (1.0H, d, J = 8.05 Hz), 7.28-7.39 (5.0H, m).

(103c)Cis(±)2－(4－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)1，3－オキサゾール－4－カルボン酸 エチル

実施例(103b)で得られたCis(±)ベンジル(1－カルバモイル－3－メトキシピペリジン－4－イル)カーバメート(1．4g、4．56mmol)のTHF(30mL)溶液にブロモピルビン酸エチル(2．93g、15mmol)、炭酸水素ナトリウム(2．10g、25mmol)を加え、70℃で3時間撹拌した。不溶物をろ過し、酢酸エチルで希釈、水、飽和食塩水

で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル／ヘキサン＝1／4、1／2、1／1、2／1、4／1)で精製し、標記化合物を無色固体として1．46g得た。(79％)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.34 (3.0H, t, J = 7.56 Hz), 1.59-1.62 (1.0H, m), 1.73-1.79 (1.0H, m), 1.87 (1.0H, ddd, J = 24.45, 12.26, 4.57 Hz), 3.36 (3.0H, s), 3.43-3.43 (1.0H, m), 3.79-3.85 (1.0H, br m), 4.09-4.17 (1.0H, m), 4.30-4.40 (3.0H, m), 5.11 (2.0H, s), 5.23 (1.0H, d, J = 8.29 Hz), 7.32-7.37 (5.0H, m), 7.74 (1.0H, s).

(103d)Cis(±)2－(4－アミノ－3－メトキシピペリジン－1－イル)1，3－オキサゾール－4－カルボン酸 エチル

実施例(103c)で得られたCis(±)2－(4－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)1，3－オキサゾール－4－カルボン酸 エチル(0．7g、1．74mmol)、10％Pd／C(0．25g)、エタノール(10mL)を用いて実施例(95b)と同様の操作を行い、標記化合物を黄色アモルファス状固体として0．48g得た。(100％)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.35 (3.0H, t, J = 7.18 Hz), 1.73-1.79 (1.0H, m), 1.82-1.91 (1.0H, m), 3.14-3.21 (3.0H, m), 3.41 (3.0H, s), 3.48-3.49 (1.0H, m), 4.02-4.05 (1.0H, m), 4.19 (1.0H, dq, J = 4.15, 12.21 Hz), 4.34 (2.0H, q, J = 7.18 Hz), 7.74 (1.0H, s).

(103e)Cis(±)2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－1，3－オキサゾール－4－カルボン酸 エチル

4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸(0．13g、0．75mmol)、塩化チオニル(2mL)、及び実施例(103d)で得られたCis(±)2－(4－アミノ－3－メトキシピペリジン－1－イル)1，3－オキサゾール－4－カルボン酸 エチル(0．3g、1．12mmol)を用いて実施例(91c)と同様の操作を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル／ヘキサン＝4／1、1／0)で精製し標記化合物を褐色油状物質として0．19g得た。(60％)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.26 (3.0H, t, J = 7.49 Hz), 1.36 (3.0 H, t, J = 7.18 Hz), 1.74-1.79 (2.0H, m), 2.69 (2.0H, q, J = 7.49 Hz), 3.03-3.13 (2.0 H, m), 3.40 (3.0H, s), 3.48 (1.0H, br s), 4.19-4.38 (2.0H, m), 4.36 (2.0H, q, J = 7.1 8 Hz), 4.46 (1.0H, d, J = 14.21 Hz), 7.52 (1.0H, d, J = 9.17 Hz), 11.72 (1.0H, s).

(103f)Cis(±)2-(4-{[(4-クロロ-5-エチル-1H-イミダゾール-2-イル)カルボニル]アミノ}-3-メトキシピペリジン-1-イル)-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸

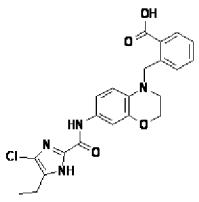
実施例(103e)で得られたCis(±)2-(4-{[(4-クロロ-5-エチル-1H-イミダゾール-2-イル)カルボニル]アミノ}-3-メトキシピペリジン-1-イル)-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸 エチル(0.19g、0.45mmol)、2規定水酸化リチウム(2mL、4mmol)、メタノール(3mL)を用いて実施例(91d)と同様の操作を行い、標記化合物を無色固体として76mg得た。(43%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm:1.14 (3.0H, t, J = 7.57 Hz), 1.62-1.64 (1.0H, m), 1.86 (1.0H, dq, J = 4.15, 12.21 Hz), 2.56 (2.0H, q, J = 7.57 Hz), 3.13-3.19 (2.0H, m), 3.51 (1.0H, br s), 3.92 (1.0H, d, J = 13.43 Hz), 4.13-4.20 (2.0H, m), 7.60 (1.0H, d, J = 8.54 Hz), 8.01 (1.0H, s), 13.37 (1.0H, s).

マススペクトル(FAB): m/z 398 $(M+H)^+$.

(実施例104) 2-[(7-{[(4-クロロ-5-エチル-1H-イミダゾール-2-イル)カルボニル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-4H-1,4-ベンズオキサジン-4-イル)メチル]安息香酸

(例示化合物番号104)



[0329] (104a)2-[(7-ニトロ-2,3-ジヒドロ-4H-1,4-ベンズオキサジン-4-イル)メチル]安息香酸エチル

7-ニトロ-2,3-ジヒドロ-4H-1,4-ベンズオキサジン(Higuchi, Robert I.; Arienti, Kristen L.; Lopez, Francisco J.; Mani, Neelakhanda S.; Mais, Dale E.; Caferro,

Thomas R.; Long, Yun Oliver; Jones, Todd K.; Edwards, James P.; Zhi, Lin; Schrader, William T.; et al.; J. Med. Chem.; 50; 10; 2007; 2486 - 2496に記載、0．6g、3．3mmol)、水素化ナトリウム(55%含量、145mg、3．3mmol)2－クロロメチル－安息香酸エチル(1．95g、10．8mmol)、DMF(30mL)を用いて実施例(90a)と同様な操作を行って得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル／ヘキサン＝1／3、2／3、3／2、3／1)で精製し標記化合物を黄色固体として2．68g得た。(72%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.42 (3.0H, t, J = 7.07 Hz), 3.57 (2.0H, t, J = 4.58 Hz), 4.32 (2.0H, t, J = 4.58 Hz), 4.38 (2.0H, q, J = 7.07 Hz), 5.02 (2.0H, s), 6.41 (1.0H, d, J = 8.25 Hz), 7.21 (1.0H, d, J = 7.79 Hz), 7.26 (1.0H, s), 7.38 (1.0H, t, J = 7.57 Hz), 7.48 (1.0H, t, J = 7.57 Hz), 7.70-7.73 (1.0H, m), 8.08 (1.0H, d, J = 7.79 Hz).

(104b)2－[(7－アミノ－2，3－ジヒドロ－4H－1，4－ベンズオキサジン－4－イル)メチル]安息香酸エチル

実施例(101a)で得られた4－[(7－ニトロ－2，3－ジヒドロ－4H－1，4－ベンズオキサジン－4－イル)メチル]安息香酸メチル(0．75g、2mmol)、亜鉛(1．4g、20mmol)、三塩化鉄6水和物(0．26g、0．8mmol)DMF(5mL)，水(5mL)を用いて実施例(100b)と同様の操作を行い、粗製の標記化合物を褐色油状物質として0．51g得た。(75%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.37 (3.0H, t, J = 7.14 Hz), 3.25 (2.0H, t, J = 4.13 Hz), 3.30 (2.0H, br s), 4.26 (2.0H, t, J = 4.13 Hz), 4.33 (2.0H, q, J = 7.14 Hz), 4.66 (2.0H, s), 6.15 (1.0H, dd, J = 8.25, 2.75 Hz), 6.26 (1.0H, d, J = 2.75 Hz), 6.38 (1.0H, d, J = 8.25 Hz), 7.32 (1.0H, t, J =7.57 Hz), 7.45 (1.0H, t, J = 7.57 Hz), 7.51 (1.0H, d, J = 7.57 Hz), 7.92 (1.0H, d, J = 7.57 Hz).

(104c)2－[(7－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－2，3－ジヒドロ－4H－1，4－ベンズオキサジン－4－イル)メチル]安息香酸エチル

4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸(0．14g、0．8mmol

)、塩化チオニル(3mL)、及び実施例(104b)で得られた2－[(7－アミノ－2,3－ジヒドロ－4H－1,4－ベンズオキサジン－4－イル)メチル]安息香酸エチル(0.35g、1.12mmol)、ピリジン(5mL)を用いて実施例(91c)と同様の操作を行って得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル／ヘキサン＝1／3、2／3、3／2、3／1)で精製し標記化合物を黄色固体として0.29g得た。(77%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.21 (3.0H, t, J = 7.49 Hz), 1.40 (3.0H, t, J = 7.18 Hz), 2.70 (2.0H, q, J = 7.49 Hz), 3.41 (2.0H, t, J = 4.25 Hz), 4.31 (2.0H, t, J = 4.25 Hz), 4.36 (2.0H, q, J = 7.18 Hz), 4.82 (2.0H, s), 6.44 (1.0H, d, J = 8.71 Hz), 6.91 (1.0H, dd, J = 8.71, 2.29 Hz), 7.28 (1.0H, d, J = 2.29 Hz), 7.35 (1.0H, t, J = 7.57 Hz), 7.41-7.49 (2.0H, m), 8.00 (1.0H, d, J = 7.79 Hz), 8.70 (1.0H, s), 12.01 (1.0H, s).

(104d)2－[(7－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－2,3－ジヒドロ－4H－1,4－ベンズオキサジン－4－イル)メチル]安息香酸

実施例(104c)で得られた2－[(7－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－2,3－ジヒドロ－4H－1,4－ベンズオキサジン－4－イル)メチル]安息香酸メチル(0.13g、0.29mmol)、2規定水酸化リチウム(3mL、6mmol)、メタノール(3mL)、テトラヒドロフラン(3mL)を用いて実施例(91d)と同様の操作を行い、標記化合物を薄褐色色固体として0.13g得た。(92%)

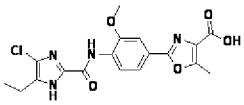
^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.16 (3.0H, t, J = 7.56 Hz), 2.57 (2.0H, q, J = 7.56 Hz), 3.36 (2.0H, t, J = 4.27 Hz), 4.25 (2.0H, t, J = 4.27 Hz), 4.74 (2.0H, s), 6.36 (1.0H, d, J = 8.78 Hz), 7.11 (1.0H, dd, J = 8.78, 2.44 Hz), 7.30 (1.0H, d, J = 2.44 Hz), 7.35-7.37 (1.0H, m), 7.39-7.39 (1.0H, m), 7.50-7.52 (1.0H, m), 7.87 (1.0H, dd, J = 7.44, 1.10 Hz), 10.04 (1.0H, s), 13.34 (1.0H, s).

マススペクトル(ESI): m/z 463 $(M+Na)^+$.

(実施例105)2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシフェニル)5－メチル－1,3－オキサゾール－4－カル

ボン酸

(例示化合物番号105)



[0330] (105a)N－(3－メトキシ－4－ニトロベンゾイル)スレオニンメチルエステル　スレオニンメチル塩酸塩(2．88g、17mmol)、3－メトキシ－4－ニトロ安息香酸(3g、15．2mmol)、WSC塩酸塩(3．83g、20mmol)、DMAP(0．18g、1．5mmol)、N，N－ジイソプロピルエチルアミン(2．58g、20mmol)、ジクロロメタン(40mL)を用いて実施例(102a)と同様な操作を行い、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル／ヘキサン＝1／2、1／1、2／1、1／0)で精製し、標記化合物を薄黄色アモルファス状固体として4．49g得た。(95%)

マススペクトル(APCI)：m/z　313$(M+H)^+$

(105b)2－(3－メトキシ－4－ニトロフェニル)－5－メチル－4、5－ジヒドロ－1，3－オキサゾール－4－カルボン酸　メチル

実施例(105a)で得られたN－(3－メトキシ－4－ニトロベンゾイル)スレオニン　メチルエステル(4．49g、14．4mmol)、Burgess試薬(3．94g、16．5mmol)、THF(50mL)を用いて実施例(97b)と同様な操作を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル／ヘキサン＝1／4、1／2、1／1、1／2)で精製し、標記化合物を薄黄色固体として3．6g得た。(85%)

マススペクトル(APCI)：m/z　295$(M+H)^+$.

(105c)2－(3－メトキシ－4－ニトロフェニル)－5－メチル－1，3－オキサゾール－4－カルボン酸　メチル

実施例(105b)で得られた2－(3－メトキシ－4－ニトロフェニル)－5－メチル－4、5－ジヒドロ－1，3－オキサゾール－4－カルボン酸　メチル(3．6g、12．2mmol)　α、α－ビスイソブチロニトリル(99mg、0．6mmol)、N－ブロモコハク酸イミド(2．40g、13．5mmol)ベンゼン(50mL)を用いて実施例(96a)と同様の操作を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:クロロホルム／メタノール＝99／1、98／2、96／4、94／6)で精製し、標記化合物を薄黄色固体として1．84g得た。(51%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 2.75 (3.0H, s), 3.98 (3.0H, s), 4.06 (3.0H, s), 7.70 (1.0H, dd, J = 8.25, 1.38 Hz), 7.80 (1.0H, d, J = 1.38 Hz), 7.93 (1.0H, d, J = 8.25 Hz).

(105d)2－(4－アミノ－3－メトキシフェニル)－5－メチル－1, 3－オキサゾール－4－カルボン酸 メチル

実施例(105c)で得られた2－(3－メトキシ－4－ニトロフェニル)－5－メチル－1, 3－オキサゾール－4－カルボン酸 メチル(0. 75g、2. 57mmol)、10%Pd／C(0. 2g)メタノール(20mL)を用いて実施例(95b)と同様の操作を行って標記化合物を黄色固体として0. 68g得た。(100%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:2.67 (3.0H, s), 3.93 (3.0H, s), 6.68-6.73 (1.0H, m), 7.49-7.51 (2.0H, m).

(105e)2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシフェニル)－5－メチル－1, 3－オキサゾール－4－カルボン酸 メチル

4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸(0. 135g、0. 78mmol)、塩化チオニル(4mL)、及び実施例(105d)で得られた2－(4－アミノ－3－メトキシフェニル)－5－メチル－1, 3－オキサゾール－4－カルボン酸 メチル(0. 3g、1. 03mmol)、ピリジン(5mL)を用いて実施例(91c)と同様の操作を行い、標記化合物を無色固体として0. 23g得た。(71%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm:1.17 (3.0H, t, J = 7.57 Hz), 2.59 (2.0H, q, J = 7.57 Hz), 2.68 (3.0H, s), 3.84 (3.0H, s), 4.04 (3.0H, s), 7.58 (1.0H, d, J = 1.83 Hz), 7.63 (1.0H, dd, J = 8.25, 1.83 Hz), 8.46 (1.0H, d, J = 8.25 Hz).

(105f)2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシフェニル)－5－メチル－1, 3－オキサゾール－4－カルボン酸

実施例(102e)で得られた2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシフェニル)－5－メチル－1, 3－オキサゾール－4－カルボン酸 メチル(90mg、0. 21mmol)、2規定水酸化リチウム(3

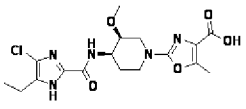
mL、6mmol)、メタノール(3mL)、テトラヒドロフラン(3mL)を用いて実施例(91d)と同様の操作を行い、標記化合物を薄ピンク色固体として74mg得た。(85%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm:1.18 (3.0H, t, J = 7.57 Hz), 2.60 (2.0H, q, J = 7.57 Hz), 2.61 (3.0H, s), 4.03 (3.0H, s), 7.57 (1.0H, dd, J = 8.25, 1.38 Hz), 7.60 (1.0H, d, J = 1.38 Hz), 8.41 (1.0H, d, J = 8.25 Hz), 9.45 (1.0H, s).

マススペクトル(ESI): m/z 427 $(M+Na)^+$.

(実施例106)Cis(±)2-(4-{[(4-クロロ-5-エチル-1H-イミダゾール-2-イル)カルボニル]アミノ}-3-メトキシピペリジン-1-イル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸

(例示化合物番号106)



[0331] (106a)3-ブロモ-2-オキソブタン酸ブチル

2-オキソブタン酸ブチル(Patent; IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES PLC; Publ.: EP375457 B1 (1994/03/16), Appl.: EP1989-313521 (1989/12/22)に記載、14g、88.6mmol)のジクロロメタン(100mL)溶液を0℃に冷却し、臭素(4mL、80mmol)を15分間かけて加えた。室温で30分間攪拌後、反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し標記化合物を無色液体として21.8g得た。(100%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 0.97 (3.0H, t, J = 7.37 Hz), 1.49-1.40 (2.0H, m), 1.77-1.72 (2.0H, m), 1.82 (3.0H, d, J = 6.88 Hz), 4.35-4.32 (2.0H, m), 5.16 (1.0H, q, J = 6.88 Hz).

(106b)Cis(±)2-(4-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-3-メトキシピペリジン-1-イル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸 エチル

実施例(103b)で得られたCis(±)ベンジル(1-カルバモイル-3-メトキシピペリジン-4-イル)カーバメート(1.97g、6.4mmol)、実施例(106a)で得られた3-ブロモ-2-オキソブタン酸ブチル(10g、42.3mmol)、炭酸水素ナトリウム(1.26g、15mmol)、THF(40mL)をもちいて実施例(103c)と同様な操作を行って得ら

れた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル／ヘキサン＝1／10、1／2、1／1、2／1、4／1)で精製し、標記化合物を黄色油状物質として2.09g得た。(73%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 0.95 (3.0H, t, J = 7.57 Hz), 1.42 (2.0H, tq, J = 7.34, 7.57 Hz), 1.68-1.76 (3.0H, m), 1.86 (1.0H, tdd, J = 12.04, 12.04, 4.24 Hz), 2.48 (3.0H, s), 2.97-3.06 (2.0H, m), 3.37 (3.0H, s), 3.41-3.43 (1.0H, br m), 3.80-3.82 (1.0H, br m), 4.08-4.10 (1.0H, m), 4.28 (1.0H, q, J = 6.88 Hz), 4.28-4.34 (1.0H, m), 4.29 (1.0H, q, J = 6.88 Hz), 5.11 (2.0H, s), 5.24 (1.0H, d, J = 8.71 Hz), 7.33-7.38 (5.0H, m).

(106c)Cis(±)2－(4－アミノ－3－メトキシピペリジン－1－イル)－5－メチル－1,3－オキサゾール－4－カルボン酸 ブチル

実施例(106b)で得られたCis(±)2－(4－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－5－メチル－1,3－オキサゾール－4－カルボン酸 ブチル(0.82g、1.84mmol)、10%Pd／C(0.25g)、酢酸エチル(15mL)を用いて実施例(95b)と同様の操作を行い、標記化合物を黄色アモルファス状固体として0.65g得た。(100%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:0.95 (3.0H, t, J = 7.34 Hz), 1.42 (2.0H, tq, J = 7.23, 7.34 Hz), 1.64-1.85 (3.0H, m), 2.49 (3.0H, s), 3.04 (1.0H, dt, J = 9.63, 3.67 Hz), 3.13-3.17 (2.0H, m), 3.36-3.37 (1.0H, m), 3.42 (3.0H, s), 3.92 (1.0H, dt, J = 13.30, 4.13 Hz), 4.04-4.10 (1.0H, m), 4.28 (1.0H, t, J = 7.32 Hz), 4.28 (1.0H, t, J = 7.32 Hz).

(106d)Cis(±)2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－メトキシピペリジン－1－イル)－5－メチル－3－1,3－オキサゾール－4－カルボン酸 ブチル

実施例(106c)で得られたCis(±)2－(4－アミノ－3－メトキシピペリジン－1－イル)－5－メチル－1,3－オキサゾール－4－カルボン酸 ブチル(0.45g、1.45mmol)を4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸(0.18g、1mmol)のDMA(3mL)溶液に加え、WSC塩酸塩(0.58g、3mmol)、HOBt(0.2g

、1．5mmol)ジクロロメタン(5mL)加え、室温で12時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル／ヘキサン＝1／2、1／1、2／1、1／0)で精製し標記化合物を薄褐色固体として0．32g得た。(69%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:0.95 (3.0H, t, J = 7.44 Hz), 1.26 (3.0H, t, J = 7.56 Hz), 1.42 (2.0H, tq, J = 7.34, 7.44 Hz), 1.70-1.75 (3.0H, m), 2.00-2.05 (2.0H, m), 2.50 (3.0H, s), 2.69 (2.0H, q, J = 7.56 Hz), 2.99-3.09 (2.0H, m), 3.41 (3.0H, s), 3.47 (1.0H, s), 4.15-4.24 (2.0H, m), 4.28 (1.0H, t, J = 7.11 Hz), 4.29 (1.0H, t, J = 7.11 Hz), 4.38-4.42 (1.0H, m), 7.49 (1.0H, d, J = 9.41 Hz), 11.48 (1.0H, s).

(106e)Cis(±)2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－5－メチル－1，3－オキサゾール－4－カルボン酸

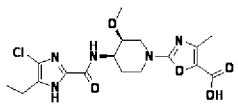
実施例(106d)で得られたCis(±)2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－5－メチル－1，3－オキサゾール－4－カルボン酸 ブチル(0．32g、0．69mmol)、2規定水酸化リチウム(3mL、6mmol)、メタノール(2mL)、THF(5mL)を用いて実施例(91d)と同様の操作を行い、標記化合物を無色固体として0．28g得た。(99%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm:1.14 (3.0H, t, J = 7.56 Hz), 1.57-1.60 (1.0H, m), 1.85 (1.0H, dq, J = 4.05, 12.20 Hz), 2.40 (3.0H, s), 2.55 (2.0H, q, J = 7.56 Hz), 3.09-3.12 (2.0H, m), 3.30 (3.0H, s), 3.47-3.50 (1.0H, m), 3.85 (1.0H, d, J = 12.93 Hz), 4.10-4.13 (2.0H, m), 7.59 (1.0H, d, J = 8.29 Hz).

マススペクトル(FAB) : m/z 412 $(M+H)^+$.

(実施例107)Cis(±)2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－メチル－1，3－オキサゾール－5－カルボン酸

(例示化合物番号107)



[0332] (107a)Cis(±)2－(4－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－メチル－1,3－オキサゾール－5－カルボン酸 エチル

実施例(103b)で得られたCis(±)ベンジル(1－カルバモイル－3－メトキシピペリジン－4－イル)カーバメート(0.92g、3mmol)、α－クロロアセト酢酸エチル(3.29g、20mmol)、炭酸水素ナトリウム(0.84g、10mmol)を120℃で3時間攪拌した。酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル／ヘキサン＝1／4、1／2、2／1、4／1)で精製し、標記化合物を薄褐色固体として0.39g得た。(27%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.34 (3.0H, t, J = 7.45 Hz), 1.54-1.55 (1.0H, m), 1.79-1.86 (2.0H, m), 2.35 (3.0H, s), 3.03-3.10 (2.0H, m), 3.33-3.44 (1.0H, m), 3.37 (1.0H, s), 4.19-4.33 (3.0H, m), 4.45-4.49 (1.0H, m), 5.11 (2.0H, s), 5.21-5.25 (1.0H, m), 7.33-7.38 (5.0H, m).

(107b)Cis(±)2－(4－アミノ－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－メチル－1,3－オキサゾール－5－カルボン酸 エチル

実施例(107a)で得られたCis(±)2－(4－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－メチル－1,3－オキサゾール－5－カルボン酸 エチル(0.32g、0.77mmol)、10%Pd／C(0.3g)、酢酸エチル(3mL)、メタノール(3mL)を用いて実施例(95b)と同様の操作を行い、標記化合物を褐色油状物質として0.22g得た。(100%)

マススペクトル(APCI): m/z 284$(M+H)^+$.

(107c)Cis(±)2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－メチル－1,3－オキサゾール－5－カルボン酸 エチル

実施例(107b)で得られたCis(±)2－(4－アミノ－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－メチル－1,3－オキサゾール－5－カルボン酸 エチル(0.22g、0.78m

mol)、4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸(0．16g、0．92mmol)、WSC塩酸塩(0．46g、2．4mmol)、HOBt(0．2g、1．2mmol)DMA(3mL)、ジクロロメタン(3mL)を用いて実施例(106d)と同様の操作を行い、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル／ヘキサン＝1／2、1／1、2／1、1／0、酢酸エチル／メタノール＝97／3、93／7)で精製し標記化合物を薄黄色固体として0．24g得た。(70%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm:1.14 (3.0H, t, J = 7.64 Hz), 1.26 (3.0H, t, J = 7.11 Hz), 1.61-1.68 (1.0H, m), 1.82 (1.0H, dq, J = 4.59, 12.49 Hz), 2.27 (3.0H, s), 2.55 (2.0H, q, J = 7.64 Hz), 3.19-3.27 (2.0H, m), 3.31 (3.0H, s), 3.54 (1.0H, s), 3.98-4.03 (1.0H, m), 4.16-4.29 (2.0H, m), 4.22 (2.0H, q, J = 7.11 Hz), 7.63 (1.0H, d, J = 8.25 Hz).

(107d)Cis(±)2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－メチル－1，3－オキサゾール－5－カルボン酸

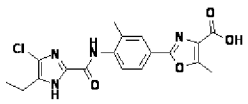
実施例(107c)で得られたCis(±)2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－メチル－1，3－オキサゾール－5－カルボン酸 エチル(0．12g、0．27mmol)、2規定水酸化リチウム(3mL、6mmol)、メタノール(5mL)、THF(3mL)を用いて実施例(91d)と同様の操作を行い、標記化合物を無色固体として0．10g得た。(89%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm:1.13 (3.0H, t, J = 7.56 Hz), 1.59-1.61 (1.0H, m), 1.78-1.82 (1.0H, m), 2.18 (3.0H, s), 2.54 (2.0H, q, J = 7.56 Hz), 3.07-3.11 (2.0H, m), 3.31 (3.0H, s), 3.46-3.49 (1.0H, m), 3.89 (1.0H, d, J = 13.66 Hz), 4.13-4.18 (2.0H, m), 7.61 (1.0H, d, J = 8.29 Hz), 13.55 (1.0H, br s).

マススペクトル(FAB) : m/z 412 $(M+H)^+$.

(実施例108)2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メチルフェニル)5－メチル－1，3－オキサゾール－4－カルボン酸

(例示化合物番号108)



[0333] (108a)N－(3－メチル－4－ニトロベンゾイル)スレオニン　メチルエステル　スレオニンメチルエステル塩酸塩(6．73g、39．6mmol)、3－メチル－4－ニトロ安息香酸(7．18g、3．96mmol)、WSC塩酸塩(8．05g、42mmol)、DMAP(0．18g、1．5mmol)、N，N－ジイソプロピルエチルアミン(5．42g、42mmol)、ジクロロメタン(100mL)を用いて実施例(102a)と同様な操作を行い、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル／ヘキサン＝1／3、2／3、3／2、3／1)で精製し、標記化合物を薄黄色アモルファス状固体として10．56g得た。(90％)

マススペクトル(APCI)：m/z　297$(M+H)^+$

(108b)N－(4－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－メチルベンゾイル)スレオニン　メチルエステル

実施例(108a)で得られたN－(3－メチル－4－ニトロベンゾイル)スレオニン　メチルエステル(7．2g、24．3mmol)のエタノール(40mL)溶液に10％Pd／C(1．2g)を加え、水素雰囲気下、室温で1時間20分間攪拌した。Pd／Cをろ過し、減圧濃縮して得られた残渣に水(20mL)、THF(20mL)、炭酸水素ナトリウム(2．52g、30mmol)クロロギ酸ベンジル(5．37g、30mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。ジクロロメタンで抽出、水、1規定塩酸水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮後、得られた残渣シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:クロロホルム／メタノール＝1／0、95／5、90／10、85／15)で精製し、標記化合物を無色固体として7．4g得た。(76％)

マススペクトル(APCI)：m/z　401$(M+H)^+$

(108c)2－(4－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－メチルフェニル)－5－メチル－4，5－ジヒドロ－1，3－オキサゾール－4－カルボン酸　メチル

実施例(108b)で得られたN－(4－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－メチルベンゾイル)スレオニン メチル(5．37g、13．4mmol)、Burgess試薬(4．0g、16．8mmol)、THF(50mL)を用いて実施例(97b)と同様な操作を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル／ヘキサン＝1／3、2／3、3／2

、3／1）で精製し、標記化合物を無色固体として4．42g得た。（86％）

マススペクトル（APCI）：m/z 383 $(M+H)^+$.

（108d）2－（4－{[（ベンジルオキシ）カルボニル]アミノ}－3－メチルフェニル）－5－メチル－1，3－オキサゾール－4－カルボン酸 メチル

実施例（108c）で得られた2－（4－{[（ベンジルオキシ）カルボニル]アミノ}－3－メチルフェニル）－5－メチル－4、5－ジヒドロ－1，3－オキサゾール－4－カルボン酸 メチル（4．4g、11．5mmol）のジクロロメタン（50mL）溶液を0℃に冷却し、ブロモトリクロロエタン（3．20g、16．1mmol）、DBU（2．45g、16．1mmol）を加えた。同温で3時間攪拌後、1塩酸水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、得られた残渣シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／ヘキサン＝1／4、1／2、2／2、2／1）で精製し、標記化合物を無色固体として1．75g得た。（40％）

マススペクトル（APCI）：m/z 381 $(M+H)^+$.

（108e）2－（4－アミノ－3－メチルフェニル）－5－メチル－1，3－オキサゾール－4－カルボン酸 メチル

実施例（108d）で得られた2－（4－{[（ベンジルオキシ）カルボニル]アミノ}－3－メチルフェニル）－5－メチル－1，3－オキサゾール－4－カルボン酸 メチル（0．7g、1．7mmol）、10％Pd／C（0．3g）、メタノール（20mL）を用いて実施例（95b）と同様の操作を行って標記化合物を黄色固体として0．44g得た。（97％）

マススペクトル（APCI）：m/z 247 $(M+H)^+$.

（108f）2－（4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－メチルフェニル）－5－メチル－1，3－オキサゾール－4－カルボン酸 メチル

4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸（0．18g、1．03mmol）、塩化チオニル（4mL）、及び実施例（108e）で得られた4－アミノ－3－メチルフェニル）－5－メチル－1，3－オキサゾール－4－カルボン酸 メチル（0．28g、1．14mmol）、ピリジン（5mL）を用いて実施例（91c）と同様の操作を行い、標記化合物を無色固体として0．32g得た。（77％）

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm:1.18 (3.0H, t, J = 7.49 Hz), 2.35 (3.0H, s), 2.60 (2.0H, q, J = 7.49 Hz), 2.67 (3.0H, s), 3.84 (3.0H, s), 7.77 (1.0H, d, J = 8.25 Hz), 7.82 (1.0H, dd, J = 8.25, 1.83 Hz), 7.89 (1.0H, s).

(108g)2-(4-{[(4-クロロ-5-エチル-1H-イミダゾール-2-イル)カルボニル]アミノ}-3-メチルフェニル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸

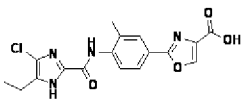
実施例(108f)で得られた2-(4-{[(4-クロロ-5-エチル-1H-イミダゾール-2-イル)カルボニル]アミノ}-3-メチルフェニル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸 メチル(0.12g、0.30mmol)、2規定水酸化リチウム(3mL、6mmol)、メタノール(5mL)、テトラヒドロフラン(5mL)を用いて実施例(91d)と同様の操作を行い、標記化合物を無色固体として0.10g得た。(86%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm:1.18 (3.0H, t, J = 7.57 Hz), 2.33 (3.0H, s), 2.60 (2.0H, q, J = 7.57 Hz), 2.61 (3.0H, s), 7.73 (1.0H, d, J = 8.25 Hz), 7.77 (1.0H, dd, J = 8.25, 1.60 Hz), 7.83 (1.0H, d, J = 1.60 Hz), 9.89 (1.0H, br s).

マススペクトル(FAB): m/z 389 $(M+H)^+$.

(実施例109)2-(4-{[(4-クロロ-5-エチル-1H-イミダゾール-2-イル)カルボニル]アミノ}-3-メチルフェニル)-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸

(例示化合物番号109)



[0334] (109a)N-(3-メチル-4-ニトロベンゾイル)セリン メチルエステル

セリンメチルエステル塩酸塩(5.24g、33.7mmol)、3-メチル-4-ニトロ安息香酸(6.1g、33.7mmol)、WSC塩酸塩(6.71g、35mmol)、DMAP(0.18g、1.5mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(4.52g、35mmol)、ジクロロメタン(100mL)を用いて実施例(102a)と同様な操作を行い、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=1/4、1/2、2/1、1/0)で精製し、標記化合物を薄黄色固体として8.35g得た。(88%)

マススペクトル(APCI): m/z 283$(M+H)^+$

(109b)N－(4－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－メチルベンゾイル)セリン　メチルエステル

実施例(109a)で得られたN－(3－メチル－4－ニトロベンゾイル) セリンメチルエステル(2．39g、8．47mmol)エタノール(20mL)に10%Pd／C(1．2g)を加え、水素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。Pd／Cをろ過し、減圧濃縮して得られた残渣に水(10mL)、THF(10mL)、炭酸水素ナトリウム(0．84g、10mmol)クロロギ酸ベンジル(1．62g、9mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。酢酸エチルで抽出、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮後、得られた残渣シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:クロロホルム／メタノール＝1／0、98／2、96／4、94／6、92／8)で精製し、標記化合物を無色固体として1．8g得た。(55%)

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm:2.27 (3.0H, s), 3.64 (3.0H, s), 3.78 (2.0H, t, J = 5.73 Hz), 4.52 (1.0H, dd, J = 12.56, 5.49 Hz), 5.00-5.05 (1.0H, m), 5.17 (2.0H, s), 7.33-7.45 (5.0H, m), 7.58 (1.0H, d, J = 8.29 Hz), 7.69-7.73 (2.0H, m), 8.43 (1.0H, d, J = 7.32 Hz), 9.14 (1.0H, s).

(109c)2－(4－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－メチルフェニル)－4、5－ジヒドロ－1，3－オキサゾール－4－カルボン酸　メチル

実施例(109b)で得られたN－(4－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－メチルベンゾイル)セリン　メチルエステル(1．8g、4．66mmol)、Burgess試薬(1．44g、6．06mmol)、THF(15mL)を用いて実施例(97b)と同様な操作を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル／ヘキサン＝1／4、1／2、1／1、2／1)で精製し、標記化合物を無色固体として1．43g得た。(83%)

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm:2.25 (3.0H, s), 3.81 (3.0H, s), 4.58 (1.0H, dd, J = 10.09, 8.71 Hz), 4.67 (1.0H, dd, J = 8.71, 7.79 Hz), 4.93 (1.0H, dd, J = 10.09, 7.79 Hz), 5.22 (2.2H, s), 6.63 (1.0H, s), 7.36-7.43 (5.2H, m), 7.81 (1.0H, d, J = 7.79 Hz), 7.82 (1.0H, s), 8.06 (1.0H, d, J = 7.79 Hz).

(109d)2－(4－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－メチルフェニル)－1，3－オキサゾール－4－カルボン酸　メチル

実施例(109c)で得られた2－(4－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－

メチルフェニル)－4、5－ジヒドロ－1，3－オキサゾール－4－カルボン酸　メチル(1．43g、3．88mmol)、ブロモトリクロロエタン(414μL、4．1mmol)、DBU(628μL、4．1mmol)、ジクロロメタン(10mL)を用いて実施例(108d)と同様な操作を行い得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル／ヘキサン＝1／4、1／2、1／1、2／1)で精製し、標記化合物を無色固体として0．7g得た。(49%)

マススペクトル(APCI)：m/z　367$(M+H)^+$.

(109e)2－(4－アミノ－3－メチルフェニル)－1，3－オキサゾール－4－カルボン酸　メチル

実施例(109d)で得られた2－(4－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－メチルフェニル)－1，3－オキサゾール－4－カルボン酸　メチル(0．4g、1．09mmol)、10%Pd／C(0．2g)、メタノール(10mL)を用いて実施例(95b)と同様の操作を行って標記化合物を無色油状物質として0．26g得た。(100%)

マススペクトル(APCI)：m/z　243 $(M+H)^+$.

(109f)2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メチルフェニル)－1，3－オキサゾール－4－カルボン酸　メチル

4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸(0．12g、0．69mmol)、塩化チオニル(4mL)、及び実施例(109e)で得られた4－アミノ－3－メチルフェニル)－1，3－オキサゾール－4－カルボン酸　メチル(0．23g、0．95mmol)、ピリジン(5mL)を用いて実施例(91c)と同様の操作を行い、標記化合物を薄褐色固体として135mg得た。(50%)

^1H　NMRスペクトル(400MHz, $DMSO\text{-}d_6$)　δ ppm：1.18 (3.0H, t, J = 7.64 Hz), 2.36 (3.0H, s), 2.61 (2.0H, q, J = 7.64 Hz), 3.85 (3.0H, s), 7.79 (1.0H, d, J = 8.71 Hz), 7.87 (1.0H, d, J = 8.71 Hz), 7.94 (1.0H, s), 8.97 (1.0H, d, J = 1.38 Hz), 9.92 (1.0H, s).

(109g)2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メチルフェニル)－5－メチル－1，3－オキサゾール－4－カルボ

ン酸

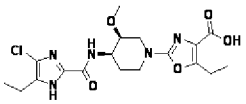
実施例(109f)で得られた2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メチルフェニル)－1，3－オキサゾール－4－カルボン酸　メチル(0．13g、0．33mmol)、2規定水酸化リチウム(3mL、6mmol)、メタノール(3mL)、テトラヒドロフラン(5mL)を用いて実施例(91d)と同様の操作を行い、標記化合物を無色固体として0．10g得た。(80％)

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm:1.18 (3.0H, t, J = 7.49 Hz), 2.60 (2.0H, q, J = 7.49 Hz), 7.76 (1.0H, d, J = 8.71 Hz), 7.82 (1.0H, dd, J = 8.71, 1.38 Hz), 7.88 (1.0H, d, J = 1.38 Hz), 8.24 (1.0H, s), 9.90 (1.0H, s).

マススペクトル(FAB)：m/z　375 $(M+H)^+$.

(実施例110)Cis(±)2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－5－エチル－1，3－オキサゾール－4－カルボン酸

(例示化合物番号110)



[0335] (110a)3－ブロモ－2－オキソペンタン酸ブチル

2－オキソペンタン酸ブチル(Cuvigny; C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.; 240; 1955; 206.に記載、12g、69．8mmol)臭素(3．33mL、65mmol)、クロロホルム(80mL)を用いて実施例(106a)と同様な操作を行い標記化合物を無色液体として16．15g得た。(99％)

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 0.96 (3.0H, t, J = 7.34 Hz), 1.08 (3.0H, t, J = 7.11 Hz), 1.42-1.46 (2.0H, m), 1.72-1.76 (2.0H, m), 1.96-2.09 (1.0H, m), 2.10-2.20 (1.0H, m), 4.33 (2.0H, td, J = 6.65, 3.52 Hz), 4.96 (1.0H, dd, J = 8.02, 6.19 Hz),.

(110b)Cis(±)2－(4－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－5－エチル－1，3－オキサゾール－4－カルボン酸　エチル

実施例(103b)で得られたCis(±)ベンジル(1－カルバモイル－3－メトキシピペリ

ジン－4－イル)カーバメート(0．98g、3．2mmol)、実施例(110a)で得られた3－ブロモ－2－オキソペンタン酸ブチル(5g、19．9mmol)、炭酸水素ナトリウム(0．63g、7．5mmol)、THF(20mL)をもちいて実施例(103c)と同様な操作を行って得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル／ヘキサン＝1／4、1／2、1／1、2／1、4／1)で精製し、標記化合物を黄色固体として1．5g得た。(100%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 0.95 (3.0H, t, J = 7.57 Hz), 1.22 (3.0H, d, J = 7.39 Hz), 1.41 (2.0H, tq, J = 7.45, 7.57 Hz), 1.72 (2.0H, tt, J = 7.45, 7.34 Hz), 1.71-1.78 (1.0H, m), 1.88 (1.0H, tdd, J = 12.11, 12.11, 4.24 Hz), 2.75 (2.0H, q, J = 7.39 Hz), 2.99-3.04 (2.0H, m), 3.37 (3.0H, s), 3.63-3.69 (1.0H, m), 3.80-3.83 (1.0H, br m), 4.11-4.13 (1.0H, m), 4.27 (1.0H, t, J = 7.11 Hz), 4.28 (1.0H, t, J = 7.11 Hz), 4.29-4.35 (1.0H, m), 5.11 (2.0H, s), 5.23 (1.0H, d, J = 8.71 Hz), 7.30-7.38 (5.0H, m).

(110c)Cis(±)2－(4－アミノ－3－メトキシピペリジン－1－イル)－5－エチル－1，3－オキサゾール－4－カルボン酸 ブチル

実施例(110b)で得られたCis(±)2－(4－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－5－エチル－1，3－オキサゾール－4－カルボン酸 ブチル(0．5g、1．09mmol)、10%Pd／C(0．2g)、酢酸エチル(3mL)、メタノール(3mL)を用いて実施例(95b)と同様の操作を行い、標記化合物を黄色油状物質として0．38g得た。(100%)

マススペクトル(APCI): m/z 325 $(M+H)^+$.

(110d)Cis(±)2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－5－エチル－1，3－オキサゾール－4－カルボン酸 ブチル

実施例(110c)で得られたCis(±)2－(4－アミノ－3－メトキシピペリジン－1－イル)－5－エチル－1，3－オキサゾール－4－カルボン酸 ブチル(0．35g、1．45mmol)を4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸(0．11g、0．6mmol)WSC塩酸塩(0．38g、2mmol)、HOBt(0．13g、1mmol)DMA(3mL)

，ジクロロメタン（3mL）を用いて実施例（106d）と同様な操作を行い、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／ヘキサン＝1／4、1／2、3／2、2／1）で精製し標記化合物を無色固体として0．23g得た。（80％）

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 0.92 (3.0H, t, J = 7.39 Hz), 1.14 (3.0H, t, J = 7.45 Hz), 1.15 (3.0H, d, J = 7.11 Hz), 1.37 (2.0H, tq, J = 7.45, 7.39 Hz), 1.63 (2.0H, tt, J = 7.45, 7.45 Hz), 1.61-1.66 (1.0H, m), 1.81-1.88 (1.0H, m), 2.55 (2.0H, q, J = 7.45 Hz), 2.87 (2.0H, q, J = 7.39 Hz), 3.11-3.17 (2.0H, m), 3.32 (3.0H, s), 3.49-3.51 (1.0H, br m), 3.55-3.62 (1.0H, m), 3.92 (1.0H, d, J = 11.96 Hz), 4.18 (2.0H, t, J = 7.34 Hz), 4.14-4.20 (2.0H, m), 7.59 (1.0H, d, J = 8.54 Hz).

（110e）Cis（±）2－（4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル）－5－エチル－1，3－オキサゾール－4－カルボン酸

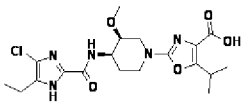
実施例（110d）で得られたCis（±）2－（4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル）－5－エチル－1，3－オキサゾール－4－カルボン酸 ブチル（0．14g、0．29mmol）、2規定水酸化リチウム（3mL、6mmol）、メタノール（5mL）、THF（5mL）を用いて実施例（91d）と同様の操作を行い、標記化合物を無色固体として78mg得た。（63％）

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.09 (3.0H, t, J = 7.57 Hz), 1.13 (3.0H, t, J = 7.57 Hz), 1.53-1.55 (1.0H, m), 1.84 (1.0H, tdd, J = 12.04, 12.04, 3.55 Hz), 2.54 (2.0H, q, J = 7.57 Hz), 2.79-2.83 (1.0H, m), 2.89-2.96 (1.0H, m), 3.05-3.13 (2.0H, m), 3.29 (3.0H, s), 3.45-3.48 (1.0H, m), 3.85 (1.0H, d, J = 13.30 Hz), 4.12-4.14 (2.0H, m), 7.57 (1.0H, d, J = 8.71 Hz).

マススペクトル（ESI）：m/z 426 $(M+H)^+$.

（実施例111）Cis（±）2－（4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル）－5－イソプロピル－1，3－オキサゾール－4－カルボン酸

（例示化合物番号111）



[0336] (111a)3－ブロモ－4－メチル－2－オキソブタン酸ブチル

2－オキソペンタン酸ブチル(Akimova,L.N.; Bel'di,E.S.; J.Org.Chem.USSR (Engl. Transl.); 5; 9; 1969; 1530-1531; Zh. Org. Khim.; 5; 9; 1969; 1569-1571.に記載、13．2g、76．7mmol)臭素(3．59mL、70mmol)、クロロホルム(80mL)を用いて実施例(106a)と同様な操作を行い標記化合物を無色液体として18．5g得た。(99%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 0.96 (3.0H, t, J = 7.34 Hz), 1.06 (3.0H, d, J = 6.88 Hz), 1.14 (3.0H, d, J = 6.42 Hz), 1.46-1.42 (2.0H, m), 1.74 (2.0H, tt, J = 7.34, 6.56 Hz), 2.40-2.30 (1.0H, m), 4.32 (2.0H, td, J = 6.65, 2.75 Hz), 4.84 (1.0H, d, J = 7.79 Hz).

(111b)Cis(±)2－(4－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－5－イソプロピル－1，3－オキサゾール－4－カルボン酸 エチル

実施例(103b)で得られたCis(±)ベンジル(1－カルバモイル－3－メトキシピペリジン－4－イル)カーバメート(0．97g、3．16mmol)、実施例(111a)で得られた3－ブロモ－4－メチル－2－オキソブタン酸ブチル(7．6g、30．2mmol)、炭酸水素ナトリウム(0．7g、8．3mmol)、THF(20mL)をもちいて実施例(103c)と同様な操作を行って得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル／ヘキサン＝1／4、2／3、1／1、3／2、2／1)で精製し、標記化合物を無色固体として0．43g得た。(100%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 0.95 (3.0H, t, J = 7.57 Hz), 1.22 (3.0H, d, J = 6.88 Hz), 1.23 (3.0H, d, J = 6.88 Hz), 1.41 (2.0H, tq, J = 7.45, 7.57 Hz), 1.71-1.78 (1.0H, m), 1.72 (2.0H, tt, J = 7.45, 7.34 Hz), 1.88 (1.0H, tdd, J = 12.11, 12.11, 4.24 Hz), 2.99-3.04 (2.0H, m), 3.37 (3.0H, s), 3.42-3.44 (1.0H, br m), 3.63-3.69 (1.0H, m), 3.80-3.83 (1.0H, br m), 4.11-4.13 (1.0H, m), 4.27 (1.0H, t, J = 7.11 Hz), 4.28 (1.0H, t, J = 7.11 Hz), 4.29-4.35 (1.0H, m), 5.11 (2.0H, s), 5.23 (1.0H, d, J = 8.71 Hz), 7.30-7.38 (5.0H, m).

(111c)Cis(±)2－(4－アミノ－3－メトキシピペリジン－1－イル)－5－イソプロピル－1，3－オキサゾール－4－カルボン酸 ブチル

実施例(111b)で得られたCis(±)2－(4－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－5－イソプロピル－1,3－オキサゾール－4－カルボン酸 ブチル(0.45g、0.95mmol)、10%Pd／C(0.2g)、メタノール(3mL)を用いて実施例(95b)と同様の操作を行い、標記化合物を黄色油状物質として0.31g得た。(96%)

マススペクトル(APCI): m/z 340 $(M+H)^+$.

(111d)Cis(±)2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－5－イソプロピル－1,3－オキサゾール－4－カルボン酸 ブチル

実施例(111c)で得られたCis(±)2－(4－アミノ－3－メトキシピペリジン－1－イル)－5－イソプロピル－1,3－オキサゾール－4－カルボン酸 ブチル(0.31g、0.91mmol)、4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸(0.11g、0.6mmol)WSC塩酸塩(0.39g、2mmol)、HOBt(0.13g、1mmol)DMA(3mL),ジクロロメタン(3mL)を用いて実施例(106d)と同様な操作を行い、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル／ヘキサン＝1／4、2／3、3／2、4／1)で精製し標記化合物を無色固体として0.24g得た。(77%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm:0.92 (3.0H, t, J = 7.39 Hz), 1.14 (3.0H, t, J = 7.45 Hz), 1.21 (6.0H, d, J = 7.11 Hz), 1.37 (2.0H, tq, J = 7.45, 7.39 Hz), 1.61-1.66 (1.0H, m), 1.63 (2.0H, tt, J = 7.45, 7.45 Hz), 1.81-1.88 (1.0H, m), 2.55 (2.0H, q, J = 7.45 Hz), 3.11-3.17 (2.0H, m), 3.32 (3.0H, s), 3.49-3.51 (1.0H, br m), 3.55-3.62 (1.0H, m), 3.92 (1.0H, d, J = 11.96 Hz), 4.14-4.20 (2.0H, m), 4.18 (2.0H, t, J = 7.34 Hz), 7.59 (1.0H, d, J = 8.54 Hz).

(111e)Cis(±)2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－5－イソプロピル－1,3－オキサゾール－4－カルボン酸

実施例(111d)で得られたCis(±)2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－5－イソプロピル－1,3－オキサゾール－4－カルボン酸 ブチル(0.15g、0.30mmol)

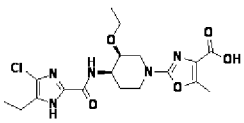
、2規定水酸化リチウム(3mL、6mmol)、メタノール(3mL)、THF(5mL)を用いて実施例(91d)と同様の操作を行い、標記化合物を無色固体として0．12g得た。(90%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm:1.11-1.16 (9.0H, m), 1.53-1.55 (1.0H, m), 1.79-1.86 (1.0H, m), 2.55 (2.0H, q, J = 7.45 Hz), 3.06-3.12 (2.0H, m), 3.29 (3.0H, s), 3.47 (1.0H, s), 3.69-3.75 (1.0H, m), 3.88 (1.0H, d, J = 12.45 Hz), 4.14-4.17 (2.0H, m), 7.57 (1.0H, d, J = 8.54 Hz), 13.36 (1.0H, br s).

マススペクトル(FAB): m/z 439 $(M+H)^+$.

(実施例112)Cis(±)2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－5－メチル－1，3－オキサゾール－4－カルボン酸

(例示化合物番号112)



[0337] (112a)3－エトキシ－4，4－ジメトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル

3－ヒドロキシ－4，4－ジメトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(5．2g、20mmol)水素化ナトリウム(55%含量、1．31g、30mmol)、1－ヨードエタン(6．24g、40mmol)、DMF(50mL)を用いて実施例(90a)残渣をシリカゲルと同様の操作を行い、カラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝10／1、4／1、2／1)で精製し、標記化合物を無色油状物質として4．90g得た。(85%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.21-1.24 (3.0H, br m), 1.46 (9.0H, s), 1.73-1.79 (2.0H, m), 2.76-2.82 (1.0H, m), 2.93-3.04 (1.0H, m), 3.22 (3.0H, s), 3.23 (3.0H, s), 3.32-3.40 (1.0H, m), 3.43 (1.0H, dq, J = 8.71, 7.34 Hz), 3.75-3.80 (1.0H, br m), 4.00-4.27 (1.0H, m).

マススペクトル(APCI): m/z 290 $(M+H)^+$

(112b)3－エトキシ－4－オキソピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチ

実施例(112a)で得られた3－エトキシ－4，4－ジメトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(4．99g、14．2mmol)、水／TFA混合溶液(1／1、35mL)、

ジーtertーブチル ジカーボナート(4．37g、20mol)を用いて実施例(90b)と同様の操作を行って得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝10／1、5／1、2／1、1／1)で精製し、標記化合物を薄褐色油状物質として3．3g得た。(77%)

マススペクトル(APCI)：m/z 244$(M+H)^+$

(112c)Cis(±)4－(ベンジルアミノ)－3－エトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル

実施例(90b)で得られた3－エトキシ－4－オキソピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(3．4g、14mmol)、ベンジルアミン(1．65g、15．4mmol)、(トリアセトキシ)水素化ホウ素ナトリウム(5．93g、28mmol)、1，2－ジクロロエタン(40mL)を用いて実施例(90c)と同様の操作を行い得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝4／1、1／1、1／3、0／1)で精製し、標記化合物を無色油状物質として4．06g得た。(87%)

^1H NMRスペクトル(400MHz, CDCl3) δ ppm:1.16-1.20 (3.0H, m), 1.46 (9.0H, s), 1.61-1.72 (3.0H, m), 2.71-2.75 (1.0H, m), 2.92-2.95 (2.0H, m), 3.37 (1.0H, dq, J = 8.71, 7.34 Hz), 3.47-3.51 (1.0H, m), 3.66-4.05 (2.0H, m), 3.77 (1.0H, d, J = 12.84 Hz), 3.83 (1.0H, d, J = 12.84 Hz), 7.22-7.36 (5.0H, m).

(112d)Cis(±)4－アミノ－3－エトキシピペリジン－1－カルボン酸 tertーブチル

実施例(112c)で得られたCis(±)4－(ベンジルアミノ)－3－(エトキシピペリジン－1－カルボン酸 tertーブチル(4．06g、12．1mmol)、10%Pd／C(wet.、1．1g)、ギ酸アンモニウム(2．87g、46mmol)、メタノール(30mL)を用いて実施例(90d)と同様の操作を行い標記化合物を無色油状物質として2．28g得た(94%)

マススペクトル(APCI)：m/z 201 $(M+H)^+$

(112e)Cis(±)4－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－カルボン酸 tertーブチル

実施例(112d)で得られたCis(±)4－アミノ－3－エトキシピペリジン－1－カルボン酸 tertーブチル(2．28g、11．4mmol)炭酸水素ナトリウム(1．26g、15mmol)

、クロロギ酸ベンジル(2．69g、15mmol)、THF(15mL)，水(15mL)を用いて実施例(103a)と同様の操作を行い、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル／ヘキサン＝1／4、1／2、1／1)で精製し、標記化合物を無色固体として4．34g得た。(100％)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.14-1.18 (3.0H, br m), 1.45 (9.0H, s), 1.62-1.78 (2.0H, m), 2.71-2.77 (2.0H, m), 3.32 (1.0H, dq, J = 8.71, 7.34 Hz), 3.39-3.42 (1.0H, br m), 3.68-3.76 (2.0H, br m), 4.00-4.18 (1.0H, m), 4.28-4.40 (1.0H, m), 5.10 (2.0H, s), 5.17-5.24 (1.0H, m), 7.33-7.38 (5.0H, m).

(112f)Cis(±)ベンジル(1－カルバモイル－3－エトキシピペリジン－4－イル)カーバメート

実施例(112e)で得られたCis(±)4－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(3．6g、9．52mmol)、4規定塩酸／酢酸エチル溶液(30ml、120mmol)、トリメチルシリルイソシアナート(1．37g、11．9mmol)を用いて実施例(103b)と同様の操作を行い、標記化合物を無色固体として2．5g得た。(82％)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm:1.05 (3.0H, t, J = 7.34 Hz), 1.40-1.44 (1.0H, m), 1.55-1.64 (1.0H, m), 2.92-2.94 (2.0H, m), 3.34-3.37 (2.0H, m), 3.52 (1.0H, tq, J = 7.34, 8.17 Hz), 3.61-3.71 (2.0H, m), 3.83 (1.0H, dd, J = 13.75, 5.04 Hz), 5.01 (1.0H, d, J = 12.38 Hz), 5.06 (1.0H, d, J = 12.38 Hz), 5.85 (2.0H, s), 7.08 (1.0H, d, J = 8.25 Hz), 7.31-7.37 (5.0H, m).

(112g)Cis(±)2－(4－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－5－メチル－1，3－オキサゾール－4－カルボン酸 エチル

実施例(112f)で得られたCis(±)ベンジル(1－カルバモイル－3－エトキシペリジン－4－イル)カーバメート(0．88g、2．74mmol)、実施例(106a)で得られた3－ブロモ－2－オキソブタン酸ブチル(4g、16．8mmol)、炭酸水素ナトリウム(0．7g、8．33mmol)、THF(15mL)をもちいて実施例(103c)と同様な操作を行って得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル／ヘキサン＝1／10、1／2、1／1、2／1、4／1)で精製し、標記化合物を薄褐色油状物質として

1．05g得た。(83%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:0.95 (3.0H, t, J = 7.34 Hz), 1.09 (3.0 H, t, J = 7.11 Hz), 1.37-1.47 (2.0H, m), 1.64 (1.8H, d, J = 9.63 Hz), 1.68-1.75 (3.0 H, m), 1.91 (1.0H, dq, J = 4.58, 12.15 Hz), 2.48 (3.0H, s), 2.98-3.06 (2.0H, m), 3.3 6 (1.0H, dq, J = 9.17, 7.34 Hz), 3.51 (1.0H, br s), 3.69 (1.0H, dq, J = 9.17, 7.34 Hz), 3.78-3.81 (1.0H, m), 4.06-4.13 (1.0H, m), 4.19-4.35 (3.0H, m), 5.11 (2.0H, s), 5 .21 (1.0H, d, J = 8.71 Hz), 7.32-7.38 (5.0H, m).

(112h)Cis(±)2－(4－アミノ－3－エトキシピペリジン－1－イル)－5－メチル－1 , 3－オキサゾール－4－カルボン酸 ブチル

実施例(112g)で得られたCis(±)2－(4－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ }－3－エトキシピペリジン－1－イル)－5－メチル－1，3－オキサゾール－4－カル ボン酸 ブチル(1．05g、2．1mmol)、10%Pd／C(0．25g)、メタノール(15mL) を用いて実施例(95b)と同様の操作を行い、標記化合物を薄褐色油状物質として0 ．66g得た。(88%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:0.95 (3.0H, t, J = 7.44 Hz), 1.15 (3.0 H, t, J = 6.95 Hz), 1.42 (2.0H, tq, J = 7.44, 7.40 Hz), 1.65-1.85 (5.0H, m), 2.49 (3. 0H, s), 3.00 (1.0H, dt, J = 9.35, 3.60 Hz), 3.13-3.21 (2.0H, m), 3.42-3.46 (1.0H, m), 3.69 (1.0H, dq, J = 9.76, 6.95 Hz), 3.86-3.92 (1.0H, m), 3.99 (1.0H, ddd, J = 13. 66, 5.12, 1.22 Hz), 4.28 (2.0H, td, J = 6.83, 2.93 Hz).

(112i)Cis(±)2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル) カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－5－メチル－1，3－オキサ ゾール－4－カルボン酸 ブチル

実施例(112h)で得られたCis(±)2－(4－アミノ－3－エトキシピペリジン－1－イ ル)－5－メチル－1，3－オキサゾール－4－カルボン酸 ブチル(0．66g、2．03m mol)、4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸(85%含量、0． 2g、1mmol)、WSC塩酸塩(0．5g、2．5mmol)、HOBt(0．2g、1．5mmol)ジクロ ロメタン(5mL)DMA(3mL)を用いて実施例(106d)と同様の操作を行い、標記化 合物を黄色アモルファス状固体として0．21g得た。(44%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:0.91 (3.0H, t, J = 7.57 Hz), 1.02 (3.0H, t, J = 6.88 Hz), 1.14 (3.0H, t, J = 7.49 Hz), 1.37 (2.0H, tq, J = 7.57, 7.57 Hz), 1.58-1.66 (3.0H, m), 1.86 (1.0H, tdd, J = 12.38, 12.38, 4.36 Hz), 2.45 (3.0H, s), 2.55 (2.0H, q, J = 7.49 Hz), 3.09-3.18 (2.0H, m), 3.39 (1.0H, dq, J = 9.63, 6.88 Hz), 3.56-3.64 (2.0H, m), 3.90 (1.0H, br d), 4.08-4.19 (4.0H, m), 7.56 (1.0H, d, J = 8.71 Hz).

(112j)Cis(±)2-(4-{[(4-クロロ-5-エチル-1H-イミダゾール-2-イル)カルボニル]アミノ}-3-エトキシピペリジン-1-イル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸

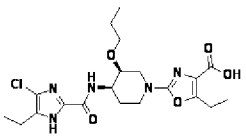
実施例(112i)で得られたCis(±)2-(4-{[(4-クロロ-5-エチル-1H-イミダゾール-2-イル)カルボニル]アミノ}-3-エトキシピペリジン-1-イル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸 ブチル(0.2g、0.42mmol)、2規定水酸化リチウム(3mL、6mmol)、メタノール(2mL)、THF(3mL)を用いて実施例(91d)と同様の操作を行い、標記化合物を無色固体として90mg得た。(51%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm:1.02 (3.0H, t, J = 6.88 Hz), 1.14 (3.0H, t, J = 7.57 Hz), 1.58-1.60 (1.0H, m), 1.86 (1.0H, dq, J = 4.13, 12.38 Hz), 2.42 (3.0H, s), 2.55 (2.0H, q, J = 7.57 Hz), 3.08-3.15 (2.0H, m), 3.29-3.43 (2.0H, m), 3.58-3.61 (2.0H, m), 3.86 (1.0H, d, J = 12.84 Hz), 4.05-4.14 (2.0H, m), 7.56 (1.0H, d, J = 8.71 Hz).

マススペクトル(FAB): m/z 426 $(M+H)^+$.

(実施例113)Cis(±)2-(4-{[(4-クロロ-5-エチル-1H-イミダゾール-2-イル)カルボニル]アミノ}-3-プロポキシピペリジン-1-イル)-5-エチル-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸

(例示化合物番号113)



[0338] (113a)3-アリルオキシ-4,4-ジメトキシピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

3－ヒドロキシ－4，4－ジメトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル（5．2g、20mmol）水素化ナトリウム（55％含量、1．31g、30mmol）、アリルヨージド（5．03g、30mmol）、DMF（50mL）を用いて実施例（90a）と同様の操作を行い、残渣をカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝10／1、4／1、2／1）で精製し、標記化合物を無色油状物質として5．64g得た。（93％）

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm：1.46 (9.0H, s), 1.73-1.86 (2.0H, m), 2.73-2.85 (1.0H, m), 2.92-3.02 (1.0H, m), 3.40-3.45 (1.0H, m), 3.82-4.04 (2.0H, m), 4.14-4.25 (2.0H, m), 5.16-5.21 (1.0H, m), 5.30 (1.0H, dd, J = 16.96, 1.38 Hz), 5.91-5.97 (1.0H, m).

（113b）3－アリルオキシ－4－オキソピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル

実施例（113a）で得られた3－アリルオキシ－4，4－ジメトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル（5．64g、18．7mmol）、水／TFA混合溶液（1／1、35mL）、ジ－tert－ブチル ジカーボナート（4．8g、22mol）を用いて実施例（90b）と同様の操作を行って得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝10／1、5／1、2／1、1／1）で精製し、標記化合物を薄褐色油状物質として4．37g得た。（91％）

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm：1.50 (9.0H, s), 2.41-2.58 (2.0H, m), 3.31-3.33 (2.0H, brm), 3.86-3.88 (1.0H, br m), 4.02-4.08 (2.0H, m), 4.21-4.26 (1.0H, m), 5.22 (1.0H, d, J = 10.54 Hz), 5.31 (1.0H, d, J = 17.00 Hz), 5.91 (1.0H, ddt, J = 17.00, 10.54, 5.50 Hz).

（113c）Cis（±）4－（ベンジルアミノ）－3－アリルオキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル

実施例（113b）で得られた3－アリルオキシ－4－オキソピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル（4．37g、17．1mmol）、ベンジルアミン（2．02g、18．9mmol）、（トリアセトキシ）水素化ホウ素ナトリウム（6．36g、30mmol）、1，2－ジクロロエタン（40mL）を用いて実施例（90c）と同様の操作を行い得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝4／1、1／1、1／3、0／1）で精製し、標記化合物を無色油状物質として4．96g得た。（84％）

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.45 (9.0H, s), 1.61-1.71 (4.0H, m), 2.72-2.76 (1.0H, m), 2.92-2.96 (2.0H, m), 3.53-3.58 (0.0H, br m), 3.80 (2.0H, d, J = 3.67 Hz), 3.88-3.93 (2.0H, m), 4.03-4.18 (2.0H, m), 5.17 (1.0H, d, J = 10.54 Hz), 5.27 (1.0H, dd, J = 16.55, 1.60 Hz), 5.91 (1.0H, ddt, J = 16.55, 10.54, 5.50 Hz), 7.24-7.26 (1.0H, m), 7.30-7.35 (4.0H, m).

(113d)Cis(±)4－アミノ－3－プロポキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル

実施例(113c)で得られたCis(±)4－(ベンジルアミノ)－3－(アリルオキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(4．96g、14．3mmol)、10%Pd／C(wet.、1．5g)、ギ酸アンモニウム(5．42g、86mmol)、メタノール(30mL)を用いて実施例(90d)と同様の操作を行い標記化合物を無色油状物質として3．41g得た(93%)

マススペクトル(APCI)：m/z 259 $(M+H)^+$

(113e)Cis(±)4－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－プロポキシオキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル

実施例(113d)で得られたCis(±)4－アミノ－3－プロポキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(3．41g、13．2mmol)炭酸水素ナトリウム(1．26g、15mmol)、クロロギ酸ベンジル(2．81g、16mmol)、THF(15mL)，水(15mL)を用いて実施例(103a)と同様の操作を行い、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル／ヘキサン＝1／4、1／2、1／1)で精製し、標記化合物を無色油状物質として5．14g得た。(99%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:0.88-0.92 (3.0H, m), 1.45 (9.0H, s), 1.50-1.77 (4.0H, m), 2.65-2.85 (2.0H, m), 3.22 (1.0H, dt, J = 9.17, 6.88 Hz), 3.36-3.43 (1.0H, m), 3.58-3.63 (1.2H, brm), 3.70-3.76 (1.0H, m), 3.95-4.18 (1.0H, m), 4.29-4.41 (1.0H, m), 5.10 (2.0H, s), 5.18-5.26 (1.0H, m), 7.30-7.38 (5.0H, m).

(113f)Cis(±)ベンジル(1－カルバモイル－3－プロポキシピペリジン－4－イル)カーバメート

実施例(112e)で得られたCis(±)4－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－プロポキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(3．9g、10mmol)、4規定

塩酸／酢酸エチル溶液（30ml、120mmol）、トリメチルシリルイソシアナート（1．49g、13mmol）を用いて実施例（103b）と同様の操作を行い、標記化合物を無色固体として2．66g得た。（80％）

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm:0.82 (3.0H, t, J = 7.34 Hz), 1.42-1.47 (3.0H, m), 1.57-1.64 (1.0H, m), 2.91-2.97 (2.0H, m), 3.25 (1.0H, dt, J = 8.71, 6.88 Hz), 3.36 (1.0H, br s), 3.44 (1.0H, dt, J = 8.71, 6.88 Hz), 3.60-3.64 (1.0H, m), 3.68-3.71 (1.0H, m), 3.83 (1.0H, dd, J = 13.75, 4.58 Hz), 5.03 (2.0H, q, J = 12.69 Hz), 5.85 (2.0H, br s), 7.06 (1.0H, d, J = 8.25 Hz), 7.29-7.39 (4.0H, m).

（113g）Cis（±）2－（4－{[（ベンジルオキシ）カルボニル]アミノ}－3－プロポキシピペリジン－1－イル）－5－エチル－1，3－オキサゾール－4－カルボン酸 ブチル

実施例（113f）で得られたCis（±）ベンジル（1－カルバモイル－3－プロポキシピペリジン－4－イル）カーバメート（0．80g、2．39mmol）、実施例（110a）で得られた3－ブロモ－2－オキソペンタン酸ブチル（4g、15．9mmol）、炭酸水素ナトリウム（0．7g、8．33mmol）、THF（15mL）をもちいて実施例（103c）と同様な操作を行って得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／ヘキサン＝1／10、1／2、1／1、2／1、4／1）で精製し、標記化合物を薄褐色油状物質として1．01g得た。（87％）

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:0.83 (3.0H, t, J = 7.34 Hz), 0.95 (3.0H, t, J = 7.34 Hz), 1.21 (3.0H, t, J = 7.49 Hz), 1.41 (2.0H, tq, J = 7.34, 7.34 Hz), 1.44-1.53 (2.0H, m), 1.70-1.75 (1.0H, m), 1.72 (2.0H, tt, J = 7.34, 7.34 Hz), 1.92 (1.0H, tdd, J = 12.15, 12.15, 4.36 Hz), 2.91 (2.0H, q, J = 7.49 Hz), 3.01-3.05 (2.0H, m), 3.26 (1.0H, dt, J = 9.17, 7.34 Hz), 3.51 (1.0H, br s), 3.58 (1.0H, dt, J = 9.17, 7.34 Hz), 3.77-3.83 (1.0H, br m), 4.08-4.13 (1.0H, m), 4.22-4.31 (3.0H, m), 5.11 (2.0H, s), 5.19 (1.0H, d, J = 8.71 Hz), 5.30 (1.0H, s), 7.32-7.38 (5.0H, m).

（113h）Cis（±）2－（4－アミノ－3－プロポキシピペリジン－1－イル）－5－エチル－1，3－オキサゾール－4－カルボン酸 ブチル

実施例（113g）で得られたCis（±）2－（4－{[（ベンジルオキシ）カルボニル]アミノ}－3－プロポキシピペリジン－1－イル）－5－エチル－1，3－オキサゾール－4－

カルボン酸 ブチル(1．01g、2．1mmol)、10%Pd／C(0．25g)、メタノール(15mL)を用いて実施例(95b)と同様の操作を行い、標記化合物を薄黄色油状物質として0．70g得た。(95%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:0.88 (3.0H, t, J = 6.87 Hz), 0.95 (3.0H, t, J = 7.44 Hz), 1.42 (2.0H, tq, J = 7.31, 7.44 Hz), 1.52-1.55 (2.0H, m), 1.61-1.81 (5.0H, m), 2.48 (3.0H, s), 3.00 (1.0H, dt, J = 9.35, 3.54 Hz), 3.14-3.19 (1.0H, m), 3.34 (1.0H, dt, J = 9.02, 6.34 Hz), 3.41-3.45 (1.0H, m), 3.59 (1.0H, dt, J = 9.02, 6.34 Hz), 3.88-3.94 (1.0H, m), 4.01 (1.0H, ddd, J = 13.78, 5.00, 1.34 Hz), 4.28 (2.0H, td, J = 6.93, 2.93 Hz).

(113i)Cis(±)2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－プロポキシピペリジン－1－イル)－5－エチル－1，3－オキサゾール－4－カルボン酸 ブチル

実施例(113h)で得られたCis(±)2－(4－アミノ－3－プロポキシピペリジン－1－イル)－5－エチル－1，3－オキサゾール－4－カルボン酸 ブチル(0．70g、2．0mmol)、4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸(85%含量、0．2g、1mmol)、WSC塩酸塩(0．5g、2．5mmol)、HOBt(0．2g、1．5mmol)ジクロロメタン(5mL)DMA(3mL)を用いて実施例(106d)と同様の操作を行い、標記化合物を無色アモルファス状固体として0．21g得た。(41%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm:0.80 (3.0H, t, J = 7.57 Hz), 0.91 (3.0H, t, J = 7.57 Hz), 1.13 (3.0H, t, J = 7.49 Hz), 1.15 (3.0H, t, J = 7.64 Hz), 1.32-1.45 (4.0H, m), 1.58-1.66 (3.0H, m), 1.86 (1.0H, ddd, J = 24.76, 12.38, 4.13 Hz), 2.54 (2.0H, q, J = 7.64 Hz), 2.87 (2.0H, q, J = 7.49 Hz), 3.09-3.18 (2.0H, m), 3.29 (1.0H, dt, J = 9.17, 7.34 Hz), 3.52 (1.0H, dt, J = 9.17, 7.34 Hz), 3.58 (1.0H, s), 3.91 (1.0H, d, J = 13.75 Hz), 4.12-4.22 (4.0H, m), 7.58 (1.0H, d, J = 8.71 Hz).

(113j)Cis(±)2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－プロポキシピペリジン－1－イル)－5－エチル－1，3－オキサゾール－4－カルボン酸

実施例(113i)で得られたCis(±)2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミ

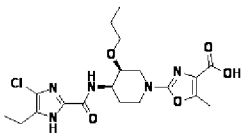
ダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－プロポキシピペリジン－1－イル）－5－エチル－1，3－オキサゾール－4－カルボン酸　ブチル（0．2g、0．39mmol）、2規定水酸化リチウム（3mL、6mmol）、メタノール（3mL）、THF（5mL）を用いて実施例（91d）と同様の操作を行い、標記化合物を無色固体として119mg得た。（67％）

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm:0.81 (3.0H, t, J = 7.45 Hz), 1.13 (3.0H, t, J = 7.45 Hz), 1.13 (3.0H, t, J = 7.37 Hz), 1.41 (2.0H, tq, J = 7.45, 7.37 Hz), 1.57-1.63 (1.0H, m), 1.87 (1.0H, dq, J = 4.24, 12.04 Hz), 2.55 (2.0H, q, J = 7.45 Hz), 2.86 (1.0H, dq, J = 2.05, 7.34 Hz), 2.88 (1.0H, dq, J = 2.05, 7.34 Hz), 3.09-3.17 (2.0H, m), 3.28 (1.0H, dt, J = 9.17, 6.53 Hz), 3.52 (1.0H, dt, J = 9.17, 6.53 Hz), 3.57 (1.0H, brs), 3.89 (1.0H, d, J = 13.30 Hz), 4.09-4.15 (2.0H, m), 7.57 (1.0H, d, J = 8.25 Hz).

マススペクトル（FAB）：m/z　454 $(M+H)^+$.

（実施例114）Cis（±）2－（4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－プロポキシピペリジン－1－イル）－5－メチル－1，3－オキサゾール－4－カルボン酸

（例示化合物番号114）



[0339] （114a）Cis（±）2－（4－{[（ベンジルオキシ）カルボニル]アミノ}－3－プロポキシピペリジン－1－イル）－5－メチル－1，3－オキサゾール－4－カルボン酸　ブチル

実施例（113f）で得られたCis（±）ベンジル（1－カルバモイル－3－プロポキシピペリジン－4－イル）カーバメート（0．80g、2．39mmol）、実施例（106a）で得られた3－ブロモ－2－オキソブタン酸ブチル（4g、16．9mmol）、炭酸水素ナトリウム（0．7g、8．33mmol）、THF（15mL）をもちいて実施例（103c）と同様な操作を行って得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／ヘキサン＝1／10、1／2、1／1、2／1、4／1）で精製し、標記化合物を薄褐色油状物質として0．98g得た。（98％）

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:0.83 (3.0H, t, J = 7.34 Hz), 0.95 (3.0H, t, J = 7.34 Hz), 1.37-1.51 (4.0H, m), 1.68-1.75 (3.0H, m), 1.91 (1.0H, tdd, J = 12.38, 12.26, 4.47 Hz), 2.48 (3.0H, s), 3.00-3.04 (2.0H, m), 3.26 (1.0H, dt, J = 9.17, 6.88 Hz), 3.49-3.52 (1.0H, br m), 3.58 (1.0H, dt, J = 9.17, 6.88 Hz), 3.77-3.83 (0.9H, br m), 4.08-4.15 (1.0H, m), 4.23-4.33 (3.0H, m), 5.11 (2.0H, s), 5.19 (1.0H, d, J = 8.71 Hz), 5.30 (1.0H, s), 7.32-7.38 (5.0H, m).

(114b)Cis(±)2-(4-アミノ-3-プロポキシピペリジン-1-イル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸 ブチル

実施例(114a)で得られたCis(±)2-(4-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-3-プロポキシピペリジン-1-イル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸 ブチル(0.98g、2.1mmol)、10%Pd/C(0.25g)、メタノール(15mL)を用いて実施例(95b)と同様の操作を行い、標記化合物を薄黄色油状物質として0.67g得た。(95%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:0.88 (3.0H, t, J = 6.87 Hz), 0.95 (3.0H, t, J = 7.44 Hz), 1.42 (2.0H, tq, J = 7.31, 7.44 Hz), 1.52-1.55 (2.0H, m), 1.61-1.81 (5.0H, m), 2.48 (3.0H, s), 3.00 (1.0H, dt, J = 9.35, 3.54 Hz), 3.14-3.19 (1.0H, m), 3.34 (1.0H, dt, J = 9.02, 6.34 Hz), 3.41-3.45 (1.0H, m), 3.59 (1.0H, dt, J = 9.02, 6.34 Hz), 3.88-3.94 (1.0H, m), 4.01 (1.0H, ddd, J = 13.78, 5.00, 1.34 Hz), 4.28 (2.0H, td, J = 6.93, 2.93 Hz).

(114c)Cis(±)2-(4-{[(4-クロロ-5-エチル-1H-イミダゾール-2-イル)カルボニル]アミノ}-3-プロポキシピペリジン-1-イル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸 ブチル

実施例(114b)で得られたCis(±)2-(4-アミノ-3-プロポキシピペリジン-1-イル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸 ブチル(0.67g、1.98mmol)、4-クロロ-5-エチル-1H-イミダゾール-2-カルボン酸(85%含量、0.2g、1mmol)、WSC塩酸塩(0.5g、2.5mmol)、HOBt(0.2g、1.5mmol)ジクロロメタン(5mL)DMA(3mL)を用いて実施例(106d)と同様の操作を行い、標記化合物を無色アモルファス状固体として0.22g得た。(44%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 0.80 (3.0H, t, J = 7.34 Hz), 0.91 (3.0H, t, J = 7.57 Hz), 1.13 (3.0H, t, J = 7.57 Hz), 1.38 (2.0H, tq, J = 7.34, 7.34 Hz), 1.59-1.65 (3.0H, m), 1.85 (1.0H, dq, J = 4.24, 12.04 Hz), 2.45 (3.0H, s), 2.54 (2.0H, q, J = 7.57 Hz), 3.09-3.28 (3.0H, m), 3.29 (1.0H, dt, J = 9.17, 6.88 Hz), 3.52 (1.0H, dt, J = 9.17, 6.88 Hz), 3.58 (1.0H, br s), 3.91 (1.0H, br d), 4.08-4.20 (4.0H, m), 7.57 (1.0H, d, J = 8.25 Hz).

(114d)Cis(±)2-(4-{[(4-クロロ-5-エチル-1H-イミダゾール-2-イル)カルボニル]アミノ}-3-プロポキシピペリジン-1-イル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸

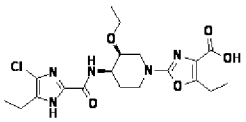
実施例(113i)で得られたCis(±)2-(4-{[(4-クロロ-5-エチル-1H-イミダゾール-2-イル)カルボニル]アミノ}-3-プロポキシピペリジン-1-イル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸 ブチル(0.21g、0.42mmol)、2規定水酸化リチウム(3mL、6mmol)、メタノール(3mL)、THF(5mL)を用いて実施例(91d)と同様の操作を行い、標記化合物を無色固体として153mg得た。(82%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm:0.81 (3.0H, t, J = 7.57 Hz), 1.14 (3.0H, t, J = 7.57 Hz), 1.36-1.47 (2.0H, m), 1.60-1.61 (1.0H, m), 1.87 (1.0H, dq, J = 4.24, 12.04 Hz), 2.42 (3.0H, s), 2.55 (2.0H, q, J = 7.57 Hz), 3.08-3.18 (2.0H, m), 3.28 (1.0H, dt, J = 9.17, 6.88 Hz), 3.52 (1.0H, dt, J = 9.17, 6.88 Hz), 3.57 (1.0H, s), 3.88 (1.0H, d, J = 13.75 Hz), 4.09-4.15 (2.0H, m), 7.57 (1.0H, d, J = 8.25 Hz).

マススペクトル(FAB): m/z 440 $(M+H)^+$.

(実施例115)Cis(±)2-(4-{[(4-クロロ-5-エチル-1H-イミダゾール-2-イル)カルボニル]アミノ}-3-エトキシピペリジン-1-イル)-5-エチル-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸

(例示化合物番号115)



[0340] (115a)Cis(±)2-(4-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-3-エトキシピペ

リジン－1－イル）－5－エチル－1，3－オキサゾール－4－カルボン酸　エチル

実施例（112f）で得られたCis（±）ベンジル（1－カルバモイル－3－エトキシペリジン－4－イル）カーバメート（0．95g、3mmol）、実施例（106a）で得られた3－ブロモ－2－オキソペンタン酸ブチル（5g、19．9mmol）、炭酸水素ナトリウム（0．72g、9mmol）、THF（15mL）をもちいて実施例（103c）と同様な操作を行って得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／ヘキサン＝1／10、1／2、1／1、2／1、4／1）で精製し、標記化合物を薄黄色油状物質として1．21g得た。（86％）

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$)　δ ppm：0.95 (3.0H, t, J = 7.34 Hz), 1.10 (3.0H, t, J = 7.11 Hz), 1.21 (3.0H, t, J = 7.64 Hz), 1.42 (2.0H, tq, J = 7.94, 7.34 Hz), 1.70-1.76 (1.0H, m), 1.71 (2.0H, tt, J = 7.94, 7.74 Hz), 1.91 (1.0H, tdd, J = 12.48, 12.48, 5.47 Hz), 2.91 (2.0H, q, J = 7.64 Hz), 2.98-3.07 (2.0H, m), 3.36 (1.0H, dq, J = 9.17, 7.11 Hz), 3.52 (1.0H, brs), 3.69 (1.0H, dq, J = 9.17, 7.11 Hz), 3.79-3.81 (1.0H, br m), 4.09-4.13 (2.0H, m), 4.22-4.33 (3.0H, m), 5.11 (2.0H, s), 5.21 (1.0H, d, J = 8.71 Hz), 7.30-7.38 (5.0H, m).

（115b）Cis（±）2－（4－アミノ－3－エトキシピペリジン－1－イル）－5－エチル－1，3－オキサゾール－4－カルボン酸　ブチル

実施例（115a）で得られたCis（±）2－（4－{[（ベンジルオキシ）カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル）－5－エチル－1，3－オキサゾール－4－カルボン酸　ブチル（1．21g、2．5mmol）、10％Pd／C（0．25g）、メタノール（15mL）を用いて実施例（95b）と同様の操作を行い、標記化合物を薄褐色油状物質として0．89g得た。（97％）

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$)　δ ppm：0.95 (3.0H, t, J = 7.32 Hz), 1.16 (3.0H, t, J = 6.95 Hz), 1.21 (3.0H, t, J = 7.44 Hz), 1.42 (2.0H, tq, J = 7.32, 7.32 Hz), 1.62-1.83 (5.0H, m), 2.92 (2.0H, q, J = 7.44 Hz), 2.99-3.01 (1.0H, m), 3.13-3.23 (1.5H, m), 3.44-3.50 (2.5H, m), 3.66-3.73 (1.0H, m), 3.89-4.02 (1.5H, m), 4.26-4.29 (1.5H, m).

（115c）Cis（±）2－（4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル

)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－5－エチル－1，3－オキサゾール－4－カルボン酸　ブチル

実施例(115b)で得られたCis(±)2－(4－アミノ－3－エトキシピペリジン－1－イル)－5－エチル－1，3－オキサゾール－4－カルボン酸　ブチル(0．89g、2．63mmol)、4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸(85%含量、0．2g、1mmol)、WSC塩酸塩(0．5g、2．5mmol)、HOBt(0．2g、1．5mmol)ジクロロメタン(5mL)DMA(3mL)を用いて実施例(106d)と同様の操作を行い、標記化合物を無色アモルファス状固体として0．25g得た。(49%)

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm:0.91 (3.0H, t, J = 7.34 Hz), 1.02 (3.0H, t, J = 6.88 Hz), 1.14 (3.0H, t, J = 6.88 Hz), 1.16 (3.0H, t, J = 7.79 Hz), 1.37 (2.0H, tq, J = 7.34, 7.34 Hz), 1.59-1.66 (3.0H, m), 1.86 (1.0H, dq, J = 4.13, 12.15, Hz), 2.55 (2.0H, q, J = 7.79 Hz), 2.88 (2.0H, ddd, J = 15.02, 7.68, 1.95 Hz), 3.09-3.18 (2.0H, m), 3.40 (1.0H, dq, J = 9.17, 7.34 Hz), 3.57-3.64 (2.0H, m), 3.92 (1.0H, br d), 4.09-4.20 (4.0H, m), 7.57 (1.0H, d, J = 8.25 Hz).

(115d)Cis(±)2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－5－エチル－1，3－オキサゾール－4－カルボン酸

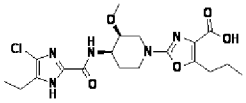
実施例(115c)で得られたCis(±)2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－5－エチル－1，3－オキサゾール－4－カルボン酸　ブチル(0．24g、0．48mmol)、2規定水酸化リチウム(3mL、6mmol)、メタノール(4mL)、THF(6mL)を用いて実施例(91d)と同様の操作を行い、標記化合物を無色固体として160mg得た。(75%)

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm:1.02 (3.0H, t, J = 7.11 Hz), 1.13 (3.0H, t, J = 7.45 Hz), 1.14 (3.0H, t, J = 7.34 Hz), 1.59-1.61 (1.0H, m), 1.86 (1.0H, dq, J = 4.05, 12.20 Hz), 2.55 (2.0H, q, J = 7.45 Hz), 2.85-2.91 (2.0H, m), 3.10-3.16 (2.0H, m), 3.39-3.42 (1.0H, m), 3.58-3.63 (2.0H, m), 3.89 (1.0H, d, J = 13.30 Hz), 4.10-4.13 (2.0H, m), 7.57 (1.0H, d, J = 8.71 Hz).

マススペクトル(FAB):m/z 440 $(M+H)^+$.

(実施例116)Cis(±)2-(4-{[(4-クロロ-5-エチル-1H-イミダゾール-2-イル)カルボニル]アミノ}-3-メトキシピペリジン-1-イル)-5-プロピル-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸

(例示化合物番号116)



[0341] (116a)3-ブロモ-2-オキソヘキサン酸ブチル

2-オキソヘキサン酸ブチル(Lapkin,I.I.; Dvinskikh,V.V.; J.Gen.Chem.USSR (Engl.Transl.); 48; 1978; 2278-2280; Zh. Obshch. Khim.; 48; 1978; 2509-2511.、3.41g、18.3mmol)臭素(2.55g、16mmol)、クロロホルム(30mL)を用いて実施例(106a)と同様な操作を行い標記化合物を無色液体として5.14g得た。(100%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:0.96 (3.0H, t, J = 7.45 Hz), 0.98 (3.0H, t, J = 7.45 Hz), 1.39-1.49 (4.0H, m), 1.72-1.76 (2.0H, m), 1.94-2.12 (2.0H, m), 4.33 (1.0H, t, J = 7.45 Hz), 4.33 (1.0H, t, J = 7.45 Hz), 5.03 (1.0H, dd, J = 8.48, 6.19 Hz).

(116b)Cis(±)2-(4-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-3-メトキシピペリジン-1-イル)-5-プロピル-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸 エチル

実施例(103b)で得られたCis(±)ベンジル(1-カルバモイル-3-メトキシピペリジン-4-イル)カーバメート(0.95g、3.09mmol)、実施例(116a)で得られた3-ブロモ-2-オキソヘキサン酸ブチル(5.1g、19.2mmol)、炭酸水素ナトリウム(0.64g、7.6mmol)、THF(20mL)をもちいて実施例(103c)と同様な操作を行って得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=1/4、2/3、1/1、3/2、2/1)で精製し、標記化合物を薄黄色固体として1.02g得た。(70%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 0.95 (3.0H, t, J = 7.34 Hz), 0.96 (3.0H, t, J = 7.34 Hz), 1.42 (2.0H, tq, J = 7.56, 7.34 Hz), 1.64 (2.0H, tt, J = 7.56, 7.56 Hz), 1.65-1.77 (1.0H, m), 1.71 (2.0H, tq, J = 7.45, 7.34 Hz), 1.87 (1.0H, tdd, J =

12.35, 12.34, 4.47 Hz), 2.87 (2.0H, td, J = 7.45, 2.60 Hz), 2.97-3.05 (2.0H, m), 3.37 (3.0H, s), 3.42 (1.0H, brs), 3.78-3.84 (1.0H, br m), 4.09-4.13 (1.0H, m), 4.22-4.35 (3.0H, m), 5.11 (2.0H, s), 5.24 (1.0H, d, J = 8.71 Hz), 7.34-7.38 (5.0H, m).

(116c)Cis(±)2－(4－アミノ－3－メトキシピペリジン－1－イル)－5－プロピル－1, 3－オキサゾール－4－カルボン酸 ブチル

実施例(116b)で得られたCis(±)2－(4－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－5－プロピル－1, 3－オキサゾール－4－カルボン酸 ブチル(1. 0g、2. 1mmol)、10%Pd／C(0. 25g)、メタノール(10mL)を用いて実施例(95b)と同様の操作を行い、標記化合物を黄色油状物質として0. 69g得た。(96%)

マススペクトル(APCI): m/z 340 $(M+H)^+$.

(116d)Cis(±)2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－5－プロピル－1, 3－オキサゾール－4－カルボン酸 ブチル

実施例(116c)で得られたCis(±)2－(4－アミノ－3－メトキシピペリジン－1－イル)－5－プロピル－1, 3－オキサゾール－4－カルボン酸 ブチル(0. 69g、2. 0mmol)、4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸(85%含量、0. 2g、1mmol)WSC塩酸塩(0. 5g、2. 5mmol)、HOBt(0. 2g、1. 5mmol)DMA(3mL), ジクロロメタン(3mL)を用いて実施例(106d)と同様な操作を行い、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル／ヘキサン＝1／4、2／3、3／2、4／1)で精製し標記化合物を無色固体として0. 22g得た。(44%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm:0.90 (3.0H, t, J = 7.34 Hz), 0.91 (3.0H, t, J = 7.34 Hz), 1.14 (3.0H, t, J = 7.57 Hz), 1.33-1.42 (2.0H, m), 1.56-1.66 (5.0H, m), 1.85 (1.0H, ddd, J = 24.53, 12.38, 4.36 Hz), 2.49-2.51 (2.0H, m), 2.54 (2.0H, q, J = 7.79 Hz), 2.78-2.91 (2.0H, m), 3.10-3.18 (2.0H, m), 3.30 (3.0H, s), 3.50 (1.0H, s), 3.91 (1.0H, d, J = 13.30 Hz), 4.14-4.20 (4.0H, m), 7.60 (1.0H, d, J = 8.25 Hz).

(116e)Cis(±)2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－5－プロピル－1,3－オキサゾール－4－カルボン酸

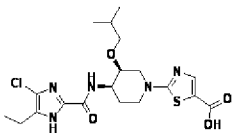
実施例(116d)で得られたCis(±)2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－5－プロピル－3－メトキシピペリジン－1－イル)－1,3－オキサゾール－4－カルボン酸 ブチル(0.22g、0.44mmol)、2規定水酸化リチウム(3mL、6mmol)、メタノール(2mL)、THF(3mL)を用いて実施例(91d)と同様の操作を行い、標記化合物を無色固体として176mg得た。(91%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm:0.91 (3.0H, q, J = 7.03 Hz), 1.14 (3.0H, t, J = 7.57 Hz), 1.55-1.62 (3.0H, m), 1.85 (1.0H, dq, J = 4.01, 12.26 Hz), 2.55 (2.0H, q, J = 7.57 Hz), 2.82-2.87 (2.0H, m), 3.09-3.18 (2.0H, m), 3.30 (3.0H, s), 3.50 (1.0H, br s), 3.90 (1.0H, d, J = 13.30 Hz), 4.13-4.20 (2.0H, m), 7.60 (1.0H, d, J = 8.71 Hz).

マススペクトル(FAB): m/z 440 $(M+H)^+$.

(実施例117)Cis(±)2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－イソブトキシピペリジン－1－イル)－1,3－チアゾール－5－カルボン酸

(例示化合物番号117)



[0342] (117a)4,4－ジメトキシ－3－[(2－メチル－2－プロペン－1－イル)オキシ]－1－カルボン酸 tert－ブチル

3－ヒドロキシ－4,4－ジメトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(5.2g、20mmol)水素化ナトリウム(55%含量、1.31g、30mmol)、3－クロロ－2－メチル－1－プロペン(3.63g、40mmol)、DMF(50mL)を用いて実施例(90a)と同様の操作を行い、残渣をカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝10／1、4／1、2／1)で精製し、標記化合物を無色油状物質として4.85g得た。(7

7%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.45 (9.0H, s), 1.70-1.74 (1.0H, m), 1.76 (3.0H, s), 1.83-1.89 (1.0H, m), 2.73-2.85 (1.0H, m), 2.95-3.02 (1.0H, m), 3.21 (3.0H, s), 3.22 (3.0H, s), 3.38-3.44 (1.0H, m), 3.86 (1.0H, d, J = 12.38 Hz), 4.02-4.29 (3.0H, m), 4.88 (1.0H, br s), 5.00 (1.0H, s).

(117b)3－[(2－メチル－2－プロペン－1－イル)オキシ]－4－オキソピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル

実施例(117a)で得られた4, 4－ジメトキシ－3－[(2－メチル－2－プロペン－1－イル)オキシ]－1－カルボン酸 tert－ブチル(4. 8g、18. 7mmol)、水／TFA混合溶液(1／1、20mL)、ジ－tert－ブチル ジカーボナート(4. 8g、22mol)を用いて実施例(90b)と同様の操作を行って得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝10／1、5／1、2／1、1／1)で精製し、標記化合物を薄褐色油状物質として3. 43g得た。(84%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.49 (9.0H, s), 1.75 (3.0H, s), 2.40-2.47 (1.0H, m), 2.55-2.59 (1.0H, br m), 3.26-3.39 (2.0H, br m), 3.81-3.84 (1.0H, br m), 3.93-4.29 (2.0H, m), 3.94 (4.0H, d, J = 12.84 Hz), 4.13 (4.0H, d, J = 12.84 Hz), 4.93 (1.0H, s), 4.99 (1.0H, s).

(117c)Cis(±)4－(ベンジルアミノ)－3－[(2－メチル－2－プロペン－1－イル)オキシ]ピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル

実施例(117b)で得られた3－[(2－メチル－2－プロペン－1－イル)オキシ]－4－オキソピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(3. 43g、17. 1mmol)、ベンジルアミン(1. 5g、14mmol)、(トリアセトキシ)水素化ホウ素ナトリウム(4g、18. 9mmol)、1, 2－ジクロロエタン(30mL)を用いて実施例(90c)と同様の操作を行い得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝4／1、1／1、1／3、0／1)で精製し、標記化合物を無色油状物質として3. 97g得た。(86%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, CDCl3) δ ppm:1.45 (9.0H, s), 1.60-1.74 (5.0H, m), 2.75-2.77 (1.0H, m), 2.96 (2.0H, d, J = 12.84 Hz), 3.54-3.58 (1.0H, m), 3.76-3.84

(3.0H, m), 4.04 (2.0H, d, J = 11.92 Hz), 4.87 (1.0H, br s), 4.97 (1.0H, br s), 7.23-7.25 (1.0H, m), 7.30-7.34 (4.0H, m).

(117d)Cis(±)4－アミノ－3－イソブトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル

実施例(117c)で得られたCis(±)4－(ベンジルアミノ)－3－[(2－メチル－2－プロペン－1－イル)オキシ]ピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(1．8g、5mmol)、10%Pd／C(wet.、0．5g)、ギ酸アンモニウム(2．52g、40mmol)、メタノール(20mL)を用いて実施例(90d)と同様の操作を行い標記化合物を無色油状物質として1．26g得た(93%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, CDCl3) δ ppm:0.91 (6.0H, d, J = 6.42 Hz), 1.45 (9.0H, s), 1.46-1.55 (1.0H, m), 1.61-1.69 (1.0H, m), 1.81-1.88 (1.0H, m), 2.83-2.96 (3.0H, br m), 3.06-3.11 (1.0H, br m), 3.27-3.32 (1.0H, br m), 3.44 (1.0H, dd, J = 8.71, 6.42 Hz), 3.77-4.04 (1.0H, m), 4.10 (1.0H, ddd, J = 14.21, 4.59, 1.83 Hz).

(117e)Cis(±)4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－イソブトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル

実施例(117d)で得られたCis(±)4－アミノ－3－イソブトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(1．26g、4．6mmol)、4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸(85%含量、1．02g、5mmol)WSC塩酸塩(2．88g、15mmol)、HOBt(1．01g、7．5mmol)DMA(15mL)，ジクロロメタン(15mL)を用いて実施例(106d)と同様な操作を行い、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル／ヘキサン＝1／4、2／3、3／2、4／1)で精製し標記化合物を無色固体として1．71g得た。(87%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, CDCl3) δ ppm:0.94 (6.0H, d, J = 5.50 Hz), 1.26 (3.0H, t, J = 7.64 Hz), 1.47 (9.0H, s), 1.63-1.69 (1.0H, br m), 1.87-1.92 (2.0H, br m), 2.68 (2.0H, q, J = 7.64 Hz), 2.70-2.87 (2.0H, m), 3.08 (1.0H, t, J = 7.11 Hz), 3.44-3.47 (2.0H, br m), 4.08-4.27 (2.0H, m), 4.37-4.51 (1.0H, m), 7.55 (1.0H, br s), 11.84 (1.0H, br s).

(117f)Cis(±)2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)

カルボニル]アミノ}－3－イソブトキシピペリジン－1－イル)－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル

実施例(117e)で得られたCis(±)4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－イソブトキシピペリジン－1－カルボン酸　tert－ブチル(0．21g、0．5mmol)、4規定塩酸／酢酸エチル溶液(5ml、20mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(260μL、1．5mmol)、2－ブロモ－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル(104μL、0．7mmol)、DMA(8mL)を用いて実施例(90f)と同様の操作を行い、標記化合物を薄褐色アモルファス状固体として0．17g得た。(70%)

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm:0.83 (3.0H, d, J = 6.88 Hz), 0.88 (3.0H, d, J = 6.88 Hz), 1.27 (3.0H, t, J = 7.64 Hz), 1.34 (3.0H, t, J = 7.34 Hz), 1.78-1.87 (2.0H, m), 2.10 (1.0H, dq, J = 4.47, 12.26 Hz), 2.69 (2.0H, q, J = 7.64 Hz), 3.11-3.17 (2.0H, m), 3.25 (1.0H, td, J = 12.95, 2.75 Hz), 3.45 (1.0H, dd, J = 8.48, 7.11 Hz), 3.60 (1.0H, br s), 4.00 (0.9H, d, J = 13.75 Hz), 4.21-4.29 (1.0H, m), 4.30 (3.0H, q, J = 7.34 Hz), 4.51 (1.0H, d, J = 14.21 Hz), 7.49 (1.0H, d, J = 8.71 Hz), 7.84 (1.0H, s), 11.03 (1.0H, s).

(117g)Cis(±)2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－イソブトキシピペリジン－1－イル)－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

実施例(117f)で得られたCis(±)2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－イソブトキシピペリジン－1－イル)－1，3－オキサゾール－4－カルボン酸　エチル(0．17g、0．21mmol)、2規定水酸化リチウム(3mL、6mmol)、メタノール(3mL)、THF(5mL)を用いて実施例(91d)と同様の操作を行い、標記化合物を無色固体として135mg得た。(84%)

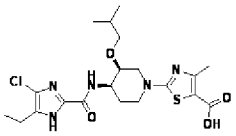
^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm:0.78 (3.0H, d, J = 6.65 Hz), 0.81 (3.0H, d, J = 6.65 Hz), 1.14 (3.0H, t, J = 7.57 Hz), 1.68-1.73 (2.0H, m), 1.89 (1.0H, dq, J = 3.90, 12.38 Hz), 2.56 (2.0H, q, J = 7.57 Hz), 3.13 (1.0H, dd, J = 8.94, 6.19 Hz), 3.28-3.39 (3.0H, m), 3.64 (1.0H, s), 3.93 (1.0H, d, J = 13.30 Hz), 4.16-4.28 (

2.0H, m), 7.65 (1.0H, d, J = 8.71 Hz), 7.67 (1.0H, s).

マススペクトル(FAB) : m/z 456 $(M+H)^+$.

(実施例118)Cis(±)2−(4−{[(4−クロロ−5−エチル−1H−イミダゾール−2−イル)カルボニル]アミノ}−3−イソブトキシピペリジン−1−イル)−4−メチル−1,3−チアゾール−5−カルボン酸

(例示化合物番号118)



[0343] (118a)Cis(±)2−(4−{[(4−クロロ−5−エチル−1H−イミダゾール−2−イル)カルボニル]アミノ}−3−イソブトキシピペリジン−1−イル)−4−メチル−1,3−チアゾール−5−カルボン酸 エチル

実施例(117e)で得られたCis(±)4−{[(4−クロロ−5−エチル−1H−イミダゾール−2−イル)カルボニル]アミノ}−3−イソブトキシピペリジン−1−カルボン酸 tert−ブチル(0.21g、0.5mmol)、4規定塩酸/酢酸エチル溶液(5ml、20mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(260μL、1.5mmol)、2−ブロモ−4−メチル−1,3−チアゾール−5−カルボン酸 エチル(175mg、0.7mmol)、DMA(8mL)を用いて実施例(90f)と同様の操作を行い、標記化合物を薄褐色アモルファス状固体として0.21g得た。(84%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm:0.83 (3.0H, d, J = 6.42 Hz), 0.89 (3.0H, d, J = 6.88 Hz), 1.26 (3.0H, t, J = 7.64 Hz), 1.33 (3.0H, t, J = 7.04 Hz), 1.77-1.86 (2.0H, m), 2.09 (1.0H, dq, J = 4.96, 11.92 Hz), 2.54 (3.0H, s), 2.69 (2.0H, q, J = 7.64 Hz), 3.08-3.14 (3.0H, m), 3.21 (1.0H, td, J = 12.95, 2.60 Hz), 3.47 (1.0H, dd, J = 8.71, 6.88 Hz), 3.58 (1.0H, br s), 3.98 (1.0H, d, J = 12.84 Hz), 4.20-4.26 (1.0H, m), 4.26 (2.0H, q, J = 7.04 Hz), 4.49 (1.0H, d, J = 13.75 Hz), 7.51 (1.0H, d, J = 8.71 Hz), 11.24 (1.0H, s).

(118b)Cis(±)2−(4−{[(4−クロロ−5−エチル−1H−イミダゾール−2−イル)カルボニル]アミノ}−3−イソブトキシピペリジン−1−イル)−4−メチル−1,3−チアゾール−5−カルボン酸

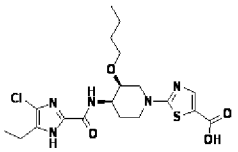
実施例(118a)で得られたCis(±)2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－イソブトキシピペリジン－1－イル)－4－メチル－1,3－オキサゾール－4－カルボン酸 エチル(0.16g、0.32mmol)、2規定水酸化リチウム(3mL、6mmol)、メタノール(3mL)、THF(5mL)を用いて実施例(91d)と同様の操作を行い、標記化合物を無色固体として143mg得た。(95%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm:0.79 (3.0H, d, J = 6.88 Hz), 0.82 (3.0H, d, J = 6.88 Hz), 1.14 (3.0H, t, J = 7.11 Hz), 1.67-1.73 (2.0H, m), 1.88 (1.0H, dq, J = 4.30, 12.21 Hz), 2.40 (3.0H, s), 2.55 (2.0H, q, J = 7.11 Hz), 3.11-3.13 (1.0H, m), 3.27-3.39 (3.0H, m), 3.62 (1.0H, s), 3.88-3.93 (1.0H, m), 4.18-4.22 (2.0H, m), 7.64 (1.0H, d, J = 8.71 Hz).

マススペクトル(FAB): m/z 470 $(M+H)^+$.

(実施例119)Cis(±)2－(3－ブトキシ－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン－1－イル)－1,3－チアゾール－5－カルボン酸

(例示化合物番号119)



[0344] (119a)3－[(2E)－2－ブテン－1－イルオキシ]－4,4－ジメトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル

3－ヒドロキシ－4,4－ジメトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(5.2g、20mmol)水素化ナトリウム(55%含量、1.31g、30mmol)、クロチル クロリド(3.63g、40mmol)、DMF(50mL)を用いて実施例(90a)と同様の操作を行い、残渣をカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝10／1、4／1、2／1)で精製し、標記化合物を無色油状物質として5.05g得た。(80%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, CDCl$_3$) δ ppm: 1.46 (9.0H, s), 1.71-1.81 (5.0H, m), 2.70-2.85 (1.0H, m), 2.90-3.03 (1.0H, m), 3.21 (6.0H, s), 3.39-3.45 (1.0H, m), 3

.87-3.98 (2.0H, m), 4.15-4.24 (2.0H, m), 5.55-5.61 (1.0H, m), 5.65-5.77 (1.0H, m)
.

(119b)3－[(2E)－2－ブテン－1－イルオキシ]－4－オキソピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル

実施例(119a)で得られた3－[(2E)－2－ブテン－1－イルオキシ]－4,4－ジメトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(5.05g、16.0mmol)、水／TFA混合溶液(1／1、20mL)、ジ－tert－ブチル ジカーボナート(5.2g、23.8mol)を用いて実施例(90b)と同様の操作を行って得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝10／1、5／1、2／1、1／1)で精製し、標記化合物を薄褐色油状物質として4.31g得た。(100%)

マススペクトル(APCI): m/z 270$(M+H)^+$.

(119c)Cis(±)4－(ベンジルアミノ)－[(2E)－2－ブテン－1－イルオキシ]ピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル

実施例(119b)で得られた3－[(2E)－2－ブテン－1－イルオキシ]－4－オキソピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(5g、16mmol)、ベンジルアミン(2.04g、19mmol)、(トリアセトキシ)水素化ホウ素ナトリウム(7.41g、35mmol)、1,2－ジクロロエタン(50mL)を用いて実施例(90c)と同様の操作を行い得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝4／1、1／1、1／3、0／1)で精製し、標記化合物を無色固体として5.74g得た。(99%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, CDCl3) δ ppm:1.45 (9.0H, s), 1.61-1.74 (5.0H, m), 2.73-2.76 (1.0H, br m), 2.95 (2.0H, d, J = 13.30 Hz), 3.52-3.57 (1.0H, br m), 3.75-3.86 (3.0H, m), 3.93-4.19 (3.0H, m), 5.52-5.58 (1.0H, m), 5.63-5.73 (1.0H, m), 7.23-7.27 (1.0H, m), 7.31-7.35 (4.0H, m).

(119d)Cis(±)4－アミノ－3－ブトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル

実施例(119c)で得られたCis(±)－4－(ベンジルアミノ)－[(2E)－2－ブテン－1－イルオキシ]ピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(1.8g、5mmol)、10% Pd／C(wet.、0.5g)、ギ酸アンモニウム(2.52g、40mmol)、メタノール(20mL)

を用いて実施例(90d)と同様の操作を行い標記化合物を無色油状物質として1．24g得た(93%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, CDCl3) δ ppm:0.92 (3.0H, t, J = 7.34 Hz), 1.38 (2.0H, q, J = 7.34 Hz), 1.45-1.55 (3.0H, m), 1.46 (9.0H, s), 1.60-1.70 (1.0H, m), 2.83-2.96 (2.8H, br m), 3.28-3.33 (1.0H, m), 3.33 (1.0H, dt, J = 9.17, 6.42 Hz), 3.63-3.69 (1.0H, m), 3.79-3.96 (1.0H, m), 4.07 (1.0H, ddd, J = 14.21, 4.59, 1.83 Hz).

(119e)Cis(±)3－ブトキシ－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル

実施例(119d)で得られたCis(±)4－アミノ－3－ブトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(1．26g、4．6mmol)、4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸(85%含量、1．03g、5mmol)WSC塩酸塩(2．88g、15mmol)、HOBt(1．01g、7．5mmol)DMA(15mL)，ジクロロメタン(15mL)を用いて実施例(106d)と同様な操作を行い、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル／ヘキサン＝1／4、2／3、3／2、4／1)で精製し標記化合物を無色固体として2．31g得た。(100%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:0.90-0.97 (3.0H, br m), 1.26 (3.0H, t, J = 7.57 Hz), 1.40-1.46 (2.0H, m), 1.47 (9.0H, s), 1.56-1.67 (3.0H, m), 1.83-1.94 (1.0H, m), 2.68-2.87 (2.0H, m), 2.69 (2.0H, q, J = 7.57 Hz), 3.29-3.32 (1.0H, m), 3.42-3.47 (1.0H, br m), 3.66-3.73 (1.0H, br m), 4.02-4.15 (2.0H, m), 4.36-4.50 (1.0H, m), 7.53 (1.0H, s), 11.74 (1.0H, s).

(119f)Cis(±)2－(3－ブトキシ－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン－1－イル)－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

実施例(119e)で得られたCis(±)3－ブトキシ－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(0．34g、0．8mmol)、4規定塩酸／酢酸エチル溶液(10ml、40mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(1．5g、11．6mmol)、2－ブロモ－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(240μL、1．3mmol)、DMA(8mL)を用いて実施例(9

0f)と同様の操作を行い、標記化合物を薄褐色アモルファス状固体として0．39g得た。(100%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:0.88 (3.0H, t, J = 7.11 Hz), 1.27 (3.0H, t, J = 7.49 Hz), 1.30-1.36 (2.0H, m), 1.35 (3.0H, t, J = 7.18 Hz), 1.48-1.56 (2.0H, m), 1.78-1.83 (1.0H, m), 2.09 (1.0H, tt, J = 17.19, 5.43 Hz), 2.70 (2.0H, q, J = 7.49 Hz), 3.15 (1.0H, dd, J = 14.21, 1.38 Hz), 3.23 (1.0H, td, J = 12.95, 2.75 Hz), 3.36 (1.0H, dt, J = 9.17, 6.42 Hz), 3.61 (1.0H, brs), 3.69 (1.0H, dt, J = 9.17, 6.42 Hz), 4.02 (1.0H, d, J = 13.75 Hz), 4.22-4.27 (1.0H, m), 4.30 (2.0H, q, J = 7.18 Hz), 4.49 (1.0H, d, J = 13.75 Hz), 7.52 (1.0H, d, J = 9.34 Hz), 7.84 (1.0H, s), 11.49 (1.0H, s).

(119g)Cis(±)2－(3－ブトキシ－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン－1－イル)－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

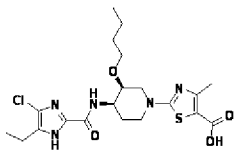
実施例(119f)で得られたCis(±)2－(3－ブトキシ－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン－1－イル)－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(0．39g、0．8mmol)、2規定水酸化リチウム(5mL、10mmol)、メタノール(3mL)、THF(3mL)を用いて実施例(91d)と同様の操作を行い、標記化合物を無色固体として0．30g得た。(82%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm:0.79 (3.0H, t, J = 7.19 Hz), 1.14 (3.0H, t, J = 7.44 Hz), 1.28 (2.0H, tq, J = 7.19, 7.32 Hz), 1.38-1.40 (2.0H, m), 1.68-1.70 (1.0H, m), 1.86-1.88 (1.0H, m), 2.55 (2.0H, q, J = 7.44 Hz), 3.27-3.37 (3.0H, m), 3.58-3.65 (2.0H, m), 3.95 (1.0H, d, J = 11.22 Hz), 4.15-4.24 (2.0H, m), 7.63 (1.0H, d, J = 8.29 Hz), 7.70 (1.0H, s), 13.36 (1.0H, s).

マススペクトル(FAB)：m/z 456 $(M+H)^+$.

(実施例120)Cis(±)2－(3－ブトキシ－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン－1－イル)－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

(例示化合物番号120)



[0345] (120a)Cis(±)2－(3－ブトキシ－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン－1－イル)－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル

実施例(119e)で得られたCis(±)3－ブトキシ－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン－1－カルボン酸　tert－ブチル(0．34g、0．8mmol)、4規定塩酸／酢酸エチル溶液(10ml、40mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(1．5g、11．6mmol)、2－ブロモ－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル(350mg、1．3mmol)、DMA(10mL)を用いて実施例(90f)と同様の操作を行い、標記化合物を薄褐色アモルファス状固体として0．34g得た。(86％)

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:0.88 (3.0H, t, J = 7.34 Hz), 1.27 (3.0H, t, J = 7.79 Hz), 1.31-1.36 (5.0H, m), 1.51 (2.0H, tt, J = 6.42, 12.38 Hz), 1.78 (1.0H, dq, J = 12.84, 3.67 Hz), 2.08 (1.0H, dq, J = 4.13, 12.26 Hz), 2.54 (3.0H, s), 2.70 (2.0H, q, J = 7.73 Hz), 3.10 (1.0H, d, J = 13.30 Hz), 3.19 (1.0H, td, J = 12.95, 2.75 Hz), 3.35 (1.0H, dt, J = 8.71, 6.88 Hz), 3.59 (1.0H, s), 3.70 (1.0H, dt, J = 8.71, 6.88 Hz), 4.02 (1.0H, d, J = 13.30 Hz), 4.19-4.27 (1.0H, br m), 4.27 (2.0H, q, J = 7.34 Hz), 4.46 (1.0H, d, J = 14.21 Hz), 7.55 (1.0H, d, J = 8.71 Hz), 11.72 (1.0H, br s).

(120b)Cis(±)2－(3－ブトキシ－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン－1－イル)－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

実施例(120a)で得られたCis(±)2－(3－ブトキシ－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン－1－イル)－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル(0．34g、0．68mmol)、2規定水酸化リチウム(5mL、10mmol)、メタノール(3mL)、THF(5mL)を用いて実施例

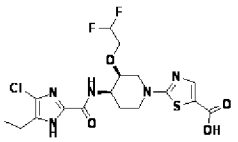
(91d)と同様の操作を行い、標記化合物を無色固体として0．28g得た。(88%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm:0.80 (3.0H, t, J = 7.19 Hz), 1.14 (3.0H, t, J = 7.56 Hz), 1.30 (2.0H, tt, J = 7.19, 7.19 Hz), 1.39-1.43 (2.0H, m), 1.67-1.69 (1.0H, m), 1.80-1.89 (1.0H, m), 2.40 (3.0H, s), 2.55 (2.0H, q, J = 7.56 Hz), 3.28-3.33 (3.0H, m), 3.60 (2.0H, dt, J = 11.54, 4.94 Hz), 3.91-3.96 (1.0H, m), 4.14-4.20 (2.0H, m), 7.62 (1.0H, d, J = 8.54 Hz), 13.36 (1.0H, brs).

マススペクトル(FAB): m/z 470 $(M+H)^+$.

(実施例121)Cis(±)2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(2, 2－ジフルオロエトキシ)ピペリジン－1－イル)－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸

(例示化合物番号121)



[0346] (121a)3－(2, 2－ジフルオロエトキシ)－4, 4－ジメトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル

3－ヒドロキシ－4, 4－ジメトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(4．6g、17．6mmol)水素化ナトリウム(55%含量、1g、22．9mmol)、p－トルエンスルホン酸 2, 2－ジフルオロエチル(5g、21．6mmol)、DMF(50mL)を用いて実施例(90a)と同様の操作を行い、残渣をカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝10／1、4／1、2／1)で精製し、標記化合物を無色油状物質として4．85g得た。(85%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, CDCl$_3$) δ ppm: 1.45 (9.0H, s), 1.71-1.83 (2.0H, m), 2.69-2.86 (1.0H, m), 2.98-3.09 (1.0H, m), 3.21 (3.0H, s), 3.23 (3.0H, s), 3.39-4.37 (4.0H, m), 5.73-6.03 (1.0H, m).

(121b)3－(2, 2－ジフルオロエトキシ)－4, 4－ジメトキシ－1－(トリフルオロアセチル)ピペリジン

実施例(121a)で得られた3－(2, 2－ジフルオロエトキシ)－4, 4－ジメトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(5．1g、15．6mmol)のジクロロメタン(10

mL)溶液に4規定塩酸／酢酸エチル溶液(20mL,80mmol)を加え、室温で40分間撹拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をジクロロメタン(20mL)に溶解し0℃に冷却した。N, N－ジイソプロピルアミン(7．68g、60mmol)、トリフルオロ酢酸無水物(4．20g、20mmol)を加え40分間撹拌した。1規定塩酸水溶液、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで洗浄し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝10／1、5／1、2／1、1／1)で精製し、標記化合物を薄褐色油状物質として1．5g得た。(30％)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.20-1.38 (2.0H, m), 3.24 (3.0H, s), 3.26 (3.0H, s), 2.69-4.37 (7.0H, m), 5.70-6.04 (1.0H, m).

(121c)3－(2, 2－ジフルオロエトキシ)－1－(トリフルオロアセチル)ピペリジン－4－オン

実施例(121b)で得られた3－(2, 2－ジフルオロエトキシ)－4, 4－ジメトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(1．5g、4．67mmol)のTHF(30mL)溶液に水(5mL)，TFA(2mL)加え、70℃で1時間撹拌した。炭酸水素ナトリウムを加え、pH＝8前後にして酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝10／1、5／1、2／1、1／1)で精製し、標記化合物を薄褐色油状物質として1．1g得た。(86％)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 2.51-2.60 (1.0H, m) 2.67-2.75 (1.0H, m), 3.46-3.81 (3.0H, m), 3.90-4.51 (4.0H, m), 5.77-6.07 (1.0H, m),.

(121d)Cis(±)N－ベンジル－3－(2, 2－ジフルオロエトキシ)－1－(トリフルオロアセチル)ピペリジン－4－アミン

実施例(121c)で得られた3－(2, 2－ジフルオロエトキシ)－1－(トリフルオロアセチル)ピペリジン－4－オン(1．1g、4mmol)、ベンジルアミン(0．54g、5mmol)、(トリアセトキシ)水素化ホウ素ナトリウム(0．85g、6mmol)、1, 2－ジクロロエタン(15mL)を用いて実施例(90c)と同様の操作を行い得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝4／1、1／1、1／3、0／1)で精製し、標記化合物を黄色油状物質として1．16g得た。(79％)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, CDCl3) δ ppm:1.75-1.80 (2.0H, m), 2.85-4.45 (8.0 H, m), 5.68-5.98 (1.0H, m), 7.24-7.35 (4.0H, m).

(121e)Cis(±)3－(2, 2－ジフルオロエトキシ)－1－(トリフルオロアセチル)ピペリジン－4－アミン

実施例(121d)で得られたCis(±)N－ベンジル－3－(2, 2－ジフルオロエトキシ)－1－(トリフルオロアセチル)ピペリジン－4－アミン(1. 1g、3mmol)、10%Pd／C(wet. 、0. 35g)、メタノール(10mL)を用いて実施例(95b)と同様の操作を行って標記化合物を無色油状物質として0. 79g得た。(95%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.70-1.81 (2.0H, m), 3.04-3.78 (6.0 H, m), 3.81-3.97 (2.0H, m), 4.11-4.54 (1.0H, m), 5.70-6.01 (1.0H, m).

(121f)Cis(±)4－クロロ－N－{3－(2, 2－ジフルオロエトキシ)－1－(トリフルオロアセチル)ピペリジン－4－イル}－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボキサミド

実施例(121e)で得られたCis(±)3－(2, 2－ジフルオロエトキシ)－1－(トリフルオロアセチル)ピペリジン－4－アミン(0. 79g、2. 86mmol)、4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸(85%含量、0. 62g、3mmol)WSC塩酸塩(1. 15g、6mmol)、HOBt(0. 61g、4. 5mmol)DMA(15mL)，ジクロロメタン(15mL)を用いて実施例(106d)と同様な操作を行い、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル／ヘキサン＝1／4、2／3、3／2、4／1)で精製し標記化合物を無色アモルファス状固体として0. 82g得た。(63%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.26 (3.0H, t, J = 7.79 Hz), 1.80-1.87 (1.0H, m), 1.98 (1.0H, dq, J = 4.13, 12.34 Hz), 2.69 (2.0H, dq, J = 2.29, 7.34 Hz), 2.88 (1.0H, d, J = 14.67 Hz), 3.21-3.31 (1.0H, m), 3.79-3.94 (2.0H, m), 4.06-4.19 (1.0H, m), 4.22-4.33 (1.0H, m), 4.58-4.63 (1/3H, m), 4.85 (2/3H, dt, J = 14.52, 2.98 Hz), 5.71-6.03 (1.0H, m), 7.37 (1/3H, d, J = 9.17 Hz), 7.42 (2/3H, d, J = 9.17 Hz), 10.88 (1.0H, br s).

(121g)Cis(±)2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(2, 2－ジフルオロエトキシ)ピペリジン－1－イル)－1, 3

－チアゾール－5－カルボン酸　エチル

実施例(121f)で得られたCis(±)4－クロロ－N－{3－(2, 2－ジフルオロエトキシ)－1－(トリフルオロアセチル)ピペリジン－4－イル}－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボキサミド(144mg、0. 33mmol)をメタノール(4mL)に溶解し、2規定水酸化リチウム水溶液(0. 4mL)を加え、40度で40分間攪拌した。1規定塩酸水溶液を加え、pH＝4に調整し、溶媒を減圧留去した。残渣をDMA(5mL)に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン(130mg、1mmol)、2－ブロモ－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル(1555mg、0. 66mmol)加え、75℃で1時間攪拌した。酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル／ヘキサン＝1／4、2／3、3／2、4／1)で精製し標記化合物を無色アモルファス状固体として0. 12g得た。(74%)

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.27 (3.0H, t, J = 7.64 Hz), 1.35 (3.0H, t, J = 7.18 Hz), 1.81 (1.0H, dq, J = 12.84, 3.36 Hz), 2.07 (1.0H, dq, J = 4.58, 12.38 Hz), 2.69 (2.0H, q, J = 7.64 Hz), 3.19 (1.0H, dd, J = 13.30, 1.38 Hz), 3.29 (1.0H, td, J = 13.07, 2.75 Hz), 3.66 (1.0H, ddd, J = 24.07, 12.38, 4.81 Hz), 3.79-3.96 (3.0H, m), 4.26-4.32 (1.0H, m), 4.30 (2.0H, q, J = 7.18 Hz), 4.59 (1.0H, dt, J = 14.62, 2.75 Hz), 5.81 (1.0H, tt, J = 55.02, 4.13 Hz), 7.37 (1.0H, d, J = 9.17 Hz), 7.84 (1.0H, s), 10.54 (1.0H, br s).

(121h)Cis(±)2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(2, 2－ジフルオロエトキシ)ピペリジン－1－イル)－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸

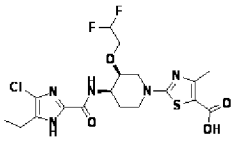
実施例(121g)で得られたCis(±)2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(2, 2－ジフルオロエトキシ)ピペリジン－1－イル)－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル(0. 12g、0. 24mmol)、2規定水酸化リチウム(3mL、6mmol)、メタノール(4mL)、THF(4mL)を用いて実施例(91d)と同様の操作を行い、標記化合物を無色固体として90mg得た。(80%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm:1.14 (3.0H, t, J = 7.57 Hz), 1.68-1.71 (1.0H, m), 1.92 (1.0H, dq, J = 4.05, 12.04 Hz), 2.55 (2.0H, q, J = 7.57 Hz), 3.28-3.39 (2.0H, m), 3.74-3.84 (3.0H, m), 3.92 (1.0H, d, J = 12.84 Hz), 4.24-4.27 (2.0H, m), 6.04 (1.0H, tt, J = 55.02, 3.44 Hz), 7.67 (1.0H, s), 7.82 (1.0H, d, J = 8.25 Hz).

マススペクトル(FAB): m/z 464 $(M+H)^+$.

(実施例122)Cis(±)2-(4-{[(4-クロロ-5-エチル-1H-イミダゾール-2-イル)カルボニル]アミノ}-3-(2, 2-ジフルオロエトキシ)ピペリジン-1-イル)-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸

(例示化合物番号122)



[0347] (122a)Cis(±)2-(4-{[(4-クロロ-5-エチル-1H-イミダゾール-2-イル)カルボニル]アミノ}-3-(2, 2-ジフルオロエトキシ)ピペリジン-1-イル)-4-メチル-1, 3-オキサゾール-5-カルボン酸 エチル

実施例(121f)で得られたCis(±)4-クロロ-N-{3-(2, 2-ジフルオロエトキシ)-1-(トリフルオロアセチル)ピペリジン-4-イル}-5-エチル-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド(0. 24g、0. 55mmol)、2規定水酸化リチウム水溶液(0. 6mL)、2-ブロモ-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸 エチル(250mg、1mmol)、N、N-ジイソプロピルエチルアミン(0. 19g、1. 5mmol)を用いて実施例(121g)と同様の操作を行い、標記化合物を薄褐色アモルファス状固体として0. 24g得た。(86%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm:1.14 (3.0H, t, J = 7.34 Hz), 1.24 (3.0H, t, J = 7.11 Hz), 1.69 (1.0H, dd, J = 12.84, 3.67 Hz), 1.90 (1.0H, dq, J = 4.59, 11.92 Hz), 2.43 (3.0H, s), 2.55 (2.0H, q, J = 7.34 Hz), 3.24-3.39 (2.0H, m), 3.75-3.84 (3.0H, m), 3.89-3.97 (1.0H, br m), 4.17 (2.0H, qd, J = 7.11, 1.83 Hz), 4.21-4.27 (2.0H, m), 6.04 (1.0H, tt, J = 54.56, 3.67 Hz), 7.81 (1.0H, d, J = 8.25 Hz).

(122b)Cis(±)2-(4-{[(4-クロロ-5-エチル-1H-イミダゾール-2-イル

)カルボニル]アミノ}－3－(2, 2－ジフルオロエトキシ)ピペリジン－1－イル)－4－メチル－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸

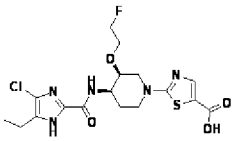
実施例(122a)で得られたCis(±)2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(2, 2－ジフルオロエトキシ)ピペリジン－1－イル)－4－メチル－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(0. 24g、0. 48mmol)、2規定水酸化リチウム(3mL、6mmol)、メタノール(3mL)、THF(8mL)を用いて実施例(91d)と同様の操作を行い、標記化合物を無色固体として0. 16g得た。(71%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm:1.14 (3.0H, t, J = 7.57 Hz), 1.68 (1.0H, dd, J = 12.84, 3.67 Hz), 1.90 (1.0H, ddd, J = 24.41, 12.04, 4.01 Hz), 2.41 (3.0H, s), 2.55 (2.0H, q, J = 7.64 Hz), 3.24-3.37 (2.0H, m), 3.75-3.83 (3.0H, m), 3.92 (1.0H, d, J = 10.55 Hz), 4.18-4.27 (2.0H, m), 6.05 (1.0H, tt, J = 55.02, 3.67 Hz), 7.81 (1.0H, d, J = 8.25 Hz).

マススペクトル(ESI): m/z 478 $(M+H)^+$.

(実施例123)Cis(±)2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(2－フルオロエトキシ)ピペリジン－1－イル)－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸

(例示化合物番号123)



[0348] (123a)3－(2－フルオロエトキシ)－4, 4－ジメトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル

3－ヒドロキシ－4, 4－ジメトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(6. 2g、23. 7mmol)水素化ナトリウム(55%含量、1. 57g、36mmol)、p－トルエンスルホン酸 2－フルオロエチル(7. 85g、46mmol)、DMF(50mL)を用いて実施例(90a)と同様の操作を行い、残渣をカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝10／1、4／1、2／1)で精製し、標記化合物を無色油状物質として7. 12g得た。(98%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.45 (9.0H, s), 1.71-1.82 (2.0H, m), 2.73-2.86 (1.0H, m), 3.01 (1.0H, dd, J = 34.39, 13.30 Hz), 3.22 (3.0H, s), 3.24 (3.0H, s), 3.42-3.50 (1.0H, m), 3.63-3.76 (1.0H, br m), 3.81-4.02 (2.0H, br m), 4.10-4.31 (1.0H, br m), 4.47-4.53 (1.0H, br m), 4.58-4.65 (1.0H, br m).

(123b)3－(2－フルオロエトキシ)－4－オキソピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル

実施例(123a)で得られた3－(2－フルオロエトキシ)－4，4－ジメトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(6．5g、21．2mmol)、水／TFA混合溶液(1／1、20mL)、ジ－tert－ブチル ジカーボナート(6．54g、30mol)を用いて実施例(90b)と同様の操作を行って得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝10／1、5／1、2／1、1／1)で精製し、標記化合物を薄褐色油状物質として5．4g得た。(98％)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.45-1.46 (1.0H, brm), 1.50 (9.0H, s), 2.42-2.50 (1.0H, m), 2.56 (1.0H, dt, J = 13.91, 3.90 Hz), 3.18-3.32 (2.0H, m), 3.71-3.83 (1.0H, m), 3.89-4.04 (2.0H, m), 4.07-4.12 (1.0H, m), 4.22-4.33 (1.0H, br m), 4.48-4.57 (1.0H, m), 4.60-4.70 (1.0H, m).

(123c)Cis(±)4－(ベンジルアミノ)－3－(2－フルオロエトキシ)ピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル

実施例(123b)で得られた3－(2－フルオロエトキシ)－4－オキソピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(5．4g、20．6mmol)、ベンジルアミン(2．68g、25mmol)、(トリアセトキシ)水素化ホウ素ナトリウム(7．41g、35mmol)、1，2－ジクロロエタン(50mL)を用いて実施例(90c)と同様の操作を行い得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝4／1、1／1、1／3、0／1)で精製し、標記化合物を無色固体として5．6g得た。(77％)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, CDCl3) δ ppm:1.46 (9.0H, s), 1.62-1.73 (4.0H, m), 2.72-2.77 (1.0H, m), 2.86-2.95 (2.0H, br m), 3.56-3.69 (2.0H, m), 3.75-3.98 (4.0H, m), 4.06-4.17 (1.0H, brm), 4.48 (1.0H, br s), 4.60 (1.0H, br s), 7.23-7.26 (1.0H, m), 7.30-7.36 (4.0H, m).

(123d)Cis(±)4－アミノ－3－(2－フルオロエトキシ)ピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル

実施例(123c)で得られたCis(±)－4－(ベンジルアミノ)－3－(2－フルオロエトキシ)ピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(1．5g、4mmol)、10%Pd／C(wet.、0．5g)、メタノール(20mL)を用いて水素雰囲気下、実施例(95b)と同様の操作を行い標記化合物を無色油状物質として1．06g得た(95%)

マススペクトル(APCI)：m/z 293$(M+H)^+$

(123e)Cis(±)4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(2－フルオロエトキシ)ピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル

実施例(123d)で得られたCis(±)4－アミノ－3－ブトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(1．06g、3．6mmol)、4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸(85%含量、0．82g、4mmol)WSC塩酸塩(1．53g、8mmol)、HOBt(0．81g、6mmol)DMA(15mL)，ジクロロメタン(15mL)を用いて実施例(106d)と同様な操作を行い、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル／ヘキサン＝1／4、2／3、3／2、4／1)で精製し標記化合物を無色固体として1．43g得た。(86%)

^1H NMRスペクトル(400MHz, CDCl3) δ ppm:1.26 (3.0H, t, J = 7.79 Hz), 1.47 (9.0H, s), 1.63-1.95 (4.0H, m), 2.68 (2.0H, q, J = 7.79 Hz), 2.69-2.90 (2.0H, m), 3.60 (1.0H, s), 3.61-3.71 (1.0H, m), 3.84-4.49 (4.0H, m), 4.52 (1.0H, br s), 4.64 (1.0H, br s), 7.47-7.55 (1.0H, br m), 11.38 (1.0H, s).

(123f)Cis(±)2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(2－フルオロエトキシ)ピペリジン－1－イル)－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

実施例(123e)で得られたCis(±)4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(2－フルオロエトキシ)ピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(0．3g、0．74mmol)、4規定塩酸／酢酸エチル溶液(10ml、40mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(0．42g、3．24mmol)、2－ブロモ－1

，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル（255mg、1．1mmol）、DMA（8mL）を用いて実施例（90f）と同様の操作を行い、標記化合物を薄褐色固体として0．25g得た。（74％）

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm：1.26 (3.0H, t, J = 7.57 Hz), 1.34 (3.0H, t, J = 7.11 Hz), 1.81-1.82 (1.0H, m), 2.11 (1.0H, dq, J = 4.58, 12.38 Hz), 2.69 (2.0H, q, J = 7.57 Hz), 3.19 (1.0H, dd, J = 14.67, 1.38 Hz), 3.26 (1.0H, td, J = 12.95, 2.60 Hz), 3.68-3.79 (2.0H, m), 3.83-3.95 (1.0H, m), 4.00 (1.0H, d, J = 13.75 Hz), 4.25-4.33 (1.0H, m), 4.30 (2.0H, q, J = 7.11 Hz), 4.46-4.48 (1.0H, m), 4.52-4.62 (2.0H, m), 7.51 (1.0H, d, J = 8.71 Hz), 7.83 (1.0H, s), 11.16 (1.0H, s).

（123g）Cis（±）2－（4－{［（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル］アミノ}－3－（2－フルオロエトキシ）ピペリジン－1－イル）－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

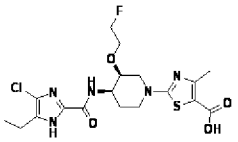
実施例（123f）で得られたCis（±）2－（4－{［（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル］アミノ}－3－（2－フルオロエトキシ）ピペリジン－1－イル）－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル（0．25g、0．8mmol）、2規定水酸化リチウム（3mL、6mmol）、メタノール（8mL）、THF（8mL）を用いて実施例（91d）と同様の操作を行い、標記化合物を薄褐色固体として0．17g得た。（72％）

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm：1.14 (3.0H, t, J = 7.49 Hz), 1.70 (1.0H, d, J = 9.63 Hz), 1.92 (1.0H, ddd, J = 24.19, 12.04, 4.47 Hz), 2.55 (2.0H, q, J = 7.49 Hz), 3.33 (2.0H, dd, J = 27.51, 12.84 Hz), 3.65-3.85 (3.0H, m), 3.94 (1.0H, d, J = 12.84 Hz), 4.24 (2.0H, d, J = 11.92 Hz), 4.35-4.59 (2.0H, m), 7.68 (1.0H, s), 7.72 (1.0H, d, J = 8.25 Hz).

マススペクトル（ESI）：m/z　446 $(M+H)^+$.

（実施例124）Cis（±）2－（4－{［（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル］アミノ}－3－（2－フルオロエトキシ）ピペリジン－1－イル）－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

（例示化合物番号124）



[0349] (124a)Cis(±)2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(2－フルオロエトキシ)ピペリジン－1－イル)4－メチル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

実施例(123e)で得られたCis(±)4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(2－フルオロエトキシ)ピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(0.32g、0.77mmol)、4規定塩酸／酢酸エチル溶液(10ml、40mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(0.42g、3.25mmol)、2－ブロモ－4－メチル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(270mg、1.08mmol)、DMA(10mL)を用いて実施例(90f)と同様の操作を行い、標記化合物を薄褐色アモルファス状固体として0.25g得た。(67%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.26 (3.0H, t, J = 7.57 Hz), 1.33 (3.0H, t, J = 7.11 Hz), 1.79-1.80 (1.0H, m), 2.09 (1.0H, dq, J = 4.13, 12.61 Hz), 2.53 (3.0H, s), 2.69 (2.0H, q, J = 7.57 Hz), 3.15 (1.0H, dd, J = 14.21, 1.38 Hz), 3.22 (1.0H, td, J = 12.95, 2.60 Hz), 3.68-3.79 (2.0H, m), 3.84-3.97 (1.0H, m), 3.99 (1.0H, d, J = 13.95 Hz), 4.23-4.31 (1.0H, m), 4.26 (2.0H, dq, J = 1.49, 7.11 Hz), 4.48 (2.0H, dt, J = 9.32, 3.90 Hz), 4.57-4.60 (1.0H, m), 7.50 (1.0H, d, J = 8.71 Hz), 11.04 (1.0H, s).

(124b)Cis(±)2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(2－フルオロエトキシ)ピペリジン－1－イル)－4－メチル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸

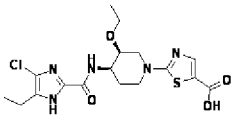
実施例(124a)で得られたCis(±)2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(2－フルオロエトキシ)ピペリジン－1－イル)4－メチル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(0.24g、0.49mmol)、2規定水酸化リチウム(4mL、8mmol)、メタノール(6mL)、THF(6mL)を用いて実施例(91d)と同様の操作を行い、標記化合物を薄褐色固体として0.21g得た。(93%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm:1.14 (3.0H, t, J = 7.57 Hz), 1.67-1.70 (1.0H, m), 1.88-1.91 (1.0H, m), 2.40 (3.0H, s), 2.55 (2.0H, q, J = 7.57 Hz), 3.20-3.39 (2.0H, m), 3.65-3.86 (3.0H, m), 3.91-3.96 (1.0H, m), 4.17-4.23 (2.0H, m), 4.36-4.58 (2.0H, m), 7.71 (1.0H, d, J = 8.25 Hz).

マススペクトル(ESI): m/z 460 $(M+H)^+$.

(実施例125)Cis(±)2-(4-{[(4-クロロ-5-エチル-1H-イミダゾール-2-イル)カルボニル]アミノ}-3-エトキシピペリジン-1-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボン酸

(例示化合物番号125)



[0350] (125a)Cis(±)4-{[(4-クロロ-5-エチル-1H-イミダゾール-2-イル)カルボニル]アミノ}-3-エトキシピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

実施例(112d)で得られたCis(±)4-アミノ-3-エトキシピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(0.74g、2.9mmol)、4-クロロ-5-エチル-1H-イミダゾール-2-カルボン酸(85%含量、0.61g、2.98mmol)WSC塩酸塩(1.15g、6mmol)、HOBt(0.61g、4.5mmol)DMA(15mL),ジクロロメタン(15mL)を用いて実施例(106d)と同様な操作を行い、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=1/4、2/3、3/2、4/1)で精製し標記化合物を無色固体として0.96g得た。(82%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, CDCl3) δ ppm:0.92-0.99 (3.0H, br m), 1.26 (3.0H, t, J = 7.79 Hz), 1.47 (9.0H, s), 1.57-1.67 (1.0H, br m), 1.85-1.94 (1.0H, br m), 2.69 (2.0H, q, J = 7.79 Hz), 2.71-2.86 (2.0H, m), 3.27 (1.0H, dt, J = 8.71, 6.42 Hz), 3.41-3.49 (1.0H, br m), 3.60-3.70 (1.0H, br m), 4.05-4.52 (3.0H, m), 7.55 (1.0H, s), 11.92 (1.0H, s).

(125b)Cis(±)2-(4-{[(4-クロロ-5-エチル-1H-イミダゾール-2-イル)カルボニル]アミノ}-3-エトキシピペリジン-1-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボン酸 エチル

実施例(125a)で得られたCis(±)4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(0．20g、0．5mmol)、4規定塩酸／酢酸エチル溶液(10ml、40mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(1．03g、8mmol)、2－ブロモ－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(0．24g、1mmol)、DMA(8mL)を用いて実施例(90f)と同様の操作を行い、標記化合物を薄褐色固体として0．27g得た。(100％)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm：1.16 (3.0H, t, J = 7.34 Hz), 1.27 (3.0H, t, J = 7.64 Hz), 1.35 (3.0H, t, J = 7.60 Hz), 1.77-1.83 (1.0H, m), 2.10 (1.0H, dq, J = 4.17, 12.38 Hz), 2.70 (2.0H, q, J = 7.64 Hz), 3.15 (1.0H, dd, J = 14.21, 1.38 Hz), 3.23 (1.0H, td, J = 12.84, 2.75 Hz), 3.44 (1.0H, dq, J = 9.17, 7.34 Hz), 3.63 (1.0H, br s), 3.74 (1.0H, dq, J = 9.17, 7.34 Hz), 4.03 (1.0H, d, J = 13.75 Hz), 4.21-4.28 (1.0H, m), 4.30 (2.0H, q, J = 7.60 Hz), 4.47 (1.0H, d, J = 14.21 Hz), 7.52 (1.0H, d, J = 9.17 Hz), 7.84 (1.0H, s), 11.54 (1.0H, s).

(125c)Cis(±)2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

実施例(125b)で得られたCis(±)2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(0．27g、0．59mmol)、2規定水酸化リチウム(5mL、10mmol)、メタノール(5mL)、THF(5mL)を用いて実施例(91d)と同様の操作を行い、標記化合物を無色固体として0．21g得た。(83％)

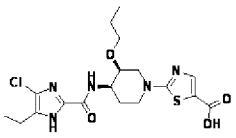
^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm：1.04 (3.0H, t, J = 6.88 Hz), 1.14 (3.0H, t, J = 7.57 Hz), 1.68 (1.0H, dd, J = 12.26, 4.24 Hz), 1.88 (1.0H, dq, J = 4.24, 12.26 Hz), 2.55 (2.0H, q, J = 7.57 Hz), 3.29-3.35 (2.0H, m), 3.43 (1.0H, dq, J = 10.76, 6.88 Hz), 3.62 (1.0H, dq, J = 10.76, 6.88 Hz), 3.67 (1.0H, br s), 3.96 (1.0H, d, J = 12.84 Hz), 4.16-4.24 (2.0H, m), 7.65 (1.0H, d, J = 8.71 Hz), 7.72 (1.0H, s).

マススペクトル(ESI)：m/z 428 $(M+H)^+$.

(実施例126)Cis(±)2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2

－イル）カルボニル]アミノ}－3－プロポキシピペリジン－1－イル）－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

（例示化合物番号126）



[0351] （126a）Cis（±）4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－プロポキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル

実施例（113d）で得られたCis（±）4－アミノ－3－プロポキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル（0．73g、2．8mmol）、4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸（85％含量、0．61g、2．98mmol）WSC塩酸塩（1．15g、6mmol）、HOBt（0．61g、4．5mmol）DMA（15mL），ジクロロメタン（15mL）を用いて実施例（106d）と同様な操作を行い、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／ヘキサン＝1／4、2／3、3／2、4／1）で精製し標記化合物を無色固体として0．89g得た。（77％）

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, CDCl3) δ ppm：1.18-1.27 (1.0H, br m), 1.26 (3.0H, t, J = 7.88 Hz), 1.47 (9.0H, s), 1.61-1.66 (1.0H, br m), 1.86-1.93 (1.0H, br m), 2.66-2.85 (2.0H, m), 2.69 (2.0H, q, J = 7.79 Hz), 3.36 (2.0H, t, J = 6.88 Hz), 3.40 (2.0H, t, J = 6.88 Hz), 3.44-3.48 (1.0H, br m), 3.75 (1.0H, br s), 4.02-4.50 (3.0H, m), 7.53 (1.0H, s), 11.86 (1.0H, s).

（126b）Cis（±）2－（4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－プロポキシピペリジン－1－イル）－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

実施例（126a）で得られたCis（±）4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－プロポキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル（0．21g、0．5mmol）、4規定塩酸／酢酸エチル溶液（10ml、40mmol）、ジイソプロピルエチルアミン（1．03g、8mmol）、2－ブロモ－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル（0．24g、1mmol）、DMA（8mL）を用いて実施例（90f）と同様の操作を行い、標記化合物を薄褐色固体として0．27g得た。（100％）

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:0.86 (3.0H, t, J = 7.34 Hz), 1.27 (3.0 H, t, J = 7.64 Hz), 1.34 (3.0H, t, J = 7.03 Hz), 1.56 (2.0H, td, J = 14.21, 7.18 Hz), 1.79-1.82 (1.0H, br m), 2.10 (1.0H, dq, J = 4.97, 12.95 Hz), 2.69 (2.0H, q, J = 7.64 Hz), 3.15 (1.0H, d, J = 14.21 Hz), 3.24 (1.0H, td, J = 12.95, 2.90 Hz), 3.33 (1.0H, dt, J = 8.71, 7.34 Hz), 3.61-3.66 (2.0H, m), 4.02 (1.0H, d, J = 14.21 Hz), 4.22-4.28 (1.0H, m), 4.30 (2.0H, q, J = 7.03 Hz), 4.49 (1.0H, d, J = 14.21 Hz), 7.51 (1.0H, d, J = 9.17 Hz), 7.84 (1.0H, s), 11.30 (1.0H, s).

(126c)Cis(±)2-(4-{[(4-クロロ-5-エチル-1H-イミダゾール-2-イル)カルボニル]アミノ}-3-プロポキシピペリジン-1-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボン酸

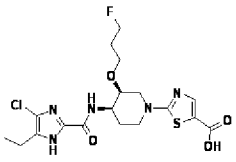
実施例(126b)で得られたCis(±)2-(4-{[(4-クロロ-5-エチル-1H-イミダゾール-2-イル)カルボニル]アミノ}-3-プロポキシピペリジン-1-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボン酸 エチル(0.27g、0.59mmol)、2規定水酸化リチウム(5mL、10mmol)、メタノール(5mL)、THF(5mL)を用いて実施例(91d)と同様の操作を行い、標記化合物を無色固体として0.22g得た。(87%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm:0.81 (3.0H, t, J = 7.34 Hz), 1.14 (3.0H, t, J = 7.57 Hz), 1.44 (2.0H, td, J = 13.64, 7.34 Hz), 1.66-1.72 (1.0H, m), 1.84-1.92 (1.0H, m), 2.55 (2.0H, q, J = 7.57 Hz), 3.29-3.37 (3.0H, m), 3.54 (1.0H, dd, J = 13.64, 8.42 Hz), 3.65 (1.0H, brs), 3.94 (1.0H, d, J = 12.38 Hz), 4.18-4.26 (2.0H, m), 7.65 (1.0H, d, J = 8.25 Hz), 7.68 (1.0H, s).

マススペクトル(FAB): m/z 442 $(M+H)^+$.

(実施例127)Cis(±)2-(4-{[(4-クロロ-5-エチル-1H-イミダゾール-2-イル)カルボニル]アミノ}-3-(3-フルオロプロポキシ)ピペリジン-1-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボン酸

(例示化合物番号127)



[0352] (127a)3－(3－フルオロプロポキシ)－4，4－ジメトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル

3－ヒドロキシ－4，4－ジメトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(6．4g、24．5mmol)水素化ナトリウム(55％含量、1．33g、30．6mmol)、p－トルエンスルホン酸 2－フルオロプロピル(Costa, Brian de; Radesca, Lilian; Dominguez, Celia; Paolo, Lisa Di; Bowen, Wayne D.; J. Med. Chem.; 35; 12; 1992; 2221-2230.に記載、7．1g、30．6mmol)、DMF(50mL)を用いて実施例(90a)と同様の操作を行い、残渣をカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝10／1、4／1、2／1)で精製し、標記化合物を無色油状物質として1．39g得た。(18％)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.46 (9.0H, s), 1.72-1.79 (2.0H, m), 1.92-1.99 (2.0H, m), 2.72-2.82 (1.0H, m), 2.92-3.03 (1.0H, m), 3.21 (3.0H, s), 3.21 (3.0H, s), 3.33-3.38 (1.0H, m), 3.45-3.49 (1.0H, m), 3.80-3.86 (1.0H, br m), 3.85-4.06 (1.0H, m), 4.14-4.29 (1.0H, m), 4.44-4.52 (1.0H, m), 4.58-4.66 (1.0H, m).

(127b)3－(3－フルオロプロポキシ)－4－オキソピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル

実施例(127a)で得られた3－(3－フルオロプロポキシ)－4，4－ジメトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(2．27g、21．2mmol)、水／TFA混合溶液(3／1、12mL)、ジ－tert－ブチル ジカーボナート(2．18g、10mol)を用いて実施例(90b)と同様の操作を行って得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝10／1、5／1、2／1、1／1)で精製し、標記化合物を無色油状物質として1．71得た。(88％)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.50 (9.0H, s), 1.96 (1.0H, tt, J = 5.96, 5.96 Hz), 2.02 (1.0H, tt, J = 5.96, 5.96 Hz), 2.41-2.45 (1.0H, m), 2.54-2.58 (1.0H, m), 3.24-3.42 (1.0H, m), 3.62 (1.0H, dt, J = 9.17, 5.96 Hz), 3.76-3.83 (1.0H, m), 3.78 (1.0H, dt, J = 9.17, 5.96 Hz), 3.99-4.31 (2.0H, m), 4.51 (1.0H, t, J = 5.96 Hz), 4.63 (1.0H, t, J = 5.96 Hz).

(127c)Cis(±)－4－(ベンジルアミノ)－3－(3－フルオロプロポキシ)ピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル

実施例(127b)で得られた3－(3－フルオロプロポキシ)－4－オキソピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(1．71g、6．21mmol)、ベンジルアミン(0．75g、7mmol)、(トリアセトキシ)水素化ホウ素ナトリウム(2．54g、12mmol)、1，2－ジクロロエタン(20mL)を用いて実施例(90c)と同様の操作を行い得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝4／1、1／1、1／3、0／1)で精製し、標記化合物を無色油状物質として1．97g得た。(87%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, CDCl3) δ ppm:1.45 (9.0H, s), 1.61-1.66 (2.0H, m), 1.91-2.00 (2.0H, m), 2.72-2.75 (1.0H, br m), 2.87-2.94 (1.0H, br m), 2.90 (1.0H, dd, J = 13.98, 2.06 Hz), 3.45-3.56 (1.0H, m), 3.45 (1.0H, dt, J = 9.17, 5.04 Hz), 3.74-4.15 (4.0H, m), 3.76 (1.0H, dt, J = 9.17, 5.04 Hz), 3.80 (2.0H, d, J = 4.59 Hz), 4.47 (1.0H, t, J = 5.96 Hz), 4.59 (1.0H, t, J = 5.96 Hz), 7.25-7.26 (1.0H, m), 7.30-7.35 (4.0H, m).

(127d)Cis(±)4－アミノ－3－(3－フルオロプロポキシ)ピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル

実施例(127c)で得られたCis(±)－4－(ベンジルアミノ)－3－(3－フルオロプロポキシ)ピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(1．06g、2．89mmol)、10%Pd／C(wet．、0．4g)、ギ酸アンモニウム(1．09g、17．4mmol)、メタノール(15mL)を用いて実施例(95b)と同様の操作を行い標記化合物を無色油状物質として0．84g得た(100%)

マススペクトル(APCI)：m/z 277$(M+H)^+$

(127e)Cis(±)4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(3－フルオロプロポキシ)ピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル

実施例(127d)で得られたCis(±)4－アミノ－3－ブトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(0．84g、3．0mmol)、4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸(85%含量、0．41g、2mmol)WSC塩酸塩(0．77g、4mmol)、HOBt(0．41g、3mmol)DMA(15mL)，ジクロロメタン(15mL)を用いて実施例(106d)と同様な操作を行い、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(

溶出溶媒:酢酸エチル／ヘキサン＝1／4、2／3、3／2、4／1)で精製し標記化合物を無色固体として1．01g得た。(100%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, CDCl3) δ ppm:1.26 (3.0H, t, J = 7.64 Hz), 1.47 (9.0 H, s), 1.78-2.10 (3.0H, m), 2.69 (2.0H, q, J = 7.64 Hz), 2.76-2.83 (2.0H, m), 3.45-3.51 (1.0H, m), 3.45 (1.0H, dt, J = 9.17, 6.42 Hz), 3.83-3.86 (1.0H, m), 4.09-4.53 (3.0H, m), 4.63 (1.0H, t, J = 5.73 Hz), 7.46 (1.0H, br s), 11.49 (1.0H, br s).

(127f)Cis(±)2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(3－フルオロプロポキシ)ピペリジン－1－イル)－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

実施例(127e)で得られたCis(±)4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(3－フルオロプロポキシ)ピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(0．2g、0．46mmol)、4規定塩酸／酢酸エチル溶液(5ml、20mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(0．6g、4．6mmol)、2－ブロモ－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(0．19g、0．8mmol)、DMA(8mL)を用いて実施例(90f)と同様の操作を行い、標記化合物を薄褐色アモルファス状固体として0．16g得た。(72%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.27 (3.0H, t, J = 7.64 Hz), 1.35 (3.0 H, t, J = 7.26 Hz), 1.78-1.84 (1.0H, m), 1.91 (1.0H, tt, J = 5.92, 5.92 Hz), 1.95 (1.0H, tt, J = 5.92, 5.92 Hz), 2.07 (1.0H, dq, J = 4.60, 12.46 Hz), 2.69 (2.0H, q, J = 7.64 Hz), 3.17 (1.0H, dd, J = 14.32, 1.72 Hz), 3.26 (1.0H, td, J = 12.89, 2.48 Hz), 3.51 (1.0H, dt, J = 8.59, 5.96 Hz), 3.64-3.66 (1.0H, br m), 3.83 (1.0H, dt, J = 8.59, 5.96 Hz), 3.99 (1.0H, d, J = 13.17 Hz), 4.24-4.30 (1.0H, m), 4.30 (2.0H, q, J = 7.26 Hz), 4.37-4.57 (3.0H, m), 7.45 (1.0H, d, J = 8.59 Hz), 7.84 (1.0H, s), 11.11 (1.0H, s).

(127g)Cis(±)2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(3－フルオロプロポキシ)ピペリジン－1－イル)－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

実施例(127f)で得られたCis(±)2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミ

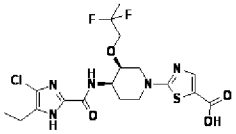
ダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(3－フルオロプロポキシ)ピペリジン－1－イル)－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル(0．16g、0．8mmol)、2規定水酸化リチウム(6mL、12mmol)、メタノール(5mL)を用いて実施例(91d)と同様の操作を行い、標記化合物を薄褐色固体として0．13g得た。(88%)

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm：1.14 (3.0H, t, J = 7.45 Hz), 1.66-1.68 (1.0H, m), 1.75-1.85 (2.0H, m), 1.92 (1.0H, dq, J = 4.01, 12.60 Hz), 2.55 (2.0H, q, J = 7.45 Hz), 3.21-3.39 (2H, m), 3.46 (1.0H, dt, J = 9.74, 6.30 Hz), 3.65-3.69 (2.0H, m), 3.95 (1.0H, br d), 4.18-4.27 (2.0H, m), 4.38-4.40 (1.0H, m), 4.47-4.49 (1.0H, m), 7.73 (1.0H, s), 7.77 (1.0H, d, J = 8.59 Hz).

マススペクトル(ESI)：m/z　460 $(M+H)^+$.

(実施例128)Cis(±)2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(2、2－ジフルオロプロポキシ)ピペリジン－1－イル)－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

(例示化合物番号128)



[0353] (128a)Cis(±)4－{ベンジル[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－[{2－メチル－2－プロペン－1－イル}オキシ]ピペリジン－1－カルボン酸　tert－ブチル

実施例(117c)で得られたCis(±)4－(ベンジルアミノ)－3－[(2－メチル－2－プロペン－1－イル)オキシ]ピペリジン－1－カルボン酸　tert－ブチル(4．4g、12．2mmol)、炭酸水素ナトリウムクロロギ酸ベンジル(2．81g、16mmol)、THF(15mL)，水(15mL)を用いて実施例(103a)と同様の操作を行い、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：酢酸エチル／ヘキサン＝1／4、1／2、1／1)で精製し、標記化合物を無色油状物質として5．46g得た。(99%)

マススペクトル(APCI)：m/z　495$(M+H)^+$

(128b)Cis(±)4－{ベンジル[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－(2－オキシプロピル)ピペリジン－1－カルボン酸　tert－ブチル

実施例(128a)で得られたCis(±)4－{ベンジル[(ベンジルオキシ)カルボニル]

アミノ}－3－[{2－メチル－2－プロペン－1－イル}オキシ]ピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(5．46g、11mmol)のTHF／水(30mL／10mL)混合溶液にマイクロカプセル四酸化オスミウム(約10％含量、245mg、0．1mmol)、過ヨウ素酸ナトリウム(5．34g、25mmol)を加え室温で2日間攪拌した。不溶物をろ過して母液を亜硫酸ナトリウム、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮後得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル／ヘキサン＝1／4、1／2、1／1，2／1)で精製し、標記化合物を無色油状物質として4．09g得た。(75％)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.41 (9.0H, s), 2.02-2.09 (4.0H, m), 2.65-2.80 (2.0H, m), 3.69 (2.0H, t, J = 16.51 Hz), 4.06-4.44 (4.0H, m), 4.59-4.71 (1.0H, m), 4.86-4.92 (1.0H, m), 5.12-5.25 (2.0H, m), 7.10-7.37 (10.0H, m).

マススペクトル(APCI)：m/z 495$(M+H)^+$

(128c)Cis(±)4－{ベンジル[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－(2、2－ジフルオロプロポキシ)ピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル

実施例(128b)で得られたCis(±)4－{ベンジル[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－(2－オキソプロポキシ)ピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(2．9g、5．85mmol)のジクロロメタン(30mL)溶液を0℃に冷却し、DAST(N，N－ジエチルアンモニウムトリフルオロスルフィド)(843μL、6．43mmol)を加え、室温で一日攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈し、炭酸水素ナトリウム、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮後得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル／ヘキサン＝1／4、1／2、1／1，2／1)で精製し、標記化合物を無色油状物質として1．31g得た。(33％)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.33-1.35 (1.0H, br m), 1.43 (4.5H, s), 1.44 (4.5H, s), 1.58 (3.0H, t, J = 18.57 Hz), 1.96-2.02 (1.0H, br m), 2.75 (2.0H, dt, J = 50.13, 16.39 Hz), 3.39-3.43 (1.0H, m), 3.67-3.82 (2.0H, m), 4.05-4.58 (4.0H, m), 4.86 (1.0H, d, J = 17.42 Hz), 5.03-5.18 (2.0H, m), 7.09-7.39 (10.0H, m).

(128d)Cis(±)4－アミノ－3－(2，2－ジフルオロプロポキシ)ピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル

実施例(128c)で得られたCis(±)4－{ベンジル[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－(2、2－ジフルオロプロポキシ)ピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(1．31g、2．5mmol)、10%Pd／C(wet．、0．4g)、ギ酸アンモニウム(0．95g、15mmol)、メタノール(20mL)を用いて実施例(90d)と同様の操作を行い標記化合物を無色油状物質として0．69g得た(64%)

マススペクトル(APCI)：m/z 295$(M+H)^+$

(128e)Cis(±)4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(2，2－ジフルオロプロポキシ)ピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル

実施例(128d)で得られたCis(±)4－アミノ－3－(2，2－ジフルオロプロポキシ)ピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(0．68g、2．3mmol)、4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸(85%含量、0．41g、2mmol)WSC塩酸塩(0．77g、4mmol)、HOBt(0．41g、3mmol)DMA(15mL)，ジクロロメタン(15mL)を用いて実施例(106d)と同様な操作を行い、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル／ヘキサン＝1／4、2／3、3／2、4／1)で精製し標記化合物を無色固体として0．85g得た。(94%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.26 (3.0H, t, J = 7.64 Hz), 1.47 (9.0 H, s), 1.63-1.69 (2.0H, m), 1.88 (1.0H, br s), 2.68 (2.0H, q, J = 7.64 Hz), 2.73-2.89 (2.0H, m), 3.53-3.57 (1.0H, m), 3.66 (1.0H, br s), 3.77-3.90 (1.0H, m), 4.05-4.51 (3.0H, m).

(128f)Cis(±)2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(2，2－ジフルオロプロポキシ)ピペリジン－1－イル)－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

実施例(128e)で得られたCis(±)4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(2，2－ジフルオロプロポキシ)ピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル、4規定塩酸／酢酸エチル溶液(5ml、20mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(0．6g、4．6mmol)、2－ブロモ－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(0．19g、0．8mmol)、DMA(8mL)を用いて実施例(90f)

と同様の操作を行い、標記化合物を薄褐色アモルファス状固体として0．20g得た。（85％）

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.27 (3.0H, t, J = 7.64 Hz), 1.35 (3.0H, t, J = 6.87 Hz), 1.56 (3.0H, t, J = 18.90 Hz), 1.81-1.84 (1.0H, m), 2.09 (1.0H, dq, J = 4.58, 12.60 Hz), 2.69 (2.0H, q, J = 7.64 Hz), 3.19 (1.0H, dd, J = 14.32, 1.72 Hz), 3.29 (1.0H, td, J = 13.03, 2.67 Hz), 3.62 (1.0H, q, J = 10.69 Hz), 3.73-3.83 (2.0H, m), 3.95-3.98 (1.0H, m), 4.27-4.31 (1.0H, m), 4.30 (2.0H, q, J = 6.87 Hz), 4.58 (1.0H, d, J = 14.89 Hz), 7.44 (1.0H, d, J = 9.16 Hz), 7.84 (1.0H, s), 10.94 (1.0H, s).

（128g）Cis（±）2－（4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－（2，2－ジフルオロプロポキシ）ピペリジン－1－イル）－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

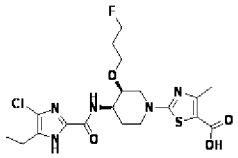
実施例（128f）で得られたCis（±）2－（4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－（2，2－ジフルオロプロポキシ）ピペリジン－1－イル）－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル(0．2g、0．8mmol)、2規定水酸化リチウム（6mL、12mmol）、メタノール（5mL）を用いて実施例（91d）と同様の操作を行い、標記化合物を薄褐色固体として145mg得た。（77％）

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm:1.14 (3.0H, t, J = 7.45 Hz), 1.52 (3.0H, t, J = 19.47 Hz), 1.67-1.70 (1.0H, m), 1.95 (1.0H, dq, J = 4.58, 12.60 Hz), 2.55 (2.0H, q, J = 7.45 Hz), 3.32-3.37 (2.0H, m), 3.71-3.74 (2.0H, m), 3.84 (1.0H, brs), 3.91-3.93 (1.0H, m), 4.22-4.25 (1.0H, m), 4.30 (1.0H, d, J = 13.17 Hz), 7.68 (1.0H, s), 7.85 (1.0H, d, J = 8.59 Hz).

マススペクトル（ESI）：m/z 478 $(M+H)^+$.

（実施例129）Cis（±）2－（4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－（3－フルオロプロポキシ）ピペリジン－1－イル）－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

（例示化合物番号129）



[0354] (129a)Cis(±)2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(3－フルオロプロポキシ)ピペリジン－1－イル)－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル

実施例(127e)で得られたCis(±)4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(3－フルオロプロポキシ)ピペリジン－1－カルボン酸　tert－ブチル(0．2g、0．46mmol)、4規定塩酸／酢酸エチル溶液(10ml、40mmol)、N，N－ジイソプロピルエチルアミン(0．6g、4．6mmol)、2－ブロモ－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル(200mg、0．8mmol)、DMA(10mL)を用いて実施例(90f)と同様の操作を行い、標記化合物を薄褐色アモルファス状固体として0．20g得た。(91％)

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.27 (3.0H, t, J = 7.45 Hz), 1.33 (3.0H, t, J = 7.14 Hz), 1.77-1.80 (1.0H, m), 1.91 (1.0H, tt, J = 5.73, 5.73 Hz), 1.96 (1.0H, tt, J = 5.73, 5.73 Hz), 2.05 (1.0H, dq, J = 4.58, 12.03 Hz), 2.54 (3.0H, s), 2.69 (2.0H, q, J = 7.45 Hz), 3.13 (1.0H, dd, J = 14.32, 1.15 Hz), 3.22 (1.0H, td, J = 12.89, 2.48 Hz), 3.51 (1.0H, dt, J = 8.59, 6.30 Hz), 3.63-3.65 (1.0H, br m), 3.84 (1.0H, dt, J = 8.59, 6.30 Hz), 3.98 (1.0H, d, J = 13.17 Hz), 4.22-4.29 (1.0H, m), 4.26 (2.0H, q, J = 7.14 Hz), 4.38-4.57 (3.0H, m), 7.45 (1.0H, d, J = 8.59 Hz), 11.11 (1.0H, s).

(129b)Cis(±)2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(3－フルオロプロポキシ)ピペリジン－1－イル)－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

実施例(129a)で得られたCis(±)2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(3－フルオロプロポキシ)ピペリジン－1－イル)－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル(0．20g、0．49mmol)、2規定水酸化リチウム(6mL、12mmol)、メタノール(5mL)を用いて実施

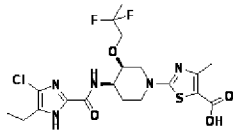
例(91d)と同様の操作を行い、標記化合物を薄褐色固体として0．15g得た。(79％)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm:1.14 (3.0H, t, J = 7.45 Hz), 1.64-1.67 (1.0H, m), 1.78 (1.0H, tt, J = 5.73, 5.73 Hz), 1.83 (1.0H, tt, J = 5.73, 5.73 Hz), 1.90 (1.0H, dq, J = 4.01, 12.60 Hz), 2.40 (3.0H, s), 2.55 (2.0H, q, J = 7.45 Hz), 3.26-3.31 (2.0H, m), 3.46 (1.0H, dt, J = 9.74, 5.73 Hz), 3.65-3.70 (2.0H, m), 3.90-3.93 (1.0H, br m), 4.17-4.20 (2.0H, m), 4.40 (1.0H, td, J = 6.30, 2.29 Hz), 4.49 (1.0H, td, J = 6.30, 2.29 Hz), 7.75 (1.0H, d, J = 8.02 Hz), 12.39 (1.0H, s).

マススペクトル(ESI): m/z 474 $(M+H)^+$.

(実施例130)Cis(±)2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(2、2－ジフルオロプロポキシ)ピペリジン－1－イル)－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

(例示化合物番号130)



[0355] (130a)Cis(±)2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(2、2－ジフルオロプロポキシ)ピペリジン－1－イル)－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

実施例(128e)で得られたCis(±)4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(2、2－ジフルオロプロポキシ)ピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(0．21g、0．46mmol)、4規定塩酸／酢酸エチル溶液(10ml、40mmol)、N，N－ジイソプロピルエチルアミン(0．6g、4．6mmol)、2－ブロモ－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(200mg、0．8mmol)、DMA(10mL)を用いて実施例(90f)と同様の操作を行い、標記化合物を薄褐色アモルファス状固体として0．24g得た。(99％)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, CDCl$_3$) δ ppm:1.26 (3.0H, t, J = 7．64 Hz), 1.33 (3.0H, t, J = 7.16 Hz), 1.56 (3.0H, t, J = 18.90 Hz), 1.80 (1.0H, dq, J = 12.74, 3.34 H

z), 2.08 (1.0H, dq, J = 4.87, 12.03 Hz), 2.53 (3.0H, s), 2.69 (2.0H, q, J = 7.64 Hz), 3.15 (1.0H, dd, J = 14.32, 1.15 Hz), 3.22-3.28 (1.0H, m), 3.61 (1.0H, q, J = 10.50 Hz), 3.79-3.83 (2.0H, m), 3.95 (1.0H, d, J = 14.32 Hz), 4.25-4.29 (1.0H, m), 4.27 (2.0H, q, J = 7.16 Hz), 4.55 (1.0H, d, J = 14.32 Hz), 7.46 (1.0H, d, J = 9.16 Hz), 11.25 (1.0H, s).

(130b)Cis(±)2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(2、2－ジフルオロプロポキシ)ピペリジン－1－イル)－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

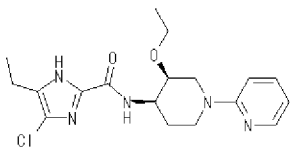
実施例(130a)で得られたCis(±)2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(2、2－ジフルオロプロポキシ)ピペリジン－1－イル)－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル(0．20g、0．49mmol)、2規定水酸化リチウム(6mL、12mmol)、メタノール(5mL)を用いて実施例(91d)と同様の操作を行い、標記化合物を薄褐色固体として0．16g得た。(74％)

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm：1.14 (3.0H, t, J = 7.64 Hz), 1.52 (3.0H, t, J = 19.47 Hz), 1.66-1.68 (1.0H, m), 1.93 (1.0H, dq, J = 4.30, 12.60 Hz), 2.40 (3.0H, s), 2.55 (2.0H, q, J = 7.64 Hz), 3.29-3.34 (2.0H, m), 3.67-3.79 (2.0H, m), 3.82 (1.0H, br s), 3.90-3.92 (1.0H, br m), 4.21-4.25 (2.0H, m), 7.84 (1.0H, d, J = 8.59 Hz), 12.41 (1.0H, s).

マススペクトル(ESI)：m/z　492 $(M+H)^+$.

(実施例131)cis(±)－4－クロロ－N－(3－エトキシ－1－ピリジン－2－イルピペリジン－4－イル)－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボキサミド

(例示化合物番号131)



[0356] (131a)cis(±)－4－クロロ－N－(3－エトキシピペリジン－4－イル)－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボキサミド　塩酸塩

実施例(125a)で得られたcis(±)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(4．31g、10．8mmol)をエタノール(25mL)に溶解し、4規定塩酸／ジオキサン溶液(25mL、100mmol)を加え、室温下1．5時間撹拌した。反応液を減圧濃縮することにより標記化合物を淡桃色非晶質固体として4．22g得た。(定量的)
^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm：1.02-1.17 (6H, m), 1.69-1.78 (1H, m), 1.92-2.04 (1H, m), 2.54 (2H, q, J = 7.57 Hz), 2.93-3.22 (3H, m), 3.38-3.81 (5H, m), 4.12-4.22 (1H, m), 7.85 (1H, d, J = 8.30 Hz), 8.18-8.33 (1H, m), 9.32 (1H, br s).

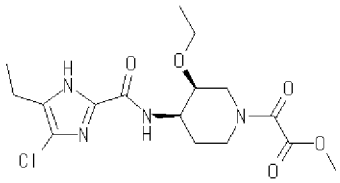
(実施例131b)cis(±)－4－クロロ－N－(3－エトキシ－1－ピリジン－2－イルピペリジン－4－イル)－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボキサミド

実施例(131a)で得られたcis(±)－4－クロロ－N－(3－エトキシピペリジン－4－イル)－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボキサミド 塩酸塩(100mg、0．297mmol)、2－クロロピリジン(0．035mL、0．37mmol)、炭酸ナトリウム(157mg、1．48mmol)をDMF(1mL)に懸濁し、マイクロウェーブ反応装置を用いて180℃にて30分加熱した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝7／3－1／0)で精製し、標記化合物を白色非晶質固体として3．9mg得た。(3%)
^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm：1.10 (3H, t, J = 7.08 Hz), 1.27 (3H, t, J = 7.81 Hz), 1.75-1.83 (1H, m), 1.99-2.12 (1H, m), 2.70 (2H, q, J = 7.81 Hz), 2.95-3.10 (2H, m), 3.38-3.74 (3H, m), 4.09-4.31 (2H, m), 4.66-4.73 (1H, m), 6.57-6.70 (2H, m), 7.43-7.56 (2H, m), 8.15-8.19 (1H, m), 11.38 (1H, br s).

マススペクトル(ESI)：m/z 378 $(M+H)^+$.

(実施例132)cis(±)－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)(オキソ)酢酸メチル

(例示化合物番号132)



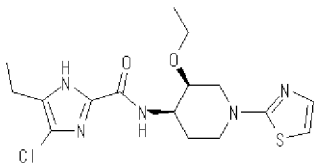
[0357] (実施例132a)cis(±)－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)(オキソ)酢酸メチル

実施例(131a)で得られたcis(±)－4－クロロ－N－(3－エトキシピペリジン－4－イル)－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボキサミド 塩酸塩(200mg、0.593mmol)をジクロロメタン(5mL)に懸濁し、氷冷下クロログリオキシル酸メチル(0.070mL、0.76mmol)、トリエチルアミン(0.250mL、1.80mmol)、DMAP(触媒量)を加え、室温下1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝7／3－1／0)で精製し、標記化合物を無色油状物質として208.1mg得た。(91%)^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.18-1.30 (6H, m), 1.69-1.80 (1H, m), 1.88-2.08 (1H, m), 2.65-2.85 (3H, m), 3.14-3.24 (1H, m), 3.35-4.27 (8H, m), 4.52-4.58 (1H x2/5, m), 4.77-4.84 (1H x3/5, m), 7.42-7.58 (1H, m), 11.49 (1H, br s).

マススペクトル(ESI):m/z 387 $(M+H)^+$.

(実施例133)cis(±)－4－クロロ－N－[3－エトキシ－1－(1,3－チアゾール－2－イル)ピペリジン－4－イル]－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボキサミド

(例示化合物番号133)



[0358] (133a)cis(±)－4－クロロ－N－[3－エトキシ－1－(1,3－チアゾール－2－イル)ピペリジン－4－イル]－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボキサミド

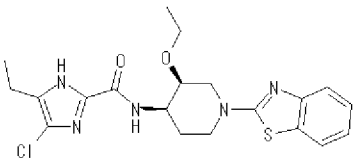
実施例(131a)で得られたcis(±)－4－クロロ－N－(3－エトキシピペリジン－4－

イル)－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボキサミド 塩酸塩(100mg、0.297mmol)、2－ブロモチアゾール(0.040mL、0.44mmol)、炭酸ナトリウム(157mg、1.48mmol)をDMF(3mL)に懸濁し、実施例(131b)と同様の操作を行い、標記化合物を無色油状物質として45.8mg得た。(40%)^{1}H NMRスペクトル(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.14-1.32 (6H, m), 1.74-1.82 (1H, m), 2.08-2.21 (1H, m), 2.70 (2H, q, J = 7.56 Hz), 3.09-3.22 (2H, m), 3.40-3.50 (1H, m), 3.59-3.78 (2H, m), 3.91-3.99 (1H, m), 4.19-4.41 (2H, m), 6.55 (1H, d, J = 3.66 Hz), 7.17 (1H, d, J = 3.66 Hz), 7.54 (1H, d, J = 9.02 Hz), 11.60 (1H, br s).

マススペクトル(ESI):m/z 384 $(M+H)^+$.

(実施例134)cis(±)－N－[1－(1,3－ベンゾチアゾール－2－イル)－3－エトキシピペリジン－4－イル]－4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボキサミド

(例示化合物番号134)



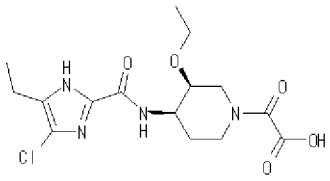
[0359] (134a)cis(±)－N－[1－(1,3－ベンゾチアゾール－2－イル)－3－エトキシピペリジン－4－イル]－4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボキサミド

実施例(131a)で得られたcis(±)－4－クロロ－N－(3－エトキシピペリジン－4－イル)－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボキサミド 塩酸塩(100mg、0.297mmol)、2－ブロモベンゾチアゾール(95mg、0.44mmol)、炭酸ナトリウム(157mg、1.48mmol)をDMF(3mL)に懸濁し、実施例(131b)と同様の操作を行い、標記化合物を無色油状物質として83.4mg得た。(65%)^{1}H NMRスペクトル(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.15 (3H, t, J = 7.07 Hz), 1.27 (3H, t, J = 7.56 Hz), 1.78-1.85 (1H, m), 2.07-2.19 (1H, m), 2.70 (2H, q, J = 7.56 Hz), 3.19-3.31 (2H, m), 3.42-3.52 (1H, m), 3.62-3.67 (1H, m), 3.74-3.83 (1H, m), 4.14-4.32 (2H, m), 4.42-4.48 (1H, m), 7.05-7.11 (1H, m), 7.26-7.32 (1H, m), 7.49-7.62 (3H, m), 11.29 (1H, br s).

マススペクトル(ESI):m/z 434 $(M+H)^+$.

(実施例135)cis(±)－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)(オキソ)酢酸

(例示化合物番号135)



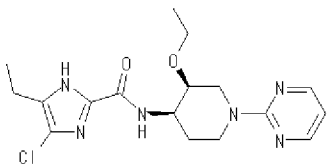
[0360] (実施例135a)cis(±)－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)(オキソ)酢酸

実施例(132a)で得られたcis(±)－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)(オキソ)酢酸エチル(122mg、0.316mmol)をTHF(3mL)に溶解し、1規定水酸化ナトリウム水溶液(0.95ml、0.95mmol)を加え、室温下1.5時間攪拌した。反応液を1規定塩酸で中和し、減圧濃縮後、残渣を分取HPLC(TSK－gel、Toso、溶出溶媒:水／アセトニトリル＝17／3－1／1)で精製し、標記化合物を無色非晶質固体として79.8mg得た。(68%)^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm:1.03-1.18 (6H, m), 1.58-1.82 (2H, m), 2.47-2.59 (1H, m), 2.80-2.94 (1H, m), 3.14-3.82 (5H, m), 4.07-4.46 (2H, m), 7.57-7.63 (1H, m), 13.34 (1H, br s).

マススペクトル(ESI):m/z 373 $(M+H)^+$.

(実施例136)cis(±)－4－クロロ－N－(3－エトキシ－1－ピリミジン－2－イルピペリジン－4－イル)－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボキサミド

(例示化合物番号136)



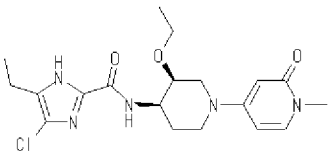
[0361] (136a)cis(±)－4－クロロ－N－(3－エトキシ－1－ピリミジン－2－イルピペリジン－4－イル)－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボキサミド

実施例(131a)で得られたcis(±)－4－クロロ－N－(3－エトキシピペリジン－4－イル)－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボキサミド 塩酸塩(100mg、0.297mmol)、2－クロロピリミジン(51mg、0.45mmol)、炭酸ナトリウム(157mg、1.48mmol)をDMF(1mL)に懸濁し、実施例(131b)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として25.1mg得た。(22%)^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.08 (3H, t, J = 7.08 Hz), 1.29 (3H, t, J = 7.56 Hz), 1.73-1.80 (1H, m), 1.91-2.04 (1H, m), 2.70 (2H, q, J = 7.56 Hz), 2.95-3.07 (2H, m), 3.35-3.44 (1H, m), 3.56-3.62 (1H, m), 3.69-3.79 (1H, m), 4.21-4.30 (1H, m), 4.72-4.82 (1H, m), 5.08-5.15 (1H, m), 6.47 (1H, t, J = 4.88 Hz), 7.56 (1H, d, J = 8.79 Hz), 8.30 (2H, d, J = 4.88 Hz), 11.87 (1H, brs).

マススペクトル(ESI):m/z 379 $(M+H)^+$.

(実施例137)cis(±)－4－クロロ－N－[3－エトキシ－1－(1－メチル－2－オキソ－1,2－ジヒドロピリジン－4－イル)ピペリジン－4－イル]－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボキサミド

(例示化合物番号137)



[0362] (137a)4－クロロ－1－メチルピリジン－2(1H)－オン

以下の文献記載の方法に従い合成した。

[0363] Heterocycles, 52, 2000, 253-260

(137b)cis(±)－4－クロロ－N－[3－エトキシ－1－(1－メチル－2－オキソ－1,2－ジヒドロピリジン－4－イル)ピペリジン－4－イル]－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボキサミド

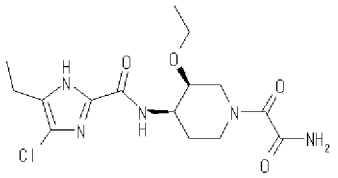
実施例(131a)で得られたcis(±)－4－クロロ－N－(3－エトキシピペリジン－4－イル)－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボキサミド 塩酸塩(50mg、0.15mmol)、実施例(137a)で得られた1－メチルピリジン－2(1H)－オン(25mg、0.17mmol)、炭酸ナトリウム(78mg、0.74mmol)をDMSO(1mL)に懸濁し、実施例

(131b)と同様の操作を行い、標記化合物を淡褐色非晶質固体として9．8mg得た。(16％)^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm：1.17 (3H, t, J = 7.08 Hz), 1.26 (3H, t, J = 7.57 Hz), 1.73-1.81 (1H, m), 1.97-2.09 (1H, m), 2.69 (2H, q, J = 7.57 Hz), 2.92-3.02 (2H, m), 3.40-3.49 (4H, m), 3.57-3.68 (2H, m), 3.71-3.80 (1H, m), 3.92-4.00 (1H, m), 4.18-4.25 (1H, m), 5.85-5.92 (2H, m), 7.08 (1H, d, J = 7.57 Hz), 7.43 (1H, d, J = 8.55 Hz).

マススペクトル(ESI)：m/z 408 $(M+H)^+$.

(実施例138)cis(±)－N－{1－[アミノ(オキソ)アセチル]－3－エトキシピペリジン－4－イル}－4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボキサミド

(例示化合物番号138)



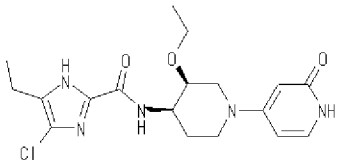
[0364] (実施例138a)cis(±)－N－{1－[アミノ(オキソ)アセチル]－3－エトキシピペリジン－4－イル}－4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボキサミド

実施例(131a)で得られたcis(±)－4－クロロ－N－(3－エトキシピペリジン－4－イル)－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボキサミド 塩酸塩(100mg、0．297mmol)、オキサミン酸(26mg、0．29mmol)、WSC塩酸塩(120mg、0．626mmol)をDMF(3mL)に懸濁し、トリエチルアミン(0．040mL、0．29mmol)、HOBT(40mg、0．30mmol)を加え、室温下終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝1／0－9／1)で精製し、標記化合物を無色固体として64．7mg得た。(59％)^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm：1.16-1.29 (6H, m), 1.73-2.06 (2H, m), 2.64-2.83 (3H, m), 3.13-3.79 (3H, m), 4.15-4.28 (1H, m), 4.52-4.59 (1H, m), 4.80-4.99 (1H, m), 5.29-5.38 (1H, m), 5.58-5.75 (1H, m), 6.98-7.50 (2H, m), 10.94 (1H, br s).

マススペクトル(ESI)：m/z 372 $(M+H)^+$.

(実施例139)cis(±)－4－クロロ－N－[3－エトキシ－1－(2－オキソ－1，2－ジヒドロピリジン－4－イル)ピペリジン－4－イル]－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボキサミド

(例示化合物番号139)



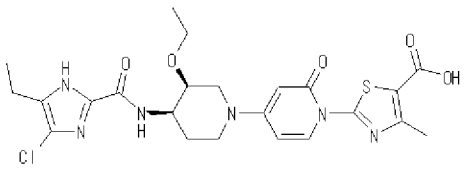
[0365] (139a)cis(±)－4－クロロ－N－[3－エトキシ－1－(2－オキソ－1，2－ジヒドロピリジン－4－イル)ピペリジン－4－イル]－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボキサミド

実施例(131a)で得られたcis(±)－4－クロロ－N－(3－エトキシピペリジン－4－イル)－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボキサミド 塩酸塩(100mg、0．297mmol)、4－クロロ－2－ヒドロキシピリジン(46mg、0．36mmol)、炭酸ナトリウム(157mg、1．48mmol)をDMSO(1mL)に懸濁し、実施例(131b)と同様の操作を行い、標記化合物を淡黄色非晶質固体として6．3mg得た。(5%)^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm：1.17 (3H, t, J = 7.08 Hz), 1.26 (3H, t, J = 7.56 Hz), 1.73-1.82 (1H, m), 1.95-2.07 (1H, m), 2.69 (2H, q, J = 7.56 Hz), 2.97-3.07 (2H, m), 3.38-3.68 (3H, m), 3.75-3.86 (1H, m), 3.98-4.07 (1H, m), 4.18-4.29 (1H, m), 5.73 (1H, d, J = 2.44 Hz), 5.92-5.98 (1H, m), 7.12 (1H, d, J = 7.81 Hz), 7.43 (1H, d, J = 8.78 Hz), 10.50 (1H, br s), 11.07 (1H, brs).

マススペクトル(ESI)：m/z 394 $(M+H)^+$.

(実施例140)cis(±)－2－[4－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－2－オキソピリジン－1(2H)－イル]－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

(例示化合物番号140)



[0366] (実施例140a)2－(4－クロロ－2－オキソピリジン－1(2H)－イル)－4－メチル－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

4－クロロ－2－ヒドロキシピリジン(500mg、3. 86mmol)、2－ブロモ－4－メチル－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(1. 06g、4. 24mmol)、炭酸カリウム(1. 06g、7. 67mmol)、ヨウ化銅(I)(73mg、0. 38mmol)をDMF(4mL)に懸濁し、trans(±)－N, N'－ジメチルシクロヘキサン－1, 2－ジアミン(82mg、0. 58mmol)を加え、100℃にて5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝5／1－2／1)で精製し、標記化合物を白色固体として3. 2mg得た。(0. 3%)^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm :1.38 (3H, t, J = 7.08 Hz), 2.72 (3H, s), 4.35 (2H, q, J = 7.08 Hz), 6.47 (1H, dd, J = 8.05, 2.44 Hz), 6.84 (1H, d, J = 2.44 Hz), 8.80 (1H, d, J = 8.05 Hz).

(140b)cis(±)－2－[4－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－2－オキソピリジン－1(2H)－イル]－4－メチル－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

実施例(131a)で得られたcis(±)－4－クロロ－N－(3－エトキシピペリジン－4－イル)－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボキサミド 塩酸塩(100mg、0. 297mmol)、実施例(140a)で得られた2－(4－クロロ－2－オキソピリジン－1(2H)－イル)－4－メチル－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(106mg、0. 355mmol)、炭酸ナトリウム(157mg、1. 48mmol)をDMSO(1mL)に懸濁し、実施例(131b)と同様の操作を行い、標記化合物を淡黄色固体として10. 8mg得た。(6%)^{1}H NMRスペクトル(400MHz, CD_3OD) δ ppm:1.11-1.45 (9H, m), 1.79-2.08 (2H, m), 2.60-2.74 (5H, m), 3.12-3.75 (5H, m), 3.97-4.41 (5H, m), 5.75-5.85 (1H, m), 6.50-6.58 (1H, m), 7.70-7.81 (2H, m), 8.60-8.71 (1H, m).

(140c)cis(±)－2－[4－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－2－オキソピリジン－1(2H)－イル]－4－メチル－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸

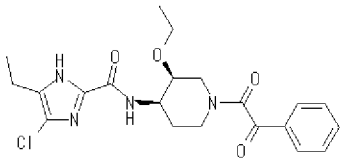
実施例(140b)で得られたcis(±)－2－[4－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1

H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル）－2－オキソピリジン－1（2H）－イル]－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル（10．8mg、0．0192mmol）をジオキサン（0．5mL）に溶解し、1規定水酸化ナトリウム水溶液（0．5ml、0．5mmol）を加え、室温下終夜攪拌した。反応液を1規定塩酸で中和し、飽和食塩水を加え、クロロホルムで三回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝9／1）で精製し、標記化合物を無色固体として4．5mg得た。（44％）^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm：1.10-1.39 (6H, m), 1.78-2.09 (2H, m), 2.58-2.77 (5H, m), 3.09-3.72 (5H, m), 3.91-4.36 (3H, m), 5.73-5.82 (1H, m), 6.27-6.38 (1H, m), 7.32-7.52 (2H, m), 8.56-8.65(1H, m).

マススペクトル（ESI）：m/z 535 $(M+H)^+$.

（実施例141）cis（±）－4－クロロ－N－{3－エトキシ－1－[オキソ（フェニル）アセチル]ピペリジン－4－イル}－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボキサミド

（例示化合物番号141）



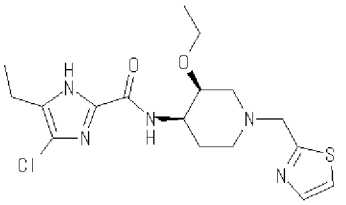
[0367] （141a）cis（±）－4－クロロ－N－{3－エトキシ－1－[オキソ（フェニル）アセチル]ピペリジン－4－イル}－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボキサミド

実施例（131a）で得られたcis（±）－4－クロロ－N－（3－エトキシピペリジン－4－イル）－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボキサミド 塩酸塩（100mg、0．297mmol）、ベンゾイル蟻酸（45mg、0．30mmol）をDMF（3mL）に懸濁し、実施例（138a）と同様の操作を行い、標記化合物を無色非晶質固体として86．2mg得た。（67％）^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm：1.25 (3H, t, J = 7.55 Hz), 1.35 (3H, J = 7.07 Hz), 1.74-2.07 (2H, m), 2.62-2.93 (3H, m), 3.04-4.00 (5H, m), 4.19-4.30 (1H, m), 4.70-4.78 (1H x1/3, m), 4.98-5.07 (1H x2/3, m), 7.38-7.72 (4H, m), 7.97-8.05 (2H, m), 11.10 (1H, br s).

マススペクトル（ESI）：m/z 433 $(M+H)^+$.

（実施例142）cis（±）－4－クロロ－N－[3－エトキシ－1－（1，3－チアゾール－2－イルメチル）ピペリジン－4－イル]－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボキサミド

（例示化合物番号142）



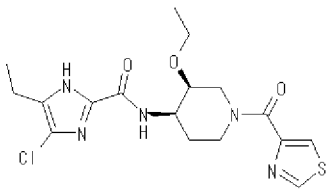
[0368] （実施例142a）cis（±）－4－クロロ－N－[3－エトキシ－1－（1，3－チアゾール－2－イルメチル）ピペリジン－4－イル]－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボキサミド

実施例（131a）で得られたcis（±）－4－クロロ－N－（3－エトキシピペリジン－4－イル）－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボキサミド 塩酸塩（100mg、0．297mmol）、2－チアゾールカルボキシアルデヒド（40mg、0．35mmol）を1，2－ジクロロエタン（3mL）に懸濁し、氷冷下トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（94mg、0．44mmol）を加え、室温下終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝19／1－9／1）で精製し、標記化合物を淡黄色非晶質固体として20．1mg得た。（17％）^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm：1.21-1.28 (6H, m), 1.67-1.78 (1H, m), 2.03-2.16 (1H, m), 2.32-2.49 (2H, m), 2.68 (2H, q, J = 7.56 Hz), 2.89-2.97 (1H, m), 3.08-3.17 (1H, m), 3.33-3.69 (3H, m), 3.89-4.15 (3H, m), 7.31 (1H, d, J = 3.41 Hz), 7.50 (1H, d, J = 8.30 Hz), 7.73 (1H, d, J = 3.41 Hz), 11.62 (1H, br s).

マススペクトル（ESI）：m/z 398 $(M+H)^+$.

（実施例143）cis（±）－4－クロロ－N－[3－エトキシ－1－（1，3－チアゾール－4－イルカルボニル）ピペリジン－4－イル]－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボキサミド

（例示化合物番号143）



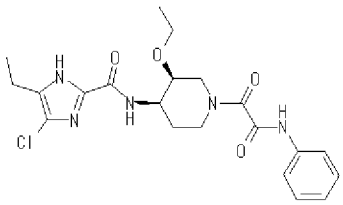
[0369] (実施例143a)cis(±)－4－クロロ－N－[3－エトキシ－1－(1,3－チアゾール－4－イルカルボニル)ピペリジン－4－イル]－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボキサミド

実施例(131a)で得られたcis(±)－4－クロロ－N－(3－エトキシピペリジン－4－イル)－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボキサミド 塩酸塩(100mg、0.297mmol)、4－チアゾールカルボン酸(39mg、0.30mmol)をDMF(3mL)に懸濁し、実施例(138a)と同様の操作を行い、標記化合物を無色固体として51.6mg得た。(42%)^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:0.93-1.30 (6H, m), 1.70-1.83 (1H, m), 1.97-2.09 (1H, m), 2.69 (2H, q, J = 7.57 Hz), 2.83-2.96 (1H, m), 3.07-3.32 (2H, m), 3.40-3.49 (1H, m), 3.62-3.90 (1H, m), 4.19-4.30 (1H, m), 4.55-4.76 (1H, m), 5.01-5.09 (1H, m), 7.40-7.57 (1H, m), 7.97-8.14 (1H, m), 8.80 (1H, d, J = 1.95 Hz), 11.41 (1H, br s).

マススペクトル(ESI):m/z 412 $(M+H)^+$.

(実施例144)cis(±)－N－{1－[アニリノ(オキソ)アセチル]－3－エトキシピペリジン－4－イル}－4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボキサミド

(例示化合物番号144)



[0370] (実施例144a)cis(±)－N－{1－[アニリノ(オキソ)アセチル]－3－エトキシピペリジン－4－イル}－4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボキサミド

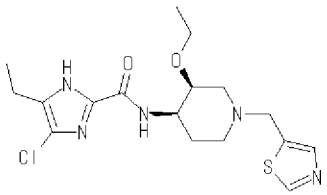
実施例(131a)で得られたcis(±)－4－クロロ－N－(3－エトキシピペリジン－4－イル)－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボキサミド 塩酸塩(100mg、0.297mmol)、アニリノ(オキソ)酢酸(49mg、0.30mmol)をDMF(3mL)に懸濁し、

実施例(138a)と同様の操作を行い、標記化合物を無色固体として64．3mg得た。(48%)^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.08-1.28 (6H, m), 1.73-2.10 (2H, m), 2.55-3.00 (3H, m), 3.22-5.05 (7H, m), 7.11-7.72 (6H, m), 9.79 (1H x1/3, s), 9.92 (1H x2/3, s), 12.82 (1H, br s).

マススペクトル(ESI):m/z 448 $(M+H)^+$.

(実施例145)cis(±)－4－クロロ－N－[3－エトキシ－1－(1，3－チアゾール－5－イルメチル)ピペリジン－4－イル]－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボキサミド

(例示化合物番号145)



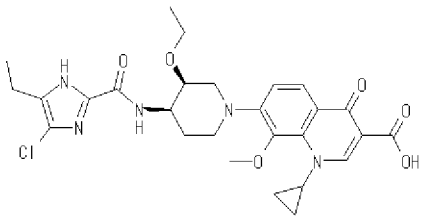
[0371] (実施例145a)cis(±)－4－クロロ－N－[3－エトキシ－1－(1，3－チアゾール－5－イルメチル)ピペリジン－4－イル]－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボキサミド

実施例(131a)で得られたcis(±)－4－クロロ－N－(3－エトキシピペリジン－4－イル)－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボキサミド 塩酸塩(100mg、0．297mmol)、5－チアゾールカルボキシアルデヒド(40mg、0．35mmol)を1，2－ジクロロエタン(3mL)に懸濁し、実施例(142a)と同様の操作を行い、標記化合物を無色固体として47．4mg得た。(40%)^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.18-1.29 (6H, m), 1.66-1.77 (1H, m), 2.01-2.37 (3H, m), 2.68 (2H, q, J = 7.57 Hz), 2.81-3.06 (2H, m), 3.32-3.64 (3H, m), 3.78 (1H, d, J = 13.98 Hz), 3.91 (1H, d, J = 13.98 Hz), 4.02-4.11 (1H, m), 7.47 (1H, d, J = 8.54 Hz), 7.72 (1H, s), 8.78 (1H, s), 11.58 (1H, br s).

マススペクトル(ESI):m/z 398 $(M+H)^+$.

(実施例146)cis(±)－7－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－1－シクロプロピル－8－メトキシ－4－オキソ－1，4－ジヒドロキノリン－3－カルボン酸

（例示化合物番号146）



[0372] （146a）（1－シクロプロピル－7－フルオロ－8－メトキシ－4－オキソ－1，4－ジヒドロキノリン－3－イル）カルボニル　ジフルオロボレート

以下の文献記載の方法に従い合成した。

[0373] WO2005/049602 A1

（146b）cis（±）－7－（4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル）－1－シクロプロピル－8－メトキシ－4－オキソ－1，4－ジヒドロキノリン－3－カルボン酸

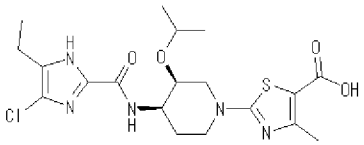
実施例（131a）で得られたcis（±）－4－クロロ－N－（3－エトキシピペリジン－4－イル）－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボキサミド　塩酸塩（100mg、0．297mmol）に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣および実施例（146a）で得られた（1－シクロプロピル－7－フルオロ－8－メトキシ－4－オキソ－1，4－ジヒドロキノリン－3－イル）カルボニル　ジフルオロボレート（82mg、0．30mmol）をDMSO（0．6mL）に溶解し、トリエチルアミン（0．100mL、0．721mmol）を加え、40℃にて終夜攪拌した。反応液にエタノール（3mL）、水（0．3mL）、トリエチルアミン（0．3mL）を加え、80℃にて6時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、生じた固体をろ取、エタノールで洗い、標記化合物を淡黄色固体として102．5mg得た。（62％）^{1}H　NMRスペクトル(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm：0.82-1.22 (10H, m), 1.70-1.80 (1H, m), 2.01-2.14 (1H, m), 2.43-3.80 (11H, m), 4.02-4.25 (3H, m), 7.34 (1H, d, J = 9.02 Hz), 7.56 (1H, d, J = 8.29 Hz), 8.00 (1H, d, J = 9.02 Hz), 8.67 (1H, s), 13.35 (1H, br s).

マススペクトル（ESI）：m/z　558$(M+H)^{+}$.

（実施例147）cis（±）2－（4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－イソプロポキシピペリジン－1－イル）－4－メチル－

1，3－チアゾール－5－カルボン酸

（例示化合物番号147）



[0374] （147a） 3－アセトキシ－4，4－ジメトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル

tert－ブチル 3－ヒドロキシ－4，4－ジメトキシピペリジン－1－カルボキシレート[Tetrahedron Lett.，46(3)，447－450(2005)記載の方法により合成](10g，38．3mmol)，ピリジン(100mL)および無水酢酸(18．1mL，192mmol)の混合物を70℃で終夜撹拌した。室温に冷却後、酢酸エチルで希釈し1N塩酸、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝4／1)で精製し、標記化合物を無色オイルとして9．65g得た。(83％)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm：1.44 (9H, s), 1.82 (2H, br s), 2.09 (3H, br s), 2.68-2.89 (1H, m), 2.94-3.14 (1H, m), 3.16 (3H, s), 3.23 (3H, s), 3.88-4.30 (2H, m), 4.79-4.97 (1H, m).

(147b)3－イソプロポキシ－4，4－ジメトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル

実施例(147a)で得られた3－アセトキシ－4，4－ジメトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル 1．58g、4．94mmol)をトルエン(22．5mL)、テトラヒドロフラン(7．5mL)、ピリジン(0．75mL)に溶解し、－40℃に冷却し、Tebbe試薬(0．5Mトルエン溶液、25mL、12．5mmol)を同温度で加え－10～－40℃で1．5時間撹拌した。1N水酸化ナトリウム水溶液およびジクロロメタンを加え、析出物をろ過、有機層を硫酸マグネシウム上乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣にメタノールを加え再度析出物をろ過した。得られた溶液に10％パラジウム炭素(wet，3．0g)を加え室温で3時間接触水素添加を行った。触媒をろ過後、溶液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル)で精

製し、標記化合物を無色固体として701mg得た。(47%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.16 (6H, s), 1.46 (9H, s), 1.63-1.73 (1H, m), 1.77-1.91 (1H, m), 2.82-3.05 (2H, m), 3.22 (3H, s), 3.23 (3H, s), 3.46 (1H, d, J = 21.55 Hz), 3.75-3.89 (2H, m), 3.97-4.23 (1H, m).

マススペクトル(ESI): m/z 326 $(M+Na)^+$.

(147c) 3-イソプロポキシ-4-オキソピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

実施例(147b)で得られた3-イソプロポキシ-4,4-ジメトキシピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(248mg、0.817mmol)のアセトン(3mL)溶液にメタンスルホン酸(0.8mL)を加え室温で終夜撹拌後、さらに50℃で35分撹拌した。冷却後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウム上乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、標記化合物を無色油状物質として111mg得た。(53%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.18 (3H, d, J = 6.42 Hz), 1.22 (3H, d, J = 5.96 Hz), 1.51 (9H, s), 2.39-2.46 (1H, m), 2.51-2.64 (1H, m), 3.23 (1H, d, J = 5.96 Hz), 3.27-3.46 (1H, m), 3.72-3.78 (1H, m), 3.88 (1H, br s), 3.94-4.33 (2H, m).

(147d)Cis(±)-4-(ベンジルアミノ)-3-イソプロポキシピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

実施例(147c)で得られた3-イソプロポキシ-4-オキソピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(105mg、0.408mmol)の1,2-ジクロロエタン(2mL)溶液を氷水浴で冷却し、ベンジルアミン(87.6μL)、(トリアセトキシ)水素化ホウ素ナトリウム(212mg、1.0mmol)を加え、室温で終夜撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄して硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、標記化合物を無色油状物質として120mg得た。(85%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.11-1.19 (6H, m), 1.46 (9H, s), 1.53

-1.77 (3H, m), 2.69-2.75 (1H, m), 2.98 (2H, dd, J = 13.53, 2.52 Hz), 3.59 (1H, br s), 3.69-3.99 (5H, m), 7.21-7.25 (1H, m), 7.29-7.36 (4H, m).

マススペクトル(ESI): m/z 349 $(M+1)^+$.

(147e)Cis(±)4−{[(4−クロロ−5−エチル−1H−イミダゾール−2−イル)カルボニル]アミノ}−3−イソプロポキシピペリジン−1−カルボン酸 tert−ブチル

実施例(147d)で得られたCis(±)4−(ベンジルアミノ)−3−イソプロポキシピペリジン−1−カルボン酸 tert−ブチル(120mg、0.345mmol)のメタノール(1.2mL)溶液に、20%水酸化パラジウム(wet, 60mg)を加え室温で3時間、接触水素添加を行った。触媒をろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣に1N水酸化ナトリウム水溶液を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウム上乾燥し、溶媒を減圧留去することによりCis(±)4−アミノ−3−イソプロポキシピペリジン−1−カルボン酸 tert−ブチルを無色油状物質として74mg得た(83%)。得られたアミンをDMF(1mL)に溶解し、4−クロロ−5−エチル−1H−イミダゾール−2−カルボン酸(実施例1dに記載、54mg、0.29mmol)を加え、氷水浴で冷却した。これに1−ヒドロキシベンゾトリアゾール(44mg、0.31mmol)および1−エチル−3−(3−ジメチルアミノプロピル)−カルボジイミド・塩酸塩(60mg、0.31mmol)を加え室温で終夜撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水、水および飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウム上乾燥し溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:クロロホルム/メタノール)で精製し、標記化合物を無色固体として60.6mg得た。(50%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.09-1.32 (9H, m), 1.48 (9H, s), 1.89 (1H, br s), 2.66-2.90 (4H, m), 3.55 (1H, br s), 3.73 (1H, br s), 4.03-4.15 (2H, m), 4.20-4.46 (2H, m), 7.45 (1H, s), 11.31 (1H, s).

マススペクトル(ESI): m/z 415 $(M+1)^+$、437(M+Na).

(147f)Cis(±)2−(4−{[(4−クロロ−5−エチル−1H−イミダゾール−2−イル)カルボニル]アミノ}−3−イソプロポキシピペリジン−1−イル)−4−メチル−1,3−チアゾール−5−カルボン酸

実施例(147e)で得られたCis(±)4−{[(4−クロロ−5−エチル−1H−イミダゾ

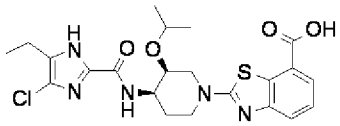
ール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－イソプロポキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル（60．6mg、0．146mmol）、4N塩酸／1,4－ジオキサン溶液（2mL、8mmol）、ジイソプロピルエチルアミン（63．6μL、0．365mmol）、2－ブロモ－4－メチル1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル（40．2mg、0．161mmol）および用いて実施例（1h）と同様の操作を行い、Cis（±）2－（4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－イソプロポキシピペリジン－1－イル）－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチルを淡褐色油状物質として67mg得た（95％）。得られた化合物と2N水酸化リチウム（0．207mL、0．414mL）を用いて実施例（1i）と同様の操作を行い、標記化合物を淡赤色固体として40mg）得た。（64％）

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.05-1.09 (6H, m), 1.22 (3H, td, J = 7.57, 1.53 Hz), 1.71 (1H, d, J = 12.38 Hz), 1.97-2.10 (1H, m), 2.50 (3H, d, J = 1.83 Hz), 2.63 (1H, m), 2.75 (3H, br s), 3.17 (2H, dd, J = 22.47, 13.75 Hz), 3.66-3.72 (2H, m), 4.00 (1H, d, J = 12.84 Hz), 4.18 (2H, dd, J = 25.45, 12.61 Hz), 7.54 (1H, d, J = 8.71 Hz).

マススペクトル（ESI）：m/z 456 $(M+1)^+$.

（実施例148）cis（±）－2－（4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－イソプロポキシピペリジン－1－イル）－1，3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸

（例示化合物番号148）



[0375] （148a）cis（±）－4－クロロ－N－（3－イソプロポキシピペリジン－4－イル）－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボキサミド 塩酸塩

実施例（147e）の方法で得られたcis（±）4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－イソプロポキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル（0．520g、1．25mmol）、ジクロロメタン（5mL）、4規定塩酸／ジオキサン溶液（3．12mL、12．5mmol）を用い実施例（131a）と同様の操作を

行い、標記化合物を無色泡状固体として0．395g得た。（定量的）

（148b）cis（±）－2－（4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－イソプロポキシピペリジン－1－イル）－1，3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸　エチル

実施例（148a）で得たcis（±）－4－クロロ－N－（3－イソプロポキシピペリジン－4－イル）－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボキサミド　塩酸塩（0．150g、0．427mmol）、ジイソプロピルエチルアミン（0．186mL、1．07mmol）、実施例（1f）で得た2－ブロモ－1，3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸　エチル（0．147g、0．514mmol）を用いて実施例（1h）と同様の操作を行い、標記化合物を黄色泡状固体として0．140g得た。（63％）

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.08 (3H, d, J = 6.1 Hz), 1.14 (3H, d, J = 6.1 Hz), 1.28 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.44 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.78-1.83 (1H, m), 2.08-2.21 (1H, m), 2.70 (2H, q, J = 7.6 Hz), 3.22-3.32 (2H, m), 3.73 (1H, s), 3.76-3.83 (1H, m), 4.21-4.36 (3H, m), 4.43-4.48 (2H, m), 7.36 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.49-7.57 (1H, m), 7.69 (1H, dd, J = 8.1, 1.0 Hz), 7.79 (1H, dd, J = 7.8, 1.0 Hz), 11.77 (1H, br s).

（148c）cis（±）－2－（4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－イソプロポキシピペリジン－1－イル）－1，3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸

実施例（148b）で得られたcis（±）－2－（4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－イソプロポキシピペリジン－1－イル）－1，3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸　エチル（0．140g、0．269mmol）をテトラヒドロフラン（5mL）に溶解し、水酸化リチウム1水和物（0．135g、3．23mmol）、水（5mL）を用いて実施例（1i）と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として0．129g得た。（98％）

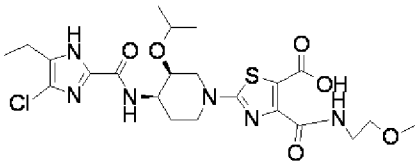
^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm:0.99 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.04 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.14 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.65-1.74 (1H, m), 1.84-1.96 (1H, m), 2.55 (2H, q, J = 7.6 Hz), 3.33-3.43 (3H, m), 3.73-3.79 (2H, m), 4.11-4.28 (2H, m), 7.

33 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.53-7.64 (3H, m), 13.36 (1H, s).

マススペクトル(ESI): m/z 492 $(M+H)^+$.

(実施例149)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－イソプロポキシピペリジン－1－イル)－4－(2－メトキシエチルカルバモイル)－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸

(例示化合物番号149)



[0376] (149a)2－クロロ－4－[(2－メトキシエチル)カルバモイル]－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

以下の文献記載の方法に従い合成した。

[0377] WO 2008/20222 A1

(149b)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－イソプロポキシピペリジン－1－イル)－4－(2－メトキシエチルカルバモイル)－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

実施例(148a)で得たcis(±)－4－クロロ－N－(3－イソプロポキシピペリジン－4－イル)－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボキサミド 塩酸塩(0. 150g、0. 427mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(0. 186mL、1. 07mmol)、実施例(149a)で得た2－クロロ－4－[(2－メトキシエチル)カルバモイル]－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(0. 167g、0. 572mmol)を用いて実施例(1h)と同様の操作を行い、標記化合物を黄色固体として0. 180g得た。(74%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.10 (3H, d, J = 6.1 Hz), 1.13 (3H, d, J = 6.1 Hz), 1.26 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.34 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.72-1.79 (1H, m), 2.00-2.12 (1H, m), 2.68 (2H, q, J = 7.6 Hz), 3.15-3.27 (2H, m), 3.38 (3H, br s), 3.56-3.60 (2H, m), 3.60-3.66 (2H, m), 3.67-3.78 (2H, m), 4.08-4.25 (3H, m), 4.27-4.34 (2H, m), 7.36 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.39 (1H, br s), 10.35 (1H, br s).

(149c)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イ

ル)カルボニル]アミノ}－3－イソプロポキシピペリジン－1－イル)－4－(2－メトキシエチルカルバモイル)－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

実施例(149b)で得られたcis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－イソプロポキシピペリジン－1－イル)－4－(2－メトキシエチルカルバモイル)－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(0．180g、0．315mmol)をテトラヒドロフラン(5mL)に溶解し、水酸化リチウム1水和物(52．9mg、1．26mmol)、水(5mL)を用いて実施例(1i)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として0．167g得た。(98%)

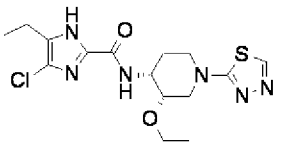
^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm:0.99 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.03 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.14 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.62-1.72 (1H, m), 1.81-1.91 (1H, m), 2.55 (2H, q, J = 7.6 Hz), 3.21-3.31 (1H, m), 3.24 (3H, s), 3.30 (2H, s), 3.34-3.58 (5H, m), 3.72-3.80 (2H, m), 4.16 (1H, s), 7.59 (1H, d, J = 8.7 Hz), 9.33 (1H, br s).

マススペクトル(ESI): m/z 543 $(M+H)^+$.

(実施例150)

cis(±)－4－クロロ－N－[3－エトキシ－1－(1，3，4－チアジアゾール－2－イル)ピペリジン－4－イル]－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボキサミド

(例示化合物番号150)



[0378] 実施例(131a)で得られたcis(±)－4－クロロ－N－(3－エトキシピペリジン－4－イル)－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボキサミド 塩酸塩(0．100g、0．296mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(0．0568mL、0．326mmol)、2－ブロモ－1，3，4－チアジアゾール(0．0587g、0．356mmol)、炭酸セシウム(0．106g，0．326mmol)をN－メチルピロリドン(2mL)に懸濁し、マイクロウェーブ反応装置を用いて、180度にて30分間加熱した。反応液に酢酸エチルと水を加えて、水層を酢酸エチルで抽出した。水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル

＝1／1のちメタノール／酢酸エチル＝0／1、1／9）で精製し、粗標記化合物80mgを得た。これを更に薄層シリカゲルクロマトグラフィー（展開溶媒：メタノール／ジクロロメタン＝5／95）で精製して標記化合物を淡褐色固体として43mg得た。（36％）

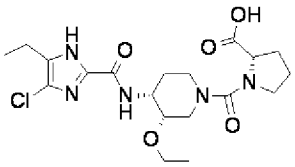
^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm：1.16 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.27 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.76-1.84 (1H, m), 2.09-2.21 (1H, m), 2.70 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.24 (1H, d, J = 14.1 Hz), 3.27-3.36 (1H, m), 3.41-3.50 (1H, m), 3.64 (1H, s), 3.70-3.78 (1H, m), 3.90-3.97 (1H, m), 4.20-4.29 (1H, m), 4.37-4.45 (1H, m), 7.48 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.43-8.45 (1H, m), 11.11 (1H, s).

マススペクトル（ESI）：m/z 385 $(M+H)^+$.

（実施例151）

cis（±）－1－[（4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル）カルボニル]－L－プロリン

（例示化合物番号151）



[0379] （151a）1－（1H－イミダゾール－1－イルカルボニル）－L－プロリンメチルエステル

L－プロリンメチルエステル塩酸塩（0．300g，1．81mmol）をジクロロメタン（5ml）に溶解し、氷冷下トリエチルアミン（0．202g，1．99mmol）と1，1’－カルボニルビス－1H－イミダゾール（0．352g，2．17mmol）を加え室温で5日間撹拌した。反応液に水を加えジクロロメタンで抽出後、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後標記化合物を無色油状物質として0．404g得た。（100％）

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm：1.98-2.17 (3H, m), 2.32-2.42 (1H, m), 3.72-3.85 (2H, m), 3.78 (3H, s), 4.64 (1H, dd, J = 7.9, 5.5 Hz), 7.09-7.10 (1H, m), 7.37 (1H, s), 8.04 (1H, s).

（151b）3－{（S）－2－メトキシカルボニルピロリジン－1－カルボニル}－3－メチル－1H－イミダゾール－3－イウム ヨージド

実施例(151a)で得られた1－(1H－イミダゾール－1－イルカルボニル)－L－プロリンメチルエステル(0．200g，0．896mmol)をアセトニトリル(2ml)に溶解し、ヨウ化メチル(0．508g，3．58mmol)を加えて室温で24時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮して標記化合物0．327gを淡黄色泡状物質として得た。(100%)

(151c)cis(±)－1－[(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)カルボニル]－L－プロリンメチルエステル

実施例(131a)で得られたcis(±)－4－クロロ－N－(3－エトキシピペリジン－4－イル)－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボキサミド　塩酸塩(0．100g，0．296mmol)に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加え、水層を酢酸エチルで抽出後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、cis(±)4－{[(5－クロロ－4－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジンを得た。これと実施例(151b)で得られた3－{(S)－2－メトキシカルボニルピロリジン－1－カルボニル}－3－メチル－1H－イミダゾール－3－イウム　ヨージド(0．162g，0．444mmol)をジクロロメタン(5ml)に溶解し、室温で24時間撹拌した。反応液に水と酢酸エチルを加えて酢酸エチルで抽出、更にジクロロメタンでも抽出し、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝1／1のちメタノール／酢酸エチル＝0／100、5／95、10／90)で精製し、粗標記化合物38mgを得た。これを更に薄層シリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒:メタノール／ジクロロメタン＝5／95)で精製して標記化合物を無色油状物質として24mg得た。(18%)

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$)　δ ppm:1.18-1.29 (6H, m), 1.67-1.75 (1H, m), 1.81-1.93 (2H, m), 1.94-2.09 (2H, m), 2.19-2.32 (1H, m), 2.69 (2H, q, J = 7.6 Hz), 2.87-2.97 (2H, m), 3.37-3.58 (4H, m), 3.66-3.78 (2H, m), 3.72 (3H, s), 3.99-4.03 (1H, m), 4.12-4.20 (1H, m), 4.48-4.66 (1H, m), 7.49-7.58 (1H, m), 12.06 (1H, br s).

(151d)cis(±)－1－[(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)カルボニル]－L－プロリ

ン

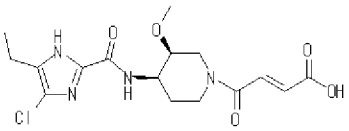
実施例(151c)で得られたcis(±)－1－[(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)カルボニル]－L－プロリン(24．0mg、0．0526mmol)、水酸化リチウム水和物(2．43mg、0．0579mmol)を用いて実施例(1i)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として20．0mg得た。(86％)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, CD_3OD) δ ppm:1.16-1.29 (6H, m), 1.38-1.41 (1H, m), 1.66-1.89 (3H, m), 1.90-2.36 (2H, m), 2.64 (2H, q, J = 7.6 Hz), 2.93-3.15 (2H, m), 3.38-3.64 (3H, m), 3.67-3.75 (3H, m), 3.81-4.47 (3H, m).

マススペクトル(ESI): m/z 442 $(M+H)^+$

(実施例152)cis(±)－(2E)－4－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－オキソ－2－ブテン酸

(例示化合物番号152)



[0380] (152a)cis(±)－(2E)－4－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－オキソ－2－ブテン酸 エチル

実施例(1g)記載の方法により得られたcis(±)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(133mg、0．34mmol)をメタノール(2mL)に溶解し、4規定塩酸／酢酸エチル溶液(4mL)を加え、70℃で30分間撹拌した。減圧濃縮後、DMA(5mL)に溶解し、フマル酸モノエチルエステル(54．42mg、0．38mmol)、WSC塩酸塩(197．41mg、1．03mmol)、DMAP(41．94mg、0．34mmol)を加え、室温にて一晩撹拌した。反応液に希塩酸を加えて、酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン／メタノール＝40／1、20／1、10／1)で精製

し、標記化合物を固体として147．3mg得た。（100％）

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm：1.26 (3H, t, J = 7.57 Hz), 1.32 (3H, t, J = 7.20 Hz), 1.80-1.86 (2H, m), 2.69 (2H, q, J = 7.57 Hz), 3.18-3.22 (1H, m), 3.41 (3H, s), 3.47-3.53 (1H, m), 3.96-4.05 (1H, m), 4.20-4.30 (3H, m), 4.61-4.72 (1H, m), 5.02-5.06 (1H, m), 6.76 (1H, d, J = 15.38 Hz), 7.40-7.49 (2H, m), 11.00 (1H, br s).

（152b）cis（±）－（2E）－4－（4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル）－4－オキソ－2－ブテン酸

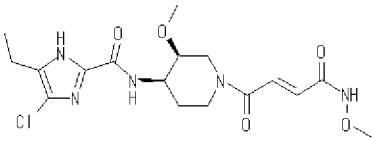
実施例（152a）で得られたcis（±）－（2E）－4－（4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル）－4－オキソ－2－ブテン酸　エチル（140．6mg、0．34mmol）、2規定水酸化リチウム水溶液（6mL）を用いて実施例（1i）と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として72．2mg得た。（55％）本化合物はNMRより約1：1の回転異性体の混合物と推定される。

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm：1.11-1.18 (3H, m), 1.65-1.72 (2H, m), 2.52-2.59 (2H, m), 2.79-2.95 (1H, m), 3.47-3.52 (2H, m), 3.57 (3H, s), 3.93-4.24 (2H, m), 4.34-4.37 (1x1/2H, m), 4.70-4.73 (1x1/2H, m), 6.46-6.55 (1H, m), 7.33-7.44 (1H, m), 7.54-7.66 (1H, m), 13.36-13.38 (1H, m).

マススペクトル（ESI）：m/z　385 $(M+H)^+$.

（実施例153）cis（±）－4－クロロ－5－エチル－N－{3－メトキシ－1－[（2E）－4－（メトキシアミノ）－4－オキソブテ－2－ノイル]ピペリジン－4－イル}－1H－イミダゾール－2－カルボキサミド

（例示化合物番号153）



[0381] （153a）cis（±）－4－クロロ－5－エチル－N－{3－メトキシ－1－[（2E）－4－（メトキシアミノ）－4－オキソブテ－2－ノイル]ピペリジン－4－イル}－1H－イミダゾール

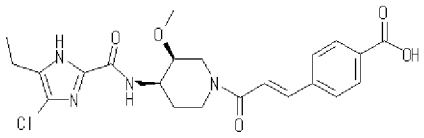
－2－カルボキサミド

実施例(153b)で得られたcis(±)－(2E)－4－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－オキソ－2－ブテン酸(55mg、0．14mmol)、O－メチルヒドロキシルアミン塩酸塩(23．87mg、0．29mmol)、WSC塩酸塩(82．2mg、0．43mmol)、DMAP(17．46mg、0．14mmol)を用いて実施例(1g)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として25．4mg得た。(43%)本化合物はNMRより約1:1の回転異性体の混合物と推定される。

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm:1.11-1.17 (3H, m), 1.64-1.71 (2H, m), 2.52-2.59 (2H, m), 2.77-2.96 (1H, m), 3.26-3.31 (1H, m), 3.33 (3H, s), 3.47-3.52 (1H, m), 3.66 (3H, s), 3.98-4.24 (2H, m), 4.34-4.38 (1x1/2H, m), 4.70-4.74 (1x1/2H, m), 6.59-6.63 (1H, m), 7.32-7.36 (1H, m), 7.56-7.61 (1H, m).

(実施例154)cis(±)－4－[(1E)－3－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－3－オキソ－1－プロペン－1－イル]安息香酸

(例示化合物番号154)



[0382] (154a)cis(±)－4－[(1E)－3－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－3－オキソ－1－プロペン－1－イル]安息香酸 メチル

実施例(1g)記載の方法により得られたcis(±)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(86．7mg、0．22mmol)、4規定塩酸／酢酸エチル溶液(4mL)、(2E)－3－[4－(メトキシカルボニル)フェニル]－2－プロペン酸(63．53mg、0．27mmol)(参考文献:Journal of Organometallic Chemistry; 682; 1-2; 2003; 20－25)、WSC塩酸塩(128．88mg、0．67mmol)、HOBt(30．3mg、0．22mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(173．79mg、1．34mmol)を用いて実施例(152a)

と同様の操作を行い、標記化合物を淡黄色油状物として135．2mg得た。

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm：1.24-1.30 (3H, m), 1.66-2.01 (2H, m), 2.64-2.74 (2H, m), 2.96 (3H, s), 3.20-3.52 (3H, m), 3.93 (3H, s), 4.10-4.37 (2H, m), 4.66-5.19 (1H, m), 6.92-7.05 (1H, m), 7.52-7.69 (3H, m), 8.03-8.04 (3H, m), 11.31 (1H, brs).

（154b）cis（±）－4－[（1E）－3－（4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル）－3－オキソ－1－プロペン－1－イル]安息香酸

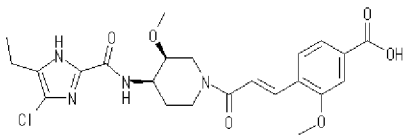
実施例（154a）で得られたcis（±）－4－[（1E）－3－（4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル）－3－オキソ－1－プロペン－1－イル]安息香酸 メチル（135．2mg、0．28mmol）、2規定水酸化リチウム水溶液（6mL）を用いて実施例（1i）と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として87．7mg得た。（66％）本化合物はNMRより約1：1の回転異性体の混合物と推定される。

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm：1.10-1.18 (3H, m), 1.59-1.85 (2H, m), 2.52-2.60 (2H, m), 2.81-2.94 (1H, m), 3.28-3.31 (1H, m), 3.33 (3H, s), 3.48-3.53 (1H, m), 4.17-4.20 (1H, m), 4.29-4.32 (1x1/2H, m), 4.42-4.45 (1x1/2H, m), 4.56-4.60 (1x1/2H, m), 4.80-4.83 (1x1/2H, m), 7.35-7.60 (3H, m), 7.80-7.95 (4H, m), 13.37 (1H, brs).

マススペクトル（ESI）：m/z 461 $(M+H)^+$.

（実施例155）cis（±）－4－[（1E）－3－（4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル）－3－オキソ－1－プロペン－1－イル]－3－メトキシ安息香酸

（例示化合物番号155）



[0383] （155a）cis（±）－4－[（1E）－3－（4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル）－3－オキソ

－1－プロペン－1－イル]－3－メトキシ安息香酸 メチル

実施例(1g)記載の方法により得られたcis(±)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(86．7mg、0．22mmol)、4規定塩酸／酢酸エチル溶液(4mL)、(2E)－3－[2－メトキシ－4－(メトキシカルボニル)フェニル]－2－プロペン酸(63．53mg、0．27mmol)(参考文献:Journal of Organometallic Chemistry; 682; 1-2; 2003; 20 - 25)、WSC塩酸塩(128．88mg、0．67mmol)、HOBt(30．3mg、0．22mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(173．79mg、1．34mmol)を用いて実施例(152a)と同様の操作を行い、標記化合物を淡黄色油状物として127．4mg得た。

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.27 (3H, t, J = 7.56 Hz), 1.72-1.92 (2H, m), 2.69 (2H, q, J = 7.56 Hz), 2.89 (3H, s), 2.96 (3H, s), 3.41-3.48 (2H, m), 3.92-3.95 (3H, m), 4.11-4.34 (3H, m), 4.82-5.04 (1H, m), 7.05-7.12 (1H, m), 7.45-7.64 (3H, m), 7.84-8.02 (2H, m), 11.19 (1H, br s).

(155b)cis(±)－4－[(1E)－3－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－3－オキソ－1－プロペン－1－イル]－3－メトキシ安息香酸

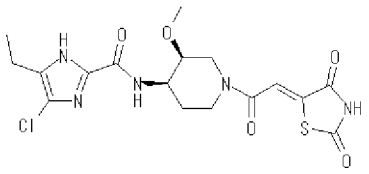
実施例(155a)で得られたcis(±)－4－[(1E)－3－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－3－オキソ－1－プロペン－1－イル]－3－メトキシ安息香酸 メチル(127．4mg、0．25mmol)、2規定水酸化リチウム水溶液(6mL)を用いて実施例(1i)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として87．1mg得た。(70%)本化合物はNMRより約1:1の回転異性体の混合物と推定される。

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm:1.10-1.18 (3H, m), 1.63-1.78 (2H, m), 2.51-2.59 (2H, m), 2.79-2.93 (1H, m), 3.28-3.37 (7H, m), 3.47-3.52 (1H, m), 3.92 (3H, s), 4.12-4.22 (1H, m), 4.25-4.28 (1x1/2H, m), 4.42-4.45 (1x1/2H, m), 4.51-4.54 (1x1/2H, m), 4.79-4.83 (1x1/2H, m), 7.35 (1H, d, J = 15.62 Hz), 7.51-7.62 (3H, m), 7.75-7.84 (1H, m), 7.90-7.97 (1H, m), 13.37 (1H, br s).

マススペクトル(ESI): m/z 491 $(M+H)^+$.

(実施例156)cis(±)－4－クロロ－N－{1－[(2Z)－2－(2, 4－ジオキソ－1, 3－チアゾリジン－5－イリデン)アセチル]－3－メトキシピペリジン－4－イル}－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボキサミド

(例示化合物番号156)



[0384] (156a)cis(±)－4－クロロ－N－{1－[(2Z)－2－(2, 4－ジオキソ－1, 3－チアゾリジン－5－イリデン)アセチル]－3－メトキシピペリジン－4－イル}－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボキサミド

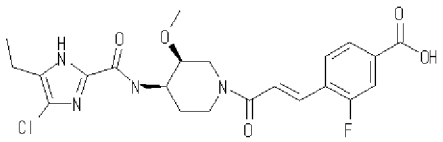
実施例(1g)記載の方法により得られたcis(±)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(73. 65mg、0. 19mmol)、4規定塩酸／酢酸エチル溶液(4mL)、(2Z)－(2, 4－ジオキソ－1, 3－チアゾリジン－5－イリデン)酢酸(39. 55mg、0. 23mmol)(参考文献:Journal of the Indian Chemical Society; 42; 1965; 825 - 830)、WSC塩酸塩(109. 48mg、0. 57mmol)、HOBt(25. 74mg、0. 19mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(147. 63mg、1. 14mmol)を用いて実施例(152a)と同様の操作を行い、標記化合物を淡黄色固体として38. 6mg得た。(46%)本化合物はNMRより約1:1の回転異性体の混合物と推定される。

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm:1.12-1.15 (3H, m), 1.63-1.76 (2H, m), 2.52-2.59 (2H, m), 2.84-2.99 (1H, m), 3.28-3.31 (1H, m), 3.50-3.60 (4H, m), 4.20-4.36 (2H, m), 4.43-4.46 (1x1/2H, m), 4.71-4.75 (1x1/2H, m), 7.49 (1H, s), 7.55-7.68 (1H, m), 12.58 (1H, brs), 13.36 (1H, d, J = 7.32 Hz).

マススペクトル(ESI): m/z 442 $(M+H)^+$.

(実施例157)cis(±)－4－[(1E)－3－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－3－オキソ－1－プロペン－1－イル]－3－フルオロ安息香酸

（例示化合物番号157）



[0385] （157a）cis（±）－4－[（1E）－3－（4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル）－3－オキソ－1－プロペン－1－イル]－3－フルオロ安息香酸　メチル

実施例（1g）記載の方法により得られたcis（±）－4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－カルボン酸　tert－ブチル（73．65mg、0．19mmol）、4規定塩酸／酢酸エチル溶液（4mL）、（2E）－3－[2－フルオロ－4－（メトキシカルボニル）フェニル]－2－プロペン酸（51．21mg、0．23mmol）（参考文献：Journal of Organometallic Chemistry; 682; 1-2; 2003; 20 - 25）、WSC塩酸塩（109．48mg、0．57mmol）、HOBt（25．74mg、0．19mmol）、ジイソプロピルエチルアミン（1473．63mg、1．14mmol）を用いて実施例（152a）と同様の操作を行い、標記化合物を淡黄色油状物として89．3mg得た。（95％）本化合物はNMRより約2：1の回転異性体の混合物と推定される。

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm：1.27 (3H, t, J = 7.56 Hz), 1.80-1.94 (2H, m), 2.69 (2H, q, J = 7.56 Hz), 3.20-3.26 (1H, m), 3.41-3.50 (5H, m), 3.94 (3H, s), 4.16-4.26 (2H, m), 4.71-4.74 (1x1/3H, m), 5.13 (1x2/3H, m), 7.11-7.15 (1H, m), 7.39-7.92 (4H, m), 8.02 (1H, s), 10.79 (1H, br s).

（157b）cis（±）－4－[（1E）－3－（4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル）－3－オキソ－1－プロペン－1－イル]－3－フルオロ安息香酸

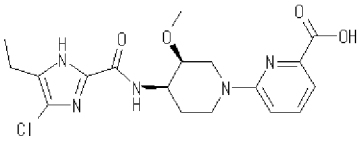
実施例（157a）で得られたcis（±）－4－[（1E）－3－（4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル）－3－オキソ－1－プロペン－1－イル]－3－フルオロ安息香酸　メチル（89．3mg、0．18mmol）、2規定水酸化リチウム水溶液（3mL）を用いて実施例（1i）と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として32．4mg得た。（37％）本化合物はNMRより約1：1の回転異性体の混合物と推定される。

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm:1.10-1.18 (3H, m), 1.64-1.79 (2H, m), 2.52-2.59 (2H, m), 2.87-2.90 (1H, m), 3.29-3.33 (1H, m), 3.50-3.55 (4H, m), 4.18-4.20 (1H, m), 4.25-4.29 (1x1/2H, m), 4.42-4.45 (1x1/2H, m), 4.51-4.55 (1x1/2H, m), 4.79-4.83 (1x1/2H, m), 7.43-7.79 (5H, m), 8.06-8.16 (1H, m), 13.37 (1H, br s).

マススペクトル(ESI): m/z 479 $(M+H)^+$.

(実施例158)cis(±)－6－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)ピリジン－2－カルボン酸

(例示化合物番号158)



[0386] (158a)cis(±)－6－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)ピリジン－2－カルボン酸メチル

実施例(1g)記載の方法により得られたcis(±)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(25mg、0.06mmol)をメタノール(3mL)に溶解し、4規定塩酸／酢酸エチル溶液(2mL)を加え、室温下1時間撹拌した。減圧濃縮後、NMP(0.5mL)に溶解し、トリエチルアミン(9.81mg、0.1mmol)、6－ブロモ－ピリジン－2－カルボン酸 メチル(13.96mg、0.06mmol)を加え、マイクロ波照射反応装置で、150℃、10分間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出、水層に食塩を加え、酢酸エチルで4回再抽出し、有機層と合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン／メタノール＝40／1、20／1、10／1)で精製し、標記化合物を30.6mg得た。

[0387] (158b)cis(±)－6－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)ピリジン－2－カルボン酸

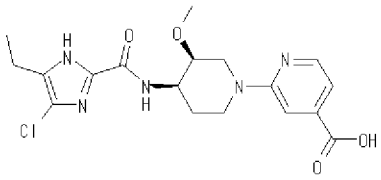
実施例(158a)で得られたcis(±)－6－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)ピリジン－2－カルボン酸 メチル(66．6mg、0．16mmol)、2規定水酸化リチウム水溶液(3mL)を用いて実施例(1i)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として21．8mg得た。(34%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm:1.14 (3H, t, J = 7.57 Hz), 1.61-1.82 (2H, m), 2.52-2.56 (2H, m), 3.02-3.06 (1H, m), 3.29-3.50 (5H, m), 4.11-4.37 (2H, m), 4.72-4.84 (1H, m), 6.95-7.04 (1H, m), 7.16-7.19 (1H, m), 7.54-7.56 (2H, m).

マススペクトル(ESI)：m/z 408 $(M+H)^+$.

(実施例159)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)ピリジン－4－カルボン酸

(例示化合物番号159)



[0388] (159a)cis(±)－4－クロロ－5－エチル－N－(3－メトキシピペリジン－4－イル)－1H－イミダゾール－2－カルボキサミド 塩酸塩

実施例(1g)記載の方法により得られたcis(±)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(500mg、1．29mmol)をメタノール(30mL)に溶解し、4規定塩酸／酢酸エチル溶液(20mL)を加え、室温下1時間撹拌した。減圧濃縮し、標記化合物を白色固体として419mg得た。(100%)

(159b)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)ピリジン－4－カルボン酸 エチル

実施例(159a)で得られたcis(±)－4－クロロ－5－エチル－N－(3－メトキシピ

ペリジン－4－イル）－1H－イミダゾール－2－カルボキサミド　塩酸塩（38．22mg、0．12mmol）と2－フルオロピリジン－4－カルボン酸　エチル（20mg、0．12mmol）（参考文献：Journal of Medicinal Chemistry; English; 33; 6; 1990; 1667 - 1675）、ジイソプロピルエチルアミン（45．85mg、0．35mmol）を用いて実施例（158a）と同様の操作を行い、標記化合物を黄色油状物として15．3mg得た。（30％）

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm：1.22-1.30 (3H, m), 1.40-1.44 (3H, m), 1.99-2.06 (2H, m), 2.37-2.39 (2H, m), 3.02-3.15 (2H, m), 3.37-3.40 (3H, m), 3.49-3.58 (1H, m), 4.27-4.29 (2H, m), 4.35-4.45 (2H, m), 4.87-5.01 (1H, m), 7.12-7.14 (1H, m), 7.24-7.26 (1H, m), 7.45-7.47 (1H, m), 8.25-8.28 (1H, m), 10.70 (1H, br s).

（159c）cis（±）－2－（4－{［（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル］アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル）ピリジン－4－カルボン酸

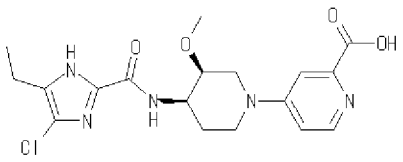
実施例（159b）で得られたcis（±）－2－（4－{［（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル］アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル）ピリジン－4－カルボン酸　エチル（15．2mg、0．03mmol）、2規定水酸化リチウム水溶液（1mL）を用いて実施例（1i）と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として3．2mg得た。（23％）

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm：1.11-1.18 (3H, m), 1.71-1.78 (2H, m), 2.52-2.60 (2H, m), 3.29-3.39 (5H, m), 4.09-4.12 (2H, m), 4.68-4.71 (2H, m), 6.97 (1H, d, J= 4.88 Hz), 7.22 (1H, s), 7.56 (1H, d, J= 8.30 Hz), 8.21 (1H, d, J = 4.88 Hz), 13.37 (1H, br s).

マススペクトル（ESI）：m/z　408 $(M+H)^+$.

（実施例160）cis（±）－2－（4－{［（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル］アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル）ピリジン－4－カルボン酸

（例示化合物番号160）



[0389] (160a)cis(±)－[3－メトキシピペリジン－4－イル]カルバミン酸　ベンジル　塩酸塩

実施例(40a)で得られたcis(±)－4－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－カルボン酸　tert－ブチル(800mg、2．2mmol)をメタノール(40mL)に溶解し、4規定塩酸／酢酸エチル溶液(30mL)を加え、室温下1時間撹拌した。減圧濃縮し、標記化合物を無色油状物として691mg得た。(100%)

(160b)cis(±)－4－(4－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)ピリジン－2－カルボン酸　メチル

実施例(160a)で得られたcis(±)－[3－メトキシピペリジン－4－イル]カルバミン酸　ベンジル　塩酸塩(192．83mg、0．64mmol)、4－クロロピリジン－2－カルボン酸　メチル(100mg、0．58mmol)をジオキサン(3ml)、DMF(1mL)に溶解し、酢酸パラジウム(26．17mg、0．12mmol)、BINAP(145．16mg、0．23mmol)、炭酸セシウム(569．68mg、1．75mmol)を加え、マイクロ波照射反応装置で、160℃、40分間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン／メタノール＝40／1、20／1、10／1)で精製し、標記化合物を黄色油状物質として74．8mg得た。

マススペクトル(ESI)：m/z　400 $(M+H)^+$.

(160c)cis(±)－4－(4－アミノ－3－メトキシピペリジン－1－イル)ピリジン－2－カルボン酸　メチル

実施例(160b)で得られたcis(±)－4－(4－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)ピリジン－2－カルボン酸　メチル(74．8mg)をエタノール(10mL)に溶解し、10%パラジウム炭素触媒(100mg)を加え、水素雰囲気下、一晩撹拌した。反応液をセライト濾過後減圧濃縮し、標記化合物を無色油状物質として21．2mg得た。得られた化合物を精製することなく次の反応に用いた。

マススペクトル(ESI): m/z 266 $(M+H)^+$.

(160d)cis(±)－4－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)ピリジン－2－カルボン酸メチル

実施例(160c)で得られたcis(±)－4－(4－アミノ－3－メトキシピペリジン－1－イル)ピリジン－2－カルボン酸 メチル(21．2mg、0．08mmol)と実施例(1d)記載の方法により得られた4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸(14mg、0．08mmol)、WSC塩酸塩(45．98mg、0．24mmol)、HOBt(10．81mg、0．08mmol)を用いて実施例(1g)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として13．8mg得た。

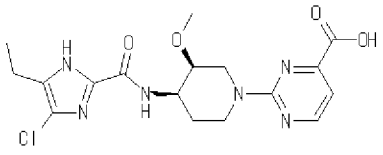
[0390] (160e)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)ピリジン－4－カルボン酸

実施例(160d)で得られたcis(±)－4－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)ピリジン－2－カルボン酸 メチル(13．8mg、0．03mmol)、2規定水酸化リチウム水溶液(1mL)を用いて実施例(1i)と同様の操作を行い、標記化合物を淡黄色固体として1．7mg得た。(13%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.14 (3H, t, J = 7.57 Hz), 1.61-1.90 (2H, m), 2.52-2.58 (2H, m), 3.01-3.63 (6H, m), 4.13-4.17 (1H, m), 4.22-4.31 (1H, m), 4.43-4.52 (1H, m), 7.14 (1H, dd, J = 7.08, 2.81 Hz), 7.43 (1H, d, J = 2.81 Hz), 7.70 (1H, d, J = 8.30 Hz), 7.97 (1H, d, J = 7.08 Hz).

(実施例161)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)ピリミジン－4－カルボン酸

(例示化合物番号161)



[0391] (161a)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)ピリミジン－4－カルボン酸 メチル

実施例(159a)で得られたcis(±)－4－クロロ－5－エチル－N－(3－メトキシピペリジン－4－イル)－1H－イミダゾール－2－カルボキサミド 塩酸塩(127.36mg、0.39mmol)と2－クロロピリミジン－4－カルボン酸 メチル(68mg、0.39mmol)(参考文献:US5591853 A1)、ジイソプロピルエチルアミン(152.79mg、1.18mmol)を用いて実施例(158a)と同様の操作を行い、標記化合物を黄色油状物として95.8mg得た。(58%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.24-1.31 (3H, m), 1.78-2.05 (2H, m), 2.70 (2H, q, J= 7.49 Hz), 3.00-3.03 (2H, m), 3.39 (3H, s), 3.49-3.53 (1H, m), 3.95 (3H, s), 4.23-4.33 (1H, m), 4.86-4.96 (1H, m), 5.25-5.35 (1H, m), 7.09-7.13 (1H, m), 7.46-7.52 (1H, m), 8.48-8.49 (1H, m), 11.14 (1H, brs).

(161b)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)ピリミジン－4－カルボン酸

実施例(161a)で得られたcis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)ピリミジン－4－カルボン酸 メチル(95.8mg、0.23mmol)、2規定水酸化リチウム水溶液(3mL)をも用いて実施例(1i)と同様の操作を行い、標記化合物を淡黄色固体として58.4mg得た。(58%)

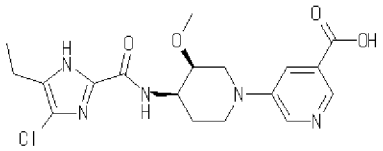
^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm:1.14 (3H, t, J = 7.45 Hz), 1.64-1.77 (2H, m), 2.51-2.59 (2H, m), 3.07-3.10 (2H, m), 3.30 (3H, s), 3.51-3.53 (1H, m), 4.19-4.21 (1H, m), 4.67-4.70 (1H, m), 5.03-5.07 (1H, m), 6.92-6.97 (1H, m), 7.54 (1H, d, J = 8.54 Hz), 8.43-8.50 (1H, m), 13.38 (1H, br s).

マススペクトル(ESI): m/z 409 $(M+H)^+$.

(実施例162)cis(±)－5－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)ピリジン－3－カルボ

ン酸

(例示化合物番号162)



[0392] (162a)cis(±)－5－(4－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)ピリジン－3－カルボン酸 エチル

実施例(160a)で得られたcis(±)－[3－メトキシピペリジン－4－イル]カルバミン酸 ベンジル 塩酸塩(832mg、2.76mmol)、5－ブロモピリジン－3－カルボン酸エチル(530mg、2.3mmol)、酢酸パラジウム(51.72mg、0.23mmol)、BINAP(286.89mg、0.46mmol)、炭酸セシウム(2.25g、6.91mmol)を用いて実施例(160b)と同様の操作を行い、標記化合物を黄色油状物質として487mg得た。

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.38-1.43 (3H, m), 1.87-2.04 (2H, m), 2.94-3.02 (2H, m), 3.40 (3H, s), 3.50-3.55 (1H, m), 3.68-3.70 (1H, m), 3.90-3.94 (2H, m), 4.37-4.42 (2H, m), 5.12 (2H, s), 5.22-5.30 (1H, m), 7.26-7.27 (1H, m), 7.33-7.45 (7H, m).

(162b)cis(±)－5－(4－アミノ－3－メトキシピペリジン－1－イル)ピリジン－3－カルボン酸 エチル

実施例(162a)で得られたcis(±)－4－(4－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)ピリジン－2－カルボン酸 メチル(436mg)、10%パラジウム炭素触媒(500mg)を用いて実施例(160c)と同様の操作を行い、標記化合物を無色油状物質として137.5mg得た。得られた化合物を精製することなく次の反応に用いた。

[0393] (162c)cis(±)－5－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)ピリジン－3－カルボン酸エチル

実施例(162b)で得られたcis(±)－5－(4－アミノ－3－メトキシピペリジン－1－イル)ピリジン－3－カルボン酸 エチル(137.5mg、0.49mmol)と実施例(1d)記

載の方法で得られた4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸（82mg、0．47mmol）、WSC塩酸塩（270mg、1．41mmol）、HOBt（63．4mg、0．47mmol）を用いて実施例（1g）と同様の操作を行い、標記化合物を淡黄色油状物として132mg得た。（65％）

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm：1.27 (3H, t, J = 7.57 Hz), 1.41 (3H, t, J = 7.11 Hz), 1.86-1.90 (1H, m), 2.09-2.19 (1H, m), 2.70 (2H, q, J= 7.57 Hz), 2.93-3.05 (2H, m), 3.44 (3H, s), 3.57 (1H, brs), 3.74-3.77 (1H, m), 4.00-4.03 (1H, m), 4.22-4.29 (1H, m), 4.41 (2H, q, J = 7.11 Hz), 7.48 (1H, d, J = 8.79 Hz), 7.77-7.80 (1H, m), 8.48 (1H, d, J = 2.93 Hz), 8.66-8.69 (1H, m), 11.00 (1H, br s).

（162d）cis（±）－5－（4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル）ピリジン－3－カルボン酸

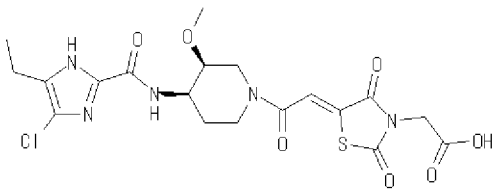
実施例（162c）で得られたcis（±）－5－（4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル）ピリジン－3－カルボン酸 エチル（132mg、0．3mmol）、2規定水酸化リチウム水溶液（3mL）を用いて実施例（1i）と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として59．6mg得た。（48％）

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm：1.14 (3H, t, J = 7.57 Hz), 1.67-1.76 (1H, m), 1.86-2.01 (1H, m), 2.52-2.59 (2H, m), 3.00-3.13 (2H, m), 3.31 (3H, s), 3.53-3.58 (1H, m), 3.70-3.81 (1H, m), 4.05-4.21 (2H, m), 7.60 (1H, d, J = 8.30 Hz), 7.65-7.69 (1H, m), 8.43 (1H, d, J = 1.46 Hz), 8.55 (1H, d, J = 2.93 Hz), 13.37 (1H, br s).

マススペクトル（ESI）：m/z 408 $(M+H)^+$.

（実施例163）cis（±）－{（5Z）－5－[2－（4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル）－2－オキソエチリデン]－2，4－ジオキソ－1，3－チアゾリジン－3－イル}酢酸

（例示化合物番号163）



[0394] (163a)cis(±)－{(5Z)－5－[2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－2－オキソエチリデン]－2，4－ジオキソ－1，3－チアゾリジン－3－イル}酢酸 tert－ブチル

実施例(156)で得られたcis(±)－4－クロロ－N－{1－[(2Z)－2－(2，4－ジオキソ－1，3－チアゾリジン－5－イリデン)アセチル]－3－メトキシピペリジン－4－イル}－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボキサミド(28mg、0．06mmol)をDMF(5mL)に溶解し、ブロモ酢酸エチル(12．4mg、0．06mmol)、炭酸ナトリウム(6．72mg、0．06mmol)を加え、室温にて攪拌した。反応液に酢酸エチルを加えて有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン／メタノール＝40／1、20／1、10／1)で精製し、標記化合物を白色固体として21．4mg得た。(61％)

マススペクトル(ESI)：m/z 556 $(M+H)^+$.

(163b)cis(±)－{(5Z)－5－[2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－2－オキソエチリデン]－2，4－ジオキソ－1，3－チアゾリジン－3－イル}酢酸

実施例(163a)で得られたcis(±)－{(5Z)－5－[2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－2－オキソエチリデン]－2，4－ジオキソ－1，3－チアゾリジン－3－イル}酢酸 tert－ブチル(20．4mg、0．04mmol)をメタノール(4mL)へ20％トリフルオロ酢酸ジクロロメタン溶液(5ml)を加えて、室温にて撹拌した。有機溶媒を減圧濃縮後、エーテルを用いて残渣を洗浄し、固体をろ取、標記化合物を白色固体として7．79mg得た。(43％)

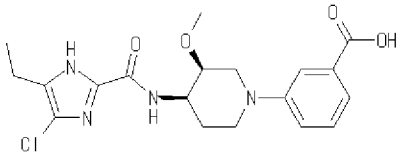
^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm：1.11-1.18 (3H, m), 1.70-1.72 (2H, m), 2.52-2.57 (2H, m), 2.91-2.99 (1H, m), 3.31 (3H, s), 3.49-3.59 (2H, m), 4.14-4

.40 (4H, m), 4.45-4.83 (2H, m), 7.57-7.71 (2H, m), 13.32-13.40 (1H, m).

マススペクトル(ESI): m/z 500 $(M+H)^+$.

(実施例164)cis(±)－3－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)安息香酸

(例示化合物番号164)



[0395] (164a)cis(±)－3－(4－アミノ－3－メトキシピペリジン－1－イル)安息香酸 メチル

実施例(42a)で得られたcis(±)－3－(4－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)安息香酸 メチル(180mg)、10%パラジウム炭素触媒(150mg)を用いて実施例(160b)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として104．5mg得た。得られた化合物を精製することなく次の反応に用いた。

[0396] (164b)cis(±)－3－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)安息香酸 メチル

実施例(164a)で得られたcis(±)－3－(4－アミノ－3－メトキシピペリジン－1－イル)安息香酸 メチル(116．41mg、0．44mmol)と実施例(1d)記載の方法により得られた4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸(73mg、0．42mmol)、WSC塩酸塩(241．23mg、1．26mmol)、HOBt(56．72mg、0．42mmol)を用いて実施例(1g)と同様の操作を行い、標記化合物を淡黄色油状物として148．3mg得た。(81%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.27 (3H, t, J = 7.56 Hz), 1.83-1.94 (1H, m), 2.09-2.21 (1H, m), 2.70 (2H, q, J= 7.56 Hz), 2.89-2.98 (2H, m), 3.45 (3H, s), 3.57 (1H, brs), 3.64-3.73 (1H, m), 3.91 (3H, s), 3.91-4.00 (1H, m), 4.20-4.28 (1H, m), 7.14-7.16 (1H, m), 7.29-7.35 (1H, m), 7.47-7.54 (2H, m), 7.61-7.63 (1H, m), 11.01 (1H, br s).

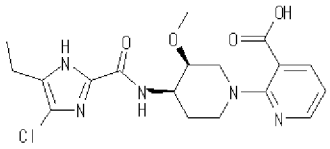
(164c)cis(±)－3－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)安息香酸

実施例(164b)で得られたcis(±)－3－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)安息香酸 メチル(148．3mg、0．35mmol)、2規定水酸化リチウム水溶液(3mL)を用いて実施例(1i)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として27．2mg得た。(19%)

マススペクトル(ESI)：m/z 407 $(M+H)^+$.

(実施例165)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)ピリジン－3－カルボン酸

(例示化合物番号165)



[0397] (165a)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)ピリジン－3－カルボン酸 メチル

実施例(159a)で得られたcis(±)－4－クロロ－5－エチル－N－(3－メトキシピペリジン－4－イル)－1H－イミダゾール－2－カルボキサミド 塩酸塩(62．51mg、0．19mmol)と2－フルオロピリジン－3－カルボン酸 メチル(68mg、0．39mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(75mg、0．58mmol)を用いて実施例(158a)と同様の操作を行い、標記化合物を黄褐色油状物として65．2mg得た。(80%)

^1H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm：1.26 (3H, t, J = 7.56 Hz), 1.74-1.76 (1H, m), 2.10-2.12 (1H, m), 2.65-2.74 (2H, m), 3.10-3.20 (1H, m), 3.29 (3H, s), 3.37-3.50 (2H, m), 3.80-3.83 (1H, m), 3.90 (3H, s), 4.23-4.26 (2H, m), 6.69-6.75 (1H, m), 7.46 (1H, d, J= 7.80 Hz), 7.93-8.00 (1H, m), 8.22-8.29 (1H, m), 10.99 (1H, br s).

（165b）cis（±）－2－（4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル）ピリジン－3－カルボン酸

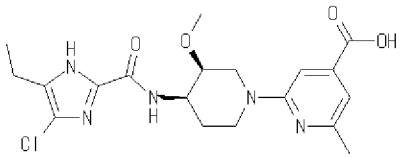
実施例（165a）で得られたcis（±）－2－（4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル）ピリジン－3－カルボン酸　メチル（65．2mg、0．15mmol）、2規定水酸化リチウム水溶液（2mL）を用いて実施例（1i）と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として27．6mg得た。（44％）

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm：1.14 (3H, t, J = 7.44 Hz), 1.64-1.67 (1H, m), 1.93-1.98 (1H, m), 2.52-2.58 (2H, m), 3.10-3.22 (5H, m), 3.49 (1H, br s), 3.74-3.77 (1H, m), 3.95-3.99 (1H, m), 4.16-4.23 (1H, m), 6.86 (1H, dd, J = 7.50, 4.70 Hz), 7.51 (1H, d, J = 8.54 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 7.50, 1.95 Hz), 8.28 (1H, dd, J = 4.70, 1.95 Hz), 13.35 (1H, br s).

マススペクトル（ESI）：m/z　408 $(M+H)^+$.

（実施例166）cis（±）－2－（4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル）－6－メチルピリジン－4－カルボン酸

（例示化合物番号166）



[0398] （166a）cis（±）－2－（4－{[（ベンジルオキシ）カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル）－6－メチルピリジン－4－カルボン酸　メチル

実施例（160a）で得られたcis（±）－[3－メトキシピペリジン－4－イル]カルバミン酸　ベンジル　塩酸塩（384mg、1．45mmol）、2－クロロ－6－メチルピリジン－4－カルボン酸　メチル（243mg、1．31mmol）、酢酸パラジウム（32．7mg、0．15mmol）、BINAP（181mg、0．29mmol）、炭酸セシウム（1．42g、4．36mmol）を用いて実施例（42a）と同様の操作を行い、標記化合物を黄色油状物質として40．1mg

得た。(6．7%)

マススペクトル(ESI)：m/z 414 $(M+H)^+$.

(166b)cis(±)－2－(4－アミノ－3－メトキシピペリジン－1－イル)－6－メチルピリジン－4－カルボン酸 メチル

実施例(166a)で得られたcis(±)－2－(4－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－6－メチルピリジン－4－カルボン酸 メチル(38．8mg)、10%パラジウム炭素触媒(40mg)を用いて実施例(160c)と同様の操作を行い、標記化合物を無色油状物として23．9mg得た。得られた化合物を精製することなく次の反応に用いた。

[0399] (166c)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－6－メチルピリジン－4－カルボン酸 メチル

実施例(166b)で得られたcis(±)－2－(4－アミノ－3－メトキシピペリジン－1－イル)－6－メチルピリジン－4－カルボン酸 メチル(23．9mg、0．44mmol)と実施例(1d)記載の方法により得られた4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸(14mg、0．08mmol)、WSC塩酸塩(46．8mg、0．24mmol)、HOBt(11mg、0．08mmol)を用いて実施例(1g)と同様の操作を行い、標記化合物を淡黄色油状物として30．4mg得た。(86%)

マススペクトル(ESI)：m/z 436 $(M+H)^+$.

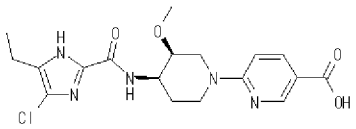
(166d)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－6－メチルピリジン－4－カルボン酸

実施例(166c)で得られたcis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－6－メチルピリジン－4－カルボン酸 メチル(30．4mg、0．07mmol)、2規定水酸化リチウム水溶液を加えて実施例(1i)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として得た。

[0400] (実施例167)cis(±)－6－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2

－イル）カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル）ピリジン－3－カルボン酸

（例示化合物番号167）



[0401] （167a）cis（±）－6－（4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル）ピリジン－3－カルボン酸メチル

実施例（159a）で得られたcis（±）－4－クロロ－5－エチル－N－（3－メトキシピペリジン－4－イル）－1H－イミダゾール－2－カルボキサミド 塩酸塩（104mg、0.32mmol）と6－フルオロピリジン－3－カルボン酸 メチル（50mg、0.32mmol）、ジイソプロピルエチルアミン（125mg、0.97mmol）を用いて実施例（158a）と同様の操作を行い、標記化合物を黄褐色油状物として130mg得た。（96％）

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm：1.26 (3H, t, J = 7.56 Hz), 1.81-2.06 (2H, m), 2.66-2.72 (2H, m), 2.93-3.16 (2H, m), 3.34-3.53 (4H, m), 3.87 (3H, s), 4.22-4.34 (2H, m), 5.03-5.12 (1H, m), 6.61 (1H, d, J = 9.09 Hz), 7.40-7.47 (1H, m), 8.01 (1H, dd, J = 9.09, 2.26 Hz), 8.78 (1H, d, J = 2.26 Hz), 10.82 (1H, br s).

（167b）cis（±）－6－（4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル）ピリジン－3－カルボン酸

実施例（167a）で得られたcis（±）－6－（4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル）ピリジン－3－カルボン酸 メチル（128mg、0.3mmol）、2規定水酸化リチウム水溶液（5mL）を用いて実施例（1i）と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として76.5mg得た。（62％）

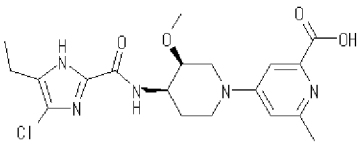
^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm：1.14 (3H, t, J = 7.56 Hz), 1.71-1.76 (2H, m), 2.52-2.59 (2H, m), 3.08-3.18 (2H, m), 3.29 (3H, s), 3.53 (1H, br s), 4.16-4.26 (1H, m), 4.35-4.41 (1H, m), 4.79-4.83 (1H, m), 6.90 (1H, d, J = 9.02 Hz), 7

.56 (1H, d, J = 8.54 Hz), 7.89 (1H, dd, J= 9.02, 2.44 Hz), 8.60 (1H, d, J= 2.44 Hz), 12.43 (1H, br s), 13.36 (1H, br s).

マススペクトル(ESI) : m/z 408 $(M+H)^+$.

(実施例168)cis(±)－4－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－6－メチルピリジン－2－カルボン酸

(例示化合物番号168)



[0402] (168a)cis(±)－4－(4－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－6－メチルピリジン－2－カルボン酸 メチル 実施例(160a)で得られたcis(±)－[3－メトキシピペリジン－4－イル]カルバミン酸 ベンジル 塩酸塩(409mg、1．36mmol)、4－クロロ－6－メチルピリジン－2－カルボン酸 エチル(272mg、1．36mmol)、酢酸パラジウム(30．6mg、0．14mmol)、BINAP(169mg、0．27mmol)、炭酸セシウム(1．33g、4．08mmol)を用いて実施例(42a)と同様の操作を行い、標記化合物を黄色油状物質として194mg得た。

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.42 (3H, t, J = 7.11 Hz), 1.86-1.88 (2H, m), 2.53 (3H, s), 2.94-3.02 (2H, m), 3.35 (3H, s), 3.48-3.50 (1H, m), 3.86-3.89 (2H, m), 4.10-4.12 (1H, m), 4.45 (2H, q, J = 7.11 Hz), 5.12 (2H, s), 5.20-5.23 (1H, m), 6.63-6.66 (1H, m), 7.34-7.43 (5H, m), 8.01-8.04 (1H, m).

(168b)cis(±)－4－(4－アミノ－3－メトキシピペリジン－1－イル)－6－メチルピリジン－2－カルボン酸 メチル

実施例(168a)で得られたcis(±)－4－(4－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－6－メチルピリジン－2－カルボン酸 メチル(190mg)、10%パラジウム炭素触媒(200mg)を用いて実施例(160c)と同様の操作を行い、標記化合物を無色油状物として129mg得た。得られた化合物を精製することなく次の反応に用いた。

[0403] (168c)cis(±)－4－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－6－メチルピリジン－2－カルボン酸 メチル

実施例(168b)で得られたcis(±)－4－(4－アミノ－3－メトキシピペリジン－1－イル)－6－メチルピリジン－2－カルボン酸 メチル(129mg、0．44mmol)と実施例(1d)記載の方法により得られた4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸(64mg、0．37mmol)、WSC塩酸塩(211mg、1．1mmol)、HOBt(49．7mg、0．37mmol)を用いて実施例(1g)と同様の操作を行い、標記化合物を淡黄色油状物として174mg得た。

マススペクトル(ESI)：m/z 450 $(M+H)^+$.

(168d)cis(±)－4－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－6－メチルピリジン－2－カルボン酸

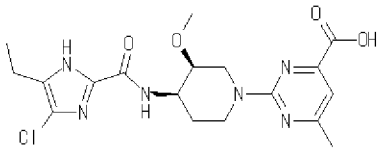
実施例(168c)で得られたcis(±)－4－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－6－メチルピリジン－2－カルボン酸 メチル(168mg、0．37mmol)、2規定水酸化リチウム水溶液(4mL)を用いて実施例(1i)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として3．1mg得た。(2%)

^1H NMRスペクトル(400MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm：1.14 (3H, t, J = 7.56 Hz), 1.78-1.81 (2H, m), 2.48-2.52 (3H, m), 2.52-2.58 (2H, m), 3.32-3.36 (5H, m), 3.61 (1H, br s), 4.15-4.31 (2H, m), 4.47-4.54 (1H, m), 7.10 (1H, s), 7.36 (1H, s), 7.69 (1H, d, J = 8.05 Hz), 13.36 (1H, br s).

マススペクトル(ESI)：m/z 422 $(M+H)^+$.

(実施例169)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－6－メチルピリミジン－4－カルボン酸

(例示化合物番号169)



[0404] (169a)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－6－メチルピリミジン－4－カルボン酸 メチル

実施例(159a)で得られたcis(±)－4－クロロ－5－エチル－N－(3－メトキシピペリジン－4－イル)－1H－イミダゾール－2－カルボキサミド 塩酸塩(90．9mg、0．28mmol)と2－クロロ－6－メチルピリミジン－4－カルボン酸 メチル(50mg、0．27mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(104mg、0．8mmol)を用いて実施例(158a)と同様の操作を行い、標記化合物を黄褐色油状物として58．4mg得た。(50%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.27 (3H, t, J = 7.56 Hz), 1.77-1.95 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.70 (2H, q, J = 7.56 Hz), 2.94-3.04 (2H, m), 3.40 (3H, s), 3.50 (1H, brs), 3.93 (3H, s), 4.23-4.32 (1H, m), 4.91-4.98 (1H, m), 5.29-5.35 (1H, m), 7.01 (1H, s), 7.50 (1H, d, J = 8.54 Hz), 11.23 (1H, br s).

(169b)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－6－メチルピリミジン－4－カルボン酸

実施例(169a)で得られたcis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－6－メチルピリミジン－4－カルボン酸 メチル(58．4mg、0．13mmol)、2規定水酸化リチウム水溶液(2mL)を用いて実施例(1i)と同様の操作を行い、標記化合物を淡黄色固体として9．6mg得た。(17%)

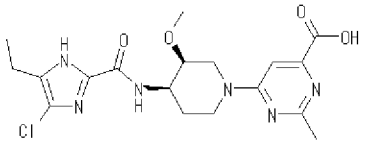
^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm:1.14 (3H, t, J = 7.56 Hz), 1.62-1.78 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.53-2.59 (2H, m), 3.30-3.40 (6H, m), 4.19-4.22 (1H, m), 4.70-4.74 (1H, m), 5.07-5.11 (1H, m), 6.95 (1H, s), 7.52 (1H, d, J = 8.54 Hz).

マススペクトル(ESI): m/z 423 $(M+H)^+$.

(実施例170)cis(±)－6－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－

2－イル）カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル）－2－メチルピリミジン－4－カルボン酸

（例示化合物番号170）



[0405] （170a）cis（±）－6－（4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル）－2－メチルピリミジン－4－カルボン酸　エチル

実施例（159a）で得られたcis（±）－4－クロロ－5－エチル－N－（3－メトキシピペリジン－4－イル）－1H－イミダゾール－2－カルボキサミド　塩酸塩（94．7mg、0．29mmol）と6－クロロ－2－メチルピリミジン－4－カルボン酸　エチル（56mg、0．28mmol）（参考文献：Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters; 14; 15; 2004; 3869 - 3874）、ジイソプロピルエチルアミン（108mg、0．84mmol）を用いて実施例（158a）と同様の操作を行い、標記化合物を黄褐色油状物として27mg得た。（22％）

マススペクトル（ESI）：m/z　451 $(M+H)^+$.

（170b）cis（±）－6－（4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル）－2－メチルピリミジン－4－カルボン酸

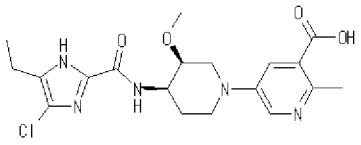
実施例（170a）で得られたcis（±）－6－（4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル）－2－メチルピリミジン－4－カルボン酸　エチル（27mg、0．06mmol）、2規定水酸化リチウム水溶液（2mL）を用いて実施例（1i）と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として3．2mg得た。（13％）

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, $DMSO\text{-}d_6$) δ ppm：1.14 (3H, t, J = 7.56 Hz), 1.62-1.78 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.53-2.59 (2H, m), 3.30-3.40 (6H, m), 4.19-4.22 (1H, m), 4.70-4.74 (1H, m), 5.07-5.11 (1H, m), 6.95 (1H, s), 7.52 (1H, d, J = 8.54 Hz).

マススペクトル（ESI）：m/z　423 $(M+H)^+$.

(実施例171)cis(±)－5－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－2－メチルピリジン－3－カルボン酸

(例示化合物番号171)



[0406] (171a)cis(±)－5－(4－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－2－メチルピリジン－3－カルボン酸 メチル

実施例(160a)で得られたcis(±)－[3－メトキシピペリジン－4－イル]カルバミン酸 ベンジル 塩酸塩(190mg、0.63mmol)、5－クロロ－2－メチルピリジン－3－カルボン酸 メチル(117mg、0.63mmol)、酢酸パラジウム(14.2mg、0.06mmol)、BINAP(78.6mg、0.13mmol)、炭酸セシウム(617mg、1.89mmol)を用いて実施例(42a)と同様の操作を行い、標記化合物を褐色油状物質として225mg得た。(86%)

マススペクトル(ESI): m/z 414 $(M+H)^+$.

(171b)cis(±)－5－(4－アミノ－3－メトキシピペリジン－1－イル)－2－メチルピリジン－3－カルボン酸 メチル

実施例(171a)で得られたcis(±)－5－(4－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－2－メチルピリジン－3－カルボン酸 メチル(225mg)、10%パラジウム炭素触媒(250mg)を用いて実施例(160c)と同様の操作を行い、標記化合物を黄色油状物として113mg得た。得られた化合物を精製することなく次の反応に用いた。

[0407] (171c)cis(±)－5－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－2－メチルピリジン－3－カルボン酸 メチル

実施例(171b)で得られたcis(±)－5－(4－アミノ－3－メトキシピペリジン－1－イル)－2－メチルピリジン－3－カルボン酸 メチル(113mg、0.4mmol)と実施例(1d)記載の方法により得られた4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カ

ルボン酸(64mg、0．37mmol)、WSC塩酸塩(211mg、1．1mmol)、HOBt(49．7mg、0．37mmol)を用いて実施例(1g)と同様の操作を行い、標記化合物を淡黄色油状物として18．0mg得た。(11%)

マススペクトル(ESI)：m/z 436 $(M+H)^+$.

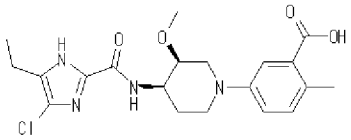
(171d)cis(±)－5－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－2－メチルピリジン－3－カルボン酸

実施例(171c)で得られたcis(±)－5－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－2－メチルピリジン－3－カルボン酸 メチル(17．0mg、0．04mmol)、2規定水酸化リチウム水溶液(2mL)を用いて実施例(1i)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として2．1mg得た。(13%)

マススペクトル(ESI)：m/z 422 $(M+H)^+$.

(実施例172)cis(±)－5－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－2－メチル安息香酸

(例示化合物番号172)



[0408] (172a)cis(±)－5－(4－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－2－メチル安息香酸 メチル

実施例(160a)で得られたcis(±)－[3－メトキシピペリジン－4－イル]カルバミン酸 ベンジル 塩酸塩(165mg、0．55mmol)、5－クロロ－2－安息香酸 メチル(101mg、0．55mmol)、酢酸パラジウム(12．3mg、0．05mmol)、BINAP(68．3mg、0．11mmol)、炭酸セシウム(536mg、1．65mmol)を用いて実施例(42a)と同様の操作を行い、標記化合物を黄色油状物として40mg得た。(18%)

マススペクトル(ESI)：m/z 413 $(M+H)^+$.

(172b)cis(±)－5－(4－アミノ－3－メトキシピペリジン－1－イル)－2－メチル安

息香酸 メチル

実施例(172a)で得られたcis(±)－5－(4－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－2－メチル安息香酸 メチル(39mg、0.09mmol)、10%パラジウム炭素触媒(50mg)を用いて実施例(160c)と同様の操作を行い、標記化合物を得た。得られた化合物を精製することなく次の反応に用いた。

[0409] (172c)cis(±)－5－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－2－メチル安息香酸 メチル

実施例(172b)で得られたcis(±)－5－(4－アミノ－3－メトキシピペリジン－1－イル)－2－メチル安息香酸 メチル(26.3mg、0.09mmol)と実施例(1d)記載の方法により得られた4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸(15mg、0.09mmol)、WSC塩酸塩(49.4mg、0.26mmol)、HOBt(11.6mg、0.09mmol)を実施例(1g)と同様の操作を行い、標記化合物を淡黄色油状物として33.0mg得た。(88%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.24-1.31 (3H, m), 1.86-1.89 (1H, m), 2.09-2.15 (1H, m), 2.50 (3H, s), 2.65-2.75 (2H, m), 2.84-2.88 (1H, m), 3.45 (3H, s), 3.56-3.61 (2H, m), 3.82-3.86 (1H, m), 3.89 (3H, s), 3.95-3.96 (1H, m), 4.21-4.23 (1H, m), 7.00-7.05 (1H, m), 7.11-7.16 (1H, m), 7.47-7.49 (2H, m), 10.79 (1H, br s).

(172d)cis(±)－5－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－2－メチル安息香酸

実施例(172c)で得られたcis(±)－5－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－2－メチル安息香酸 メチル(33.0mg、0.08mmol)を、2規定水酸化リチウム水溶液(2mL)を用いて実施例(1i)と同様の操作を行い、標記化合物を淡黄色固体として5.4mg得た。(17%)

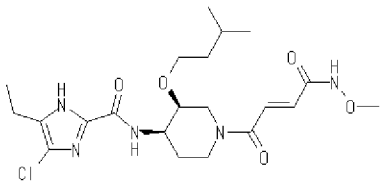
^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm:1.14 (3H, t, J = 7.56 Hz), 1.70-1.72 (1H, m), 1.92-1.97 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.52-2.59 (2H, m), 2.87-2.90 (2H, m),

3.33 (3H, s), 3.52-3.55 (2H, m), 3.83-3.86 (1H, m), 4.09-4.12 (1H, m), 7.08-7.12 (2H, m), 7.34-7.36 (1H, m), 7.55 (1H, d, J = 8.05 Hz), 13.37 (1H, br s).

マススペクトル(ESI): m/z 422 $(M+H)^+$.

(実施例173)cis(±)－4－クロロ－5－エチル－N－{1－[(2E)－4－(メトキシアミノ)－4－オキソブテ－2－ノイル]－3－(3－メチルブトキシ)ピペリジン－4－イル}－1H－イミダゾール－2－カルボキサミド

(例示化合物番号173)



[0410] (173a)cis(±)－(2E)－4－[4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(3－メチルブトキシ)ピペリジン－1－イル]－4－オキソ－2－ブテン酸 エチル

実施例(117e)記載の方法により得られたcis(±)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(3－メチルブトキシ)ピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(210mg、0.47mmol)、4規定塩酸／酢酸エチル溶液(4mL)、フマル酸モノエチルエステル(64.9mg、0.45mmol)、WSC塩酸塩(273mg、1.42mmol)、DMAP(57.9mg、0.47mmol)を用いて実施例(152a)と同様の操作を行い、標記化合物を黄色固体として203mg得た。(91%)

マススペクトル(ESI): m/z 468 $(M+H)^+$.

(173b)cis(±)－(2E)－4－[4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(3－メチルブトキシ)ピペリジン－1－イル]－4－オキソ－2－ブテン酸

実施例(173a)で得られたcis(±)－(2E)－4－[4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(3－メチルブトキシ)ピペリジン－1－イル]－4－オキソ－2－ブテン酸 エチル(203mg、0.43mmol)、2規定水酸化リチウム水溶液(4mL)を用いて実施例(1i)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として152mg得た。(80%)本化合物はNMRより約1:1の回転異性

体の混合物と推定される。

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm:0.75-0.89 (6H, m), 1.10-1.17 (3H, m), 1.24-1.38 (2H, m), 1.65-1.72 (3H, m), 2.50-2.57 (2H, m), 2.82-2.91 (1H, m), 3.26-3.36 (2H, m), 3.47-3.64 (2H, m), 3.96-4.16 (2H, m), 4.36-4.39 (1x1/2H, m), 4.65-4.68 (1x1/2H, m), 6.46-6.50 (1H, m), 7.37-7.40 (1H, m), 7.55-7.57 (1H, m), 13.35 (1H, br s).

(実施例173c)cis(±)－4－クロロ－5－エチル－N－{1－[(2E)－4－(メトキシアミノ)－4－オキソブテ－2－ノイル]－3－(3－メチルブトキシ)ピペリジン－4－イル}－1H－イミダゾール－2－カルボキサミド

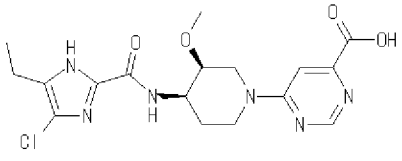
実施例(173b)で得られたcis(±)－(2E)－4－[4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(3－メチルブトキシ)ピペリジン－1－イル]－4－オキソ－2－ブテン酸(150mg、0．34mmol)、O－メチルヒドロキシルアミン塩酸塩(56．9mg、0．68mmol)、WSC塩酸塩(156mg、1．02mmol)、DMAP(41．6mg、0．34mmol)を用いて実施例(1g)と同様の操作を行い、標記化合物を淡黄色固体として72．4mg得た。(45%)本化合物はNMRより約1:1の回転異性体の混合物と推定される。

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm:0.76-0.85 (6H, m), 1.08-1.18 (3H, m), 1.21-1.40 (2H, m), 1.63-1.71 (3H, m), 2.53-2.58 (2H, m), 2.82-2.87 (1H, m), 3.30-3.35 (2H, m), 3.50-3.59 (2H, m), 3.65 (3H, s), 4.02-4.16 (2H, m), 4.36-4.39 (1H, m), 4.66-4.69 (1H, m), 6.59-6.62 (1H, m), 7.32-7.36 (1H, m), 7.55-7.56 (1H, m), 11.58 (1H, brs), 13.34 (1H, br s).

マススペクトル(ESI): m/z 470 $(M+H)^+$.

(実施例174)cis(±)－6－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)ピリミジン－4－カルボン酸

(例示化合物番号174)



[0411] (174a)cis(±)－[3－メトキシ－1－(6－メチルピリミジン－4－イル)ピペリジン－4－イル]カルバミン酸　ベンジル

実施例(160a)で得られたcis(±)－[3－メトキシピペリジン－4－イル]カルバミン酸　ベンジル　塩酸塩(549mg、1．83mmol)、4－クロロ－6－メチルピリミジン(235mg、1．83mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(709mg、5．48mmol)を用いて実施例(158a)と同様の操作を行い、標記化合物を得た。

マススペクトル(ESI)：m/z　357 $(M+H)^+$.

(174b)cis(±)－6－(4－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)ピリミジン－4－カルボン酸

実施例(174a)で得られたcis(±)－[3－メトキシ－1－(6－メチルピリミジン－4－イル)ピペリジン－4－イル]カルバミン酸　ベンジル(387mg、1．09mmol)をピリジン(8mL)に溶解し、二酸化セレン(181mg、1．63mmol)を加え、120℃にて、5時間撹拌した。反応液を水で希釈し、セライト濾過後、1規定塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出し、水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、標記化合物を淡黄色油状物として420mg得た。得られた化合物を精製することなく次の反応に用いた。

マススペクトル(ESI)：m/z　387 $(M+H)^+$.

(174c)cis(±)－6－(4－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)ピリミジン－4－カルボン酸　メチル

実施例(174b)で得られたcis(±)－6－(4－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)ピリミジン－4－カルボン酸(420mg、1．09mmol)をDMF(10mL)に溶解し、炭酸カリウム(180mg、1．3mmol)、ヨウ化メチル(185mg、1．3mmol)を加え、室温にて、一晩撹拌した。さらに、炭酸カリウム(180mg、1．3mmol)、ヨウ化メチル(185mg、1．3mmol)を加え、室温にて、一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝40／1、20／1、10／1)で精製し、標記化合物を褐色油状物として112mg得た。(26％)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm:1.77-1.82 (2H, m), 3.07-3.09 (2H, m), 3.35 (3H, s), 3.46-3.49 (2H, m), 3.91-3.94 (2H, m), 3.98 (3H, s), 5.12 (2H, s), 5.23-5.25 (1H, m), 7.32-7.36 (5H, m), 8.02 (1H, s), 8.67 (1H, s).

(174d)cis(±)－6－(4－アミノ－3－メトキシピペリジン－1－イル)ピリミジン－4－カルボン酸 メチル

実施例(174c)で得られたcis(±)－6－(4－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)ピリミジン－4－カルボン酸 メチル(111mg、0．28mmol)、10%パラジウム炭素触媒(130mg)を用いて実施例(160c)と同様の操作を行い、標記化合物を淡黄色油状物として53．5mg得た。得られた化合物を精製することなく次の反応に用いた。

[0412] (174e)cis(±)－6－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)ピリミジン－4－カルボン酸 メチル

実施例(174d)で得られたcis(±)－6－(4－アミノ－3－メトキシピペリジン－1－イル)ピリミジン－4－カルボン酸 メチル(53．5mg、0．2mmol)と実施例(1d)記載の方法により得られた4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸(32mg、0．18mmol)、WSC塩酸塩(105mg、0．55mmol)、HOBt(24．7mg、0．18mmol)を用いて実施例(1g)と同様の操作を行い、標記化合物を黄色油状物として62．2mg得た。(81%)

(174f)cis(±)－6－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)ピリミジン－4－カルボン酸

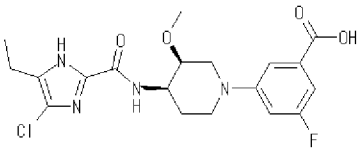
実施例(174e)で得られたcis(±)－6－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)ピリミジン－4－カルボン酸 メチル(61．8mg、0．15mmol)、2規定水酸化リチウム水溶液(3mL)を用いて実施例(1i)と同様の操作を行い、標記化合物を淡黄色固体として29．3mg得た。(49%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm:1.14 (3H, t, J = 7.56 Hz), 1.74-1.7

7 (2H, m), 2.52-2.59 (2H, m), 3.26-3.32 (5H, m), 3.56-3.58 (3H, m), 4.24-4.26 (1H, m), 7.35 (1H, s), 7.62 (1H, d, J= 8.54 Hz), 8.57 (1H, s), 13.36 (1H, br s).

(実施例175)cis(±)－3－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－5－フルオロ安息香酸

(例示化合物番号175)



[0413] (175a)cis(±)－3－(4－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－5－フルオロ安息香酸 メチル

実施例(160a)で得られたcis(±)－[3－メトキシピペリジン－4－イル]カルバミン酸 ベンジル 塩酸塩(165mg、0．55mmol)、3－クロロ－5－フルオロ安息香酸メチル(103mg、0．55mmol)、酢酸パラジウム(12．3mg、0．05mmol)、BINAP(68．3mg、0．11mmol)、炭酸セシウム(536mg、1．65mmol)を用いて実施例(42a)と同様の操作を行い、標記化合物を黄色油状物として79mg得た。(35%)

(175b)cis(±)－3－(4－アミノ－3－メトキシピペリジン－1－イル)－5－フルオロ安息香酸 メチル

実施例(175a)で得られたcis(±)－3－(4－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－5－フルオロ安息香酸 メチル(78mg、0．19mmol)、10%パラジウム炭素触媒(100mg)を用いて実施例(160c)と同様の操作を行い、標記化合物を黄色油状物として得た。得られた化合物を精製することなく次の反応に用いた。

[0414] (175c)cis(±)－3－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－5－フルオロ安息香酸メチル

実施例(175b)で得られたcis(±)－3－(4－アミノ－3－メトキシピペリジン－1－イル)－5－フルオロ安息香酸 メチル(50．6mg、0．18mmol)と実施例(1d)記載

の方法により得られた4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸(28mg、0．16mmol)、WSC塩酸塩(93．7mg、0．49mmol)、HOBt(22mg、0．16mmol)を用いて実施例(1g)と同様の操作を行い、標記化合物を淡黄色固体として56mg得た。(78%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.24-1.31 (3H, m), 1.86-1.90 (1H, m), 2.08-2.14 (1H, m), 2.70 (2H, q, J= 7.56 Hz), 2.91-2.99 (1H, m), 3.43 (3H, s), 3.53-3.58 (1H, m), 3.67-3.76 (1H, m), 3.88-4.00 (5H, m), 4.20-4.27 (1H, m), 6.77-6.80 (1H, m), 7.15-7.17 (1H, m), 7.38-7.42 (1H, m), 7.52 (1H, d, J= 8.78 Hz), 11.68 (1H, br s).

(175d)cis(±)－3－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－5－フルオロ安息香酸

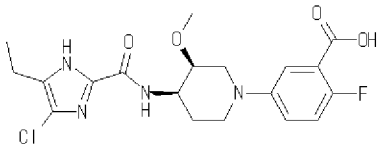
実施例(175c)で得られたcis(±)－3－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－5－フルオロ安息香酸 メチル(51．1mg、0．12mmol)、2規定水酸化リチウム水溶液(2mL)を用いて実施例(1i)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として12．1mg得た。(49%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm:1.14 (3H, t, J = 7.56 Hz), 1.69-1.72 (1H, m), 1.90-1.92 (1H, m), 2.52-2.59 (2H, m), 2.99-3.02 (2H, m), 3.31 (3H, s), 3.53 (1H, br s), 3.70-3.73 (1H, m), 4.02-4.05 (1H, m), 4.14-4.17 (1H, m), 6.95 (1H, d, J= 8.78 Hz), 7.01-7.08 (1H, m), 7.28 (1H, s), 7.59 (1H, d, J = 8.54 Hz), 13.37 (1H, br s).

マススペクトル(ESI): m/z 425 $(M+H)^+$.

(実施例176)cis(±)－5－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－2－フルオロ安息香酸

(例示化合物番号176)



[0415] (176a)cis(±)－5－(4－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－2－フルオロ安息香酸 メチル

実施例(160a)で得られたcis(±)－[3－メトキシピペリジン－4－イル]カルバミン酸 ベンジル 塩酸塩(165mg、0.55mmol)、5－ブロモ－2－フルオロ安息香酸メチル(128mg、0.55mmol)、酢酸パラジウム(12.3mg、0.05mmol)、BINAP(68.3mg、0.11mmol)、炭酸セシウム(536mg、1.65mmol)を用いて実施例(42a)と同様の操作を行い、標記化合物を黄色油状物として33mg得た。(14%)

マススペクトル(ESI): m/z 417 $(M+H)^+$.

(176b)cis(±)－5－(4－アミノ－3－メトキシピペリジン－1－イル)－2－フルオロ安息香酸 メチル

実施例(176a)で得られたcis(±)－5－(4－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－2－フルオロ安息香酸 メチル(32mg、0.08mmol)、10%パラジウム炭素触媒(50mg)を用いて実施例(160c)と同様の操作を行い、標記化合物を油状物として得た。得られた化合物を精製することなく次の反応に用いた。

[0416] (176c)cis(±)－5－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－2－フルオロ安息香酸メチル

実施例(176b)で得られたcis(±)－5－(4－アミノ－3－メトキシピペリジン－1－イル)－2－フルオロ安息香酸 メチル(20.1mg、0.07mmol)と実施例(1d)記載の方法により得られた4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸(11.3mg、0.06mmol)、WSC塩酸塩(37.2mg、0.19mmol)、HOBt(8.7mg、0.06mmol)を用いて実施例(1g)と同様の操作を行い、標記化合物を淡黄色固体として11mg得た。(39%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.24-1.30 (3H, m), 1.56-1.59 (1H, m), 1.85-1.88 (1H, m), 2.10-2.17 (2H, m), 2.65-2.73 (2H, m), 3.45 (3H, s), 3.53-3.60 (2H, m), 3.73-3.95 (5H, m), 4.21-4.23 (1H, m), 6.99-7.15 (2H, m), 7.40-7.54 (2H, m), 10.57 (1H, br s).

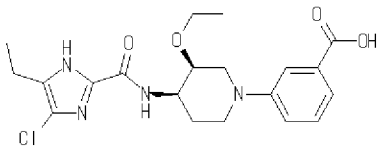
(176d)cis(±)－5－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－2－フルオロ安息香酸

実施例(176c)で得られたcis(±)－5－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－2－フルオロ安息香酸 メチル(11．1mg、0．03mmol)、2規定水酸化リチウム水溶液(1mL)を用いて実施例(1i)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として5．4mg得た。

マススペクトル(ESI)：m/z 417 $(M+H)^+$.

(実施例177)ccis(±)－3－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)安息香酸

(例示化合物番号177)



[0417] (177a)cis(±)－3－(4－アミノ－3－エトキシピペリジン－1－イル)安息香酸 メチル

実施例(48c)で得られたcis(±)－3－(4－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)安息香酸 メチル(155mg、0．38mmol)、10％パラジウム炭素触媒(200mg)を用いて実施例(160c)と同様の操作を行い、標記化合物を淡黄色油状物として24mg得た。得られた化合物を精製することなく次の反応に用いた。

[0418] (177b)cis(±)－3－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)安息香酸 メチル

実施例(177a)で得られたcis(±)－3－(4－アミノ－3－エトキシピペリジン－1－イル)安息香酸 メチル(24mg、0．09mmol)と実施例(1d)記載の方法により得られた4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸(15．1mg、0．09mmol)、WSC塩酸塩(49．7mg、0．26mmol)、HOBt(11．7mg、0．09mmol)を用いて実施例(1g)と同様の操作を行い、標記化合物を黄色油状物として17．1m

g得た。(46%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.18-1.29 (6H, m), 1.85-1.88 (1H, m), 2.15-2.17 (1H, m), 2.69 (2H, q, J= 7.64 Hz), 2.96-2.98 (2H, m), 3.48-3.52 (1H, m), 3.65-3.73 (3H, m), 3.88-3.94 (4H, m), 4.21-4.24 (1H, m), 7.12-7.13 (1H, m), 7.27-7.32 (1H, m), 7.45-7.52 (2H, m), 7.59-7.61 (1H, m), 10.75 (1H, br s).

(177c)cis(±)-3-(4-{[(4-クロロ-5-エチル-1H-イミダゾール-2-イル)カルボニル]アミノ}-3-エトキシピペリジン-1-イル)安息香酸

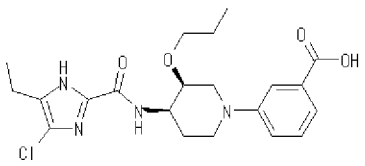
実施例(177b)で得られたcis(±)-3-(4-{[(4-クロロ-5-エチル-1H-イミダゾール-2-イル)カルボニル]アミノ}-3-エトキシピペリジン-1-イル)安息香酸 メチル(16.4mg、0.04mmol)、2規定水酸化リチウム水溶液(1mL)を用いて実施例(1i)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として9.1mg得た。(57%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm:1.04 (3H, t, J = 6.95 Hz), 1.14 (3H, t, J = 7.44 Hz), 1.70-1.72 (1H, m), 1.92-1.97 (1H, m), 2.52-2.59 (2H, m), 2.96-2.99 (2H, m), 3.41-3.51 (1H, m), 3.57-3.68 (3H, m), 3.87-3.94 (1H, m), 4.08-4.18 (1H, m), 7.18-7.23 (1H, m), 7.28-7.33 (2H, m), 7.43-7.47 (1H, m), 7.55 (1H, d, J = 8.54 Hz), 13.36 (1H, br s).

マススペクトル(ESI): m/z 421 $(M+H)^+$.

(実施例178)cis(±)-3-(4-{[(4-クロロ-5-エチル-1H-イミダゾール-2-イル)カルボニル]アミノ}-3-プロポキシピペリジン-1-イル)安息香酸

(例示化合物番号178)



[0419] (178a)cis(±)-3-(4-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-3-プロポキシピペリジン-1-イル)安息香酸 メチル

実施例(113e)で得られたcis(±)-4-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-3-プロポキシピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(200mg、0.51mmol)を

メタノール(9mL)に溶解し、4規定塩酸／酢酸エチル溶液(6mL)を加え、室温下1時間撹拌した。減圧濃縮し、得られたcis(±)－[3－エトキシピペリジン－4－イル]カルバミン酸　ベンジル、3－ブロモ－5－安息香酸　メチル(132mg、0．61mmol)、酢酸パラジウム(11．4mg、0．05mmol)、BINAP(63．5mg、0．1mmol)、炭酸セシウム(498mg、1．53mmol)を用いて実施例(42a)と同様の操作を行い、標記化合物を淡黄色油状物として78mg得た。(36％)

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:0.85 (3H, t, J = 7.44 Hz), 1.49-1.60(2H, m), 1.83-1.86 (1H, m), 1.98-2.07 (1H, m), 2.91-2.94 (2H, m), 3.29-3.36 (1H, m), 3.52-3.61 (3H, m), 3.80-3.90 (5H, m), 5.12 (2H, s), 5.22-5.24 (1H, m), 7.07-7.12 (1H, m), 7.27-7.35 (6H, m), 7.46-7.50 (1H, m), 7.56-7.59 (1H, m).

(178b)cis(±)－3－(4－アミノ－3－プロポキシピペリジン－1－イル)安息香酸　メチル

実施例(2592a)で得られたcis(±)－3－(4－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－プロポキシピペリジン－1－イル)安息香酸　メチル(78mg、0．18mmol)、10％パラジウム炭素触媒(100mg)を用いて実施例(160c)と同様の操作を行い、標記化合物を淡黄色油状物として42．8mg得た。(80％)得られた化合物を精製することなく次の反応に用いた。

[0420] (178c)cis(±)－3－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－プロポキシピペリジン－1－イル)安息香酸　メチル

実施例(178b)で得られたcis(±)－3－(4－アミノ－3－プロポキシピペリジン－1－イル)安息香酸　メチル(42．4mg、0．14mmol)と実施例(1d)記載の方法により得られた4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸(24．1mg、0．14mmol)、WSC塩酸塩(79．4mg、0．41mmol)、HOBt(18．7mg、0．14mmol)を用いて実施例(1g)と同様の操作を行い、標記化合物を黄色油状物として35．5mg得た。(67％)

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:0.89 (3H, t, J = 7.32 Hz), 1.27 (3H, t, J = 7.62 Hz), 1.54-1.63 (2H, m), 1.81-1.89 (1H, m), 2.11-2.21 (1H, m), 2.69 (2H, q, J= 7.62 Hz), 2.96-2.99 (2H, m), 3.35-3.41 (1H, m), 3.56-3.68 (3H, m), 3.89-3.9

3 (4H, m), 4.19-4.26 (1H, m), 7.10-7.14 (1H, m), 7.26-7.33 (1H, m), 7.45-7.52 (2H, m), 7.60 (1H, s), 10.55 (1H, br s).

(178d)cis(±)－3－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－プロポキシピペリジン－1－イル)安息香酸

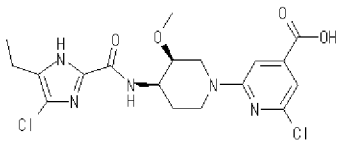
実施例(178c)で得られたcis(±)－3－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－プロポキシピペリジン－1－イル)安息香酸 メチル(36．3mg、0．04mmol)、2規定水酸化リチウム水溶液(1mL)を用いて実施例(1i)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として27．4mg得た。(78%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm:0.81 (3H, t, J = 7.44 Hz), 1.14 (3H, t, J = 7.56 Hz), 1.38-1.48 (2H, m), 1.68-1.76 (1H, m), 1.90-2.00 (1H, m), 2.52-2.59 (2H, m), 2.93-3.02 (2H, m), 3.34-3.37 (1H, m), 3.49-3.54 (1H, m), 3.60-3.67 (2H, m), 3.89-3.97 (1H, m), 4.09-4.17 (1H, m), 7.18-7.21 (1H, m), 7.27-7.31 (2H, m), 7.43-7.47 (1H, m), 7.55 (1H, d, J = 8.29 Hz), 13.36 (1H, br s).

マススペクトル(ESI): m/z 435 $(M+H)^+$.

(実施例179)cis(±)－2－クロロ－6－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)ピリジン－4－カルボン酸

(例示化合物番号179)



[0421] (179a)cis(±)－2－クロロ－6－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)ピリジン－4－カルボン酸 メチル

実施例(159a)で得られたcis(±)－4－クロロ－5－エチル－N－(3－メトキシピペリジン－4－イル)－1H－イミダゾール－2－カルボキサミド 塩酸塩(107mg、0．33mmol)と2，6－ジクロロピリジン－4－カルボン酸 エチル(65mg、0．32mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(122mg、0．95mmol)を用いて実施例(158a)と同

様の操作を行い、標記化合物を黄褐色油状物として得た。

マススペクトル(ESI):m/z 456 $(M+H)^+$.

(179b)ccis(±)－2－クロロ－6－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)ピリジン－4－カルボン酸

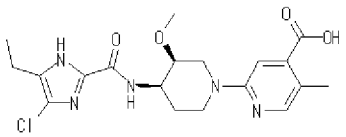
実施例(179a)で得られたcis(±)－2－クロロ－6－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)ピリジン－4－カルボン酸 メチル(144mg、0.32mmol)、2規定水酸化リチウム水溶液(1mL)を用いて実施例(1i)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として3mg得た。(3%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm:1.14 (3H, t, J = 7.44 Hz), 1.65-1.82 (2H, m), 2.52-2.58 (2H, m), 3.08-3.15 (2H, m), 3.29 (3H, s), 3.51-3.54 (1H, m), 4.16-4.25 (2H, m), 4.63-4.67 (1H, m), 6.89 (1H, s), 7.15 (1H, s), 7.58 (1H, d, J = 8.29 Hz), 13.36 (1H, br s).

マススペクトル(ESI):m/z 442 $(M+H)^+$.

(実施例180)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－5－メチルピリジン－4－カルボン酸

(例示化合物番号180)



[0422] (180a)cis(±)－2－(4－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－5－メチルピリジン－4－カルボン酸 エチル 実施例(160a)で得られたcis(±)－[3－メトキシピペリジン－4－イル]カルバミン酸 ベンジル(320mg、1.21mmol)、2－クロロ－5－メチル安息香酸 エチル(242mg、1.21mmol)、酢酸パラジウム(27.2mg、0.12mmol)、BINAP(151mg、0.24mmol)、炭酸セシウム(1.18g、3.63mmol)を用いて実施例(42a)と同様の操作を行い、標記化合物を黄色油状物として207mg得た。

[0423] (180b)cis(±)－2－(4－アミノ－3－メトキシピペリジン－1－イル)－5－メチルピリジン－4－カルボン酸 エチル

実施例(180a)で得られたcis(±)－2－(4－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－5－メチルピリジン－4－カルボン酸 エチル(207mg、0．48mmol)、10%パラジウム炭素触媒(200mg)を用いて実施例(160c)と同様の操作を行い、標記化合物を黄色油状物として26．1mg得た。

[0424] (180c)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－5－メチルピリジン－4－カルボン酸 エチル

実施例(180b)で得られたcis(±)－2－(4－アミノ－3－メトキシピペリジン－1－イル)－5－メチルピリジン－4－カルボン酸 エチル(26．1mg、0．09mmol)と実施例(1d)記載の方法により得られた4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸(14．8mg、0．08mmol)、WSC塩酸塩(48．8mg、0．25mmol)、HOBt(11．5mg、0．08mmol)を用いて実施例(1g)と同様の操作を行い、標記化合物を黄色油状物として28．8mg得た。(76%)

マススペクトル(ESI)：m/z 450 $(M+H)^+$.

(180d)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－5－メチルピリジン－4－カルボン酸

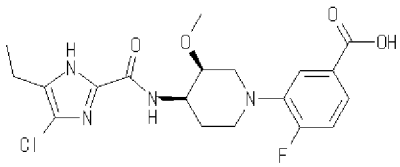
実施例(180c)で得られたcis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－5－メチルピリジン－4－カルボン酸 エチル(28．7mg、0．06mmol)、2規定水酸化リチウム水溶液(1mL)を用いて実施例(1i)と同様の操作を行い、標記化合物を黄色固体として6．3mg得た。(23%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm：1.12-1.18 (3H, m), 1.59-1.69 (1H, m), 1.74-1.83 (1H, m), 2.48-2.52 (3H, m), 2.53-2.57 (2H, m), 2.99-3.08 (1H, m), 3.31-3.35 (5H, m), 3.49-3.51 (1H, m), 4.11-4.20 (1H, m), 4.57-4.65 (1H, m), 7.08-7.13 (1H, m), 7.53 (1H, d, J = 8.78 Hz), 8.02-8.09 (1H, m), 13.22-13.36 (1H, m).

マススペクトル(ESI):m/z 422 $(M+H)^+$.

(実施例181)cis(±)－3－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－フルオロ安息香酸

(例示化合物番号181)



[0425] (181a)cis(±)－3－(4－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－フルオロ安息香酸 メチル

実施例(160a)で得られたcis(±)－[3－メトキシピペリジン－4－イル]カルバミン酸 ベンジル(100mg、0.38mmol)、3－ブロモ－4－フルオロ安息香酸 メチル(264mg、1.13mmol)、酢酸パラジウム(25.5mg、0.11mmol)、BINAP(141mg、0.23mmol)、炭酸セシウム(370mg、1.13mmol)を用いて実施例(42a)と同様の操作を行い、標記化合物を黄色油状物として97.4mg得た。

マススペクトル(ESI):m/z 417 $(M+H)^+$.

(181b)cis(±)－3－(4－アミノ－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－フルオロ安息香酸 メチル

実施例(181a)で得られたcis(±)－3－(4－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－フルオロ安息香酸 メチル(101mg、0.24mmol)、10%パラジウム炭素触媒(100mg)を用いて実施例(160c)と同様の操作を行い、標記化合物を無色油状物として18mg得た。(26%)得られた化合物を精製することなく次の反応に用いた。

[0426] (181c)cis(±)－3－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－フルオロ安息香酸 メチル

実施例(181b)で得られたccis(±)－3－(4－アミノ－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－フルオロ安息香酸 メチル(18mg、0.06mmol)と実施例(1d)記載

の方法により得られた4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸（10．6mg、0．06mmol）、WSC塩酸塩（34．9mg、0．18mmol）、HOBt（8．2mg、0．06mmol）を用いて実施例（1g）と同様の操作を行い、標記化合物を淡黄色固体として22．7mg得た。（85％）

マススペクトル（ESI）：m/z 439 $(M+H)^+$.

（181d）cis（±）－3－（4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル）－4－フルオロ安息香酸

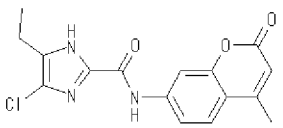
実施例（181c）で得られたcis（±）－3－（4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル）－4－フルオロ安息香酸 メチル（22mg、0．05mmol）、2規定水酸化リチウム水溶液（1mL）を用いて実施例（1i）と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として9．2mg得た。（43％）本化合物はNMRより約1：1の回転異性体の混合物と推定される。

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm：1.12-1.17 (3H, m), 1.72-2.06 (2H, m), 2.52-2.60 (2H, m), 2.85-3.01 (1H, m), 3.30-3.33 (2H, m), 3.34 (3H, s), 3.53-3.73 (2H, m), 3.82-3.92 (1x1/2H, m), 4.10-4.18 (1x1/2H, m), 7.20-7.29 (1H, m), 7.56-7.59 (2H+1x1/2H, m), 8.56 (1x1/2H, d, J = 8.79 Hz), 13.23 (1x1/2H, s), 13.36 (1x1/2H, s).

マススペクトル（ESI）：m/z 425 $(M+H)^+$.

（実施例182）4－クロロ－5－エチル－N－（4－メチル－2－オキソ－2H－クロメン－7－イル）－1H－イミダゾール－2－カルボキサミド

（例示化合物番号182）



[0427] 実施例（1d）で得られた4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸（110mg）へ塩化チオニル（3ml）を加え、80℃にて2時間撹拌した。反応液を減圧濃縮後、トルエンを加え、共沸脱水した。生成した酸塩化物へ7－アミノ－4－メチル－2H－クロメン－2－オン（80mg）のピリジン（2ml）溶液を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液に水を加え、生じた固体をろ取した。得た固体をシリカゲルカラムク

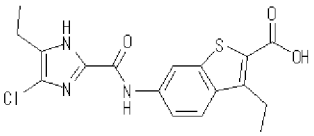
ロマトグラフィー（溶出溶媒：THF）で精製し、THF／酢酸エチルから再結晶して標記化合物を結晶として46mg得た。

^{1}H NMRスペクトル (DMSO-D$_6$) δ：13.61 (1H, s), 10.85 (1H, s), 8.01 (1H, d, J = 2.20 Hz), 7.88 (1H, dd, J = 8.79, 1.95 Hz), 7.75 (1H, d, J = 8.79 Hz), 6.29 (1H, d, J = 1.22 Hz), 2.61 (2H, q, J = 7.57 Hz), 2.42 (3H, d, J = 1.22 Hz), 1.19 (3H, t, J = 7.57 Hz).

マススペクトル（ESI）：m/z 332 $(M+H)^+$.

（実施例183）6－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－エチル－1－ベンゾチオフェン－2－カルボン酸

（例示化合物番号183）



[0428] （183a）3－アミノ－6－ニトロ－1－ベンゾチオフェン－2－カルボン酸エチル

2，4－ジニトロベンゾニトリル（5．08g、26．3mmol）をDMF（55ml）へ溶解し、炭酸カリウム（4．36g、31．6mmol）、チオグリコール酸エチル（3．17g、26．3mmol）を加え、室温で、3日間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣を酢酸エチル／ヘキサンから再結晶して標記化合物を結晶として2．27g得た。（32％）

^{1}H NMRスペクトル (DMSO-D$_6$) δ：8.90 (1H, d, J = 2.20 Hz), 8.37 (1H, d, J = 9.02 Hz), 8.20 (1H, dd, J = 8.78, 2.20 Hz), 7.28 (2H, s), 4.31 (2H, q, J = 7.07 Hz), 1.31 (3H, t, J = 7.07 Hz).

（183b）3－ブロモ－6－ニトロ－1－ベンゾチオフェン－2－カルボン酸エチル

実施例（183a）で得られた3－アミノ－6－ニトロ－1－ベンゾチオフェン－2－カルボン酸エチル（2g、7．52mmol）をアセトニトリル（150ml）に溶解し、臭化銅（II）（2．52g、11．3mmol）、亜硝酸tert－ブチル（117g、11．3mmol）を加え、室温で一晩、55℃で2．5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、酢酸エチル／THF混合溶液で希釈し、希塩酸、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣を酢酸エチル／ヘキサンから再結晶して標記化合物を結晶として1．46g得た

。(59%)

(183c)6－ニトロ－3－[(トリメチルシリル)エチニル]－1－ベンゾチオフェン－2－カルボン酸エチル

実施例(183b)で得られた3－ブロモ－6－ニトロ－1－ベンゾチオフェン－2－カルボン酸エチル(794mg、2.41mmol)、ヨウ化銅(I)(12mg、0.63mmol)へ、DMF(20ml)、(トリメチルシリル)アセチレン(5ml)、トリエチルアミン(10ml)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(420mg、0.6mmol)を加え、80℃で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、酢酸エチルで希釈し、希塩酸、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル／ヘキサン＝1／10)で精製し、酢酸エチル／ヘキサン溶媒から再結晶し、標記化合物を結晶として110mg得た。

^{1}H NMRスペクトル ($CDCl_3$) δ : 8.75 (1H, d, J = 2.20 Hz), 8.32 (1H, dd, J = 8.90, 2.07 Hz), 8.12 (1H, d, J = 8.78 Hz), 4.48 (2H, q, J = 7.15 Hz), 1.46 (3H, t, J = 7.07 Hz), 0.36 (9H, s).

(183d)3－エチニル－6－ニトロ－1－ベンゾチオフェン－2－カルボン酸エチル

実施例(183c)で得られた6－ニトロ－3－[(トリメチルシリル)エチニル]－1－ベンゾチオフェン－2－カルボン酸エチル(110mg、0.32mmol)をエタノール(8mL)、THF(8ml)に溶解し、炭酸カリウム(13mg、0.1mmol)を加え、室温で4時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル)で精製し、標記化合物を得た。

^{1}H NMRスペクトル ($CDCl_3$) δ : 8.78 (1.0H, d, J = 1.95 Hz), 8.33 (1H, dd, J = 8.90, 2.07 Hz), 8.18 (1H, d, J = 8.78 Hz), 4.48 (2H, q, J = 7.15 Hz), 3.81 (1H, s), 1.46 (3H, t, J = 7.07 Hz).

(183e)6－アミノ－3－エチル－1－ベンゾチオフェン－2－カルボン酸エチル　実施例(183d)で得られた3－エチニル－6－ニトロ－1－ベンゾチオフェン－2－カルボン酸エチルをメタノール(16mL)、THF(24ml)に溶解し、10%パラジウム炭素触媒(120mg)を加え、水素雰囲気下、一日撹拌した。反応液をセライト濾過後減圧濃縮し、標記化合物を得た。得られた化合物を精製することなく次の反応に用いた。

^{1}H NMRスペクトル ($CDCl_3$) δ : 7.62 (1H, d, J = 8.78 Hz), 7.04 (1H, d, J = 2.20 Hz), 6.78 (1H, dd, J = 8.66, 2.07 Hz), 4.36 (2H, q, J = 7.15 Hz), 3.91 (2H, s), 3.22 (2H, q, J = 7.48 Hz), 1.39 (3H, t, J = 7.07 Hz), 1.26 (3H, t, J = 7.56 Hz).

マススペクトル(ESI) : m/z 250 $(M+H)^+$.

(183f)6－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エチル－1－ベンゾチオフェン－2－カルボン酸エチル

実施例(1d)で得られた4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸(110mg)へ塩化チオニル(3ml)を加え、80℃にて1．5時間撹拌した。反応液を減圧濃縮後、トルエンを加え、共沸脱水した。生成した酸塩化物へ実施例(183e)で得られた6－アミノ－3－エチル－1－ベンゾチオフェン－2－カルボン酸エチルの塩化メチレン(3ml)溶液、ピリジン(1ml)を加え、室温にて2時間撹拌した。反応液を減圧濃縮後、酢酸エチルで希釈し、希塩酸、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル)で精製し、酢酸エチル／ヘキサン溶媒から再結晶し、標記化合物を結晶として51mg得た。

^{1}H NMRスペクトル ($DMSO\text{-}D_6$) δ : 13.53 (1H, s), 10.70 (1H, s), 8.55 (1H, d, J = 1.46 Hz), 7.94 (2H, dt, J = 16.36, 6.84 Hz), 4.33 (2H, q, J = 7.08 Hz), 3.24 (2H, d, J = 7.57 Hz), 2.62 (2H, q, J = 7.57 Hz), 1.33 (3H, t, J = 7.08 Hz), 1.19 (6H, m).

マススペクトル(ESI) : m/z 406 $(M+H)^+$.

(183g)6－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エチル－1－ベンゾチオフェン－2－カルボン酸

実施例(183f)で得られた6－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エチル－1－ベンゾチオフェン－2－カルボン酸エチル(49mg)をメタノール(2ml)、THF(2ml)に溶解し、2規定水酸化リチウム水溶液(2ml)を加えて、50℃で30分間撹拌した。有機溶媒を減圧濃縮後、1規定塩酸で中和し、生じた固体をろ取、蒸留水、酢酸エチルで洗い、45℃で減圧乾燥し、標記化合物を固体として40mg得た。

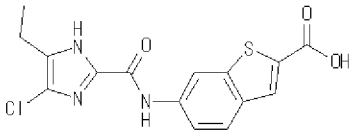
^{1}H NMRスペクトル ($DMSO\text{-}D_6$) δ : 13.53 (1H, s), 10.66 (1H, s), 8.51 (1H, s), 7.8

9 (2H, d, J = 1.71 Hz), 3.24 (3H, d, J = 7.57 Hz), 2.62 (2H, q, J = 7.57 Hz), 1.19 (6 H, t, J = 7.45 Hz).

マススペクトル(ESI) : m/z 378 $(M+H)^+$.

(実施例184)6－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－1－ベンゾチオフェン－2－カルボン酸

(例示化合物番号184)



[0429] (184a)6－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－1－ベンゾチオフェン－2－カルボン酸エチル

実施例(1d)で得られた4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸(110mg)へ塩化チオニル(3ml)を加え、85℃で2時間撹拌した。反応液を減圧濃縮後、トルエンを加え、共沸脱水した。生成した酸塩化物へ6－アミノ－1－ベンゾチオフェン－2－カルボン酸エチル(110mg)(参考文献:Chemical & Pharmaceutical Bulletin; 47; 12; 1999; 1694 - 1712)のピリジン(2ml)溶液を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液の減圧濃縮後の残渣へTHF、水を加え、生じた固体をろ取した。得られた固体はTHF／ヘキサン溶液に溶解し、不溶物を除去後、減圧濃縮した。残渣は、酢酸エチルから再結晶し、標記化合物を桃色結晶として74．4mg得た。

^{1}H NMRスペクトル (DMSO-D_6) δ : 10.69 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.13 (1H, d, J = 0.73 Hz), 7.97 (1H, d, J = 8.79 Hz), 7.89 (1H, dd, J = 8.79, 1.71 Hz), 4.34 (2H, q, J = 7.08 Hz), 2.62 (2H, d, J = 7.57 Hz), 1.34 (3H, t, J = 7.08 Hz), 1.19 (3H, t, J = 7.57 Hz).

マススペクトル(ESI) : m/z 378 $(M+H)^+$.

(184b)6－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－1－ベンゾチオフェン－2－カルボン酸

実施例(184a)で得られた6－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－1－ベンゾチオフェン－2－カルボン酸エチル

(74．4mg)をメタノール(3ml)、THF(6ml)に溶解し、2規定水酸化リチウム水溶液

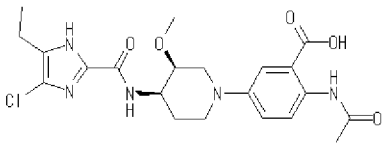
(4ml)を加えて、50℃で2時間撹拌した。有機溶媒を減圧濃縮後、1規定塩酸で中和し、生じた固体をろ取、蒸留水で洗浄し、45℃で減圧乾燥し、標記化合物を固体として64mg得た。

^{1}H NMRスペクトル (DMSO-D$_6$) δ : 13.53 (1H, s), 13.47-13.26 (1H, brs), 10.67 (1H, s), 8.58 (1H, s), 8.03 (1H, s), 7.94 (1H, d, J = 8.78 Hz), 7.88 (1H, dd, J = 8.66, 1.83 Hz), 2.62 (2H, q, J = 7.56 Hz), 1.19 (3H, t, J = 7.56 Hz).

マススペクトル(ESI) : m/z 350 $(M+H)^+$.

(実施例185)cis(±)－2－(アセチルアミノ)－5－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)安息香酸

(例示化合物番号185)



[0430] (185a)cis(±)－5－(4－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－2－ニトロ安息香酸 メチル

実施例(40a)で得られたcis(±)－4－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(1．5g、4．12mmol)へ、メタノール(15ml)、4規定塩酸／酢酸エチル溶液(30mL)を加え、室温にて2時間撹拌した。反応液を減圧濃縮後、トルエンを加え共沸脱水し、DMF(10ml)に溶解し、5－クロロ－2－ニトロ安息香酸メチル(900mg、4．17mmol)、炭酸カリウム(2．1g、15．2mmol)を加え、175℃で、24時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、標記化合物を得た。得られた化合物全量を次の反応へ使用した。

^{1}H NMRスペクトル (DMSO-D$_6$) δ : 7.97 (1H, d, J = 9.52 Hz), 7.40-7.28 (5H, m), 7.27-7.22 (1H, m), 7.10-7.06 (1H, m), 7.06-7.04 (1H, m), 5.04 (2H, s), 4.23-4.14 (1H, m), 3.95-3.84 (2H, m), 3.82 (3H, s), 3.49-3.42 (1H, m), 3.31 (3H, s), 3.30-3.1

7 (2H, m), 1.78-1.65 (1H, m), 1.64-1.55 (1H, m).

マススペクトル(ESI): m/z 444 $(M+H)^+$.

(185b)cis(±)－2－アミノ－5－(4－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)安息香酸 メチル

実施例(185a)で得られたcis(±)－5－(4－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－2－ニトロ安息香酸 メチルをエタノール(20ml)、THF(20ml)に溶解し、塩化スズ(II)・二水和物(4.4g、19.6mmol)を加え、75℃で一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮後、酢酸エチルで希釈し、炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、標記化合物を油状物として900mg得た。

^{1}H NMRスペクトル ($CDCl_3$) δ: 7.42 (1H, d, J = 2.68 Hz), 7.41-7.29 (5H, m), 7.06 (1H, dd, J = 8.90, 2.80 Hz), 6.62 (1H, d, J = 8.78 Hz), 5.68-5.17 (3H, m), 5.12 (2H, s), 3.86 (3H, s), 3.85-3.76 (1H, m), 3.58-3.52 (1H, m), 3.52-3.47 (1H, m), 3.43 (3H, s), 3.35-3.27 (1H, m), 2.82-2.66 (2H, m), 2.04-1.94 (1H, m), 1.91-1.82 (1H, m).

マススペクトル(ESI): m/z 414 $(M+H)^+$.

(185c)cis(±)－2－(アセチルアミノ)－5－(4－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)安息香酸 メチル

実施例(185b)で得られたcis(±)－2－アミノ－5－(4－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)安息香酸 メチル(300mg)を塩化メチレン(25ml)に溶解し、塩化アセチル(0.1ml)、トリエチルアミン(0.2ml)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液にメタノールを加え、減圧濃縮後、酢酸エチルで希釈し、水で洗浄後、減圧濃縮して、標記化合物を得た。得られた化合物を精製することなく次の反応に用いた。

^{1}H NMRスペクトル ($CDCl_3$) δ: 8.57 (1H, d, J = 9.28 Hz), 7.54 (1H, d, J = 2.93 Hz), 7.41-7.30 (6H, m), 7.17 (1H, dd, J = 9.52, 4.76 Hz), 5.32-5.21 (1H, m), 5.12 (2H, s), 3.92 (3H, s), 3.90-3.79 (1H, m), 3.78-3.69 (1H, m), 3.56-3.47 (2.H, m), 3.42 (3H, s), 2.92-2.77 (2H, m), 2.20 (3H, s), 2.04-1.94 (1H, m), 1.91-1.83 (1H, m).

マススペクトル(ESI):m/z 456 $(M+H)^+$.

(185d)cis(±)－2－(アセチルアミノ)－5－(4－アミノ－3－メトキシピペリジン－1－イル)安息香酸 メチル

実施例(185c)で得られたcis(±)－2－(アセチルアミノ)－5－(4－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)安息香酸 メチルをエタノール(25mL)に溶解し、10%パラジウム炭素触媒(180mg)を加え、水素雰囲気下、一日撹拌した。反応液をセライト濾過後減圧濃縮し、標記化合物を210mg得た。得られた化合物を精製することなく次の反応に用いた。

マススペクトル(ESI):m/z 322 $(M+H)^+$.

(185e)cis(±)－2－(アセチルアミノ)－5－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)安息香酸 メチル

実施例(185d)で得られたcis(±)－2－(アセチルアミノ)－5－(4－アミノ－3－メトキシピペリジン－1－イル)安息香酸 メチル(210mg、0.65mmol)と実施例(1d)で得られた4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸(113mg、0.65mmol)をDMA(3ml)へ溶解し、WSC塩酸塩(500mg、2.6mmol)、HOBt(88mg、0.65mmol)を加え、室温にて一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣を酢酸エチル／ヘキサン溶媒から再結晶し、標記化合物を結晶として120mg得た。

^1H NMRスペクトル (DMSO-D_6) δ: 13.35 (1H, s), 10.11 (1H, s), 7.92 (1H, d, J = 9.02 Hz), 7.55 (1H, d, J = 8.29 Hz), 7.34 (1H, d, J = 2.93 Hz), 7.25 (1H, dd, J = 9.02, 2.93 Hz), 4.17-4.08 (1H, m), 3.88-3.84 (1H, m), 3.83 (3H, s), 3.58-3.50 (2H, m), 3.33 (3H, s), 2.96-2.85 (2H, m), 2.55 (2H, q, J = 7.56 Hz), 2.05 (3H, s), 2.01-1.88 (1H, m), 1.76-1.67 (1H, m), 1.14 (3H, t, J = 7.56 Hz).

マススペクトル(ESI):m/z 478 $(M+H)^+$.

(185f)cis(±)－2－(アセチルアミノ)－5－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)安息香酸

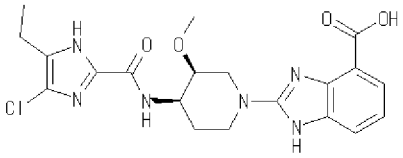
実施例(185e)で得られたcis(±)－2－(アセチルアミノ)－5－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)安息香酸 メチル(120mg)をメタノール(4ml)、THF(4ml)に溶解し、2規定水酸化リチウム水溶液(2ml)を加えて、70℃で1時間撹拌した。有機溶媒を減圧濃縮後、1規定塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣を酢酸エチル／メタノール／ヘキサン溶媒から再結晶し、標記化合物を結晶として90mg得た。

^{1}H NMRスペクトル (DMSO-D$_6$) δ : 13.44 (1H, br s), 13.35 (1H, s), 10.68 (1H, br s), 8.23 (1H, d, J = 9.51 Hz), 7.55 (1H, d, J = 8.54 Hz), 7.44 (1H, d, J = 2.93 Hz), 7.24 (1H, dd, J = 9.02, 4.51 Hz), 4.16-4.08 (1H, m), 3.86-3.78 (1H, m), 3.57-3.49 (2H, m), 3.33 (3H, s), 2.94-2.84 (2H, m), 2.55 (2H, q, J = 7.56 Hz), 2.07 (3H, s), 2.01-1.90 (1H, m), 1.75-1.67 (1H, m), 1.14 (3H, t, J = 7.56 Hz).

マススペクトル(ESI) : m/z 464 $(M+H)^+$.

(実施例186)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－1H－ベンゾイミダゾール－4－カルボン酸

(例示化合物番号186)



[0431] 実施例(187d)で得られたcis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－1H－ベンゾイミダゾール－4－カルボン酸 メチル(190mg、0．41mmol)をメタノール(5ml)、THF(5ml)に溶解し、2規定水酸化リチウム水溶液(5ml)を加えて、50～70℃で1時間撹拌した。有機溶媒を減圧濃縮後、1規定塩酸で中和し、生じた固体をろ取、蒸留水で洗い、45℃で減圧乾燥し、標記化合物を固体として得た。

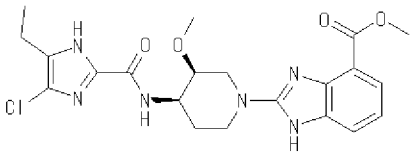
^{1}H NMRスペクトル (DMSO-D$_6$) δ : 13.37 (1H, s), 7.68 (1H, d, J = 8.54 Hz), 7.61 (1H, d, J = 7.80 Hz), 7.50 (1H, d, J = 7.56 Hz), 7.17 (1H, t, J = 8.78 Hz), 4.59-4.45

(1H, m), 4.31-4.12 (2H, m), 3.67-3.58 (1H, m), 3.49-3.35 (2H, m), 3.34 (3H, s), 2.55 (2.H, q, J = 7.80 Hz), 2.02-1.87 (1H, m), 1.79-1.69 (1H, m), 1.14 (3H, t, J = 7.56 Hz).

マススペクトル(ESI) : m/z 447 $(M+H)^+$.

(実施例187)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－1H－ベンゾイミダゾール－4－カルボン酸 メチル

(例示化合物番号187)



[0432] (187a)2－クロロ－1H－ベンゾイミダゾール－4－カルボン酸 メチル

2－オキソ－2, 3－ジヒドロ－1H－ベンゾイミダゾール－4－カルボン酸 メチル(1.03g、5. 36mmol)(参考文献:WO2006/116412 A2)にオキシ塩化リン(8. 5g、55. 6mmol)を加え、85℃で4時間攪拌した。反応液を酢酸エチル、THFで希釈し、冷水へゆっくり加え、炭酸水素ナトリウムで中和した。分液した有機層は飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後の残渣はトルエンに溶解し、不溶物を除去し、減圧濃縮して標記化合物を油状物として800mg得た。得られた化合物を精製することなく次の反応に用いた。

^{1}H NMRスペクトル ($CDCl_3$) δ : 7.93-7.88 (2H, m), 7.32 (1H, t, J = 7.93 Hz), 4.01 (3H, s).

(187b)cis(±)－2－(4－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－1H－ベンゾイミダゾール－4－カルボン酸 メチル

実施例(40a)で得られたcis(±)－4－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(370mg)へ、メタノール(4ml)、4規定塩酸／酢酸エチル溶液(6mL)を加え、室温にて2時間撹拌した。反応液を減圧濃縮後、トルエンを加え共沸脱水し、n－ブタノール(5ml)に溶解し、実施例(187a)で得られた2－クロロ－1H－ベンゾイミダゾール－4－カルボン酸 メチル(210

mg)、ジイソプロピルエチルアミン(1ml)を加え、125℃で、3日間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル)で精製し、標記化合物を330mg得た。

^{1}H NMRスペクトル ($CDCl_3$) δ : 9.47 (1H, s), 7.58 (2H, d, J = 7.80 Hz), 7.41-7.29 (5H, m), 7.12 (1H, t, J = 7.93 Hz), 5.32-5.20 (1H, m), 5.12 (2H, s), 4.50-4.41 (1H, m), 4.05-3.97 (1H, m), 3.96 (3H, s), 3.94-3.84 (1H, m), 3.56-3.50 (1H, m), 3.41 (3H, s), 3.27-3.10 (2H, m), 2.04-1.91 (1H, m), 1.91-1.83 (1H, m).

マススペクトル(ESI) : m/z 439 $(M+H)^+$.

(187c)cis(±)－2－(4－アミノ－3－メトキシピペリジン－1－イル)－1H－ベンゾイミダゾール－4－カルボン酸 メチル

実施例(187b)で得られたcis(±)－2－(4－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－1H－ベンゾイミダゾール－4－カルボン酸メチル(330mg)をエタノール(15mL)に溶解し、10%パラジウム炭素触媒(160mg)を加え、水素雰囲気下、一日撹拌した。反応液をセライト濾過後減圧濃縮し、標記化合物を無色油状物質として220mg得た。得られた化合物を精製することなく次の反応に用いた。

マススペクトル(ESI) : m/z 305 $(M+H)^+$.

(187d)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－1H－ベンゾイミダゾール－4－カルボン酸 メチル

実施例(187c)で得られたcis(±)－2－(4－アミノ－3－メトキシピペリジン－1－イル)－1H－ベンゾイミダゾール－4－カルボン酸 メチル(220mg、0.75mmol)と実施例(1d)で得られた4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸(130mg、0.75mmol)をDMA(5ml)へ溶解し、WSC塩酸塩(580mg、3mmol)、HOBt(100mg、0.75mmol)を加え、室温にて一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣を酢酸エチル／ヘキサン溶媒から再結晶し、標記化合物を結晶として得た

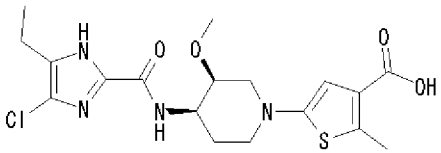
。

^{1}H NMRスペクトル (DMSO-D_6) δ : 13.37 (1H, s), 10.79 (1H, s), 7.58 (1H, d, J = 9.02 Hz), 7.45 (2H, t, J = 6.46 Hz), 7.06 (1H, t, J = 9.27 Hz), 4.61-4.53 (1H, m), 4.29-4.15 (2H, m), 3.91 (3H, s), 3.58-3.52 (1H, m), 3.32 (3H, s), 3.30-3.16 (2H, m), 2.55 (2H, q, J = 7.56 Hz), 1.98-1.85 (1H, m), 1.74-1.62 (1H, m), 1.14 (3H, t, J = 7.07 Hz).

マススペクトル(ESI) : m/z 461 $(M+H)^+$.

(実施例188)6－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－1－ベンゾチオフェン－2－カルボン酸

(例示化合物番号188)



[0433] (188a)cis(±)－[1－(クロロアセチル)－3－メトキシピペリジン－4－イル]カルバミン酸 ベンジル

実施例(40a)で得られたcis(±)－4－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(1．88g、5．16mmol)へ、メタノール(10ml)、酢酸エチル(10ml)、4規定塩酸／酢酸エチル溶液(30mL)を加え、室温にて一晩撹拌した。反応液を減圧濃縮後、トルエンを加え共沸脱水し、塩化メチレン(100ml)に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン(2．1g)を加えた。塩化クロロアセチル(640mg，5．68mmol)を塩化メチレン(50ml)に溶解し、0℃で滴下した。滴下後、0℃から室温で一晩撹拌した。反応液を水、炭酸水素ナトリウム水で洗浄し、減圧濃縮後、トルエンを加え共沸脱水し、標記化合物を得た。得られた化合物の半分量を精製することなく次の反応に用いた。

マススペクトル(ESI) : m/z 341 $(M+H)^+$.

(188b)cis(±)－2－アセチル－4－(4－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－オキソブタン酸 メチル

アセト酢酸メチル(510mg、4．4mmol)をメタノール(15ml)に溶解し、ナトリウムメト

キシド(210mg、3．9mmol)を加え、室温で30分攪拌した。

さらに、実施例(188a)で得られたcis(±)－[1－(クロロアセチル)－3－メトキシピペリジン－4－イル]カルバミン酸　ベンジルをメタノール(10ml)に溶解して、反応液に加え、70℃で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、1規定塩酸で中和し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、標記化合物を得た。得られた化合物を精製することなく次の反応に用いた。

マススペクトル(ESI)：m/z　421 $(M+H)^+$.

(188c)cis(±)－5－(4－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－2－メチルチオフェン－3－カルボン酸　メチル

実施例(188b)で得られたcis(±)－2－アセチル－4－(4－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－オキソブタン酸　メチル(1．1g)をトルエンに溶解し、Lawesson試薬(660mg)を加え、110℃で2時間攪拌し、さらに、Lawesson試薬(330mg)を加え、110℃で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、塩化メチレン／ヘキサンから再結晶し、標記化合物を結晶として50mg得た。

^1H　NMRスペクトル (DMSO-D_6) δ：7.45-7.25 (5H, m), 6.30 (1H, s), 5.03 (2H, s), 3.73 (3H, s), 3.66-3.58 (1H, m), 3.49-3.36 (1H, m), 3.33 (3H, s), 3.30-3.27 (1H, m), 3.27-3.17 (1H, m), 2.86-2.76 (1H, m), 2.64-2.56 (1H, m), 2.53 (3H, s), 1.89-1.79 (1H, m), 1.61-1.47 (1H, m).

マススペクトル(ESI)：m/z　419 $(M+H)^+$.

(188d)cis(±)－5－(4－アミノ－3－メトキシピペリジン－1－イル)－2－メチルチオフェン－3－カルボン酸　メチル

実施例(188c)で得られたcis(±)－5－(4－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－2－メチルチオフェン－3－カルボン酸　メチル(50mg)を酢酸(1mL)に溶解し、臭化水素酸・酢酸溶液(1ml)を加え、室温で一時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶

出溶媒:メタノール／酢酸エチル＝0、10％）で精製し、標記化合物をガラス状固体として20mg得た。（59％）

マススペクトル（ESI）：m/z 285 $(M+H)^+$.

（188e）cis（±）－5－（4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル）－2－メチルチオフェン－3－カルボン酸 メチル

実施例（188d）で得られたcis（±）－5－（4－アミノ－3－メトキシピペリジン－1－イル）－2－メチルチオフェン－3－カルボン酸 メチル（20mg、0．07mmol）と実施例（1d）で得られた4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸（15mg、0．07mmol）をDMA（2ml）へ溶解し、WSC塩酸塩（40mg、0．21mmol）、HOBt（10mg、0．07mmol）を加え、70℃で1時間、室温で一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒:酢酸エチル／ヘキサン＝0、9、17％）で精製し、標記化合物をガラス状固体として16mg得た。

マススペクトル（ESI）：m/z 441 $(M+H)^+$.

（188f）cis（±）－5－（4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル）－2－メチルチオフェン－3－カルボン酸

実施例（188e）で得られたcis（±）－5－（4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル）－2－メチルチオフェン－3－カルボン酸 メチル（16mg）をメタノール（1ml）、THF（1ml）に溶解し、2規定水酸化リチウム水溶液（1ml）を加えて、室温で一晩撹拌した。有機溶媒を減圧濃縮後、1規定塩酸で中和し、酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣を、標記化合物を酢酸エチル／ヘキサン溶媒から再結晶し、標記化合物を結晶として得た。

^1H NMRスペクトル（$DMSO-D_6$）δ：13.23 (1H, br s), 12.43 (1H, br s), 8.51 (1H, d, J = 9.03 Hz), 6.31 (1H, s), 3.90-3.77 (1H, m), 3.74-3.66 (1H, m), 3.60-3.47 (1H, m), 3.39-3.34 (1H, m), 3.33 (3H, s), 2.85-2.74 (1H, m), 2.59-2.54 (3H, m), 2.53 (3

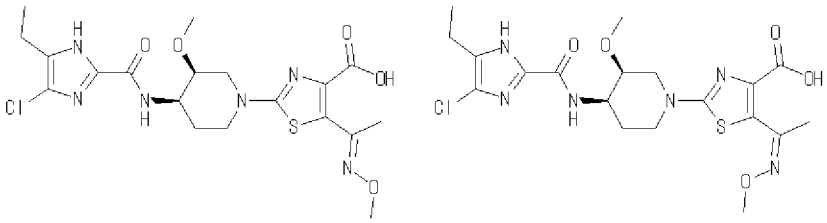
H, s), 1.83-1.70 (2H, m), 1.14 (3H, t, J = 7.57 Hz).

マススペクトル(ESI): m/z 427 $(M+H)^+$.

(実施例189)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－5－[(1E)－N－メトキシエタンイミドイル]－1,3－チアゾール－4－カルボン酸 および cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－5－[(1Z)－N－メトキシエタンイミドイル]－1,3－チアゾール－4－カルボン酸

の混合物

(例示化合物番号189)



[0434] (189a)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－5－[(1E)－N－メトキシエタンイミドイル]－1,3－チアゾール－4－カルボン酸 エチル および cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－5－[(1Z)－N－メトキシエタンイミドイル]－1,3－チアゾール－4－カルボン酸 エチル の混合物

実施例(190b)で得られたcis(±)－5－アセチル－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－1,3－チアゾール－4－カルボン酸 エチル(74mg、0.15mmol)をTHF(5ml)、エタノール(5ml)、水(5ml)で溶解し、O－メチルヒドロキシルアミン塩酸塩(185mg、2.23mmol)を加え、70℃で3時間撹拌した。減圧濃縮後、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、標記化合物を油状物として得た。約3:1の幾何異性体の混合物として分割することなく次の反応に用いた。

^{1}H NMRスペクトル ($CDCl_3$) δ : 7.52-7.39 (1H, m), 4.52-4.42 (1H, m), 4.40-4.30 (2H, m), 4.29-4.19 (1H, m), 4.02-3.95 (1H, m), 3.94 (2.2H, s), 3.87 (0.8H, s), 3.55-3.46 (1H, m), 3.43 (3H, d, J = 1.46 Hz), 3.26-3.14 (1H, m), 3.13-3.06 (1H, m), 2.69 (2H, q, J = 7.56 Hz), 2.19 (0.8H, s), 2.16 (2.2H, s), 2.12-1.96 (1H, m), 1.84-1.72 (1H, m), 1.39-1.33 (3H, m), 1.26 (3H, t, J = 7.68 Hz).

マススペクトル(ESI) : m/z 513 $(M+H)^+$.

(189b)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－5－[(1E)－N－メトキシエタンイミドイル]－1,3－チアゾール－4－カルボン酸 および cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－5－[(1Z)－N－メトキシエタンイミドイル]－1,3－チアゾール－4－カルボン酸 の混合物

実施例(189a)で得られたcis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－5－[(1E)－N－メトキシエタンイミドイル]－1,3－チアゾール－4－カルボン酸 エチル および cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－5－[(1Z)－N－メトキシエタンイミドイル]－1,3－チアゾール－4－カルボン酸 エチル の混合物をメタノール(1ml)、THF(1ml)に溶解し、2規定水酸化リチウム水溶液(1ml)を加えて室温にて一晩撹拌した。有機溶媒を減圧濃縮後、1規定塩酸で中和し、生じた固体をろ取、蒸留水で洗い、標記化合物を固体として得た。約15:2の幾何異性体の混合物であった。

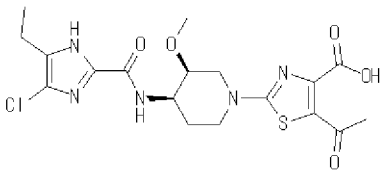
^{1}H NMRスペクトル ($DMSO\text{-}D_6$) δ : 13.37 (1H, s), 13.17 (1H, br s), 7.69-7.63 (1H, m), 4.29-4.14 (2H, m), 3.95-3.86 (1H, m), 3.84 (2.6H, s), 3.78 (0.4H, s), 3.58-3.53 (1H, m), 3.34 (3H, s), 3.31-3.19 (2H, m), 2.55 (2H, q, J = 7.56 Hz), 2.11 (0.4H, s), 2.08 (2.6H, s), 1.94-1.79 (1H, m), 1.72-1.62 (1H, m), 1.14 (3.H, t, J = 7.32 Hz).

マススペクトル(ESI) : m/z 485 $(M+H)^+$.

(実施例190)cis(±)－5－アセチル－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－

イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－1,3－チアゾール－4－カルボン酸

(例示化合物番号190)



[0435] (190a)5－アセチル－2－クロロ－1,3－チアゾール－4－カルボン酸 エチル

5－アセチル－2－アミノ－1,3－チアゾール－4－カルボン酸 エチル(218mg、1mmol)(参考文献:US4649146 A1)をアセトニトリル(30ml)に溶解し、臭化銅(II)(345mg、1.55mmol)、亜硝酸tert－ブチル(155mg、1.5mmol)を加え、室温で2時間、70℃で3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、酢酸エチルで希釈し、希塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣として標記化合物を褐色油状物として得た。得られた化合物を精製することなく次の反応に用いた。

^{1}H NMRスペクトル ($CDCl_3$) δ : 4.47 (2H, q, J = 7.07 Hz), 2.63 (3H, s), 1.43 (3H, t, J = 7.19 Hz).

(190b)cis(±)－5－アセチル－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－1,3－チアゾール－4－カルボン酸 エチル

実施例(1g)で得られたcis(±)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(130mg、0.34mmol)へ、メタノール(4ml)、4規定塩酸／酢酸エチル溶液(6mL)を加え、室温にて2時間撹拌した。減圧濃縮後、DMF(1mL)に溶解し、実施例(190b)で得られた5－アセチル－2－クロロ－1,3－チアゾール－4－カルボン酸 エチル(130mg)、ジイソプロピルエチルアミン(0.4ml)を加え、85℃にて、4間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加えて、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣を酢酸エチル／ヘキサン溶媒で再結晶し、標記化合物を結晶として128mg得た。

マススペクトル(ESI): m/z 484 $(M+H)^+$.

(190c)cis(±)－5－アセチル－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－1, 3－チアゾール－4－カルボン酸

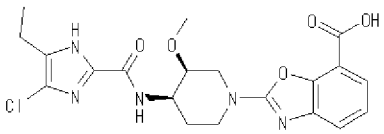
実施例(190b)で得られたcis(±)－5－アセチル－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－1, 3－チアゾール－4－カルボン酸 エチル(54mg、0. 11mmol)をメタノール(2ml)、THF(2ml)に溶解し、2規定水酸化リチウム水溶液(2ml)を加えて室温にて一晩撹拌した。有機溶媒を減圧濃縮後、1規定塩酸で中和し、生じた固体をろ取、蒸留水で洗い、標記化合物を固体として得た。

^{1}H NMRスペクトル (DMSO-D_6) δ: 14.13-13.80 (1H, br s), 13.37 (1H, s), 7.68 (1H, d, J = 8.54 Hz), 4.44-4.11 (2H, m), 4.08-3.82 (1H, m), 3.63-3.56 (1H, m), 3.45-3.35 (2.0H, m), 3.34 (3H, s), 2.55 (2H, q, J = 7.56 Hz), 2.36 (3H, s), 1.94-1.80 (1H, m), 1.74-1.65 (1H, m), 1.14 (3H, t, J = 7.56 Hz).

マススペクトル(ESI): m/z 456 $(M+H)^+$.

(実施例191)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－1, 3－ベンゾオキサゾール－7－カルボン酸

(例示化合物番号191)



[0436] (191a)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－1, 3－ベンゾオキサゾール－7－カルボン酸 メチル

実施例(1g)で得られたcis(±)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(60mg、0. 16mmol)へ、メタノール(2ml)、4規定塩酸／酢酸エチル溶液(2mL)を加え、室温にて2時間撹拌した。減圧濃縮後、DMF(4mL)に溶解し、2－

クロロ－1，3－ベンゾオキサゾール－7－カルボン酸　メチル（34mg、0．16mmol）（参考文献：US6166011 A1）、ジイソプロピルエチルアミン（1ml）を加え、80℃にて、6間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加えて、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣を酢酸エチル／ヘキサン溶媒で再結晶し、標記化合物を結晶として75mg得た。

マススペクトル（ESI）：m/z　462 $(M+H)^+$.

（1b）cis（±）－2－（4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル）－1，3－ベンゾオキサゾール－7－カルボン酸

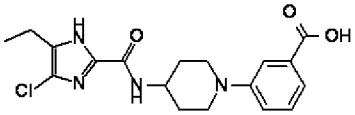
実施例（191a）で得られたcis（±）－2－（4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル）－1，3－ベンゾオキサゾール－7－カルボン酸　メチル（75mg、0．16mmol）をメタノール（1ml）、THF（1ml）に溶解し、2規定水酸化リチウム水溶液（1ml）を加えて室温にて一晩撹拌した。有機溶媒を減圧濃縮後、1規定塩酸で中和し、生じた固体をろ取、蒸留水で洗い、50℃にて減圧乾燥し、標記化合物を固体として得た。

^{1}H　NMRスペクトル（DMSO-D_6）δ：13.37 (1H, s), 13.16 (1H, s), 7.64 (1H, d, J = 8.54 Hz), 7.49 (2H, d, J = 7.81 Hz), 7.24 (1H, t, J = 7.81 Hz), 4.51-4.41 (1H, m), 4.30-4.13 (2H, m), 3.62-3.57 (1H, m), 3.41-3.35 (2H, m), 3.35 (3H, s), 2.59-2.52 (2H, m), 1.98-1.83 (1H, m), 1.76-1.64 (1H, m), 1.14 (3H, t, J = 7.57 Hz).

マススペクトル（ESI）：m/z　448 $(M+H)^+$.

（実施例192）3－{4－[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボニル）アミノ]ピペリジン－1－}安息香酸

（例示化合物番号192）



[0437]　（192a）　4－ベンジロキシカルボニルアミノピペリジン－1－カルボン酸　tert－ブチル

4－アミノピペリジン－1－カルボン酸　tert－ブチル（1．2g，6mmol）のジクロロメ

タン(20mL)溶液を0℃に冷却し、カルボベンゾキシクロリド(1．03mL、7．2mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(3．15mL、18mmol)を同温度で加え0℃で1時間撹拌した。飽和炭酸カリウム水溶液で中和後、酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝3／1)で精製し、標記化合物を黄色油状物質として1．5g得た。(75%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.23-1.34 (2H, m), 1.42 (9H, s), 1.81-1.92 (2H, m), 2.75-2.86 (2H, m), 3.56-3.68 (1H, m), 3.91-4.04 (2H, m), 4.99-5.03 (1H, m), 5.05 (2H, s), 7.26-7.33 (5H, m).

(192b)ピペリジン－4－イル―カルボン酸 ベンジル

実施例(192a)で得られた4－ベンジロキシカルボニルアミノピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(1．5g、4．49mmol)に4N塩酸／1,4－ジオキサン溶液(20mL)を加え室温で1時間撹拌し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をメタノールにて溶解し、Amberlite IRA－400(Cl)ion exchange resin(20g)を加え室温で1時間攪拌した。Amberliteをろ過後、溶液を減圧濃縮し、標記化合物を無色油状物質として910mg得た。

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, CD_3OD) δ ppm:1.30-1.42 (2H, m), 1.82-1.89 (2H, m), 2.54-2.63 (2H, m), 2.96-3.04 (2H, m), 3.30-3.31 (1H, m), 3.43-3.53 (1H, m), 5.06 (2H, s), 7.26-7.36 (5H, m).

(192c) 3－(4－ベンジロキシカルボニルアミノピペリジン－1－イル)安息香酸 メチル

実施例(192b)で得られたピペリジン－4－イル―カルボン酸 ベンジル(248mg、0．817mmol)の1,4－ジオキサン(10mL)およびN, N-ジメチルホルムアミド(2．5mL)溶液に3－ブロモ安息香酸 メチル(230mg、1．07mmol)、酢酸パラジウム(12mg、0．054mmol)、BINAP(133mg、0．214mmol)および炭酸セシウム(767mg、2．35mmol)、を加え100℃で20時間撹拌した。冷却後、酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄し、有機層を硫酸マグネシウム上乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチ

ル＝3／1）で精製し、標記化合物を無色油状物質として80mg得た。（20％）

マススペクトル（ESI）：m/z 369 $(M+1)^+$.

（192d）3－{4－[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボニル)アミノ]ピペリジン－1－イル}安息香酸 メチル

実施例（192c）で得られた3－（4－ベンジロキシカルボニルアミノピペリジン－1－イル）安息香酸 メチル （120mg、0．345mmol）のテトラヒドロフラン／メタノール＝1／1（10mL）混合溶液に、10％パラジウム炭素（wet，200mg）を加え室温で3時間、接触水素添加を行った。触媒をろ過後、ろ液を減圧留去することにより3－(4－アミノピペリジン－1－イル)安息香酸 メチルを無色油状物質として得た。得られたアミンをN，N-ジメチルアセトアミド／ジクロロメタン＝1／1（8mL）混合溶液に溶解し、4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸（実施例1dに記載、190mg、1．1mmol）、1－ヒドロキシベンゾトリアゾール（220mg、1．63mmol）、1－エチル－3－（3－ジメチルアミノプロピル）－カルボジイミド・塩酸塩（312mg、1．63mmol）およびトリエチルアミン（227μL、1．63mmol）を加え室温で終夜撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウム上乾燥し溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝1／1）で精製し、標記化合物を無色固体として88mg得た。（41％）

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.25-1.30 (3H, m), 1.69-1.88 (3H, m), 2.07-2.16 (2H, m), 2.68-2.75 (2H, m), 2.86-2.95 (2H, m), 3.69-3.77 (2H, m), 3.91 (3H, s), 4.01-4.10 (1H, m), 7.01-7.15 (1H, m), 7.23-7.34 (2H, m), 7.51-7.55 (1H, m), 7.60-7.63 (1H, m), 12.35 (1H, s).

マススペクトル（ESI）：m/z 391 $(M+1)^+$.

（192e）3－{4－[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボニル)アミノ]ピペリジン－1－}安息香酸

実施例（192d）で得られた3－{4－[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボニル)アミノ]ピペリジン－1－イル}安息香酸 メチル（87．5mg、0．224mmol）と水酸化リチウム・1水和物（47mg、1．12mmol）を用いて実施例（1i）と同様の

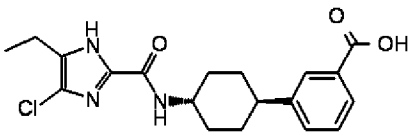
操作を行い、標記化合物を白色固体として53mg得た。(63%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1.10 (3H, t, J = 7.57 Hz), 1.64-1.84 (4H, m), 2.50-2.55 (2H, m), 2.74-2.83 (2H, m), 3.97-4.05 (2H, m), 7.16-7.20 (1H, m), 7.28-7.32 (2H, m), 7.42-7.45 (1H, m), 8.26-8.31 (1H, m), 13.17 (1H, s).

マススペクトル(ESI): m/z 377 $(M+1)^+$.

(実施例193)trans−3−{4−[(4−クロロ−5−エチル−1H−イミダゾール−2−カルボニル)アミノ]シクロヘキシル}安息香酸

(例示化合物番号193)



[0438] (193a)trans−3−(4−アミノシクロヘキシル)安息香酸 エチル

以下の文献記載の方法に従い合成した。

[0439] WO 2006/087548 A2

(193b)trans−3−{4−[(4−クロロ−5−エチル−1H−イミダゾール−2−カルボニル)アミノ]シクロヘキシル}安息香酸 エチル

実施例(193a)で得られたtrans−3−(4−アミノシクロヘキシル)安息香酸 エチル(50mg、0.202mmol)をN,N-ジメチルアセトアミド/ジクロロメタン=1/1(8mL)混合溶液に溶解し、4−クロロ−5−エチル−1H−イミダゾール−2−カルボン酸(実施例1dに記載、71mg、0.404mmol)、1−ヒドロキシベンゾトリアゾール(109mg、0.808mmol)、1−エチル−3−(3−ジメチルアミノプロピル)−カルボジイミド・塩酸塩(155mg、0.808mmol)およびトリエチルアミン(112μL、0.808mmol)を加え室温で終夜撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウム上乾燥し溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=1/1)で精製し、標記化合物を白色固体として43mg得た。(53%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.27-1.32 (3H, m), 1.37-1.43 (3H, m), 1.42-1.53 (2H, m), 1.58-1.70 (2H, m), 1.98-2.05 (2H, m), 2.15-2.22 (2H, m), 2.56-2.66 (1H, m), 2.67-2.76 (2H, m), 3.92-4.01 (1H, m), 4.35-4.41 (2H, m), 7.11-7.1

6 (1H, m), 7.35-7.42 (2H, m), 7.87-7.91 (2H, m), 12.25 (1H, br s).

マススペクトル(ESI) : m/z 404 $(M+1)^+$.

(193c)trans－3－{4－[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボニル)アミノ]シクロヘキシル}安息香酸

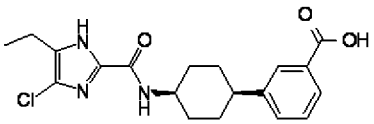
実施例(193b)で得られたtrans－3－{4－[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボニル)アミノ]シクロヘキシル}安息香酸 エチル(43mg、0．106mmol)と水酸化リチウム・1水和物(44mg、1．06mmol)を用いて実施例(1i)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として23mg得た。(58%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1.07-1.13 (3H, m), 1.50-1.58 (4H, m), 1.78-1.90 (4H, m), 2.49-2.55 (3H, m), 4.20-4.23 (1H, m),7.37-7.43 (1H, m), 7.47-7.52 (2H, m), 7.72-7.80 (2H, m), 8.13-8.18 (1H, m), 13.16 (1H, brs).

マススペクトル(ESI) : m/z 376 $(M+1)^+$.

(実施例194)cis－3－{4－[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボニル)アミノ]シクロヘキシル}安息香酸

(例示化合物番号194)



[0440] (194a)cis－3－(4－アミノシクロヘキシル)安息香酸 エチル

以下の文献記載の方法に従い合成した。

[0441] WO 2006/087548 A2

(194b)cis－3－{4－[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボニル)アミノ]シクロヘキシル}安息香酸 エチル

実施例(194a)で得られたcis－3－(4－アミノシクロヘキシル)安息香酸 エチル(57mg、0．23mmol)をN, N-ジメチルアセトアミド／ジクロロメタン＝1／1(10mL)混合溶液に溶解し、4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸(実施例1dに記載、60mg、0．345mmol)、1－ヒドロキシベンゾトリアゾール(64mg、0．472mmol)、1－エチル－3－(3－ジメチルアミノプロピル)－カルボジイミド・塩酸塩(90mg、0．472mmol)およびトリエチルアミン(66μL、0．472mmol)を加え

室温で終夜撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウム上乾燥し溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝1／1)で精製し、標記化合物を白色固体として50mg得た。(53%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.23-1.33 (3H, m), 1.35-1.43 (5H, m), 1.77-1.90 (5H, m), 1.96-2.10 (3H, m), 2.68-2.77 (2H, m), 4.28-4.45 (2H, m), 7.36-7.49 (2H, m), 7.86-7.97 (2H, m), 12.45 (1H, br s).

マススペクトル(ESI): m/z 404 $(M+1)^+$.

(194c)cis－3－{4－[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボニル)アミノ]シクロヘキシル}安息香酸

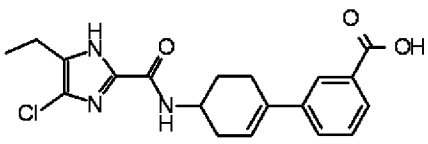
実施例(194b)で得られたcis－3－{4－[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボニル)アミノ]シクロヘキシル}安息香酸 エチル(50mg、0.124mmol)と水酸化リチウム・1水和物(44mg、0.124mmol)を用いて実施例(1i)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として23mg得た。(49%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1.10 (3H, t, J = 7.56 Hz), 1.60-1.86 (8H, m), 2.53 (2H, q, J = 7.56 Hz), 2.61-2.70 (1H, m), 4.07-4.13 (1H, m), 7.38-7.43 (1H, m), 7.54 (1H, d, J = 7.80 Hz), 7.74 (1H, d, J = 7.80 Hz), 7.83 (1H, s), 7.98-8.03 (1H, m).

マススペクトル(ESI): m/z 376 $(M+1)^+$.

(実施例195)3－{4－[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボニル)アミノ] シクロヘキセ－1－エニル)安息香酸

(例示化合物番号195)



[0442] (195a) (4－ヒドロキシシクロヘキセ－1－エニル)安息香酸 エチル

以下の文献記載の方法に従い合成した。

[0443] WO 2006/087548 A2

(195b) 3－(4－tert－ブトキシカルボニルアミノシクロヘキセ－1－エニル)安息

香酸　エチル

実施例(195a)で得られた(4－ヒドロキシシクロヘキセ－1－エニル)安息香酸　エチル(1g, 4．06mmol)のピリジン(20mL)溶液を0℃に冷却し、メタンスルホニルクロリド(628μL、8．12mmol)を同温度で加え0℃で2時間撹拌した。酢酸エチルで希釈し、1規定塩酸、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をN, N-ジメチルホルムアミド(30mL)に溶解し、室温にてアジ化ナトリウム(1．32g, 20．3mmol)を加え70℃で18時間撹拌した。酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をテトラヒドロフラン(30mL)に溶解し、室温にて水(109μL、6．09mmol)、トリフェニルホスフィン(1．17g, 4．47mmol)を加え室温で18時間撹拌した。18時間後、ジ－tert－ブチル　ジカーボネート(975mg, 4．47mmol)を加え室温で5時間撹拌した。酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝2／1)で精製し、標記化合物を黄色油状物質として510g得た。(32%)

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.36-1.42 (3H, m), 1.46 (9H, s), 1.68-1.82 (2H, m), 1.99-2.13 (2H, m), 2.51-2.64 (2H, m), 3.82-3.93 (1H, m), 4.38 (2H, q, J = 7.08 Hz), 6.08 (1H, s), 7.33-7.39 (1H, m), 7.52-7.57 (1H, m), 7.87-7.93 (1H, m), 8.04 (1H, s).

(195c)3－(4－アミノシクロヘキセ－1－エニル)安息香酸　エチル

実施例(195b)で得られた3－(4－tert－ブトキシカルボニルアミノシクロヘキセ－1－エニル)安息香酸　エチル(510mg、1．48mmol)に4N塩酸／1,4－ジオキサン溶液(20mL)を加え室温で1時間撹拌し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をメタノールにて溶解し、Amberlite　IRA－400(Cl)ion　exchange　resin(20g)を加え室温で1時間攪拌した。Amberliteをろ過後、溶液を減圧濃縮し、標記化合物を無色油状物質として210mg得た。

[0444] (195d)3－{4－[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボニル)アミノ]シクロヘキセ－1－エニル)安息香酸　エチル

実施例(951c)で得られた3－(4－アミノシクロヘキセ－1－エニル)安息香酸 エチル(120mg、0．49mmol)をN, N-ジメチルアセトアミド／ジクロロメタン＝1／1(10mL)混合溶液に溶解し、4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸(実施例1dに記載、86mg、0．49mmol)、1－ヒドロキシベンゾトリアゾール(100mg、0．735mmol)、1－エチル－3－(3－ジメチルアミノプロピル)－カルボジイミド・塩酸塩(141mg、0．735mmol)およびトリエチルアミン(102μL、0．735mmol)を加え室温で終夜撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウム上乾燥し溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝1／1)で精製し、標記化合物を白色固体として150mg得た。(76%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.27 (3H, t, J = 7.56 Hz), 1.37-1.42 (3H, m), 1.78 (2H, s), 1.84-1.94 (1H, m), 2.10-2.19 (1H, m), 2.22-2.32 (1H, m), 2.60-2.66 (2H, m), 2.71 (2H, q, J = 7.56 Hz), 4.25-4.34 (1H, m), 4.39 (2H, q, J = 7.56 Hz), 6.13 (1H, s), 7.27-7.29 (1H, m), 7.37-7.42 (1H, m), 7.55-7.59 (1H, m), 7.91-7.95 (1H, m), 8.06 (1H, s), 12.33 (1H, br s).

マススペクトル(ESI): m/z 402 $(M+1)^+$.

(195e)3－{4－[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボニル)アミノ] シクロヘキセ－1－エニル)安息香酸

実施例(195d)で得られた3－{4－[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボニル)アミノ] シクロヘキセ－1－エニル)安息香酸 エチル(150mg、0．373mmol)と水酸化リチウム・1水和物(156mg、3．73mmol)を用いて実施例(1i)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として28mg得た。(20%)

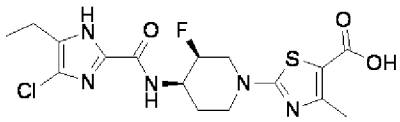
^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1.10 (3H, t, J = 7.57 Hz), 1.73-1.97 (2H, m), 2.49-2.55 (4H, m), 6.14 (1H, s), 4.20-4.25 (1H, m),7.42-7.47 (1H, m), 7.64-7.67 (1H, m), 7.79 (1H, d, J = 7.57 Hz), 7.92 (1H, s), 8.19-8.24 (1H, m), 13.17 (1H, br s).

マススペクトル(ESI): m/z 374 $(M+1)^+$.

(実施例196)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－

2－イル）カルボニル]アミノ}－3－フルオロピペリジン－1－イル）－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

（例示化合物番号196）



[0445] （196a）cis（±）－4－アミノ－3－フルオロピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル

以下の文献記載の方法に従い合成した。

WO 2006/087543 A1

（196b）cis（±）－4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－フルオロピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル

実施例（196a）で得られたcis（±）－4－アミノ－3－フルオロピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル（123mg，0．564mmol）および実施例（1d）で得られた4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸（118mg，0．676mmol）のDMA（3mL）溶液に、室温で1－ヒドロキシベンゾトリアゾール 水和物（114mg，0．845mmol）、WSC塩酸塩（162mg，0．845mmol）およびトリエチルアミン（118μL，0．845mmol）を加え、70℃で2時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち、不溶物を濾別し、減圧濃縮して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し（溶離液；ヘキサン：酢酸エチル＝1：1 v／v）、表記化合物159mg（75％）を淡黄色泡状物質として得た。

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm：1.26 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.47 (9H, s), 1.73-1.80 (1H, m), 1.83-1.95 (1H, m), 2.69 (2H, q, J = 7.6 Hz), 2.74-3.10 (2H, m), 4.12-4.36 (2H, m), 4.38-4.81 (2H, m), 7.31 (1H, d, J = 9.0 Hz), 10.85 (1H, s).

マススペクトル（ESI）：m/z 319, 321 $(M-55(tBu))^+$.

（196c）cis（±）－2－（4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－フルオロピペリジン－1－イル）－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

実施例(196b)で得られたcis(±)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－フルオロピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(159mg, 0. 424mmol)に、氷冷下、4規定塩酸／1, 4－ジオキサン溶液(3mL)を加え、室温で30分間攪拌した。反応液を減圧濃縮して、DMF(4mL)を加え、2－ブロモ－4－メチル－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(117mg, 0. 467mmol)および炭酸ナトリウム(225mg, 2. 12mmol)を加え、90℃で3時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち、不溶物を濾別し、減圧濃縮して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し(溶離液;ヘキサン:酢酸エチル＝1:1 v／v)、表記化合物106mg(56%)を無色固体として得た。

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm:1.14 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.24 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.69-1.77 (1H, m), 2.00-2.11 (1H, m), 2.44 (3H, s), 2.51-2.59 (2H, m), 3.24-3.42 (1H, m), 3.52 (1H, dd, J = 39.8, 14.9 Hz), 3.95-4.06 (1H, m), 4.15-4.35 (4H, m), 4.91 (1H, d, J = 48.6 Hz), 8.24 (1H, d, J = 6.8 Hz).

マススペクトル(ESI): m/z 444, 446 $(M+H)^+$.

(196d)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－フルオロピペリジン－1－イル)－4－メチル－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸

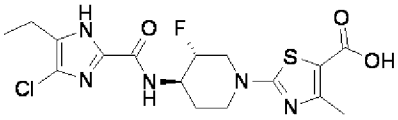
実施例(196c)で得られたcis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－フルオロピペリジン－1－イル)－4－メチル－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(105mg, 0. 237mmol)のメタノール(3mL)およびテトラヒドロフラン(3mL) の混合溶液に、室温で2規定水酸化リチウム水溶液(1. 18mL, 2. 37mmol)を加え、70℃で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して、得られた残留物に1規定塩酸水溶液(2. 37mL, 2. 37mmol)および水を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち、不溶物を濾別し、減圧濃縮して、表記化合物72mg(73%)を無色固体として得た。

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm:1.14 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.68-1.78 (1H, m), 1.98-2.12 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.49-2.60 (2H, m), 3.27-3.58 (2H, m), 3.99 (1H, d, J = 12.0 Hz), 4.17-4.36 (2H, m), 4.91 (1H, d, J = 48.8 Hz), 8.26 (1H, d, J = 7.8 Hz), 13.36 (1H, s).

マススペクトル(ESI): m/z 416, 418 $(M+H)^+$.

(実施例197)trans(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－フルオロピペリジン－1－イル)－4－メチル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸

(例示化合物番号197)



[0446] (197a)trans(±)－4－アミノ－3－フルオロピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル

以下の文献記載の方法に従い合成した。

WO 2006/087543 A1

(197b)trans(±)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－フルオロピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル

実施例(197a)で得られたtrans(±)－4－アミノ－3－フルオロピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(30.0mg, 0.137mmol)、実施例(1d)で得られた4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸(28.8mg, 0.165mmol)、1－ヒドロキシベンゾトリアゾール 水和物(27.9mg, 0.206mmol)、WSC塩酸塩(39.5mg, 0.206mmol)およびトリエチルアミン(28.7μL, 0.206mmol)を用いて実施例(2652b)と同様の操作を行い、表記化合物37.0mg(72%)を淡黄色泡状物質として得た。

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.22-1.60 (13H, m), 2.06-2.11 (1H, m), 2.65-2.72 (2H, m), 2.91-3.07 (2H, m), 3.93-4.02 (1H, m), 4.16-4.42 (3H, m), 7.08 (1H, d, J = 8.6 Hz), 10.66 (1H, s).

マススペクトル(ESI): m/z 375 $(M+H)^+$.

(197c)trans(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－フルオロピペリジン－1－イル)－4－メチル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル

実施例(197b)で得られたtrans(±)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－フルオロピペリジン－1－カルボン酸　tert－ブチル(37.0mg, 0.099mmol)、4規定塩酸／1,4－ジオキサン(1mL)、2－ブロモ－4－メチル－1,3－チアゾール5－カルボン酸　エチル(29.6mg, 0.118mmol)および炭酸ナトリウム(105mg, 0.987mmol)を用いて、実施例(196c)と同様の操作を行い、表記化合物36mg(82%)を無色固体として得た。

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.26 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.33 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.68-1.78 (1H, m), 2.19-2.27 (1H, m), 2.55 (3H, s), 2.69 (2H, q, J = 7.7 Hz), 3.25-3.34 (2H, m), 3.88-3.94 (1H, m), 4.23-4.38 (4H, m), 4.44-4.62 (1H, m), 7.13 (1H, d, J = 8.0 Hz), 10.61 (1H, s).

マススペクトル(ESI): m/z　444, 446 $(M+H)^+$.

(197d)trans(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－フルオロピペリジン－1－イル)－4－メチル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸

実施例(197c)で得られたtrans(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－フルオロピペリジン－1－イル)－4－メチル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル(36mg, 0.081mmol)および2規定水酸化リチウム水溶液(406μL, 0.811mmol)を用いて実施例(196d)と同様の操作を行い、表記化合物27mg(80%)を無色固体として得た。

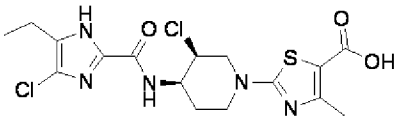
^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm:1.13 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.70-1.90 (2H, m), 2.42 (3H, s), 2.50-2.58 (2H, m), 3.21-3.48 (2H, m), 3.78 (1H, d, J = 13.2 Hz), 4.20-4.30 (2H, m), 4.59-4.79 (1H, m), 8.67 (1H, d, J = 9.0 Hz), 13.29 (1H, s).

マススペクトル(ESI): m/z　416, 418 $(M+H)^+$.

(実施例198)cis(±)－2－(3―クロロ―4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン－1－イル)－4－メチル－1,3－

チアゾール－5－カルボン酸

（例示化合物番号198）



[0447] （198a）cis（±）－4－アミノ－3－クロロピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル

以下の文献記載の方法に従い合成した。

WO 2006/087543 A1

（198b）cis（±）－3－クロロ－4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}ピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル

実施例（198a）で得られたcis（±）－4－アミノ－3－クロロピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル（134mg, 0．571mmol）、実施例（1d）で得られた4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸（99．7mg, 0．571mmol）、1－ヒドロキシベンゾトリアゾール 水和物（116mg, 0．856mmol）、WSC塩酸塩（164mg, 0．856mmol）およびトリエチルアミン（119μL, 0．856mmol）を用いて実施例（196b）と同様の操作を行い、表記化合物164mg（73%）を無色固体として得た。

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm：1.14 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.40 (9H, s), 1.52-1.60 (1H, m), 1.83-1.95 (1H, m), 2.56 (2H, q, J = 7.6 Hz), 2.77-3.46 (2H, m), 3.89-4.30 (3H, m), 4.54-4.62 (1H, m), 7.98 (1H, d, J = 7.3 Hz), 13.35 (1H, s).

マススペクトル（ESI）：m/z 335, 337 $(M-55(tBu))^+$.

（198c）cis（±）－2－（3―クロロ―4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}ピペリジン－1－イル）－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

実施例（198b）で得られたcis（±）－3－クロロ－4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}ピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル（101mg, 0．258mmol）、4規定塩酸／1，4－ジオキサン（2mL）、2－ブロモ－4－メチル－1，3－チアゾール5－カルボン酸 エチル（71．0mg, 0．284mmol）および炭酸ナトリウム（547mg, 5．16mmol）を用いて実施例（196c）と同様の操作を行い、表記化合物48mg（40%）を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.27 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.33 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.81-1.88 (1H, m), 2.16-2.26 (1H, m), 2.55 (3H, s), 2.70 (2H, q, J = 7.6 Hz), 3.16-3.23 (1H, m), 3.56 (1H, dd, J = 14.4, 2.0 Hz), 4.18-4.30 (3H, m), 4.36-4.51 (3H, m), 7.47 (1H, d, J = 8.3 Hz), 11.90 (1H, s).

(198d)cis(±)－2－(3―クロロ―4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン－1－イル)－4－メチル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸

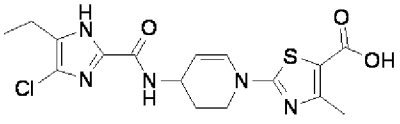
実施例(198c)で得られたcis(±)－2－(3―クロロ―4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン－1－イル)－4－メチル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(78mg, 0.169mmol)および2規定水酸化リチウム水溶液(848μL)を用いて実施例(2652d)と同様の操作を行い、得られた淡黄色固体を薄層シリカゲルクロマトグラフィーで精製し(溶離液;クロロホルム:テトラヒドロフラン＝3:2 v／v)、高極性溶出画分から表記化合物25mg(34%)を無色固体として得た。

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm:1.15 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.66-1.75 (1H, m), 2.02-2.14 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.56 (2H, q, J = 7.6 Hz), 3.22-3.36 (1H, m), 3.71-3.80 (1H, m), 3.96-4.07 (1H, m), 4.17-4.26 (1H, m), 4.33-4.45 (1H, m), 4.69-4.75 (1H, m), 8.17 (1H, d, J = 7.3 Hz), 13.37 (1H, brs).

マススペクトル(ESI): m/z 432, 434 $(M+H)^+$.

(実施例199)(±)－2－[4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3,4－ジヒドロピリジン－1(2H)－イル]－4－メチル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸

(例示化合物番号199)



[0448] (199a)(±)－2－[4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3,4－ジヒドロピリジン－1(2H)－イル]－4－メチル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸

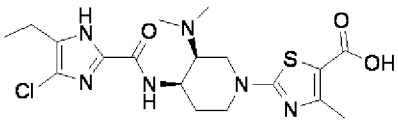
実施例(198d)における低極性溶出画分から表記化合物17mg(25%)を無色固体として得た。

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm:1.13 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.92-2.09 (2H, m), 2.45 (3H, s), 2.48-2.58 (2H, m), 3.60-3.84 (2H, m), 4.56-4.65 (1H, m), 4.93-5.02 (1H, m), 6.94 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.45 (1H, d, J = 7.6 Hz), 13.26 (1H, br s).

マススペクトル(ESI): m/z 396, 398 $(M+H)^+$.

(実施例200)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(ジメチルアミノ)ピペリジン－1－イル)－4－メチル－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸

(例示化合物番号200)



[0449] (200a)cis(±)－3－アミノ－4－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}ピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル

以下の文献記載の方法に従い合成した。

Bioorg. Med. Chem. Lett., 18(18), 2008, 5063-5065

(200b)cis(±)－4－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－(ジメチルアミノ)ピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル

実施例(200a)で得られたcis(±)－3－アミノ－4－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}ピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(149mg, 0.43mmol)のテトラヒドロフラン(2mL)およびメタノール(2mL)の混合溶液に、氷冷下、37%ホルムアルデヒド水溶液(346μL, 4.26mmol)、酢酸(110μL, 1.92mmol)およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム(67mg, 1.07mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち、不溶物を濾別し、減圧濃縮して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し(溶離液;クロロホルム:メタノール＝10:1 v／v)、表記化合物152mg(94%)を無色油状物質

として得た。

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.46 (9H, s), 1.49-1.60 (1H, m), 2.08-2.16 (1H, m), 2.18-2.33 (1H, m), 2.25 (6H, s), 2.55-2.87 (1H, m), 2.92-3.01 (1H, m), 3.66-3.80 (1H, m), 3.89-3.96 (1H, m), 3.99-4.27 (1H, m), 5.10 (2H, s), 5.47 (1H, s), 7.28-7.70 (5H, m).

マススペクトル(ESI): m/z 378 $(M+H)^+$.

(200c)cis(±)－4－アミノ－3－(ジメチルアミノ)ピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル

実施例(200b)で得られたcis(±)－4－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－(ジメチルアミノ)ピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(144mg, 0.381mmol)のメタノール(4mL)溶液に、室温で20%水酸化パラジウム(15mg)を加え、水素雰囲気下、50℃で6時間攪拌した。不溶物を濾別し、減圧濃縮して、表記化合物93mg(100%)を無色油状物質として得た。

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.46 (9H, s), 1.60-1.66 (2H, m), 1.87-1.98 (1H, m), 2.28 (6H, s), 2.71-2.98 (1H, m), 2.99-3.14 (1H, m), 3.43 (1H, q, J = 3.4 Hz), 3.67-3.92 (1H, m), 3.94-4.27 (1H, m).

マススペクトル(ESI): m/z 244 $(M+H)^+$.

(200d)cis(±)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(ジメチルアミノ)－ピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル

実施例(200c)で得られたcis(±)－4－アミノ－3－(ジメチルアミノ)ピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(93mg, 0.382mmol)、実施例(1d)で得られた4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸(80.1mg, 0.459mmol)、1－ヒドロキシベンゾトリアゾール 水和物(77.5mg, 0.573mmol)、WSC塩酸塩(110mg, 0.573mmol)およびトリエチルアミン(79.9μL, 0.573mmol)を用いて実施例(196b)と同様の操作を行い、表記化合物106mg(69%)を無色固体として得た。

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.25 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.47 (9H, s),

1.56-1.69 (1H, m), 2.17-2.32 (8H, m), 2.68 (2H, q, J = 7.6 Hz), 2.80-3.01 (3H, m), 3.71-3.81 (1H, m), 4.25-4.31 (1H, m), 7.51-7.54 (1H, m), 10.57 (1H, br s).

マススペクトル(ESI): m/z 400, 402 $(M+H)^+$.

(200e)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(ジメチルアミノ)ピペリジン－1－イル)－4－メチル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

実施例(200d)で得られたcis(±)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(ジメチルアミノ)－ピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(104mg, 0.260mmol)、4規定塩酸／1,4－ジオキサン(2mL)、2－ブロモ－4－メチル－1,3－チアゾール5－カルボン酸 エチル(71.6mg, 0.286mmol)および炭酸ナトリウム(551mg, 5.20mmol)を用いて実施例(196c)と同様の操作を行い、表記化合物110mg(90%)を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.26 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.33 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.75-1.85 (1H, m), 2.32 (6H, s), 2.36-2.48 (2H, m), 2.55 (3H, s), 2.69 (2H, q, J = 7.6 Hz), 3.22-3.33 (2H, m), 3.69-3.77 (1H, m), 4.14-4.20 (1H, m), 4.26 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.31-4.35 (1H, m), 7.58 (1H, d, J = 4.6 Hz), 10.71 (1H, s).

マススペクトル(ESI): m/z 469, 471 $(M+H)^+$.

(200f)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(ジメチルアミノ)ピペリジン－1－イル)－4－メチル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸

実施例(200e)で得られたcis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(ジメチルアミノ)ピペリジン－1－イル)－4－メチル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(109mg, 0.232mmol)および2規定水酸化リチウム水溶液(1.24mL, 2.47mmol)を用いて実施例(196d)と同様の操作を行い、表記化合物60mg(59%)を無色固体として得た。

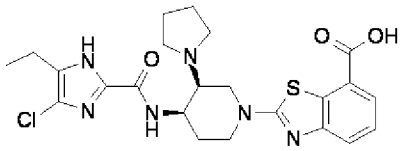
^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.27 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.77-1.88 (1H, m), 2.34 (6H, s), 2.37-2.46 (2H, m), 2.56 (3H, s), 2.69 (2H, q, J = 7.6 Hz), 3.26-3.36 (2H, m), 3.70-3.79 (1H, m), 4.21 (1H, d, J = 9.5 Hz), 4.39-4.45 (1H, m), 7.7

3 (1H, d, J = 5.6 Hz).

マススペクトル(ESI) : m/z 441, 443 $(M+H)^+$.

(実施例201)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－ピロリジン－1－イルピペリジン－1－イル)－1, 3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸

(例示化合物番号201)



[0450] (201a)trans(±)－4－アミノ－3－ヒドロキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル

以下の文献記載の方法に従い合成した。

J. Med. Chem., 41(19), 1998, 3563-3567

(201b)trans(±)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－ヒドロキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル

実施例(201a)で合成したtrans(±)－4－アミノ－3－ヒドロキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(600mg, 2. 77mmol)実施例(2405d)で得られた4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸(484mg, 2. 77mmol)、1－ヒドロキシベンゾトリアゾール 水和物 (562mg, 4. 16mmol)、WSC塩酸塩(798mg, 4. 16mmol)およびトリエチルアミン(580μL, 4. 16mmol)を用いて実施例(196b)と同様の操作を行い、表記化合物950mg(92%)を無色固体として得た。

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm:1.14 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.35-1.53 (10H, m), 1.68-1.74 (1H, m), 2.44-3.49 (5H, m), 3.67-4.04 (3H, m), 5.02 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.21 (1H, d, J = 8.8 Hz), 13.20 (1H, s).

マススペクトル(ESI) : m/z 317, 319 $(M-55(-tBu))^+$.

(201c)4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－オキソピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル

実施例(201b)で合成したtrans(±)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダ

ゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－ヒドロキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル（100mg0．268mmol）のジメチルスルホキシド（1mL）およびジクロロメタン（1mL）の混合溶液に、室温でトリエチルアミン（374μL，2．68mmol）およびサルファートリオキシド・ピリジンコンプレックス（256mg，1．61mmol）を加え、室温で15時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶物を濾別し、減圧濃縮して表記化合物120mgを橙色泡状物質として得、精製せずに次の反応に付した

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.24-1.28 (3H, m), 1.48 (9H, s), 1.75-1.85 (1H, m), 2.58-2.71 (3H, m), 3.43-3.60 (1H, m), 3.91-4.10 (2H, m), 4.34 (1H, d, J = 17.4 Hz), 4.68-4.74 (1H, m), 7.62-7.67 (1H, m), 10.77 (1H, s).

マススペクトル（ESI）：m/z 315, 317 $(M-55(-tBu))^+$.

（201d）cis（±）－4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－ピロリジン－1－イルピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル

trans（±）－4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－ピロリジン－1－イルピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル

実施例（201c）で得られた4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－オキソピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル（100mg，0．270mmol）のテトラヒドロフラン（3mL） 溶液に、ピロリジン（45μL，0．539mmol）および3オングストロームモレキュラーシーブス（100mg）を加え、50℃で4時間加熱した。反応液にメタノール（3mL）、ピロリジン（45．0μL，0．539mmol）、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（51mg，0．809mmol）および酢酸（154μL，2．70mmol）を加え、室温で15時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち、不溶物を濾別し、減圧濃縮して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーおよびプレパラティブTLC（溶離液；クロロホルム：メタノール＝10：1 v／v）で生成し、表記化合物の2種類の異性体として、cis体21mg（18％）およびtrans体9mg（8％）を淡黄色油状物質として得た。

cis体

マススペクトル(ESI): m/z 426, 428 $(M+H)^+$.

trans体

マススペクトル(ESI): m/z 426, 428 $(M+H)^+$.

(201e)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－ピロリジン－1－イルピペリジン－1－イル)－1, 3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸 エチル

実施例(201d)で得られたcis(±)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－ピロリジン－1－イルピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(21. 0mg, 0. 049mmol)、4規定塩酸／1, 4－ジオキサン(2mL)、実施例(1f)で得られた2－ブロモ－1, 3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸 エチル(16mg, 0. 054mmol)および炭酸ナトリウム(52mg, 0. 493mmol)を用いて実施例(196c)と同様の操作を行い、表記化合物14mg(54%)を淡黄色油状物質として得た。

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: δ : 1.27 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.43 (3H, q, J = 7.0 Hz), 1.62-1.93 (6H, m), 2.47-2.74 (7H, m), 3.32-3.43 (2H, m), 3.98-4.05 (1H, m), 4.28-4.39 (2H, m), 4.45 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.37 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.71 (1H, dd, J = 8.0, 1.2 Hz), 7.73 (1H, br s), 7.79 (1H, dd, J = 7.8, 1.2 Hz).

マススペクトル(ESI): m/z 531, 533 $(M+H)^+$.

(201f)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－ピロリジン－1－イルピペリジン－1－イル)－1, 3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸

実施例(201e)で得られたcis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－ピロリジン－1－イルピペリジン－1－イル)－1, 3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸 エチル(14. 0mg, 0. 026mmol)および2規定水酸化リチウム水溶液(132μL)を用いて実施例(2652d)と同様の操作を行い、表記化合物6mg(45%)を淡黄色固体として得た。

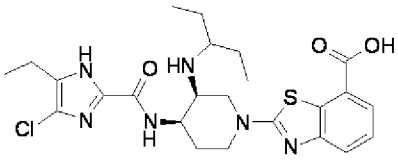
^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $DMSO\text{-}d_6$) δ ppm: δ : 1.10-1.16 (3H, m), 1.65-1.85 (

5H, m), 2.17 (1H, d, J = 13.9 Hz), 2.45-2.66 (7H, m), 3.36-3.57 (2H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 4.12-4.33 (2H, m), 7.38 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.64-7.67 (2H, m), 7.84 (1H, d, J = 5.9 Hz), 13.33 (1H, br s).

マススペクトル(ESI): m/z 503, 505 $(M+H)^+$.

(実施例202)2－{(3S, 4R)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－[(1－エチルプロピル)アミノ]ピペリジン－1－イル}－1, 3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸

(例示化合物番号202)



[0451] (202a)ベンジル tert－ブチル (3S, 4R)－ピペリジン－3, 4－ジイルビスカルバメート

以下の文献記載の方法に従い合成した。

Heterocycles, 75 (7), 2008, 1659-1671

(202b)ベンジル tert－ブチル [(3S, 4R)－1－(トリフルオロアセチル)ピペリジン－3, 4－ジイル]ビスカルバメート

実施例(202a)で得られたベンジル tert－ブチル (3S, 4R)－ピペリジン－3, 4－ジイルビスカルバメート(205mg, 0.587mmol)のジクロロメタン(5mL)溶液に、氷冷下、無水トリフルオロ酢酸(124μL, 0.88mmol)およびトリエチルアミン(164μL, 1.17mmol)を加え、室温で18時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水および飽和食塩水で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、不溶物を濾別し、ろ液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し(溶離液;ヘキサン:酢酸エチル＝1:1 v／v)、表記化合物220mg(84%)を無色油状物質として得た。

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.43-1.55 (9H, m), 2.01-2.14 (1H, m), 2.29-2.99 (1H, m), 3.14-3.63 (2H, m), 3.86-4.16 (2H, m), 4.28-4.65 (2H, m), 5.07-5.27 (2H, m), 7.32-7.38 (5H, m).

(202c)tert－ブチル ［(3S, 4R)－4－{［(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－1－(トリフルオロアセチル)ピペリジン－3－イル]カルバメート

実施例(202b)で得られたベンジル tert－ブチル ［(3S, 4R)－1－(トリフルオロアセチル)ピペリジン－3, 4－ジイル]ビスカルバメート(220mg, 0. 494mmol)のエタノール(5mL)溶液に、10%パラジウム炭素触媒(20mg)を加え、水素雰囲気下、室温にて2時間攪拌した。不溶物を濾別し、ろ液を濃縮して得られた残留物にDMA(3mL)を加えた後、実施例(1d)で得られた4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸(103mg, 0. 593mmol)、1－ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(100mg, 0. 741mmol)、WSC塩酸塩(142mg, 0. 741mmol)を加え、70℃で3時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち、不溶物を濾別し、減圧濃縮して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:ヘキサン:酢酸エチル＝1:2 v／v)、表記化合物123mg(53%)を無色固体として得た。

マススペクトル(ESI): m/z 468, 470 $(M+H)^+$.

(202d)2－［(3S, 4R)－3－［(tert－ブトキシカルボニル)アミノ]－4－{［(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン－1－イル]－1, 3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸 エチル

実施例(202c)で得られたtert－ブチル ［(3S, 4R)－4－{［(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－1－(トリフルオロアセチル)ピペリジン－3－イル]カルバメート(123mg, 0. 263mmol)のメタノール(5mL)溶液に、室温で炭酸カリウム(40mg, 0. 289mmol)を加え、3時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮した後、ジメチルホルムアミド(2mL)に溶解し、室温でトリエチルアミン(145μL, 1. 04mmol)および実施例(1f)で得られた2－ブロモ－1, 3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸 エチル(82. 1mg, 0. 287mmol)を加え、70℃で3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残留物を酢酸エチルで懸濁し、水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ液を濃縮し、

得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し(溶出液;ヘキサン:酢酸エチル＝1:3)、表記化合物121mg(80%)を無色固体として得た。

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.26 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.42 (9H, s), 1.44 (3H, t, J = 0.0 Hz), 1.78-1.91 (1H, m), 2.00-2.11 (1H, m), 2.68 (2H, q, J = 7.6 Hz), 3.24-3.36 (1H, m), 3.43-3.52 (1H, m), 4.20-4.35 (4H, m), 4.45 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.99-5.09 (1H, m), 7.35-7.42 (2H, m), 7.73 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.84 (1H, d, J = 7.8 Hz), 10.60 (1H, br s).

マススペクトル(ESI): m/z 577, 579 $(M+H)^+$.

(202e)2－[(3S, 4R)－3－アミノ－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン－1－イル]－1, 3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸 エチル

実施例(202d)で得られた2－[(3S, 4R)－3－[(tert－ブトキシカルボニル)アミノ]－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン－1－イル]－1, 3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸 エチル(121mg, 0.210mmol)に4規定塩酸／1, 4－ジオキサン溶液(3mL)を加え室温にて1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し(溶出液;クロロホルム:メタノール＝10:1 v／v)、表記化合物100mg(100%)を無色固体として得た。

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.27 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.44 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.82-2.01 (2H, m), 2.69 (2H, q, J = 7.6 Hz), 3.23-3.31 (2H, m), 3.48 (1H, dd, J = 13.4, 2.2 Hz), 4.15-4.30 (3H, m), 4.45 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.38 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.68-7.74 (2H, m), 7.81 (1H, dd, J = 7.7, 1.1 Hz), 10.69 (1H, brs).

マススペクトル(ESI): m/z 477, 479 $(M+H)^+$.

(202f)2－{(3S, 4R)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－[(1－エチルプロピル)アミノ]ピペリジン－1－イル}－1, 3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸 エチル

実施例(202e)で得られた2－[(3S, 4R)－3－アミノ－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン－1－イル]－1, 3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸 エチル(62. 0mg, 0. 13mmol)のメタノール(1mL)およびテトラヒドロフラン(1mL)の混合溶液に、氷冷下3－ペンタノン(68. 9μL, 0. 65mmol)およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(165mg, 0. 78mmol)を2時間ごとに計4回加え、室温で15時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶物を濾別し、減圧濃縮して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し(溶離液;ヘキサン:酢酸エチル＝1:1 v／v)、表記化合物48mg(68%)を無色固体として得た。

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:0.83 (3H, t, J = 7.4 Hz), 0.92 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.25-1.52 (10H, m), 1.81-2.01 (2H, m), 2.50-2.57 (1H, m), 2.71 (2H, q, J = 7.6 Hz), 2.96-3.01 (1H, m), 3.20-3.34 (2H, m), 4.15-4.31 (3H, m), 4.46 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.38 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.72 (1H, dd, J = 8.1, 1.0 Hz), 7.82 (1H, dd, J = 7.7, 1.1 Hz), 7.99 (1H, d, J = 8.3 Hz), 12.36 (1H, s).

マススペクトル(ESI) : m/z 547, 549 $(M+H)^+$.

(202g)2－{(3S, 4R)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－[(1－エチルプロピル)アミノ]ピペリジン－1－イル}－1, 3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸

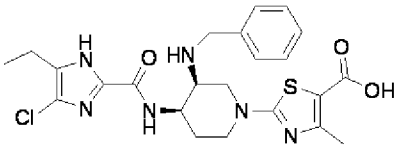
実施例(202f)で得られた2－{(3S, 4R)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－[(1－エチルプロピル)アミノ]ピペリジン－1－イル}－1, 3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸 エチル(48. 0mg, 0. 088mmol)のメタノール(0. 3mL)およびテトラヒドロフラン(0. 3mL)の混合溶液に、室温で2規定水酸化リチウム水溶液(439μL, 0. 877mmol)を加え、70℃で2時間撹拌した。反応液を減圧濃縮して水を加え、水層をジエチルエーテルで洗浄した。水層に1規定塩酸水溶液(877μL, 0. 877mmol)を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち、不溶物を濾別し、減圧濃縮して表記化合物42mg(92%)を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, CD_3OD) δ ppm:0.85-0.98 (6H, m), 1.21 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.50-1.67 (4H, m), 1.84-2.22 (2H, m), 2.65 (2H, q, J = 7.3 Hz), 2.92-3.02 (1H, m), 3.44-3.51 (1H, m), 3.58-3.75 (1H, m), 3.83 (1H, d, J = 12.4 Hz), 3.88-3.99 (1H, m), 4.01-4.10 (1H, m), 4.40-4.50 (1H, m), 7.33-7.41 (1H, m), 7.61 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.78 (1H, d, J = 7.3 Hz).

マススペクトル(ESI): m/z 519, 521 $(M+H)^+$.

(実施例203)cis(±)－2－[3－(ベンジルアミノ)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン－1－イル]－4－メチル－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸

(例示化合物番号203)



[0452] (203a)cis(±)3－(ベンジルアミノ)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル
trans(±)3－(ベンジルアミノ)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル
実施例(201c)で得られた4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－オキソピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(99mg, 0.267mmol)のテトラヒドロフラン(3mL)およびメタノール(3mL)の混合溶液に、氷冷下、ベンジルアミン(70μL, 0.64mmol)、酢酸(68.7μL, 1.20mmol)およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム(42mg, 0.667mmol)を加え、室温で15時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち、不溶物を濾別し、減圧濃縮して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し(溶離液;クロロホルム:メタノール＝10:1 v／v)、表記化合物のcis体26mg(21%)およびtrans体50mg(41%)をそれぞれ無色固体として得た。

cis体

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.25 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.48 (9H, s), 1.77-1.83 (1H, m), 2.65-2.88 (6H, m), 3.71 (1H, d, J = 12.7 Hz), 3.94-4.13 (3H, m), 4.26-4.43 (1H, m), 7.19-7.32 (3H, m), 7.44 (2H, d, J = 7.3 Hz), 7.90 (1H, d, J = 8.0 Hz), 10.86 (1H, s).

マススペクトル(ESI): m/z 462, 464 $(M+H)^+$.

trans体

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.23-1.29 (3H, m), 1.44-1.50 (9H, m), 1.94-2.06 (1H, m), 2.46-3.05 (6H, m), 3.42-4.43 (5H, m), 6.93-7.44 (5H, m).

マススペクトル(ESI): m/z 462, 464 $(M+H)^+$.

(203b)cis(±)－2－[3－(ベンジルアミノ)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン－1－イル]－4－メチル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

実施例(203a)で得られたcis(±)3－(ベンジルアミノ)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(26.0mg, 0.056mmol)、4規定塩酸／1,4－ジオキサン(1mL)、2－ブロモ－4－メチル－1,3－チアゾール5－カルボン酸 エチル(17mg, 0.068mmol)および炭酸ナトリウム(60mg, 0.563mmol)を用いて実施例(196c)と同様の操作を行い、表記化合物17mg(57%)を無色固体として得た。

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.26 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.34 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.69-1.81 (1H, m), 1.90-1.98 (1H, m), 2.55 (3H, s), 2.69 (2H, q, J = 7.6 Hz), 2.88-2.92 (1H, m), 3.13-3.22 (2H, m), 3.76 (1H, d, J = 13.2 Hz), 3.96-4.04 (2H, m), 4.07-4.16 (1H, m), 4.23-4.31 (3H, m), 7.19-7.24 (1H, m), 7.25-7.31 (2H, m), 7.42 (2H, d, J = 7.1 Hz), 7.85 (1H, d, J = 8.5 Hz), 10.39 (1H, s).

マススペクトル(ESI): m/z 531, 533 $(M+H)^+$.

(203c)cis(±)－2－[3－(ベンジルアミノ)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン－1－イル]－4－メチル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸

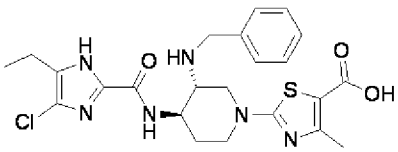
実施例(203b)で得られたcis(±)－2－[3－(ベンジルアミノ)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン－1－イル]－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル(17mg，0．032mmol)および2規定水酸化リチウム水溶液(160μL，0．320mmol)を用いて実施例(196d)と同様の操作を行い、表記化合物16mg(99%)を無色固体として得た。

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, CD_3OD) δ ppm：1.23 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.85-1.97 (2H, m), 2.49 (3H, s), 2.66 (2H, q, J = 7.6 Hz), 3.00-3.06 (1H, m), 3.31-3.43 (1H, m), 3.47 (1H, dd, J = 13.5, 2.8 Hz), 3.82-3.90 (2H, m), 3.98-4.09 (2H, m), 4.22-4.29 (1H, m), 7.16-7.41 (5H, m).

マススペクトル(ESI)：m/z　503, 505 $(M+H)^+$.

(実施例204)trans(±)－2－[3－(ベンジルアミノ)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン－1－イル]－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

(例示化合物番号204)



[0453] (204a)trans(±)－2－[3－(ベンジルアミノ)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン－1－イル]－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル

実施例(203a)で得られたtrans(±)3－(ベンジルアミノ)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン－1－カルボン酸　tert－ブチル(50．0mg，0．108mmol)、4規定塩酸／1，4－ジオキサン(1mL)、2－ブロモ－4－メチル－1，3－チアゾール5－カルボン酸　エチル(32mg，0．130　mmol)および炭酸ナトリウム(115mg，1．08mmol)を用いて実施例(196c)と同様の操作を行い、表記化合物12mg(21%)を無色固体として得た。

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm：1.27 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.34 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.56-1.69 (1H, m), 2.13-2.19 (1H, m), 2.55 (3H, s), 2.65-2.72 (3H, m),

2.92 (1H, dd, J = 13.2, 10.0 Hz), 3.12-3.19 (1H, m), 3.80 (1H, d, J = 13.4 Hz), 3.92-4.10 (3H, m), 4.22-4.30 (3H, m), 7.01 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.21-7.31 (5H, m), 10.49 (1H, s).

マススペクトル(ESI): m/z 531, 533 $(M+H)^+$.

(204b)trans(±)－2－[3－(ベンジルアミノ)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン－1－イル]－4－メチル－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸

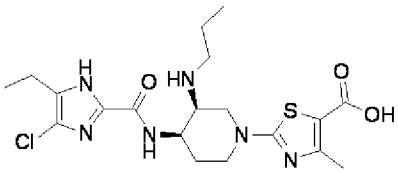
実施例(204a)で得られたtrans(±)－2－[3－(ベンジルアミノ)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン－1－イル]－4－メチル－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(12mg, 0.023mmol)および2規定水酸化リチウム水溶液(113μL, 0.226mmol)を用いて実施例(2652d)と同様の操作を行い、表記化合物11mg(97%)を無色固体として得た。

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, CD_3OD) δ ppm: 1.22 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.73-1.86 (1H, m), 2.03-2.12 (1H, m), 2.50 (3H, s), 2.66 (2H, q, J = 7.6 Hz), 2.92-3.01 (1H, m), 3.08-3.18 (1H, m), 3.21-3.33 (1H, m), 3.90-4.18 (4H, m), 4.33-4.41 (1H, m), 7.24-7.41 (5H, m).

マススペクトル(ESI): m/z 503, 505 $(M+H)^+$.

(実施例205)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(プロピルアミノ)ピペリジン－1－イル)－4－メチル－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸

(例示化合物番号205)



[0454] (205a)cis(±)－4－クロロ－5－エチル－N－[3－(プロピルアミノ)ピペリジン－4－イル]－1H－イミダゾール－2－カルボキサミド

trans(±)－4－クロロ－5－エチル－N－[3－(プロピルアミノ)ピペリジン－4－イル]－1H－イミダゾール－2－カルボキサミド

実施例(201c)で得られた4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－オキソピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(102mg, 0. 275mmol)のテトラヒドロフラン(5mL)およびメタノール(5mL)の混合溶液に、氷冷下、プロピルアミン(226μL, 2. 75mmol)を加え、70℃で3時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮後、テトラヒドロフラン(5mL)およびメタノール(5mL)に溶解し、酢酸(315μL, 5. 50mmol)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(69mg, 1. 10mmol)を加え、室温で12時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、1規定塩酸水溶液を加えて、水層をジエチルエーテルで洗浄した。水層を加熱下、減圧濃縮したのち、残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち、不溶物を濾別し、減圧濃縮して得られた残留物をNH－シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し(溶離液;クロロホルム:メタノール＝10:1 v／v)、表記化合物のcis体17g(20%)およびtrans体10. 0mg(12%)を無色油状物質として得た。

cis体

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:0.95 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.25 (3H, t, J = 8.0 Hz), 1.45-1.82 (4H, m), 2.41-2.46 (1H, m), 2.54-2.75 (6H, m), 2.95-2.99 (1H, m), 3.11-3.15 (1H, m), 3.97-4.04 (1H, m), 7.83-7.88 (1H, m).

マススペクトル(ESI) : m/z 314, 316 $(M+H)^+$.

trans体

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:0.86 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.26 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.39-1.66 (3H, m), 2.01-2.06 (1H, m), 2.39-2.43 (1H, m), 2.47-2.52 (2H, m), 2.62-2.71 (4H, m), 3.04-3.08 (1H, m), 3.37 (1H, dd, J = 12.0, 3.4 Hz), 3.80-3.87 (1H, m), 7.01 (1H, d, J = 8.6 Hz).

マススペクトル(ESI) : m/z 314, 316 $(M+H)^+$.

(205b)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(プロピルアミノ)ピペリジン－1－イル)－4－メチル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

実施例(205a)で得られたcis(±)－4－クロロ－5－エチル－N－[3－(プロピルア

ミノ)ピペリジン－4－イル]－1H－イミダゾール－2－カルボキサミド(17．0mg，0．054mmol)、2－ブロモ－4－メチル－1，3－チアゾール5－カルボン酸　エチル(15mg，0．060mmol)および炭酸ナトリウム(17mg，0．163mmol)を用いて実施例(196c)と同様の操作を行い、表記化合物17mg(65％)を無色固体として得た。

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:0.93 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.26 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.33 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.40-1.61 (2H, m), 1.70-1.80 (1H, m), 1.89-1.95 (1H, m), 2.47-2.55 (1H, m), 2.54 (3H, s), 2.68 (2H, q, J = 7.6 Hz), 2.75-2.82 (1H, m), 2.85-2.88 (1H, m), 3.14-3.24 (2H, m), 3.98-4.04 (1H, m), 4.10-4.20 (2H, m), 4.27 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.81 (1H, d, J = 7.8 Hz), 10.64 (1H, br s).

マススペクトル(ESI)：m/z　483, 485 $(M+H)^+$.

(205c)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(プロピルアミノ)ピペリジン－1－イル)－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

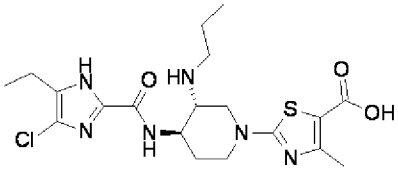
実施例(205b)で得られたcis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(プロピルアミノ)ピペリジン－1－イル)－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル(16．0mg，0．033mmol)および2規定水酸化リチウム水溶液(165μL)を用いて実施例(196d)と同様の操作を行い、表記化合物11mg(73％)を無色固体として得た。

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, CD_3OD) δ ppm:0.79-1.03 (6H, m), 1.10-1.51 (3H, m), 1.52-1.71 (1H, m), 1.95-2.06 (1H, m), 2.14-2.29 (4H, m), 2.46-2.53 (2H, m), 2.60-2.71 (2H, m), 2.95-4.98 (5H, m).

マススペクトル(ESI)：m/z　455, 457 $(M+H)^+$.

(実施例206)trans(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(プロピルアミノ)ピペリジン－1－イル)－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

(例示化合物番号206)



[0455] (206a)trans(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(プロピルアミノ)ピペリジン－1－イル)－4－メチル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

実施例(205a)で得られたtrans(±)－4－クロロ－5－エチル－N－[3－(プロピルアミノ)ピペリジン－4－イル]－1H－イミダゾール－2－カルボキサミド(10.0mg, 0.032mmol)、2－ブロモ－4－メチル－1,3－チアゾール5－カルボン酸 エチル(9mg, 0.035mmol)および炭酸ナトリウム(10mg, 0.096mmol)を用いて実施例(196c)と同様の操作を行い、表記化合物13mg(85%)を無色固体として得た。

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:0.89 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.26 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.33 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.41-1.72 (3H, m), 2.12-2.20 (1H, m), 2.52-2.59 (4H, m), 2.63-2.75 (4H, m), 2.83-2.93 (1H, m), 3.09-3.20 (1H, m), 3.88-4.00 (1H, m), 4.04-4.13 (1H, m), 4.20-4.31 (3H, m), 7.07 (1H, d, J = 8.5 Hz).

マススペクトル(ESI): m/z 483, 485 $(M+H)^+$.

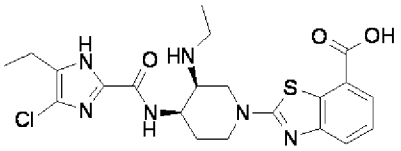
(206b)trans(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(プロピルアミノ)ピペリジン－1－イル)－4－メチル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸

実施例(206a)で得られたtrans(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(プロピルアミノ)ピペリジン－1－イル)－4－メチル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(13.0mg, 0.027mmol)および2規定水酸化リチウム水溶液(135μL)を用いて実施例(196d)と同様の操作を行い、表記化合物12mg(98%)を無色固体として得た。

マススペクトル(ESI): m/z 455, 457 $(M+H)^+$.

(実施例207)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(エチルアミノ)ピペリジン－1－イル)－1,3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸

(例示化合物番号207)



[0456] (207a)cis(±)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(エチルアミノ)ピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル
trans(±)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(エチルアミノ)ピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル
実施例(201c)で得られた4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－オキソピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(102mg, 0. 275mmol)に2規定エチルアミン／テトラヒドロフラン溶液(5mL)を加え、70℃で4時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮した後、テトラヒドロフラン(2mL)およびメタノール(2mL)を加え、2規定エチルアミン・テトラヒドロフラン溶液(138μL)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(86. 4mg, 1. 38mmol)および酢酸(110μL, 1. 93mmol)を加え、室温で15時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち、不溶物を濾別し、減圧濃縮して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し(溶離液;クロロホルム:メタノール＝10:1 v／v)表記化合物のcis体46mg(42%)およびtrans体51mg(46%)を淡黄色油状物質として得た。
cis体
マススペクトル(ESI): m/z 400, 402 $(M+H)^+$.
trans体
マススペクトル(ESI): m/z 400, 402 $(M+H)^+$.
(207b)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(エチルアミノ)ピペリジン－1－イル)－1, 3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸 エチル
実施例(207a)で得られたcis(±)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(エチルアミノ)ピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(23. 0mg, 0. 058 mmol)、4規定塩酸／1, 4－ジオキサン(1mL)、実施例(1f)で得られた2－ブロモ－1, 3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸エチル(20mg, 0. 069mmol)および炭酸ナトリウム(61mg, 0. 575mmol)を用い

て実施例(196c)と同様の操作を行い、表記化合物13mg(45%)を無色固体として得た。

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.11 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.27 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.44 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.72-1.89 (1H, m), 1.94-2.01 (1H, m), 2.59-2.74 (3H, m), 2.87-2.98 (2H, m), 3.23-3.39 (2H, m), 4.18-4.31 (3H, m), 4.43-4.48 (2H, m), 7.38 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.69-7.73 (1H, m), 7.79-7.83 (1H, m), 7.91 (1H, d, J = 6.3 Hz), 11.71 (1H, br s).

マススペクトル(ESI): m/z 505, 507 $(M+H)^+$.

(207c)cis(±)-2-(4-{[(4-クロロ-5-エチル-1H-イミダゾール-2-イル)カルボニル]アミノ}-3-(エチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-1,3-ベンゾチアゾール-7-カルボン酸

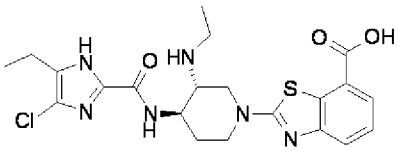
実施例(207b)で得られたcis(±)-2-(4-{[(4-クロロ-5-エチル-1H-イミダゾール-2-イル)カルボニル]アミノ}-3-(エチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-1,3-ベンゾチアゾール-7-カルボン酸 エチル(13.0mg, 0.025mmol)および2規定水酸化リチウム水溶液(129μL)を用いて実施例(196d)と同様の操作を行い、表記化合物10mg(81%)を無色固体として得た。

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, CD_3OD) δ ppm:1.18-1.30 (6H, m), 2.02-2.08 (2H, m), 2.63-2.70 (2H, m), 3.00-3.15 (2H, m), 3.30-3.33 (1H, m), 3.42-3.46 (1H, m), 3.62-3.70 (1H, m), 3.84-3.98 (2H, m), 4.03-4.09 (1H, m), 7.35-7.39 (1H, m), 7.62 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.79 (1H, d, J = 7.6 Hz).

マススペクトル(ESI): m/z 477, 479 $(M+H)^+$.

(実施例208)trans(±)-2-(4-{[(4-クロロ-5-エチル-1H-イミダゾール-2-イル)カルボニル]アミノ}-3-(エチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-1,3-ベンゾチアゾール-7-カルボン酸

(例示化合物番号208)



[0457] (208a)trans(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(エチルアミノ)ピペリジン－1－イル)－1,3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸 エチル

実施例(207a)で得られたtrans(±)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(エチルアミノ)ピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(25.0mg, 0.063mmol)、4規定塩酸／1,4－ジオキサン(1mL)、実施例(1f)で得られた2－ブロモ－1,3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸 エチル(21mg, 0.075mmol)および炭酸ナトリウム(66mg, 0.625mmol)を用いて実施例(196c)と同様の操作を行い、表記化合物15mg(48%)を無色固体として得た。

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.11 (3H, t, J = 6.8 Hz), 1.26 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.44 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.69-1.80 (1H, m), 2.15-2.21 (1H, m), 2.63-2.73 (3H, m), 2.74-2.82 (1H, m), 2.83-2.92 (1H, m), 2.93-3.02 (1H, m), 3.20-3.28 (1H, m), 3.63-3.80 (1H, m), 3.93-4.06 (1H, m), 4.22-4.31 (1H, m), 4.41-4.51 (3H, m), 7.34-7.40 (1H, m), 7.69-7.74 (1H, m), 7.78-7.83 (1H, m).

マススペクトル(ESI): m/z 505, 507 $(M+H)^+$.

(208b)trans(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(エチルアミノ)ピペリジン－1－イル)－1,3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸

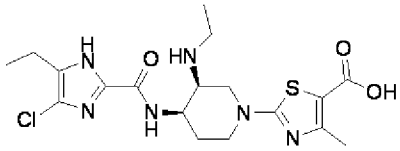
実施例(208a)で得られたtrans(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(エチルアミノ)ピペリジン－1－イル)－1,3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸 エチル(15.0mg, 0.030mmol)および2規定水酸化リチウム水溶液(149μL)を用いて実施例(196d)と同様の操作を行い、表記化合物8mg(57%)を無色固体として得た。

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, CD_3OD) δ ppm:1.19-1.41 (6H, m), 1.53-1.84 (1H, m), 1.92-2.02 (1H, m), 2.10-2.25 (1H, m), 2.61-2.69 (2H, m), 3.12-3.21 (1H, m), 3.29-3.35 (1H, m), 3.37-3.50 (2H, m), 3.62-3.79 (1H, m), 4.07-4.21 (1H, m), 4.29-4.38 (1H, m), 7.37-7.43 (1H, m), 7.63-7.67 (1H, m), 7.77-7.83 (1H, m).

マススペクトル(ESI): m/z 477, 479 $(M+H)^+$.

(実施例209)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(エチルアミノ)ピペリジン－1－イル)－4－メチル－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸

(例示化合物番号209)



[0458] (209a)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(エチルアミノ)ピペリジン－1－イル)－4－メチル－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

実施例(207a)で得られたcis(±)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(エチルアミノ)ピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(22. 0mg, 0. 055mmol)、4規定塩酸／1, 4－ジオキサン(1mL)、2－ブロモ－4－メチル－1, 3－チアゾール5－カルボン酸 エチル(17mg, 0. 066mmol)および炭酸ナトリウム(58mg, 0. 55mmol)用いて実施例(196c)と同様の操作を行い、表記化合物6mg(23%)を無色固体として得た。

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.11 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.26 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.33 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.68-1.94 (2H, m), 2.54 (3H, s), 2.57-2.72 (3H, m), 2.82-2.93 (2H, m), 3.12-3.27 (1H, m), 3.92-4.30 (6H, m), 7.85 (1H, br s).

マススペクトル(ESI): m/z 469, 471 $(M+H)^+$.

(209b)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(エチルアミノ)ピペリジン－1－イル)－4－メチル－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸

実施例(209a)で得られたcis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(エチルアミノ)ピペリジン－1－イル)－4－メチル－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(6. 00mg, 0. 013mmol)および2規定水酸化リチウム水溶液(64μL)を用いて実施例(196d)と同様の操

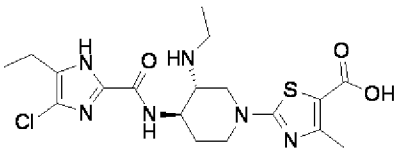
作を行い、表記化合物5mg(89%)を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, CD_3OD) δ ppm:1.18-1.25 (3H, m), 1.25-1.32 (3H, m), 1.94-2.09 (2H, m), 2.46-2.52 (4H, m), 2.61-2.70 (3H, m), 3.10-3.20 (1H, m), 3.47-3.65 (2H, m), 3.69-3.80 (1H, m), 3.87-3.92 (1H, m), 4.51-4.62 (1H, m).

マススペクトル(ESI): m/z 441, 443 $(M+H)^+$.

(実施例210)trans(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(エチルアミノ)ピペリジン－1－イル)－4－メチル－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸

(例示化合物番号210)



[0459] (210a)trans(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(エチルアミノ)ピペリジン－1－イル)－4－メチル－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

実施例(207a)で得られたtrans(±)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(エチルアミノ)ピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(25.0mg, 0.063mmol)、4規定塩酸／1, 4－ジオキサン(1mL)、2－ブロモ－4－メチル－1, 3－チアゾール5－カルボン酸 エチル(19mg, 0.075mmol)および炭酸ナトリウム(66mg, 0.625mmol)を用いて実施例(196c)と同様の操作を行い、表記化合物12mg(41%)を無色固体として得た。

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:1.09 (3H, t, J = 6.8 Hz), 1.26 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.33 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.63-1.76 (1H, m), 2.09-2.17 (1H, m), 2.55 (3H, s), 2.62-2.74 (3H, m), 2.78-2.96 (2H, m), 3.09-3.19 (1H, m), 3.61-4.33 (6H, m).

マススペクトル(ESI): m/z 469, 471 $(M+H)^+$.

(210b)trans(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(エチルアミノ)ピペリジン－1－イル)－4－メチル－1

，３－チアゾール－５－カルボン酸

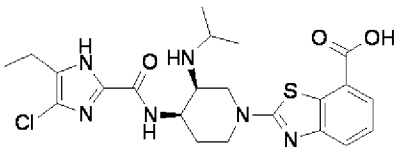
実施例(210a)で得られたtrans(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(エチルアミノ)ピペリジン－1－イル)－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(12．0mg，0．026mmol)および2規定水酸化リチウム水溶液(128μL)を用いて実施例(196d)と同様の操作を行い、表記化合物9mg(80%)を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, CD_3OD) δ ppm：1.22 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.28-1.34 (3H, m), 1.85-1.99 (1H, m), 2.05-2.18 (1H, m), 2.48-2.51 (4H, m), 2.61-2.70 (3H, m), 3.06-3.15 (1H, m), 3.60-3.73 (1H, m), 3.85-4.03 (2H, m), 4.15-4.33 (1H, m), 4.48-4.61 (1H, m).

マススペクトル(ESI)：m/z 441, 443 $(M+H)^+$.

(実施例211)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(イソプロピルアミノ)ピペリジン－1－イル)－1，3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸

(例示化合物番号211)



[0460] (211a)cis(±)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(イソプロピルアミノ)ピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル

trans(±)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(イソプロピルアミノ)ピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル

実施例(201c)で得られた4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－オキソピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(162mg，0．437mmol)のテトラヒドロフラン(4mL)溶液に、イソプロピルアミン(372μL，4．37mmol)を加え、50℃で4時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮した後、テトラヒドロフラン(3mL)およびメタノール(3mL)を加え、イソプロピルアミン(37．2μL

，0．437mmol）、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（82．4mg，1．31mmol）および酢酸（150μL，2．62mmol）を加え、室温で15時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち、不溶物を濾別し、減圧濃縮して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーおよびプレパラティブTLCで精製し（溶離液；クロロホルム：メタノール＝10：1　v／v）表記化合物のcis体24mg（15％）およびtrans体20mg（12％）を淡黄色油状物質として得た。

cis体

マススペクトル（ESI）：m/z　414，416 $(M+H)^+$．

trans体

マススペクトル（ESI）：m/z　414，416 $(M+H)^+$．

（211b）cis（±）－2－（4－{［（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル］アミノ}－3－（イソプロピルアミノ）ピペリジン－1－イル）－1，3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸　エチル

実施例（211a）で得られたcis（±）－4－{［（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル］アミノ}－3－（イソプロピルアミノ）ピペリジン－1－カルボン酸　tert－ブチル（24．0mg，0．058mmol）、4規定塩酸／1，4－ジオキサン（2mL）、実施例（1f）で得られた2－ブロモ－1，3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸　エチル（18mg，0．064mmol）および炭酸ナトリウム（61mg，0．580mmol）を用いて実施例（196c）と同様の操作を行い、表記化合物10mg（33％）を無色固体として得た。

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, CD_3OD) δ ppm：1.04-1.46 (12H, m), 1.90-1.99 (2H, m), 2.66 (2H, q, J = 7.6 Hz), 3.00-3.14 (2H, m), 3.45-3.62 (2H, m), 4.00-4.14 (2H, m), 4.22-4.31 (1H, m), 4.41-4.48 (2H, m), 7.40 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.68 (1H, dd, J = 8.1, 1.0 Hz), 7.77-7.83 (1H, m).

マススペクトル（ESI）：m/z　519，521 $(M+H)^+$．

（211c）cis（±）－2－（4－{［（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル］アミノ}－3－（イソプロピルアミノ）ピペリジン－1－イル）－1，3－ベ

ンゾチアゾール－7－カルボン酸

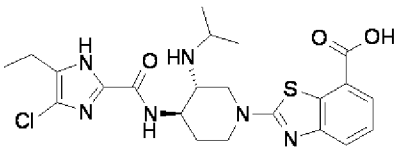
実施例(211b)で得られたcis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(イソプロピルアミノ)ピペリジン－1－イル)－1,3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸 エチル(10.0mg, 0.019mmol)および2規定水酸化リチウム水溶液(96μL)を用いて実施例(196d)と同様の操作を行い、表記化合物9mg(95%)を無色固体として得た。

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, CD_3OD) δ ppm:1.19-1.31 (9H, m), 1.97-2.13 (2H, m), 2.66 (2H, q, J = 7.6 Hz), 3.46-3.54 (1H, m), 3.59-3.65 (1H, m), 3.66-3.75 (1H, m), 3.89-4.02 (3H, m), 4.51-4.56 (1H, m), 7.37 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.78 (1H, d, J = 7.6 Hz).

マススペクトル(ESI): m/z 491, 493 $(M+H)^+$.

(実施例212)trans(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(イソプロピルアミノ)ピペリジン－1－イル)－1,3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸

(例示化合物番号212)



[0461] (212a)trans(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(イソプロピルアミノ)ピペリジン－1－イル)－1,3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸 エチル

実施例(212a)で得られたtrans(±)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(イソプロピルアミノ)ピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(20.0mg, 0.048mmol)、4規定塩酸／1,4－ジオキサン(2mL)、実施例(1f)で得られた2－ブロモ－1,3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸 エチル(15mg, 0.053mmol)および炭酸ナトリウム(51mg, 0.483mmol)を用いて実施例(196c)と同様の操作を行い、表記化合物7mg(28%)を無色固体として得た。

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, CD_3OD) δ ppm:1.09 (3H, d, J = 6.1 Hz), 1.13 (3H, d, J = 6.1 Hz), 1.21 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.43 (3H, t, J = 6.8 Hz), 1.74-1.93 (1H, m), 2.05-2.26 (1H, m), 2.65 (2H, q, J = 6.8 Hz), 2.85-2.94 (1H, m), 3.01-3.19 (1H, m), 3.27-3.41 (1H, m), 3.42-3.80 (1H, m), 3.95-4.07 (1H, m), 4.12-4.23 (1H, m), 4.29-4.47 (3H, m), 7.40 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.67 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.78 (1H, d, J = 7.8 Hz).

マススペクトル(ESI): m/z 519, 521 $(M+H)^+$.

(212b)trans(±)−2−(4−{[(4−クロロ−5−エチル−1H−イミダゾール−2−イル)カルボニル]アミノ}−3−(イソプロピルアミノ)ピペリジン−1−イル)−1,3−ベンゾチアゾール−7−カルボン酸

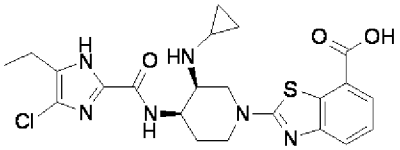
実施例(212a)で得られたtrans(±)−2−(4−{[(4−クロロ−5−エチル−1H−イミダゾール−2−イル)カルボニル]アミノ}−3−(イソプロピルアミノ)ピペリジン−1−イル)−1,3−ベンゾチアゾール−7−カルボン酸 エチル(7.0mg, 0.013mmol)および2規定水酸化リチウム水溶液(67μL)を用いて実施例(196d)と同様の操作を行い、表記化合物6mg(91%)を無色固体として得た。

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, CD_3OD) δ ppm:1.09-1.45 (9H, m), 1.95-2.28 (2H, m), 2.61-2.69 (2H, m), 3.27-3.75 (4H, m), 3.95-4.20 (1H, m), 4.28-4.40 (1H, m), 4.71-4.82 (1H, m), 7.33-7.47 (1H, m), 7.60-7.86 (2H, m).

マススペクトル(ESI): m/z 491, 493 $(M+H)^+$.

(実施例213)cis(±)−2−(4−{[(4−クロロ−5−エチル−1H−イミダゾール−2−イル)カルボニル]アミノ}−3−(シクロプロピルアミノ)ピペリジン−1−イル)−1,3−ベンゾチアゾール−7−カルボン酸

(例示化合物番号213)



[0462] (213a)cis(±)−4−{[(4−クロロ−5−エチル−1H−イミダゾール−2−イル)カルボニル]アミノ}−3−(シクロプロピルアミノ)ピペリジン−1−カルボン酸 tert−ブ

チル

trans(±)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(シクロプロピルアミノ)ピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル

実施例(201c)で得られた4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－オキソピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(190mg, 0. 512mmol)のテトラヒドロフラン(6mL)溶液に、シクロプロピルアミン(249μL, 3. 59mmol)を加え、50℃で4時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮した後、テトラヒドロフラン(3mL)およびメタノール(3mL)を加え、シクロプロピルアミン(71. 0μL, 0. 102mmol)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(97. 0mg, 1. 54mmol)および酢酸(293μL, 5. 12mmol)を加え、室温で15時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち、不溶物を濾別し、減圧濃縮して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーおよびプレパラティブTLC(溶離液;クロロホルム:メタノール＝10:1 v／v)で生成し、表記化合物のcis体34mg(16%)およびtrans体32mg(15%)を淡黄色油状物質として得た。

cis体

マススペクトル(ESI) : m/z 412, 414 $(M+H)^+$.

trans体

マススペクトル(ESI) : m/z 412, 414 $(M+H)^+$.

(213b)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(シクロプロピルアミノ)ピペリジン－1－イル)－1, 3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸 エチル

実施例(213a)で得られたcis(±)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(シクロプロピルアミノ)ピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(34. 0mg, 0. 083mmol)、4規定塩酸／1, 4－ジオキサン(2mL)、実施例(1f)で得られた2－ブロモ－1, 3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸 エチル(26mg, 0. 091mmol)および炭酸ナトリウム(87mg, 0. 825mmol

)を用いて実施例(196c)と同様の操作を行い、表記化合物11mg(26%)を淡黄色油状物質として得た。

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:0.28-0.87 (4H, m), 1.28 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.44 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.34-2.39 (1H, m), 2.66-2.75 (3H, m), 2.82-2.89 (1H, m), 3.07-3.12 (1H, m), 3.22-3.31 (1H, m), 3.39 (1H, dd, J = 13.4, 2.2 Hz), 4.16-4.30 (2H, m), 4.35-4.41 (1H, m), 4.46 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.39 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.72 (1H, dd, J = 8.0, 1.0 Hz), 7.82 (1H, dd, J = 7.8, 1.0 Hz).

マススペクトル(ESI): m/z 517, 519 $(M+H)^+$.

(213c)cis(±)-2-(4-{[(4-クロロ-5-エチル-1H-イミダゾール-2-イル)カルボニル]アミノ}-3-(シクロプロピルアミノ)ピペリジン-1-イル)-1,3-ベンゾチアゾール-7-カルボン酸

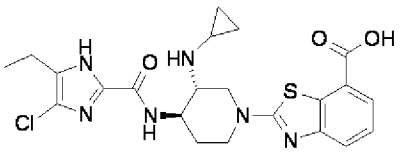
実施例(213b)で得られたcis(±)-2-(4-{[(4-クロロ-5-エチル-1H-イミダゾール-2-イル)カルボニル]アミノ}-3-(シクロプロピルアミノ)ピペリジン-1-イル)-1,3-ベンゾチアゾール-7-カルボン酸 エチル(11.0mg, 0.021mmol)および2規定水酸化リチウム水溶液(106μL)を用いて実施例(196d)と同様の操作を行い、表記化合物10mg(96%)を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, CD_3OD) δ ppm:0.59-0.92 (4H, m), 1.18-1.27 (3H, m), 1.85-2.14 (2H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 2.71-2.81 (1H, m), 3.60-3.73 (2H, m), 3.90-4.01 (2H, m), 4.20-4.28 (1H, m), 4.52-4.58 (1H, m), 7.43 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.83 (1H, d, J = 7.6 Hz).

マススペクトル(ESI): m/z 489, 491 $(M+H)^+$.

(実施例214)trans(±)-2-(4-{[(4-クロロ-5-エチル-1H-イミダゾール-2-イル)カルボニル]アミノ}-3-(シクロプロピルアミノ)ピペリジン-1-イル)-1,3-ベンゾチアゾール-7-カルボン酸

(例示化合物番号214)



[0463] (214a)trans(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(シクロプロピルアミノ)ピペリジン－1－イル)－1,3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸 エチル

実施例(213a)で得られたtrans(±)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(シクロプロピルアミノ)ピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(32.0mg, 0.078mmol)、4規定塩酸－1,4－ジオキサン(2mL)、実施例(1f)で得られた2－ブロモ－1,3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸 エチル(24mg, 0.085mmol)および炭酸ナトリウム(82mg, 0.777mmol)を用いて実施例(196c)と同様の操作を行い、表記化合物29mg(72%)を無色固体として得た。

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:0.28-0.62 (4H, m), 1.26 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.44 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.62-1.76 (1H, m), 2.15-2.22 (2H, m), 2.69 (2H, q, J = 7.6 Hz), 2.83-2.91 (1H, m), 2.99-3.08 (1H, m), 3.19-3.28 (1H, m), 3.94-4.04 (1H, m), 4.28-4.36 (1H, m), 4.45 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.52-4.60 (1H, m), 7.11 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.38 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.72 (1H, dd, J = 7.8, 1.2 Hz), 7.81 (1H, dd, J = 7.7, 1.1 Hz).

マススペクトル(ESI): m/z 517, 519 $(M+H)^+$.

(214b)trans(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(シクロプロピルアミノ)ピペリジン－1－イル)－1,3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸

実施例(214a)で得られたtrans(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－(シクロプロピルアミノ)ピペリジン－1－イル)－1,3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸 エチル(28.0mg, 0.054mmol)および2規定水酸化リチウム水溶液(271μL)を用いて実施例(196d)と同様の操作を行い、表記化合物10mg(38%)を淡黄色固体として得た。

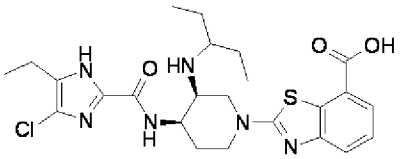
^{1}H NMRスペクトル(400MHz, CD_3OD) δ ppm:0.52-0.80 (4H, m), 1.21 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.80-1.92 (1H, m), 2.11-2.18 (1H, m), 2.49-2.54 (1H, m), 2.65 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.12-3.50 (3H, m), 4.12-4.22 (2H, m), 4.62-4.70 (1H, m), 7.41 (1H, t, J =

7.9 Hz), 7.67 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.80 (1H, d, J = 7.6 Hz).

マススペクトル(ESI): m/z 489, 491 $(M+H)^+$.

(実施例215)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－[(1－エチルプロピル)アミノ]ピペリジン－1－イル)－1, 3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸

(例示化合物番号215)



[0464] (215a)cis(±)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－[(1－エチルプロピル)アミノ]ピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル

trans(±)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－[(1－エチルプロピル)アミノ]ピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル

実施例(201c)で得られた4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－オキソピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(197mg, 0. 531mmol)のテトラヒドロフラン(4mL)溶液に、1－エチルプロピルアミン(124μL, 1. 06mmol)を加え、50℃で4時間加熱還流した。反応液にメタノール(3mL)を加え、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(100mg, 1. 59mmol)および酢酸(304μL, 5. 31mmol)を加え、室温で15時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち、不溶物を濾別し、減圧濃縮して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーおよびプレパラティブTLC(溶離液;クロロホルム:メタノール＝10:1 v／v)で生成し、表記化合物のcis体49mg(21%)およびtrans体16mg(7%)を淡黄色油状物質として得た。

cis体

マススペクトル(ESI): m/z 442, 444 $(M+H)^+$.

trans体

マススペクトル(ESI): m/z 442, 444 $(M+H)^+$.

(215b)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－[(1－エチルプロピル)アミノ]ピペリジン－1－イル)－1,3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸 エチル

実施例(215a)で得られたcis(±)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－[(1－エチルプロピル)アミノ]ピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(49.0mg, 0.111 mmol)、4規定塩酸／1,4－ジオキサン(2mL)、実施例(1f)で得られた2－ブロモ－1,3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸 エチル(35mg, 0.122mmol)および炭酸ナトリウム(118mg, 1.11 mmol)を用いて実施例(196c)と同様の操作を行い、表記化合物11mg(18%)を淡黄色油状物質として得た。

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:0.82 (3H, t, J = 7.4 Hz), 0.91 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.21-1.52 (10H, m), 1.78-1.99 (2H, m), 2.49-2.57 (1H, m), 2.69 (2H, q, J = 7.6 Hz), 2.95-3.01 (1H, m), 3.21-3.34 (2H, m), 4.14-4.29 (3H, m), 4.45 (2H, q, J = 7.0 Hz), 7.38 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.71 (1H, dd, J = 8.1, 1.0 Hz), 7.81 (1H, dd, J = 7.8, 1.0 Hz), 7.90 (1H, d, J = 8.8 Hz), 11.14 (1H, br s).

マススペクトル(ESI): m/z 547, 549 $(M+H)^+$.

(215c)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－[(1－エチルプロピル)アミノ]ピペリジン－1－イル)－1,3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸

実施例(215b)で得られたcis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－[(1－エチルプロピル)アミノ]ピペリジン－1－イル)－1,3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸 エチル(10.0mg, 0.018 mmol)および2規定水酸化リチウム水溶液(91μL)を用いて実施例(196d)と同様の操作を行い、表記化合物9mg(95%)を淡黄色固体として得た。

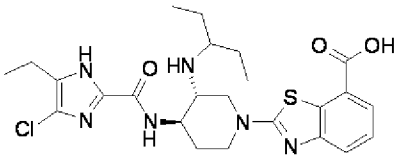
^{1}H NMRスペクトル(400MHz, CD_3OD) δ ppm:0.88-0.95 (6H, m), 1.22 (3H, t, J = 7.7 Hz), 1.51-1.63 (4H, m), 1.97-2.07 (2H, m), 2.65 (2H, q, J = 7.4 Hz), 2.87-2.96 (

1H, m), 3.39-3.46 (1H, m), 3.56-3.66 (1H, m), 3.78 (1H, d, J = 12.0 Hz), 3.92-4.01 (1H, m), 4.02-4.11 (1H, m), 4.39-4.46 (1H, m), 7.38 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.62 (1H, d, J = 6.9 Hz), 7.76-7.80 (1H, m).

マススペクトル(ESI): m/z 519, 521 $(M+H)^+$.

(実施例216)trans(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－[(1－エチルプロピル)アミノ]ピペリジン－1－イル)－1, 3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸

(例示化合物番号216)



[0465] (216a)trans(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－[(1－エチルプロピル)アミノ]ピペリジン－1－イル)－1, 3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸 エチル

実施例(215a)で得られたtrans(±)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－[(1－エチルプロピル)アミノ]ピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(16. 0mg, 0. 036mmol)、4規定塩酸／1, 4－ジオキサン(1mL)、実施例(1f)で得られた2－ブロモ－1, 3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸 エチル(11mg, 0. 040mmol)および炭酸ナトリウム(38mg, 0. 362mmol)を用いて実施例(196c)と同様の操作を行い、表記化合物11mg(56%)を淡黄色油状物質として得た。

^1H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:0.79 (3H, t, J = 7.4 Hz), 0.91 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.23-1.52 (10H, m), 1.65-1.80 (1H, m), 2.16-2.26 (1H, m), 2.49-2.57 (1H, m), 2.65-2.77 (3H, m), 2.93-3.02 (1H, m), 3.22-3.31 (1H, m), 3.90-4.00 (1H, m), 4.25-4.35 (2H, m), 4.45 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.15 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.37 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.72 (1H, dd, J = 8.1, 1.0 Hz), 7.81 (1H, dd, J = 7.8, 1.0 Hz), 11.03 (1H, br s).

マススペクトル(ESI): m/z 547, 549 $(M+H)^+$.

(216b)trans(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－[(1－エチルプロピル)アミノ]ピペリジン－1－イル)－1,3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸

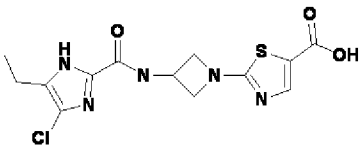
実施例(216a)で得られたtrans(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－[(1－エチルプロピル)アミノ]ピペリジン－1－イル)－1,3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸 エチル(3.0mg, 0.005mmol)および2規定水酸化リチウム水溶液(27μL)を用いて実施例(196d)と同様の操作を行い、表記化合物2mg(70%)を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, CD_3OD) δ ppm:0.92 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.02 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.21 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.57-1.74 (4H, m), 1.85-1.98 (1H, m), 2.09-2.17 (1H, m), 2.61-2.69 (2H, m), 2.99-3.07 (1H, m), 3.32-3.45 (1H, m), 3.54-3.68 (1H, m), 4.12-4.26 (2H, m), 4.26-4.42 (1H, m), 4.50-4.58 (1H, m), 7.39 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.63 (1H, d, J = 6.9 Hz), 7.79 (1H, d, J = 7.4 Hz).

マススペクトル(ESI): m/z 519, 521 $(M+H)^+$.

(実施例217)2－(3－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}アゼチジン－1－イル)－1,3－チアゾール－5－カルボン酸

(例示化合物番号217)



[0466] (217a)2－{3－[(tert－ブトキシカルボニル)アミノ]アゼチジン－1－イル)－1,3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

3－tert－ブトキシカルボニルアミノアゼチジン(300mg、1.74mmol)、2－ブロモチアゾール－5－カルボン酸エチル(0.29mL、1.92mmol)及びジイソプロピルエチルアミン(0.61mL、3.48mmol)のDMF(17mL)溶液を70℃にて10.5時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、この混合液を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝2／1)で精製する

ことにより、標記化合物を淡黄色固体として341mg得た。(60%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.34 (3H, t, J = 7.07 Hz), 1.45 (9H, s), 3.98 (2H, dd, J = 9.02, 5.37 Hz), 4.29 (2H, q, J = 7.07 Hz), 4.40-4.48 (2H, m), 4.71 (1H, br s), 5.12 (1H, br s), 7.84 (1H, s).

マススペクトル(ESI): m/z 328 $(M+H)^+$.

(217b)2-(3-アミノアゼチジン-1-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボン酸エチル

実施例(217a)で得られた2-{3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]アゼチジン-1-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボン酸 エチル(333mg、1.02mmol)の1,4-ジオキサン(10mL)溶液に、0℃にて4規定塩酸/酢酸エチル溶液(1.27mL、5.09mmol)を加え、室温にて7.5時間撹拌した後、4規定塩酸/酢酸エチル溶液(1.27mL、5.09mmol)、THF(8mL)及びメタノール(5mL)を加え、さらに23時間撹拌した。反応液を濃縮して得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、この混合液を酢酸エチルにて抽出し、あわせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧下溶媒を留去し、標記化合物を淡黄色油状物として180mg得た。(78%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.34 (3H, t, J = 7.16 Hz), 3.81 (2H, dd, J = 9.77, 5.37 Hz), 4.05-4.12 (1H, m), 4.29 (2H, q, J = 7.16 Hz), 4.35-4.41 (2H, m), 7.85 (1H, s).

マススペクトル(ESI): m/z 228 $(M+H)^+$.

(217c)2-(3-{[(4-クロロ-5-エチル-1H-イミダゾール-2-イル)カルボニル]アミノ}アゼチジン-1-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボン酸 エチル

実施例(217b)で得られた2-(3-アミノアゼチジン-1-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボン酸エチル(61mg、0.27mmol)と実施例(1d)で得られた4-クロロ-5-エチル-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 (47mg、0.27mmol)のDMA/ジクロロメタン(2mL/2mL)混合溶液に、WSC塩酸塩(62mg、0.32mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(36mg、0.27mmol)及びN-メチルモルホリン(0.06mL、0.54mmol)を加え、室温にて19時間撹拌した。反応液を酢酸エチル

で希釈した後、この混合液を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン／メタノール＝20／1)で精製することにより、標記化合物を白色固体として66mg得た。(64%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.27 (3H, t, J = 7.57 Hz), 1.31-1.37 (3H, m), 2.70 (2H, q, J = 7.57 Hz), 4.12 (2H, dd, J = 9.28, 5.37 Hz), 4.26-4.34 (2H, m), 4.50 (2H, t, J = 8.54 Hz), 4.99-5.08 (1H, m), 7.71 (1H, d, J = 8.30 Hz), 7.87 (1H, s), 11.19 (1H, br s).

マススペクトル(ESI): m/z 384, 386 $(M+H)^+$.

(217d)2－(3－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}アゼチジン－1－イル)－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸

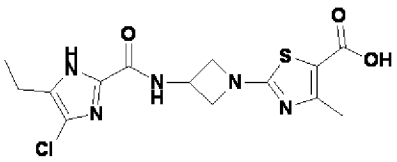
実施例(217c)で得られた2－(3－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}アゼチジン－1－イル)－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(65mg、0. 17mmol)をメタノール(2mL)に溶解し、2規定水酸化リチウム水溶液(0. 85mL、1. 69mmol)を加えて、室温にて29時間撹拌した。反応液に水を加えた後、この混合液を酢酸エチルで洗浄し、水層に1規定塩酸水溶液(1mL)を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。あわせた有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した後、ろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた個体をジエチルエーテルで懸濁洗浄することにより、標記化合物を白色固体として32mg得た。(53%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.14 (3H, t, J = 7.57 Hz), 2.55 (2H, q, J = 7.57 Hz), 4.15 (2H, dd, J = 8.42, 5.74 Hz), 4.35 (2H, t, J = 8.42 Hz), 4.88-4.98 (1H, m), 7.75 (1H, d, J = 1.22 Hz), 9.31 (1H, d, J = 7.81 Hz), 12.70 (1H, br s), 13.33 (1H, s).

マススペクトル(ESI): m/z 356, 358 $(M+H)^+$.

(実施例218)2－(3－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}アゼチジン－1－イル)－4－メチル－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸

(例示化合物番号218)



[0467] (218a)2－{3－[(tert－ブトキシカルボニル)アミノ]アゼチジン－1－イル}－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル

3－tert－ブトキシカルボニルアミノアゼチジン(300mg、1．74mmol)、2－ブロモ－4－メチルチアゾール－5－カルボン酸エチル(479mg、1．92mmol)及びジイソプロピルエチルアミン(0．61mL、3．48mmol)を用いて実施例(217a)と同様の操作を行い、標記化合物を淡黄色固体として265mg得た。(45％)

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.32 (3H, t, J = 7.07 Hz), 1.45 (9H, s), 2.55 (3H, s), 3.94 (2H, dd, J = 9.27, 5.37 Hz), 4.26 (2H, q, J = 7.07 Hz), 4.35-4.45 (2H, m), 4.69 (1H, br s), 5.03 (1H, br s).

マススペクトル(ESI)：m/z　342 $(M+H)^+$.

(218b)2－(3－アミノアゼチジン－1－イル)－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸エチル

実施例(218a)で得られた2－{3－[(tert－ブトキシカルボニル)アミノ]アゼチジン－1－イル}－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル(261mg、0．76mmol)の1，4－ジオキサン(8mL)溶液に、0℃にて4規定塩酸／酢酸エチル溶液(0．96mL、3．82mmol)を加え、室温にて7．5時間撹拌した後、4規定塩酸／酢酸エチル溶液(0．96mL、3．82mmol)を加え、さらに45時間撹拌した。反応液を濃縮して得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、この混合液を酢酸エチルにて抽出し、あわせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧下溶媒を留去し、標記化合物を淡黄色油状物として146mg得た。(79％)

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.32 (3H, t, J = 7.32 Hz), 2.56 (3H, s), 3.78 (2H, dd, J = 9.64, 5.25 Hz), 4.02-4.09 (1H, m), 4.25 (2H, q, J = 7.32 Hz), 4.32-4.38 (2H, m).

マススペクトル(ESI)：m/z　242 $(M+H)^+$.

(218c)2－(3－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}アゼチジン－1－イル)－4－メチル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

実施例(218b)で得られた2－(3－アミノアゼチジン－1－イル)－4－メチル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸エチル(144mg、0.60mmol)と実施例(1d)で得られた4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸(104mg、0.60mmol)、WSC塩酸塩(343mg、1.79mmol)、1－ヒドロキシベンゾトリアゾール(81mg、0.60mmol)及びN－メチルモルホリン(0.13mL、1.19mmol)を用いて実施例(217c)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として151mg得た。(64%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.26 (3H, t, J = 7.57 Hz), 1.33 (3H, t, J = 7.08 Hz), 2.57 (3H, s), 2.70 (2H, q, J = 7.57 Hz), 4.10 (2H, dd, J = 9.16, 5.25 Hz), 4.27 (2H, q, J = 7.08 Hz), 4.46 (2H, t, J = 8.42 Hz), 4.96-5.07 (1H, m), 7.87 (1H, d, J = 8.06 Hz), 11.83 (1H, br s).

マススペクトル(ESI): m/z 398, 400 $(M+H)^+$.

(218d)2－(3－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}アゼチジン－1－イル)－4－メチル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸

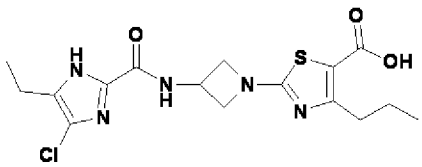
実施例(218c)で得られた2－(3－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}アゼチジン－1－イル)－4－メチル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(145mg、0.36mmol)をメタノール(3.6mL)に溶解し、2規定水酸化リチウム水溶液(1.82mL、3.64mmol)を加えて、室温にて27時間撹拌した。THF(2mL)を加えた後、さらに22時間撹拌した。反応液に水を加えた後、この混合液を酢酸エチルで洗浄し、水層に1規定塩酸水溶液(4mL)を加えた後、クロロホルム／メタノール混合溶媒にて抽出した。あわせた有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した後、ろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた個体をジエチルエーテルで懸濁洗浄することにより、標記化合物を白色固体として123mg得た。(91%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm: 1.14 (3H, t, J = 7.57 Hz), 2.42 (3H, s), 2.55 (2H, q, J = 7.57 Hz), 4.11 (2H, dd, J = 8.54, 5.86 Hz), 4.31 (2H, t, J = 8.18 Hz), 4.85-4.96 (1H, m), 9.30 (1H, d, J = 7.57 Hz), 13.33 (1H, br s).

マススペクトル(ESI): m/z 370, 372 $(M+H)^+$.

(実施例219)2－(3－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2イル)カルボニル]アミノ}アゼチジン－1－イル)－4－n－プロピル－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸

(例示化合物番号219)



[0468] (219a)2－ブロモ－4－n－プロピル－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸エチル

以下の文献記載の方法に従い合成した。

[0469] J.Chem.Soc., Perkin Trans.1, 1982, 159-164

(219b)2－{3－[(tert－ブトキシカルボニル)アミノ]アゼチジン－1－イル)－4－n－プロピル－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

3－tert－ブトキシカルボニルアミノアゼチジン(161mg、0. 94mmol)、実施例(219a)で得られた2－ブロモ－4－n－プロピル－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸エチル(217mg、0. 78mmol)及びジイソプロピルエチルアミン(0. 27mL、1. 56mmol)を用いて実施例(217a)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として204mg得た。(71%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, CDCl$_3$) δ ppm: 0.96 (3H, t, J = 7.32 Hz), 1.32 (3H, t, J = 7.32 Hz), 1.45 (9H, s), 1.60-1.72 (2H, m), 2.91-2.97 (2H, m), 3.93 (2H, dd, J = 8.90, 5.49 Hz), 4.25 (2H, q, J = 7.15 Hz), 4.38-4.45 (2H, m), 4.69 (1H, br s), 5.01 (1H, br s).

マススペクトル(ESI): m/z 370 $(M+H)^+$.

(219c)2－(3－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル)]アミノ}アゼチジン－1－イル)－4－n－プロピル－1, 3－チアゾール－5－カ

ルボン酸　エチル

実施例(219b)で得られた2－{3－[(tert－ブトキシカルボニル)アミノ]アゼチジン－1－イル)－4－n－プロピル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル(202mg、0．55mmol)の1，4－ジオキサン(6mL)溶液に、4規定塩酸／酢酸エチル溶液(1．37mL、5．47mmol)を加え、室温にて21時間撹拌した。反応液を濃縮して得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、この混合液を酢酸エチルにて抽出し、あわせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧下溶媒を留去し、油状物を得た。

[0470] 上記の操作で得られた油状物と実施例(1d)で得られた4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸(96mg、0．55mmol)、WSC塩酸塩(315mg、1．64mmol)、1－ヒドロキシベンゾトリアゾール(74mg、0．55mmol)及びN－メチルモルホリン(0．12mL、1．09mmol)を用いて実施例(217c)と同様の操作を行い、標記化合物を乳白色固体として218mg得た。(94％)

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 0.97 (3H, t, J = 7.32 Hz), 1.27 (3H, t, J = 7.56 Hz), 1.33 (3H, t, J = 7.56 Hz), 1.63-1.74 (2H, m), 2.70 (2H, q, J = 7.56 Hz), 2.92-2.99 (2H, m), 4.09 (2H, dd, J = 9.02, 5.37 Hz), 4.26 (2H, q, J = 7.56 Hz), 4.47 (2H, t, J = 8.41 Hz), 4.96-5.07 (1H, m), 7.70 (1H, d, J = 8.05 Hz), 11.43 (1H, br s).

マススペクトル(ESI)：m/z　426, 428 $(M+H)^+$.

(219d)2－(3－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2イル)カルボニル]アミノ}アゼチジン－1－イル)－4－n－プロピル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

実施例(219c)で得られた2－(3－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル)]アミノ}アゼチジン－1－イル)－4－n－プロピル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル(214mg、0．50mmol)をメタノール(5mL)に溶解し、2規定水酸化リチウム水溶液(2．51mL、5．02mmol)、THF(1mL)を加えた後、室温にて17時間撹拌した。反応液に水を加えた後、この混合液を酢酸エチルで洗浄し、水層に1規定塩酸水溶液(4．5mL)を加えた。析出した固体をろ取する

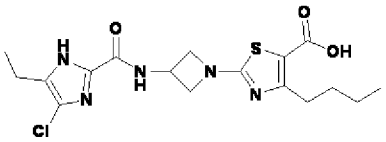
ことにより、標記化合物を白色固体として141mg得た。(71%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm: 0.88 (3H, t, J = 7.32 Hz), 1.14 (3H, t, J = 7.56 Hz), 1.53-1.65 (2H, m), 2.55 (2H, q, J = 7.56 Hz), 2.84 (2H, t, J = 7.56 Hz), 4.11 (2H, dd, J = 8.41, 5.98 Hz), 4.31 (2H, t, J = 8.17 Hz), 4.85-4.97 (1H, m), 9.29 (1H, d, J = 7.80 Hz), 12.46 (1H, brs), 13.32 (1H, s).

マススペクトル(ESI): m/z 398, 400 $(M+H)^+$.

(実施例220)4-n-ブチル-2-(3-{[(4-クロロ-5-エチル-1H-イミダゾール-2イル)カルボニル]アミノ}アゼチジン-1-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボン酸

(例示化合物番号220)



[0471] (220a)2-アミノ-4-n-ブチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸 エチル

3-オキソヘプタン酸エチル(2.00g、11.6mmol)のクロロホルム(40mL)溶液に、0℃にて塩化スルフリル(0.89mL、11.0mmol)を加え、室温にて80分間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、この混合液をクロロホルムにて抽出した。あわせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧下濃縮することにより、油状物を得た。

[0472] 上記の操作で得られた油状物及びチオ尿素(839mg、11.0mmol)のエタノール(58mL)溶液を14時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=2/1)で精製することにより、標記化合物を白色固体として444mg得た。(18%)

マススペクトル(ESI): m/z 229 $(M+H)^+$.

(220b)2-ブロモ-4-n-ブチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸 エチル

実施例(220a)で得られた2-アミノ-4-n-ブチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸 エチル(444mg、1.94mmol)のアセトニトリル(19mL)溶液に、室温にて亜硝酸tert-ブチル(0.35mL、2.92mmol)及び臭化銅(II)(650mg、2.91mmol)を加え、1時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、得られた残渣に酢酸エ

チルを加えた。この溶液を1規定塩酸水溶液及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝5／1)で精製することにより、標記化合物を白色固体として548mg得た。(97%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 0.94 (3H, t, J = 7.32 Hz), 1.33-1.44 (5H, m), 1.64-1.73 (2H, m), 3.11 (2H, t, J = 7.80 Hz), 4.33 (2H, q, J = 7.07 Hz).

マススペクトル(ESI): m/z 292, 294 $(M+H)^+$.

(220c)2－{3－[(tert－ブトキシカルボニル)アミノ]アゼチジン－1－イル)－4－n－ブチル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

3－tert－ブトキシカルボニルアミノアゼチジン(212mg、1.23mmol)、実施例(220b)で得られた2－ブロモ－4－n－ブチル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸エチル(300mg、1.03mmol)及びジイソプロピルエチルアミン(0.36mL、2.06mmol)を用いて実施例(217a)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として294mg得た。(74%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 0.92 (3H, t, J = 7.32 Hz), 1.32 (3H, t, J = 7.07 Hz), 1.35-1.42 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.57-1.66 (2H, m), 2.92-2.98 (2H, m), 3.90-3.96 (2H, m), 4.25 (2H, q, J = 7.32 Hz), 4.40 (2H, t, J = 8.05 Hz), 4.68 (1H, br s), 5.01 (1H, br s).

マススペクトル(ESI): m/z 384 $(M+H)^+$.

(220d)4－n－ブチル－2－(3－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル)]アミノ}アゼチジン－1－イル)－1,3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

実施例(220c)で得られた2－{3－[(tert－ブトキシカルボニル)アミノ]アゼチジン－1－イル)－4－n－ブチル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(287mg、0.75mmol)の1,4－ジオキサン(8mL)溶液に、4規定塩酸／酢酸エチル溶液(1.87mL、7.48mmol)を加え、室温にて16.5時間撹拌した。THF(8mL)及びメタノール(4mL)を加えた後、さらに2.5時間撹拌した。反応液を濃縮して得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、この混合液を酢酸エチルにて

抽出し、あわせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧下溶媒を留去し、油状物を得た。

[0473] 上記の操作で得られた油状物と実施例(1d)で得られた4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸(131mg、0．75mmol)、WSC塩酸塩(430mg、2．24mmol)、1－ヒドロキシベンゾトリアゾール(101mg、0．75mmol)及びN－メチルモルホリン(0．16mL、1．50mmol)を用いて実施例(217c)と同様の操作を行い、祖標記化合物を得、ジエチルエーテルで懸濁洗浄することにより、標記化合物を乳白色固体として137mg得た。(42%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 0.93 (3H, t, J = 7.32 Hz), 1.27 (3H, t, J = 7.56 Hz), 1.33 (3H, t, J = 7.15 Hz), 1.35-1.44 (2H, m), 1.58-1.68 (2H, m), 2.70 (2H, q, J = 7.56 Hz), 2.94-3.02 (2H, m), 4.08 (2H, dd, J = 9.02, 5.37 Hz), 4.26 (2H, q, J = 7.15 Hz), 4.48 (2H, t, J = 8.41 Hz), 4.96-5.07 (1H, m), 7.62 (1H, d, J = 8.05 Hz), 11.06 (1H, br s).

マススペクトル(ESI): m/z 440, 442 $(M+H)^+$.

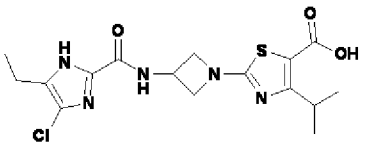
(220e)2－(3－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2イル)カルボニル]アミノ}アゼチジン－1－イル)－4－n－プロピル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

実施例(220d)で得られた4－n－ブチル－2－(3－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル)]アミノ}アゼチジン－1－イル)－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(214mg、0．50mmol)のメタノール／THF(3mL／0．5mL)混合溶液に、2規定水酸化リチウム水溶液(1．53mL、3．07mmol)を室温にて加え、18時間撹拌した。反応液に水を加えた後、この混合液を酢酸エチルで洗浄し、水層に1規定塩酸水溶液(2．5mL)を加えた。析出した固体をろ取することにより、標記化合物を白色固体として72mg得た。(57%)

マススペクトル(ESI): m/z 412, 414 $(M+H)^+$.

(実施例221)2－(3－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}アゼチジン－1－イル)－4－イソプロピル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

（例示化合物番号221）



[0474] （221a）2－{3－[（tert－ブトキシカルボニル）アミノ]アゼチジン－1－イル}－4－イソプロピル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル

3－tert－ブトキシカルボニルアミノアゼチジン（136mg、0．79mmol）、実施例（23b）で得られた2－ブロモ－4－イソプロピル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸エチル（200mg、0．72mmol）及びジイソプロピルエチルアミン（0．25mL、1．44mmol）のDMF（8mL）溶液を90℃にて11時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、この混合液を10％食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝4／1）で精製することにより、標記化合物を白色固体として175mg得た。（66％）

マススペクトル（ESI）：m/z　370 $(M+H)^+$.

（221b）2－（3－アミノアゼチジン－1－イル）－4－イソプロピル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル

実施例（221a）で得られた2－{3－[（tert－ブトキシカルボニル）アミノ]アゼチジン－1－イル}－4－イソプロピル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル（175mg、0．47mmol）のジクロロメタン（1mL）溶液に、室温にて85％リン酸（0．14mL、1．18mmol）を加え、15．5時間撹拌した。反応液に水及び50％水酸化ナトリウム水溶液を加えた後、この混合液をクロロホルム／メタノール混合溶媒で抽出した。あわせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、減圧下溶媒を留去し、標記化合物を無色油状物として95mg得た。（74％）

マススペクトル（ESI）：m/z　270 $(M+H)^+$.

（221c）2－（3－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}アゼチジン－1－イル）－4－イソプロピル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル

実施例(221b)で得られた2－(3－アミノアゼチジン－1－イル)－4－イソプロピル－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル(95mg、0. 35mmol)と実施例(1d)で得られた4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸　(62mg、0. 35mmol)のDMA／ジクロロメタン(4mL／2mL)混合溶液に、WSC塩酸塩(203mg、1. 06mmol)、1－ヒドロキシベンゾトリアゾール(48mg、0. 35mmol)及びN－メチルモルホリン(0. 08mL、0. 71mmol)を加え、室温にて14時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、この混合液を10%食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝2／1)で精製することにより、標記化合物を白色固体として61mg得た。(41%)

マススペクトル(ESI) : m/z　426, 428 $(M+H)^+$.

(221d)2－(3－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}アゼチジン－1－イル)－4－イソプロピル－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸

実施例(221c)で得られた2－(3－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}アゼチジン－1－イル)－4－イソプロピル－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル(61mg、0. 14mmol)のメタノール／THF(1. 5mL／1mL)混合溶液に、2規定水酸化リチウム水溶液(0. 72mL、1. 43mmol)を室温にて加え、40℃にて70分間撹拌した。反応液に水を加えた後、この混合液を酢酸エチルで洗浄し、水層に1規定塩酸水溶液(1mL)を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。あわせた有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した後、ろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた個体をジエチルエーテルで懸濁洗浄することにより、標記化合物を白色固体として45mg得た。(79%)

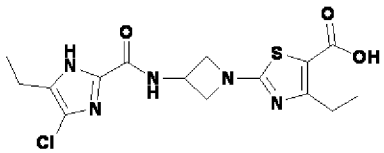
^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.11-1.18 (9H, m), 2.56 (2H, q, J = 7.56 Hz), 3.77-3.88 (1H, m), 4.09-4.16 (2H, m), 4.32 (2H, t, J = 8.17 Hz), 4.85-4.97 (1H, m), 9.28 (1H, d, J = 7.80 Hz), 12.24 (1H, br s), 13.31 (1H, br s).

マススペクトル(ESI) : m/z　398, 400 $(M+H)^+$.

(実施例222)2－(3－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カ

ルボニル]アミノ}アゼチジン－1－イル)－4－エチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

(例示化合物番号222)



[0475] (222a)2－{3－[(tert－ブトキシカルボニル)アミノ]アゼチジン－1－イル}－4－エチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 メチル

3－tert－ブトキシカルボニルアミノアゼチジン(124mg、0．72mmol)、実施例(22c)で得られた2－ブロモ－4－エチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 メチル(158mg、0．63mmol)及びジイソプロピルエチルアミン(0．21mL、1．20mmol)を用いて実施例(217a)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として143mg得た。(66％)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.22 (3H, t, J = 7.56 Hz), 1.45 (9H, s), 2.98 (2H, q, J = 7.56 Hz), 3.79 (3H, s), 3.95 (2H, dd, J = 8.90, 5.49 Hz), 4.38-4.45 (2H, m), 4.69 (1H, br s), 5.03 (1H, br s).

マススペクトル(ESI): m/z 342 $(M+H)^+$.

(222b)2－(3－アミノアゼチジン－1－イル)－4－エチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 メチル

実施例(222a)で得られた2－{3－[(tert－ブトキシカルボニル)アミノ]アゼチジン－1－イル}－4－エチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 メチル(139mg、0．41mmol)の1，4－ジオキサン(4mL)溶液に、室温にて4規定塩酸／酢酸エチル溶液(1．02mL、4．07mmol)を加え、室温にて13時間撹拌した後、メタノール(2mL)を加え、さらに5．5時間撹拌した。反応液を濃縮して得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、この混合液を酢酸エチルにて抽出し、あわせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧下溶媒を留去し、標記化合物を淡黄色油状物として94mg得た。(96％)

マススペクトル(ESI): m/z 242 $(M+H)^+$.

(222c)2－(3－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}アゼチジン－1－イル)－4－エチル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸 メチル

実施例(222b)で得られた2－(3－アミノアゼチジン－1－イル)－4－エチル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸 メチル(94mg、0.39mmol)と実施例(1d)で得られた4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸(68mg、0.39mmol)、WSC塩酸塩(224mg、1.17mmol)、1－ヒドロキシベンゾトリアゾール(53mg、0.39mmol)及びN－メチルモルホリン(0.09mL、0.78mmol)を用いて実施例(217c)と同様の操作を行い、標記化合物を乳白色固体として153mg得た。(99%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.23 (3H, t, J = 7.56 Hz), 1.26 (3H, t, J = 7.56 Hz), 2.70 (2H, q, J = 7.56 Hz), 3.00 (2H, q, J = 7.56 Hz), 3.80 (3H, s), 4.10 (2H, dd, J = 9.15, 5.24 Hz), 4.48 (2H, t, J = 8.41 Hz), 4.96-5.06 (1H, m), 7.77 (1H, d, J = 8.05 Hz), 11.65 (1H, br s).

マススペクトル(ESI): m/z 398, 400 $(M+H)^+$.

(222d)2－(3－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}アゼチジン－1－イル)－4－エチル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸

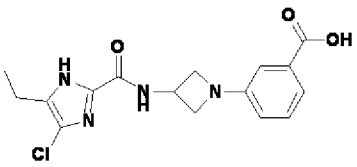
実施例(222c)で得られた2－(3－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}アゼチジン－1－イル)－4－エチル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸 メチル(143mg、0.36mmol)をメタノール(3.6mL)に溶解し、2規定水酸化リチウム水溶液(1.80mL、3.59mmol)を加えて、室温にて18.5時間撹拌した。反応液に水を加えた後、この混合液を酢酸エチルで洗浄し、水層に1規定塩酸水溶液(3mL)を加えた。析出した固体をろ取することにより、標記化合物を白色固体として46mg得た。(33%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.10-1.17 (6H, m), 2.55 (2H, q, J = 7.48 Hz), 2.87 (2H, q, J = 7.40 Hz), 4.09-4.16 (2H, m), 4.32 (2H, t, J = 8.17 Hz), 4.86-4.97 (1H, m), 9.29 (1H, d, J = 7.80 Hz), 12.46 (1H, br s), 13.32 (1H, br s).

マススペクトル(ESI): m/z 384, 386 $(M+H)^+$.

(実施例223)3－(3－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}アゼチジン－1－イル)安息香酸

(例示化合物番号223)



[0476] (223a)3－{3－[(tert－ブトキシカルボニル)アミノ]アゼチジン－1－イル}安息香酸 エチル

3－tert－ブトキシカルボニルアミノアゼチジン(300mg、1.74mmol)、3－ヨード安息香酸エチル(721mg、2.61mmol)、ヨウ化銅(I)(66mg、0.35mmol)、プロリン(80mg、0.70mmol)及び炭酸カリウム(721mg、5.22mmol)のDMSO懸濁液を120℃にて2時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、ろ過し、ろ液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。ろ過後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝4／1)で精製することにより、標記化合物を乳白色固体として319mg得た。(57%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.38 (3H, t, J = 7.15 Hz), 1.46 (9H, s), 3.64 (2H, t, J = 6.59 Hz), 4.20-4.30 (2H, m), 4.36 (2H, q, J = 7.15 Hz), 4.63 (1H, br s), 4.97 (1H, br s), 6.60-6.65 (1H, m), 7.09-7.12 (1H, m), 7.24-7.29 (1H, m), 7.44 (1H, dd, J = 7.68, 1.10 Hz).

マススペクトル(ESI): m/z 320 $(M+H)^+$.

(223b)3－(3－アミノアゼチジン－1－イル)安息香酸 エチル

実施例(223a)で得られた3－{3－[(tert－ブトキシカルボニル)アミノ]アゼチジン－1－イル}安息香酸 エチル(200mg、0.62mmol)のジクロロメタン(0.8mL)溶液に、室温にて85%リン酸(0.18mL、1.57mmol)を加え、27時間撹拌した。反応液に水及び50%水酸化ナトリウム水溶液を加えた後、この混合液をクロロホルムで抽出した。あわせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、減圧下溶

媒を留去し、標記化合物を無色油状物として114mg得た。(83%)

マススペクトル(ESI): m/z 221 $(M+H)^+$.

(223c)3-(3-{[(4-クロロ-5-エチル-1H-イミダゾール-2-イル)カルボニル]アミノ}アゼチジン-1-イル)安息香酸 エチル

実施例(223b)で得られた3-(3-アミノアゼチジン-1-イル)安息香酸 エチル(114mg、0.52mmol)と実施例(1d)で得られた4-クロロ-5-エチル-1H-イミダゾール-2-カルボン酸(90mg、0.52mmol)、WSC塩酸塩(298mg、1.55mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(70mg、0.52mmol)及びN-メチルモルホリン(0.11mL、1.04mmol)を用いて実施例(217c)と同様の操作を行い、標記化合物を灰白色固体として87mg得た。(45%)

^1H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.27 (3H, t, J = 7.56 Hz), 1.39 (3H, t, J = 7.07 Hz), 2.70 (2H, q, J = 7.56 Hz), 3.79-3.84 (2H, m), 4.31 (2H, t, J = 7.32 Hz), 4.37 (2H, q, J = 7.07 Hz), 4.91-5.01 (1H, m), 6.64 (1H, dd, J = 8.05, 1.71 Hz), 7.11-7.15 (1H, m), 7.25-7.32 (1H, m), 7.47 (1H, d, J = 7.80 Hz), 7.59-7.72 (1H, m), 11.33 (1H, br s).

マススペクトル(ESI): m/z 377, 379 $(M+H)^+$.

(223d)3-(3-{[(4-クロロ-5-エチル-1H-イミダゾール-2-イル)カルボニル]アミノ}アゼチジン-1-イル)安息香酸

実施例(223c)で得られた3-(3-{[(4-クロロ-5-エチル-1H-イミダゾール-2-イル)カルボニル]アミノ}アゼチジン-1-イル)安息香酸 エチル(84mg、0.22mmol)をメタノール(2mL)に溶解し、2規定水酸化リチウム水溶液(1.11mL、2.23mmol)を加えて、室温にて20時間撹拌した。反応液に水を加えた後、この混合液を酢酸エチルで洗浄し、水層に1規定塩酸水溶液を加えた後、クロロホルム/メタノール混合溶媒にて抽出した。あわせた有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した後、ろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた個体をジエチルエーテルで懸濁洗浄することにより、標記化合物を白色固体として10mg得た。(13%)

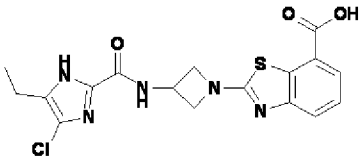
^1H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.14 (3H, t, J = 7.56 Hz), 2.55 (2H, q, J = 7.56 Hz), 3.85 (2H, t, J = 6.71 Hz), 4.18 (2H, t, J = 7.19 Hz), 4.78-4.88 (

1H, m), 6.64-6.71 (1H, m), 6.96 (1H, br s), 7.25-7.31 (2H, m), 9.13 (1H, d, J = 7.56 Hz), 13.29 (1H, br s).

マススペクトル(ESI) : m/z 349, 351 $(M+H)^+$.

(実施例224)2－(3－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}アゼチジン－1－イル)－1, 3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸

(例示化合物番号224)



[0477] (224a)2－{3－[(tert－ブトキシカルボニル)アミノ]アゼチジン－1－イル)－1, 3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸 エチル

3－tert－ブトキシカルボニルアミノアゼチジン(300mg、1. 74mmol)、実施例(1f)で得られた2－ブロモ－1, 3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸 エチル(332mg、1. 16mmol)及びジイソプロピルエチルアミン(0. 40mL、2. 32mmol)を用いて実施例(217a)と同様の操作を行い、標記化合物を淡黄色固体として403mg得た。(92%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.44 (3H, t, J = 7.32 Hz), 1.46 (9H, s), 4.06 (2H, dd, J = 8.67, 5.49 Hz), 4.45 (2H, q, J = 7.16 Hz), 4.50-4.58 (2H, m), 4.76 (1H, br s), 5.06 (1H, br s), 7.36-7.43 (1H, m), 7.75-7.80 (1H, m), 7.81-7.85 (1H, m).

マススペクトル(ESI) : m/z 378 $(M+H)^+$.

(224b)2－(3－アミノアゼチジン－1－イル)－1, 3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸 エチル

実施例(224a)で得られた2－{3－[(tert－ブトキシカルボニル)アミノ]アゼチジン－1－イル)－1, 3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸 エチル(402mg、1. 07mmol)の1, 4－ジオキサン(11mL)溶液に、室温にて4規定塩酸／酢酸エチル溶液(2. 66mL、10. 7mmol)及びメタノール(5mL)を加え、17時間撹拌した後、TH

F（5mL）を加え、さらに31時間撹拌した。反応液を濃縮して得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、この混合液を酢酸エチルにて抽出し、あわせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧下溶媒を留去し、標記化合物を淡黄色固体として281mg得た。（95％）

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.44 (3H, t, J = 7.08 Hz), 3.91 (2H, dd, J = 9.28, 5.37 Hz), 4.07-4.14 (1H, m), 4.41-4.50 (4H, m), 7.35-7.41 (1H, m), 7.73-7.78 (1H, m), 7.79-7.83 (1H, m).

マススペクトル（ESI）: m/z 278 $(M+H)^+$.

（224c）2－（3－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}アゼチジン－1－イル）－1，3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸 エチル

実施例（224b）で得られた2－（3－アミノアゼチジン－1－イル）－1，3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸 エチル（273mg、0．98mmol）と実施例（1d）で得られた4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸（166mg、0．95mmol）、WSC塩酸塩（547mg、2．85mmol）、1－ヒドロキシベンゾトリアゾール（128mg、0．95mmol）及びN－メチルモルホリン（0．21mL、1．90mmol）を用いて実施例（217c）と同様の操作を行い、標記化合物を淡黄色固体として352mg得た。（85％）

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.27 (3H, t, J = 7.57 Hz), 1.44 (3H, t, J = 7.08 Hz), 2.71 (2H, q, J = 7.57 Hz), 4.21 (2H, dd, J = 8.79, 5.37 Hz), 4.45 (2H, q, J = 7.08 Hz), 4.55-4.64 (2H, m), 5.02-5.12 (1H, m), 7.38-7.45 (1H, m), 7.76-7.86 (3H, m), 11.40-11.67 (1H, m).

マススペクトル（ESI）: m/z 434, 436 $(M+H)^+$.

（224d）2－（3－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}アゼチジン－1－イル）－1，3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸

実施例（224c）で得られた2－（3－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}アゼチジン－1－イル）－1，3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸 エチル（350mg、0．81mmol）をメタノール（8mL）に溶解し、2規定

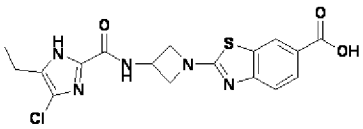
水酸化リチウム水溶液(4．03mL、8．07mmol)を加えて、室温にて18時間撹拌した。反応液に水を加えた後、この混合液を酢酸エチルで洗浄し、水層に1規定塩酸水溶液(8mL)を加えた後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をメタノールで懸濁洗浄し、ろ過後、得られた固体を水で洗浄することにより、標記化合物を白色固体として191mg得た。(58%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, CD_3OD) δ ppm: 1.21 (3H, t, J = 7.57 Hz), 2.65 (2H, q, J = 7.57 Hz), 4.57-4.64 (2H, m), 4.80-4.91 (2H, m), 5.05-5.14 (1H, m), 7.66-7.75 (2H, m), 8.04 (1H, dd, J = 7.32, 1.22 Hz).

マススペクトル(ESI): m/z 406, 408 $(M+H)^+$.

(実施例225)2－(3－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}アゼチジン－1－イル)－1，3－ベンゾチアゾール－6－カルボン酸

(例示化合物番号225)



[0478] (225a)2－ブロモ－1，3－ベンゾチアゾール－6－カルボン酸 エチル

以下の文献記載の方法に従い合成した。

[0479] WO 2004/63155 A1

(225b)2－{3－[(tert－ブトキシカルボニル)アミノ]アゼチジン－1－イル)－1，3－ベンゾチアゾール－6－カルボン酸 エチル

3－tert－ブトキシカルボニルアミノアゼチジン(199mg、1．15mmol)、実施例(225a)で得られた2－ブロモ－1，3－ベンゾチアゾール－6－カルボン酸 エチル(300mg、1．05mmol)及びジイソプロピルエチルアミン(0．37mL、2．10mmol)を用いて実施例(221a)と同様の操作を行い、標記化合物を乳白色固体として297mg得た。(75%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.40 (3H, t, J = 7.07 Hz), 1.46 (9H, s), 4.07 (2H, dd, J = 9.02, 5.37 Hz), 4.37 (2H, q, J = 7.07 Hz), 4.50-4.58 (2H, m), 4.74 (1H, br s), 5.05 (1H, br s), 7.57 (1H, d, J = 8.54 Hz), 8.01 (1H, dd, J = 8.54, 1.7

1 Hz), 8.32 (1H, d, J = 1.71 Hz).

マススペクトル(ESI): m/z 378 $(M+H)^+$.

(225c)2－(3－アミノアゼチジン－1－イル)－1, 3－ベンゾチアゾール－6－カルボン酸 エチル

実施例(225b)で得られた2－{3－[(tert－ブトキシカルボニル)アミノ]アゼチジン－1－イル)－1, 3－ベンゾチアゾール－6－カルボン酸 エチル(296mg、0. 78mmol)のジクロロメタン(2mL)溶液に、室温にて85%リン酸(0. 23mL、1. 96mmol)を加え、27時間撹拌した後、THF(1mL)及び85%リン酸(0. 23mL、1. 96mmol)を加え、さらに5時間撹拌した。反応液に水を加え、この混合液を酢酸エチルで洗浄した後、水層に1規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルム／メタノール混合溶媒で抽出した。あわせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、減圧下溶媒を留去し、標記化合物を乳白色固体として190mg得た。(87%)

マススペクトル(ESI): m/z 278 $(M+H)^+$.

(225d)2－(3－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}アゼチジン－1－イル)－1, 3－ベンゾチアゾール－6－カルボン酸 エチル

実施例(225c)で得られた2－(3－アミノアゼチジン－1－イル)－1, 3－ベンゾチアゾール－6－カルボン酸 エチル(190mg、0. 69mmol)と実施例(1d)で得られた4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸(132mg、0. 75mmol)、WSC塩酸塩(394mg、2. 06mmol)、1－ヒドロキシベンゾトリアゾール(102mg、0. 75mmol)及びN－メチルモルホリン(0. 15mL、1. 37mmol)を用いて実施例(221c)と同様の操作を行い、標記化合物を乳白色固体として126mg得た。(42%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.27 (3H, t, J = 7.56 Hz), 1.40 (3H, t, J = 7.07 Hz), 2.70 (2H, q, J = 7.56 Hz), 4.22 (2H, dd, J = 9.15, 5.49 Hz), 4.38 (2H, q, J = 7.07 Hz), 4.54-4.63 (2H, m), 5.02-5.12 (1H, m), 7.59 (1H, d, J = 8.54 Hz), 7.82 (1H, d, J = 7.56 Hz), 8.03 (1H, dd, J = 8.54, 1.71 Hz), 8.34 (1H, d, J = 1.71 Hz), 11.19 (1H, br s).

マススペクトル(ESI)：m/z 434, 436 $(M+H)^+$.

(225e)2－(3－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}アゼチジン－1－イル)－1, 3－ベンゾチアゾール－7－カルボン酸

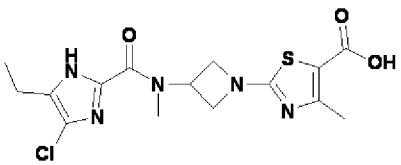
実施例(225d)で得られた2－(3－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}アゼチジン－1－イル)－1, 3－ベンゾチアゾール－6－カルボン酸 エチル(124mg、0. 29mmol)をメタノール(3mL)に溶解し、2規定水酸化リチウム水溶液(1. 43mL、2. 86mmol)を加えて、室温にて50分間撹拌した。THF(1. 5mL)を加えた後、さらに3時間撹拌した。反応液に水を加えた後、この混合液を酢酸エチルで洗浄し、水層に1規定塩酸水溶液(2. 5mL)を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。あわせた有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した後、ろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた個体をジエチルエーテルで懸濁洗浄することにより、標記化合物を白色固体として96mg得た。(83%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.14 (3H, t, J = 7.56 Hz), 2.56 (2H, q, J = 7.56 Hz), 4.24 (2H, dd, J = 5.85, 8.05 Hz), 4.40-4.47 (2H, m), 4.92-5.01 (1H, m), 7.44-7.50 (1H, m), 7.85 (1H, d, J = 8.54 Hz), 8.33-8.37 (1H, m), 9.31-9.36 (1H, m).

マススペクトル(ESI)：m/z 406, 408 $(M+H)^+$.

(実施例226)2－(3－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル](メチル)アミノ}アゼチジン－1－イル)－4－メチル－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸

(例示化合物番号226)



[0480] (226a)2－{3－[(tert－ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ]アゼチジン－1－イル}－4－メチル－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

3－[(tert－ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ]アゼチジン(1. 31g、7. 03mmol)、2－ブロモ－4－メチルチアゾール－5－カルボン酸エチル(134mg、0. 54mmo

l)及びジイソプロピルエチルアミン(0．19mL、1．07mmol)を用いて実施例(217a)と同様の操作を行い、標記化合物を無色油状物として136mg得た。(72%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.33 (3H, t, J = 7.08 Hz), 1.47 (9H, s), 2.56 (3H, s), 2.95 (3H, s), 4.13-4.19 (2H, m), 4.23-4.33 (4H, m), 5.16 (1H, br s).

マススペクトル(ESI): m/z 356 $(M+H)^+$.

(226b)4－メチル－2－[3－(メチルアミノ)アゼチジン－1－イル]－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

実施例(226a)で得られた2－{3－[(tert－ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ]アゼチジン－1－イル}－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(170mg、0．48mmol)及び4規定塩酸／酢酸エチル溶液(1．20mL、4．78mmol)を用いて実施例(222b)と同様の操作を行い、標記化合物を淡黄色油状物として116mg得た。(95%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.32 (3H, t, J = 7.32 Hz), 2.44 (3H, s), 2.56 (3H, s), 3.76-3.87 (3H, m), 4.22-4.31 (4H, m).

マススペクトル(ESI): m/z 256 $(M+H)^+$.

(226c)2－(3－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル](メチル)アミノ}アゼチジン－1－イル)－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

実施例(226b)で得られた4－メチル－2－[3－(メチルアミノ)アゼチジン－1－イル]－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(114mg、0．45mmol)と実施例(1d)で得られた4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸(78mg、0．45mmol)、WSC塩酸塩(256mg、1．34mmol)、1－ヒドロキシベンゾトリアゾール(60mg、0．45mmol)及びN－メチルモルホリン(0．10mL、0．89mmol)を用いて実施例(217c)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として167mg得た。(91%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.24 (3H, t, J = 7.57 Hz), 1.33 (3H, t, J = 7.08 Hz), 2.58 (3H, s), 2.68 (2H, q, J = 7.57 Hz), 3.26 (1.8H, s), 3.74 (1.2H, s), 4.22-4.30 (4H, m), 4.34-4.42 (0.8H, m), 4.46-4.55 (1.2H, m), 5.48-5.58 (0.4H,

m), 6.91-7.01 (0.6H, m), 11.05 (0.4H, br s), 11.29 (0.6H, br s).

マススペクトル(ESI): m/z 412, 414 $(M+H)^+$.

(226d)2-(3-{[(4-クロロ-5-エチル-1H-イミダゾール-2-イル)カルボニル](メチル)アミノ}アゼチジン-1-イル)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸

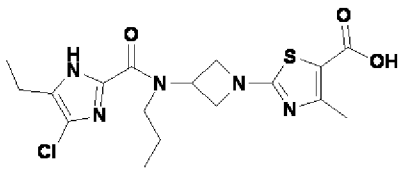
実施例(226c)で得られた2-(3-{[(4-クロロ-5-エチル-1H-イミダゾール-2-イル)カルボニル](メチル)アミノ}アゼチジン-1-イル)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸 エチル(162mg、0.39mmol)及び2規定水酸化リチウム水溶液(1.97mL、3.93mmol)を用いて実施例(217d)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として90mg得た。(60%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.14 (3H, t, J = 7.57 Hz), 2.43 (3H, s), 2.56 (2H, q, J = 7.57 Hz), 3.12 (1.5H, br s), 3.55 (1.5H, br s), 4.21-4.37 (4H, m), 5.31 (0.5H, br s), 6.46 (0.5H, br s), 12.50 (1H, br s), 13.21 (1H, br s).

マススペクトル(ESI): m/z 384, 386 $(M+H)^+$.

(実施例227)2-(3-{[(4-クロロ-5-エチル-1H-イミダゾール-2-イル)カルボニル](n-プロピル)アミノ}アゼチジン-1-イル)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸

(例示化合物番号227)



[0481] (227a)3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]アゼチジン-1-カルボン酸 ベンジル

3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]アゼチジン(400mg、2.32mmol)のジクロロメタン(23mL)溶液に、室温にてクロロ蟻酸ベンジル(0.40mL、2.79mmol)及びトリエチルアミン(0.65mL、4.64mmol)を加え、40分間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=5/1)で精製することにより、標記化合物を白色固体として4

81mg得た。(68%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.44 (9H, s), 3.81 (2H, dd, J = 9.39, 5.24 Hz), 4.25-4.33 (2H, m), 4.45 (1H, br s), 4.94 (1H, br s), 5.09 (2H, s), 7.28-7.33 (5H, m).

マススペクトル(ESI): m/z 329 $(M+Na)^+$.

(227b)3-[(tert-ブトキシカルボニル)(n-プロピル)アミノ]アゼチジン-1-カルボン酸 ベンジル

水素化ナトリウム(55%)(134mg、3.08mmol)のTHF(10mL)懸濁液に、実施例(227a)で得られた3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]アゼチジン-1-カルボン酸 ベンジル(472mg、1.54mmol)のTHF(5mL)溶液を0℃にて加え、続けて、ヨウ化プロピル(0.75mL、7.70mmol)を0℃にて加え、室温にて70分間撹拌した。THF(4mL)及びDMF(5mL)を加えた後、さらに18時間撹拌した。反応液に水を加え、この混合液を酢酸エチルで抽出した後、あわせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=2/1)で精製することにより、標記化合物を無色油状物として499mg得た。(93%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 0.87 (3H, t, J = 7.32 Hz), 1.45 (9H, s), 1.47-1.56 (2H, m), 3.19 (2H, t, J = 7.56 Hz), 4.07-4.24 (4H, m), 4.33-4.64 (1H, m), 5.10 (2H, s), 7.30-7.39 (5H, m).

マススペクトル(ESI): m/z 371 $(M+Na)^+$.

(227c)2-{3-[(tert-ブトキシカルボニル)(n-プロピル)アミノ]アゼチジン-1-イル}-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸 エチル

実施例(227b)で得られた3-[(tert-ブトキシカルボニル)(n-プロピル)アミノ]アゼチジン-1-カルボン酸 ベンジル(494mg、1.42mmol)のメタノール(7mL)溶液に、10%Pd/C(50mg)を加え、水素気流下にて3時間撹拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮して、油状物を得た。

[0482] 上記の操作で得た油状物、2-ブロモ-4-メチルチアゾール-5-カルボン酸エチル(355mg、1.42mmol)及びジイソプロピルエチルアミン(0.50mL、2.84mm

ol)を用いて実施例(217a)と同様の操作を行い、標記化合物を淡黄色油状物として510mg得た。(94%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 0.89 (3H, t, J = 7.44 Hz), 1.33 (3H, t, J = 7.07 Hz), 1.45 (9H, s), 1.49-1.58 (2H, m), 2.56 (3H, s), 3.23 (2H, t, J = 7.56 Hz), 4.18-4.32 (6H, m), 4.71 (1H, br s).

マススペクトル(ESI): m/z 384 $(M+H)^+$.

(227d)2-(3-{[(4-クロロ-5-エチル-1H-イミダゾール-2-イル)カルボニル](n-プロピル)アミノ}アゼチジン-1-イル)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸 エチル

実施例(220d)と同様の操作を行い、実施例(227c)で得られた2-{3-[(tert-ブトキシカルボニル)(n-プロピル)アミノ]アゼチジン-1-イル}-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸 エチル(505mg、1.32mmol)及び4規定塩酸/酢酸エチル溶液(3.29mL、13.2mmol)より油状物を得、この油状物と実施例(1d)で得られた4-クロロ-5-エチル-1H-イミダゾール-2-カルボン酸(230mg、1.32mmol)、WSC塩酸塩(759mg、3.96mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(178mg、1.32mmol)及びN-メチルモルホリン(0.29mL、2.64mmol)を用いて、標記化合物を無色油状物として313mg得た。(54%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 0.89-1.01 (3H, m), 1.23 (3H, t, J = 7.68 Hz), 1.33 (3H, t, J = 7.07 Hz), 1.59-1.79 (2H, m), 2.58 (3H, s), 2.67 (2H, q, J = 7.56 Hz), 3.57-3.66 (1H, m), 4.17-4.34 (5H, m), 4.36-4.44 (1H, m), 4.48-4.56 (1H, m), 4.97 (0.5H, br s), 6.72 (0.5H, br s), 10.59 (0.5H, br s), 10.96 (0.5H, br s).

マススペクトル(ESI): m/z 440, 442 $(M+H)^+$.

(227e)2-(3-{[(4-クロロ-5-エチル-1H-イミダゾール-2-イル)カルボニル](n-プロピル)アミノ}アゼチジン-1-イル)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸

実施例(227d)で得られた2-(3-{[(4-クロロ-5-エチル-1H-イミダゾール-2-イル)カルボニル](n-プロピル)アミノ}アゼチジン-1-イル)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸 エチル(114mg、0.26mmol)のメタノール

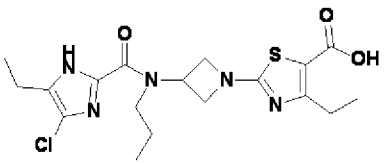
／THF（3mL／0．5mL）混合溶液に、2規定水酸化リチウム水溶液（1．30mL、2．59mmol）を加えて、室温にて16時間撹拌した。反応液に水を加えた後、この混合液を酢酸エチルで洗浄し、水層に1規定塩酸水溶液（4．5mL）を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。あわせた有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した後、ろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた個体をジエチルエーテルで懸濁洗浄することにより、標記化合物を白色固体として58mg得た。（54％）

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm:0.76-0.94 (3H, m), 1.10-1.17 (3H, m), 1.56 (2H, br s), 2.41-2.44 (3H, m), 2.55 (2H, q, J = 7.56 Hz), 3.45-3.61 (1H, m), 3.96-4.39 (5H, m), 4.77 (1H, br s), 13.20 (1H, br s).

マススペクトル（ESI）：m/z 412, 414 $(M+H)^+$.

（実施例228）2－（3－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]（n－プロピル）アミノ}アゼチジン－1－イル）－4－エチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

（例示化合物番号228）



[0483] （228a）2－{3－[（tert－ブトキシカルボニル）（n－プロピル）アミノ]アゼチジン－1－イル}－4－エチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　メチル

実施例（227c）と同様の操作を行い、実施例（227b）で得られた3－[（tert－ブトキシカルボニル）（n－プロピル）アミノ]アゼチジン－1－カルボン酸　ベンジル（150mg、0．43mmol）及び10％Pd／C（15mg）より油状物を得、この油状物、実施例（22c）で得られた2－ブロモ－4－エチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　メチル（108mg、0．43mmol）及びジイソプロピルエチルアミン（0．15mL、0．86mmol）を用いて、標記化合物を黄色油状物として118mg得た。（72％）

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, CDCl$_3$) δ ppm: 0.89 (3H, t, J = 7.32 Hz), 1.22 (3H, t, J = 7.44 Hz), 1.45 (9H, s), 1.44-1.58 (2H, m), 2.93-3.04 (2H, m), 3.24 (2H, t, J = 7.44 Hz), 3.79 (3H, s), 4.24-4.28 (4H, m), 4.55-4.87 (1H, m).

マススペクトル(ESI): m/z 384 $(M+H)^+$.

(228b)4－エチル－2－[3－(n－プロピルアミノ)アゼチジン－1－イル]－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸 メチル

実施例(228a)で得られた2－{3－[(tert－ブトキシカルボニル)(n－プロピル)アミノ]アゼチジン－1－イル}－4－エチル－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸 メチル(110mg、0. 29mmol)及び4規定塩酸／酢酸エチル溶液(0. 72mL、2. 87mmol)を用いて実施例(222b)と同様の操作を行い、標記化合物を淡黄色油状物として74mg得た。(91%)

マススペクトル(ESI): m/z 284 $(M+H)^+$.

(228c)2－(3－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル](n－プロピル)アミノ}アゼチジン－1－イル)－4－エチル－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸 メチル

実施例(228b)で得られた4－エチル－2－[3－(n－プロピルアミノ)アゼチジン－1－イル]－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸 メチル(74mg、0. 26mmol)と実施例(1d)で得られた4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸(46mg、0. 26mmol)、WSC塩酸塩(150mg、0. 78mmol)、1－ヒドロキシベンゾトリアゾール(35mg、0. 26mmol)及びN－メチルモルホリン(0. 06mL、0. 52mmol)を用いて実施例(221c)と同様の操作を行い、標記化合物を無色油状物として75mg得た。(65%)

^1H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 0.89-1.02 (3H, m), 1.20-1.28 (6H, m), 1.59-1.79 (2H, m), 2.67 (2H, q, J = 7.64 Hz), 3.00 (2H, q, J = 7.56 Hz), 3.59-3.66 (1H, m), 3.80 (3H, s), 4.16-4.56 (5H, m), 4.95 (0.5H, br s), 6.73 (0.5H, br s), 10.40 (0.5H, br s), 10.67 (0.5H, br s).

マススペクトル(ESI): m/z 440, 442 $(M+H)^+$.

(228d)2－(3－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル](n－プロピル)アミノ}アゼチジン－1－イル)－4－エチル－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸

実施例(228c)で得られた2－(3－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール

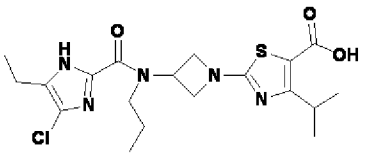
－2－イル）カルボニル］（n－プロピル）アミノ}アゼチジン－1－イル）－4－エチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　メチル（73mg、0．17mmol）及び2規定水酸化リチウム水溶液（0．83mL、1．66mmol）を用いて実施例（217d）と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として38mg得た。（54％）

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 0.90-1.03 (3H, m), 1.21-1.28 (6H, m), 1.59-1.79 (2H, m), 2.68 (2H, q, J = 7.56 Hz), 3.01 (2H, q, J = 7.32 Hz), 3.57-3.67 (1H, m), 4.19-4.30 (2H, m), 4.36-4.47 (2H, m), 4.50-4.58 (1H, m), 4.83 (0.5H, br s), 6.74 (0.5H, br s), 11.52 (0.5H, br s), 11.72 (0.5H, br s).

マススペクトル（ESI）：m/z　412, 414 $(M+H)^+$.

（実施例229）2－（3－{［（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル］（n－プロピル）アミノ}アゼチジン－1－イル）－4－イソプロピル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

（例示化合物番号229）



[0484]　（229a）2－{3－［（tert－ブトキシカルボニル）（n－プロピル）アミノ］アゼチジン－1－イル}－4－イソプロピル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル

実施例（227c）と同様の操作を行い、実施例（227b）で得られた3－［（tert－ブトキシカルボニル）（n－プロピル）アミノ］アゼチジン－1－カルボン酸　ベンジル（154mg、0．44mmol）及び10％Pd／C（15mg）より油状物を得、この油状物、実施例（23b）で得られた2－ブロモ－4－イソプロピル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル（123mg、0．44mmol）及びジイソプロピルエチルアミン（0．15mL、0．88mmol）を用いて、標記化合物を淡黄色油状物として133mg得た。（73％）

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 0.89 (3H, t, J = 7.32 Hz), 1.22 (6H, d, J = 6.83 Hz), 1.32 (3H, t, J = 7.32 Hz), 1.45 (9H, s), 1.49-1.61 (2H, m), 3.25 (2H, t, J = 7.44 Hz), 3.81-3.92 (1H, m), 4.16-4.31 (6H, m), 4.69 (1H, br s).

マススペクトル（ESI）：m/z　412 $(M+H)^+$.

(229b)4－イソプロピル－2－[3－(n－プロピルアミノ)アゼチジン－1－イル]－1,3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル

実施例(229a)で得られた2－{3－[(tert－ブトキシカルボニル)(n－プロピル)アミノ]アゼチジン－1－イル}－4－イソプロピル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸エチル(130mg、0.32mmol)及び4規定塩酸／酢酸エチル溶液(0.79mL、3.16mmol)を用いて実施例(222b)と同様の操作を行い、標記化合物を淡黄色油状物として91mg得た。(93%)

マススペクトル(ESI):m/z 312 $(M+H)^+$.

(229c)2－(3－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル](n－プロピル)アミノ}アゼチジン－1－イル)－4－イソプロピル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル

実施例(229b)で得られた4－イソプロピル－2－[3－(n－プロピルアミノ)アゼチジン－1－イル]－1,3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル(91mg、0.29mmol)と実施例(1d)で得られた4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸(51mg、0.29mmol)、WSC塩酸塩(168mg、0.88mmol)、1－ヒドロキシベンゾトリアゾール(39mg、0.29mmol)及びN－メチルモルホリン(0.06mL、0.58mmol)を用いて実施例(221c)と同様の操作を行い、標記化合物を無色油状物として83mg得た。(61%)

^1H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 0.90-1.04 (3H, m), 1.21-1.27 (9H, m), 1.33 (3H, t, J = 7.19 Hz), 1.58-1.80 (2H, m), 2.67 (2H, q, J = 7.64 Hz), 3.64 (1H, br s), 3.83-3.93 (1H, m), 4.16-4.31 (5H, m), 4.35-4.56 (2H, m), 4.97 (0.5H, br s), 6.72 (0.5H, br s), 10.62 (0.5H, br s), 10.91 (0.5H, br s).

マススペクトル(ESI):m/z 468, 470 $(M+H)^+$.

(229d)2－(3－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル](n－プロピル)アミノ}アゼチジン－1－イル)－4－イソプロピル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸

実施例(229c)で得られた2－(3－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル](n－プロピル)アミノ}アゼチジン－1－イル)－4－イソプロピ

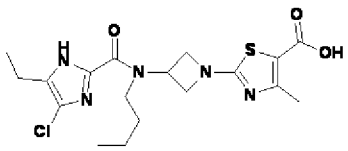
ル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル（79mg、0．17mmol）及び2規定水酸化リチウム水溶液（0．84mL、1．69mmol）を用いて実施例（217d）と同様の操作を行い、標記化合物をアモルファスとして61mg得た。（82％）

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 0.89-1.04 (3H, m), 1.19-1.30 (9H, m), 1.59-1.80 (2H, m), 2.68 (2H, q, J = 7.64 Hz), 3.63 (1H, br s), 3.84-3.94 (1H, m), 4.18-4.58 (5H, m), 4.87 (0.5H, br s), 6.74 (0.5H, br s), 11.50 (0.5H, br s), 11.70 (0.5H, br s).

マススペクトル（ESI）：m/z　440, 442 $(M+H)^+$.

（実施例230）2－（3－{（n－ブチル）[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}アゼチジン－1－イル）－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

（例示化合物番号230）



[0485] （230a）3－[（tert－ブトキシカルボニル）（n－ブチル）アミノ]アゼチジン－1－カルボン酸　ベンジル

水素化ナトリウム（55％）（142mg、3．26mmol）のTHF（10mL）懸濁液に、実施例（227a）で得られた3－[（tert－ブトキシカルボニル）アミノ]アゼチジン－1－カルボン酸　ベンジル（500mg、1．63mmol）のTHF（6mL）溶液を0℃にて加え、続けて、ヨウ化ブチル（0．93mL、8．15mmol）を0℃にて加え、室温にて19時間撹拌した。DMF（2mL）を加え4時間撹拌した後、水素化ナトリウム（55％）（36mg、0．82mmol）及びヨウ化ブチル（0．37mL、3．26mmol）を加え2．5時間撹拌した。反応液に水を加え、この混合液を酢酸エチルで抽出した後、あわせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝2／1）で精製することにより、標記化合物を無色油状物として288mg得た。（49％）

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 0.92 (3H, t, J = 7.07 Hz), 1.23-1.34 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.42-1.49 (2H, m), 3.22 (2H, t, J = 7.44 Hz), 4.02-4.21 (4H, m), 4.50 (1H, br s), 5.10 (2H, s), 7.30-7.39 (5H, m).

マススペクトル(ESI): m/z 385 $(M+Na)^+$.

(230b)2－{3－[(tert－ブトキシカルボニル)(n－ブチル)アミノ]アゼチジン－1－イル}－4－メチル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

実施例(227c)と同様の操作を行い、実施例(230a)で得られた3－[(tert－ブトキシカルボニル)(n－ブチル)アミノ]アゼチジン－1－カルボン酸 ベンジル(142mg、0.39mmol)及び10%Pd／C(14mg)より油状物を得、この油状物、2－ブロモ－4－メチルチアゾール－5－カルボン酸 エチル(98mg、0.39mmol)及びジイソプロピルエチルアミン(0.14mL、0.78mmol)を用いて、標記化合物を淡黄色油状物として145mg得た。(93%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 0.93 (3H, t, J = 7.32 Hz), 1.24-1.35 (5H, m), 1.45 (9H, s), 1.43-1.55 (2H, m), 2.56 (3H, s), 3.27 (2H, t, J = 7.56 Hz), 4.18-4.31 (6H, m), 4.72 (1H, br s).

マススペクトル(ESI): m/z 398 $(M+H)^+$.

(230c)2－[3－(n－ブチルアミノ)アゼチジン－1－イル]－4－メチル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

実施例(230b)で得られた2－{3－[(tert－ブトキシカルボニル)(n－ブチル)アミノ]アゼチジン－1－イル}－4－メチル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(140mg、0.35mmol)及び4規定塩酸／酢酸エチル溶液(0.88mL、3.52mmol)を用いて実施例(222b)と同様の操作を行い、標記化合物を淡黄色油状物として98mg得た。(94%)

マススペクトル(ESI): m/z 298 $(M+H)^+$.

(230d)2－(3－{(n－ブチル)[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}アゼチジン－1－イル)－4－メチル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

実施例(230c)で得られた2－[3－(n－ブチルアミノ)アゼチジン－1－イル]－4

－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル（98mg、0．33mmol）と実施例（1d）で得られた4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸（58mg、0．33mmol）、WSC塩酸塩（190mg、0．99mmol）、1－ヒドロキシベンゾトリアゾール（46mg、0．33mmol）及びN－メチルモルホリン（0．07mL、0．66mmol）を用いて実施例（221c）と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として119mg得た。（79％）

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 0.89-0.99 (3H, m), 1.23 (3H, t, J = 7.56 Hz), 1.28-1.43 (5H, m), 1.55-1.72 (2H, m), 2.58 (3H, s), 2.66 (2H, q, J = 7.64 Hz), 3.61-3.70 (1H, m), 4.17-4.34 (5H, m), 4.36-4.56 (2H, m), 4.96 (0.5H, br s), 6.72 (0.5H, br s), 10.65 (0.5H, br s), 11.00 (0.5H, br s).

マススペクトル（ESI）：m/z　454, 456 $(M+H)^+$.

（230e）2－（3－{（n－ブチル）[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}アゼチジン－1－イル）－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

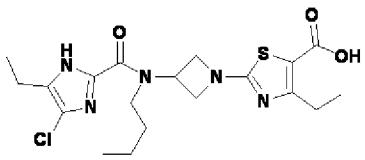
実施例（230d）で得られた2－（3－{（n－ブチル）[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}アゼチジン－1－イル）－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル（113mg、0．25mmol）及び2規定水酸化リチウム水溶液（1．24mL、2．49mmol）を用いて実施例（217d）と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として40mg得た。（38％）

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 0.81-0.94 (3H, m), 1.14 (3H, t, J = 7.56 Hz), 1.19-1.42 (2H, m), 1.52 (2H, br s), 2.43 (3H, s), 2.56 (2H, q, J = 7.56 Hz), 3.58 (1H, br s), 4.04-4.39 (5H, m), 4.76 (1H, br s), 12.46 (1H, br s), 13.20 (1H, br s).

マススペクトル（ESI）：m/z　426, 428 $(M+H)^+$.

（実施例231）2－（3－{（n－ブチル）[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}アゼチジン－1－イル）－4－エチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

（例示化合物番号231）



[0486] (231a)2－{3－[(tert－ブトキシカルボニル)(n－ブチル)アミノ]アゼチジン－1－イル}－4－エチル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸 メチル

実施例(227c)と同様の操作を行い、実施例(230a)で得られた3－[(tert－ブトキシカルボニル)(n－ブチル)アミノ]アゼチジン－1－カルボン酸 ベンジル(140mg、0.39mmol)及び10%Pd／C(14mg)より油状物を得、この油状物、実施例(22c)で得られた2－ブロモ－4－エチル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸 メチル(97mg、0.39mmol)及びジイソプロピルエチルアミン(0.13mL、0.77mmol)を用いて、標記化合物を淡黄色油状物として127mg得た。(83%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 0.93 (3H, t, J = 7.32 Hz), 1.19-1.36 (5H, m), 1.45 (9H, s), 1.42-1.54 (2H, m), 2.99 (2H, t, J = 7.32 Hz), 3.24-3.31 (2H, m), 3.79 (3H, s), 4.19-4.33 (4H, m), 4.70 (1H, brs).

マススペクトル(ESI): m/z 398 $(M+H)^+$.

(231b)2－(3－{(n－ブチル)[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}アゼチジン－1－イル)－4－エチル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸 メチル

実施例(231a)で得られた2－{3－[(tert－ブトキシカルボニル)(n－ブチル)アミノ]アゼチジン－1－イル}－4－エチル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸 メチル(123mg、0.31mmol)及び4規定塩酸／酢酸エチル溶液(0.77mL、3.09mmol)を用いて実施例(222b)と同様の操作を行い、油状物を得た。

[0487] 上記の操作で得られた油状物と実施例(1d)で得られた4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸(54mg、0.31mmol)、WSC塩酸塩(178mg、0.93mmol)、1－ヒドロキシベンゾトリアゾール(42mg、0.31mmol)及びN－メチルモルホリン(0.07mL、0.62mmol)を用いて実施例(221c)と同様の操作を行い、標記化合物を無色油状物として98mg得た。(70%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 0.90-0.99 (3H, m), 1.21-1.27 (6H, m

), 1.31-1.45 (2H, m), 1.54-1.73 (2H, m), 2.67 (2H, q, J = 7.72 Hz), 3.00 (2H, q, J = 7.56 Hz), 3.61-3.70 (1H, m), 3.80 (3H, s), 4.17-4.57 (5H, m), 4.94 (0.5H, br s), 6.74 (0.5H, br s), 10.39 (0.5H, br s), 10.62 (0.5H, br s).

マススペクトル(ESI): m/z 454, 456 $(M+H)^+$.

(231c)2-(3-{(n-ブチル)[(4-クロロ-5-エチル-1H-イミダゾール-2-イル)カルボニル]アミノ}アゼチジン-1-イル)-4-エチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸

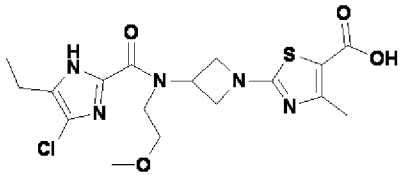
実施例(231b)で得られた2-(3-{(n-ブチル)[(4-クロロ-5-エチル-1H-イミダゾール-2-イル)カルボニル]アミノ}アゼチジン-1-イル)-4-エチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸 メチル(94mg、0.21mmol)及び2規定水酸化リチウム水溶液(1.04mL、2.07mmol)を用いて実施例(217d)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として64mg得た。(70%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 0.91-1.00 (3H, m), 1.21-1.28 (6H, m), 1.31-1.46 (2H, m), 1.52-1.74 (2H, m), 2.67 (2H, q, J = 7.64 Hz), 3.01 (2H, q, J = 7.80 Hz), 3.65 (1H, br s), 4.19-4.58 (5H, m), 4.81 (0.5H, brs), 6.76 (0.5H, br s).

マススペクトル(ESI): m/z 440, 442 $(M+H)^+$.

(実施例232)2-(3-{[(4-クロロ-5-エチル-1H-イミダゾール-2-イル)カルボニル](2-メトキシメチル)アミノ}アゼチジン-1-イル)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸

(例示化合物番号232)



[0488] (232a)3-[(tert-ブトキシカルボニル)(2-メトキシメチル)アミノ]アゼチジン-1-カルボン酸 ベンジル

水素化ナトリウム(55%)(202mg、4.62mmol)のTHF(15mL)懸濁液に、実施例(227a)で得られた3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]アゼチジン-1-カルボン酸 ベンジル(708mg、2.31mmol)のTHF(8mL)溶液を室温にて加え、30

分間撹拌した後、2－ブロモエチルメチルエーテル（1．09mL、11．6mmol）を加え、60℃にて18時間撹拌した。反応液に水を加え、この混合液を酢酸エチルで抽出した後、あわせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝3／1）で精製することにより、標記化合物を淡黄色油状物として255mg得た。（30％）

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.45 (9H, s), 3.30 (3H, s), 3.39-3.47 (4H, m), 4.11-4.19 (4H, m), 5.09 (2H, s), 7.30-7.38 (5H, m).

（232b）3－[（tert－ブトキシカルボニル）（2－メトキシメチル）アミノ]アゼチジン

実施例（232a）で得られた3－[（tert－ブトキシカルボニル）（2－メトキシメチル）アミノ]アゼチジン－1－カルボン酸 ベンジル（247mg、0．68mmol）のメタノール（4mL）溶液に、10％Pd／C（25mg）を加え、水素気流下にて2時間撹拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮して、標記化合物を無色油状物として131mg得た。（84％）

マススペクトル（ESI）：m/z 175 $(M-tBu)^+$.

（232c）2－{3－[（tert－ブトキシカルボニル）（2－メトキシエチル）アミノ]アゼチジン－1－イル}－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

実施例（232b）で得られた3－[（tert－ブトキシカルボニル）（2－メトキシメチル）アミノ]アゼチジン（131mg、0．57mmol）、2－ブロモ－4－メチルチアゾール－5－カルボン酸エチル（142mg、0．57mmol）及びジイソプロピルエチルアミン（0．20mL、1．14mmol）のDMF（6mL）溶液を90℃にて15．5時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、この混合液を5％食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝2／1）で精製することにより、標記化合物を淡黄色油状物として225mg得た。（99％）

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.32 (3H, t, J = 7.08 Hz), 1.45 (9H, s), 2.56 (3H, s), 3.31 (3H, s), 3.46 (4H, s), 4.21-4.31 (6H, m).

マススペクトル（ESI）：m/z 400 $(M+H)^+$.

(232d)2－(3－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル](2－メトキシメチル)アミノ}アゼチジン－1－イル)－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル

実施例(232c)で得られた2－{3－[(tert－ブトキシカルボニル)(2－メトキシエチル)アミノ]アゼチジン－1－イル}－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸エチル(217mg、0．54mmol)のジクロロメタン(1mL)溶液に、室温にて85%リン酸(0．31mL、2．72mmol)を加え、2時間撹拌した。反応液に水を加え、この混合液を酢酸エチルで洗浄した後、水層に1規定水酸化ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。あわせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、減圧下溶媒を留去し、油状物を得た。

[0489] 上記の操作で得られた油状物、実施例(1d)で得られた4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸(101mg、0．58mmol)、WSC塩酸塩(277mg、1．44mmol)、1－ヒドロキシベンゾトリアゾール(71mg、0．53mmol)及びN－メチルモルホリン(0．11mL、0．96mmol)を用いて実施例(221c)と同様の操作を行い、標記化合物を淡黄色油状物として147mg得た。(67%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.24 (3H, t, J = 7.93 Hz), 1.33 (3H, t, J = 7.07 Hz), 2.57 (3H, s), 2.67 (2H, q, J = 7.40 Hz), 3.29 (3H, s), 3.56-3.68 (2H, m), 3.88 (1H, br s), 4.21-4.55 (7H, m), 4.92 (0.5H, br s), 6.79 (0.5H, br s), 10.39-10.66 (1H, m).

マススペクトル(ESI): m/z 456, 458 $(M+H)^+$.

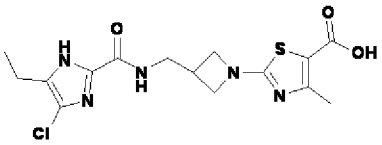
(232e)2－(3－{(n－ブチル)[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル](2－メトキシメチル)アミノ}アゼチジン－1－イル)－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

実施例(232d)で得られた2－(3－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル](2－メトキシメチル)アミノ}アゼチジン－1－イル)－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル(145mg、0．32mmol)及び2規定水酸化リチウム水溶液(1．59mL、3．18mmol)を用いて実施例(217d)と同様の操作を行い、標記化合物を乳白色固体として94mg得た。(69%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm: 1.14 (3H, t, J = 7.32 Hz), 2.42 (3H, s), 2.55 (2H, q, J = 7.32 Hz), 3.19 (3H, s), 3.42-3.61 (2H, m), 3.77 (1H, brs), 4.31 (5H, br s), 4.74 (0.6H, brs), 6.33 (0.4H, br s), 12.46 (1H, brs), 13.22 (1H, br s).
マススペクトル(ESI): m/z 428, 430 $(M+H)^+$.

(実施例233)2－[3－({[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}メチル)アゼチジン－1－イル]－4－メチル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸

(例示化合物番号233)



[0490] (233a)3－({[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}メチル)アゼチジン－1－カルボン酸 tert－ブチル

以下の文献記載の方法に従い合成した。

[0491] WO 2006/17468 A2

(233b)2－[3－({[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}メチル)アゼチジン－1－イル]－4－メチル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

実施例(233a)で得られた3－({[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}メチル)アゼチジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(560mg、1.75mmol)の1,4－ジオキサン／メタノール(8mL／8mL)溶液に、4規定塩酸／酢酸エチル溶液(3.90mL、15.6mmol)を加え、室温にて4.5時間撹拌した。反応液を濃縮して、3－({[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}メチル)アゼチジン塩酸塩を448mg得た。(100%)

上記の操作で得た3－({[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}メチル)アゼチジン塩酸塩(342mg、1.33mmol)、2－ブロモ－4－メチルチアゾール－5－カルボン酸エチル(500mg、2.00mmol)、ヨウ化銅(I)(51mg、0.27mmol)、プロリン(61mg、0.53mmol)及び炭酸カリウム(551mg、3.99mmol)を用いて実施例(223a)と同様の操作を行い、標記化合物を淡黄色固体として309mg得た。(60%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, CDCl$_3$) δ ppm: 1.32 (3H, t, J = 7.07 Hz), 2.55 (3H, s), 2.95-3.08 (1H, m), 3.49 (2H, t, J = 6.34 Hz), 3.78-3.86 (2H, m), 4.17 (2H, t, J =

8.29 Hz), 4.25 (2H, q, J = 7.07 Hz), 4.95 (1H, br s), 5.11 (2H, s), 7.35 (5H, s).

マススペクトル(ESI): m/z 390 $(M+H)^+$.

(233c)2－[3－(アミノメチル)アゼチジン－1－イル]－4－メチル－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

実施例(233b)で得られた2－[3－({[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}メチル)アゼチジン－1－イル]－4－メチル－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(128mg、0. 33mmol)の酢酸(1mL)溶液に、30%臭化水素／酢酸溶液(0. 64mL、3. 29mmol)を加え、室温にて100分間撹拌した。反応液に1規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、この混合液を酢酸エチルで抽出した。あわせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧下濃縮することにより、標記化合物を無色油状物として51mg得た。(61%)

マススペクトル(ESI): m/z 256 $(M+H)^+$.

(233d)2－[3－({[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}メチル)アゼチジン－1－イル]－4－メチル－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

実施例(233c)で得られた2－[3－(アミノメチル)アゼチジン－1－イル]－4－メチル－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(51mg、0. 20mmol)と実施例(1d)で得られた4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸(52mg、0. 30mmol)、WSC塩酸塩(115mg、0. 60mmol)、1－ヒドロキシベンゾトリアゾール(30mg、0. 22mmol)及びN－メチルモルホリン(0. 04mL、0. 40mmol)を用いて実施例(221c)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として46mg得た。(56%)

^1H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.26 (3H, t, J = 7.56 Hz), 1.32 (3H, t, J = 7.07 Hz), 2.55 (3H, s), 2.68 (2H, q, J = 7.56 Hz), 3.02-3.13 (1H, m), 3.72 (2H, t, J = 6.71 Hz), 3.88 (2H, dd, J = 8.66, 5.24 Hz), 4.17-4.29 (4H, m), 7.28-7.33 (1H, m), 11.06 (1H, brs).

マススペクトル(ESI): m/z 412, 414 $(M+H)^+$.

(233e)2－[3－({[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボ

ニル]アミノ}メチル)アゼチジン－1－イル]－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

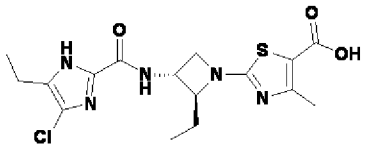
実施例(233d)で得られた2－[3－({[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}メチル)アゼチジン－1－イル]－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル(42mg、0．10mmol)及び2規定水酸化リチウム水溶液(0．51mL、1．02mmol)を用いて実施例(222d)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として18mg得た。(46%)

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm: 1.14 (3H, t, J = 7.56 Hz), 2.40 (3H, s), 2.55 (2H, q, J = 7.56 Hz), 2.96-3.06 (1H, m), 3.48 (2H, t, J = 6.46 Hz), 3.84 (2H, dd, J = 8.29, 5.37 Hz), 4.08 (2H, t, J = 8.41 Hz), 8.75-8.81 (1H, m), 12.42 (1H, br s), 13.25 (1H, br s).

マススペクトル(ESI): m/z　384, 386 $(M+H)^+$.

(実施例234)trans(±)－2－(3－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－2－エチルアゼチジン－1－イル)－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

(例示化合物番号234)



[0492] (234a)(2R＊)－2－[(1R＊)－1－ブロモプロピル]オキシラン

臭素(3．71g、23．2mmol)のクロロホルム(3mL)溶液に、0℃にてtrans－2－ペンテン－1－オール(2．00g、23．2mmol)のクロロホルム(2mL)溶液をゆっくり加え、室温にて2時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮して、油状物を得た。

[0493] 上記の操作で得た油状物のジエチルエーテル(12mL)溶液に、水酸化カリウム(1．30g、23．2mmol)の水(15mL)溶液を0℃にて加え、室温にて19時間撹拌した。反応液をジエチルエーテルで抽出し、合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝5／1)で精製することにより、標記化合物

を無色油状物として2．56g得た。(67%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.09 (3H, t, J = 7.32 Hz), 1.83-2.04 (2H, m), 2.75 (1H, dd, J = 4.39, 2.44 Hz), 2.97 (1H, dd, J = 4.39, 3.90 Hz), 3.22 (1H, ddd, J = 7.32, 3.66, 2.44 Hz), 3.62 (1H, td, J = 8.05, 5.12 Hz).

(234b)trans(±)－1－(ジフェニルメチル)－2－エチルアゼチジン－3－オール

実施例(234a)で得られた(2R＊)－2－[(1R＊)－1－ブロモプロピル]オキシラン(1．00g、6．06mmol)のメタノール(6mL)溶液に、ベンズヒドリルアミン(1．04mL、6．06mmol)を加え、17時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮して、得られた残渣に飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝2／1)で精製することにより、標記化合物を無色油状物として787mg得た。(49%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 0.72 (3H, t, J = 7.44 Hz), 0.84-0.96 (1H, m), 1.06-1.19 (1H, m), 2.54 (1H, t, J = 7.19 Hz), 2.88-2.95 (1H, m), 3.64 (1H, t, J = 7.07 Hz), 4.03 (1H, q, J = 6.10 Hz), 4.35 (1H, s), 7.14-7.44 (10H, m).

マススペクトル(ESI): m/z 268 $(M+H)^+$.

(234c)trans(±)－1－(ジフェニルメチル)－2－エチルアゼチジン－3－イルメタンスルホナート

実施例(234b)で得られたtrans(±)－1－(ジフェニルメチル)－2－エチルアゼチジン－3－オール(1．20g、4．49mmol)のジクロロメタン(8mL)溶液に、トリエチルアミン(0．94mL、6．74mmol)を加えた後、塩化メタンスルホニル(0．45mL、5．83mmol)のジクロロメタン(1．5mL)溶液を室温にて滴下し、4時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝5／1)で精製することにより、標記化合物を淡黄色油状物として1．41g得た。(91%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 0.73 (3H, t, J = 7.56 Hz), 0.93-1.04 (1H, m), 1.04-1.17 (1H, m), 2.83-2.90 (1H, m), 2.95 (3H, s), 3.26-3.33 (1H, m), 3.6

9-3.76 (1H, m), 4.41 (1H, s), 4.70-4.77 (1H, m), 7.16-7.32 (6H, m), 7.35-7.44 (4H, m).

マススペクトル(ESI): m/z 346 $(M+H)^+$.

(234d)trans(±)－3－(tert－ブトキシカルボニル)アミノ－1－(ジフェニルメチル)－2－エチルアゼチジン

実施例(234c)で得られたtrans(±)－1－(ジフェニルメチル)－2－エチルアゼチジン－3－イルメタンスルホナート(700mg、2.03mmol)のイソプロパノール(4mL)溶液に、28%アンモニア水(2.3ml)を加え、70℃にて4.5時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧下濃縮することにより、油状物を得た。

[0494] 上述の操作で得られた油状物のジクロロメタン(10mL)溶液に、tert－ブチルジカーボネート(560mg、2.44mmol)及びトリエチルアミン(0.71mL、5.08mmol)を室温にて加え、3時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、水及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝5／1)で精製することにより、標記化合物を淡黄色油状物として536mg得た。(72%)

^1H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 0.69 (3H, t, J = 7.45 Hz), 0.84-0.96 (1H, m), 1.07-1.20 (1H, m), 1.41 (9H, s), 2.41 (1H, t, J = 7.57 Hz), 2.78-2.86 (1H, m), 3.60-3.68 (1H, m), 3.91-4.02 (1H, m), 4.27 (1H, s), 4.57-4.67 (1H, m), 7.14-7.30 (6H, m), 7.34-7.43 (4H, m).

マススペクトル(ESI): m/z 367 $(M+H)^+$.

(234e)trans(±)－3－(tert－ブトキシカルボニル)アミノ－2－エチルアゼチジン

実施例(234d)で得られたtrans(±)－3－(tert－ブトキシカルボニル)アミノ－1－(ジフェニルメチル)－2－エチルアゼチジン(530mg、1.45mmol)のメタノール(7mL)溶液に、10%Pd／C(100mg)を加え、水素気流下、40℃にて13時間撹拌

した。反応液をろ過後、ろ液を減圧下濃縮し、得られた残渣に1規定塩酸水溶液を加えた。この水層を酢酸エチルで洗浄した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチル及びクロロホルム／メタノール混合溶媒で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧下濃縮することにより、標記化合物を白色固体として206mg得た。（71％）

マススペクトル（ESI）：m/z 201 $(M+H)^+$.

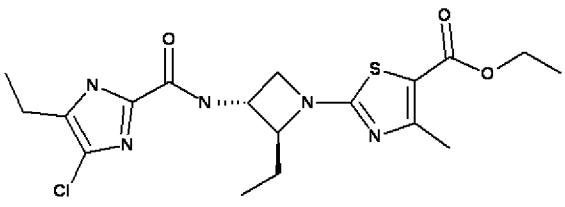
（234f）trans（±）－2－{3－[（tert－ブトキシカルボニル）アミノ]－2－エチルアゼチジン－1－イル}－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

実施例（234e）で得られたtrans（±）－3－（tert－ブトキシカルボニル）アミノ－2－エチルアゼチジン（110mg、0．55mmol）、2－ブロモ－4－メチルチアゾール－5－カルボン酸エチル（137mg、0．55mmol）及びジイソプロピルエチルアミン（0．19mL、1．10mmol）を用いて実施例（232c）と同様の操作を行い、標記化合物を淡黄色油状物として156mg得た。（77％）

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.01 (3H, t, J = 7.56 Hz), 1.32 (3H, t, J = 7.07 Hz), 1.45 (9H, s), 1.76-1.90 (1H, m), 2.00-2.12 (1H, m), 2.55 (3H, s), 3.70-3.79 (1H, m), 3.95-4.03 (1H, m), 4.22-4.40 (4H, m), 4.88 (1H, br s).

マススペクトル（ESI）：m/z 370 $(M+H)^+$.

（234g）trans（±）－2－（3－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－2－エチルアゼチジン－1－イル）－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル



[0495] 実施例（232d）と同様の操作を行い、実施例（234f）で得られたtrans（±）－2－{3－[（tert－ブトキシカルボニル）アミノ]－2－エチルアゼチジン－1－イル}－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル（152mg、0．41mmol）及び85％リン酸（0．24mL、2．06mmol）より油状物を得、この油状物と実施例（1d）で得ら

れた4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸（86mg、0．49mmol）、WSC塩酸塩（236mg、1．23mmol）、1－ヒドロキシベンゾトリアゾール（61mg、0．45mmol）及びN－メチルモルホリン（0．09mL、0．82mmol）を用いて、標記化合物を白色固体として101mg得た。（58％）

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.01 (3H, t, J = 7.32 Hz), 1.27 (3H, t, J = 7.57 Hz), 1.33 (3H, t, J = 7.08 Hz), 1.79-1.92 (1H, m), 2.03-2.15 (1H, m), 2.57 (3H, s), 2.70 (2H, q, J = 7.57 Hz), 3.87-3.93 (1H, m), 4.11-4.18 (1H, m), 4.27 (2H, q, J = 7.08 Hz), 4.39 (1H, t, J = 8.18 Hz), 4.64-4.74 (1H, m), 7.60 (1H, d, J = 8.54 Hz), 11.53 (1H, br s).

マススペクトル（ESI）：m/z 426, 428 $(M+H)^+$.

（234h）trans（±）－2－（3－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－2－エチルアゼチジン－1－イル）－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

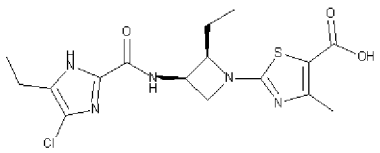
実施例（234g）で得られたtrans（±）－2－（3－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－2－エチルアゼチジン－1－イル）－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル（97mg、0．23mmol）及び2規定水酸化リチウム水溶液（1．14mL、2．28mmol）を用いて実施例（217d）と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として76mg得た。（84％）

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 0.89-0.96 (3H, m), 1.11-1.18 (3H, m), 1.68-1.80 (1H, m), 1.91-2.02 (1H, m), 2.42-2.45 (3H, m), 2.53-2.61 (2H, m), 3.95-4.02 (1H, m), 4.20-4.27 (2H, m), 4.55-4.64 (1H, m), 9.20-9.26 (1H, m), 12.48 (1H, br s), 13.32 (1H, br s).

マススペクトル（ESI）：m/z 398, 400 $(M+H)^+$.

（実施例235）cis（±）－2－（3－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－2－エチルアゼチジン－1－イル）－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

（例示化合物番号235）



[0496] (235a)(2R＊)－2－[(1S＊)－1－ブロモプロピル]オキシラン

実施例(234a)と同様の操作を行い、cis－2－ペンテン－1－オール(5．00g、58．1mmol)及び臭素(9．28g、58．1mmol)より油状物を得、この油状物と水酸化カリウム(3．26g、58．1mmol)を用いて、標記化合物を淡黄色油状物として2．65g得た。(28%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.11 (3H, t, J = 7.20 Hz), 1.88-2.00 (1H, m), 2.06-2.18 (1H, m), 2.64 (1H, dd, J = 4.76, 2.56 Hz), 2.91 (1H, dd, J = 4.88, 3.91 Hz), 3.15-3.21 (1H, m), 3.39-3.47 (1H, m).

(235b)cis(±)－1－(ジフェニルメチル)－2－エチルアゼチジン－3－オール

実施例(235a)で得られた(2R＊)－2－[(1S＊)－1－ブロモプロピル]オキシラン(1．50g、9．09mmol)及びベンズヒドリルアミン(1．57mL、9．09mmol)を用いて、実施例(234b)と同様の操作を行い、標記化合物を淡黄色固体として699mg得た。(29%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 0.57-0.68 (4H, m), 1.50-1.61 (1H, m), 2.97 (1H, dd, J = 9.28, 5.86 Hz), 3.07-3.14 (1H, m), 3.22 (1H, d, J = 9.28 Hz), 4.29-4.37 (2H, m), 7.15-7.31 (6H, m), 7.35-7.43 (4H, m).

マススペクトル(ESI): m/z 268 $(M+H)^+$.

(235c)cis(±)－1－(ジフェニルメチル)－2－エチルアゼチジン－3－イルメタンスルホナート

実施例(235b)で得られたcis(±)－1－(ジフェニルメチル)－2－エチルアゼチジン－3－オール(769mg、2．88mmol)、トリエチルアミン(0．60mL、4．32mmol)及び塩化メタンスルホニル(0．29mL、3．74mmol)を用いて、実施例(234c)と同様の操作を行い、標記化合物を淡黄色油状物として321mg得た。(32%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 0.60 (3H, t, J = 7.32 Hz), 0.70-0.84 (1H, m), 1.54-1.71 (1H, m), 3.04 (3H, s), 3.09 (1H, dd, J = 10.00, 5.61 Hz), 3.34-3.

41 (1H, m), 3.54-3.59 (1H, m), 4.36 (1H, s), 5.20 (1H, t, J = 5.98 Hz), 7.16-7.32 (6H, m), 7.37-7.44 (4H, m).

マススペクトル(ESI): m/z 346 $(M+H)^+$.

(235d)cis(±)－1－(ジフェニルメチル)－2－エチルアゼチジン－3－アミン

実施例(235c)で得られたcis(±)－1－(ジフェニルメチル)－2－エチルアゼチジン－3－イルメタンスルホナート(315mg、0．91mmol)のイソプロパノール(2mL)溶液に、28%アンモニア水(1．2ml)を加え、70℃にて4時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧下濃縮することにより、標記化合物を淡黄色油状物として206mg得た。(85%)

マススペクトル(ESI): m/z 267 $(M+H)^+$.

(235e)cis(±)－3－(tert－ブトキシカルボニル)アミノ－1－(ジフェニルメチル)－2－エチルアゼチジン

実施例(235d)で得られたcis(±)－1－(ジフェニルメチル)－2－エチルアゼチジン－3－アミン(206mg、0．77mmol)のジクロロメタン(4mL)溶液に、tert－ブチルジカーボネート(202mg、0．93mmol)及びトリエチルアミン(0．27mL、1．93mmol)を室温にて加え、2時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝4／1)で精製することにより、標記化合物を無色油状物として161mg得た。(57%)

^1H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 0.48-0.67 (4H, m), 1.24-1.37 (1H, m), 1.44 (9H, s), 3.01-3.10 (2H, m), 3.16-3.26 (1H, m), 4.23-4.34 (2H, m), 5.25-5.35 (1H, m), 7.14-7.31 (6H, m), 7.33-7.41 (4H, m).

マススペクトル(ESI): m/z 367 $(M+H)^+$.

(235f)cis(±)－3－(tert－ブトキシカルボニル)アミノ－2－エチルアゼチジン

実施例(235e)で得られたcis(±)－3－(tert－ブトキシカルボニル)アミノ－1－(ジフェニルメチル)－2－エチルアゼチジン(154mg、0．42mmol)及び10%Pd／

C（30mg）を用いて、実施例（234e）と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として66mg得た。（79％）

マススペクトル（ESI）：m/z 201 $(M+H)^+$.

（235g）cis（±）－2－{3－[（tert－ブトキシカルボニル）アミノ]－2－エチルアゼチジン－1－イル}－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

実施例（235f）で得られたcis（±）－3－（tert－ブトキシカルボニル）アミノ－2－エチルアゼチジン（66mg、0．33mmol）、2－ブロモ－4－メチルチアゾール－5－カルボン酸エチル（82mg、0．33mmol）及びジイソプロピルエチルアミン（0．12mL、0．66mmol）を用いて実施例（232c）と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として102mg得た。（84％）

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 0.97 (3H, t, J = 7.44 Hz), 1.32 (3H, t, J = 7.07 Hz), 1.46 (9H, s), 1.68-1.80 (1H, m), 1.89-2.01 (1H, m), 2.55 (3H, s), 3.82-3.89 (1H, m), 4.26 (2H, q, J = 7.15 Hz), 4.22-4.31 (1H, m), 4.39 (1H, t, J = 8.90 Hz), 4.73-4.84 (1H, m), 5.00-5.10 (1H, m).

マススペクトル（ESI）：m/z 370 $(M+H)^+$.

（235h）cis（±）－2－（3－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－2－エチルアゼチジン－1－イル）－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

実施例（232d）と同様の操作を行い、実施例（235g）で得られたcis（±）－2－{3－[（tert－ブトキシカルボニル）アミノ]－2－エチルアゼチジン－1－イル}－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル（99mg、0．27mmol）及び85％リン酸（0．15mL、1．34mmol）より油状物を得、この油状物と実施例（1d）で得られた4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸（68mg、0．39mmol）、WSC塩酸塩（150mg、0．78mmol）、1－ヒドロキシベンゾトリアゾール（53mg、0．39mmol）及びN－メチルモルホリン（0．06mL、0．52mmol）を用いて、標記化合物を白色固体として105mg得た。（92％）

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 0.94 (3H, t, J = 7.32 Hz), 1.27 (3H, t, J = 7.32 Hz), 1.33 (3H, t, J = 7.07 Hz), 1.73-1.86 (1H, m), 1.94-2.07 (1H, m), 2.5

7 (3H, s), 2.70 (2H, q, J = 7.32 Hz), 4.05 (1H, dd, J = 9.76, 4.88 Hz), 4.27 (2H, q, J = 7.07 Hz), 4.32-4.40 (1H, m), 4.44 (1H, t, J = 9.02 Hz), 5.08-5.18 (1H, m), 7.72 (1H, d, J = 9.27 Hz), 11.41 (1H, br s).

マススペクトル(ESI): m/z 426, 428 $(M+H)^+$.

(235i)cis(±)－2－(3－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－2－エチルアゼチジン－1－イル)－4－メチル－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸

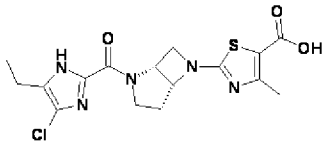
実施例(235h)で得られたcis(±)－2－(3－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－2－エチルアゼチジン－1－イル)－4－メチル－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(103mg、0. 24mmol)及び2規定水酸化リチウム水溶液(1. 21mL、2. 42mmol)を用いて実施例(217d)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として77mg得た。(80%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 0.80 (3H, t, J = 7.32 Hz), 1.15 (3H, t, J = 7.08 Hz), 1.68-1.89 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.53-2.61 (2H, m), 4.20-4.38 (3H, m), 4.99-5.10 (1H, m), 9.20-9.26 (1H, m), 13.33 (1H, br s).

マススペクトル(ESI): m/z 398, 400 $(M+H)^+$.

(実施例236)2－{(1R, 5R)－2－[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]－2, 6－ジアザビシクロ[3. 2. 0]ヘプト－6－イル}－4－メチル－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸

(例示化合物番号236)



[0497] (236a)(1R, 5R)－2, 6－ジアザビシクロ[3. 2. 0]ヘプタン－2－カルボン酸 tert－ブチル

以下の文献記載の方法に従い合成した。

[0498] US 2005/101602 A1

(236b)(1R, 5R)－6－[5－(エトキシカルボニル)－4－メチル－1, 3－チアゾー

ル－2－イル]－2, 6－ジアザビシクロ[3. 2. 0]ヘプタン－2－カルボン酸 tert－ブチル

実施例(236a)で得られた(1R, 5R)－2, 6－ジアザビシクロ[3. 2. 0]ヘプタン－2－カルボン酸 tert－ブチル(150mg、0. 76mmol)、2－ブロモ－4－メチルチアゾール－5－カルボン酸エチル(189mg、0. 76mmol)及びジイソプロピルエチルアミン(0. 26mL、1. 51mmol)を用いて実施例(217a)と同様の操作を行い、標記化合物を黄色油状物として278mg得た。(100%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.32 (3H, t, J = 7.07 Hz), 1.47 (9H, s), 1.81-1.94 (1H, m), 2.34 (1H, dd, J = 13.90, 6.10 Hz), 2.55 (3H, s), 3.57 (1H, br s), 3.78 (1H, brs), 3.95 (1H, br s), 4.26 (2H, q, J = 7.07 Hz), 4.16-4.31 (1H, m), 4.51-4.75 (1H, m), 4.96 (1H, t, J = 5.24 Hz).

マススペクトル(ESI): m/z 368 $(M+H)^+$.

(236c)2－[(1R, 5R)－2, 6－ジアザビシクロ[3. 2. 0]ヘプト－6－イル]－4－メチル－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

実施例(236b)で得られた(1R, 5R)－6－[5－(エトキシカルボニル)－4－メチル－1, 3－チアゾール－2－イル]－2, 6－ジアザビシクロ[3. 2. 0]ヘプタン－2－カルボン酸 tert－ブチル(278mg、0. 76mmol)のジクロロメタン(1mL)溶液に、室温にて85%リン酸(0. 44mL、3. 78mmol)を加え、2時間撹拌した。反応液に水を加え、この混合液を酢酸エチルで洗浄した後、水層に1規定水酸化ナトリウム水溶液を加え酢酸エチル／メタノール混合溶媒で抽出した。あわせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、減圧下溶媒を留去し、標記化合物を淡黄色油状物として175mg得た。(87%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.32 (3H, t, J = 7.56 Hz), 1.42-1.53 (1H, m), 2.30 (1H, dd, J = 13.66, 5.12 Hz), 2.55 (3H, s), 3.15 (1H, td, J = 11.95, 5.45 Hz), 3.37 (1H, dd, J = 11.95, 7.32 Hz), 3.71-3.78 (1H, m), 4.21-4.33 (4H, m), 4.87 (1H, t, J = 5.00 Hz).

マススペクトル(ESI): m/z 268 $(M+H)^+$.

(236d)2－{(1R, 5R)－2－[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－

イル)カルボニル]－2, 6－ジアザビシクロ[3. 2. 0]ヘプト－6－イル}－4－メチル－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル

実施例(236c)で得られた2－[(1R, 5R)－2, 6－ジアザビシクロ[3. 2. 0]ヘプト－6－イル]－4－メチル－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル(175mg、0. 66mmol)と実施例(1d)で得られた4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸　(137mg、0. 79mmol)のDMA／ジクロロメタン(4mL／4mL)混合溶液に、WSC塩酸塩(377mg、1. 97mmol)、1－ヒドロキシベンゾトリアゾール(97mg、0. 72mmol)及びN－メチルモルホリン(0. 14mL、1. 31mmol)を加え、室温にて19時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、この混合液を5%食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝2／1)で精製することにより、標記化合物を乳白色固体として192mg得た。(69%)

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.23-1.29 (3H, m), 1.33 (3H, t, J = 7.08 Hz), 1.90-2.09 (1H, m), 2.42-2.59 (1H, m), 2.57 (3H, s), 2.65-2.74 (2H, m), 3.77-3.88 (1.7H, m), 4.03-4.15 (0.3H, m), 4.23-4.34 (2.3H, m), 4.41-4.50 (1.4H, m), 4.98-5.03 (0.3H, m), 5.10 (1H, t, J = 5.37 Hz), 5.35 (0.3H, dd, J = 12.21, 8.30 Hz), 5.65-5.70 (0.7H, m), 11.44 (0.3H, br s), 11.58 (0.7H, br s).

マススペクトル(ESI): m/z　424, 426 $(M+H)^+$.

(236e)2－{(1R, 5R)－2－[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]－2, 6－ジアザビシクロ[3. 2. 0]ヘプト－6－イル}－4－メチル－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸

実施例(236d)で得られた2－{(1R, 5R)－2－[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]－2, 6－ジアザビシクロ[3. 2. 0]ヘプト－6－イル}－4－メチル－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル(188mg、0. 44mmol)及び2規定水酸化リチウム水溶液(2. 22mL、4. 43mmol)を用いて実施例(217d)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として157mg得た。(90%)

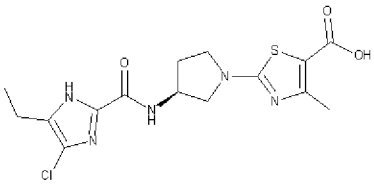
^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.15 (3H, t, J = 7.56 Hz), 1.88-2.02 (1H, m), 2.18-2.33 (1H, m), 2.43 (3H, s), 2.53-2.62 (2H, m), 3.61-3.71 (0.7H,

m), 3.77 (1H, d, J = 9.02 Hz), 3.85-3.95 (0.3H, m), 4.23-4.32 (1.6H, m), 4.94-5.00 (0.7H, m), 5.04-5.12 (1H, m), 5.38-5.44 (0.7H, m), 12.26 (1H, br s), 13.25-13.34 (1H, m).

マススペクトル(ESI): m/z 396, 398 $(M+H)^+$.

(実施例237)2－[(3S)－3－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}ピロリジン－1－イル)－4－メチル－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸

(例示化合物番号237)



[0499] (237a)2－[(3S)－3－アミノピロリジン－1－イル]－4－メチル－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

(3S)－3－アミノピロリジン(0. 16mL、1. 80mmol)、2－ブロモ－4－メチルチアゾール－5－カルボン酸エチル(300mg、1. 20mmol)及びジイソプロピルエチルアミン(0. 42mL、2. 40mmol)のDMF(12mL)溶液を90℃にて75分間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、この混合液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン／メタノール＝5／1)で精製することにより、標記化合物を淡黄色固体として257mg得た。(84%)

^1H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.33 (3H, t, J = 7.08 Hz), 1.81-1.91 (1H, m), 2.19-2.29 (1H, m), 2.57 (3H, s), 3.18-3.27 (1H, m), 3.46-3.56 (1H, m), 3.61-3.71 (2H, m), 3.75-3.82 (1H, m), 4.26 (2H, q, J = 7.08 Hz).

マススペクトル(ESI): m/z 256 $(M+H)^+$.

(237b)2－[(3S)－3－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}ピロリジン－1－イル)－4－メチル－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

実施例(237a)で得られた2－[(3S)－3－アミノピロリジン－1－イル]－4－メチ

ル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル（150mg、0．59mmol）と実施例（1d）で得られた4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸（103mg、0．59mmol）、WSC塩酸塩（338mg、1．76mmol）、1－ヒドロキシベンゾトリアゾール（79mg、0．59mmol）及びN－メチルモルホリン（0．13mL、1．17mmol）を用いて実施例（217c）と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として217mg得た。（90％）

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.27 (3H, t, J = 7.65 Hz), 1.34 (3H, t, J = 7.08 Hz), 2.13-2.23 (1H, m), 2.35-2.48 (1H, m), 2.58 (3H, s), 2.71 (2H, q, J = 7.65 Hz), 3.48-3.72 (3H, m), 3.85 (1H, dd, J = 10.99, 6.35 Hz), 4.27 (2H, q, J = 7.08 Hz), 4.69-4.78 (1H, m), 7.29-7.35 (1H, m), 11.52 (1H, br s).

マススペクトル（ESI）：m/z　412, 414 $(M+H)^+$.

（237c）2－[（3S）－3－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}ピロリジン－1－イル）－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

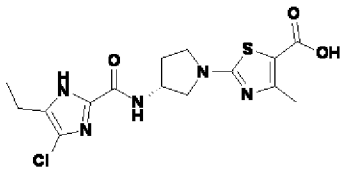
実施例（237b）で得られた2－[（3S）－3－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}ピロリジン－1－イル）－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル（215mg、0．52mmol）をメタノール（5mL）に溶解し、2規定水酸化リチウム水溶液（2．61mL、5．22mmol）を加えて、40℃にて2時間撹拌した。反応液に水を加えた後、この混合液を酢酸エチルで洗浄し、水層に1規定塩酸水溶液（5mL）を加えた。析出した固体をろ取し、水及び酢酸エチルで洗浄することにより、標記化合物を白色固体として155mg得た。（77％）

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.11-1.18 (3H, m), 2.09-2.31 (2H, m), 2.43 (3H, s), 2.52-2.61 (2H, m), 3.39-3.73 (4H, m), 4.55-4.65 (1H, m), 8.83-8.91 (1H, m), 12.31 (1H, br s), 13.28 (1H, brs).

マススペクトル（ESI）：m/z　384, 386 $(M+H)^+$.

（実施例238）2－[（3R）－3－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}ピロリジン－1－イル）－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

（例示化合物番号238）



[0500] （238a）2－[（3R）－3－アミノピロリジン－1－イル]－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル

（3R）－3－アミノピロリジン（0．16mL、1．80mmol）、2－ブロモ－4－メチルチアゾール－5－カルボン酸エチル（300mg、1．20mmol）及びジイソプロピルエチルアミン（0．42mL、2．40mmol）を用いて、実施例（237a）と同様の操作を行い、標記化合物を淡黄色固体として265mg得た。（87％）

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.33 (3H, t, J = 7.08 Hz), 1.81-1.91 (1H, m), 2.19-2.29 (1H, m), 2.57 (3H, s), 3.20-3.26 (1H, m), 3.46-3.56 (1H, m), 3.61-3.71 (2H, m), 3.75-3.82 (1H, m), 4.26 (2H, q, J = 7.08 Hz).

マススペクトル（ESI）：m/z　256 $(M+H)^+$.

（238b）2－[（3R）－3－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}ピロリジン－1－イル）－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル

実施例（238a）で得られた2－[（3R）－3－アミノピロリジン－1－イル]－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル（116mg、0．45mmol）と実施例（1d）で得られた4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸（79mg、0．45mmol）、WSC塩酸塩（260mg、1．36mmol）、1－ヒドロキシベンゾトリアゾール（61mg、0．45mmol）及びN－メチルモルホリン（0．10mL、0．90mmol）を用いて実施例（217c）と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として155mg得た。（83％）

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.27 (3H, t, J = 7.65 Hz), 1.34 (3H, t, J = 7.08 Hz), 2.12-2.22 (1H, m), 2.36-2.47 (1H, m), 2.58 (3H, s), 2.71 (2H, q, J = 7.65 Hz), 3.49-3.71 (3H, m), 3.85 (1H, dd, J = 10.99, 6.35 Hz), 4.27 (2H, q, J = 7.08 Hz), 4.69-4.77 (1H, m), 7.32 (1H, d, J = 7.32 Hz), 11.60 (1H, br s).

マススペクトル(ESI): m/z 412, 414 $(M+H)^+$.

(238c)2－[(3R)－3－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}ピロリジン－1－イル)－4－メチル－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸

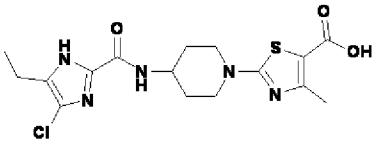
実施例(238b)で得られた2－[(3R)－3－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}ピロリジン－1－イル)－4－メチル－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(154mg、0. 37mmol)及び2規定水酸化リチウム水溶液(1. 87mL、3. 74mmol)を用いて実施例(237c)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として98mg得た。(68%)

^1H NMRスペクトル(400MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm: 1.13 (3H, t, J = 7.56 Hz), 2.07-2.18 (1H, m), 2.19-2.29 (1H, m), 2.42 (3H, s), 2.55 (2H, q, J = 7.56 Hz), 3.38-3.71 (4H, m), 4.54-4.64 (1H, m), 8.86 (1H, d, J = 7.32 Hz), 13.29 (1H, br s).

マススペクトル(ESI): m/z 384, 386 $(M+H)^+$.

(実施例239)2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン－1－イル)－4－メチル－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸

(例示化合物番号239)



[0501] (239a)2－(4－アミノピペリジン－1－イル)－4－メチル－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

4－アミノピペリジン(0. 19mL、1. 80mmol)、2－ブロモ－4－メチルチアゾール－5－カルボン酸エチル(300mg、1. 20mmol)及びジイソプロピルエチルアミン(0. 42mL、2. 40mmol)を用いて、実施例(237a)と同様の操作を行い、標記化合物を淡黄色油状物として283mg得た。(88%)

^1H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.32 (3H, t, J = 7.08 Hz), 1.37-1.53 (2H, m), 1.88-1.95 (1H, m), 2.54 (3H, s), 2.91-3.00 (1H, m), 3.07-3.16 (2H, m), 3.97-4.05 (2H, m), 4.25 (2H, q, J = 7.08 Hz).

マススペクトル(ESI): m/z 270 $(M+H)^+$.

(239b)2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン－1－イル)－4－メチル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

実施例(239a)で得られた2－(4－アミノピペリジン－1－イル)－4－メチル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(139mg、0.52mmol)と実施例(1d)で得られた4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸(90mg、0.52mmol)、WSC塩酸塩(296mg、1.55mmol)、1－ヒドロキシベンゾトリアゾール(70mg、0.52mmol)及びN－メチルモルホリン(0.11mL、1.03mmol)を用いて実施例(217c)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として205mg得た。(94%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.27 (3H, t, J = 7.57 Hz), 1.33 (3H, t, J = 7.08 Hz), 1.60-1.75 (2H, m), 2.05-2.13 (2H, m), 2.55 (3H, s), 2.70 (2H, q, J = 7.57 Hz), 3.14-3.24 (2H, m), 4.03-4.17 (3H, m), 4.27 (2H, q, J = 7.08 Hz), 7.16 (1H, d, J = 8.06 Hz), 11.80 (1H, br s).

マススペクトル(ESI): m/z 426, 428 $(M+H)^+$.

(239c)2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン－1－イル)－4－メチル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸

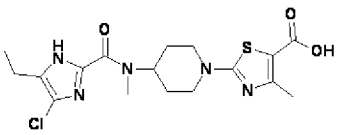
実施例(239b)で得られた2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン－1－イル)－4－メチル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(196mg、0.46mmol)及び2規定水酸化リチウム水溶液(2.30mL、4.60mmol)を用いて実施例(223d)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として96mg得た。(53%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $DMSO\text{-}d_6$) δ ppm: 1.14 (3H, t, J = 7.56 Hz), 1.62-1.74 (2H, m), 1.76-1.85 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.48-2.59 (2H, m), 3.12-3.23 (2H, m), 3.90-4.09 (3H, m), 8.45 (1H, d, J = 8.29 Hz), 12.38 (1H, br s), 13.25 (1H, br s).

マススペクトル(ESI): m/z 398, 400 $(M+H)^+$.

(実施例240)2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル](メチル)アミノ}ピペリジン－1－イル)－4－メチル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸

(例示化合物番号240)



[0502] (240a)2－{4－[(tert－ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ]ピペリジン－1－イル}－4－メチル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

4－[(tert－ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ]ピペリジン(386mg、1.80mmol)、2－ブロモ－4－メチルチアゾール－5－カルボン酸エチル(300mg、1.20mmol)及びジイソプロピルエチルアミン(0.42mL、2.40mmol)を用いて実施例(217a)と同様の操作を行い、標記化合物を無色油状物として403mg得た。(88%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.32 (3H, t, J = 7.08 Hz), 1.47 (9H, s), 1.71-1.78 (4H, m), 2.54 (3H, s), 2.72 (3H, s), 3.04-3.15 (2H, m), 4.11-4.18 (2H, m), 4.26 (2H, q, J = 7.08 Hz).

マススペクトル(ESI): m/z 384 $(M+H)^+$.

(240b)4－メチル－2－[4－(メチルアミノ)ピペリジン－1－イル]－1,3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

実施例(240a)で得られた2－{4－[(tert－ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ]ピペリジン－1－イル}－4－メチル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(396mg、1.03mmol)及び4規定塩酸／酢酸エチル溶液(2.58mL、10.3mmol)を用いて実施例(222b)と同様の操作を行い、標記化合物を茶色油状物として256mg得た。(88%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.32 (3H, t, J = 7.08 Hz), 1.38-1.52 (2H, m), 1.93-2.02 (2H, m), 2.46 (3H, s), 2.54 (3H, s), 2.59-2.68 (1H, m), 3.10-3.19 (2H, m), 3.95-4.03 (2H, m), 4.25 (2H, q, J = 7.08 Hz).

マススペクトル(ESI): m/z 284 $(M+H)^+$.

(240c)2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボ

ニル]（メチル）アミノ}ピペリジン－1－イル）－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル

実施例（240b）で得られた4－メチル－2－[4－（メチルアミノ）ピペリジン－1－イル]－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル（254mg、0．90mmol）と実施例（1d）で得られた4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸（156mg、0．90mmol）、WSC塩酸塩（515mg、2．69mmol）、1－ヒドロキシベンゾトリアゾール（121mg、0．90mmol）及びN－メチルモルホリン（0．20mL、1．79mmol）を用いて実施例（217c）と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として366mg得た。（93％）

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.24 (3H, t, J = 7.56 Hz), 1.33 (3H, t, J = 7.07 Hz), 1.76-1.99 (4H, m), 2.55 (3H, s), 2.67 (2H, q, J = 7.56 Hz), 2.98 (1.7H, s), 3.12-3.32 (2H, m), 3.51 (1.3H, s), 4.16-4.31 (4H, m), 4.74-4.85 (0.6H, m), 5.83-5.94 (0.4H, m), 11.20 (0.6H, br s), 11.36 (0.4H, br s).

マススペクトル（ESI）：m/z　440, 442 $(M+H)^+$.

（240d）2－（4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]（メチル）アミノ}ピペリジン－1－イル）－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

実施例（240c）で得られた2－（4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]（メチル）アミノ}ピペリジン－1－イル）－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル（360mg、0．82mmol）及び2規定水酸化リチウム水溶液（4．09mL、8．18mmol）を用いて実施例（221d）と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として271mg得た。（80％）

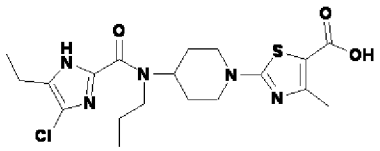
^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.12 (3H, t, J = 7.56 Hz), 1.66-1.90 (4H, m), 2.42 (3H, s), 2.56 (2H, q, J = 7.56 Hz), 2.86 (1.3H, s), 3.06-3.40 (3.7H, m), 4.02-4.11 (2H, m), 4.59 (0.6H, br s), 5.37 (0.4H, br s), 12.37 (1H, br s), 13.09 (1H, br s).

マススペクトル（ESI）：m/z　412, 414 $(M+H)^+$.

（実施例241）2－（4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カ

ルボニル]（n－プロピル）アミノ}ピペリジン－1－イル）－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

（例示化合物番号241）



[0503] （241a）4－[（tert－ブトキシカルボニル）アミノ]ピペリジン－1－カルボン酸　ベンジル

4－[（tert－ブトキシカルボニル）アミノ]ピペリジン（2．00g、9．99mmol）、クロロ蟻酸ベンジル（2．14mL、15．0mmol）及びトリエチルアミン（3．48mL、25．0mmol）を用いて実施例（227a）と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として2．71g得た。（81％）

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.23-1.36 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.90-2.20 (2H, m), 2.88-2.98 (2H, m), 3.60 (1H, brs), 4.10 (2H, br s), 4.44 (1H, brs), 5.12 (2H, s), 7.29-7.40 (5H, m).

マススペクトル（ESI）：m/z　357 $(M+Na)^+$.

（241b）4－[（tert－ブトキシカルボニル）（n－プロピル）アミノ]ピペリジン－1－カルボン酸　ベンジル

水素化ナトリウム（55％）（261mg、5．98mmol）のTHF（25mL）懸濁液に、実施例（241a）で得られた4－[（tert－ブトキシカルボニル）アミノ]ピペリジン－1－カルボン酸　ベンジル（1．00g、2．99mmol）のTHF（5mL）溶液を0℃にて加え、続けて、ヨウ化プロピル（1．46mL、15．0mmol）を0℃にて加え、室温にて22時間撹拌した後、水素化ナトリウム（55％）（130mg、2．99mmol）及びヨウ化プロピル（0．58mL、5．98mmol）を加え22時間加熱還流した。反応液に水を加え、この混合液を酢酸エチルで抽出した後、あわせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝5／1）で精製することにより、標記化合物を淡黄色油状物として301mg得た。（27％）

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 0.85 (3H, t, J = 7.44 Hz), 1.46 (9H, s), 1.41-1.54 (4H, m), 1.62-1.72 (2H, m), 2.79 (2H, br s), 2.97 (2H, br s), 4.26 (2H, br s), 5.13 (2H, s), 7.29-7.39 (5H, m).

マススペクトル(ESI): m/z 399 $(M+Na)^+$.

(241c)2－{4－[(tert－ブトキシカルボニル)(n－プロピル)アミノ]ピペリジン－1－イル}－4－メチル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

実施例(227c)と同様の操作を行い、実施例(241b)で得られた4－[(tert－ブトキシカルボニル)(n－プロピル)アミノ]ピペリジン－1－カルボン酸 ベンジル(295mg、0.78mmol)及び10%Pd／C(30mg)より油状物を得、この油状物、2－ブロモ－4－メチルチアゾール－5－カルボン酸エチル(196mg、0.78mmol)及びジイソプロピルエチルアミン(0.27mL、1.57mmol)を用いて、標記化合物を淡黄色油状物として306mg得た。(95%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 0.85 (3H, t, J = 7.44 Hz), 1.32 (3H, t, J = 7.07 Hz), 1.46 (9H, s), 1.44-1.54 (2H, m), 1.78 (4H, br s), 2.54 (3H, s), 2.95-3.13 (4H, m), 4.13 (2H, d, J = 13.41 Hz), 4.26 (2H, q, J = 7.07 Hz).

マススペクトル(ESI): m/z 412 $(M+H)^+$.

(241d)4－メチル－2－[4－(n－プロピルアミノ)ピペリジン－1－イル]－1,3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

実施例(241c)で得られた2－{4－[(tert－ブトキシカルボニル)(n－プロピル)アミノ]ピペリジン－1－イル}－4－メチル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(302mg、0.73mmol)及び4規定塩酸／酢酸エチル溶液(1.83mL、7.34mmol)を用いて実施例(222b)と同様の操作を行い、標記化合物を淡黄色油状物として206mg得た。(90%)

マススペクトル(ESI): m/z 312 $(M+H)^+$.

(241e)2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル](n－プロピル)アミノ}ピペリジン－1－イル)－4－メチル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

実施例(241d)で得られた4－メチル－2－[4－(n－プロピルアミノ)ピペリジン－1

－イル]－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル(206mg、0．66mmol)と実施例(1d)で得られた4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸(115mg、0．66mmol)、WSC塩酸塩(380mg、1．98mmol)、1－ヒドロキシベンゾトリアゾール(89mg、0．66mmol)及びN－メチルモルホリン(0．15mL、1．32mmol)を用いて実施例(221c)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として69mg得た。(22%)

マススペクトル(ESI)：m/z　468，470 $(M+H)^+$.

(241f)2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル](n－プロピル)アミノ}ピペリジン－1－イル)－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

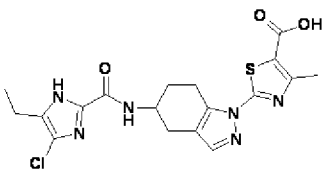
実施例(241e)で得られた2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル](n－プロピル)アミノ}ピペリジン－1－イル)－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル(69mg、0．15mmol)及び2規定水酸化リチウム水溶液(0．74mL、1．47mmol)を用いて実施例(217d)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として46mg得た。(71%)

^1H　NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm：0.89-0.97 (3H, m), 1.25 (3H, t, J = 7.56 Hz), 1.58-1.73 (2H, m), 1.80-2.03 (4H, m), 2.57 (3H, s), 2.68 (2H, q, J = 7.56 Hz), 3.13-3.33 (3H, m), 3.88-3.95 (1H, m), 4.16-4.25 (2H, m), 4.55-4.65 (0.5H, m), 5.88-5.98 (0.5H,m), 10.97 (0.5H, br s), 11.11 (0.5H, brs).

マススペクトル(ESI)：m/z　440，442 $(M+H)^+$.

(実施例242)2－(5－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－4，5，6，7－テトラヒドロ－1H－インダゾール－1－イル)－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

(例示化合物番号242)



[0504]　(242a){3－[(ジメチルアミノ)メチレン]－4－オキソシクロヘキシル}カルバミン酸　t

ert－ブチル

以下の文献記載の方法に従い合成した。

[0505] Bioorganic.Med.Chem.Lett., 2007, 2723-2727

(242b)4, 5, 6, 7－テトラヒドロインダゾール－5－イルカルバミン酸 tert－ブチル

実施例(242a)で得られた{3－[(ジメチルアミノ)メチレン]－4－オキソシクロヘキシル}カルバミン酸 tert－ブチル(526mg、1．96mmol)のメタノール(10mL)溶液に、ヒドラジン一水和物(0．11mL、2．35mmol)を加え、18時間加熱還流した。反応液を濃縮し、得られた残渣をトルエンと共沸させた後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン／メタノール＝20／1)で精製することにより、標記化合物をアモルファスとして257mg得た。(55%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.45 (9H, s), 1,81-1.92 (1H, m), 2.00-2.09 (1H, m), 2.42 (2H, dd, J = 15.24, 7.44 Hz), 2.75-2.82 (2H, m), 2.85-2.96 (1H, m), 3.98 (1H, br s), 4.63 (1H, br s), 7.31 (1H, s).

マススペクトル(ESI): m/z 238 $(M+H)^+$.

(242c)2－{5－[(tert－ブトキシカルボニル)アミノ]－4, 5, 6, 7－テトラヒドロ－1H－インダゾール－1－イル}－4－メチル－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

2－{5－[(tert－ブトキシカルボニル)アミノ]－4, 5, 6, 7－テトラヒドロ－2H－インダゾール－2－イル}－4－メチル－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

実施例(242b)で得られた4, 5, 6, 7－テトラヒドロインダゾール－5－イルカルバミン酸 tert－ブチル(246mg、1．04mmol)、2－ブロモ－4－メチルチアゾール－5－カルボン酸エチル(519mg、2．07mmol)、ヨウ化銅(I)(40mg、0．21mmol)、プロリン(48mg、0．42mmol)及び炭酸カリウム(431mg、3．12mmol)を用いて実施例(223a)と同様の操作を行い、2－{5－[(tert－ブトキシカルボニル)アミノ]－4, 5, 6, 7－テトラヒドロ－1H－インダゾール－1－イル}－4－メチル－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸 エチルを淡黄色固体として96mg得た(23%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.36 (3H, t, J = 7.08 Hz), 1.45 (9H, s

), 1.86-1.98 (1H, m), 2.02-2.11 (1H, m), 2.44 (1H, dd, J = 15.99, 6.96 Hz), 2.67 (3 H, s), 2.91 (1H, dd, J = 15.62, 4.88 Hz), 3.13-3.31 (2H, m), 4.03 (1H, br s), 4.32 (2 H, q, J = 7.08 Hz), 4.59 (1H, br s), 7.47 (1H, s).

マススペクトル(ESI): m/z 407 $(M+H)^+$.

また、2－{5－[(tert－ブトキシカルボニル)アミノ]－4, 5, 6, 7－テトラヒドロ－2H－インダゾール－2－イル}－4－メチル－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸 エチルをアモルファスとして207mg得た。(49%)

^1H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.36 (3H, t, J = 7.08 Hz), 1.45 (9H, s), 1.81-1.93 (1H, m), 2.03-2.13 (1H, m), 2.48 (1H, dd, J = 15.99, 7.93 Hz), 2.67 (3 H, s), 2.81-2.89 (2H, m), 3.00 (1H, dd, J = 15.62, 4.88 Hz), 3.98 (1H, br s), 4.32 (2 H, q, J = 7.08 Hz), 4.59 (1H, br s), 8.02 (1H, s).

マススペクトル(ESI): m/z 407 $(M+H)^+$.

(242d)2－(5－アミノ－4, 5, 6, 7－テトラヒドロ－1H－インダゾール－1－イル)－4－メチル－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

実施例(242c)で得られた2－{5－[(tert－ブトキシカルボニル)アミノ]－4, 5, 6, 7－テトラヒドロ－1H－インダゾール－1－イル}－4－メチル－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(94mg、0. 23mmol)及び4規定塩酸／酢酸エチル溶液(0. 58mL、2. 31mmol)を用いて実施例(222b)と同様の操作を行い、標記化合物を淡黄色油状物として50mg得た。(71%)

マススペクトル(ESI): m/z 307 $(M+H)^+$.

(242e)2－(5－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－4, 5, 6, 7－テトラヒドロ－1H－インダゾール－1－イル)－4－メチル－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

実施例(242d)で得られた2－(5－アミノ－4, 5, 6, 7－テトラヒドロ－1H－インダゾール－1－イル)－4－メチル－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(50 mg、0. 16mmol)と実施例(1d)で得られた4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸(28mg、0. 16mmol)、WSC塩酸塩(94mg、0. 49mmol)、1－ヒドロキシベンゾトリアゾール(22mg、0. 16mmol)及びN－メチルモルホリン(0

．04mL、0．33mmol)を用いて実施例(217c)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として66mg得た。(88%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.26 (3H, t, J = 7.56 Hz), 1.36 (3H, t, J = 7.07 Hz), 1.97-2.10 (1H, m), 2.14-2.22 (1H, m), 2.53-2.62 (1H, m), 2.67 (3H, s), 2.66-2.73 (2H, m), 2.97-3.04 (1H, m), 3.18-3.28 (1H, m), 3.33-3.42 (1H, m), 4.33 (2H, q, J = 7.07 Hz), 4.29-4.46 (1H, m), 7.15 (1H, d, J = 8.05 Hz), 7.49 (1H, s), 11.27 (1H, br s).

マススペクトル(ESI): m/z 463, 465 $(M+H)^+$.

(242f)2－(5－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－4，5，6，7－テトラヒドロ－1H－インダゾール－1－イル)－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

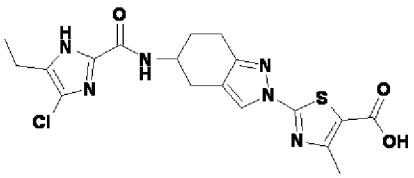
実施例(242e)で得られた2－(5－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－4，5，6，7－テトラヒドロ－1H－インダゾール－1－イル)－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(64mg、0．14mmol)及び2規定水酸化リチウム水溶液(0．69mL、1．38mmol)を用いて実施例(225e)と同様の操作を行い、標記化合物を淡黄色固体として36mg得た。(60%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.14 (3H, t, J = 7.44 Hz), 1.89-2.06 (2H, m), 2.46-2.85 (6H, m), 2.94-3.08 (1H, m), 3.27-3.36 (2H, m), 4.08-4.20 (1H, m), 7.67 (1H, s), 8.42-8.52 (1H, m), 13.19-13.38 (1H, m).

マススペクトル(ESI): m/z 435, 437 $(M+H)^+$.

(実施例243)2－(5－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－4，5，6，7－テトラヒドロ－2H－インダゾール－2－イル)－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

(例示化合物番号243)



[0506] (243a)2－(5－アミノ－4，5，6，7－テトラヒドロ－2H－インダゾール－2－イル)－

4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル

実施例(242c)で得られた2－{5－[(tert－ブトキシカルボニル)アミノ]－4，5，6，7－テトラヒドロ－2H－インダゾール－2－イル}－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル(205mg、0．50mmol)及び4規定塩酸／酢酸エチル溶液(1．26mL、5．04mmol)を用いて実施例(222b)と同様の操作を行い、標記化合物を黄色固体として127mg得た。(82%)

マススペクトル(ESI)：m/z　307 $(M+H)^+$.

(243b)2－(5－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－4，5，6，7－テトラヒドロ－2H－インダゾール－2－イル)－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル

実施例(243a)で得られた2－(5－アミノ－4，5，6，7－テトラヒドロ－2H－インダゾール－2－イル)－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル(127mg、0．42mmol)と実施例(1d)で得られた4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸(72mg、0．42mmol)、WSC塩酸塩(239mg、1．25mmol)、1－ヒドロキシベンゾトリアゾール(56mg、0．42mmol)及びN－メチルモルホリン(0．09mL、0．83mmol)を用いて実施例(217c)と同様の操作を行い、標記化合物を淡黄色固体として146mg得た。(76%)

^1H　NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm：1.26 (3H, t, J = 7.68 Hz), 1.36 (3H, t, J = 7.07 Hz), 1.93-2.04 (1H, m), 2.14-2.23 (1H, m), 2.68 (3H, s), 2.58-2.73 (3H, m), 2.82-3.02 (2H, m), 3.09 (1H, dd, J = 15.73, 5.49 Hz), 4.33 (2H, q, J = 7.07 Hz), 4.29-4.43 (1H, m), 7.15 (1H, d, J = 8.29 Hz), 8.06 (1H, s), 11.15 (1H, br s).

マススペクトル(ESI)：m/z　463, 465 $(M+H)^+$.

(243c)2－(5－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－4，5，6，7－テトラヒドロ－2H－インダゾール－2－イル)－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

実施例(243b)で得られた2－(5－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－4，5，6，7－テトラヒドロ－2H－インダゾール－2－イル)－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル(78mg、0．17

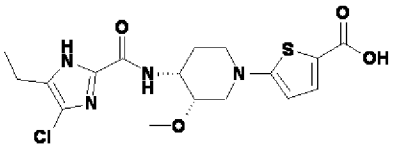
mmol)及び2規定水酸化リチウム水溶液(0．84mL、1．68mmol)を用いて実施例(223d)と同様の操作を行い、標記化合物を淡黄色固体として54mg得た。(74%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm: 1.15 (3H, t, J = 7.32 Hz), 1.87-2.02 (2H, m), 2.56 (2H, q, J = 7.32 Hz), 2.58 (3H, s), 2.65-2.90 (4H, m), 4.08-4.19 (1H, m), 8.23 (1H, s), 8.51 (1H, d, J = 8.29 Hz), 13.27 (1H, s).

マススペクトル(ESI): m/z 435, 437 $(M+H)^+$.

(実施例244)cis(±)－5－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)チオフェン－2－カルボン酸

(例示化合物番号244)



[0507] (244a)5－ブロモチオフェン－2－カルボン酸 メチル

以下の文献記載の方法に従い合成した。

[0508] WO 2005/79791 A1

(244b)cis(±)－5－(4－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)チオフェン－2－カルボン酸 メチル

実施例(244a)で得られた5－ブロモチオフェン－2－カルボン酸 エチル(100mg、0．45mmol)、実施例(40b)で得られたcis(±)－(3－メトキシピペリジン－4－イル)－カルバミン酸 ベンジル(143mg、0．54mmol)、酢酸パラジウム(10mg、0．05mmol)、BINAP(28mg、0．05mmol)及び炭酸セシウム(206mg、0．63mmol)のトルエン懸濁液を110℃にて39時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝2／1)で精製することにより、標記化合物を黄色油状物として110mg得た。(60%)

マススペクトル(ESI): m/z 405 $(M+H)^+$.

(244c)cis(±)－5－(4－アミノ－3－メトキシピペリジン－1－イル)チオフェン－2－カルボン酸 メチル

実施例(244b)で得られたcis(±)－5－(4－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)チオフェン－2－カルボン酸 メチル(81mg、0.20mmol)及び30%臭化水素／酢酸溶液(0.39mL、2.00mmol)を用いて実施例(233c)と同様の操作を行い、標記化合物を淡黄色油状物として30mg得た。(56%)

マススペクトル(ESI): m/z 271 $(M+H)^+$.

(244d)cis(±)－5－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)チオフェン－2－カルボン酸 メチル

実施例(244c)で得られたcis(±)－5－(4－アミノ－3－メトキシピペリジン－1－イル)チオフェン－2－カルボン酸 メチル(76mg、0.28mmol)と実施例(1d)で得られた4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸(54mg、0.31mmol)、WSC塩酸塩(162mg、0.84mmol)、1－ヒドロキシベンゾトリアゾール(38mg、0.28mmol)及びN－メチルモルホリン(0.06mL、0.56mmol)を用いて実施例(221c)と同様の操作を行い、標記化合物を淡茶色固体として60mg得た。(50%)

^1H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.27 (3H, t, J = 7.56 Hz), 1.79-1.87 (1H, m), 2.10-2.20 (1H, m), 2.70 (2H, q, J = 7.56 Hz), 3.01-3.10 (2H, m), 3.44 (3H, s), 3.55 (1H, s), 3.63-3.70 (1H, m), 3.82 (3H, s), 3.88-3.95 (1H, m), 4.19-4.28 (1H, m), 6.04 (1H, d, J = 4.15 Hz), 7.48 (1H, d, J = 8.78 Hz), 7.55 (1H, d, J = 4.15 Hz), 11.10 (1H, br s).

マススペクトル(ESI): m/z 427, 429 $(M+H)^+$.

(244e)cis(±)－5－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)チオフェン－2－カルボン酸

実施例(244d)で得られたcis(±)－5－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イ

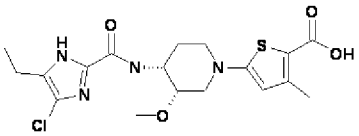
ミダゾール－２－イル）カルボニル]アミノ}－３－メトキシピペリジン－１－イル）チオフェン－２－カルボン酸　メチル（59mg、0．14mmol）及び2規定水酸化リチウム水溶液（0．69mL、1．38mmol）を用いて実施例（217d）と同様の操作を行い、標記化合物を淡青色固体として29mg得た。（51％）

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.14 (3H, t, J = 7.56 Hz), 1.64-1.74 (1H, m), 1.88-2.01 (1H, m), 2.48-2.59 (2H, m), 3.07-3.19 (2H, m), 3.29-3.36 (3H, m), 3.54-3.63 (2H, m), 3.84-3.92 (1H, m), 4.12-4.21 (1H, m), 6.18 (1H, d, J = 4.15 Hz), 7.40-7.43 (1H, m), 7.65 (1H, d, J = 8.29 Hz), 12.15 (1H, br s), 13.36 (1H, s).

マススペクトル（ESI）：m/z　413, 415 $(M+H)^+$.

（実施例245）cis（±）－５－（４－{[（４－クロロ－５－エチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）カルボニル]アミノ}－３－メトキシピペリジン－１－イル）－３－メチルチオフェン－２－カルボン酸

（例示化合物番号245）



[0509]　（245a）５－ブロモ－３－メチルチオフェン－２－カルボン酸　メチル

以下の文献記載の方法に従い合成した。

[0510]　WO 2007/124546 A1

（245b）cis（±）－５－（４－{[（ベンジルオキシ）カルボニル]アミノ}－３－メトキシピペリジン－１－イル）－３－メチルチオフェン－２－カルボン酸　メチル

実施例（245a）で得られた５－ブロモ－３－メチルチオフェン－２－カルボン酸　メチル（218mg、0．93mmol）、実施例（40b）で得られたcis（±）－（３－メトキシピペリジン－４－イル）－カルバミン酸　ベンジル（270mg、1．02mmol）、酢酸パラジウム（42mg、0．19mmol）、BINAP（115mg、0．19mmol）及び炭酸セシウム（423mg、1．30mmol）を用いて実施例（244b）と同様の操作を行い、標記化合物を黄色油状物として92mg得た。（24％）

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.76-1.85 (1H, m), 1.89-2.02 (1H, m

), 2.43 (3H, s), 2.93-3.04 (2H, m), 3.40 (3H, s), 3.47 (1H, br s), 3.53-3.61 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.74-3.88 (2H, m), 5.11 (2H, s), 5.22 (1H, br s), 5.86 (1H, s), 7.30-7.39 (5H, m).

マススペクトル(ESI): m/z 419 $(M+H)^+$.

(245c)cis(±)－5－(4－アミノ－3－メトキシピペリジン－1－イル)－3－メチルチオフェン－2－カルボン酸 メチル

実施例(245b)で得られたcis(±)－5－(4－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－3－メチルチオフェン－2－カルボン酸 メチル(88mg、0.21mmol)及び30%臭化水素／酢酸溶液(0.41mL、2.10mmol)を用いて実施例(233c)と同様の操作を行い、標記化合物を黄色油状物として50mg得た。(84%)

マススペクトル(ESI): m/z 285 $(M+H)^+$.

(245d)cis(±)－5－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－3－メチルチオフェン－2－カルボン酸 メチル

実施例(245c)で得られたcis(±)－5－(4－アミノ－3－メトキシピペリジン－1－イル)－3－メチルチオフェン－2－カルボン酸 メチル(50mg、0.18mmol)と実施例(1d)で得られた4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸(46mg、0.26mmol)、WSC塩酸塩(101mg、0.53mmol)、1－ヒドロキシベンゾトリアゾール(26mg、0.19mmol)及びN－メチルモルホリン(0.04mL、0.35mmol)を用いて実施例(221c)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として67mg得た。(86%)

^1H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.26 (3H, t, J = 7.56 Hz), 1.77-1.85 (1H, m), 2.05-2.17 (1H, m), 2.45 (3H, s), 2.69 (2H, q, J = 7.56 Hz), 2.98-3.07 (2H, m), 3.43 (3H, s), 3.53 (1H, s), 3.59-3.67 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.85-3.92 (1H, m), 4.17-4.26 (1H, m), 5.89 (1H, s), 7.44 (1H, d, J = 8.78 Hz), 10.82 (1H, br s).

マススペクトル(ESI): m/z 441, 443 $(M+H)^+$.

(245e)cis(±)－5－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イ

ル）カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル）－3－メチルチオフェン－2－カルボン酸

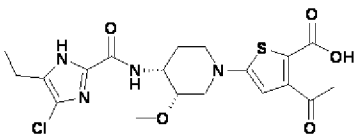
実施例（245d）で得られたcis（±）－5－（4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル）－3－メチルチオフェン－2－カルボン酸 メチル（65mg、0．15mmol）をメタノール（1．5mL）に溶解し、2規定水酸化リチウム水溶液（0．74mL、1．47mmol）を加えて、室温にて50分間撹拌した。THF（1mL）を加え、19時間撹拌した後、さらに40℃で6．5時間、70℃で2時間撹拌した。反応液に水を加えた後、この混合液を酢酸エチルで洗浄し、水層に1規定塩酸水溶液（2．5mL）を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。あわせた有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した後、ろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた個体をジエチルエーテルで懸濁洗浄することにより、標記化合物を淡青色固体として23mg得た。（37％）

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.14 (3H, t, J = 7.57 Hz), 1.64-1.73 (1H, m), 1.87-1.99 (1H, m), 2.33 (3H, s), 2.55 (2H, q, J = 7.57 Hz), 3.03-3.15 (2H, m), 3.34 (3H, s), 3.55 (2H, br s), 3.80-3.88 (1H, m), 4.11-4.20 (1H, m), 6.06 (1H, s), 7.63 (1H, d, J = 8.30 Hz), 11.95 (1H, br s), 13.35 (1H, br s).

マススペクトル（ESI）: m/z 427, 429 $(M+H)^+$.

（実施例246）cis（±）－3－アセチル－5－（4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル）チオフェン－2－カルボン酸

（例示化合物番号246）



[0511] （246a）5－ブロモ－3－（ジブロモメチル）チオフェン－2－カルボン酸 メチル

実施例（245a）で得られた5－ブロモ－3－メチルチオフェン－2－カルボン酸 メチル（1．18g、5．02mmol）、N－ブロモこはく酸イミド（2．23g、12．5mmol）及びAIBN（82mg、0．50mmol）の四塩化炭素（50mL）溶液を80℃にて13．5時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、得られた残渣にヘキサンを加え、この混合液を

ろ過した。ろ液を減圧下濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝49／1）で精製することにより、標記化合物を淡黄色固体として1．59g得た。（81％）

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 3.89 (3H, s), 7.58 (1H, s), 7.68 (1H, s).

（246b）5－ブロモ－3－ホルミルチオフェン－2－カルボン酸 メチル

実施例（246a）で得られた5－ブロモ－3－（ジブロモメチル）チオフェン－2－カルボン酸 メチル（1．57g、4．00mmol）のエタノール／水（30mL／10mL）混合溶液に、硝酸銀（1．43g、8．39mmol）を加え、80℃にて3時間撹拌した。反応液に0℃にて濃塩酸を加えた後、この混合液をろ過した。ろ液を減圧下濃縮した後、得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、水層をクロロホルムで抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ液を減圧下濃縮し、標記化合物を淡黄色固体として980mg得た。（98％）

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 3.95 (3H, s), 7.55 (1H, s), 10.54 (1H, s).

（246c）cis（±）－5－（4－{[（ベンジルオキシ）カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル）－3－ホルミルチオフェン－2－カルボン酸 メチル

実施例（246b）で得られた5－ブロモ－3－ホルミルチオフェン－2－カルボン酸メチル（974mg、3．91mmol）、実施例（40b）で得られたcis（±）－（3－メトキシピペリジン－4－イル）－カルバミン酸 ベンジル（1．10g、4．16mmol）、酢酸パラジウム（176mg、0．78mmol）、BINAP（0．49g、0．78mmol）及び炭酸セシウム（1．78g、5．47mmol）を用いて実施例（244b）と同様の操作を行い、標記化合物を黄色油状物として354mg得た。（21％）

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.79-1.88 (1H, m), 1.91-2.03 (1H, m), 3.01-3.11 (2H, m), 3.39 (3H, s), 3.50 (1H, br s), 3.58-3.66 (1H, m), 3.88 (3H, s), 3.81-3.93 (2H, m), 5.12 (2H, s), 5.19-5.28 (1H, m), 6.47 (1H, s), 7.31-7.41 (5H, m), 10.56 (1H, s).

マススペクトル（ESI）：m/z 433 $(M+H)^+$.

(246d)5－((3R＊, 4S＊)－4－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－3－(1－ヒドロキシエチル)チオフェン－2－カルボン酸メチル

実施例(246c)で得られたcis(±)－5－(4－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－3－ホルミルチオフェン－2－カルボン酸メチル(333mg、0．77mmol)のTHF(8mL)溶液に、メチルマグネシウムブロミド(0．97mol／L)THF溶液(1．59mL、1．54mmol)を0℃にて加え、室温にて5時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、この混合液を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝1／1)で精製することにより、標記化合物を淡黄色固体として223mg得た。(65％)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.50 (3H, d, J = 6.59 Hz), 1.78-1.87 (1H, m), 1.91-2.03 (1H, m), 2.97-3.09 (2H, m), 3.39 (3H, s), 3.49 (1H, s), 3.56-3.66 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.78-3.93 (2H, m), 4.52 (0.5H, br s), 5.12 (2H, s), 5.06-5.35 (1.5H, m), 6.06 (1H, s), 7.31-7.42 (5H, m).

マススペクトル(ESI): m/z 449 $(M+H)^+$.

(246e)cis(±)－3－アセチル－5－(4－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)チオフェン－2－カルボン酸 メチル

実施例(246d)で得られた5－((3R＊, 4S＊)－4－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－3－(1－ヒドロキシエチル)チオフェン－2－カルボン酸 メチル(215mg、0．48mmol)のジクロロメタン(5mL)溶液に、Dess－Martin試薬(305mg、0．72mmol)を室温にて加え、1時間撹拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え室温にて撹拌後、この混合液をクロロホルムで抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝3／1)で精製することにより、標記化合物を黄色油状物として106mg得た。(50％)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.77-1.86 (1H, m), 1.91-2.03 (1H, m), 2.55 (3H, s), 2.99-3.09 (2H, m), 3.39 (3H, s), 3.49 (1H, br s), 3.54-3.63 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.76-3.88 (2H, m), 5.12 (2H, s), 5.19-5.26 (1H, m), 5.99 (1H, s), 7.33-7.40 (5H, m).

(246f)cis(±)－3－アセチル－5－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)チオフェン－2－カルボン酸

実施例(246e)で得られたcis(±)－3－アセチル－5－(4－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)チオフェン－2－カルボン酸メチル(106mg、0.24mmol)及び30%臭化水素／酢酸溶液(0.47mL、2.37mmol)を用いて実施例(233c)と同様の操作を行い、アモルファスを得た。

[0512] 上記の操作で得られたアモルファスと実施例(1d)で得られた4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸(41mg、0.24mmol)、WSC塩酸塩(90mg、0.47mmol)、1－ヒドロキシベンゾトリアゾール(25mg、0.19mmol)及びN－メチルモルホリン(0.04mL、0.31mmol)を用いて実施例(236d)と同様の操作を行い、油状物を得た。

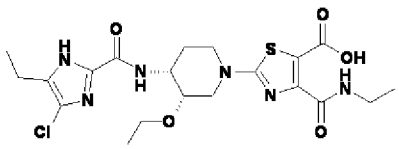
[0513] 上記の操作で得られた油状物と2規定水酸化リチウム水溶液(0.27mL、0.53mmol)を用いて実施例(217d)と同様の操作を行い、標記化合物を茶色固体として13mg得た。(54%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.14 (3H, t, J = 7.56 Hz), 1.63-1.73 (1H, m), 1.87-2.01 (1H, m), 2.46 (3H, s), 2.55 (2H, q, J = 7.56 Hz), 3.09-3.21 (2H, m), 3.34 (3H, s), 3.53-3.64 (2H, m), 3.84-3.94 (1H, m), 4.12-4.21 (1H, m), 6.25 (1H, s), 7.65 (1H, d, J = 8.78 Hz), 13.36 (1H, br s).

マススペクトル(ESI): m/z 455, 457 $(M+H)^+$.

(実施例247)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－4－(エチルカルバモイル)－1,3－チアゾール－5－カルボン酸

(例示化合物番号247)



[0514] (247a)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－4－(エチルカルバモイル)－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル

実施例(50a)で得られたcis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－5－(エトキシカルボニル)－1，3－チアゾール－4－カルボン酸(300mg、0．60mmol)のDMA／ジクロロメタン(6mL／6mL)混合溶液に、エチルアミン(2．0M　THF溶液)(0．60mL、1．20mmol)、WSC塩酸塩(345mg、1．80mmol)、1－ヒドロキシベンゾトリアゾール(81mg、0．60mmol)を室温にて加え、5時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、この混合液を1規定塩酸水溶液及び5％食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮し、得られた残渣をジエチルエーテルで懸濁洗浄することにより、標記化合物を白色固体として257mg得た。(81％)

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.16 (3H, t, J = 7.32 Hz), 1.22-1.29 (6H, m), 1.35 (3H, t, J = 7.07 Hz), 1.75-1.82 (1H, m), 2.05-2.16 (1H, m), 2.69 (2H, q, J = 7.56 Hz), 3.14-3.28 (2H, m), 3.40-3.51 (3H, m), 3.62 (1H, brs), 3.70-3.80 (1H, m), 4.05-4.14 (1H, m), 4.19-4.35 (3H, m), 4.39-4.48 (1H, m), 7.45-7.51 (1H, m), 8.49 (1H, br s).

マススペクトル(ESI)：m/z　527, 529 $(M+H)^+$.

(247b)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－4－(エチルカルバモイル)－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

実施例(247a)で得られたcis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－4－(エチルカルバモイル)－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル(254mg、0．

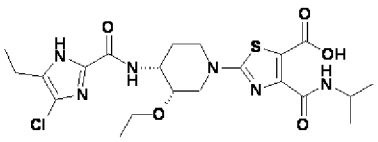
48mmol)のメタノール(5mL)溶液に、2規定水酸化リチウム水溶液(2．41mL、4．82mmol)を室温にて加え、5．5時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、得られた残渣に1規定塩酸水溶液を0℃にて加えた。析出した固体をろ取した後、水及び酢酸エチルで洗浄することにより、標記化合物を白色固体として187mg得た。(78％)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.03 (3H, t, J = 7.08 Hz), 1.11-1.18 (6H, m), 1.65-1.74 (1H, m), 1.83-1.95 (1H, m), 2.55 (2H, q, J = 7.32 Hz), 3.24-3.50 (7H, m), 3.62-3.73 (2H, m), 4.21 (1H, br s), 7.66 (1H, d, J = 8.30 Hz), 9.38-9.45 (1H, m), 13.36 (1H, s).

マススペクトル(ESI): m/z 499, 501 $(M+H)^+$.

(実施例248)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－4－(イソプロピルカルバモイル)－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

(例示化合物番号248)



[0515] (248a)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－4－(イソプロピルカルバモイル)－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

実施例(50a)で得られたcis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－5－(エトキシカルボニル)－1，3－チアゾール－4－カルボン酸(300mg、0．60mmol)、イソプロピルアミン(0．10mL、1．20mmol)、WSC塩酸塩(345mg、1．80mmol)、1－ヒドロキシベンゾトリアゾール(81mg、0．60mmol)を用いて実施例(247a)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として241mg得た。(74％)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.16 (3H, t, J = 7.08 Hz), 1.24-1.29 (9H, m), 1.35 (3H, t, J = 7.08 Hz), 1.74-1.82 (1H, m), 2.01-2.14 (1H, m), 2.69 (2H, q, J = 7.08 Hz), 3.14-3.28 (2H, m), 3.40-3.49 (1H, m), 3.62 (1H, s), 3.71-3.80 (1H,

m), 4.05-4.15 (1H, m), 4.17-4.35 (4H, m), 4.39-4.48 (1H, m), 7.44 (1H, d, J = 9.03 Hz), 8.35-8.40 (1H, m), 10.92 (1H, br s).

マススペクトル(ESI): m/z 541, 543 $(M+H)^+$.

(248b)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－4－(イソプロピルカルバモイル)－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸

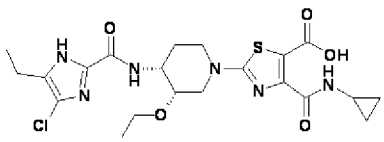
実施例(248a)で得られたcis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－4－(イソプロピルカルバモイル)－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(239mg、0. 44mmol)及び2規定水酸化リチウム水溶液(2. 21mL、4. 42mmol)を用いて実施例(247b)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として148mg得た。(65%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.18 (3H, t, J = 7.32 Hz), 1.24-1.32 (9H, m), 1.77-1.85 (1H, m), 2.00-2.12 (1H, m), 2.70 (2H, q, J = 7.57 Hz), 3.14-3.26 (2H, m), 3.42-3.52 (1H, m), 3.61-3.74 (2H, m), 4.12-4.31 (4H, m), 7.43 (1H, d, J = 8.79 Hz), 7.55-7.61 (1H, m), 10.65 (1H, br s).

マススペクトル(ESI): m/z 513, 515 $(M+H)^+$.

(実施例249)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－4－(シクロプロピルカルバモイル)－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸

(例示化合物番号249)



[0516] (249a)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－4－(シクロプロピルカルバモイル)－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

実施例(50a)で得られたcis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－5－(

エトキシカルボニル)－1，3－チアゾール－4－カルボン酸(300mg、0．60mmol)、シクロプロピルアミン(0．08mL、1．20mmol)、WSC塩酸塩(345mg、1．80mmol)、1－ヒドロキシベンゾトリアゾール(81mg、0．60mmol)を用いて実施例(247a)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として248mg得た。(77%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 0.60-0.66 (2H, m), 0.80-0.87 (2H, m), 1.15 (3H, t, J = 7.32 Hz), 1.26 (3H, t, J = 7.56 Hz), 1.35 (3H, t, J = 7.19 Hz), 1.75-1.82 (1H, m), 2.04-2.13 (1H, m), 2.69 (2H, q, J = 7.56 Hz), 2.90-2.97 (1H, m), 3.13-3.28 (2H, m), 3.40-3.49 (1H, m), 3.60-3.64 (1H, m), 3.70-3.80 (1H, m), 4.03-4.14 (1H, m), 4.19-4.34 (3H, m), 4.40-4.48 (1H, m), 7.44-7.49 (1H, m), 8.70 (1H, br s).

マススペクトル(ESI): m/z 539, 541 $(M+H)^+$.

(249b)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－4－(シクロプロピルカルバモイル)－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

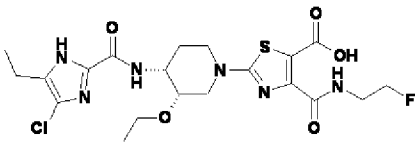
実施例(249a)で得られたcis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－4－(シクロプロピルカルバモイル)－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(246mg、0．46mmol)及び2規定水酸化リチウム水溶液(2．28mL、4．56mmol)を用いて実施例(247b)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として161mg得た。(69%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 0.72-0.83 (4H, m), 1.02 (3H, t, J = 7.32 Hz), 1.14 (3H, t, J = 7.57 Hz), 1.64-1.72 (1H, m), 1.81-1.94 (1H, m), 2.55 (2H, q, J = 7.57 Hz), 2.87-2.96 (1H, m), 3.25-3.49 (5H, m), 3.61-3.71 (2H, m), 4.15-4.25 (1H, m), 7.65 (1H, d, J = 8.79 Hz), 9.20 (1H, br s), 13.36 (1H, s).

マススペクトル(ESI): m/z 511, 513 $(M+H)^+$.

(実施例250)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－4－[(2－フルオロエチル)カルバモイル]－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

（例示化合物番号250）



[0517] （250a）cis（±）－2－（4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル）－4－[（2－フルオロエチル）カルバモイル]－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル

実施例（50a）で得られたcis（±）－2－（4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル）－5－（エトキシカルボニル）－1，3－チアゾール－4－カルボン酸（250mg、0．50mmol）、2－フルオロエチルアミン塩酸塩（100mg、1．00mmol）、WSC塩酸塩（288mg、1．50mmol）、1－ヒドロキシベンゾトリアゾール（68mg、0．50mmol）を用いて実施例（247a）と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として216mg得た。（79％）

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.16 (3H, t, J = 7.07 Hz), 1.26 (3H, t, J = 7.56 Hz), 1.35 (3H, t, J = 7.32 Hz), 1.60-1.83 (1H, m), 2.00-2.15 (1H, m), 2.63-2.73 (2H, m), 3.12-3.28 (2H, m), 3.38-3.49 (1H, m), 3.61 (1H, brs), 3.67-3.81 (3H, m), 4.02-4.13 (1H, m), 4.17-4.36 (3H, m), 4.37-4.48 (1H, m), 4.50-4.70 (2H, m), 7.47 (1H, br s), 8.93 (1H, br s), 11.31 (1H, br s).

マススペクトル（ESI）：m/z　545, 547 $(M+H)^+$.

（250b）cis（±）－2－（4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル）－4－[（2－フルオロエチル）カルバモイル]－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

実施例（250a）で得られたcis（±）－2－（4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル）－4－[（2－フルオロエチル）カルバモイル]－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル（209mg、0．38mmol）のメタノール（4mL）溶液に、2規定水酸化リチウム水溶液（1．92mL、3．83mmol）を室温にて加え、4．5時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、得られた残渣に1規定塩酸水溶液を加え、水層を酢酸エチルで抽出した

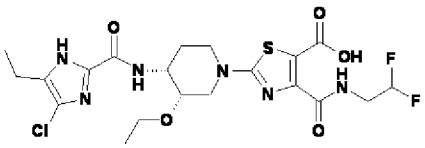
。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた個体をジエチルエーテルで懸濁洗浄することにより、標記化合物を乳白色固体として82mg得た。(41%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm: 1.03 (3H, t, J = 6.83 Hz), 1.14 (3H, t, J = 7.56 Hz), 1.66-1.74 (1H, m), 1.83-1.97 (1H, m), 2.55 (2H, q, J = 7.56 Hz), 3.30-3.38 (3H, m), 3.39-3.50 (2H, m), 3.57-3.74 (4H, m), 4.17-4.26 (1H, m), 4.59 (2H, dt, J = 47.23, 5.00 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.54 Hz), 9.50 (1H, br s), 13.36 (1H, s).

マススペクトル(ESI): m/z 517, 519 $(M+H)^+$.

(実施例251)cis(±)-2-(4-{[(4-クロロ-5-エチル-1H-イミダゾール-2-イル)カルボニル]アミノ}-3-エトキシピペリジン-1-イル)-4-[(2, 2-ジフルオロエチル)カルバモイル]-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸

(例示化合物番号251)



[0518] (251a)cis(±)-2-(4-{[(4-クロロ-5-エチル-1H-イミダゾール-2-イル)カルボニル]アミノ}-3-エトキシピペリジン-1-イル)-4-[(2, 2-ジフルオロエチル)カルバモイル]-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸 エチル

実施例(50a)で得られたcis(±)-2-(4-{[(4-クロロ-5-エチル-1H-イミダゾール-2-イル)カルボニル]アミノ}-3-エトキシピペリジン-1-イル)-5-(エトキシカルボニル)-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(250mg、0. 50mmol)、2, 2-ジフルオロエチルアミン(81mg、1. 00mmol)、WSC塩酸塩(288mg、1. 50mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(68mg、0. 50mmol)を用いて実施例(247a)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として223mg得た。(79%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, CDCl$_3$) δ ppm: 1.15 (3H, t, J = 7.07 Hz), 1.27 (3H, t, J = 7.56 Hz), 1.36 (3H, t, J = 7.32 Hz), 1.69-1.87 (1H, m), 2.02-2.16 (1H, m), 2.69 (2H, q, J = 7.56 Hz), 3.14-3.31 (2H, m), 3.40-3.50 (1H, m), 3.63 (1H, s), 3.70-3.

87 (3H, m), 4.03-4.15 (1H, m), 4.20-4.38 (3H, m), 4.40-4.51 (1H, m), 5.97 (1H, tt, J = 56.34, 4.39 Hz), 7.48 (1H, d, J = 8.78 Hz), 9.23-9.30 (1H, m).

マススペクトル(ESI): m/z 563, 565 $(M+H)^+$.

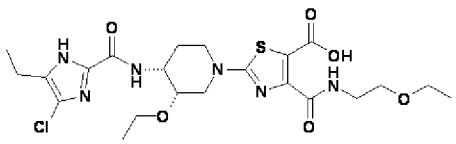
(251b)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－4－[(2, 2－ジフルオロエチル)カルバモイル]－1, 3－チアゾール－5－カルボン 実施例(251a)で得られたcis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－4－[(2, 2－ジフルオロエチル)カルバモイル]－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(220mg、0. 39 mmol)及び2規定水酸化リチウム水溶液(1. 95mL、3. 91mmol)を用いて実施例(247b)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として180mg得た。(86%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.03 (3H, t, J = 7.07 Hz), 1.14 (3H, t, J = 7.56 Hz), 1.66-1.75 (1H, m), 1.83-1.96 (1H, m), 2.56 (2H, q, J = 7.56 Hz), 3.27-3.39 (3H, m), 3.40-3.50 (2H, m), 3.62-3.83 (4H, m), 4.17-4.27 (1H, m), 6.19 (1H, tt, J = 55.49, 3.41 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.54 Hz), 9.59 (1H, br s), 13.36 (1H, s).

マススペクトル(ESI): m/z 535 $(M+H)^+$.

(実施例252)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－4－[(2－エトキシエチル)カルバモイル]－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸

(例示化合物番号252)



[0519] (252a)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－4－[(2－エトキシエチル)カルバモイル]－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

実施例(50a)で得られたcis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－5－(

エトキシカルボニル)－1，3－チアゾール－4－カルボン酸(250mg、0．50mmol)、2－エトキシエチルアミン(0．11mL、1．00mmol)、WSC塩酸塩(288mg、1．50mmol)、1－ヒドロキシベンゾトリアゾール(68mg、0．50mmol)を用いて実施例(247a)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として217mg得た。(76%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.16 (3H, t, J = 7.32 Hz), 1.21 (3H, t, J = 7.07 Hz), 1.27 (3H, t, J = 7.56 Hz), 1.34 (3H, t, J = 7.07 Hz), 1.74-1.84 (1H, m), 2.02-2.15 (1H, m), 2.69 (2H, q, J = 7.56 Hz), 3.13-3.28 (2H, m), 3.40-3.49 (1H, m), 3.54 (2H, q, J = 7.07 Hz), 3.60-3.65 (5H, m), 3.70-3.80 (1H, m), 4.02-4.13 (1H, m), 4.19-4.36 (3H, m), 4.40-4.50 (1H, m), 7.49 (1H, brs), 8.52 (1H, br s).

マススペクトル(ESI): m/z 571, 573 $(M+H)^+$.

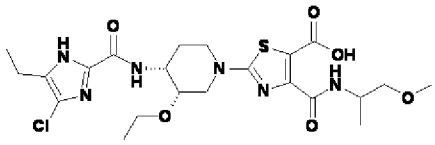
(252b)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－4－[(2－エトキシエチル)カルバモイル]－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

実施例(252a)で得られたcis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－4－[(2－エトキシエチル)カルバモイル]－1，3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(213mg、0．37mmol)及び2規定水酸化リチウム水溶液(1．86mL、3．73mmol)を用いて実施例(247b)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として172mg得た。(85%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.03 (3H, t, J = 7.07 Hz), 1.10 (3H, t, J = 7.32 Hz), 1.14 (3H, t, J = 7.56 Hz), 1.66-1.74 (1H, m), 1.83-1.95 (1H, m), 2.55 (2H, q, J = 7.32 Hz), 3.26-3.37 (3H, m), 3.38-3.56 (8H, m), 3.62-3.71 (2H, m), 4.17-4.26 (1H, m), 7.65 (1H, d, J = 8.54 Hz), 9.32 (1H, brs), 13.36 (1H, s).

マススペクトル(ESI): m/z 543, 545 $(M+H)^+$.

(実施例253)2－((3R＊，4S＊)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－4－[(2－メトキシ－1－メチルエチル)カルバモイル]－1，3－チアゾール－5－カルボン酸(例示化合物番号253)



[0520] (253a)2－((3R＊, 4S＊)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－4－[(2－メトキシ－1－メチルエチル)カルバモイル]－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

実施例(50a)で得られたcis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－5－(エトキシカルボニル)－1, 3－チアゾール－4－カルボン酸(250mg、0. 50mmol)、1－メトキシ－2－プロピルアミン(0. 11mL、1. 00mmol)、WSC塩酸塩(288mg、1. 50mmol)、1－ヒドロキシベンゾトリアゾール(68mg、0. 50mmol)を用いて実施例(247a)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として228mg得た。(80%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.16 (3H, t, J = 7.07 Hz), 1.23-1.38 (9H, m), 1.75-1.83 (1H, m), 2.02-2.14 (1H, m), 2.69 (2H, q, J = 7.56 Hz), 3.13-3.28 (2H, m), 3.36-3.52 (6H, m), 3.62 (1H, s), 3.70-3.80 (1H, m), 4.03-4.14 (1H, m), 4.19-4.37 (4H, m), 4.39-4.49 (1H, m), 7.41-7.50 (1H, m), 8.37.8.46 (1H, m).

マススペクトル(ESI): m/z 571, 573 $(M+H)^+$.

(253b)2－((3R＊, 4S＊)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－4－[(2－メトキシ－1－メチルエチル)カルバモイル]－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸

実施例(253a)で得られた2－((3R＊, 4S＊)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－4－[(2－メトキシ－1－メチルエチル)カルバモイル]－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(225mg、0. 39mmol)及び2規定水酸化リチウム水溶液(1. 97mL、3. 94mmol)を用いて実施例(250b)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として167mg得た。(78%)

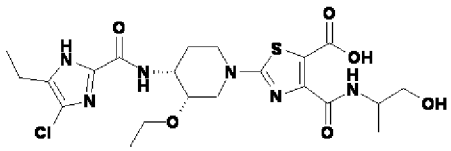
^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.14-1.21 (3H, m), 1.25-1.35 (6H, m

), 1.78-1.86 (1H, m), 2.00-2.14 (1H, m), 2.70 (2H, q, J = 7.56 Hz), 3.15-3.27 (2H, m), 3.37-3.55 (6H, m), 3.62-3.75 (2H, m), 4.03-4.18 (1H, m), 4.20-4.39 (3H, m), 7.51 (1H, d, J = 9.02 Hz), 7.93-8.03 (1H, m), 13.43 (1H, brs).

マススペクトル(ESI): m/z 543, 545 $(M+H)^+$.

(実施例254)2－((3R＊, 4S＊)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－4－[(2－ヒドロキシ－1－メチルエチル)カルバモイル]－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸

(例示化合物番号254)



[0521] (254a)2－((3R＊, 4S＊)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－4－[(2－ヒドロキシ－1－メチルエチル)カルバモイル]－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

実施例(50a)で得られたcis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－5－(エトキシカルボニル)－1, 3－チアゾール－4－カルボン酸(200mg、0. 40mmol)、2－アミノ－1－プロパノール(0. 06mL、0. 80mmol)、WSC塩酸塩(230mg、1. 20mmol)、1－ヒドロキシベンゾトリアゾール(54mg、0. 40mmol)を用いて実施例(247a)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として144mg得た。(65%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.13-1.20 (3H, m), 1.24-1.30 (6H, m), 1.34 (3H, t, J = 7.32 Hz), 1.75-1.83 (1H, m), 2.01-2.15 (1H, m), 2.69 (2H, q, J = 7.56 Hz), 3.14-3.32 (3H, m), 3.39-3.50 (1H, m), 3.57-3.65 (2H, m), 3.70-3.79 (1H, m), 3.83-3.90 (1H, m), 4.02-4.52 (5H, m), 7.45 (1H, d, J = 8.54 Hz), 8.17-8.24 (1H, m), 11.03 (1H, br s).

マススペクトル(ESI): m/z 557, 559 $(M+H)^+$.

(254b)2－((3R＊, 4S＊)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－4－[(2－ヒドロキシ－1－メチルエチル)カルバモイル]－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸

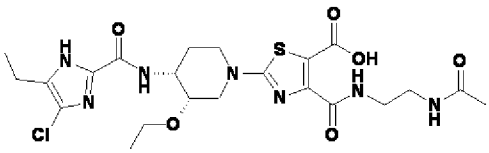
実施例(254a)で得られた2－((3R＊, 4S＊)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－4－[(2－ヒドロキシ－1－メチルエチル)カルバモイル]－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル(141g、0. 25mmol)及び2規定水酸化リチウム水溶液(1. 27mL、2. 53mmol)を用いて実施例(247b)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として108mg得た。(81%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.16 (3H, t, J = 6.84 Hz), 1.26 (3H, t, J = 7.57 Hz), 1.31-1.35 (3H, m), 1.75-1.84 (1H, m), 1.95-2.11 (1H, m), 2.69 (2H, q, J = 7.65 Hz), 3.14-3.25 (2H, m), 3.41-3.52 (1H, m), 3.60-3.74 (3H, m), 3.78-3.86 (1H, m), 4.09-4.31 (4H, m), 7.44 (1H, d, J = 8.30 Hz), 7.93-8.01 (1H, m), 10.58 (1H, br s).

マススペクトル(ESI): m/z 529, 531 $(M+H)^+$.

(実施例255)cis(±)－4－[(2－アセタミドエチル)カルバモイル]－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸

(例示化合物番号255)



[0522] (255a)cis(±)－4－[(2－アセタミドエチル)カルバモイル]－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸 エチル

実施例(50a)で得られたcis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－5－(エトキシカルボニル)－1, 3－チアゾール－4－カルボン酸(200mg、0. 40mmol)

、Ｎ－アセチルエチレンジアミン（0．08mL、0．80mmol）、WSC塩酸塩（230mg、1．20mmol）、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール（54mg、0．40mmol）を用いて実施例（247a）と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として134mg得た。（57％）

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.16 (3H, t, J = 7.08 Hz), 1.27 (3H, t, J = 7.57 Hz), 1.35 (3H, t, J = 7.08 Hz), 1.69-1.81 (1H, m), 1.99 (3H, s), 2.01-2.13 (1H, m), 2.69 (2H, q, J = 7.65 Hz), 3.13-3.26 (2H, m), 3.39-3.63 (6H, m), 3.68-3.78 (1H, m), 4.01-4.47 (5H, m), 6.71 (1H, br s), 7.41-7.50 (1H, br s), 8.34 (1H, brs).

マススペクトル（ESI）: m/z 584, 586 $(M+H)^+$.

（255b）cis（±）－4－［（2－アセタミドエチル）カルバモイル］－2－（4－{［（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル］アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル）－1，3－チアゾール－5－カルボン酸

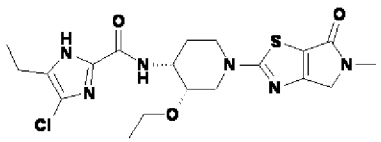
実施例（255a）で得られたcis（±）－4－［（2－アセタミドエチル）カルバモイル］－2－（4－{［（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル］アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル）－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル（133mg、0．23mmol）及び2規定水酸化リチウム水溶液（1．14mL、2．28mmol）を用いて実施例（247b）と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として91mg得た。（72％）

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.04 (3H, t, J = 7.07 Hz), 1.14 (3H, t, J = 7.56 Hz), 1.65-1.74 (1H, m), 1.80 (3H, s), 1.83-1.95 (1H, m), 2.55 (2H, q, J = 7.56 Hz), 3.19-3.51 (9H, m), 3.63-3.73 (2H, m), 4.16-4.26 (1H, m), 7.66 (1H, d, J = 8.29 Hz), 8.04-8.11 (1H, m), 9.45 (1H, br s), 13.36 (1H, s).

マススペクトル（ESI）: m/z 556, 558 $(M+H)^+$.

（実施例256）cis（±）－4－クロロ－Ｎ－［3－エトキシ－1－（5－メチル－6－オキソ－5，6－ジヒドロ－4H－ピロロ［3，4－d］［1，3］チアゾール－2－イル）ピペリジン－4－イル］－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボキサミド

（例示化合物番号256）



[0523] (256a)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－4－[(メチルアミノ)メチル]－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル

実施例(28a)で得られたcis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－4－ホルミル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル(500mg、1．03mmol)のメタノール(5mL)溶液に、3オングストロームモレキュラーシーブス(500mg)及びメチルアミン塩酸塩(105mg、1．55mmol)を加え、室温にて2時間撹拌した。反応液をろ過後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣のジクロロエタン(10mL)溶液に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(437mg、2．06mmol)を加え、室温にて20．5時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、この混合液を1規定塩酸水溶液で抽出した。この水層に1規定水酸化ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮し、標記化合物を黄色油状物として145mg得た。(28％)

^{1}H　NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.17 (3H, t, J = 7.32 Hz), 1.26 (3H, t, J = 7.57 Hz), 1.34 (3H, t, J = 7.08 Hz), 1.74-1.82 (1H, m), 2.01-2.14 (1H, m), 2.45 (3H, s), 2.69 (2H, q, J = 7.57 Hz), 3.09-3.24 (2H, m), 3.38-3.48 (1H, m), 3.61 (1H, br s), 3.70-3.80 (1H, m), 3.97-4.08 (3H, m), 4.18-4.31 (3H, m), 4.42 (1H, d, J = 14.89 Hz), 7.48 (1H, d, J = 9.03).

マススペクトル(ESI): m/z　499, 501 $(M+H)^+$.

(256b)cis(±)－4－クロロ－N－[3－エトキシ－1－(5－メチル－6－オキソ－5，6－ジヒドロ－4H－ピロロ[3，4－d][1，3]チアゾール－2－イル)ピペリジン－4－イル]－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボキサミド

実施例(256a)で得られたcis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－エトキシピペリジン－1－イル)－4－[(メチルアミノ)メチル]－1，3－チアゾール－5－カルボン酸　エチル(80mg、0．1

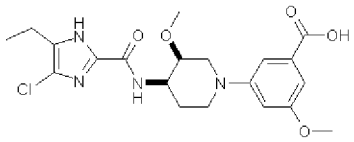
6mmol)のトルエン(3mL)溶液に、トリメチルアルミニウム(1．05M、ヘキサン溶液)(0．76mL、0．80mmol)を加え、45分間加熱還流した。反応液に1規定塩酸水溶液を加え撹拌した後、この混合液を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン／メタノール＝20／1)で精製することにより、標記化合物を淡黄色固体として25mg得た。(35%)

^{1}H NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm: 1.16 (3H, t, J = 7.08 Hz), 1.27 (3H, t, J = 7.57 Hz), 1.77-1.85 (1H, m), 2.04-2.16 (1H, m), 2.70 (2H, q, J = 7.57 Hz), 3.12 (3H, s), 3.17-3.27 (2H, m), 3.41-3.50 (1H, m), 3.64 (1H, brs), 3.68-3.77 (1H, m), 4.03-4.11 (1H, m), 4.19 (2H, s), 4.22-4,30 (1H, m), 4.32-4.39 (1H, m), 7.47 (1H, d, J = 9.03 Hz), 11.10 (1H, s).

マススペクトル(ESI): m/z 453, 455 $(M+H)^+$.

(実施例257)cis(±)－3－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－5－メトキシ安息香酸

(例示化合物番号257)



[0524] (257a)3－ブロモ－5－メトキシ安息香酸 メチル

以下の文献記載の方法に従い合成した。

[0525] WO 2008/9435

(257b)cis(±)－3－(4－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－5－メトキシ安息香酸 メチル

実施例(257a)で得られた3－ブロモ－5－メトキシ安息香酸 メチル(371mg、1．51mmol)と実施例(40b)で得られたcis(±)－(3－メトキシピペリジン－4－イル)－カルバミン酸 ベンジル(400mg、1．51mmol)、酢酸パラジウム(34mg、0．15mmol)、(±)－BINAP(188mg、0．30mmol)、炭酸セシウム(1．08g、3．33mmol)、1，4－ジオキサン(15mL)、DMF(4．5mL)を用いて実施例(42a)と同様の

操作を行い、標記化合物を黄色油状物質として178mg得た。(27%)

^{1}H-NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.80-1.90 (1H, m), 1.90-2.03 (1H, m), 2.81-2.95 (2H, m), 3.40 (3H, s), 3.49 (1H, br s), 3.56-3.65 (1H, m), 3.79-3.92 (2H, m), 3.82 (3H, s), 3.89 (3H, s), 5.12 (2H, s), 5.22-5.32 (1H, m), 6.64 (1H, t, J = 2.52 Hz), 7.03-7.05 (1H, m), 7.23-7.25 (1H, m), 7.31-7.42 (5H, m).

マススペクトル(ESI): m/z 429 $(M+H)^+$.

(257c)cis(±)-3-(4-アミノ-3-メトキシピペリジン-1-イル)-5-メトキシ安息香酸 メチル

実施例(257b)で得られたcis(±)-3-(4-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-3-メトキシピペリジン-1-イル)-5-メトキシ安息香酸 メチル(106mg、0.25mmol)、10%パラジウム炭素触媒(42mg)、メタノール(2mL)、酢酸エチル(2mL)を用いて実施例(40e)と同様の操作を行い標記化合物を得た。得られた化合物を精製することなく次の反応に用いた。

[0526] (257d)cis(±)-3-(4-{[(4-クロロ-5-エチル-1H-イミダゾール-2-イル)カルボニル]アミノ}-3-メトキシピペリジン-1-イル)-5-メトキシ安息香酸 メチル

実施例(257c)で得られたcis(±)-3-(4-アミノ-3-メトキシピペリジン-1-イル)-5-メトキシ安息香酸 メチル(約0.25mmol)と実施例(1d)で得られた4-クロロ-5-エチル-1H-イミダゾール-2-カルボン酸(48mg、0.22mmol)、WSC塩酸塩(139mg、0.73mmol)、HOBT(49mg、0.36mmol)、ジクロロメタン(2mL)、DMA(2mL)を用いて実施例(1g)と同様の操作を行い、標記化合物を87mg得た。(88%)

^{1}H-NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.27 (3H, t, J = 7.34 Hz), 1.81-1.90 (1H, m), 2.09-2.20 (1H, m), 2.70 (2H, q, J= 7.49 Hz), 2.85-2.94 (2H, m), 3.44 (3H, s), 3.55 (1H, brs), 3.64-3.73 (1H, m), 3.84 (3H, s), 3.91 (3H, s), 3.93-3.99 (1H, m), 4.17-4.28 (1H, m), 6.66 (1H, t, J = 2.29 Hz), 7.05-7.09 (1H, m), 7.26-7.29 (1H, m), 7.57 (1H, d, J = 8.71 Hz), 12.00 (1H, s).

マススペクトル(ESI): m/z 451 $(M+H)^+$.

（257e）cis（±）－3－（4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル）－5－メトキシ安息香酸

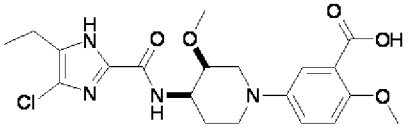
実施例（257d）で得られたcis（±）－3－（4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル）－5－メトキシ安息香酸　メチル（40mg、0．09mmol）、2規定水酸化リチウム水溶液（2mL、4mmol）、メタノール（2mL）を用いて実施例（1i）と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として30mg得た。（77％）

^{1}H-NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.15 (3H, t, J = 7.49 Hz), 1.65-1.76 (1H, m), 1.86-2.00 (1H, m), 2.55 (2H, q, J = 7.49 Hz), 2.90-3.00 (2H, m), 3.32 (3H, s), 3.54 (1H, br s), 3.60-3.69 (1H, m), 3.77 (3H, s), 3.90-3.98 (1H, m), 4.08-4.18 (1H, m), 6.70 (1H, t, J= 2.29 Hz), 6.84-6.87 (1H, m), 7.09-7.12 (1H, m), 7.57 (1H, d, J = 8.25 Hz).

マススペクトル（ESI）：m/z　437 $(M+H)^+$.

（実施例258）cis（±）－5－（4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル）－2－メトキシ安息香酸

（例示化合物番号258）



[0527] （258a）cis（±）－5－（4－{[（ベンジルオキシ）カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル）－2－メトキシ安息香酸　メチル

5－ヨード－2－メトキシ安息香酸　メチル（442mg、1．51mmol）と実施例（40b）で得られたcis（±）－（3－メトキシピペリジン－4－イル）－カルバミン酸　ベンジル（400mg、1．51mmol）、酢酸パラジウム（34mg、0．15mmol）、（±）－BINAP（188mg、0．30mmol）、炭酸セシウム（1．08g、3．33mmol）、1，4－ジオキサン（15mL）、DMF（4．5mL）を用いて実施例（42a）と同様の操作を行い、標記化合物を黄色油状物質として35mg得た。（5％）

^{1}H-NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.81-1.91 (1H, m), 1.93-2.04 (1H, m

), 2.73-2.86 (2H, m), 3.46-3.39 (1H, m), 3.43 (3H, s), 3.50 (1H, br s), 3.62-3.69 (2H, m), 3.86 (3H, s), 3.89 (3H, s), 5.06-5.19 (2H, m), 5.23-5.32 (1H, m), 6.90 (1H, d, J = 8.71 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 8.94, 2.98 Hz), 7.30-7.42 (6H, m).

マススペクトル(ESI): m/z 429 $(M+H)^+$.

(258b)cis(±)－5－(4－アミノ－3－メトキシピペリジン－1－イル)－2－メトキシ安息香酸 メチル

実施例(258a)で得られたcis(±)－5－(4－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－2－メトキシ安息香酸 メチル(35mg、0.08mmol)、10%パラジウム炭素触媒(9mg)、メタノール(1.5mL)、酢酸エチル(1.5mL)を用いて実施例(40e)と同様の操作を行い標記化合物を得た。得られた化合物を精製することなく次の反応に用いた。

[0528] (258c)cis(±)－5－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－2－メトキシ安息香酸 メチル

実施例(258b)で得られたcis(±)－5－(4－アミノ－3－メトキシピペリジン－1－イル)－2－メトキシ安息香酸 メチル(約0.08mmol)と実施例(1d)で得られた4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸(14mg、0.08mmol)、WSC塩酸塩(52mg、0.27mmol)、HOBT(18mg、0.14mmol)、ジクロロメタン(1mL)、DMA(1mL)を用いて実施例(1g)と同様の操作を行い、標記化合物を無色油状物質として21mg得た。(57%)

^{1}H-NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.27 (3H, t, J = 7.79 Hz), 1.82-1.91 (1H, m), 2.10-2.22 (1H, m), 2.70 (2H, q, J= 7.64 Hz), 2.77-2.89 (2H, m), 3.40-3.53 (1H, m), 3.46 (3H, s), 3.56 (1H, br s), 3.72-3.81 (1H, m), 3.87 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.16-4.25 (1H, m), 6.92 (1H, d, J= 9.17 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 9.17, 3.21 Hz), 7.42 (1H, d, J = 2.75 Hz), 7.53 (1H, d, J = 8.71 Hz), 11.54 (1H, s).

マススペクトル(ESI): m/z 451 $(M+H)^+$.

(258d)cis(±)－5－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－2－メトキシ安息香酸

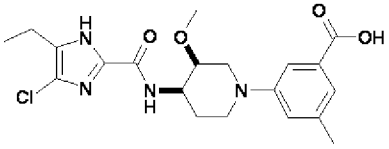
実施例(258c)で得られたcis(±)－5－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－2－メトキシ安息香酸 メチル(21mg、0．05mmol)、2規定水酸化リチウム水溶液(1．5mL、3mmol)、メタノール(1．5mL)を用いて実施例(1i)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として12mg得た。(57%)

^{1}H-NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.14 (3H, t, J = 7.57 Hz), 1.66-1.76 (1H, m), 1.90-2.05 (1H, m), 2.55 (2H, q, J = 7.49 Hz), 2.77-2.91 (2H, m), 3.34 (3H, s), 3.38-3.48 (1H, m), 3.55 (1H, br s), 3.68-3.75 (1H, m), 3.75 (3H, s), 4.04-4.18 (1H, m), 7.01 (1H, d, J= 9.17 Hz), 7.11-7.26 (2H, m), 7.60-7.51 (1H, m).

マススペクトル(ESI): m/z 437 $(M+H)^+$.

(実施例259)cis(±)－3－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－5－メチル安息香酸

(例示化合物番号259)



[0529] (259a)cis(±)－4－ベンジルアミノ－3－メトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル

以下の文献記載の方法に従い合成した。

[0530] WO 2006/087543

(259b)cis(±)－4－{ベンジル[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル

実施例(259a)で得られたcis(±)－4－ベンジルアミノ－3－メトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(1．00g、3．1mmol)に、THF(16mL)，水(4mL)を加え攪拌している中に、室温下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(4mL)、クロロギ酸ベンジル(0．96g、5．6mmol)を加え、一晩攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し

、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル／ヘキサン＝1／9、1／1)で精製し、標記化合物を無色油状物質として0．66g得た。(58％)

^{1}H-NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.24-5.21 (12H, m), 1.56 (9H, s), 3.20 (3H, s), 7.05-7.46 (10H, m).

マススペクトル(ESI): m/z 355 $(M-Boc)^+$.

(259c)cis(±)－4－ベンジルアミノ－3－メトキシピペリジン－4－カルボン酸 ベンジル

実施例(259b)で得られたcis(±)－4－{ベンジル[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(約1．44mmol)のメタノール(1mL)溶液に4規定塩酸／酢酸エチル溶液(5ml、20mmol)を加え1時間攪拌し、溶媒を減圧留去した。酢酸エチルで希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた化合物を精製することなく次の反応に用いた。

[0531] (259d)2－アミノ－3－ブロモ－5－メチル安息香酸 エチル

2－アミノ－3－ブロモ－5－メチル安息香酸(1．00g、4．4mmol)にエタノール(10mL)を加え攪拌している中に、室温下、塩化チオニル(1．03g、8．7mmol)を加え、80℃で一晩攪拌した。反応液を濃縮した後、氷冷下、水で希釈し、酢酸エチルで抽出、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル／ヘキサン＝0／10、4／6)で精製し、標記化合物を薄黄色固体として715mg得た。(64％)

^{1}H-NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.38 (3H, t, J = 7.34 Hz), 2.23 (3H, s), 4.34 (2H, q, J = 7.03 Hz), 6.14 (2H, br s), 7.42 (1H, d, J = 1.83 Hz), 7.67 (1H, d, J = 1.38 Hz).

マススペクトル(ESI): m/z 258, 260 $(M+H)^+$.

(259e)3－ブロモ－5－メチル安息香酸 エチル

実施例(259d)で得られた2－アミノ－3－ブロモ－5－メチル安息香酸 エチル(715mg、2．8mmol)にエタノール(20mL)を加え攪拌している中に、氷冷下、トリフ

ルオロ酢酸(0．82mL、11．1mmol)、亜硝酸イソペンチル(649mg、5．5mmmol)、次亜リン酸(7．3g、55．4mmmol)、を加え、室温で30分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し抽出、水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル／ヘキサン＝0／10、2／8)で精製し、標記化合物を薄黄色油状物質として594mg得た。(88%)

^{1}H-NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.39 (3H, t, J = 7.11 Hz), 4.37 (2H, q, J = 7.34 Hz), 7.53-7.49 (1H, m), 7.80-7.76 (1H, m), 7.99-7.95 (1H, m).

(259f)cis(±)－3－(4－{ベンジル[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－5－メチル安息香酸　エチル

実施例(259c)で得られたcis(±)－4－ベンジルアミノ－3－メトキシピペリジン－4－カルボン酸　ベンジル(150mg、0．42mmol)と実施例(259e)で得られた3－ブロモ－5－メチル安息香酸　エチル(103mg、0．42mmol)、酢酸パラジウム(10mg、0．04mmol)、(±)－BINAP(53mg、0．08mmol)、炭酸セシウム(303mg、0．93mmol)、1，4－ジオキサン(6mL)、DMF(1．5mL)を用いて実施例(42a)と同様の操作を行い、標記化合物を黄色油状物質として126mg得た。(57%)

^{1}H-NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.33-1.41 (3H, m), 1.50-5.31 (18H, m), 4.30-4.39 (2H, m), 6.80-7.45 (13H, m).

マススペクトル(ESI): m/z　517 $(M+H)^+$.

(259g)cis(±)－3－(4－アミノ－3－メトキシピペリジン－1－イル)－5－メチル安息香酸　エチル

実施例(259f)で得られたcis(±)－3－(4－{ベンジル[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－5－メチル安息香酸　エチル(126mg、0．24mmol)、10%パラジウム炭素触媒(63mg)、ギ酸アンモニウム(155mg、2．4mmol)、エタノール(5mL)を用いて実施例(90d)と同様の操作を行い標記化合物を得た。得られた化合物を精製することなく次の反応に用いた。

[0532] (259h)cis(±)－3－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－5－メチル安息香酸　エ

チル

実施例(259g)で得られたcis(±)－3－(4－アミノ－3－メトキシピペリジン－1－イル)－5－メチル安息香酸　エチル(約0．24mmol)と実施例(1d)で得られた4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸(37mg、0．21mmol)、WSC塩酸塩(134mg、0．70mmol)、HOBT(47mg、0．35mmol)、ジクロロメタン(1．5mL)、DMA(1．5mL)を用いて実施例(1g)と同様の操作を行い、標記化合物を無色油状物質として72mg得た。(75%)

^{1}H-NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.23-1.33 (3H, m), 1.35-1.45 (3H, m), 1.54-4.50 (8H, m), 2.37 (3H, s), 2.64-2.77 (2H, m), 3.46 (3H, s), 4.32-4.44 (2H, m), 6.91-7.61 (4H, m), 11.73-12.09 (1H, m).

マススペクトル(ESI): m/z 449 $(M+H)^+$.

(259i)cis(±)－3－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－5－メチル安息香酸

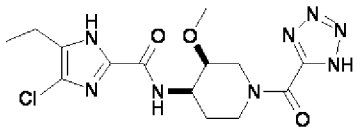
実施例(259h)で得られたcis(±)－3－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－5－メチル安息香酸　エチル(72mg、0．16mmol)、2規定水酸化リチウム水溶液(3mL、6mmol)、メタノール(3mL)を用いて実施例(1i)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として67mg得た。(99%)

^{1}H-NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.15 (3H, t, J = 7.34 Hz), 1.69-4.16 (11H, m), 2.28-2.34 (3H, m), 2.56 (2H, q, J = 7.49 Hz), 7.00-8.58 (4H, m).

マススペクトル(ESI): m/z 421 $(M+H)^+$.

(実施例260)cis(±)－4－クロロ－5－エチル－N－{3－メトキシ－1－[(2H－テトラゾール－5－イル)カルボニル]ピペリジン－4－イル}－1H－イミダゾール－2－カルボン酸アミド

(例示化合物番号260)



[0533] (260a)cis(±)－4－クロロ－5－エチル－N－{3－メトキシ－1－[(4－メトキシベ

ンジル）－2H－テトラゾール－5－イル]ピペリジン－4－イル}－1H－イミダゾール－2－カルボン酸アミド

実施例（1g）で得られたcis（±）－4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル（30mg、0．08mmol）をメタノール（0．5mL）に溶解し、4規定塩酸／酢酸エチル溶液（2．5mL）を加え、室温下4．5時間撹拌した。減圧濃縮後、US4442115 A1記載の方法に従い合成した2－[（4－メトキシベンジル）－2H－テトラゾール－5－イル]カルボン酸（16mg、0．07mmol）、WSC塩酸塩（43mg、0．22mmol）、HOBT（15mg、0．11mmol）、ジイソプロピルエチルアミン（0．047mL、0．27mmol）、ジクロロメタン（1mL）、DMA（1mL）を用いて実施例（1g）と同様の操作を行い、標記化合物を無色油状物質として28mg得た。（81％）

^{1}H-NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.22-1.29 (3H, m), 1.71-1.85 (1H, m), 1.89-2.03 (1H, m), 2.62-5.21 (14H, m), 5.67-5.83 (2H, m), 6.86-7.48 (5H, m), 10.52 (1H, s).

マススペクトル（ESI）：m/z 503 $(M+H)^+$.

（260b）cis（±）－4－クロロ－5－エチル－N－{3－メトキシ－1－[（2H－テトラゾール－5－イル）カルボニル]ピペリジン－4－イル}－1H－イミダゾール－2－カルボン酸アミド

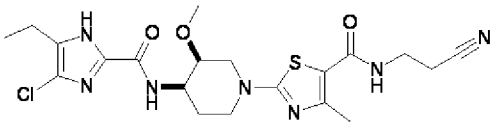
実施例（260a）で得られたcis（±）－4－クロロ－5－エチル－N－{3－メトキシ－1－[（4－メトキシベンジル）－2H－テトラゾール－5－イル]ピペリジン－4－イル}－1H－イミダゾール－2－カルボン酸アミド（28mg、0．05mmol）をアニソール（1mL）に溶解し、トリフルオロ酢酸（2mL）を加え、45℃で3．5時間撹拌した。減圧濃縮後、反応液をジクロロメタンと炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し抽出、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣にクロロホルムとヘキサンを加え固体化し、標記化合物を白色固体として4．1mg得た。（20％）

^{1}H-NMRスペクトル(500MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.10-1.16 (3H, m), 4.29-4.28 (11H, m), 2.52-2.59 (2H, m), 7.63 (1H, d, J = 8.02 Hz).

マススペクトル（ESI）：m/z 383 $(M+H)^+$.

(実施例261)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－N－(2－シアノエチル)－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸アミド

(例示化合物番号261)



[0534] (261a)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－N－(2－シアノエチル)－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸アミド

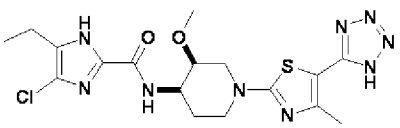
実施例(14a)で得られたcis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸(75mg、0．18mmol)、3－アミノプロピオニトリル(14mg、0．20mmol)、WSC塩酸塩(111mg、0．58mmol)、HOBT(39mg、0．29mmol)、ジクロロメタン(1．5mL)、DMA(1．5mL)を用いて実施例(1g)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として69mg得た。(82%)

^{1}H-NMRスペクトル(500MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.26 (3H, t, J = 7.45 Hz), 1.75-1.83 (1H, m), 1.97-2.08 (1H, m), 2.53 (3H, s), 2.65-2.74 (4H, m), 3.07-3.14 (1H, m), 3.15-3.25 (1H, m), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, br s), 3.61-3.67 (2H, m), 3.90-4.00 (1H, m), 4.20-4.29 (1H, m), 4.52-4.42 (1H, m), 5.86-5.92 (1H, m), 7.48 (1H, d, J= 8.59 Hz), 10.83 (1H, s).

マススペクトル(ESI): m/z 480 $(M+H)^+$.

(実施例262)cis(±)－4－クロロ－5－エチル－N－{3－メトキシ－1－[4－メチル－5－(1H－テトラゾール－5－イル)－1，3－チアゾール－2－イル]ピペリジン－4－イル}－1H－イミダゾール－2－カルボン酸アミド

(例示化合物番号262)



[0535] (262a)cis(±)－4－クロロ－N－(1－{5－[1－(2－シアノエチル)－1H－テトラ

ゾール－5－イル]－4－メチル－1，3－チアゾール－2－イル}－3－メトキシピペリジン－4－イル）－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸アミド

実施例（261a）で得られたcis（±）－2－（4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル）－N－（2－シアノエチル）－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸アミド（36mg、0．08mmol）にTHF（2mL）を加え攪拌している中に、トリフェニルホスフィン（124mg、0．47mmol）、アゾジカルボン酸ジイソプロピル（0．24mL、0．45mmmol、1．9Mトルエン溶液）、トリメチルシリルアジド（7．3g、55．4mmmol）を加え、30℃で4日間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：メタノール／酢酸エチル＝0／10、2／8）、プレパラティブ薄層クロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル／ヘキサン＝10／1）で精製し、標記化合物を白色固体として16mg得た。（41％）

^{1}H-NMRスペクトル(500MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.27 (3H, t, J = 7.45 Hz), 1.80-1.88 (1H, m), 2.06-2.14 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.70 (2H, q, J = 7.64 Hz), 3.09 (2H, t, J = 7.16 Hz), 3.13-3.20 (1H, m), 3.24-3.32 (1H, m), 3.45 (3H, s), 3.55 (1H, br s), 3.90-3.98 (1H, m), 4.25-4.34 (1H, m), 4.50-4.60 (1H, m), 4.66 (2H, t, J= 7.16 Hz), 7.45-7.51 (1H, m), 10.87 (1H, s).

マススペクトル（ESI）：m/z 503 $(M+H)^+$.

（262b）cis（±）－4－クロロ－5－エチル－N－{3－メトキシ－1－[4－メチル－5－（1H－テトラゾール－5－イル）－1，3－チアゾール－2－イル]ピペリジン－4－イル}－1H－イミダゾール－2－カルボン酸アミド

実施例（262a）で得られたcis（±）－4－クロロ－N－（1－{5－[1－（2－シアノエチル）－1H－テトラゾール－5－イル]－4－メチル－1，3－チアゾール－2－イル}－3－メトキシピペリジン－4－イル）－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸アミド（16mg、0．03mmol）にジクロロメタン（1．5mL）を加え攪拌している中に、ジアザビシクロウンデセン（15mg、0．10mmol）を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で希釈し、1規定塩酸で中和、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸

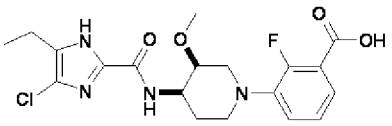
マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣をジエチルエーテルとヘキサンで固体化し、標記化合物を白色固体として7mg得た。(47%)

^{1}H-NMRスペクトル(500MHz, DMSO-D$_6$) δ ppm:1.14 (3H, t, J = 7.45 Hz), 1.64-1.75 (1H, m), 1.83-1.96 (1H, m), 2.48 (3H, s), 2.55 (2H, q, J = 7.64 Hz), 3.26-3.35 (2H, m), 3.36 (3H, s), 3.58 (1H, br s), 3.85-4.00 (1H, m), 4.17-4.32 (2H, m), 7.66 (1H, d, J= 8.02 Hz).

マススペクトル(ESI): m/z 450 $(M-H)^+$.

(実施例263)cis(±)-3-(4-{[(4-クロロ-5-エチル-1H-イミダゾール-2-イル)カルボニル]アミノ}-3-メトキシピペリジン-1-イル)-2-フルオロ安息香酸

(例示化合物番号263)



[0536] (263a)cis(±)-3-(4-{ベンジル[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-3-メトキシピペリジン-1-イル)-2-フルオロ安息香酸 メチル

実施例(259c)で得られたcis(±)-4-ベンジルアミノ-3-メトキシピペリジン-4-カルボン酸 ベンジル(507mg、1.4mmol)、文献既知(Org. Lett., 9(23), 2007, 4893-4896)の3-ブロモ-5-フルオロ安息香酸 メチル(400mg、1.7mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(65mg、0.07mmol)、(±)-BINAP(178mg、0.29mmol)、炭酸セシウム(1.02g、3.2mmol)、1,4-ジオキサン(10mL)、DMF(2.5mL)を用いて実施例(42a)と同様の操作を行い、標記化合物を黄色油状物質として31mg得た。(4%)

^{1}H-NMRスペクトル(400MHz, CDCl$_3$) δ ppm: 1.77-5.33 (12H, m), 3.34 (3H, s), 3.90 (3H, s), 7.64-6.99 (13H, m).

マススペクトル(ESI): m/z 507 $(M-H)^+$.

(263b)cis(±)-3-(4-アミノ-3-メトキシピペリジン-1-イル)-2-フルオロ安息香酸 メチル

実施例(263a)で得られたcis(±)-3-(4-{ベンジル[(ベンジルオキシ)カルボ

ニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－2－フルオロ安息香酸 メチル(31mg、0．06mmol)、10％パラジウム炭素触媒(20mg)、ギ酸アンモニウム(39mg、0．61mmol)、メタノール(4mL)を用いて実施例(90d)と同様の操作を行い標記化合物を得た。得られた化合物を精製することなく次の反応に用いた。

[0537] (263c)cis(±)－3－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－2－フルオロ安息香酸メチル

実施例(263b)で得られたcis(±)－3－(4－アミノ－3－メトキシピペリジン－1－イル)－2－フルオロ安息香酸 メチル(約0．06mmol)と実施例(1d)で得られた4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－カルボン酸(9mg、0．05mmol)、WSC塩酸塩(34mg、0．18mmol)、HOBT(12mg、0．09mmol)、ジクロロメタン(0．75mL)、DMA(0．75mL)を用いて実施例(1g)と同様の操作を行い、標記化合物を無色油状物質として8mg得た。(33％)

^{1}H-NMRスペクトル(500MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.27 (3H, t, J = 8.02 Hz), 1.83-1.93 (1H, m), 2.14-2.25 (1H, m), 2.69 (2H, q, J= 7.64 Hz), 2.75-2.82 (1H, m), 2.91-3.02 (1H, m), 3.32-3.40 (1H, m), 3.48 (3H, s), 3.53 (1H, br s), 3.79-3.87 (1H, m), 3.92 (3H, s), 4.17-4.26 (1H, m), 7.10 (1H, t, J= 8.02 Hz), 7.13-7.18 (1H, m), 7.47-7.52 (1H, m), 7.55 (1H, d, J = 8.59 Hz), 11.42 (1H, s).

マススペクトル(ESI): m/z 439 $(M+H)^+$.

(263d)cis(±)－3－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－2－フルオロ安息香酸

実施例(263c)で得られたcis(±)－3－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－2－フルオロ安息香酸 メチル(8mg、0．02mmol)、2規定水酸化リチウム水溶液(1mL、2mmol)、メタノール(1mL)を用いて実施例(1i)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として2mg得た。(31％)

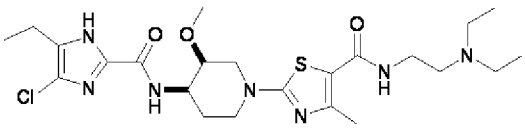
^{1}H-NMRスペクトル(500MHz, DMSO-D_6) δ ppm: 1.14 (3H, t, J = 7.64 Hz), 1.69-1.78 (1H, m), 1.94-2.07 (1H, m), 2.56 (2H, q, J = 7.45 Hz), 2.79-2.95 (2H, m), 3.09-

3.45 (4H, m), 3.55 (1H, br s), 3.59-3.67 (1H, m), 4.05-4.18 (1H, m), 7.03-7.41 (3H, m), 7.56 (1H, d, J = 8.59 Hz).

マススペクトル(ESI) : m/z 425 $(M+H)^+$.

(実施例264)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－N－[2－(ジエチルアミノ)エチル]－4－メチル－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸アミド

(例示化合物番号264)



[0538] (264a)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－N－[2－(ジエチルアミノ)エチル]－4－メチル－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸アミド

N, N－ジエチレン－1, 2－ジアミン(6mg、0. 05mmol)にジクロロメタン(0. 75mL)、DMA(0. 75mL)を加え攪拌している中に、実施例(14a)で得られたcis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－メチル－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸(20mg、0. 05mmol)、WSC塩酸塩(30mg、0. 15mmol)、HOBT(10mg、0. 08mmol)を加え、室温で1日間攪拌した。反応液を酢酸エチルと炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣をジエチルエーテルとヘキサンで固体化し、標記化合物を白色固体として11mg得た。(44%)

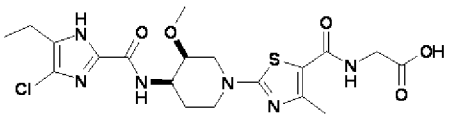
^{1}H-NMRスペクトル(500MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.06 (6H, t, J = 7.16 Hz), 1.26 (3H, t, J = 7.45 Hz), 1.73-1.82 (1H, m), 1.98-2.10 (1H, m), 2.50 (3H, s), 2.54-2.74 (8H, m), 3.04-3.11 (1H, m), 3.12-3.21 (1H, m), 3.40-3.47 (5H, m), 3.50 (1H, brs), 3.93-4.03 (1H, m), 4.19-4.28 (1H, m), 4.41-4.50 (1H, m), 6.53 (1H, s), 7.50 (1H, d, J = 9.16 Hz).

マススペクトル(ESI) : m/z 527 $(M+H)^+$.

(実施例265)cis(±)－N－{[2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾ

ール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－メチル－1，3－チアゾール－5－イル]カルボニル}グリシン

(例示化合物番号265)



[0539] (265a)cis(±)－N－{[2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－メチル－1，3－チアゾール－5－イル]カルボニル}グリシンエチルエステル

実施例(14a)で得られたcis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸(30mg、0．07mmol)、塩酸グリシンエチルエステル(11mg、0．08mmol)、WSC塩酸塩(44mg、0．23mmol)、HOBT(16mg、0．12mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(0．015mL、0．08mmol)、ジクロロメタン(0．75mL)、DMA(0．75mL)を用いて実施例(1g)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として31mg得た。(87％)

^{1}H-NMRスペクトル(500MHz, $CDCl_3$) δ ppm：1.26 (3H, t, J = 7.73 Hz), 1.31 (3H, t, J = 7.45 Hz), 1.75-1.86 (1H, m), 1.98-2.08 (1H, m), 2.54 (3H, s), 2.69 (2H, q, J= 7.64 Hz), 3.06-3.13 (1H, m), 3.14-3.23 (1H, m), 3.42 (3H, s), 3.50 (1H, br s), 3.91-4.01 (1H, m), 4.13-4.18 (2H, m), 4.19-4.29 (3H, m), 4.42-4.50 (1H, m), 6.07 (1H, t, J= 5.15 Hz), 7.51 (1H, d, J = 8.59 Hz), 11.31 (1H, s).

マススペクトル(ESI)：m/z 514 $(M+H)^+$.

(265b)cis(±)－N－{[2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－メチル－1，3－チアゾール－5－イル]カルボニル}グリシン

実施例(265a)で得られたcis(±)－N－{[2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－メチル－1，3－チアゾール－5－イル]カルボニル}グリシンエチルエステル(29mg、0．06mmol)、2規定水酸化リチウム水溶液(1．5mL、3mmol)、メタノール(

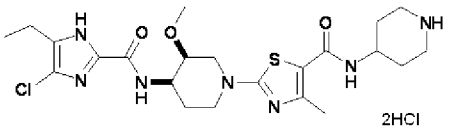
1．5mL)を用いて実施例(1i)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として16mg得た。(58%)

^{1}H-NMRスペクトル(500MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm:1.14 (3H, t, J = 7.45 Hz), 1.62-1.72 (1H, m), 1.79-1.93 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.55 (2H, q, J = 7.45 Hz), 3.21-3.39 (2H, m), 3.34 (3H, s), 3.56 (1H, br s), 3.74-3.82 (2H, m), 3.83-3.93 (1H, m), 4.15-4.27 (2H, m), 7.64 (1H, d, J = 8.59 Hz), 7.78 (1H, t, J = 5.73 Hz).

マススペクトル(ESI): m/z 485 $(M+H)^+$.

(実施例266)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－メチル－N－(ピペリジン－4－イル)－1,3－チアゾール－5－カルボン酸アミド 2塩酸塩

(例示化合物番号266)



[0540] (266a)cis(±)－4－({[2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－メチル－1,3－チアゾール－5－イル]カルボニル}アミノ)ピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル

実施例(14a)で得られたcis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－メチル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸(30mg、0．07mmol)、4－アミノピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(16mg、0．08mmol)、WSC塩酸塩(44mg、0．23mmol)、HOBT(16mg、0．12mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(0．015mL、0．08mmol)、ジクロロメタン(0．75mL)、DMA(0．75mL)を用いて実施例(1g)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として31mg得た。(87%)

^{1}H-NMRスペクトル(500MHz, CDCl$_3$) δ ppm: 1.10-4.55 (17H, m), 1.27 (3H, t, J = 8.02 Hz), 1.46 (9H, s), 2.50 (3H, s), 2.69 (2H, q, J = 7.64 Hz), 3.42 (3H, s), 5.29 (1H, d, J= 7.45 Hz), 7.44 (1H, d, J = 9.16 Hz), 10.66 (1H, s).

マススペクトル(ESI): m/z 611 $(M+H)^+$.

(266b)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－メチル－N－(ピペリジン－4－イル)－1,3－チアゾール－5－カルボン酸アミド 2塩酸塩

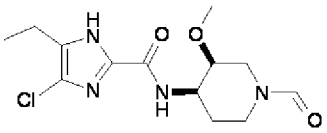
実施例(266a)で得られたcis(±)－4－({[2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－メチル－1,3－チアゾール－5－イル]カルボニル}アミノ)ピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(30mg、0.05mmol)のメタノール(0.4mL)溶液に4規定塩酸／酢酸エチル溶液(2ml、8mmol)を加え30分間攪拌し、溶媒を減圧留去した。残渣に酢酸エチル、ジエチルエーテル、ヘキサンを加えて固体化し、標記化合物をクリーム色固体として21mg得た。(72%)

^{1}H-NMRスペクトル(500MHz, DMSO-D$_6$) δ ppm:1.13 (3H, t, J = 7.45 Hz), 1.63-1.77 (1H, m), 1.79-1.95 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.55 (2H, q, J = 7.64 Hz), 4.39-2.81 (15H, m), 3.56 (1H, br s), 7.65 (1H, d, J = 8.59 Hz), 7.74 (1H, d, J = 7.45 Hz), 8.52-8.83 (2H, m).

マススペクトル(ESI): m/z 511 $(M+H)^+$.

(実施例267)cis(±)－4－クロロ－5－エチル－N－(1－ホルミル－3－メトキシピペリジン－4－イル)－1H－イミダゾール－2－カルボン酸アミド

(例示化合物番号267)



[0541] (267a)cis(±)－4－クロロ－5－エチル－N－(1－ホルミル－3－メトキシピペリジン－4－イル)－1H－イミダゾール－2－カルボン酸アミド

実施例(1g)で得られたcis(±)－4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル(30mg、0.08mmol)をメタノール(0.5mL)に溶解し、4規定塩酸／酢酸エチル溶液(2.5mL)を加え、室温下4.5時間撹拌した。減圧濃縮後、DMF(2mL)に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン(0.054mL、0.31mmol)を加え、マイクロウェーブ反応装置を用いて140℃で1時間撹拌した。反応液に食塩水を加えて酢酸エ

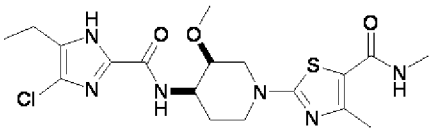
チルで抽出、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣を逆相高速液体クロマトグラフィー(Develosil、2cmφ×10cm、0．1%ギ酸含有アセトニトリル／水混合溶媒)にて精製し、標記化合物を淡黄色固体として6．6mg得た。(27%)

^{1}H-NMRスペクトル(500MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.26 (3H, t, J = 7.45 Hz), 1.48-4.89 (10H, m), 3.39 (1.2H, s), 3.40 (1.8H, s), 7.46 (0.4H, d, J = 8.59 Hz), 7.50 (0.6H, d, J = 8.59 Hz), 7.97 (0.4H, s), 8.10 (0.6H, s), 11.29 (1H, s).

マススペクトル(ESI): m/z 315 $(M+H)^+$.

(実施例268)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－N，4－ジメチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸アミド

(例示化合物番号268)



[0542] (268a)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－N，4－ジメチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸アミド

実施例(14a)で得られたcis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸(40mg、0．09mmol)、メチルアミン塩酸塩(7mg、0．11mmol)、WSC塩酸塩(59mg、0．31mmol)、HOBT(21mg、0．15mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(0．020mL、0．11mmol)、ジクロロメタン(0．75mL)、DMA(0．75mL)を用いて実施例(1g)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として30mg得た。(73%)

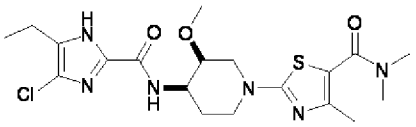
^{1}H-NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.26 (3H, t, J = 7.57 Hz), 1.72-1.84 (1H, m), 1.94-2.09 (1H, m), 2.51 (3H, s), 2.69 (2H, q, J = 7.64 Hz), 2.94 (3H, d, J = 5.04 Hz), 3.00-3.22 (2H, m), 3.41 (3H, s), 3.50 (1H, br s), 3.89-4.00 (1H, m), 4.18-4.30 (1H, m), 4.41-4.50 (1H, m), 5.40-5.53 (1H, m), 7.49 (1H, d, J= 8.71 Hz), 10

.95 (1H, s).

マススペクトル(ESI): m/z 441 $(M+H)^+$.

(実施例269)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－N, N, 4－トリメチル－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸アミド

(例示化合物番号269)



[0543] (269a)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－N, N, 4－トリメチル－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸アミド

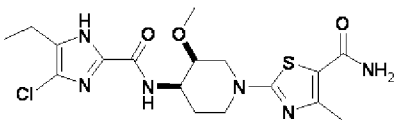
実施例(14a)で得られたcis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－メチル－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸(40mg、0. 09mmol)、ジメチルアミン塩酸塩(9mg、0. 11mmol)、WSC塩酸塩(59mg、0. 31mmol)、HOBT(21mg、0. 15mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(0. 020mL、0. 11mmol)、ジクロロメタン(0. 75mL)、DMA(0. 75mL)を用いて実施例(1g)と同様の操作を行い、標記化合物を黄色油状物質として27mg得た。(62%)

^{1}H-NMRスペクトル(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.26 (3H, t, J = 7.57 Hz), 1.73-1.84 (1H, m), 1.98-2.11 (1H, m), 2.26 (3H, s), 2.69 (2H, q, J = 7.64 Hz), 3.04-3.11 (7H, m), 3.11-3.21 (1H, m), 3.42 (3H, s), 3.50 (1H, br s), 3.88-3.97 (1H, m), 4.19-4.29 (1H, m), 4.37-4.45 (1H, m), 7.45 (1H, d, J= 8.71 Hz), 10.84 (1H, s).

マススペクトル(ESI): m/z 455 $(M+H)^+$.

(実施例270)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－メチル－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸アミド

(例示化合物番号270)



[0544] (270a)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸アミド

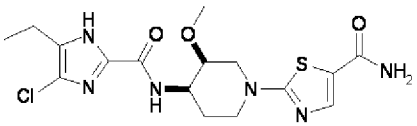
実施例(14a)で得られたcis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－4－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸(40mg、0．09mmol)、2規定アンモニア メタノール溶液(0．054mL、0．11mmol)、WSC塩酸塩(59mg、0．31mmol)、HOBT(21mg、0．15mmol)、ジクロロメタン(0．75mL)、DMA(0．75mL)を用いて実施例(1g)と同様の操作を行い、標記化合物を黄色固体として17mg得た。(42%)

^{1}H-NMRスペクトル(500MHz, DMSO-D_6) δ ppm: 1.14 (3H, t, J = 7.45 Hz), 1.61-1.71 (1H, m), 1.79-1.92 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.55 (2H, q, J = 7.45 Hz), 3.19-3.38 (5H, m), 3.55 (1H, s), 3.78-3.92 (1H, m), 4.12-4.26 (2H, m), 7.02 (2H, s), 7.64 (1H, d, J = 8.59 Hz).

マススペクトル(ESI): m/z 427 $(M+H)^+$.

(実施例271)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－1，3－チアゾール－5－カルボン酸アミド

(例示化合物番号271)



[0545] (271a)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－1，3－チアゾール－5－カルボン酸アミド

実施例(11b)で得られたcis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－1，3

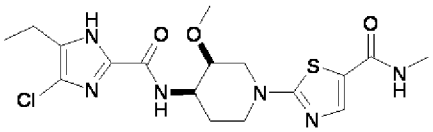
－チアゾール－5－カルボン酸（40mg、0．09mmol）、0．5規定アンモニア 1，4－ジオキサン溶液（0．22mL、0．11mmol）、WSC塩酸塩（61mg、0．32mmol）、HOBT（22mg、0．16mmol）、ジクロロメタン（0．75mL）、DMA（0．75mL）を用いて実施例（1g）と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として17mg得た。（43％）

^{1}H-NMRスペクトル(500MHz, DMSO-D$_6$) δ ppm：1.14 (3H, t, J = 6.87 Hz), 1.63-1.72 (1H, m), 1.80-1.92 (1H, m), 2.55 (2H, q, J = 7.45 Hz), 3.22-3.35 (5H, m), 3.56 (1H, brs), 3.83-3.95 (1H, m), 4.15-4.24 (1H, m), 4.24-4.33 (1H, m), 7.10 (1H, br s), 7.65 (1H, d, J= 8.59 Hz), 7.74 (1H, s).

マススペクトル（ESI）：m/z 413 $(M+H)^+$.

（実施例272）cis（±）－2－（4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル）－N－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸アミド

（例示化合物番号272）



[0546] （272a）cis（±）－2－（4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル）－N－メチル－1，3－チアゾール－5－カルボン酸アミド

実施例（11b）で得られたcis（±）－2－（4－{[（4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル）カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル）－1，3－チアゾール－5－カルボン酸（40mg、0．09mmol）、メチルアミン塩酸塩（8mg、0．11mmol）、WSC塩酸塩（61mg、0．32mmol）、HOBT（22mg、0．16mmol）、ジイソプロピルエチルアミン（0．020mL、0．12mmol）、ジクロロメタン（0．75mL）、DMA（0．75mL）を用いて実施例（1g）と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として32mg得た。（77％）

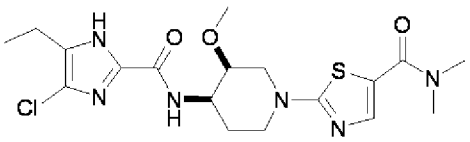
^{1}H-NMRスペクトル(500MHz, DMSO-D$_6$) δ ppm：1.14 (3H, t, J = 7.45 Hz), 1.62-1.72 (1H, m), 1.79-1.93 (1H, m), 2.55 (2H, q, J = 7.64 Hz), 2.70 (3H, d, J = 4.58 Hz)

, 3.20-3.38 (5H, m), 3.56 (1H, brs), 3.82-3.95 (1H, m), 4.14-4.33 (2H, m), 7.65 (1H, d, J = 8.59 Hz), 7.69 (1H, s), 8.13 (1H, q, J = 4.39 Hz).

マススペクトル(ESI): m/z 427 $(M+H)^+$.

(実施例273)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－N, N－ジメチル－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸アミド

(例示化合物番号273)



[0547] (273a)cis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－N, N－ジメチル－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸アミド

実施例(11b)で得られたcis(±)－2－(4－{[(4－クロロ－5－エチル－1H－イミダゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－メトキシピペリジン－1－イル)－1, 3－チアゾール－5－カルボン酸(40mg、0. 09mmol)、ジメチルアミン塩酸塩(9mg、0. 11mmol)、WSC塩酸塩(61mg、0. 32mmol)、HOBT(22mg、0. 16mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(0. 020mL、0. 12mmol)、ジクロロメタン(0. 75mL)、DMA(0. 75mL)を用いて実施例(1g)と同様の操作を行い、標記化合物を白色固体として37mg得た。(87%)

^{1}H-NMRスペクトル(500MHz, DMSO-D_6) δ ppm: 1.14 (3H, t, J = 7.45 Hz), 1.63-1.72 (1H, m), 1.81-1.93 (1H, m), 2.55 (2H, q, J = 7.64 Hz), 3.22-3.35 (2H, m), 3.32 (6H, s), 3.34 (3H, s), 3.56 (1H, br s), 3.85-3.96 (1H, m), 4.16-4.24 (1H, m), 4.25-4.34 (1H, m), 7.57 (1H, s), 7.65 (1H, d, J = 8.59 Hz).

マススペクトル(ESI): m/z 441 $(M+H)^+$.

＜試験例＞

(試験例1)酵素の阻害活性を試験する方法

GyrBおよびParEのATP加水分解活性を、ピルビン酸キナーゼ／乳酸ジヒドロゲナーゼを介するADPの産生とNADHの酸化に関連付けることによって測定した。この

方法は、以前に報告されている(Tamura, J. K. およびGellert, M. 1990年, J. Biol. Chem. 265:21342～21349)。

ATP加水分解アッセイは、最終濃度で100 mM Tris－HCl(pH7. 5)、150 mM KCl、1. 5 mM MgCl2、0. 4 mM ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド(NADH)、2. 5 mM ホスホエノールピルビン酸、1 mM DTT、15 U／ml ピルビン酸キナーゼ、10. 5 U／ml 乳酸デヒドロゲナーゼおよび1 mU／mlの酵素(Streptococcus pneumoniaeあるいはHaemophilus infuenzaeのGyrBあるいはParE)を含む緩衝溶液中で実行した(ただしHaemophilus infuenzaeのParEの場合は、KClは25 mM、MgCl2は10 mMとする。)。4倍段階希釈した被験化合物のDMSO:MeOH(7:3)溶液を最終濃度が5%(v／v)になるように添加、混和後、室温で5分間インキュベートする。阻害率0%のコントロールとして、DMSO:MeOH(7:3)溶液を添加した反応液も作製する。最終濃度が1 mMになるようにATPを添加、混和後、340 nmにおける吸光度(NADH量)を測定した。(ただしHaemophilus infuenzaeのParEの場合は、ATP最終濃度は0. 3 mMとした。)反応液を30℃で2時間インキュベート後, 340 nmにおける吸光度を測定した。インキュベート前後の吸光度の差(NADHの酸化量)から, ATP加水分解の阻害率(%)を計算した。7段階の異なる濃度の被験化合物存在下で行われた反応から, 50%阻害濃度(IC_{50})を算出した。

実施例の化合物は一般的に、Streptococcus pneumoniaeあるいはHaemophilus infuenzaeのGyrBに対して20 μg／ml未満のIC_{50}を示した。

実施例8(例示化合物番号8)は、Haemophilus infuenzaeのParEに対して、0. 059 μg／mlのIC_{50}を示した。

[0548] (試験例2)細菌の感受性を試験する方法

微量液体希釈法による感受性試験によって、本発明の化合物の抗菌活性を試験した。アッセイは、感受性試験の手順を管理する、最新のCLSIのガイドライン:「M7－A7 Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically;Approved Standard － 第7版(2006)」に準じて実施した。

試験菌株を適切な寒天平板上で一晩成長させる。96穴マイクロプレートの各ウエル

に、2倍段階希釈した試験化合物を含む液体培地を100 μLずつ分注した。発育コントロールとして、被験化合物を含まない液体培地のみのウエルも作製した。平板上に生育したコロニーを生理食塩水に懸濁し、比色計を用いて0．5 McFarland（OD 625＝0．08～0．10）となるよう調整後，生理食塩水で10倍希釈する。菌液接種装置を用いて、マイクロプレートの各ウエルに菌懸濁液4 μLずつ接種した。接種したマイクロプレートを35℃で一晩（約20時間）培養した。肉眼で生育状態を観察し、菌の増殖を阻止した最小濃度を、最小発育阻止濃度（MIC）とした。

実施例8（例示化合物番号8）は、ヘモフィルステスト培地とヒト血清を1：1の割合で混合した培地中において、Haemophilus infuenzaeに対して、4 μg／mlのMICを示した。

[0549] （試験例3）細胞毒性を試験する方法

96穴マイクロプレートの各ウエルに、80000 cells／mLのHeLa細胞液を50 μLずつ播種し、37℃，5％炭酸ガス培養器内で24時間培養後、4倍段階希釈した被験化合物を含む培地を50 μLずつ添加し、37℃，5％炭酸ガス培養器内で48時間培養した。阻害率0％のコントロールとして、被験化合物を含まないウエルも作製した。リン酸緩衝生理食塩水で洗浄後，MTS［3－(4，5－dimethylthiazol－2－yl)－5－(3carboxymethoxyphenyl)－2－(4－sulphophenyl)－2H－tetrazolium，inner salt］－PMS（phenazine methosulfate）発色試薬溶液を添加し、37℃，5％炭酸ガス培養器内で1．5時間静置後に490 nmの吸光度を測定した。4段階の異なる濃度の被験化合物存在下の増殖抑制率（％）から，50％阻害濃度（IC_{50}）を算出した。

実施例8（例示化合物番号8）は、＞200 μg／mlのIC_{50}を示した。

[0550] （試験例4）水に対する溶解度を試験する方法

被験化合物の10mmol/L DMSO溶液を調製し、50 mLをサンプルチューブへ分注後、凍結乾燥する。一方で、10mmol/L DMSO溶液を各々50%DMSO水溶液にて段階希釈し,100 mmol/Lおよび5 mmol/Lの2溶液を調製した。HPLCあるいは必要に応じて、LC－MS/MSで分析した。凍結乾燥した被験化合物へ日本薬局方崩壊試験法第1液（以下，JP1液）あるいは、日本薬局方崩壊試験法第2液（以下，JP2液）を250 mL

加え溶解させ，室温にて4時間以上放置させ，吸引濾過した。得られた濾液について2倍および20倍希釈した。得られた試料をHPLCにて分析した。必要に応じてLC-MS/MSを使用する。溶解度の算出は、検量線サンプルのピーク面積値と調製濃度から検量線を作成し、その検量線を用いて，被験化合物の溶解度を算出した。

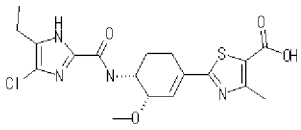
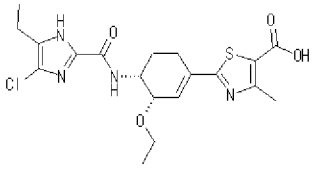
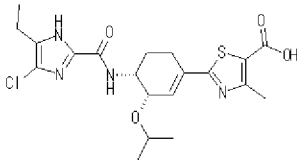
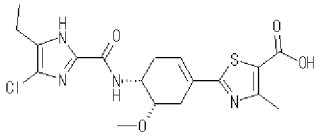
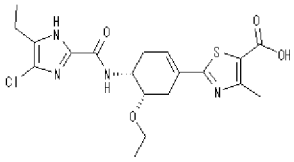
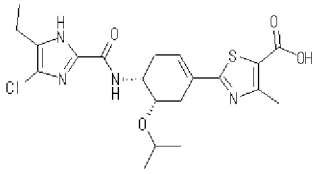
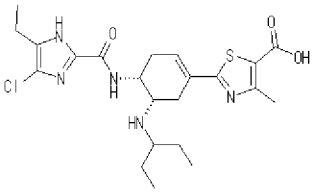
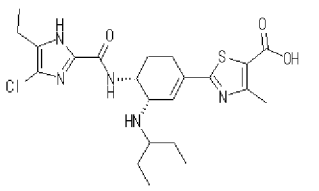
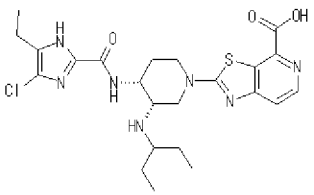
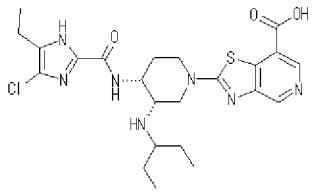
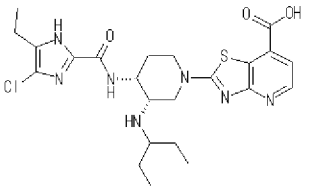
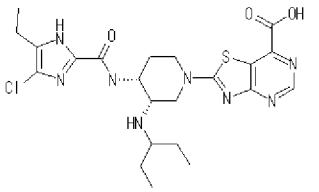
実施例8（例示化合物番号8）は、JP1液に対して100 μg／ml、JP2液に対して720 μg／mlの溶解度を示した。

[0551] （試験例5）Streptococcos pneumoniaeによるマウス肺局所感染モデルを用いた治療効果評価法

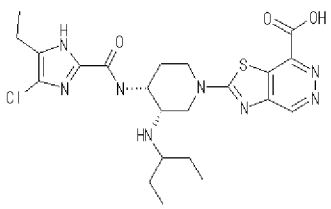
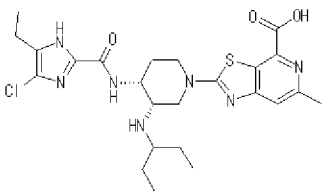
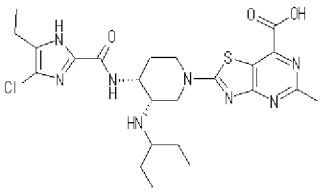
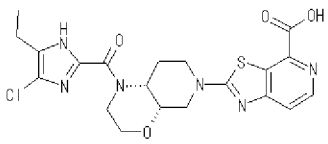
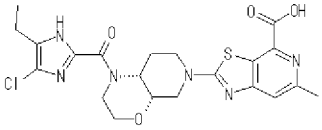
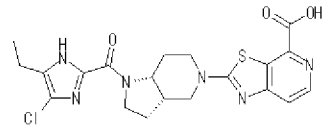
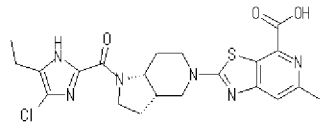
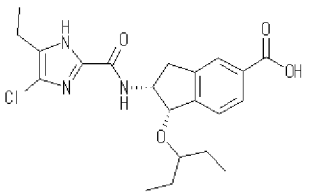
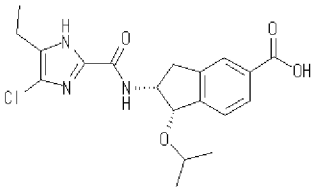
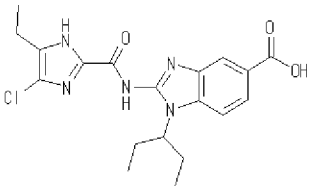
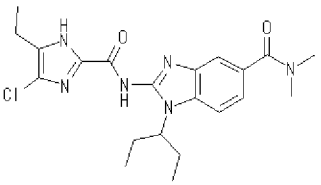
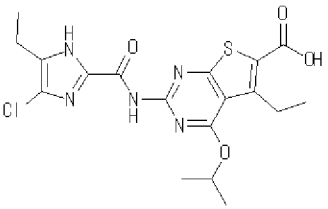
トッドヒューイット液体培地を用いて培養したStreptococcos pneumoniae株を遠心分離により集菌後、生理食塩水に懸濁し、CBA/JNCrlj系マウス（3-6週齢、日本チャールスリバー：1群4匹）に、ケタミン・キシラジン混合液麻酔下で点鼻接種した。この感染モデルに6～10時間の間隔で薬剤を2回投与する。薬剤初回投与直前の無処置群（pre-control）、薬剤投与（感染）翌日の無処置群（post-control）および薬剤投与群の肺内菌数を測定し、肺内菌数の変動を治療効果の指標とした。

実施例の化合物は、本試験方法にて治療効果を示した。

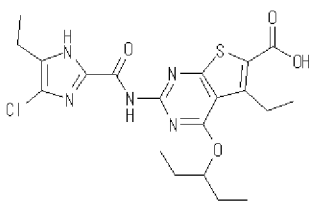
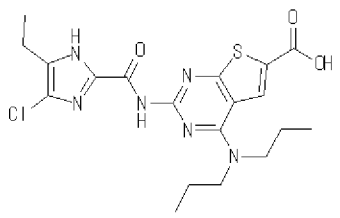
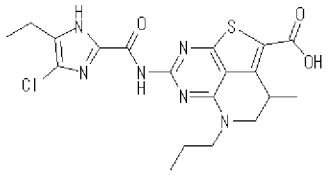
[0552] さらに、本願発明に含まれる化合物例として、以下に例示することができる。

例示化合物番号	化学構造式	例示化合物番号	化学構造式
274		275	
276		277	
278		279	
280		281	
282		283	
284		285	

[0553]

例示化合物番号	化学構造式	例示化合物番号	化学構造式
286		287	
288		289	
290		291	
292		293	
294		295	
296		297	

[0554]

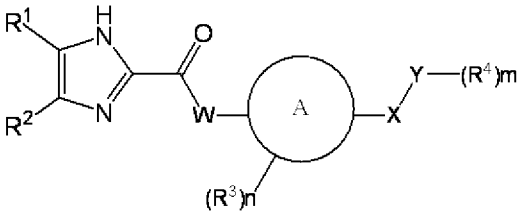
例示化合物番号	化学構造式	例示化合物番号	化学構造式
298		299	
300			

[0555] 本発明の一般式(I)を有する化合物において、好ましい化合物としては実施例化合物番号:1, 8, 14, 19, 22, 23, 25, 28, 30, 31, 32, 34, 37, 38, 39, 41, 42, 44, 45, 47, 48, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 62, 63, 68, 70, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 117, 118, 119, 120, 122, 124, 126, 129, 130, 147, 148, 149, 164, 172, 175, 177, 178, 198, 202, 203, 213, 215, 244, 246, 247, 248, 249, 250, 252, 253, 257, 11, 12, 16, 17, 20, 21, 24, 26, 29, 40, 43, 49, 59, 64, 66, 67, 71, 94, 99, 106, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 121, 125, 128, 137, 140, 150, 153, 156, 158, 159, 166, 167, 173, 176, 179, 181, 183, 188, 189, 191, 192, 195, 196, 199, 211, 214, 216, 219, 220, 221, 222, 227, 228, 229, 230, 231, 235, 236, 239, 241, 242, 251, 254, 256, 258, 259, 261, 268, 269, 270, 271, 272, 273を挙げることができ、更に好ましい化合物として、実施例化合物番号:1, 8, 14, 19, 22, 23, 25, 28, 30, 31, 32, 34, 37, 38, 39, 41, 42, 44, 45, 47, 48, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 62, 63, 68, 70, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 117, 118, 119, 120, 122, 124, 126, 129, 130, 147, 148, 149, 164, 172, 175, 177, 178, 198, 202, 203, 213, 215, 244, 246, 247, 248, 249, 250, 252, 253, 257を挙げることができる。

請求の範囲

[1] 式(1):

[化1]



(1)

{式中、

R^1およびR^2は、それぞれ独立に、

水素原子、ニトロ基、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、(C_1～C_4)アルキル基、(C_1～C_4)アルコキシ基、(C_2～C_4)アルケニル基、(C_2～C_4)アルキニル基、－CO(C_1～C_4)アルキル基、－S(O)$_a$(C_1～C_4)アルキル基(ここで、aは、0、1又は2である)および、(C_3～C_6)シクロアルキル基から選択され、R^1およびR^2は、それぞれ独立に、1個以上のハロゲン原子、シクロプロピル基、シクロブチル基、(C_1～C_4)アルコキシ基で各々の炭素において置換されていてもよい。

Wは、単結合、－O－、－NR^5－、－NR^5CH_2－又は－C(R^6)(R^7)－を示す。

A環は、炭化水素環基又は複素環基を示す。

Xは、単結合、－O－、－NR^8－、－C(R^9)(R^{10})－、－C(O)－、－S(O)$_p$－(ここで、pは、整数の0、1又は2である)、－C(O)NR^{11}－、－NR^{12}C(O)－、－S(O)$_2$NR^{13}－又は－NR^{14}S(O)$_2$－を示す。

Yは、単結合、炭化水素環基又は複素環基を示す。

R^3およびR^4は、独立して以下の置換基から選択され、すなわち該置換基は、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、オキソ基、ヒドロキシ基、トリフルオロメトキシ基、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、メルカプト基、スルファモイル基、スルホ基、ホルミル基、ウレイド基、ヒドロキシイミノメチル基、(C_1～C_4)アルコキシイミノメチル基、N－ヒドロキシホルムアミド基、(C_1～C_4)アルキルヒドラジノ基、ヒドラジノカルボニル基、N－ヒドロキシエタンイミドイル基、(C_1～C_4)アルキル基、(C_2～C_4)アルケニル基、(C_2～C_4)アルキニル基、(C_1～C_4)アルコキシ基、－CO(C_1～C_4)アルキ

ル、－OC(O)(C_1～C_4)アルキル、－NH(C_1～C_4)アルキル、－N[ジ(C_1～C_4)アルキル]、－NHC(O)(C_1～C_4)アルキル、－C(O)NH(C_1～C_4)アルキル、－C(O)N[ジ(C_1～C_4)アルキル]、－C(O)NH(C_1～C_4)アルコキシ、－NHC(O)NH(C_1～C_4)アルキル、－NHC(O)N[ジ(C_1～C_4)アルキル]、－C(O)N[(C_1～C_4)アルキル][(C_1～C_4)アルコキシ]、－S(O)$_a$(C_1～C_4)アルキル(ここで、aは、0、1又は2である)、－C(O)(C_1～C_4)アルコキシ、－OC(O)(C_1～C_4)アルコキシ、－NHC(O)(C_1～C_4)アルコキシ、－S(O)$_2$NH(C_1～C_4)アルキル、－S(O)$_2$N[ジ(C_1～C_4)アルキル]、－NHSO$_2$(C_1～C_4)アルキル、－C(O)NHSO$_2$(C_1～C_4)アルキル、－C(O)NHNH(C_1～C_4)アルキル、－C(O)NHN[ジ(C_1～C_4)アルキル]、＝CH(C_1～C_4)アルキル、＝C[ジ(C_1～C_4)アルキル]、＝N(C_1～C_4)アルコキシ、＝NN[ジ(C_1～C_4)アルキル]、－R^{15}－炭化水素環、－R^{16}－複素環であり、R^3およびR^4は、各々に独立して1個以上のR^{17}で置換されていてもよい。

R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}およびR^{14}は、独立して、水素原子、又は(C_1～C_4)アルキル基を示し、ここで(C_1～C_4)アルキル基は、R^{17}で置換されていてもよい。

nは整数の0、1、2、3、又は4であり、ここで複数のR^3は、同じ、又は異なる。

mは整数の0、1、2、3、又は4であり、ここで複数のR^4は、同じ、又は異なる。

R^{17}は、アジド基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、オキソ基、ヒドロキシ基、トリフルオロメトキシ基、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、メルカプト基、スルファモイル基、(C_1～C_4)アルキル基、(C_2～C_4)アルケニル基、(C_2～C_4)アルキニル基、(C_1～C_4)アルコキシ基、－CO(C_1～C_4)アルキル基、－OC(O)(C_1～C_4)アルキル基、－OC(O)(C_1～C_4)アルコキシ、－NH(C_1～C_4)アルキル基、－N[ジ(C_1～C_4)アルキル]基、－NHC(O)(C_1～C_4)アルキル基、－C(O)NH(C_1～C_4)アルキル、－C(O)N[ジ(C_1～C_4)アルキル]、－C(O)NH(C_1～C_4)アルコキシ、－NHC(O)NH(C_1～C_4)アルキル、－NHC(O)N[ジ(C_1～C_4)アルキル]、－C(O)N[(C_1～C_4)アルキル][(C_1～C_4)アルコキシ]、－S(O)$_a$(C_1～C_4)アルキル(ここで、aは、0、1又は2である)、－C(O)(C_1～C_4)アルコキシ、－S(O)$_2$NH(C_1～C_4)アルキル、－S(O)$_2$N[ジ(C_1～C_4)アルキル]、－NHS(O)$_2$(C_1～C_4)アルキル、－NHC(O

)(C_1～C_4)アルコキシ、＝CH(C_1～C_4)アルキル、＝C[ジ(C_1～C_4)アルキル]、＝N(C_1～C_4)アルコキシ、＝NN[ジ(C_1～C_4)アルキル]、－R^{18}－炭化水素環、－R^{19}－複素環から選択され、R^{17}は、各々に独立して1個以上のR^{20}で置換されていてもよい。

R^{15}、R^{16}、R^{18}およびR^{19}は、独立して、単結合、2重結合、－C(R^{21})(R^{22})－、－O－、－N(R^{23})－、－C(O)－、－N(R^{24})C(O)－、－C(O)N(R^{25})－、－S(O)$_p$－(ここで、pは、整数の0、1又は2である)、－S(O)$_2$N(R^{26})－、－N(R^{27})S(O)$_2$－、－O(CO)O－、－C(R^{28})＝又は－N＝から選択され、R^{21}、R^{22}、R^{23}、R^{24}、R^{25}、R^{26}、R^{27}およびR^{28}は、独立して、水素原子、あるいは(C_1～C_4)アルキル基から選択される。

R^{20}は、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、オキソ基、ヒドロキシ基、トリフルオロメトキシ基、トリフルオロメチル基、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、メルカプト基、スルファモイル基、メチル基、エチル基、ビニル基、メトキシ基、エトキシ基、アセチル基、アセトキシ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、－N(メチル)(エチル)、－NHC(O)メチル、－C(O)NHメチル、－C(O)NHエチル、－C(O)N[ジ(メチル)]、－C(O)N[ジ(エチル)]、－C(O)N[(メチル)(エチル)]、メチルチオ基、エチルチオ基、－S(O)メチル、－S(O)エチル、－S(O)$_2$メチル、－S(O)$_2$エチル、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、－S(O)$_2$NHメチル、－S(O)$_2$NHエチル、－S(O)$_2$N[ジ(メチル)]、－S(O)$_2$N[ジ(エチル)]、－S(O)$_2$N[(メチル)(エチル)]から選択される。}

で表される化合物、その薬理上許容される塩、又はそれらの水和物。

[2] Wが単結合である、請求項1に記載の化合物、その薬理上許容される塩、又はそれらの水和物。

[3] Wが－NR^5－である、請求項1に記載の化合物、その薬理上許容される塩、又はそれらの水和物。

[4] A環が、炭化水素環である、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物、その薬理上許容される塩、又はそれらの水和物。

[5] A環が、複素環である、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物、その薬理上

許容される塩、又はそれらの水和物。

[6] 炭化水素環が、インダン環、ベンゼン環、シクロヘキサン環、又はシクロヘキセン環である、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物、その薬理上許容される塩、又はそれらの水和物。

[7] 複素環が、アゼチジン環、ピロリジン環、ピペリジン環、アゼパン環、チアゾール環、オキサゾール環、イミダゾール環、ピラゾール環、ピリジン環、ピリミジン環、キノリン環、イソキノリン環、キナゾリン環、ベンゾオキサゾール環、オキゾロピリジン環、オキサゾロピリミジン環、ベンゾイミダゾール環、イミダゾロピリジン環、イミダゾロピリミジン環、ピラゾロピリジン環、ピラゾロピリミジン環、チエノピリジン環、チエノピリミジン環、ベンゾチオフェン環、チアゾロピリジン環、チアゾロピリミジン環、又はベンゾチアゾール環である、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物、その薬理上許容される塩、又はそれらの水和物。

[8] A環が、インダン環、ベンゼン環、シクロヘキサン環又はシクロヘキセン環である、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物、その薬理上許容される塩、又はそれらの水和物。

[9] A環が、アゼチジン環、ピロリジン環、ピペリジン環、である、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物、その薬理上許容される塩、又はそれらの水和物。

[10] Xが、単結合、－CH_2－、－C(O)－、から選択される、請求項1～9のいずれか一項に記載の化合物、その薬理上許容される塩、又はそれらの水和物。

[11] Yが、単結合、フェニル基、又は複素環基から選択される、請求項1～10のいずれか一項に記載の化合物、その薬理上許容される塩、又はそれらの水和物。

[12] Yが、単結合、フェニル基、チアゾリル基、オキサゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、キノリニル基、イソキノリニル基、キナゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、オキゾロピリジル基、オキサゾロピリミジニル基、ベンゾイミダゾリル基、イミダゾロピリジル基、イミダゾロピリミジニル基、ピラゾロピリジル基、ピラゾロピリミジニル、チアゾロピリジル基、チアゾロピリミジニル基、ベンゾチアゾリル基、ピリミジニル基又はピリジル基から選択される、請求項1～10のいずれか一項に記載の化合物、その薬理上許容される塩、又はそれらの水和物。

[13] 請求項1～12のいずれか一項に記載の化合物、その薬理上許容される塩、又はそれらの水和物からなる医薬。

[14] 請求項1～12のいずれか一項に記載の化合物、その薬理上許容される塩、又はそれらの水和物の医薬製造のための使用。

[15] 請求項1～12のいずれか一項に記載の化合物、その薬理上許容される塩、又はそれらの水和物を含有することを特徴とする細菌のDNAジャイレース阻害薬。

[16] 請求項1～12のいずれか一項に記載の化合物、その薬理上許容される塩、又はそれらの水和物を含有することを特徴とする抗菌薬。

[17] 請求項1～12のいずれか一項に記載の化合物、その薬理上許容される塩、又はそれらの水和物を含有することを特徴とする感染症治療薬。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2008/073686

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
See extra sheet.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D417/14, A61K31/4164, A61K31/4178, A61K31/422, A61K31/427, A61K31/454, A61K31/4545, A61K31/506, A61K31/538, A61P31/00, A61P31/04, C07D233/66, C07D401/12, C07D401/14, C07D403/12, C07D409/14, C07D413/12, C07D413/14,

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JANSSENS,F. et al, Norpiperidine imidazoazepines as a new class of potent, selective, and nonsedative H1 antihistamines Journal of Medicinal Chemistry, 2005, Vol.48, No.6, p.2154-2166	1,2,5,7,9-12
X	WO 2002/100352 A2 (Merck & Co., Inc.), 19 December, 2002 (19.12.02), Example 37 & JP 2004-537526 A & US 2004/0204341 A1 & EP 1399160 A1	1,5,7,9-14
X	WO 1995/00512 A1 (Janssen Pharmaceutica N.V.), 05 January, 1995 (05.01.95), Compound 12 & JP 9-500108 A & US 5602134 A1 & EP 707586 A1	1,2,5,7,9-14

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

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
16 January, 2009 (16.01.09)	03 February, 2009 (03.02.09)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2008/073686

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 52-111573 A (Bayer A.-G.), 19 September, 1977 (19.09.77), Full text & US 4179277 A1 & GB 1576064 A1 & DE 2624759 A1	1,3,4,6,8, 10-12
X	WO 2005/105802 A1 (Takeda Pharmaceutical Co., Ltd.), 10 November, 2005 (10.11.05), Example 129 & JP 2007-534638 A & US 2007/0123381 A1 & EP 1740584 A1	1,3,4,6,8, 10,11,13,14
X	IWASAKI,S., Photochemical reactions. Part 91. Photochemistry of imidazolides. I. The photo-Fries-type rearrangement of N-substituted imidazoles Helvetica Chimica Acta, 1976, Vol.59, No.8, p.2738-52	1,2,4,6,8, 10-12
X	IWASAKI,S., Photochemical reactions. 99. Photochemistry of N-acylimidazoles. IV. Structural factors leading to Norrish type II elimination and to cyclobutanol formation in the photolysis of acylimidazoles Helvetica Chimica Acta, 1978, Vol.61, No.8, p.2831-42	1,4,6,8, 10-12
P,X	WO 2008/075196 A1 (Pfizer Products Inc.), 26 June, 2008 (26.06.08), Compound 61 (Family: none)	1,3,4,6,8, 10-14
X/Y	WO 1999/11642 A1 (Zeneca Ltd.), 11 March, 1999 (11.03.99), Example 49 & JP 2001-514259 A & US 6362191 B1 & EP 1007525 A1	1,2,4,6,8, 10-14,16,17/ 1-17
P,X	WO 2008/051757 A1 (Irm L.L.C.), 02 May, 2008 (02.05.08), Compound B83 & US 2008/0176846 A1	1,3,4,6,8, 10,11,13,14, 16,17
X/Y	US 2004/0209921 A1 (Genzyme Corp.), 21 October, 2004 (21.10.04), Example 143 & EP 1613613 A1	1,2,5,7,9, 11-14,16,17/ 1-17
X/Y	WO 2005/003087 A2 (Orchid Chemicals and Pharmaceuticals Ltd.), 13 January, 2005 (13.01.05), Compound 26 (Family: none)	1,2,5,7, 10-14,16,17/ 1-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2008/073686

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X/Y	WO 2004/018439 A1 (Orchid Chemicals & Pharmaceuticals Ltd.), 04 March, 2004 (04.03.04), Compound 24 & US 2007/0167414 A1 & EP 1578734 A1	1,2,5,10-14, 16,17/1-17
X/Y	WO 2007/112093 A2 (Synta Pharmaceuticals Corp.), 04 October, 2007 (04.10.07), Compound 216 & US 2007/0254912 A1	1,3,5,7, 10-14,16,17/ 1-17
X/Y	WO 2001/32655 A2 (Abbott Laboratories), 10 May, 2001 (10.05.01), Example 123 & JP 2003-524633 A & US 2002/0049223 A1 & EP 1226146 A1	1,3,5,7, 10-14,16,17/ 1-17
Y	WO 2005/026149 A1 (Astrazeneca Ab.), 24 March, 2005 (24.03.05), Full text & JP 2007-505092 A & US 2006/0223801 A1 & EP 1664025 A1	1-17
Y	WO 2006/087543 A1 (Astrazeneca Ab.), 24 August, 2006 (24.08.06), Full text & JP 2008-500321 A & EP 1853586 A1	1-17
Y	WO 2006/087544 A2 (Astrazeneca Ab.), 24 August, 2006 (24.08.06), Full text & EP 1856103 A1	1-17
Y	WO 2006/087548 A2 (Astrazeneca Ab.), 24 August, 2006 (24.08.06), Full text & EP 1856044 A1	1-17
Y	WO 2006/092599 A2 (Astrazeneca Ab.), 08 September, 2006 (08.09.06), Full text & EP 1861393 A1	1-17
Y	WO 2006/092608 A1 (Astrazeneca Ab.), 08 September, 2006 (08.09.06), Full text & EP 1861396 A1	1-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2008/073686

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

C07D417/14(2006.01)i, *A61K31/4164*(2006.01)i, *A61K31/4178*(2006.01)i, *A61K31/422*(2006.01)i, *A61K31/427*(2006.01)i, *A61K31/454*(2006.01)i, *A61K31/4545*(2006.01)i, *A61K31/506*(2006.01)i, *A61K31/538*(2006.01)i, *A61P31/00*(2006.01)i, *A61P31/04*(2006.01)i, *C07D233/66*(2006.01)i, *C07D401/12*(2006.01)i, *C07D401/14*(2006.01)i, *C07D403/12*(2006.01)i, *C07D409/14*(2006.01)i, *C07D413/12*(2006.01)i, *C07D413/14*(2006.01)i, *C07D417/12*(2006.01)i, *C07D487/06*(2006.01)i

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

Continuation of B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

C07D417/12, C07D487/06

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2008/073686

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The compound groups described in claim 1 in Markush form are considered to have a common property of a gyrase inhibitory activity and a common chemical structure. However, the compounds having such a structure are known as described in reference documents 1-7, 9, 11-15, therefore, the chemical structure is not considered to be a significant chemical structural element.
Accordingly, these invention groups are not considered to be so linked as to form a single general inventive concept.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

the

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

<Regarding the subject of search>

Claim 1 includes numerous compounds. However, only a small portion of the claimed compounds is supported in the description within the meaning of PCT Article 6 and disclosed within the meaning of PCT Article 5.

Therefore, complete search was performed for the portion supported in the description and disclosed, that is, compounds having, as the ring A, piperidine (substituted with W at the 4 position), isoindole, benzoxazine, indene, cyclohexyl, cyclohexenyl, azetidine, diazabicyclo[3.2.0]hept, pyrrolidine or indazole, and for compounds having benzene as the ring A and compounds in which the ring A is not specified, search was performed by limiting the use to an antimicrobial agent or a therapeutic agent for infectious diseases.

Further, the same shall apply to the search range for claims 2-8 and 10-17, and for claim 9, full search was performed.

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２００８／０７３６８６

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　特別ページ参照

Ｂ．　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　C07D417/14, A61K31/4164, A61K31/4178, A61K31/422, A61K31/427, A61K31/454, A61K31/4545, A61K31/506, A61K31/538, A61P31/00, A61P31/04, C07D233/66, C07D401/12, C07D401/14, C07D403/12, C07D409/14, C07D413/12, C07D413/14, C07D417/12, C07D487/06

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

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

CAplus/REGISTRY(STN)

Ｃ．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
X	JANSSENS,F. et al, Norpiperidine imidazoazepines as a new class of potent, selective, and nonsedative H1 antihistamines Journal of Medicinal Chemistry, 2005, Vol.48, No.6, p.2154-2166	1,2,5,7,9-12
X	WO 2002/100352 A2 (Merck & Co., Inc.) 2002.12.19, 実施例３７ & JP 2004-537526 A & US 2004/0204341 A1 & EP 1399160 A1	1,5,7,9-14
X	WO 1995/00512 A1 (Janssen Pharmaceutica N.V.) 1995.01.05, 化合物１２ & JP 9-500108 A & US 5602134 A1 & EP 707586 A1	1,2,5,7,9-14

☑　Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。　　☐　パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊　引用文献のカテゴリー
「Ａ」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「Ｅ」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「Ｌ」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「Ｏ」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「Ｐ」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「Ｔ」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「Ｘ」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Ｙ」特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「＆」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
１６．０１．２００９	０３．０２．２００９

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ）
郵便番号１００－８９１５
東京都千代田区霞が関三丁目４番３号

特許庁審査官（権限のある職員）　４Ｐ　９８４０
植原　克典
電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４９２

Ｃ（続き）．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
X	JP 52-111573 A (Bayer A.-G.) 1977.09.19, 全文 & US 4179277 A1 & GB 1576064 A1 & DE 2624759 A1	1,3,4,6,8,10-12
X	WO 2005/105802 A1 (Takeda Pharmaceutical Company Limited) 2005.11.10, 実施例１２９ & JP 2007-534638 A & US 2007/0123381 A1 & EP 1740584 A1	1,3,4,6,8,10,11,13,14
X	IWASAKI,S., Photochemical reactions. Part 91. Photochemistry of imidazolides. I. The photo-Fries-type rearrangement of N-substituted imidazoles Helvetica Chimica Acta, 1976, Vol.59, No.8, p.2738-52	1,2,4,6,8,10-12
X	IWASAKI,S., Photochemical reactions. 99. Photochemistry of N-acylimidazoles. IV. Structural factors leading to Norrish type II elimination and to cyclobutanol formation in the photolysis of acylimidazoles Helvetica Chimica Acta, 1978, Vol.61, No.8, p.2831-42	1,4,6,8,10-12
PX	WO 2008/075196 A1 (Pfizer Products Inc.) 2008.06.26, 化合物６１（ファミリーなし）	1,3,4,6,8,10-14
X/Y	WO 1999/11642 A1 (Zeneca Limited) 1999.03.11, 実施例４９ & JP 2001-514259 A & US 6362191 B1 & EP 1007525 A1	1,2,4,6,8,10-14,16,17/1-17
PX	WO 2008/051757 A1 (Irm LLC) 2008.05.02, 化合物Ｂ８３ & US 2008/0176846 A1	1,3,4,6,8,10,11,13,14,16,17
X/Y	US 2004/0209921 A1 (Genzyme Corporation) 2004.10.21, 実施例１４３ & EP 1613613 A1	1,2,5,7,9,11-14,16,17/1-17
X/Y	WO 2005/003087 A2 (Orchid Chemicals and Pharmaceuticals Ltd.) 2005.01.13, 化合物２６（ファミリーなし）	1,2,5,7,10-14,16,17/1-17
X/Y	WO 2004/018439 A1 (Orchid Chemicals & Pharmaceuticals Ltd) 2004.03.04, 化合物２４ & US 2007/0167414 A1 & EP 1578734 A1	1,2,5,10-14,16,17/1-17
X/Y	WO 2007/112093 A2 (Synta Pharmaceuticals Corp.) 2007.10.04, 化合物２１６ & US 2007/0254912 A1	1,3,5,7,10-14,16,17/1-17

Ｃ（続き）．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
X/Y	WO 2001/32655 A2 (Abbott Laboratories) 2001.05.10, 実施例１２３ & JP 2003-524633 A & US 2002/0049223 A1 & EP 1226146 A1	1,3,5,7,10-14,16,17/1-17
Y	WO 2005/026149 A1 (Astrazeneca Ab) 2005.03.24, 全文 & JP 2007-505092 A & US 2006/0223801 A1 & EP 1664025 A1	1-17
Y	WO 2006/087543 A1 (Astrazeneca Ab) 2006.08.24, 全文 & JP 2008-500321 A & EP 1853586 A1	1-17
Y	WO 2006/087544 A2 (Astrazeneca Ab) 2006.08.24, 全文 & EP 1856103 A1	1-17
Y	WO 2006/087548 A2 (Astrazeneca Ab) 2006.08.24, 全文 & EP 1856044 A1	1-17
Y	WO 2006/092599 A2 (Astrazeneca Ab) 2006.09.08, 全文 & EP 1861393 A1	1-17
Y	WO 2006/092608 A1 (Astrazeneca Ab) 2006.09.08, 全文 & EP 1861396 A1	1-17

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２００８／０７３６８６

第Ⅱ欄　請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第１ページの２の続き）

法第8条第3項（ＰＣＴ17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

１．☐ 請求の範囲＿＿＿＿＿＿＿＿は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、

２．☐ 請求の範囲＿＿＿＿＿＿＿＿は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

３．☐ 請求の範囲＿＿＿＿＿＿＿＿は、従属請求の範囲であってＰＣＴ規則6.4(a)の第２文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄　発明の単一性が欠如しているときの意見（第１ページの３の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲１にマーカッシュ形式で記載された化合物群は、ジャイレース阻害活性という共通の性質を有し、共通の化学構造を有するものと認められるものの、かかる構造を有する化合物は引用文献１～７、９、１１～１５に記載されているように公知のものであるから、その化学構造が重要な化学構造要素であるとは認められない。

したがって、これらの発明群は単一の一般的発明概念を形成するように連関しているとは認められない。

１．☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。

２．☑ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。

３．☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。

４．☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。

☐ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。

発明の属する分野の分類
C07D417/14(2006.01)i, A61K31/4164(2006.01)i, A61K31/4178(2006.01)i,
A61K31/422(2006.01)i, A61K31/427(2006.01)i, A61K31/454(2006.01)i,
A61K31/4545(2006.01)i, A61K31/506(2006.01)i, A61K31/538(2006.01)i,
A61P31/00(2006.01)i, A61P31/04(2006.01)i, C07D233/66(2006.01)i,
C07D401/12(2006.01)i, C07D401/14(2006.01)i, C07D403/12(2006.01)i,
C07D409/14(2006.01)i, C07D413/12(2006.01)i, C07D413/14(2006.01)i,
C07D417/12(2006.01)i, C07D487/06(2006.01)i

＜調査の対象について＞

請求の範囲１は、非常に多数の化合物を包含している。しかしながら、ＰＣＴ６条の意味において明細書に裏付けられ、また、ＰＣＴ５条の意味において開示されているのは、クレームされた化合物のごくわずかな部分にすぎない。

よって、調査は、明細書に裏付けられ、開示されている部分、すなわち、Ａ環としてピペリジン（Ｗと４位で置換するもの）、イソインドール、ベンズオキサジン、インデン、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、アゼチジン、ジアザビシクロ［３．２．０］ヘプト、ピロリジン、インダゾールを有する化合物については、完全に行い、Ａ環としてベンセンを有する化合物、及び、Ａ環を特定しない化合物については、抗菌剤、又は感染症治療薬という用途を限定し行った。

また、請求の範囲２～８、１０～１７に関しての調査範囲は上記と同様であり、請求の範囲９については、完全な調査を行った。