

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-507915

(P2017-507915A)

(43) 公表日 平成29年3月23日 (2017.3.23)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 307/68 (2006.01)	C O 7 D 307/68 C S P	4 C O 3 7
C07D 405/04 (2006.01)	C O 7 D 405/04	4 C O 6 3
A61K 31/341 (2006.01)	A 6 1 K 31/341	4 C O 8 6
A61P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	4 H O 5 0
A61P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 297 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2016-545920 (P2016-545920)
 (86) (22) 出願日 平成27年1月9日 (2015.1.9)
 (85) 翻訳文提出日 平成28年9月8日 (2016.9.8)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2015/050179
 (87) 国際公開番号 W02015/104684
 (87) 国際公開日 平成27年7月16日 (2015.7.16)
 (31) 優先権主張番号 61/925,848
 (32) 優先日 平成26年1月10日 (2014.1.10)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

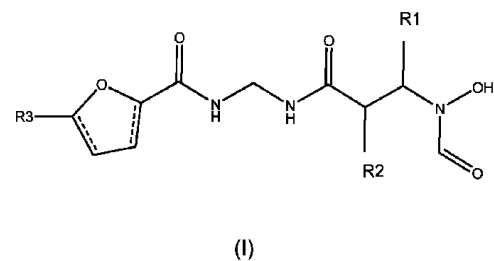
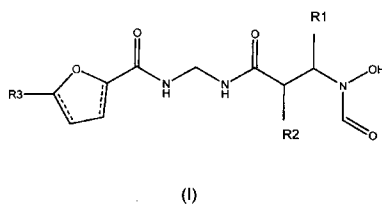
(71) 出願人 513110104
 グラクソスミスクライン、インテレクチュ
 アル、プロパティー、(ナンバー2)、リ
 ミテッド
 GLAXOSMITHKLINE INT
 ELLECTUAL PROPERTY
 (NO. 2) LIMITED
 イギリス国ミドルセックス、ブレントフォ
 ード、グレート、ウエスト、ロード、98
 O
 (74) 代理人 100091982
 弁理士 永井 浩之
 (74) 代理人 100091487
 弁理士 中村 行孝

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ヒドロキシホルムアミド誘導体およびそれらの使用

(57) 【要約】

式 I :



(式中、R1、R2およびR3は本明細書で定義される通りである)

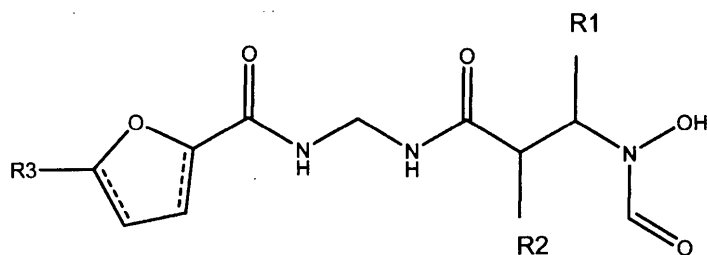
有する化合物、ならびにBMP1、TL L1および／またはTL L2の阻害剤としての、ならびにBMP1、TL L1および／またはTL L2活性に関連する疾患の処置における使用を含む、それを作製および使用する方法が開示される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物またはその塩：

【化 1】



(I)

[式中、

R¹ は、H、(C₁ - C₄) 直鎖アルキル、およびヒドロキシ基で置換された (C₁ - C₄) 直鎖アルキルからなる群から選択され；

R² は、H、(C₁ - C₁₁) アルキル、(C₁ - C₃) アルキル - (C₃ - C₆) シクロアルキル、(C₁ - C₃) アルキル - フェニル、(C₁ - C₃) アルキル - ナフチルおよび (C₁ - C₃) アルキル - ヘテロシクリルから選択され、ここで、ヘテロシクリルは、5～6 個の環原子を有し、前記環原子のうちの 1～2 個が窒素、酸素および硫黄から選択される単環式環であり、前記 (C₁ - C₁₁) アルキル、シクロアルキル、フェニル、ナフチルおよびヘテロシクリルは、(C₁ - C₄) アルキル、(C₁ - C₄) アルコキシ、ハロ、およびシアノから独立に選択される 1～2 個の基で置換されてもよく；かつ

R³ は、

a)

フルオロ (例えば、-CF₃)；-CO₂H；-P(O)R^fR^g；NR^aR^b {ここで、R^a は、H および (C₁ - C₄) アルキルから選択され、かつ、R^b は、-CO₂H または -P(O)R^fR^g で置換された (C₁ - C₄) アルキルから選択される}、および -C(O)NR^aR^b {ここで、R^a および R^b は、H および (C₁ - C₄) アルキルから独立に選択される} から独立に選択される 1～3 個の基で置換されてもよい (C₁ - C₆) アルキル {ここで、前記 (C₁ - C₄) アルキルは、ヒドロキシ、-CO₂H、-C(O)O(C₁ - C₄) アルキルおよび -P(O)R^fR^g から独立に選択される 1～3 個の基で置換されてもよい}；

1 個の -CO₂H で置換されていてもよいシクロプロピル；

-C(O)NR^aR^b {ここで、R^a および R^b は、H および (C₁ - C₄) アルキルから独立に選択され、ここで、前記 (C₁ - C₄) アルキルは、ヒドロキシ、-CO₂H、-C(O)O(C₁ - C₄) アルキル、-P(O)R^fR^g、NR^cR^d および N⁺R^cR^dR^e から独立に選択される 1～3 個の基で置換されてもよい}；

ハロ、ヒドロキシ、-CO₂H、(C₃ - C₆) シクロアルキル、-C(O)NH₂ およびピロリジニルから独立に選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい (C₁ - C₆) アルコキシ；

ハロ、ヒドロキシ、および -CO₂H から独立に選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい (C₃ - C₆) シクロアルコキシ；

-NR^aR^b {ここで、R^a および R^b は、H および (C₁ - C₄) アルキルから独立に選択され、前記 (C₁ - C₄) アルキルは、オキソおよび -CO₂H から独立に選択される 1～3 個の基で置換されてもよい}；

-SR^a {ここで、R^a は、H および (C₁ - C₄) アルキルから選択される}；

-CO₂H；-C(NO₂)NH₂；シアノ；-C(O)O(C₁ - C₄) アルキル；-C(O)CO₂H；-P(O)R^fR^g；-OP(O)R^fR^g；ハロ；ヒドロキシ；

ニトロ； $-\text{NH}\text{SO}_2$ ($\text{C}_1 - \text{C}_2$) アルキル； $-\text{SO}_3\text{H}$ ； $-\text{SO}_2$ ($\text{C}_1 - \text{C}_2$) アルキル； $-\text{SO}_2\text{NR}^c\text{R}^d$ ； $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})$ ($\text{C}_1 - \text{C}_2$) アルキル；および $-\text{B}(\text{OH})_2$

から独立に選択される 1～3 個の基で置換されてもよいフェニル；ならびに

b) ($\text{C}_1 - \text{C}_4$) アルキル、($\text{C}_1 - \text{C}_4$) アルコキシ、オキソ、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{P}(\text{O})\text{R}^f\text{R}^g$ 、および $-\text{OP}(\text{O})\text{R}^f\text{R}^g$ から独立に選択される 1～2 個の基で置換

から選択され；

各存在において、 R^c 、 R^d および R^e は、 H および ($\text{C}_1 - \text{C}_2$) アルキルから独立に選択され；かつ

R^f および R^g は、ヒドロキシ、($\text{C}_1 - \text{C}_2$) アルキルおよび ($\text{C}_1 - \text{C}_2$) アルコキシから独立に選択される]。

【請求項 2】

式 (I) の化合物において、

R_1 が、 H 、($\text{C}_1 - \text{C}_4$) 直鎖アルキル、およびヒドロキシ基で置換された ($\text{C}_1 - \text{C}_4$) 直鎖アルキルからなる群から選択され；

R_2 が、 H 、($\text{C}_1 - \text{C}_{11}$) アルキル、($\text{C}_1 - \text{C}_3$) アルキル- ($\text{C}_3 - \text{C}_6$) シクロアルキル、($\text{C}_1 - \text{C}_3$) アルキル-フェニル、および ($\text{C}_1 - \text{C}_3$) アルキル-ヘテロシクリルから選択され、ここで、ヘテロシクリルは、5～6 個の環原子を有し、前記環原子のうちの 1～2 個が窒素、酸素および硫黄から選択される単環式環であり、前記 ($\text{C}_1 - \text{C}_{11}$) アルキル、シクロアルキル、フェニル、およびヘテロシクリルは、($\text{C}_1 - \text{C}_4$) アルキル、($\text{C}_1 - \text{C}_4$) アルコキシ、ハロ、およびシアノから独立に選択される 1～2 個の基で置換されてもよく；かつ

R_3 が、

c)

フルオロ (例えば、 $-\text{CF}_3$)； $-\text{CO}_2\text{H}$ ； $-\text{P}(\text{O})\text{R}^f\text{R}^g$ ；および $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ {ここで、 R^a および R^b は、 H および ($\text{C}_1 - \text{C}_4$) アルキルから独立に選択される} から独立に選択される 1～3 個の基で置換されてもよい ($\text{C}_1 - \text{C}_6$) アルキル {ここで、前記 ($\text{C}_1 - \text{C}_4$) アルキルは、ヒドロキシ、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ アルキルおよび $-\text{P}(\text{O})\text{R}^f\text{R}^g$ から独立に選択される 1～3 個の基で置換されてもよい}；

1 個の $-\text{CO}_2\text{H}$ で置換されていてもよいシクロプロピル；

$-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ {ここで、 R^a および R^b は、 H および ($\text{C}_1 - \text{C}_4$) アルキルから独立に選択され、ここで、前記 ($\text{C}_1 - \text{C}_4$) アルキルは、ヒドロキシ、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ アルキル、 $-\text{P}(\text{O})\text{R}^f\text{R}^g$ 、 NR^cR^d および $\text{N}^+\text{R}^c\text{R}^d\text{R}^e$ から独立に選択される 1～3 個の基で置換されてもよい}；

ハロ、ヒドロキシ、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、($\text{C}_3 - \text{C}_6$) シクロアルキル、およびピロリジニルから独立に選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい ($\text{C}_1 - \text{C}_6$) アルコキシ；

ハロ、ヒドロキシ、および $-\text{CO}_2\text{H}$ から独立に選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい ($\text{C}_3 - \text{C}_6$) シクロアルコキシ；

$-\text{NR}^a\text{R}^b$ {ここで、 R^a および R^b は、 H および ($\text{C}_1 - \text{C}_4$) アルキルから独立に選択され、前記 ($\text{C}_1 - \text{C}_4$) アルキルは、オキソおよび $-\text{CO}_2\text{H}$ から独立に選択される 1～3 個の基で置換されてもよい}；

$-\text{SR}^a$ {ここで、 R^a は、 H および ($\text{C}_1 - \text{C}_4$) アルキルから選択される}；

$-\text{CO}_2\text{H}$ ； $-\text{C}(\text{NOH})\text{NH}_2$ ；シアノ； $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ アルキル； $-\text{C}(\text{O})\text{CO}_2\text{H}$ ； $-\text{P}(\text{O})\text{R}^f\text{R}^g$ ； $-\text{OP}(\text{O})\text{R}^f\text{R}^g$ ；ハロ；ヒドロキシ；ニトロ； $-\text{NH}\text{SO}_2$ ($\text{C}_1 - \text{C}_2$) アルキル； $-\text{SO}_3\text{H}$ ； $-\text{SO}_2$ ($\text{C}_1 - \text{C}_2$) アルキル； $-\text{SO}_2\text{NR}^c\text{R}^d$ ； $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})$ ($\text{C}_1 - \text{C}_2$) アルキル；および $-\text{B}(\text{OH})_2$

10

20

30

40

50

から独立に選択される 1～3 個の基で置換されてもよいフェニル；ならびに

d) (C₁－C₄) アルキル、(C₁－C₄) アルコキシ、オキソ、－CO₂H、－P(O)R^fR^g、および－OP(O)R^fR^g から独立に選択される 1～2 個の基で置換されていてもよいヘテロアリール

から選択され；

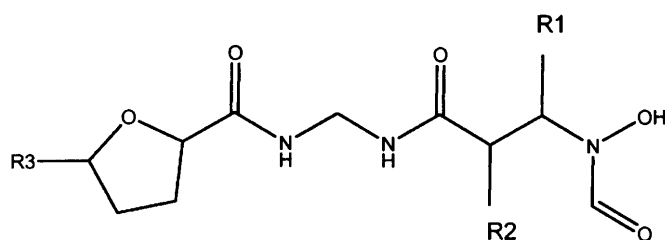
各存在において、R^c、R^d および R^e は、H および (C₁－C₂) アルキルから独立に選択され；かつ

R^f および R^g は、ヒドロキシ、(C₁－C₂) アルキルおよび (C₁－C₂) アルコキシから独立に選択される、請求項 1 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 3】

式 (I) の化合物が式 (I) (a)：

【化 2】



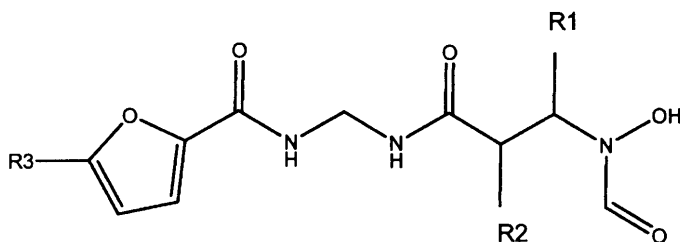
(I)(a).

を有する、請求項 1 または 2 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 4】

式 (I) の化合物が式 (I) (b)：

【化 3】



(I)(b).

を有する、請求項 1 または 2 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 5】

R¹ が H、メチル、エチルまたは－CH₂OH である、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。

【請求項 6】

R¹ が H、エチルまたは－CH₂OH である、請求項 5 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 7】

R¹ がエチルである、請求項 5 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 8】

R² が H、または場合により置換されていてもよい n－ペンチル、2－エチルブチル、(シクロペンチル)メチル、ベンジル、2－フェニルエチル、3－フェニルプロピル、もしくは 2－ナフチルエチルである、請求項 1～7 のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。

【請求項 9】

R² が置換されていてもよい n－ペンチルである、請求項 8 に記載の化合物またはその

10

20

30

40

50

塩。

【請求項 10】

R 2 が n-ペンチルである、請求項 8 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 11】

R 1 および R 2 が (R) 立体化学を有する、請求項 1～10 のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。

【請求項 12】

R 3 が、換されていてもよいフェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、オキサゾリル、テトラゾリル、ピラゾリル、インダゾリル、または 1, 1-ジオキシド-2, 3-ジヒドロベンゾ [d] イソチアゾリルである、請求項 1～11 のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。

10

【請求項 13】

R 3 が、場合により置換されていてもよいフェニルである、請求項 12 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 14】

R 3 が、3, 4-または 3, 5-二置換フェニルである、請求項 13 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 15】

R 3 が、3 位においてエトキシ、および 4 位または 5 位において $-P(O)(OH)_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-OCH_2CO_2H$ 、または $-C(O)NHCH(CO_2H)(CH_2CO_2H)$ で置換されたフェニルである、請求項 14 に記載の化合物またはその塩。

20

【請求項 16】

R 3 が、 $-OCH_3$ 、 $-OC_2H_5$ 、 $-OC_3H_7$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CHF_2$ 、 $-OC_2H_4$ -ピロリジン、 $-OCH_2CO_2H$ 、 $-OCH_2C(O)NH_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CH_3$ 、シクロプロパン-1-カルボン酸、 $-CH_2CO_2H$ 、 $-C(CH_3)_2CO_2H$ 、 $-CH(CH_3)CO_2H$ 、 $-CF_2CO_2H$ 、 $-CH_2C(O)NHCH(CO_2H)(CH_2CO_2H)$ 、 $-CH_2P(O)(OH)_2$ 、 $-CH_2N(CH_3)(CH_2CO_2H)$ 、 $-CH_2NHCH_2P(O)(OH)_2$ 、 $-C(NH_2)(NOH)$ 、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2N(CH_3)_2$ 、 $-SO_2NH(CH_3)$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-SO_2NHC(O)C_2H_5$ 、 $-SCH_3$ 、 $-SC_2H_5$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)OC(CH_3)_3$ 、 $-C(O)NHCH_3$ 、 $-C(O)NH(C_2H_4NH_2)$ 、 $-C(O)NHC_2H_4N^+(CH_3)_3$ 、 $-C(O)NHCH(CO_2H)(CH_2CO_2H)$ 、 $-C(O)NHCH(CO_2H)(C_2H_4CO_2H)$ 、 $-C(O)NHCH_2CO_2H$ 、 $-C(O)N(CH_2CO_2H)_2$ 、 $-C(O)NHCH_2P(O)(OH)_2$ 、 $-C(O)NHC(CH_2OH)_3$ 、フルオロ、 $-NH_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-P(O)(CH_3)(OC_2H_5)$ 、 $-P(O)(OCH_3)_2$ 、 $-P(O)(CH_3)(OH)$ 、 $-P(O)(OH)(OCH_3)$ 、および $-P(O)(OH)_2$ から選択される 1～3 個の基で置換されたフェニルである、請求項 13 に記載の化合物またはその塩。

30

40

【請求項 17】

R 3 が、 $-OC_2H_5$ 、ヒドロキシ、 $-CO_2H$ 、 $-OCH_2CO_2H$ 、 $-P(O)(OH)_2$ 、 $-C(O)NHCH(CO_2H)(CH_2CO_2H)$ および $-C(O)NHCH_2P(O)(OH)_2$ から選択される 1～3 個の基で置換されたフェニルである、請求項 13 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 18】

R 3 が置換されていてもよいピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、オキサゾリル、テトラゾリル、ピラゾリル、インダゾリル、または 1, 1-ジオキシド-2, 3-ジヒドロベンゾ [d] イソチアゾリルである、請求項 12 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 19】

50

R 3 が、場合により置換されていてもよいピリジル、インダゾリル、または 1, 1-ジオキシド-2, 3-ジヒドロベンゾ [d] イソチアゾリルである、請求項 12 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 20】

R 3 が、 $-OCH_3$ 、 $-OC_2H_5$ 、 $-OC_3H_7$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CH_3$ 、 $-P(O)(CH_3)(OC_2H_5)$ 、 $-P(O)(OCH_3)_2$ 、 $-P(O)(CH_3)(OH)$ 、 $-P(O)(OH)(OCH_3)$ 、および $-P(O)(OH)_2$ から独立に選択される 1~2 個の基で置換された、請求項 18 または 19 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 21】

R 3 が、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 、および $-CO_2H$ から独立に選択される 1~2 個の基で置換された、請求項 18 または 19 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 22】

2-エトキシ-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)安息香酸

(R)-N-((3-シクロペンチル-2-((N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)プロパンアミド)メチル)-5-フェニルフラン-2-カルボキサミド

(R)-N-((2-((N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)-5-フェニルペンタンアミド)メチル)-5-フェニルフラン-2-カルボキサミド

(R)-N-((2-((N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)-4-フェニルブタンアミド)メチル)-5-フェニルフラン-2-カルボキサミド

(R)-N-((2-((N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)-5-フェニルフラン-2-カルボキサミド

(R)-N-((2-((N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)-5-(2-メトキシフェニル)フラン-2-カルボキサミド

(R)-N-((2-((N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)-5-(3-メトキシフェニル)フラン-2-カルボキサミド

(R)-5-(3-シアノフェニル)-N-((2-((N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)フラン-2-カルボキサミド

(R)-N-((2-((N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)-5-(2-ヒドロキシフェニル)フラン-2-カルボキサミド

(R)-N-((2-((N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)-5-(5-メトキシピリジン-3-イル)フラン-2-カルボキサミド

(R)-5-(4-シアノフェニル)-N-((2-((N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)フラン-2-カルボキサミド

(R)-N-((2-((N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)-5-(3-スルファモイルフェニル)フラン-2-カルボキサミド

(R)-N-((2-((N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)-5-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フラン-2-カルボキサミド

(R)-5-(3-エトキシフェニル)-N-((2-((N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)フラン-2-カルボキサミド

(R)-N-((2-((N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)-5-(6-メトキシピリジン-2-イル)フラン-2-カルボキサミド

3-(5-(((2-((N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)安息香酸 (R)-メチル

(R)-5-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-N-((2-((N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)フラン-2-カルボキサミド

(R)-N-((2-((N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)-5-(4-メトキシピリジン-2-イル)フラン-2-カルボキサミド

10

20

30

40

50

(R) - N - ((2 - ((N - ヒドロキシホルムアミド) メチル) ヘプタンアミド) メチル) - 5 - (3 - (メチルカルバモイル) フェニル) フラン - 2 - カルボキサミド

(R) - N - ((2 - ((N - ヒドロキシホルムアミド) メチル) - 4 - フェニルブタンアミド) メチル) - 5 - (3 - (メチルスルホニル) フェニル) フラン - 2 - カルボキサミド

(R) - 5 - (3 - (N, N - ジメチルスルファモイル) フェニル) - N - ((2 - ((N - ヒドロキシホルムアミド) メチル) ヘプタンアミド) メチル) フラン - 2 - カルボキサミド

(R) - N - ((2 - ((N - ヒドロキシホルムアミド) メチル) ヘプタンアミド) メチル) - 5 - (3 - (N - メチルスルファモイル) フェニル) フラン - 2 - カルボキサミド

(R) - N - ((2 - ((N - ヒドロキシホルムアミド) メチル) ヘプタンアミド) メチル) - 5 - (3 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) フェニル) フラン - 2 - カルボキサミド

N - (((R) - 2 - ((R) - 1 - (N - ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) - 5 - フェニルフラン - 2 - カルボキサミド

(R) - N - ((2 - ((N - ヒドロキシホルムアミド) メチル) ヘプタンアミド) メチル) - 5 - (3 - イソプロポキシフェニル) フラン - 2 - カルボキサミド

3 - エトキシ - 5 - (5 - ((2 - ((N - ヒドロキシホルムアミド) メチル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン - 2 - イル) 安息香酸 (R) - メチル

(R) - 5 - (3 - (ジメチルアミノ) フェニル) - N - ((2 - ((N - ヒドロキシホルムアミド) メチル) ヘプタンアミド) メチル) フラン - 2 - カルボキサミド

(R) - N - ((2 - ((N - ヒドロキシホルムアミド) メチル) ヘプタンアミド) メチル) - 5 - (3 - (N - プロピオニルスルファモイル) フェニル) フラン - 2 - カルボキサミド

(R) - 3 - (5 - ((2 - ((N - ヒドロキシホルムアミド) メチル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン - 2 - イル) - 5 - メトキシ安息香酸

(R) - 3 - エトキシ - 5 - (5 - ((2 - ((N - ヒドロキシホルムアミド) メチル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン - 2 - イル) 安息香酸

(3 - (5 - (((R) - 2 - ((N - ヒドロキシホルムアミド) メチル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン - 2 - イル) フェニル) (メチル) ホスフィン酸エチル

N - (((R) - 2 - ((S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - (N - ヒドロキシホルムアミド) エチル) ヘプタンアミド) メチル) - 5 - フェニルフラン - 2 - カルボキサミド

(R) - 5 - (3 - ((2 - アミノエチル) カルバモイル) - 5 - メトキシフェニル) - N - ((2 - ((N - ヒドロキシホルムアミド) メチル) ヘプタンアミド) メチル) フラン - 2 - カルボキサミド

(R) - 5 - (3 - ((2 - アミノエチル) カルバモイル) - 5 - エトキシフェニル) - N - ((2 - ((N - ヒドロキシホルムアミド) メチル) ヘプタンアミド) メチル) フラン - 2 - カルボキサミド

(R) - 5 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - N - ((2 - ((N - ヒドロキシホルムアミド) メチル) ヘプタンアミド) メチル) フラン - 2 - カルボキサミド

(3 - (5 - ((2 - ((N - ヒドロキシホルムアミド) メチル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン - 2 - イル) フェニル) ホスホン酸 (R) - ジメチル

(R) - 5 - (1, 1 - ジオキシド - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] イソチアゾール - 6 - イル) - N - ((2 - ((N - ヒドロキシホルムアミド) メチル) ヘプタンアミド) メチル) フラン - 2 - カルボキサミド

(R) - N - ((2 - ((N - ヒドロキシホルムアミド) メチル) ヘプタンアミド) メチル) - 5 - (3 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) フラン - 2 - カルボキサミド

10

20

30

40

50

3-エトキシ-5-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) 安息香酸

5-(3-((2-アミノエチル) カルバモイル) -5-エトキシフェニル) -N-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) フラン-2-カルボキサミド

2-(2-エトキシ-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) フェニル) 酢酸

2-(4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) フェニル) 酢酸

2-(4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) フェニル) -2-メチルプロパン酸

1-(4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) フェニル) シクロプロパンカルボン酸

(S)-5-(tert-ブトキシ)-4-(3-エトキシ-5-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) ベンズアミド) -5-オキソペンタン酸

5-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) ニコチン酸

(S)-4-(tert-ブトキシ)-3-(3-エトキシ-5-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) ベンズアミド) -4-オキソブタン酸

2-(3-エトキシ-5-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) ベンズアミド) ペンタン二酸 (S)-ジメチル

2-(3-エトキシ-5-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) フェニル) -2, 2-ジフルオロ酢酸

(3-エトキシ-5-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) フェニル) ホスホン酸ジメチル

2-フルオロ-5-(5-(((2-((N-ヒドロキシホルムアミド) メチル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) 安息香酸 (R)-メチル

(R)-5-(3, 5-ジメトキシフェニル) -N-((2-((N-ヒドロキシホルムアミド) メチル) ヘプタンアミド) メチル) フラン-2-カルボキサミド

(R)-5-(2, 5-ジメトキシフェニル) -N-((2-((N-ヒドロキシホルムアミド) メチル) ヘプタンアミド) メチル) フラン-2-カルボキサミド

(R)-5-(5-(((2-((N-ヒドロキシホルムアミド) メチル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) -2-メチル安息香酸

(R)-3-(5-(((2-((N-ヒドロキシホルムアミド) メチル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) -2-メトキシ安息香酸

(R)-5-(5-(((2-((N-ヒドロキシホルムアミド) メチル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) -2-メトキシ安息香酸

2-(5-(((2-((N-ヒドロキシホルムアミド) メチル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) 安息香酸 (R)-メチル

4-(5-(((2-((N-ヒドロキシホルムアミド) メチル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) 安息香酸 (R)-メチル

10

20

30

40

50

(R) - 2 - フルオロ - 3 - (5 - (((2 - ((N - ヒドロキシホルムアミド) メチル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン - 2 - イル) 安息香酸

(R) - 2 - (3 - (5 - (((2 - ((N - ヒドロキシホルムアミド) メチル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン - 2 - イル) フェニル) 酢酸

(R) - 3 - (5 - (((2 - ((N - ヒドロキシホルムアミド) メチル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン - 2 - イル) - 2 - メチル安息香酸

(R) - 2 - ヒドロキシ - 5 - (5 - (((2 - ((N - ヒドロキシホルムアミド) メチル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン - 2 - イル) 安息香酸

3 - (5 - (((2 - ((N - ヒドロキシホルムアミド) メチル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン - 2 - イル) 安息香酸 (R) - t e r t - ブチル

(R) - 2 - アミノ - 5 - (5 - (((2 - ((N - ヒドロキシホルムアミド) メチル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン - 2 - イル) 安息香酸

2 - (3 - エトキシ - 5 - (5 - (((R) - 2 - ((R) - 1 - (N - ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン - 2 - イル) ベンズアミド) - N, N, N - トリメチルエタンアミニウムヒドロキシド

5 - (5 - (((R) - 2 - ((R) - 1 - (N - ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン - 2 - イル) - 2 - メトキシ安息香酸

2 - (3 - (5 - (((R) - 2 - ((R) - 1 - (N - ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン - 2 - イル) フェニル) - 2 - メチルプロパン酸

5 - (5 - (((R) - 2 - ((R) - 1 - (N - ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン - 2 - イル) - 2 - メチル安息香酸

N - (((R) - 2 - ((R) - 1 - (N - ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) - 5 - (3 - プロポキシフェニル) フラン - 2 - カルボキサミド

2 - (2 - フルオロ - 5 - (5 - (((R) - 2 - ((R) - 1 - (N - ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン - 2 - イル) フェニル) 酢酸

4 - (5 - (((R) - 2 - ((R) - 1 - (N - ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン - 2 - イル) 安息香酸

2 - (3 - エトキシ - 5 - (5 - (((R) - 2 - ((R) - 1 - (N - ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン - 2 - イル) フェニル) 酢酸

5 - (3 - エトキシ - 5 - ヒドロキシフェニル) - N - (((R) - 2 - ((R) - 1 - (N - ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) フラン - 2 - カルボキサミド

(S) - 2 - (2 - エトキシ - 4 - (5 - (((R) - 2 - ((R) - 1 - (N - ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン - 2 - イル) ベンズアミド) コハク酸

(S) - 2 - (2 - (2 - エトキシ - 4 - (5 - (((R) - 2 - ((R) - 1 - (N - ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン - 2 - イル) フェニル) アセトアミド) コハク酸

2 - (3 - (5 - (((R) - 2 - ((N - ヒドロキシホルムアミド) メチル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン - 2 - イル) フェニル) プロパン酸

(S) - 2 - (3 - エトキシ - 5 - (5 - (((R) - 2 - ((R) - 1 - (N - ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン - 2 - イル) ベンズアミド) コハク酸

(R) - 2, 6 - ジフルオロ - 3 - (5 - (((2 - ((N - ヒドロキシホルムアミド) メチル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン - 2 - イル) 安息香酸

3 - エトキシ - 5 - (5 - (((3 - (N - ヒドロキシホルムアミド) プロパンアミド

10

20

30

40

50

) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) 安息香酸

1-(3-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) フェニル) シクロプロパンカルボン酸

5-エトキシ-2-ヒドロキシ-3-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) 安息香酸

3-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) -5-プロポキシ安息香酸

(S)-2-(3-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) ベンズアミド) コハク酸

(R)-2-(3-エトキシ-5-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) ベンズアミド) コハク酸

2-(3-エトキシ-5-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) ベンズアミド) 酢酸

2, 2'-((2-エトキシ-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) ベンゾイル) アザンジイル) 二酢酸

2, 2'-((3-エトキシ-5-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) ベンゾイル) アザンジイル) 二酢酸

5-(3-((1, 3-ジヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル) プロパン-2-イル) カルバモイル) -5-エトキシフェニル) -N-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) フラン-2-カルボキサミド

(R)-3-(5-(((2-((N-ヒドロキシホルムアミド) メチル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) 安息香酸

(R)-2-(5-(((2-((N-ヒドロキシホルムアミド) メチル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) 安息香酸

(R)-2-フルオロ-5-(5-(((2-((N-ヒドロキシホルムアミド) メチル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) 安息香酸

(R)-4-(5-(((2-((N-ヒドロキシホルムアミド) メチル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) 安息香酸

(S)-2-(3-エトキシ-5-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) ベンズアミド) ペンタン二酸

(3-(5-((((R)-2-((N-ヒドロキシホルムアミド) メチル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) フェニル) (メチル) ホスフィン酸

(3-(5-((((R)-2-((N-ヒドロキシホルムアミド) メチル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) フェニル) ホスホン酸メチル水素

(3-エトキシ-5-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) フェニル) ホスホン酸

(3-エトキシ-5-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) テトラヒドロフラン-2-イル) フェニル) ホスホン酸

10

20

30

40

50

(2-エトキシ-4-(5-(4-(2-(1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)フェニル)ホスホン酸

(3-エトキシ-5-(5-(4-(2-(1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンジル)ホスホン酸

((3-エトキシ-5-(5-(4-(2-(1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンズアミド)メチル)ホスホン酸

(3-エトキシ-5-(5-(4-(2-(1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)フェニル)ホスホン酸メチル水素

(R)-5-(3-(2-(2-ジフルオロエトキシ)フェニル)-N-(2-(N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)フラン-2-カルボキサミド

(R)-5-(3-(エチルチオ)フェニル)-N-(2-(N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)フラン-2-カルボキサミド

(R)-N-(2-(N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)-5-(3-(メチルチオ)フェニル)フラン-2-カルボキサミド

(R)-N-(2-(N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)-5-(3-ニトロフェニル)フラン-2-カルボキサミド

(R)-N-(2-(N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)-5-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)フラン-2-カルボキサミド

(R)-N-(2-(N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)-5-(2-メチル-2H-インダゾール-6-イル)フラン-2-カルボキサミド

(R)-(3-(5-(4-(2-(N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)フェニル)ホスホン酸

5-(3-(Z)-N'-ヒドロキシカルバミドイル)フェニル)-N-(4-(2-(1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)フラン-2-カルボキサミドおよび

N-(4-(2-(1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)-5-フェニルテトラヒドロフラン-2-カルボキサミド
からなる群から選択される化合物またはその塩。

【請求項 23】

(3-エトキシ-2-フルオロ-5-(5-(4-(2-(1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)安息香酸

3-ヒドロキシ-5-(5-(4-(2-(1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)安息香酸

3-(カルボキシメトキシ)-5-(5-(4-(2-(1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)安息香酸

2-(カルボキシメチル)-4-(5-(4-(2-(1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)安息香酸

5-エトキシ-2-ヒドロキシ-3-(5-(4-(2R, 3R)-3-(N-ヒドロキシホルムアミド)-2-フェネチルペンタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-

10

20

30

40

50

2-イル)安息香酸

(S)-2-(2-エトキシ-4-(5-(((2R, 3R)-3-(N-ヒドロキシホルムアミド)-2-(2-(ナフタレン-2-イル)エチル)ペンタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンズアミド)コハク酸

5-(カルボキシメトキシ)-3-(5-(((2R, 3R)-2-(2, 4-ジフルオロフェネチル)-3-(N-ヒドロキシホルムアミド)ペンタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-2-ヒドロキシ安息香酸

(S)-2-(4-(5-(((R)-2-(R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンズアミド)コハク酸

(S)-2-(4-(5-(((R)-2-(R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-2-メチルベンズアミド)コハク酸

5-(カルボキシメトキシ)-2-ヒドロキシ-3-(5-(((R)-2-(R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)安息香酸

2, 2'-(((3-(5-(((2R, 3R)-2-(2, 4-ジフルオロフェネチル)-3-(N-ヒドロキシホルムアミド)ペンタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-5-エトキシベンゾイル)アザンジイル)二酢酸

(S)-2-(4-(5-(((2R, 3R)-2-(2, 4-ジフルオロフェネチル)-3-(N-ヒドロキシホルムアミド)ペンタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-2-エトキシベンズアミド)コハク酸

2, 2'-(((2-エトキシ-4-(5-(((2R, 3R)-3-(N-ヒドロキシホルムアミド)-2-フェネチルペンタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンゾイル)アザンジイル)二酢酸

(S)-2-(3-(カルボキシメトキシ)-5-(5-(((R)-2-(R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンズアミド)コハク酸

(S)-2-(2-(カルボキシメトキシ)-4-(5-(((R)-2-(R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンズアミド)コハク酸

(S)-2-(2-エトキシ-4-(5-(((2R, 3R)-3-(N-ヒドロキシホルムアミド)-2-フェネチルペンタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンズアミド)コハク酸

2-エトキシ-6-ヒドロキシ-4-(5-(((R)-2-(R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)安息香酸

4-(5-(((R)-2-(R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)フタル酸

2-(((3-エトキシ-5-(5-(((R)-2-(R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンジル)(メチル)アミノ)酢酸

3-(2-アミノ-2-オキシエトキシ)-5-(5-(((R)-2-(R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)安息香酸

(R)-2-(2-エトキシ-4-(5-(((R)-2-(R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンズアミド)コハク酸

((R)-2-(4-(5-(((R)-2-(R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベン

10

20

30

40

50

ズアミド) コハク酸

(S) - 2 - (4 - (5 - ((R) - 2 - (R) - 1 - (N - ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン - 2 - イル) ベンズアミド) ペンタン二酸

(S) - 2 - (2 - エトキシ - 4 - (5 - ((R) - 2 - (R) - 1 - (N - ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン - 2 - イル) ベンズアミド) ペンタン二酸

2, 2' - ((4 - (5 - ((R) - 2 - (R) - 1 - (N - ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン - 2 - イル) ベンゾイル) アザンジイル) 二酢酸

((3 - エトキシ - 5 - (5 - ((R) - 2 - (R) - 1 - (N - ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン - 2 - イル) ベンジル) アミノ) メチル) ホスホン酸

(3 - ヒドロキシ - 5 - (5 - ((R) - 2 - (R) - 1 - (N - ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン - 2 - イル) フェニル) ホスホン酸

((2 - エトキシ - 4 - (5 - ((R) - 2 - (R) - 1 - (N - ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン - 2 - イル) ベンズアミド) メチル) ホスホン酸

(3 - エトキシ - 5 - (5 - ((2R, 3R) - 3 - (N - ヒドロキシホルムアミド) - 2 - フェネチルペンタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン - 2 - イル) フェニル) ホスホン酸

(3 - エトキシ - 5 - (5 - ((2R, 3R) - 3 - (N - ヒドロキシホルムアミド) - 2 - (2 - (ナフタレン - 2 - イル) エチル) ペンタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン - 2 - イル) フェニル) ホスホン酸

((2 - ヒドロキシ - 4 - (5 - ((R) - 2 - (R) - 1 - (N - ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン - 2 - イル) ベンズアミド) メチル) ホスホン酸

((4 - (5 - ((R) - 2 - (R) - 1 - (N - ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン - 2 - イル) ベンズアミド) メチル) ホスホン酸

((4 - (5 - ((R) - 2 - (R) - 1 - (N - ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン - 2 - イル) - 2 - メチルベンズアミド) メチル) ホスホン酸

2 - (3 - (5 - ((R) - 2 - (R) - 1 - (N - ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン - 2 - イル) - 5 - ホスホノフェノキシ) 酢酸および

2 - ヒドロキシ - 4 - (5 - ((R) - 2 - (R) - 1 - (N - ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン - 2 - イル) 安息香酸

からなる群から選択される化合物またはその塩。

【請求項 24】

2 - エトキシ - 4 - (5 - ((R) - 2 - (R) - 1 - (N - ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン - 2 - イル) 安息香酸

3 - エトキシ - 5 - (5 - ((R) - 2 - (R) - 1 - (N - ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン - 2 - イル) 安息香酸

(S) - 2 - (2 - エトキシ - 4 - (5 - ((R) - 2 - (R) - 1 - (N - ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン - 2

10

20

30

40

50

－イル) ベンズアミド) コハク酸

(S)－2－(3－エトキシ－5－(5－((R)－2－((R)－1－(N－ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン－2－イル) ベンズアミド) コハク酸

5－エトキシ－2－ヒドロキシ－3－(5－((R)－2－((R)－1－(N－ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン－2－イル) 安息香酸

(3－エトキシ－5－(5－((R)－2－((R)－1－(N－ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン－2－イル) フェニル) ホスホン酸

(2－エトキシ－4－(5－((R)－2－((R)－1－(N－ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン－2－イル) フェニル) ホスホン酸

3－(カルボキシメトキシ)－5－(5－((R)－2－((R)－1－(N－ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン－2－イル) 安息香酸

(S)－2－(4－(5－((R)－2－((R)－1－(N－ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン－2－イル) ベンズアミド) コハク酸

(S)－2－(2－(カルボキシメトキシ)－4－(5－((R)－2－((R)－1－(N－ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン－2－イル) ベンズアミド) コハク酸

4－(5－((R)－2－((R)－1－(N－ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン－2－イル) フタル酸

(3－ヒドロキシ－5－(5－((R)－2－((R)－1－(N－ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン－2－イル) フェニル) ホスホン酸

((2－エトキシ－4－(5－((R)－2－((R)－1－(N－ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン－2－イル) ベンズアミド) メチル) ホスホン酸および

(3－エトキシ－5－(5－((2R, 3R)－3－(N－ヒドロキシホルムアミド)－2－フェネチルペンタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン－2－イル) フェニル) ホスホン酸

からなる群から選択される化合物またはその塩。

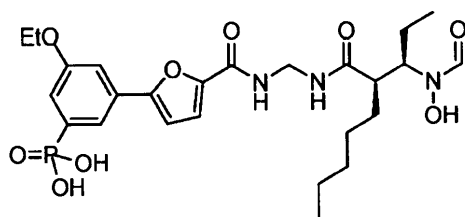
【請求項 25】

塩が前記化合物の薬学上許容可能な塩である、請求項 1～24 のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。

【請求項 26】

式：

【化 4】



の(3－エトキシ－5－(5－((R)－2－((R)－1－(N－ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン－2－イル) フェ

10

20

30

40

50

ニル) ホスホン酸である化合物またはその塩。

【請求項 27】

(3-エトキシ-5-(5-((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)フェニル)ホスホン酸である化合物。

【請求項 28】

(3-エトキシ-5-(5-((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)フェニル)ホスホン酸の薬学上許容可能な塩。

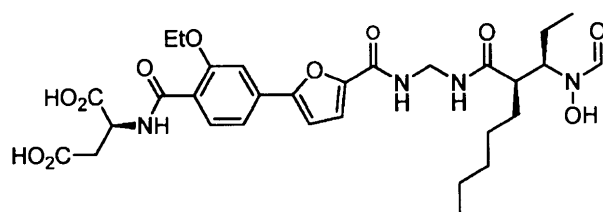
【請求項 29】

(3-エトキシ-5-(5-((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)フェニル)ホスホン酸のメグルミン塩、トリス塩、またはカルシウム塩。

【請求項 30】

式：

【化 5】



の (S)-2-(2-エトキシ-4-(5-((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンズアミド)コハク酸である化合物またはその塩。

【請求項 31】

(S)-2-(2-エトキシ-4-(5-((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンズアミド)コハク酸である化合物。

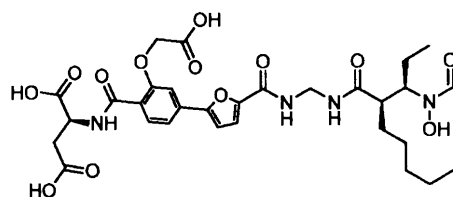
【請求項 32】

(S)-2-(2-エトキシ-4-(5-((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンズアミド)コハク酸の薬学上許容可能な塩。

【請求項 33】

式：

【化 6】



の (S)-2-(2-(カルボキシメトキシ)-4-(5-((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンズアミド)コハク酸である化合物またはその塩。

【請求項 34】

(S)-2-(2-(カルボキシメトキシ)-4-(5-((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイ

10

20

30

40

50

ル) フラン-2-イル) ベンズアミド) コハク酸である化合物。

【請求項 35】

(S)-2-(2-(カルボキシメトキシ)-4-(5-(((R)-2-(R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンズアミド)コハク酸の薬学上許容可能な塩。

【請求項 36】

請求項 25 に記載の化合物またはその薬学上許容可能な塩と 1 以上の薬学上許容可能な賦形剤とを含んでなる医薬組成物。

【請求項 37】

(3-エトキシ-5-(5-(((R)-2-(R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)フェニル)ホスホン酸またはその薬学上許容可能な塩と 1 以上の薬学上許容可能な賦形剤とを含んでなる医薬組成物。

10

【請求項 38】

(S)-2-(2-エトキシ-4-(5-(((R)-2-(R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンズアミド)コハク酸またはその薬学上許容可能な塩と 1 以上の薬学上許容可能な賦形剤とを含んでなる医薬組成物。

【請求項 39】

(S)-2-(2-(カルボキシメトキシ)-4-(5-(((R)-2-(R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンズアミド)コハク酸またはその薬学上許容可能な塩と 1 以上の薬学上許容可能な賦形剤とを含んでなる医薬組成物。

20

【請求項 40】

必要とするヒトにおいて BMP 1、TL L 1 および／または TL L 2 活性に関連する疾患を処置する方法であって、前記ヒトに治療上有効な量の請求項 25 に記載の化合物またはその薬学上許容可能な塩を投与することを含んでなる、方法。

【請求項 41】

必要とするヒトにおいて BMP 1、TL L 1 および／または TL L 2 活性に関連する疾患を処置する方法であって、前記ヒトに治療上有効な量の (3-エトキシ-5-(5-(((R)-2-(R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)フェニル)ホスホン酸またはその薬学上許容可能な塩を投与することを含んでなる、方法。

30

【請求項 42】

必要とするヒトにおいて BMP 1、TL L 1 および／または TL L 2 活性に関連する疾患を処置する方法であって、前記ヒトに治療上有効な量の (S)-2-(2-エトキシ-4-(5-(((R)-2-(R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンズアミド)コハク酸またはその薬学上許容可能な塩を投与することを含んでなる、方法。

【請求項 43】

必要とするヒトにおいて BMP 1、TL L 1 および／または TL L 2 活性に関連する疾患を処置する方法であって、前記ヒトに治療上有効な量の (S)-2-(2-(カルボキシメトキシ)-4-(5-(((R)-2-(R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンズアミド)コハク酸またはその薬学上許容可能な塩を投与することを含んでなる、方法。

40

【請求項 44】

BMP 1、TL L 1 および／または TL L 2 活性に関連する疾患の処置において使用するための請求項 25 に記載の化合物またはその薬学上許容可能な塩。

【請求項 45】

療法において使用するための請求項 25 に記載の化合物またはその薬学上許容可能な塩

50

。

【請求項 46】

(3-エトキシ-5-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)フェニル)ホスホン酸またはその薬学上許容可能な塩である、請求項 44 または 45 に記載の使用のための化合物またはその薬学上許容可能な塩。

【請求項 47】

(S)-2-(2-エトキシ-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンズアミド)コハク酸またはその薬学上許容可能な塩である、請求項 44 または 45 に記載の使用のための化合物またはその薬学上許容可能な塩。

10

【請求項 48】

(S)-2-(2-(カルボキシメトキシ)-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンズアミド)コハク酸またはその薬学上許容可能な塩である、請求項 44 または 45 に記載の使用のための化合物またはその薬学上許容可能な塩。

【請求項 49】

BMP1、TL L1 および／または TL L2 活性に関連する疾患の処置のための薬剤の製造における、請求項 25 に記載の化合物、またはその薬学上許容可能な塩の使用。

【請求項 50】

BMP1、TL L1 および／または TL L2 活性に関連する疾患の処置のための薬剤の製造における(3-エトキシ-5-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)フェニル)ホスホン酸またはその薬学上許容可能な塩の使用。

20

【請求項 51】

BMP1、TL L1 および／または TL L2 活性に関連する疾患の処置のための薬剤の製造における(S)-2-(2-エトキシ-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンズアミド)コハク酸またはその薬学上許容可能な塩の使用。

【請求項 52】

BMP1、TL L1 および／または TL L2 活性に関連する疾患の処置のための薬剤の製造における、(S)-2-(2-(カルボキシメトキシ)-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンズアミド)コハク酸またはその薬学上許容可能な塩の使用。

30

【請求項 53】

BMP1、TL L1 および／または TL L2 活性に関連する疾患が、心臓、肺、腎臓、肝臓、眼、皮膚、骨格筋、血管系、または神経系の病的線維性状態に関連する疾患から選択される、請求項 40～52 のいずれか一項に記載の方法、化合物または使用。

【請求項 54】

前記疾患が心筋梗塞、心不全、心不整脈、肥厚性心筋症、慢性閉塞性肺疾患(「COPD」、特発性肺線維症(「IPF」)、糖尿病性腎症、急性腎障害後、慢性腎疾患(「CKD」)、移植後腎機能発現遅延、肝硬変、非アルコール性脂肪性肝炎(「NASH」)、緑内障、角膜瘢痕化、筋ジストロフィー、ケロイド、創傷治癒、癒着、肥厚性瘢痕化、例えば火傷、手術または他の外傷に関連する瘢痕化、脳卒中、膠原血管病、全身性紅斑性狼瘡、関節リウマチ、硬皮症、脊髄損傷、および多発性硬化症から選択される、請求項 53 に記載の方法、化合物または使用。

40

【請求項 55】

前記 BMP1、TL L1 および／または TL L2 活性に関連する疾患が筋肉の機能および／または量の低下を特徴とする筋疾患から選択される、請求項 40～52 のいずれか一

50

項に記載の方法、化合物または使用。

【請求項 5 6】

前記筋疾患が筋ジストロフィー、サルコペニア、および例えば、心不全、C K D、C O P D、癌、または高齢に関連する悪液質から選択される、請求項 5 5 に記載の方法、化合物または使用。

【請求項 5 7】

a) 請求項 2 5 に記載の式 (I) の化合物またはその薬学上許容可能な塩と、b) 組合せ相手とを含んでなる、組成物。

【請求項 5 8】

a) (3-エトキシ-5-(5-((((R) - 2 - ((R) - 1 - (N-ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) フェニル) ホスホン酸またはその薬学上許容可能な塩と、b) 組合せ相手とを含んでなる、組成物。

10

【請求項 5 9】

a) (S) - 2 - (2-エトキシ-4-(5-((((R) - 2 - ((R) - 1 - (N-ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) ベンズアミド) コハク酸またはその薬学上許容可能な塩と、b) 組合せ相手とを含んでなる、組成物。

【請求項 6 0】

a) (S) - 2 - (2-(カルボキシメトキシ)-4-(5-((((R) - 2 - ((R) - 1 - (N-ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) ベンズアミド) コハク酸またはその薬学上許容可能な塩、および b) 組合せ相手とを含んでなる、組成物。

20

【請求項 6 1】

必要とするヒトにおいて B M P 1、T L L 1 および／または T L L 2 活性に関連する疾患を処置するための方法であって、前記ヒトに治療上有効な量の a) 請求項 2 5 に記載の式 (I) の化合物またはその薬学上許容可能な塩と、b) 組合せ相手と投与することを含んでなる、方法。

【請求項 6 2】

必要とするヒトにおいて B M P 1、T L L 1 および／または T L L 2 活性に関連する疾患を処置するための方法であって、前記ヒトに治療上有効な量の a) (3-エトキシ-5-(5-((((R) - 2 - ((R) - 1 - (N-ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) フェニル) ホスホン酸、またはその薬学上許容可能な塩と、b) 組合せ相手を含んでなる、方法。

30

【請求項 6 3】

必要とするヒトにおいて B M P 1、T L L 1 および／または T L L 2 活性に関連する疾患を処置するための方法であって、前記ヒトに治療上有効な量の a) (S) - 2 - (2-エトキシ-4-(5-((((R) - 2 - ((R) - 1 - (N-ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) ベンズアミド) コハク酸、またはその薬学上許容可能な塩と、b) 組合せ相手を投与することを含んでなる、方法。

40

【請求項 6 4】

必要とするヒトにおいて B M P 1、T L L 1 および／または T L L 2 活性に関連する疾患を処置するための方法であって、前記ヒトに治療上有効な量の a) (S) - 2 - (2-(カルボキシメトキシ)-4-(5-((((R) - 2 - ((R) - 1 - (N-ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) ベンズアミド) コハク酸またはその薬学上許容可能な塩と、b) 組合せ相手を投与することを含んでなる、方法。

【請求項 6 5】

a) 請求項 2 5 に記載の式 (I) の化合物またはその薬学上許容可能な塩と b) 組合せ

50

相手との組合せ。

【請求項 6 6】

a) (3-エトキシ-5-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)フェニル)ホスホン酸またはその薬学上許容可能な塩と b) 組合せ相手との組合せ。

【請求項 6 7】

a) (S)-2-(2-エトキシ-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンズアミド)コハク酸またはその薬学上許容可能な塩と b) 組合せ相手との組合せ。

【請求項 6 8】

a) (S)-2-(2-(カルボキシメトキシ)-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンズアミド)コハク酸またはその薬学上許容可能な塩と b) 組合せ相手との組合せ。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、アイソフォーム、特に、RNA スプライス変異体によりコードされる複数のアイソフォームを含む BMP 1 (BMP-1、骨形成因子 1、骨誘導因子 1、プロコラーゲン C-プロテイナーゼ、およびプロコラーゲン C-エンドペプチダーゼとしても知られる)、トロイド様 1 (TLL1) および／またはトロイド様 2 (TLL2) メタロプロテアーゼを阻害する化合物、ならびにそれを作製および使用方法に関する。具体的には、本発明は、BMP 1、TLL1 および／または TLL2 阻害剤としての逆転ヒドロキサム酸化合物に関する。

【背景技術】

【0002】

線維状のコラーゲンは、組織の健全性を補助し、正常な生理機能のために細胞の微小環境を維持する細胞外マトリックスの不可欠な部分である。線維状コラーゲンタンパク質ファミリーの主要なアイソフォームであるコラーゲン I ~ III は、N 末端および C 末端プロペプチドを含有するプロコラーゲン前駆体として合成される。プロコラーゲンは、プロリン水酸化により翻訳後修飾を受け、さらなるプロセッシングのために血管周辺間隙に分泌される。コラーゲンの N 末端プロペプチドは、次に、ADAMTS (A Disintegrin And Metalloproteinase with Thrombospondin repeats) ファミリーのプロテイナーゼにより切断されるが、C 末端プロペプチドは、BMP 1、TLL1 および TLL2 を含むメタロプロテアーゼのトロイドファミリーにより処理される (Hopkins, D.R. et al., Matrix Biology, 2007, 26, 508-523)。N 末端および C 末端両方のプロペプチドの切断は、コラーゲンのさらなる成熟を可能とし、リシン残基の架橋および不溶性線維状構造の形成をもたらす (Shoulders, M.D. et al., Annual Review of Biochemistry, 2009, 78, 929-958)。

【0003】

BMP 1、TLL1 および TLL2 タンパク質は別個の遺伝子によりコードされるが、このファミリーは、同じ遺伝子産物の選択的スプライシングから生じる BMP 1 の複数のアイソフォームを含む、BMP 1 のアイソフォームも含む (例えば、Takahara, K., et al., The Journal of Biological Chemistry, 1994, 269, 32572-32578; および Cvetjetic, B. et al., Medical Hypotheses, 2014, 83, 656-658 参照)。BMP 1 の最初に発見された形態は、BMP-1-1 または BMP 1-1 と呼ばれる。スプライス変異体 RNA 転写産物によりコードされる他の BMP 1 アイソフォームは転写レベルで記載されており、一連の接尾辞を用いて、例えば、BMP-1-2、BMP-1-3、BMP-1-4、BMP-1-5、BMP-1-6、および BMP-1-7 として表される (例えば、Wozney et al., Science (1988), 242: 1528-1534; Kessler et al., Science, (1996) 271

10

20

30

40

50

: 360-362; Li et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1996), 93: 5127-5130; Janitz et al., J. Mol. Med. (1998), 76: 141-146; Takahara et al., J. Biol. Chem. (1994), 269: 32572-32578; および Ge and Greenspan, Birth Defect Res. (2006), 78: 47-68 参照)。

【0004】

また、いくつかの BMP 1 アイソフォームは、様々な疾患を有する患者および健常なヒトの血中に循環していることがタンパク質レベルで確認されている（例えば、国際公開第 WO 2008/011193 A 2 号および第 WO 2013/163479 A 1 号、および Grgurevic et al., J. Am. Soc. Nephrol. (2011), 21:681-692 参照）。加えて、様々な疾患において線維症および瘢痕組織をもたらす、プロコラーゲンのプロセッシングにおける BMP 1 の役割、ならびに様々な疾患を有する患者における個々の BMP 1 アイソフォームを含んでなる血液プロファイルの理解は BMP 1 を新たな療法を発見するための魅力的な標的とした（例えば、WO 2008/011193 A 2 ; WO 2013/163479 A 1 ; Grgurevic et al., J. Am. Soc. Nephrol. (2011), 21:681-692, Cvetjeticanin, B. et al., Medical Hypotheses, 2014, 83, 656-658; および Turtle et al., Expert Opin. Ther. Patents (2004), 14(8):1185-1197 参照)。

【0005】

コラーゲンを含む細胞外マトリックス (ECM) タンパク質の過剰な産生は、組織の剛直性の増大、実質組織の置換、異常な電気伝導率、硬化創傷治癒（例えば、梗塞および火傷）、および／または異常な細胞間相互作用に関連し得る様々な器官または組織において線維性病態をもたらし得る。例えば、急性および慢性心疾患、例えば、心不全、不整脈、肥厚性心筋症、および心筋梗塞 (Lopez, B. et al., Circulation, 2010, 121, 1645-1654; Ho, C.Y., et al., New England Journal of Medicine, 2010, 363, 552-563; Kostin, S. et al., Cardiovascular Research, 2002, 54, 361-379; F., et al., Current Pharmaceutical Design, 2005, 11, 477-487; Cvetjeticanin, B. et al. Medical Hypotheses, 2014, 83, 656-658 参照)、慢性閉塞性肺疾 (「COPD」) (Salazar, L.M., et al., Lung, 2011, 189, 101-109)、肝硬変および非アルコール性脂肪性肝炎 (「NASH」) (Bataller, R., et al., Journal of Clinical Investigation, 2005, 115, 209-218)、特発性肺線維症 (Chakraborty, S, et al., Expert Opin Investig Drugs, 2014, 23, 893-910)、膠原血管病、例えば、全身性紅斑性狼瘡、関節リウマチおよび硬皮症 (Eckes, B., et al., J Mol Med, 2014, 92, 913-924)、筋ジストロフィー（例えば、Serrano, A.C., et al., Experimental Cell Research, 2010, 316, 3050-3058; Klingler, W., et al., Acta Myologica, XXXI, 2012, 184-195)、慢性腎疾患 (Liu, Y., Nature Reviews Nephrology, 2011, 7, 684-696)、急性腎臓損傷 (Molitoris, B., The Journal of clinical Investigation, 2014, 124, 2355-2363; Venkatachalam, M.A. et al., Am J Physiol Renal Physiol 298: F1078-F1094, 2010)、糖尿病性腎症 (Sun, Y.M., et al., Biochemical and Biophysical Research Communications, 2013, 433, 359-361)、ケロイド、創傷治癒、癒着、肥大化ならびに例えば火傷、手術および他の外傷に関連する他の瘢痕化 (Meier K., et al., Expert Opinion on Emerging Drugs, 2006, 11, 39-47; Malecaze, F., et al., Investigative Ophthalmology and Visual Science, 2014, 55, 6712-6721; van der Weer, W. et al., Burns, 2009, 35, 15-29)、脳卒中、多発性硬化症および脊髄損傷 (Fernandez-Klett, F. and Piller, J. Brain Pathology, 2014, 24, 404-13; Rimar, D. et al., Arthritis & Rheumatology, Vol. 66, No. 3, March 2014, 726-730) を有する患者では、線維症およびコラーゲン産生の増大が一貫して見られる。従って、BMP 1、TLL 1 および／または TLL 2 経路を標的とすることによる過剰なコラーゲン産生および成熟の軽減は、これらの疾患などの線維性病態を治療するための有効な治療戦略となり得る。このことは、小動物における心疾患および腎疾患モデルにおいて BMP 1、TLL 1 および／または TLL 2 活性を阻害する薬理学的薬剤を用いた最近発表された研究により裏づけられる (Grgurevic, L., et al., Journal of the American Society of Nephrology, 2011, 21, 681-692; He, W., et al., Proceedings of the National Academy of Sciences

10

20

30

40

50

, 2010, 107, 21110-21115; Cvetjeticanin, B. et al., Medical Hypotheses, 2014, 83, 656-658; 国際特許出願第 W O 2 0 0 8 / 0 1 1 1 9 3 A 2 号 および 第 W O 2 0 1 3 / 1 6 3 4 7 9 A 1 号)。

【0006】

トロイドファミリーのメタロプロテアーゼ (BMP 1、TLL 1 および TLL 2) は、コラーゲン以外に、ECMタンパク質産生の促進におけるその役割にも寄与し得るさらなる基質を有する。例えば、リシルオキシダーゼ 1 (LOX 1) のプロ型は、BMP 1 の基質であることが示されており、BMP 1 による切断が LOX 酵素活性を促進し、それによりコラーゲン架橋を誘導する (Uzel, M.I., et al., Journal of Biological Chemistry, 2001, 276, 22537-22543)。よって、BMP 1 はまた、例えば、緑内障 (Tovar-Vidales, T., et al., Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2013, 54, 4741-4748) および心臓の拡張機能障害 (Lopez, B., et al., American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology, 2010, 299, H1-H9) における、この機序を介した病的な組織硬化の発生に役割を持つ。TGF- β 結合タンパク質 (LTBP) もまた、BMP 1 により切断され、さらなるコラーゲン産生を誘導する TGF- β 作用を増強させることが示されている (Ge, G., et al., Journal of Cell Biology, 2006, 175, 111-120)。BMP 1 による TGF- β の調節はまた、癌細胞の転移および浸潤の制御などの他の病態に役割を果たす可能性がある (Wu, X., et al. Oncogene, 2014, 33, 1506-1514)。同様に、BMP 1、TLL 1 および / または TLL 2 はまた、相互作用タンパク質のタンパク質分解プロセッシングにより、BMP 2 および 4 などの幅広い他の TGF- β 様分子を活性化する (Hopkins, D.R. et al., Matrix Biology, 2007, 26, 508-523)。BMP 1 およびその種々の基質の合わせた作用は、BMP 1、TLL 1 および TLL 2 が組織 ECM 産生 / 成熟の重要なレギュレーターであること、およびトロイドファミリーのメタロプロテアーゼのメンバーが抗線維症の治療介入に特に有効な標的であることを示唆する。

【0007】

BMP 1、TLL 1 および TLL 2 はまた、さらなる基質プロセッシングを介した他の生体経路にも影響を及ぼし得る。特に、それらはミオスタチンの活性化を促進することにより筋肉の生物学にも影響を及ぼし得る。ミオスタチンは、筋肉成長に負の調節を行うホルモンである (Lee, S. J., 2004, Annual Review of Cell & Developmental Biology, 20, 61-86)。BMP 1 はミオスタチンの阻害性プロペプチドを切断し、従って、ミオスタチン活性を増強することが示されている (Wolfman N.M., et al., Proceedings of the National Academy of Sciences, 2003, 100, 15842-15846)。マウスにおける TLL 2 のノックアウトは筋肉量の増大を示し、それにより、トロイドメタロプロテアーゼとミオスタチンの間の関連に裏付けを与えた (Lee, S.J., PLoS one, 2008, 3, e1628)。従って、BMP 1、TLL 1 および / または TLL 2 の阻害剤は、筋ジストロフィー、サルコペニア、および例えば、心不全、CKD、COPD、癌または高齢に関連する悪液質を含む、筋肉機能または筋肉量が減退する疾患において有益であり得る。

【0008】

考え合わせると、BMP 1、TLL 1 および TLL 2 の生物学は、コラーゲンプロセッシング、アセンブリおよび架橋におけるそれらの重要な役割に強い裏付けを与え、組織の健全性および適切な細胞の微小環境を維持する線維状コラーゲンネットワークの形成をもたらす。このファミリーのタンパク質はまた、例えば、心臓、肺、骨格筋、腎臓、肝臓、皮膚、血管系、神経系、および眼における線維状態の病因にも重要な役割を果たす可能性があり、これらのメタロプロテアーゼの阻害剤は、心筋梗塞、心不全、心不整脈、肥厚性心筋症、慢性腎疾患 (CKD)、急性腎障害後、糖尿病性腎症、移植後腎機能発現遅延、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、特発性肺線維症 (IPF)、肝硬変、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH)、筋ジストロフィー (例えば、デュシェンヌ型、ベッカー型、肢体型、先天性、顔面肩甲上腕型、筋強直性、眼球咽頭型、遠位型、およびエメリー・ドレフュス型)、緑内障、角膜瘢痕化、ケロイド、創傷治癒、癒着、肥厚性瘢痕化、例えば火傷、手術または他の外傷に関連する他の瘢痕化、脳卒中、膠原血管病、例えば、全身性紅斑性

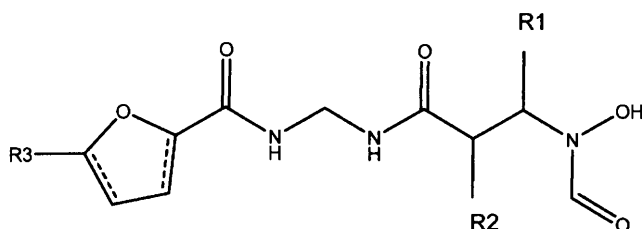
狼瘡、関節リウマチおよび硬皮症、脊髄損傷および多発性硬化症などの線維症に関連する疾患の処置のために抗線維性薬剤として幅広い利益を提供し得る。さらに、BMP1、TLL1およびTLL2阻害剤は、ミオスタチンの生物学、特に、筋ジストロフィー（例えば、デュシェンヌ型、ベッカー型、肢体型、先天性、顔面肩甲上腕型、筋強直性、眼球咽頭型、遠位型、およびエメリー・ドレフュス型）、サルコペニア、および例えば、心不全、CKD、COPD、癌または高齢に関連する悪液質に対するそれらの影響に基づき、筋疾患におけるさらなる治療適用を持ち得る。

【発明の概要】

【0009】

一態様において、本発明は、式（I）：

【化1】



(I)

〔式中、

R1は、H、(C₁ - C₄)直鎖アルキル、およびヒドロキシ基で置換された(C₁ - C₄)直鎖アルキルからなる群から選択される；

R2は、H、(C₁ - C₁₁)アルキル、(C₁ - C₃)アルキル-(C₃ - C₆)シクロアルキル、(C₁ - C₃)アルキル-フェニル、(C₁ - C₃)アルキル-ナフチルおよび(C₁ - C₃)アルキル-ヘテロシクリルから選択され、ここで、ヘテロシクリルは、5～6個の環原子を有し、前記環原子のうちの1～2個が窒素、酸素および硫黄から選択される単環式環であり、前記(C₁ - C₁₁)アルキル、シクロアルキル、フェニル、ナフチルおよびヘテロシクリルは、(C₁ - C₄)アルキル、(C₁ - C₄)アルコキシ、ハロ、およびシアノから独立に選択される1～2個の基で置換されてもよく；かつ

R3は、

a)

フルオロ（例えば、-CF₃）；-CO₂H；-P(O)R^fR^g；NR^aR^b {ここで、R^aは、Hおよび(C₁ - C₄)アルキルから選択され、かつ、R^bは、-CO₂Hまたは-P(O)R^fR^gで置換された(C₁ - C₄)アルキルから選択される}、および-C(O)NR^aR^b {ここで、R^aおよびR^bは、Hおよび(C₁ - C₄)アルキルから独立に選択される} から独立に選択される1～3個の基で置換されてもよい(C₁ - C₆)アルキル {ここで、前記(C₁ - C₄)アルキルは、ヒドロキシ、-CO₂H、-C(O)O(C₁ - C₄)アルキルおよび-P(O)R^fR^gから独立に選択される1～3個の基で置換されてもよい}；

1個の-CO₂Hで置換されていてもよいシクロプロピル；

-C(O)NR^aR^b {ここで、R^aおよびR^bは、Hおよび(C₁ - C₄)アルキルから独立に選択され、ここで、前記(C₁ - C₄)アルキルは、ヒドロキシ、-CO₂H、-C(O)O(C₁ - C₄)アルキル、-P(O)R^fR^g、NR^cR^dおよびN⁺R^cR^dR^eから独立に選択される1～3個の基で置換されてもよい}；

ハロ、ヒドロキシ、-CO₂H、(C₃ - C₆)シクロアルキル、-C(O)NH₂およびピロリジニルから独立に選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい(C₁ - C₆)アルコキシ；

ハロ、ヒドロキシ、および-CO₂Hから独立に選択される1～3個の置換基で置換さ

10

20

30

40

50

れていてもよい ($C_3 - C_6$) シクロアルコキシ ;

—NR^aR^b {ここで、R^aおよびR^bは、Hおよび($C_1 - C_4$) アルキルから独立に選択され、前記($C_1 - C_4$) アルキルは、オキソおよび—CO₂Hから独立に選択される1~3個の基で置換されてもよい} ;

—SR^a {ここで、R^aは、Hおよび($C_1 - C_4$) アルキルから選択される} ;

—CO₂H ; —C(NO₂)NH₂ ; シアノ ; —C(O)O($C_1 - C_4$) アルキル ; —C(O)CO₂H ; —P(O)R^fR^g ; —OP(O)R^fR^g ; ハロ ; ヒドロキシ ; ニトロ ; —NH₂SO₂($C_1 - C_2$) アルキル ; —SO₃H ; —SO₂($C_1 - C_2$) アルキル ; —SO₂NR^cR^d ; —SO₂NHC(O)($C_1 - C_2$) アルキル ; および—B(OH)₂

から独立に選択される1~3個の基で置換されてもよいフェニル ; ならびに

b) ($C_1 - C_4$) アルキル、($C_1 - C_4$) アルコキシ、オキソ、—CO₂H、—P(O)R^fR^g、および—OP(O)R^fR^gから独立に選択される1~2個の基で置換されていてもよいヘテロアリール

から選択され ;

各存在において、R^c、R^dおよびR^eは、Hおよび($C_1 - C_2$) アルキルから独立に選択され ; かつR^fおよびR^gは、ヒドロキシ、($C_1 - C_2$) アルキルおよび($C_1 - C_2$) アルコキシから独立に選択される]

の化合物およびその塩、特に、薬学上許容可能な塩に関する。

【0010】

本発明はまた、

R1が、H、($C_1 - C_4$) 直鎖アルキル、およびヒドロキシ基で置換された($C_1 - C_4$) 直鎖アルキルから選択される ;

R2が、H、($C_1 - C_{11}$) アルキル、($C_1 - C_3$) アルキル—($C_3 - C_6$) シクロアルキル、($C_1 - C_3$) アルキル—フェニル、および($C_1 - C_3$) アルキル—ヘテロシクリルから選択され、ここで、ヘテロシクリルは、5~6個の環原子を有し、前記環原子のうちの1~2個が窒素、酸素および硫黄から選択される単環式環であり、前記($C_1 - C_{11}$) アルキル、シクロアルキル、フェニル、およびヘテロシクリルは、($C_1 - C_4$) アルキル、($C_1 - C_4$) アルコキシ、ハロ、およびシアノから独立に選択される1~2個の基で置換されてもよく ; かつ

R3が、

a)

フルオロ (例えば、—CF₃) ; —CO₂H ; —P(O)R^fR^g ; および—C(O)NR^aR^b {ここで、R^aおよびR^bは、Hおよび($C_1 - C_4$) アルキルから独立に選択される} から独立に選択される1~3個の基で置換されてもよい ($C_1 - C_6$) アルキル {ここで、前記($C_1 - C_4$) アルキルは、ヒドロキシ、—CO₂H、—C(O)O($C_1 - C_4$) アルキルおよび—P(O)R^fR^gから独立に選択される1~3個の基で置換されてもよい} ;

1個の—CO₂Hで置換されていてもよいシクロプロピル ;

—C(O)NR^aR^b {ここで、R^aおよびR^bは、Hおよび($C_1 - C_4$) アルキルから独立に選択され、ここで、前記($C_1 - C_4$) アルキルは、ヒドロキシ、—CO₂H、—C(O)O($C_1 - C_4$) アルキル、—P(O)R^fR^g、NR^cR^dおよびN⁺R^cR^dR^eから独立に選択される1~3個の基で置換されてもよい} ;

ハロ、ヒドロキシ、—CO₂H、($C_3 - C_6$) シクロアルキル、およびピロリジニルから独立に選択される1~3個の置換基で置換されていてもよい ($C_1 - C_6$) アルコキシ ;

ハロ、ヒドロキシ、および—CO₂Hから独立に選択される1~3個の置換基で置換されていてもよい ($C_3 - C_6$) シクロアルコキシ ;

—NR^aR^b {ここで、R^aおよびR^bは、Hおよび($C_1 - C_4$) アルキルから独立に選択され、前記($C_1 - C_4$) アルキルは、オキソおよび—CO₂Hから独立に選択さ

10

20

30

40

50

れる 1～3 個の基で置換されてもよい} ;

—SR^a {ここで、R^a は、H および (C₁—C₄) アルキルから選択される} ;
 —CO₂H ; —C(NO₂)NH₂ ; シアノ ; —C(O)O(C₁—C₄) アルキル ;
 —C(O)CO₂H ; —P(O)R^fR^g ; —OP(O)R^fR^g ; ハロ ; ヒドロキシ ;
 ニトロ ; —NH₂SO₂(C₁—C₂) アルキル ; —SO₃H ; —SO₂(C₁—C₂) アルキル ; —SO₂NR^cR^d ; —SO₂NHC(O)(C₁—C₂) アルキル ; および —B(OH)₂

から独立に選択される 1～3 個の基で置換されてもよいフェニル ; ならびに

b) (C₁—C₄) アルキル、(C₁—C₄) アルコキシ、オキソ、—CO₂H、—P(O)R^fR^g、および —OP(O)R^fR^g から独立に選択される 1～2 個の基で置換されていてもよいヘテロアリールから選択され ;

各存在において、R^c、R^d および R^e は、H および (C₁—C₂) アルキルから独立に選択され ; かつ R^f および R^g は、ヒドロキシ、(C₁—C₂) アルキルおよび (C₁—C₂) アルコキシから独立に選択される、上記で表されるような式 (I) の化合物およびその塩、特に、薬学上許容可能な塩を対象とする。

【0011】

式 (I) の化合物、またはその塩、特に、薬学上許容可能な塩は、BMP 1、TL L 1 および / または TL L 2 の阻害剤である。

【0012】

よって、本発明はまた、BMP 1、TL L 1 および / または TL L 2 を阻害する方法を対象とし、その方法は、1 または複数のタンパク質を含んでなる生体材料を式 (I) の化合物、またはその塩、特に、薬学上許容可能な塩と接触させることを含んでなる。

【0013】

本発明はさらに、必要とする対象 (例えば、ヒトまたはその他の哺乳動物、特に、ヒト) において、例えば、BMP 1、TL L 1 および / または TL L 2 の阻害が治療利益となる疾患の処置を含む、BMP 1、TL L 1 および / または TL L 2 活性に関連する疾患を処置する方法を対象とし、その方法は、前記対象に治療上有効な量の式 (I) の化合物、またはその塩、特に、その薬学上許容可能な塩を投与することを含んでなる。本発明はまた、療法において使用するための、例えば、BMP 1、TL L 1 および / または TL L 2 活性に関連する疾患の処置において有効治療物質として式 (I) の化合物、またはその塩、特に、その薬学上許容可能な塩を提供する。本発明はまた、BMP 1、TL L 1 および / または TL L 2 活性に関連する疾患の処置において使用するための薬剤の製造における式 (I) の化合物、またはその塩、特に、その薬学上許容可能な塩の使用を提供する。本発明はさらに式 (I) の化合物、またはその塩、特に、その薬学上許容可能な塩と 1 以上の薬学上許容可能な賦形剤とを含んでなる医薬組成物を対象とする。特に、本発明は、BMP 1、TL L 1 および / または TL L 2 活性に関連する疾患の処置のための医薬組成物を対象とし、ここで、前記組成物は、式 (I) の化合物、またはその塩、特に、その薬学上許容可能な塩と 1 以上の薬学上許容可能な賦形剤とを含んでなる。

【0014】

いくつかの実施形態では、BMP 1、TL L 1 および / または TL L 2 活性に関連する疾患は、身体の器官または組織の病的線維性状態に関連するもの、例えば、心臓 (例えば、心筋梗塞 (「MI」)、心不全 (例えば、左室駆出率の低下を伴う心不全、左室駆出率の保存を伴う心不全)、心不整脈 (例えば、心房細動)、肥厚性心筋症)、肺 (例えば、慢性閉塞性肺疾患 (「COPD」)、特発性肺線維症 (「IPF」))、腎臓 (例えば、糖尿病性腎症、急性腎障害後、慢性腎疾患 (「CKD」)、移植後腎機能発現遅延)、肝臓 (例えば、肝硬変、非アルコール性脂肪性肝炎 (「NASH」))、眼 (例えば、緑内障、角膜瘢痕化)、骨格筋 (例えば、デュシェンヌ型、ベッカー型、肢体型、先天性、顔面肩甲上腕型、筋強直性、眼球咽頭型、遠位型、およびエメリー・ドレフュス型を含む筋ジストロフィー)、皮膚 (例えば、ケロイド、創傷治癒、癒着、肥厚性瘢痕化および例え

10

20

30

40

50

ば火傷、手術または他の外傷に関連する他の瘢痕化、)、血管系(例えば、脳卒中、および膠原血管病、例えば、全身性紅斑性狼瘡、関節リウマチおよび硬皮症)、および神経系(例えば、脊髄損傷、多発性硬化症)などの病態から選択される。いくつかの実施形態では、BMP 1、TLL 1 および/または TLL 2 活性に関連する疾患は、筋肉の機能および/または量の低下を特徴とする筋疾患、例えば、筋ジストロフィー(例えば、デュシェンヌ型、ベッカー型、肢体型、先天性、顔面肩甲上腕型、筋強直性、眼球咽頭型、遠位型、およびエメリー・ドレフュス型)、サルコペニア、および例えば、心不全、CKD、COPD、癌、または高齢に関連する悪液質から選択される。

【発明の具体的説明】

【0015】

本発明の他の態様は本開示に照らして理解される。

【0016】

発明の詳細な説明

本明細書を通じて提供される式(I)の様々な基および置換基の選択的定義は、特に、本明細書に開示される各化合物種を個々に、ならびに1以上の化合物種の群を記載することを意図する。本発明の範囲は、これらの基および置換基の定義のいずれの組合せも含む。本発明の化合物は、当業者により認識されるように、「化学的に安定」であると思われるもののみである。

【0017】

本明細書で使用する場合、用語「アルキル」は、特に断りのない限り、直鎖であっても分岐していてもよい飽和炭化水素部分を表す。用語「C₁—C₂アルキル」、「C₁—C₃アルキル」、「C₁—C₄アルキル」、「C₁—C₆アルキル」、および「C₁—C₁₁アルキル」は、それぞれ1~2、1~3、1~4、1~6、または1~11個の炭素原子を含有するアルキル基または部分を意味する。例示的アルキルとしては、限定されるものではないが、メチル(Me)、エチル(Et)、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、s-ブチル、イソブチル、t-ブチル、ペンチル(n-ペンチルとしても知られる)、および2-エチルブチル、ならびにヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルおよびウンデシルが挙げられ、これらの基の分岐型異性体が含まれる。

【0018】

本明細書で使用する場合、用語「シクロアルキル」は、非芳香族、飽和、環式炭化水素環部分を意味する。用語「(C₃—C₆)シクロアルキル」は、3~6個の環炭素原子を有する非芳香族環式炭化水素環部分を意味する。定時的「(C₃—C₆)シクロアルキル」基としては、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。

【0019】

「アルコキシ」は、酸素連結原子により結合されたアルキルラジカルを意味する。用語「(C₁—C₄)アルコキシ」および「(C₁—C₆)アルコキシ」は、酸素連結原子により結合された、それぞれ1~4個または1~6個の炭素原子を含有する直鎖または分岐鎖炭化水素基を意味する。「(C₁—C₄)アルコキシ」および「(C₁—C₆)アルコキシ」は、別にそれぞれ—O(C₁—C₄アルキル)および—O(C₁—C₆アルキル)と呼ばれ得る。例示的アルコキシ基としては、限定されるものではないが、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、s-ブトキシ、イソブトキシ、t-ブトキシ、ペントキシ、およびヘキソキシが挙げられる、これらの基の分岐型異性体が含まれる。

【0020】

「シクロアルコキシ」は、酸素連結原子により結合されたシクロアルキルラジカルを意味する。用語「(C₃—C₆)シクロアルコキシ」は、酸素連結原子により結合された3~6個の環炭素原子を有するシクロアルキルラジカルを意味する。「(C₃—C₆)シクロアルコキシ」は、別に—O(C₃—C₆)シクロアルキルと呼ばれ得る。例示的シクロアルコキシ基としては、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオ

10

20

30

40

50

キシ(cyclpentyloxy)、およびシクロヘキシルオキシが挙げられる。

【0021】

複素環式（別にヘテロシクリルと呼ばれる）基または部分は、少なくとも2つの異なる元素（炭素と、窒素、酸素および／または硫黄のうちの1以上）の環員原子を有する単環式または二環式基または部分である。これらの1または複数の環は、飽和または部分的に不飽和（非芳香族）または完全不飽和（芳香族）であり得る。複素環式は、ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールを包含する。例えば、ヘテロシクリルは、環原子の1～4個が窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子である、5～10個の環原子（すなわち、「5～10員」）を有する環式基または部分、例えば、環原子の1～2個が窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子である、5～6個の環原子を有する単環式環、または環原子の1～4個が窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子である、9～10個の環原子を有する二環式環であり得る。

10

【0022】

「ヘテロシクロアルキル」は、飽和または部分的に不飽和であり、環原子の1～2個が窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子である5～6環原子を有する非芳香族単環式ラジカルである基または部分を表す。ヘテロシクロアルキル基の実例としては、限定されるものではないが、ピペリジル（またはピペリジニル）、ピペラジニル、モルホリニル、テトラヒドロフリル（またはテトラヒドロフラニル）、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチエニル、およびチオモルホリニルが挙げられ、以上の部分の種々の位置異性体が含まれる。

20

【0023】

「ヘテロアリール」は、環の少なくとも1つが、環原子の1～4個が窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子である5～10個の環原子芳香族である、一環式または二環式基または部分を意味する。二環式ヘテロアリールでは、環の少なくとも1つが芳香族であり、他の環は芳香族、または飽和もしくは不飽和非芳香族であり得、環の少なくとも1つが複素環式であり、他の環は複素環式または炭素環式であり得る。従って、この用語は、限定されるものではないが、少なくとも1つの芳香族炭素環式または複素環式環部分を含有する二環式複素環式化合物、例えば、フェニル環部分とヘテロシクロアルキル環部分の縮合物を包含する。ヘテロアリールの実例としては、限定されるものではないが、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、フリル（またはフラニル）、イソチアゾリル、イソキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、ピリジル（またはピリジニル）、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニル、トリアゾリル、テトラゾリル、インダゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンゾキサジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾトリアゾリル、2, 3-ジヒドロベンゾイソチアゾリル、および1, 1-ジオキシド-2, 3-ジヒドロベンゾイソチアゾリル（例えば、1, 1-ジオキシド-2, 3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾリル）が挙げられ、以上の部分の種々の位置異性体が含まれる。

30

【0024】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、少なくとも1個の窒素環原子を含んでなる5員または6員単環式ヘテロアリール基、例えば、特に本明細書に開示されているような基を含んでなる。選択される5員ヘテロアリール基は、1個の窒素を含み、場合により、1個の酸素環原子または1、2もしくは3個の付加的窒素環原子を含む。選択される6員ヘテロアリール基は、1、2、または3個の窒素環ヘテロ原子を含む。

40

【0025】

他の実施形態では、本発明の化合物は、9員または10員二環式ヘテロアリール基、例えば、特に本明細書に開示されているような基を含んでなる。選択される9～10員ヘテロアリール基は、1個の窒素、酸素または硫黄環ヘテロ原子を含み、場合により、1、2、または3個の付加的窒素環原子を含む。

【0026】

50

複素環式、ヘテロアリール、およびヘテロシクロアルキルのいう用語は、環窒素ヘテロ原子が場合により酸化されていてもよい（例えば、N-オキシドを含有する複素環式基、例えば、ピリジン-N-オキシド）、または環硫黄ヘテロ原子が場合により酸化されていてもよい（例えば、スルホンまたはスルホキシド部分を含有する複素環式基、例えば、テトラヒドロチエニル-1-オキシド〔テトラヒドロチエニルスルホキシド〕、テトラヒドロチエニル-1, 1-ジオキシド〔テトラヒドロチエニルスルホン〕、または1, 1-ジオキシド-2, 3-ジヒドロベンゾイソチアゾリル〔例えば、1, 1-ジオキシド-2, 3-ジヒドロベンゾ〔d〕イソチアゾリル〕）安定な複素環式基を包含するものとされたと理解される。

【0027】

用語「アルキル」が他の基と組み合わせて使用される場合、例えば「(C₁-C₃)アルキル-(C₃-C₆)シクロアルキル」、「(C₁-C₃)アルキル-フェニル」および「(C₁-C₃)アルキル-ヘテロシクリル」では、アルキル部分は二価直鎖または分岐鎖炭化水素基を包含するものとされ、シクロアルキル、フェニル、およびヘテロシクリル部分は本明細書で定義される通りである。例えば、「(C₁-C₃)アルキル-フェニル」では、その(C₁-C₃)アルキル部分は、アリール基フェニルに連結された二価直鎖または分岐鎖炭素ラジカルであり、ベンジル基に存在する結合配置により表される(-CH₂-フェニル)。このような基の特定の例としては、(シクロペンチル)メチル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、および2-ナフチルエチルが挙げられる。

【0028】

「オキシ」は、二重結合した酸素部分を表し、例えば、炭素原子に直接結合していれば、カルボニル部分(C=O)を形成する。用語「ハロゲン」および「ハロ」は、クロロ、フルオロ、プロモまたはヨード置換基を表す。「ヒドロキシ」または「ヒドロキシル」は、ラジカル-OHを意味するものとする。「シアノ」は、ラジカル-CNを意味する。「ニトロ」は、ラジカル-NO₂を意味する。

【0029】

数値範囲、例えば、炭素数の範囲またはヘテロ原子数の範囲が示される場合、その範囲は、その範囲内の特定の整数に相当する、および同様に最も広く示された範囲内の整数の任意の範囲の、特定の実施形態を包含するものとする。

【0030】

本明細書で使用する場合、用語「本発明の化合物」は、任意の形態、すなわち、任意の塩または非塩形態（例えば、遊離酸もしくは塩基形態として、または塩、特に、その薬学上許容可能な塩として）およびその任意の物理形態（例えば、非固体形態（例えば、液体または半固体形態を含む）、および固体形態（例えば、非晶質または結晶性形態、特定の多形形態、水和物形態（例えば、一水和物、二水和物およびヘミ水和物）を含む溶媒和物形態）、および種々の形態の混合物での、上記（より具体的な実施形態を含む）で定義されるような式(I)の化合物を意味する。

【0031】

従って、その任意の塩または非塩形態およびその任意の物理形態、および種々の形態の混合物での、本明細書（より具体的な実施形態を含む）で定義されるような式(I)の化合物が本発明の範囲内に含まれる。このようなものが本発明の範囲内に含まれるが、その任意の塩または非塩形態およびその任意の物理形態での、本明細書で定義されるような式(I)の化合物は、種々の活性レベル、異なるバイオアベラビリティおよび製剤目的に関して種々の取り扱い特性を持ち得る。

【0032】

本明細書で使用する場合、用語「置換されていてもよい」は、基、環または部分（例えば、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、ヘテロシクロアルキル、フェニル、ヘテロアリール、炭素環式または複素環式基、環または部分）は非置換型であってもよく、または基、環または部分は、定義されるような1以上の置換基で置換されていてもよいことを示す。基、環または部分がいくつかの別の置換基で置換され得る場合

10

20

30

40

50

、各基、環または部分に関して選択される置換基は同じであっても異なってもよく、すなわち、置換基は各基、環または部分に関して独立に選択される。2以上の置換基がいくつかの可能性のある置換基から選択される場合、それらの置換基は同じであっても異なってもよく、すなわち、置換基は独立に選択される。

【0033】

本明細書で使用する場合、用語「1つ(a およびan)」は、特に断りのない限り、1以上の示された部分を含むものとする。

【0034】

本明細書で使用する場合、「BMP 1、TLL 1および／またはTLL 2」は、そのアイソフォーム（特に、RNAスプライス変異体によりコードされるアイソフォームを含む）を含む、BMP 1、TLL 1およびTLL 2の1以上を包含する。よって、例えば、本明細書で使用する場合、BMP 1は、アイソフォームBMP-1-1、BMP-1-2、BMP-1-3、BMP-1-4、BMP-1-5、BMP-1-6、およびBMP-1-7の1以上を含み得る。

10

【0035】

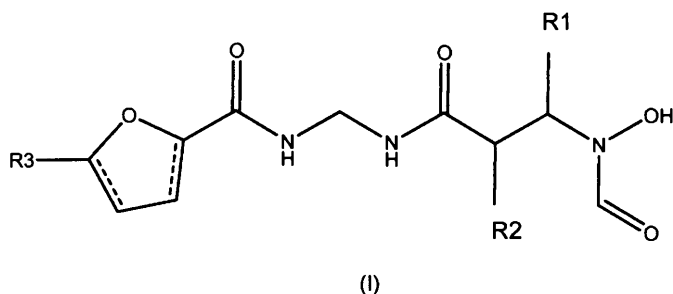
参照文献／刊行物は総て引用することによりその全内容が本開示の一部とされる。

【0036】

一態様において、本発明は、式(I)：

【化2】

20



[式中、

R₁は、H、(C₁ - C₄)直鎖アルキル、およびヒドロキシ基で置換された(C₁ - C₄)直鎖アルキルからなる群から選択される；

30

R₂は、H、(C₁ - C₁₁)アルキル、(C₁ - C₃)アルキル - (C₃ - C₆)シクロアルキル、(C₁ - C₃)アルキル - フェニル、(C₁ - C₃)アルキル - ナフチルおよび(C₁ - C₃)アルキル - ヘテロシクリルから選択され、ここで、ヘテロシクリルは、5～6個の環原子を有し、前記環原子のうちの1～2個が窒素、酸素および硫黄から選択される単環式環であり、前記(C₁ - C₁₁)アルキル、シクロアルキル、フェニル、ナフチルおよびヘテロシクリルは、(C₁ - C₄)アルキル、(C₁ - C₄)アルコキシ、ハロ、およびシアノから独立に選択される1～2個の基で置換されてもよく；かつ

R₃は、

c)

40

フルオロ（例えば、-CF₃）；-CO₂H；-P(O)R^fR^g；NR^aR^b {ここで、R^aは、Hおよび(C₁ - C₄)アルキルから選択され、かつ、R^bは、-CO₂Hまたは-P(O)R^fR^gで置換された(C₁ - C₄)アルキルから選択される}、および-C(O)NR^aR^b {ここで、R^aおよびR^bは、Hおよび(C₁ - C₄)アルキルから独立に選択される}から独立に選択される1～3個の基で置換されてもよい(C₁ - C₆)アルキル {ここで、前記(C₁ - C₄)アルキルは、ヒドロキシ、-CO₂H、-C(O)O(C₁ - C₄)アルキルおよび-P(O)R^fR^gから独立に選択される1～3個の基で置換されてもよい}；

1個の-CO₂Hで置換されていてもよいシクロプロピル；

-C(O)NR^aR^b {ここで、R^aおよびR^bは、Hおよび(C₁ - C₄)アルキル

50

から独立に選択され、ここで、前記 (C₁ - C₄) アルキルは、ヒドロキシ、-CO₂H、-C(O)O(C₁ - C₄) アルキル、-P(O)R^fR^g、NR^cR^d および N⁺R^cR^dR^e から独立に選択される 1～3 個の基で置換されてもよい} ;

ハロ、ヒドロキシ、-CO₂H、(C₃ - C₆) シクロアルキル、-C(O)NH₂ およびピロリジニルから独立に選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい (C₁ - C₆) アルコキシ ;

ハロ、ヒドロキシ、および -CO₂H から独立に選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい (C₃ - C₆) シクロアルコキシ ;

-NR^aR^b {ここで、R^a および R^b は、H および (C₁ - C₄) アルキルから独立に選択され、前記 (C₁ - C₄) アルキルは、オキソおよび -CO₂H から独立に選択される 1～3 個の基で置換されてもよい} ;

-SR^a {ここで、R^a は、H および (C₁ - C₄) アルキルから選択される} ;

-CO₂H ; -C(NOH)NH₂ ; シアノ ; -C(O)O(C₁ - C₄) アルキル ; -C(O)CO₂H ; -P(O)R^fR^g ; -OP(O)R^fR^g ; ハロ ; ヒドロキシ ; ニトロ ; -NH₂SO₂(C₁ - C₂) アルキル ; -SO₃H ; -SO₂(C₁ - C₂) アルキル ; -SO₂NR^cR^d ; -SO₂NHC(O)(C₁ - C₂) アルキル ; および -B(OH)₂

から独立に選択される 1～3 個の基で置換されてもよいフェニル ; ならびに

d) (C₁ - C₄) アルキル、(C₁ - C₄) アルコキシ、オキソ、-CO₂H、-P(O)R^fR^g、および -OP(O)R^fR^g から独立に選択される 1～2 個の基で置換されていてもよいヘテロアリールから選択され ;

各存在において、R^c、R^d および R^e は、H および (C₁ - C₂) アルキルから独立に選択され ; かつ

R^f および R^g は、ヒドロキシ、(C₁ - C₂) アルキルおよび (C₁ - C₂) アルコキシから独立に選択される]

の化合物またはその塩を対象とする。

【0037】

式 (I) の化合物のいくつかの実施形態では、

R₁ は、H、(C₁ - C₄) 直鎖アルキル、およびヒドロキシ基で置換された (C₁ - C₄) 直鎖アルキルからなる群から選択される ;

R₂ は、H、(C₁ - C₁₁) アルキル、(C₁ - C₃) アルキル - (C₃ - C₆) シクロアルキル、(C₁ - C₃) アルキル - フェニル、および (C₁ - C₃) アルキル - ヘテロシクリルから選択され、ここで、ヘテロシクリルは、5～6 個の環原子を有し、前記環原子のうちの 1～2 個が窒素、酸素および硫黄から選択される単環式環であり、前記 (C₁ - C₁₁) アルキル、シクロアルキル、フェニル、およびヘテロシクリルは、(C₁ - C₄) アルキル、(C₁ - C₄) アルコキシ、ハロ、およびシアノから独立に選択される 1～2 個の基で置換されてもよく ; かつ

R₃ は、

a)

フルオロ (例えば、-CF₃) ; -CO₂H ; -P(O)R^fR^g ; および -C(O)NR^aR^b {ここで、R^a および R^b は、H および (C₁ - C₄) アルキルから独立に選択される} から独立に選択される 1～3 個の基で置換されてもよい (C₁ - C₆) アルキル {ここで、前記 (C₁ - C₄) アルキルは、ヒドロキシ、-CO₂H、-C(O)O(C₁ - C₄) アルキルおよび -P(O)R^fR^g から独立に選択される 1～3 個の基で置換されてもよい} ;

1 個の -CO₂H で置換されていてもよいシクロプロピル ;

-C(O)NR^aR^b {ここで、R^a および R^b は、H および (C₁ - C₄) アルキルから独立に選択され、ここで、前記 (C₁ - C₄) アルキルは、ヒドロキシ、-CO₂H、-C(O)O(C₁ - C₄) アルキル、-P(O)R^fR^g、NR^cR^d および N⁺R^cR^dR^e

10

20

30

40

50

^c R ^d R ^e から独立に選択される 1 ～ 3 個の基で置換されてもよい} ;

ハロ、ヒドロキシ、 $-CO_2H$ 、 (C_3-C_6) シクロアルキル、およびピロリジニルから独立に選択される 1 ～ 3 個の置換基で置換されていてもよい (C_1-C_6) アルコキシ ;

ハロ、ヒドロキシ、および $-CO_2H$ から独立に選択される 1 ～ 3 個の置換基で置換されていてもよい (C_3-C_6) シクロアルコキシ ;

$-NR^aR^b$ {ここで、 R^a および R^b は、H および (C_1-C_4) アルキルから独立に選択され、前記 (C_1-C_4) アルキルは、オキソおよび $-CO_2H$ から独立に選択される 1 ～ 3 個の基で置換されてもよい} ;

$-SR^a$ {ここで、 R^a は、H および (C_1-C_4) アルキルから選択される} ;

$-CO_2H$; $-C(NO_2)NH_2$; シアノ ; $-C(O)O(C_1-C_4)$ アルキル ; $-C(O)CO_2H$; $-P(O)R^fR^g$; $-OP(O)R^fR^g$; ハロ ; ヒドロキシ ; ニトロ ; $-NH_2SO_2(C_1-C_2)$ アルキル ; $-SO_3H$; $-SO_2(C_1-C_2)$ アルキル ; $-SO_2NR^cR^d$; $-SO_2NHC(O)(C_1-C_2)$ アルキル ; および $-B(OH)_2$

から独立に選択される 1 ～ 3 個の基で置換されてもよいフェニル ; ならびに

b) (C_1-C_4) アルキル、 (C_1-C_4) アルコキシ、オキソ、 $-CO_2H$ 、 $-P(O)R^fR^g$ 、および $-OP(O)R^fR^g$ から独立に選択される 1 ～ 2 個の基で置換されていてもよいヘテロアリール

から選択され ;

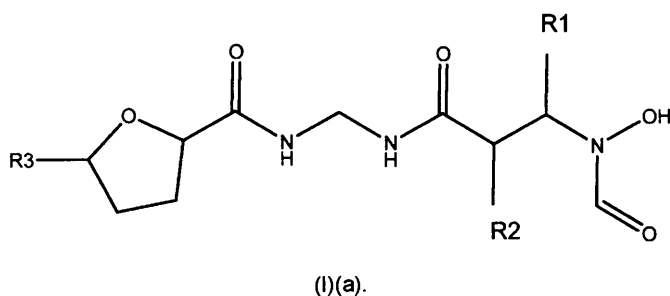
各存在において、 R^c 、 R^d および R^e は、H および (C_1-C_2) アルキルから独立に選択され ; かつ

R^f および R^g は、ヒドロキシ、 (C_1-C_2) アルキルおよび (C_1-C_2) アルコキシから独立に選択される。

【0038】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は式 (I) (a) :

【化 3】

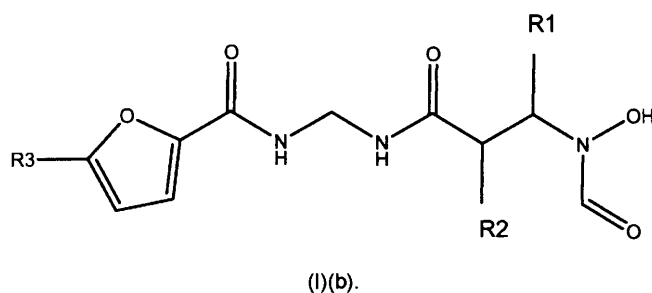


を有する。

【0039】

他の実施形態では、式 (I) の化合物は式 (I) (b) :

【化 4】



を有する。

10

20

30

40

50

本発明の化合物（例えば、式（I）の化合物）のいくつかの実施形態では、R³は、フェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、オキサゾリル、テトラゾリル、ピラゾリル、インダゾリル、または1，1-ジオキシド-2，3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾリル（より具体的な実施形態では、フェニル、ピリジル、インダゾリル、または1，1-ジオキシド-2，3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾリル）であり、種々のその位置異性体を含み、ここで、このような基は、式（I）のより具体的な実施形態を含め、式（I）に関して上記で定義されたように置換されていてもよい。

より具体的な実施形態では、R 3 は、式 (I) のより具体的な実施形態を含め、式 (I) に関して上記で定義されたように置換されていてもよいフェニルである。本発明の化合物 (例えば、式 (I) の化合物) のより具体的な実施形態では、R 3 は、3, 4-または 3, 5-二置換フェニルであり、ここで、置換基は、式 (I) のより具体的な実施形態を含め、式 (I) の定義に従って選択される。いくつかの実施形態では、R 3 は、3 位においてエトキシで、および 4 位または 5 位において $-P(O)(OH)_2$ または $-CO_2H$ で置換されたフェニルである (前記位置はフェニル環と式 (I) の化合物の残りの部分との結合点に対するものである)。いくつかの実施形態では、R 3 は、3 位においてエトキシで、4 位または 5 位において $-OCH_2CO_2H$ 、または $-C(O)NHCH(CO_2H)(CH_2CO_2H)$ で置換されたフェニルである (前記位置はフェニル環と式 (I) の化合物の残りの部分との結合点に対するものである)。

本発明の化合物（例えば、式（I）の化合物）のいくつかの実施形態では、R³は、 OCH_3 、 $\text{—OC}_2\text{H}_5$ 、 $\text{—OC}_3\text{H}_7$ 、 $\text{—OCH(CH}_3)_2$ 、 —OCF_3 、 —OCHF_2 、 $\text{—OCH}_2\text{CF}_3$ 、 $\text{—OCH}_2\text{CHF}_2$ 、 $\text{—OC}_2\text{H}_4$ —ピロリジン、 $\text{—OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{—OCH}_2\text{C(O)NH}_2$ 、 $\text{—CO}_2\text{H}$ 、 —CH_3 、シクロプロパン—1—カルボン酸、 $\text{—CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{—C(CH}_3)_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{—CH(CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{—CF}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{—CH}_2\text{C(O)NHCH(CO}_2\text{H)(CH}_2\text{CO}_2\text{H)}$ 、 $\text{—CH}_2\text{P(O)(OH)}_2$ 、 $\text{—CH}_2\text{N(CH}_3)(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H)}$ 、 $\text{—CH}_2\text{NHCH}_2\text{P(O)(OH)}_2$ 、 $\text{—C(NH}_2)(\text{NOH})$ 、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 $\text{—SO}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{—SO}_2\text{N(CH}_3)_2$ 、 $\text{—SO}_2\text{NH(CH}_3)$ 、 $\text{—SO}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{—SO}_2\text{NHC(O)C}_2\text{H}_5$ 、 —SCH_3 、 $\text{—SC}_2\text{H}_5$ 、 —C(O)OCH_3 、 $\text{—C(O)OC(CH}_3)_3$ 、 —C(O)NHCH_3 、 $\text{—C(O)NH(C}_2\text{H}_4\text{NH}_2)$ 、 —C(

O) $\text{NHC}_2\text{H}_4\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CO}_2\text{H})(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CO}_2\text{H})(\text{C}_2\text{H}_4\text{CO}_2\text{H})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHC}(\text{CH}_2\text{OH})_3$ 、フルオロ、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{CH}_3)(\text{OC}_2\text{H}_5)$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OCH}_3)_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{CH}_3)(\text{OH})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{OCH}_3)$ 、および $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ から選択される1～3個の基で置換されたフェニルである。いくつかの実施形態では、R3は、 $-\text{OC}_2\text{H}_5$ 、ヒドロキシ、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CO}_2\text{H})(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H})$ および $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ から選択される1～3個の基で置換されたフェニルである。

10

【0046】

本発明の化合物（例えば、式（I）の化合物）のいくつかの実施形態では、R3は、置換されていてもよいピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、オキサゾリル、テトラゾリル、ピラゾリル、インダゾリル、または1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾリルである。いくつかの実施形態では、R3は、置換されていてもよいピリジル、インダゾリル、または1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾリル（特に、ピリジン-3-イル、ピリジン-2-イル、1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-6-イル、およびインダゾール-6-イルを含む）である。これらの実施形態では、このようなR3基は、式（I）のより具体的な実施形態を含め、式（I）に関して定義されたように置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、このようなR3基は、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OC}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{OC}_3\text{H}_7$ 、 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{CH}_3)(\text{OC}_2\text{H}_5)$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OCH}_3)_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{CH}_3)(\text{OH})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{OCH}_3)$ 、および $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ から独立に選択される1～2個の基で置換されている。いくつかの実施形態では、このようなR3基は、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、および $-\text{CO}_2\text{H}$ から独立に選択される1～2個の基で置換されている。

20

【0047】

よって、本発明の化合物は、式（I）の化合物、またはその塩、特に、その薬学上許容可能な塩を含む。本発明の代表的化合物としては、本明細書に記載の特定の化合物、該当する場合には、例えば、実施例の化合物、ならびに任意の遊離酸／塩基形態、塩形態、およびその別の塩形態（特に、薬学上許容可能な塩またはその別の塩形態）が含まれる。

30

【0048】

よって、いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、

2-エトキシ-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)安息香酸

(R)-N-((3-シクロペンチル-2-((N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)プロパンアミド)メチル)-5-フェニルフラン-2-カルボキサミド

(R)-N-((2-((N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)-5-フェニルペンタンアミド)メチル)-5-フェニルフラン-2-カルボキサミド

40

(R)-N-((2-((N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)-4-フェニルブタンアミド)メチル)-5-フェニルフラン-2-カルボキサミド

(R)-N-((2-((N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)-5-フェニルフラン-2-カルボキサミド

(R)-N-((2-((N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)-5-(2-メトキシフェニル)フラン-2-カルボキサミド

(R)-N-((2-((N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)-5-(3-メトキシフェニル)フラン-2-カルボキサミド

(R)-5-(3-シアノフェニル)-N-((2-((N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)フラン-2-カルボキサミド

50

(R) - N - ((2 - ((N - ヒドロキシホルムアミド) メチル) ヘプタンアミド) メチル) - 5 - (2 - ヒドロキシフェニル) フラン - 2 - カルボキサミド

(R) - N - ((2 - ((N - ヒドロキシホルムアミド) メチル) ヘプタンアミド) メチル) - 5 - (5 - メトキシピリジン - 3 - イル) フラン - 2 - カルボキサミド

(R) - 5 - (4 - シアノフェニル) - N - ((2 - ((N - ヒドロキシホルムアミド) メチル) ヘプタンアミド) メチル) フラン - 2 - カルボキサミド

(R) - N - ((2 - ((N - ヒドロキシホルムアミド) メチル) ヘプタンアミド) メチル) - 5 - (3 - スルファモイルフェニル) フラン - 2 - カルボキサミド

(R) - N - ((2 - ((N - ヒドロキシホルムアミド) メチル) ヘプタンアミド) メチル) - 5 - (3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) フラン - 2 - カルボキサミド

(R) - 5 - (3 - エトキシフェニル) - N - ((2 - ((N - ヒドロキシホルムアミド) メチル) ヘプタンアミド) メチル) フラン - 2 - カルボキサミド

(R) - N - ((2 - ((N - ヒドロキシホルムアミド) メチル) ヘプタンアミド) メチル) - 5 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フラン - 2 - カルボキサミド

3 - (5 - ((2 - ((N - ヒドロキシホルムアミド) メチル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン - 2 - イル) 安息香酸 (R) - メチル

(R) - 5 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) - N - ((2 - ((N - ヒドロキシホルムアミド) メチル) ヘプタンアミド) メチル) フラン - 2 - カルボキサミド

(R) - N - ((2 - ((N - ヒドロキシホルムアミド) メチル) ヘプタンアミド) メチル) - 5 - (4 - メトキシピリジン - 2 - イル) フラン - 2 - カルボキサミド

(R) - N - ((2 - ((N - ヒドロキシホルムアミド) メチル) ヘプタンアミド) メチル) - 5 - (3 - (メチルカルバモイル) フェニル) フラン - 2 - カルボキサミド

(R) - N - ((2 - ((N - ヒドロキシホルムアミド) メチル) - 4 - フェニルブタンアミド) メチル) - 5 - (3 - (メチルスルホニル) フェニル) フラン - 2 - カルボキサミド

(R) - 5 - (3 - (N, N - ジメチルスルファモイル) フェニル) - N - ((2 - ((N - ヒドロキシホルムアミド) メチル) ヘプタンアミド) メチル) フラン - 2 - カルボキサミド

(R) - N - ((2 - ((N - ヒドロキシホルムアミド) メチル) ヘプタンアミド) メチル) - 5 - (3 - (N - メチルスルファモイル) フェニル) フラン - 2 - カルボキサミド

(R) - N - ((2 - ((N - ヒドロキシホルムアミド) メチル) ヘプタンアミド) メチル) - 5 - (3 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) フェニル) フラン - 2 - カルボキサミド

N - (((R) - 2 - ((R) - 1 - (N - ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) - 5 - フェニルフラン - 2 - カルボキサミド

(R) - N - ((2 - ((N - ヒドロキシホルムアミド) メチル) ヘプタンアミド) メチル) - 5 - (3 - イソプロポキシフェニル) フラン - 2 - カルボキサミド

3 - エトキシ - 5 - (5 - ((2 - ((N - ヒドロキシホルムアミド) メチル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン - 2 - イル) 安息香酸 (R) - メチル

(R) - 5 - (3 - (ジメチルアミノ) フェニル) - N - ((2 - ((N - ヒドロキシホルムアミド) メチル) ヘプタンアミド) メチル) フラン - 2 - カルボキサミド

(R) - N - ((2 - ((N - ヒドロキシホルムアミド) メチル) ヘプタンアミド) メチル) - 5 - (3 - (N - プロピオニルスルファモイル) フェニル) フラン - 2 - カルボキサミド

(R) - 3 - (5 - ((2 - ((N - ヒドロキシホルムアミド) メチル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン - 2 - イル) - 5 - メトキシ安息香酸

(R) - 3 - エトキシ - 5 - (5 - ((2 - ((N - ヒドロキシホルムアミド) メチル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン - 2 - イル) 安息香酸

(3 - (5 - (((R) - 2 - ((N - ヒドロキシホルムアミド) メチル) ヘプタン

10

20

30

40

50

アミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) フェニル) (メチル) ホスフィン酸
エチル

N-((R)-2-((S)-2-ヒドロキシ-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)
)エチル)ヘプタンアミド)メチル)-5-フェニルフラン-2-カルボキサミド

(R)-5-(3-((2-アミノエチル)カルバモイル)-5-メトキシフェニル)
-N-((2-((N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)フ
ラン-2-カルボキサミド

(R)-5-(3-((2-アミノエチル)カルバモイル)-5-エトキシフェニル)
-N-((2-((N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)フ
ラン-2-カルボキサミド

(R)-5-(3-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-N-((2-((N-ヒドロ
キシホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)フラン-2-カルボキサミド

(3-(5-((2-((N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)
メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)フェニル)ホスホン酸(R)-ジメチル

(R)-5-(1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-
6-イル)-N-((2-((N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)
メチル)フラン-2-カルボキサミド

(R)-N-((2-((N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メ
チル)-5-(3-(2-(ピロリジン-1-イル)エトキシ)フェニル)フラン-2-
カルボキサミド

3-エトキシ-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルム
アミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)安息香
酸

5-(3-((2-アミノエチル)カルバモイル)-5-エトキシフェニル)-N-((
(R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミ
ド)メチル)フラン-2-カルボキサミド

2-(2-エトキシ-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシ
ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)
フェニル)酢酸

2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)
プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)フェニル)酢酸

2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)
プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)フェニル)-2
-メチルプロパン酸

1-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)
プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)フェニル)シク
ロプロパンカルボン酸

(S)-5-(tert-ブトキシ)-4-(3-エトキシ-5-(5-(((R)-
-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチ
ル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンズアミド)-5-オキソペンタン酸

5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピ
ル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ニコチン酸

(S)-4-(tert-ブトキシ)-3-(3-エトキシ-5-(5-(((R)-
-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチ
ル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンズアミド)-4-オキソブタン酸

2-(3-エトキシ-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシ
ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)
ベンズアミド)ペンタン二酸(S)-ジメチル

2-(3-エトキシ-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシ
ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)

10

20

30

40

50

フェニル) - 2, 2-ジフルオロ酢酸

(3-エトキシ-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) フェニル) ホスホン酸ジメチル

2-フルオロ-5-(5-(((2-((N-ヒドロキシホルムアミド) メチル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) 安息香酸 (R)-メチル

(R)-5-(3, 5-ジメトキシフェニル)-N-((2-((N-ヒドロキシホルムアミド) メチル) ヘプタンアミド) メチル) フラン-2-カルボキサミド

(R)-5-(2, 5-ジメトキシフェニル)-N-((2-((N-ヒドロキシホルムアミド) メチル) ヘプタンアミド) メチル) フラン-2-カルボキサミド

(R)-5-(5-(((2-((N-ヒドロキシホルムアミド) メチル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) -2-メチル安息香酸

(R)-3-(5-(((2-((N-ヒドロキシホルムアミド) メチル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) -2-メトキシ安息香酸

(R)-5-(5-(((2-((N-ヒドロキシホルムアミド) メチル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) -2-メトキシ安息香酸

2-(5-(((2-((N-ヒドロキシホルムアミド) メチル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) 安息香酸 (R)-メチル

4-(5-(((2-((N-ヒドロキシホルムアミド) メチル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) 安息香酸 (R)-メチル

(R)-2-フルオロ-3-(5-(((2-((N-ヒドロキシホルムアミド) メチル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) 安息香酸

(R)-2-(3-(5-(((2-((N-ヒドロキシホルムアミド) メチル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) フェニル) 酢酸

(R)-3-(5-(((2-((N-ヒドロキシホルムアミド) メチル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) -2-メチル安息香酸

(R)-2-ヒドロキシ-5-(5-(((2-((N-ヒドロキシホルムアミド) メチル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) 安息香酸

3-(5-(((2-((N-ヒドロキシホルムアミド) メチル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) 安息香酸 (R)-tert-ブチル

(R)-2-アミノ-5-(5-(((2-((N-ヒドロキシホルムアミド) メチル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) 安息香酸

2-(3-エトキシ-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) ベンズアミド)-N, N, N-トリメチルエタンアミニウムヒドロキシド

5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) -2-メトキシ安息香酸

2-(3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) フェニル) -2-メチルプロパン酸

5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) -2-メチル安息香酸

N-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) -5-(3-プロボキシフェニル) フラン-2-カルボキサミド

2-(2-フルオロ-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) フェニル) 酢酸

4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) 安息香酸

10

20

30

40

50

2-(3-エトキシ-5-(5-((R)-2-(R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)フェニル)酢酸

5-(3-エトキシ-5-ヒドロキシフェニル)-N-((R)-2-(R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)フラン-2-カルボキサミド

(S)-2-(2-エトキシ-4-(5-((R)-2-(R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンズアミド)コハク酸

(S)-2-(2-(2-エトキシ-4-(5-((R)-2-(R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)フェニル)アセトアミド)コハク酸

2-(3-(5-((R)-2-(N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)フェニル)プロパン酸

(S)-2-(3-エトキシ-5-(5-((R)-2-(R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンズアミド)コハク酸

(R)-2, 6-ジフルオロ-3-(5-((2-(N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)安息香酸

3-エトキシ-5-(5-((3-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロパンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)安息香酸

1-(3-(5-((R)-2-(R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)フェニル)シクロプロパンカルボン酸

5-エトキシ-2-ヒドロキシ-3-(5-((R)-2-(R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)安息香酸

3-(5-((R)-2-(R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-5-プロボキシ安息香酸

(S)-2-(3-(5-((R)-2-(R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンズアミド)コハク酸

(R)-2-(3-エトキシ-5-(5-((R)-2-(R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンズアミド)コハク酸

2-(3-エトキシ-5-(5-((R)-2-(R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンズアミド)酢酸

2, 2'-(2-エトキシ-4-(5-((R)-2-(R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンゾイル)アザンジイル)二酢酸

2, 2'-(3-エトキシ-5-(5-((R)-2-(R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンゾイル)アザンジイル)二酢酸

5-(3-((1, 3-ジヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)プロパン-2-イル)カルバモイル)-5-エトキシフェニル)-N-((R)-2-(R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)フラン-2-カルボキサミド

(R)-3-(5-((2-(N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)ヘプタンア

10

20

30

40

50

ミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) 安息香酸

(R)-2-(5-((2-(N-ヒドロキシホルムアミド) メチル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) 安息香酸

(R)-2-フルオロ-5-(5-((2-(N-ヒドロキシホルムアミド) メチル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) 安息香酸

(R)-4-(5-((2-(N-ヒドロキシホルムアミド) メチル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) 安息香酸

(S)-2-(3-エトキシ-5-(5-((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) ベンズアミド) ペンタン二酸

10

(3-(5-((R)-2-(N-ヒドロキシホルムアミド) メチル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) フェニル) (メチル) ホスフィン酸

(3-(5-((R)-2-(N-ヒドロキシホルムアミド) メチル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) フェニル) ホスホン酸メチル水素

(3-エトキシ-5-(5-((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) フェニル) ホスホン酸

(3-エトキシ-5-(5-((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) テトラヒドロフラン-2-イル) フェニル) ホスホン酸

20

(2-エトキシ-4-(5-((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) フェニル) ホスホン酸

(3-エトキシ-5-(5-((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) ベンジル) ホスホン酸

((3-エトキシ-5-(5-((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) ベンズアミド) メチル) ホスホン酸

(3-エトキシ-5-(5-((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) フェニル) ホスホン酸メチル水素

30

(R)-5-(3-(2, 2-ジフルオロエトキシ) フェニル) -N-((2-(N-ヒドロキシホルムアミド) メチル) ヘプタンアミド) メチル) フラン-2-カルボキサミド

(R)-5-(3-(エチルチオ) フェニル) -N-((2-(N-ヒドロキシホルムアミド) メチル) ヘプタンアミド) メチル) フラン-2-カルボキサミド

(R)-N-((2-(N-ヒドロキシホルムアミド) メチル) ヘプタンアミド) メチル) -5-(3-(メチルチオ) フェニル) フラン-2-カルボキサミド

(R)-N-((2-(N-ヒドロキシホルムアミド) メチル) ヘプタンアミド) メチル) -5-(3-ニトロフェニル) フラン-2-カルボキサミド

40

(R)-N-((2-(N-ヒドロキシホルムアミド) メチル) ヘプタンアミド) メチル) -5-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル) フラン-2-カルボキサミド

(R)-N-((2-(N-ヒドロキシホルムアミド) メチル) ヘプタンアミド) メチル) -5-(2-メチル-2H-インダゾール-6-イル) フラン-2-カルボキサミド

(R)-((3-(5-((2-(N-ヒドロキシホルムアミド) メチル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) フェニル) ホスホン酸

5-(3-((Z)-N'-ヒドロキシカルバミミドイル) フェニル) -N-((R

50

) - 2 - ((R) - 1 - (N-ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) フラン-2-カルボキサミドおよび

N - (((R) - 2 - ((R) - 1 - (N-ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) - 5-フェニルテトラヒドロフラン-2-カルボキサミド
 からなる群から選択される化合物またはその塩 (より具体的な実施形態では、その薬学上許容可能な塩) である。

【0049】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、

(3-エトキシ-2-フルオロ-5-(5-(((R) - 2 - ((R) - 1 - (N-ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) 安息香酸

3-ヒドロキシ-5-(5-(((R) - 2 - ((R) - 1 - (N-ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) 安息香酸

3-(カルボキシメトキシ)-5-(5-(((R) - 2 - ((R) - 1 - (N-ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) 安息香酸

2-(カルボキシメチル)-4-(5-(((R) - 2 - ((R) - 1 - (N-ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) 安息香酸

5-エトキシ-2-ヒドロキシ-3-(5-(((2R, 3R) - 3-(N-ヒドロキシホルムアミド) - 2-フェネチルペンタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) 安息香酸

(S)-2-(2-エトキシ-4-(5-(((2R, 3R) - 3-(N-ヒドロキシホルムアミド) - 2-(2-(ナフタレン-2-イル) エチル) ペンタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) ベンズアミド) コハク酸

5-(カルボキシメトキシ)-3-(5-(((2R, 3R) - 2-(2, 4-ジフルオロフェネチル) - 3-(N-ヒドロキシホルムアミド) ペンタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) - 2-ヒドロキシ安息香酸

(S)-2-(4-(5-(((R) - 2 - ((R) - 1 - (N-ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) ベンズアミド) コハク酸

(S)-2-(4-(5-(((R) - 2 - ((R) - 1 - (N-ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) - 2-メチルベンズアミド) コハク酸

5-(カルボキシメトキシ)-2-ヒドロキシ-3-(5-(((R) - 2 - ((R) - 1 - (N-ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) 安息香酸

2, 2'-((3-(5-(((2R, 3R) - 2-(2, 4-ジフルオロフェネチル) - 3-(N-ヒドロキシホルムアミド) ペンタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) - 5-エトキシベンゾイル) アザンジイル) 二酢酸

(S)-2-(4-(5-(((2R, 3R) - 2-(2, 4-ジフルオロフェネチル) - 3-(N-ヒドロキシホルムアミド) ペンタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) - 2-エトキシベンズアミド) コハク酸

2, 2'-((2-エトキシ-4-(5-(((2R, 3R) - 3-(N-ヒドロキシホルムアミド) - 2-フェネチルペンタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) ベンゾイル) アザンジイル) 二酢酸

(S)-2-(3-(カルボキシメトキシ)-5-(5-(((R) - 2 - ((R) - 1 - (N-ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) ベンズアミド) コハク酸

(S) - 2 - (2 - (カルボキシメトキシ) - 4 - (5 - (((R) - 2 - ((R) - 1 - (N-ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) ベンズアミド) コハク酸

(S) - 2 - (2 - エトキシ - 4 - (5 - (((2R, 3R) - 3 - (N-ヒドロキシホルムアミド) - 2 - フェネチルペンタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) ベンズアミド) コハク酸

2 - エトキシ - 6 - ヒドロキシ - 4 - (5 - (((R) - 2 - ((R) - 1 - (N-ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) 安息香酸

4 - (5 - (((R) - 2 - ((R) - 1 - (N-ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) フタル酸 10

2 - ((3 - エトキシ - 5 - (5 - (((R) - 2 - ((R) - 1 - (N-ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) ベンジル) (メチル) アミノ) 酢酸

3 - (2 - アミノ - 2 - オキシエトキシ) - 5 - (5 - (((R) - 2 - ((R) - 1 - (N-ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) 安息香酸

(R) - 2 - (2 - エトキシ - 4 - (5 - (((R) - 2 - ((R) - 1 - (N-ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) ベンズアミド) コハク酸 20

((R) - 2 - (4 - (5 - (((R) - 2 - ((R) - 1 - (N-ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) ベンズアミド) コハク酸

(S) - 2 - (4 - (5 - (((R) - 2 - ((R) - 1 - (N-ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) ベンズアミド) ペンタン二酸

(S) - 2 - (2 - エトキシ - 4 - (5 - (((R) - 2 - ((R) - 1 - (N-ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) ベンズアミド) ペンタン二酸

2, 2' - ((4 - (5 - (((R) - 2 - ((R) - 1 - (N-ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) ベンズイル) アザンジイル) 二酢酸 30

((3 - エトキシ - 5 - (5 - (((R) - 2 - ((R) - 1 - (N-ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) ベンジル) アミノ) メチル) ホスホン酸

(3 - ヒドロキシ - 5 - (5 - (((R) - 2 - ((R) - 1 - (N-ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) フェニル) ホスホン酸

((2 - エトキシ - 4 - (5 - (((R) - 2 - ((R) - 1 - (N-ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) ベンズアミド) メチル) ホスホン酸 40

(3 - エトキシ - 5 - (5 - (((2R, 3R) - 3 - (N-ヒドロキシホルムアミド) - 2 - フェネチルペンタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) フェニル) ホスホン酸

(3 - エトキシ - 5 - (5 - (((2R, 3R) - 3 - (N-ヒドロキシホルムアミド) - 2 - (2 - (ナフタレン-2-イル) エチル) ペンタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) フェニル) ホスホン酸

((2 - ヒドロキシ - 4 - (5 - (((R) - 2 - ((R) - 1 - (N-ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) ベンズアミド) メチル) ホスホン酸 50

((4 - (5 - ((((R) - 2 - ((R) - 1 - (N - ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン - 2 - イル) ベンズアミド) メチル) ホスホン酸

((4 - (5 - ((((R) - 2 - ((R) - 1 - (N - ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン - 2 - イル) - 2 - メチルベンズアミド) メチル) ホスホン酸

2 - (3 - (5 - ((((R) - 2 - ((R) - 1 - (N - ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン - 2 - イル) - 5 - ホスホフェノキシ) 酢酸および

2 - ヒドロキシ - 4 - (5 - ((((R) - 2 - ((R) - 1 - (N - ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン - 2 - イル) 安息香酸

からなる群から選択される化合物またはその塩 (より具体的な実施形態では、その薬学上許容可能な塩) 。

【 0 0 5 0 】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、

2 - エトキシ - 4 - (5 - ((((R) - 2 - ((R) - 1 - (N - ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン - 2 - イル) 安息香酸

3 - エトキシ - 5 - (5 - ((((R) - 2 - ((R) - 1 - (N - ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン - 2 - イル) 安息香酸

(S) - 2 - (2 - エトキシ - 4 - (5 - ((((R) - 2 - ((R) - 1 - (N - ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン - 2 - イル) ベンズアミド) コハク酸

(S) - 2 - (3 - エトキシ - 5 - (5 - ((((R) - 2 - ((R) - 1 - (N - ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン - 2 - イル) ベンズアミド) コハク酸

5 - エトキシ - 2 - ヒドロキシ - 3 - (5 - ((((R) - 2 - ((R) - 1 - (N - ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン - 2 - イル) 安息香酸

(3 - エトキシ - 5 - (5 - ((((R) - 2 - ((R) - 1 - (N - ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン - 2 - イル) フェニル) ホスホン酸

(2 - エトキシ - 4 - (5 - ((((R) - 2 - ((R) - 1 - (N - ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン - 2 - イル) フェニル) ホスホン酸

3 - (カルボキシメトキシ) - 5 - (5 - ((((R) - 2 - ((R) - 1 - (N - ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン - 2 - イル) 安息香酸

(S) - 2 - (4 - (5 - ((((R) - 2 - ((R) - 1 - (N - ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン - 2 - イル) ベンズアミド) コハク酸

(S) - 2 - (2 - (カルボキシメトキシ) - 4 - (5 - ((((R) - 2 - ((R) - 1 - (N - ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン - 2 - イル) ベンズアミド) コハク酸

4 - (5 - ((((R) - 2 - ((R) - 1 - (N - ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン - 2 - イル) フタル酸

(3 - ヒドロキシ - 5 - (5 - ((((R) - 2 - ((R) - 1 - (N - ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン - 2 - イル) フ

10

20

30

40

50

フェニル) ホスホン酸

((2-エトキシ-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) ベンズアミド) メチル) ホスホン酸および

(3-エトキシ-5-(5-(((2R, 3R)-3-(N-ヒドロキシホルムアミド)-2-フェネチルペンタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) フェニル) ホスホン酸

からなる群から選択される化合物またはその塩 (より具体的な実施形態では、その薬学上許容可能な塩) である。

【0051】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、(3-エトキシ-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) フェニル) ホスホン酸である。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、(3-エトキシ-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) フェニル) ホスホン酸の塩 (例えば、薬学上許容可能な塩) である。

【0052】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、(S)-2-(2-エトキシ-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) ベンズアミド) コハク酸である。

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、(S)-2-(2-エトキシ-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) ベンズアミド) コハク酸の塩 (例えば、薬学上許容可能な塩) である。

【0053】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、(S)-2-(2-(カルボキシメトキシ)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) ベンズアミド) コハク酸である。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、(S)-2-(2-(カルボキシメトキシ)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) ベンズアミド) コハク酸の塩 (例えば、薬学上許容可能な塩) である。

【0054】

いくつかの実施形態では、本発明は、BMP 1、TL L 1 および/または TL L 2 を阻害する方法であって、1 または複数のタンパク質を含んでなる生体材料を本発明の化合物と接触させることを含んでなる方法を対象とする。いくつかの実施形態では、接触は *in vivo* で行われ、生体材料は、例えば、細胞培養物または細胞組織である。他の実施形態では、接触は *in vivo* で行われる。

【0055】

他の実施形態では、本発明は、必要とする対象 (例えば、ヒトまたはその他の哺乳動物) において BMP 1、TL L 1 および/または TL L 2 活性に関連する疾患を処置する方法であって、前記対象に治療上有効な量の本発明の化合物 (特に、式 (I) の化合物またはその薬学上許容可能な塩) を投与することを含んでなる方法を対象とする。本発明はなおさらに、BMP 1、TL L 1 および/または TL L 2 活性に関連する疾患を処置するための、本発明の化合物または本発明の化合物 (特に、式 (I) の化合物またはその薬学上許容可能な塩) を含んでなる医薬組成物の使用を対象とする。本発明はさらに、療法において、特に、BMP 1、TL L 1 および/または TL L 2 活性に関連する疾患の処置において有効治療物質として使用するための、本発明の化合物 (特に、式 (I) の化合物またはその薬学上許容可能な塩) を対象とする。本発明はさらに、BMP 1、TL L 1 およ

10

20

30

40

50

び／または T L L 2 活性に関連する疾患の処置において使用するための薬剤の製造における、本発明の化合物（特に、式（I）の化合物またはその薬学上許容可能な塩）の使用を対象とする。

【0056】

いくつかの実施形態では、BMP 1、T L L 1 および／または T L L 2 活性に関連する疾患は、身体器官または組織の病的線維性状態に関連するもの、例えば、心臓、肺、腎臓、肝臓、眼、骨格筋、皮膚、血管系、および神経系のこのような病態、例えば、心筋梗塞（「MI」）、心不全（例えば、左室駆出率の低下を伴う心不全、左室駆出率の保存を伴う心不全）、心不整脈（例えば、心房細動）、肥厚性心筋症、慢性閉塞性肺疾患（「COPD」）、特発性肺線維症（「IPF」）、糖尿病性腎症、急性腎障害後、慢性腎疾患（「CKD」）、移植後腎機能発現遅延、肝硬変、非アルコール性脂肪性肝炎（「NASH」）、緑内障、角膜瘢痕化、筋ジストロフィー（デュシェンヌ型、ベッカー型、肢体型、先天性、顔面肩甲上腕型、筋強直性、眼球咽頭型、遠位型、およびエメリー・ドレフュス型を含む）、ケロイド、創傷治癒、癒着、肥厚性瘢痕化および例えば火傷、手術または他の外傷に関連するその他の瘢痕化、脳卒中、膠原血管病（例えば、全身性紅斑性狼瘡、関節リウマチおよび硬皮症）、脊髄損傷、および多発性硬化症から選択される。

10

【0057】

いくつかの実施形態では、BMP 1、T L L 1 および／または T L L 2 活性に関連する疾患は、筋肉の機能および／または量の低下を特徴とする筋疾患、例えば、筋ジストロフィー（例えば、デュシェンヌ型、ベッカー型、肢体型、先天性、顔面肩甲上腕型、筋強直性、眼球咽頭型、遠位型、およびエメリー・ドレフュス型）、サルコペニア、および例えば、心不全、CKD、COPD、癌、または高齢に関連する悪液質から選択される。

20

【0058】

式（I）の化合物は 1 以上の不斉中心（キラル中心とも呼ばれる）を含んでもよく、従って、個々の鏡像異性体、ジアステレオマー、もしくはその他の立体異性形として、またはその混合物として存在し得る。キラル炭素、硫黄またはリンなどのキラル中心も本発明の化合物に存在し得る。本発明の化合物に存在するキラル中心の立体化学（例えば、本明細書に示される化合物名または任意の化学構造における）が明示されない場合、その化合物、化合物名、または構造は、総ての個々の立体異性体およびその総ての混合物を包含するものとする。よって、1 以上のキラル中心を含有する式（I）の化合物は、ラセミ混合物、鏡像異性体的に富化された混合物、または鏡像異性体的に純粋な個々の立体異性体として存在し得る。

30

【0059】

1 以上の不斉中心を含む式（I）の化合物の個々の立体異性体は、当業者に公知の方法により分割され得る。例えば、このような分割は、（1）ジアステレオ異性性塩、複合体またはその他の誘導体の形成によるか、（2）例えば、酵素的酸化または還元によるなど、立体異性体特異的試薬との選択的反応によるか、または（3）キラル環境での、例えば、キラルリガンドを結合させたシリカなどのキラル支持体でのまたはキラル溶媒の存在下でのガスー液体または液体クロマトグラフィーにより行うことができる。当業者ならば、所望の立体異性体が上記の分離手順の 1 つにより別の化学実体に変換される場合、所望の形態を遊離させるためにさらなる工程が必要とされることを認識するであろう。あるいは、特定の立体異性体は、光学的に活性な試薬、基質、触媒または溶媒を用いた不斉合成によるか、またはある鏡像異性体を他のものへ不斉変換により変換することにより合成され得る。

40

【0060】

固体形態の本発明の化合物は結晶形、非結晶形またはそれらの混合物で存在し得ると理解される。このような結晶形は、多形（すなわち、異なる結晶形態で存在する能力）を示す場合がある。これらの異なる結晶形は一般に「多形体」として知られる。多形体は同じ化学組成を有するが、充填、幾何学的配置、および結晶性固体の状態のその他の記述的特性が異なる。従って、多形体は、形状、密度、硬度、変形性、安定性、および溶解特性な

50

どの異なる物理特性を持ち得る。多形体は一般に、異なる融点、I Rスペクトル、およびX線粉末回折図形を呈し、これらを同定に使用することができる。当業者ならば、例えば、化合物の結晶化／再結晶化に使用される条件を変更または調節することによって異なる多形体は作製され得ることを認識するであろう。

【0061】

それらの医薬での潜在的使用のために、式(I)の化合物の塩は好ましくは薬学上許容可能な塩である。好適な薬学上許容可能な塩としては、Berge, S.M. et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19により記載されるものが含まれる。

【0062】

本発明の化合物が塩基である（塩基性部分を含む）場合、所望の塩形態は、遊離塩基を塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、およびリン酸などの無機酸、または酢酸、トリフルオロ酢酸、マレイン酸、コハク酸、マンデル酸、フマル酸、マロン酸、ピルビン酸、シュウ酸、グリコール酸、およびサリチル酸などの有機酸、またはグルクロン酸もしくはガラクトン酸などのピラノシジル酸、またはクエン酸もしくは酒石酸などの α -ヒドロキシ酸、またはアスパラギン酸もしくはグルタミン酸などのアミノ酸、または安息香酸もしくは桂皮酸などの芳香族酸、またはp-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、もしくはエタンスルホン酸などのスルホン酸で処理することを含む、当技術分野で公知の任意の好適な方法によって作製され得る。

【0063】

好適な酸付加塩としては、酢酸塩、p-アミノ安息香酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重炭酸塩、ビスメチレンサリチル酸塩、重硫酸塩、重酒石酸塩、ホウ酸塩、エデト酸カルシウム、カンシル酸塩、炭酸塩、クラブラン酸塩、クエン酸塩、シクロヘキシルスルファミン酸塩、エデト酸塩、エジシル酸塩、エストール酸塩、エシル酸塩、エタンジスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコール酸塩、グリコリルアルサニル酸塩、ヘキシルレゾルシン酸塩、ヒドラバミン、臭化水素酸塩、塩酸塩、二塩酸塩、ヒドロフマル酸塩、リン酸水素塩、ヨウ化水素酸塩、マレイン酸水素塩、コハク酸水素塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、イセチオン酸塩、イタコン酸塩、乳酸塩、ラクツビオン酸塩、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、マレイン酸-カリウム、ムチン酸塩、ナプシル酸塩、硝酸塩、N-メチルグルカミン、シュウ酸塩、オキサロ酢酸塩、パモ酸塩（エンボン酸塩）、パーム脂肪酸塩、パルミチン酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩／ニリン酸塩、ピルビン酸塩、ポリガラクトン酸塩、プロピオン酸塩、サッカリン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、スバセチン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、トシル酸塩、トリエチオジド、トリフルオロ酢酸塩および吉草酸塩が挙げられる。

【0064】

他の例示的酸付加塩としては、ピロ硫酸塩、亜硫酸塩、重亜硫酸塩、デカン酸塩、カプリル酸塩、アクリル酸塩、イソ酪酸塩、カプロン酸塩、ヘプタン酸塩、プロピオール酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、ブチン-1, 4-二酸塩、ヘキシン-1, 6-二酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、フタル酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルプロピオン酸塩、フェニル酪酸塩(phenyl butrate)、乳酸塩、 γ -ヒドロキシ酪酸塩、マンデル酸塩、およびスルホン酸塩、例えば、キシレンスルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、ナフタレン-1-スルホン酸塩およびナフタレン-2-スルホン酸塩が挙げられる。

【0065】

発明の塩基性化合物が塩として単離される場合、その化合物の対応する遊離塩基形態は、その塩を無機塩基または有機塩基、好適にはその化合物の遊離塩基形態よりも高い pK_a を有する無機または有機塩基で処理することを含む、当技術分野で公知の好適な方法のいずれかによって作製され得る。

【0066】

本発明の化合物が酸である（酸性部分を含む）場合、所望の塩は、遊離酸を、アミン（第1級、第2級、第3級または第4級）、水酸化アルカリ金属またはアルカリ土類金属、アルコキシド（例えば、 (C_{1-4}) アルコキシド）、またはアルキルエステル（例えば、 (C_{1-4}) アルキルエステル、例えば、酢酸塩）などの無機塩基または有機塩基で処理することを含む、当技術分野で公知の好適な方法のいずれかによって作製され得る。好適な塩の実例としては、グリシン、リシン、およびアルギニンなどのアミノ酸から誘導される有機塩、アンモニア、第1級、第2級、第3級および第4級アミン、環状アミン、およびアミノ糖、例えば、2-アミノ-2-デオキシ糖、例えば、N-メチル-D-グルカミン、ジエチルアミン、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、エチレンジアミン、ジシクロヘキシルアミン、エタノールアミン、コリン、ペペリジン、モルホリン、ペペラジン、トリス（THAM、またはトリス（ヒドロキシメチル）アミノメタンとしても知られる）、2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-プロパン-1, 3-ジオール、および2-アミノ-2-（ヒドロキシメチル）-1, 3-プロパンジオール）、メグルミン（1-デオキシ-1-（メチルアミノ）-D-グルシトールとしても知られる）、ガラクトサミン、グルコサミン、およびN-アセチルグルコサミン、ならびにナトリウム、カルシウム、カリウム、マグネシウム、マンガン、鉄、銅、亜鉛、アルミニウム、およびリチウムから誘導される無機塩（例えば、このようなアルカリおよびアルカリ土類金属の水酸化物、 (C_{1-4}) アルコキシド、および (C_{1-4}) アルキルエステル）が挙げられる。

10

【0067】

遊離酸を含有する式（I）の化合物を無機塩基もしくは有機塩基で処理すること、または遊離塩基を含有する式（I）の化合物を酸で処理することによる式（I）の化合物の塩の形成は、当技術分野で公知の方法により行うことができる。例えば、遊離酸を好適な溶媒（例えば、それに遊離酸は可溶である）と混合し、攪拌、および場合により加熱および／または温度周期を伴って塩基で処理することができる。同様に、遊離塩基を含有する式（I）の化合物の場合には、遊離塩基を好適な溶媒（例えば、それに遊離塩基は可溶である）と混合し、攪拌、および場合により加熱および／または温度周期を伴って酸で処理することができる。本発明の化合物のあるものは、1当量以上の酸（化合物は塩基性部分を含む場合）または塩基（化合物が酸性部分を含む場合）とともに塩を形成し得る。本発明は、その範囲内に総ての可能性のある化学量論的および非化学量論的塩形態を含む。

20

【0068】

塩基性部分と酸性部分の両方を有する本発明の化合物は、両性イオン、塩基性部分の酸付加塩または酸性部分の塩基塩の形態であり得る。

30

【0069】

本発明はまた、本発明の化合物のある薬学上許容可能な塩の、本発明の化合物の別の薬学上許容可能な塩への変換を提供する。

【0070】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、 $(3-エトキシ-5-(5-((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)フェニル)ホスホン酸の塩$ 、例えば、薬学上許容可能な塩である。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、 $(3-エトキシ-5-(5-((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)フェニル)ホスホン酸のメグルミン塩、トリス塩、またはカルシウム塩であり、このような塩の総ての可能性のある化学量論的および非化学量論的形態を含む。$

40

【0071】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、 $(S)-2-(2-エトキシ-4-(5-((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンズアミド)コハク酸の塩$ 、例えば、薬学上許容可能な塩である。

【0072】

50

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、(S)-2-(2-(カルボキシメトキシ)-4-(5-((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンズアミド)コハク酸の塩、例えば、薬学上許容可能な塩である。

【0073】

式(I)の化合物およびその塩(薬学上許容可能な塩を含む)は、溶媒和物の形態であり得る。式(I)の化合物の塩の溶媒和物を含め、結晶形である式(I)の化合物の溶媒和物に関して、当業者ならば、結晶化中に結晶格子に溶媒分子が組み込まれた薬学上許容可能な溶媒和物が形成され得ることを認識するであろう。溶媒和物は、エタノール、イソプロパノール、ジメチルスルホキシド、酢酸、エタノールアミン、および酢酸エチルなどの非水性溶媒を含んでもよく、またはそれらは結晶格子中に組み込まれる溶媒として水を含んでもよい。結晶格子中に組み込まれる溶媒が水である溶媒和物は一般に「水和物」と呼ばれる。溶媒和物としては、化学量論的溶媒和物ならびに変動量の組み込み溶媒を含有する組成物を含み、例えば、水和物は、化学量論的水和物および変動量の水を含有する組成物を含む。本発明は、このような総ての溶媒和物、特に、水和物を含む。式(I)の化合物の化合物に関して「その塩、特に、薬学上許容可能な塩、またはその溶媒和物」などの用語は、式(I)の化合物の塩、式(I)の化合物の薬学上許容可能な塩、式(I)の化合物の溶媒和物、式(I)の化合物の塩の溶媒和物、および式(I)の化合物の薬学上許容可能な塩の溶媒和物(例えば、組み込まれる溶媒が水である場合、前記溶媒和物は水和物である)を包含すると理解される。

【0074】

本発明の化合物、特に、式(I)の化合物、およびその薬学上許容可能な塩、またはその溶媒和物(例えば、水和物)は、医薬組成物における使用が意図されるので、それらはそれぞれ好ましくは、実質的に純粋な形態、例えば、少なくとも60%純度、より好適には少なくとも75%純度、好ましくは少なくとも85%、特に少なくとも98%純度(%は重量に対する重量である)で提供されることが容易に理解される。これらの化合物の不純な調製物は、医薬組成物において使用されるより純粋な形態を調製するために使用され得る。

【0075】

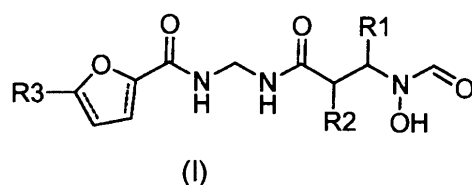
一般製造方法：

式(I)の化合物は、下記のスキームに示される合成手順を使用することにより、または熟練の有機化学者の知識を利用することにより得ることができる。これらのスキームで提供される合成は、適当な前駆体を使用し、様々な異なるR1、R2およびR3基を有する本発明の化合物を作製するために適用可能である。当業者ならば、本発明の化合物(例えば、式(I)の化合物、その塩、および/またはその溶媒和物)の製造において、望ましくない副反応を防ぐために、分子または適当な中間体内の1以上の感受性基を保護することが必要かつ/または望ましい場合があることを認識するであろう。本発明に記載の使用のための好適な保護基は当業者に周知であり、従来の様式で使用され得る。例えば、“Protective groups in organic synthesis” by T.W. Green and P.G.M. Wuts (Wiley & Sons, 1991)または“Protecting Groups” by P.J. Kocienski (Georg Thieme Verlag, 1994)参照。必要であればその後の脱保護により、一般に開示されている性質の化合物が得られる。これらのスキームは式(I)の化合物を用いて示されるが、それらは本発明の化合物を作製するために使用可能な方法の例である。

【0076】

化合物名は、Perkin Elmer, 940 Winter Street, Waltham, Massachusetts, 02451, USA. (<http://www.perkinelmer.com/>)から入手可能なソフトウェア命名プログラム Chem Draw Ultra v12.0を用いて作成した。

【化 5】



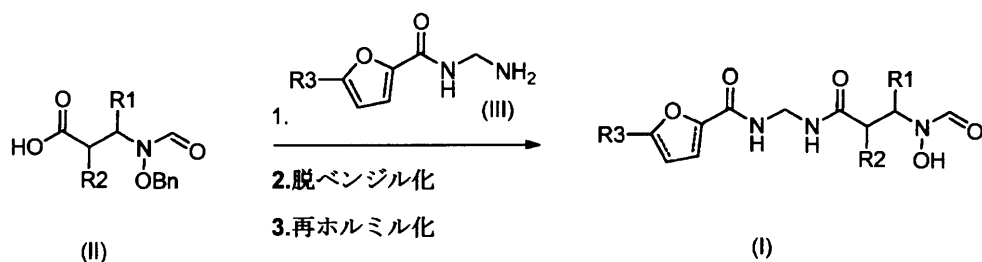
【0077】

一般法において、式（I）の化合物は反応スキーム 1、2 または 3 に従って製造され得る。

10

スキーム 1

【化 6】



20

【0078】

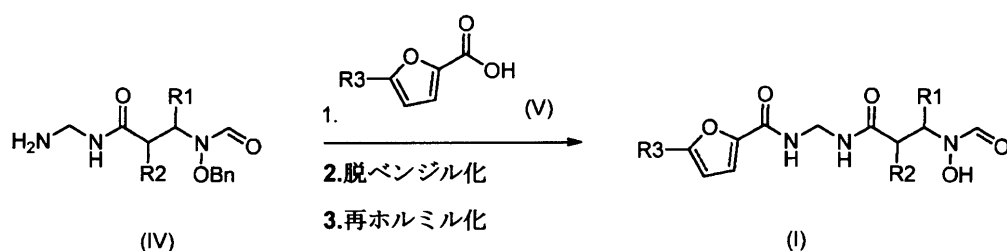
1. (II) と (III) を、室温または 50℃ などの高温のいずれかで、DCM、DMF または THF などの溶媒中、塩基（例えば、トリエチルアミンまたは DIPEA）の存在下、アミドカップリング試薬（例えば、EDC/HOBT、HATU または HBTU）の存在下で反応させる。2. 脱ベンジル化は、大気圧および大気温度にて、Pd/C などの触媒および水素源（例えば、水素ガスまたはギ酸アンモニウム）を用いた水素化により達成され得る。あるいは、脱保護は、0℃～室温で、DCM などの溶媒中、BCl₃ を用いて達成され得る。3. 必要であれば、再ホルミル化は、室温で、DCM などの溶媒中、CDI/ギ酸のプレミックス溶液を使用して達成され得る。あるいは、再ホルミル化は、室温で、DCM などの溶媒中、5-メチル-2-チオキソ-1,3,4-チアジアゾール-3(2H)-カルバルデヒドとの反応により達成され得る (Yazawa, H., et al., Tetrahedron Letters, 1985, 26(31), 3703-6)。当業者により認識されるように、これらの合成工程の順序は変更可能であり、または不要であれば省いてもよい。

30

【0079】

スキーム 2

【化 7】



40

【0080】

1. (IV) と (V) を、室温または 50℃ などの高温で、DCM または DMF などの溶媒中、塩基（例えば、トリエチルアミン、DIPEA または NMO）の存在下、アミドカップリング試薬（例えば、EDC/HOBT、HATU または HBTU）の存在下で反応

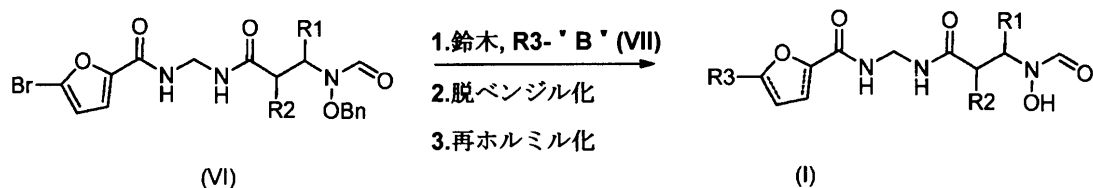
50

させる。2. - 3. 脱ベンジル化および再ホルミル化（必要であれば）は、スキーム 1 の工程 2 および工程 3 に記載の通りに達成され得る。当業者により認識されるように、これらの合成工程の順序は変更可能であり、または不要であれば省いてもよい。

【0081】

スキーム 3

【化 8】



10

【0082】

1. (VI) と適当なボロン酸またはボロン酸エステル (R3-「B」) 誘導体 (VII) を、マイクロ波照射下または従来の加熱により高温下 (50 ~ 150 °C)、好適な溶媒 (例えば、1, 4-ジオキサンまたは DME/水) 中、無機塩基 (例えば、炭酸カリウムまたは炭酸ナトリウム水溶液) の存在下、触媒 (例えば、Pd(PPh₃)₄ または Pd(dppf)Cl₂) の存在下で反応させる。2. - 3. 脱ベンジル化および再ホルミル化（必要であれば）は、スキーム 1 の工程 2 および工程 3 に記載の通りに達成され得る。当業者により認識されるように、これらの合成工程の順序は変更可能であり、または不要であれば省いてもよい。

20

【0083】

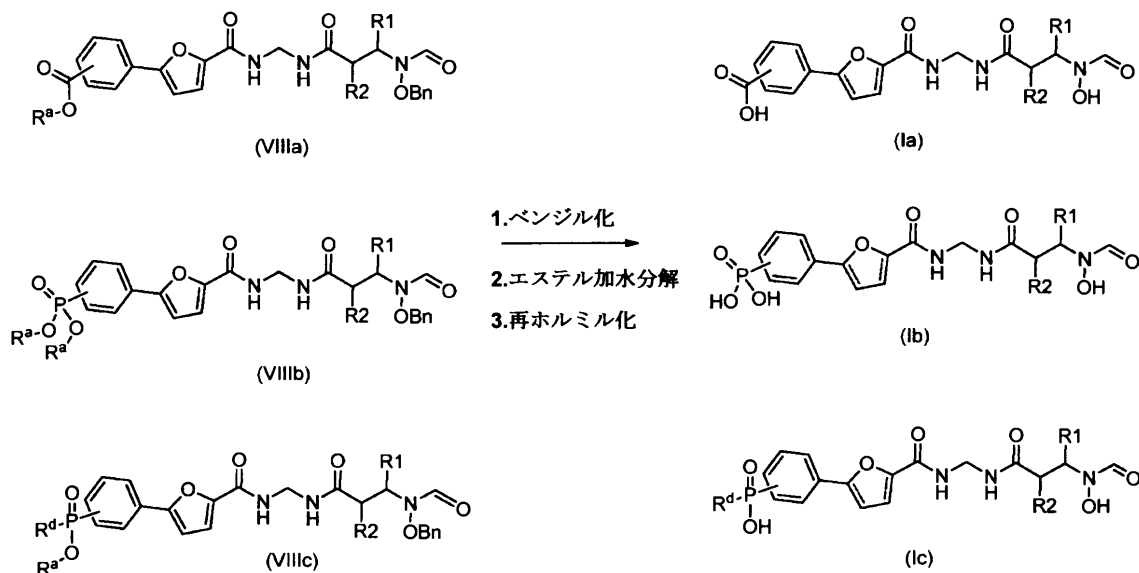
一般法では、R3 がカルボン酸 (例えば、式 (Ia))、ホスホン酸 (例えば、式 (Ib)) またはホスフィン酸 (例えば、式 (Ic)) を含む式 (I) の化合物は、それらの対応するエステル官能基 (VII Ia)、(VII Ib) および (VII Ic) から、スキーム 1、2、3 に従って、またはスキーム 4 に概略が示されるように製造され得る。スキーム 4 における変換はフェニル環 R3 で説明されているが、スキーム 4 は同様に、本明細書に開示されている R3 の総ての実施形態 (例えば、R3 がヘテロアリールであり、かつ/またはさらに置換されていてもよい場合を含む) を用いた場合の式 (1a-c) の対応する分子の製造にも当てはまる。

30

【0084】

スキーム 4

【化 9】



40

50

【0085】

1. 脱ベンジル化は、スキーム1の工程2に記載の通りに達成され得る。2. エステル加水分解は、THF／水混合物またはアルコール溶媒（例えば、エタノールまたはメタノール／水混合物）などの好適な溶媒中での水酸化リチウムとの反応により達成され得る。式（V I I I b）および（V I I I c）の化合物に関して、加水分解は別法として、0℃～室温で、DCMなどの好適な溶媒中でのTMS－Brとの反応により達成され得る。3.

必要であれば、再ホルミル化は、スキーム1の工程3に記載の通りに達成可能である。当業者により認識されるように、これらの合成工程の順序は変更可能であり、または不要であれば省いてもよい。

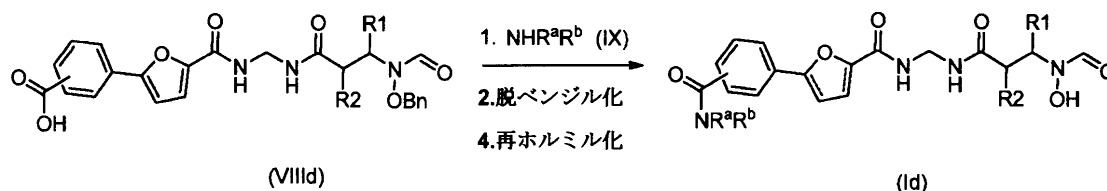
【0086】

一般法では、R3がアミドを含む式（I）の化合物（例えば、式（1d））は、スキーム1、2、3に従って製造され得るか、または反応スキーム5に従って製造され得る。スキーム5における変換はフェニル環R3で説明されているが、スキーム5は同様に、本明細書に開示されているR3の総ての実施形態（例えば、R3がヘテロアリールであり、かつ／またはさらに置換されていてもよい場合を含む）を用いた場合の式（1d）の対応する分子の製造にも当てはまる。

【0087】

スキーム5

【化10】



【0088】

1. 式（V I I I d）の化合物と適当なアミンNHR^aR^b（IX）を、室温で、DCMまたはDMFなどの溶媒中、塩基（例えば、トリエチルアミン、DIPEAまたはNMO）の存在下、アミドカップリング試薬（例えば、EDC／HOBT、HATU、HBTUまたはT3P（商標））の存在下で反応させる。2. - 3. 脱ベンジル化および再ホルミル化（必要であれば）は、スキーム1の工程2および工程3に記載の通りに達成され得る。当業者により認識されるように、これらの合成工程の順序は変更可能であり、または不要であれば省いてもよい。

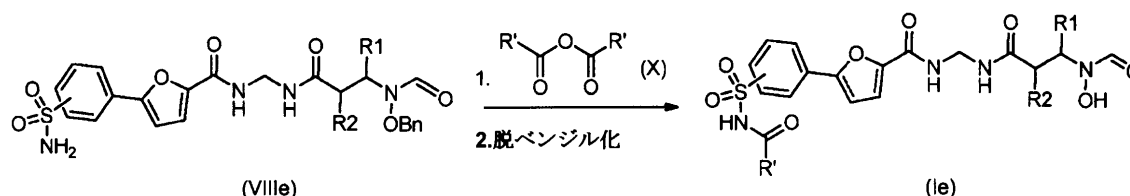
【0089】

一般法では、R3がアシルスルホンアミドを含む式（I）の化合物（例えば、式（Ie））は、R3が第1級スルホンアミドを含む式（V I I I e）の化合物から反応スキーム6に従って製造され得る。スキーム6における変換はフェニル環R3で説明されているが、スキーム6は同様に、本明細書に開示されているR3の総ての実施形態（例えば、R3がヘテロアリールであり、かつ／またはさらに置換されていてもよい場合を含む）を用いた場合の式（1e）の対応する分子の製造にも当てはまる。

【0090】

スキーム6

【化11】



10

20

30

40

50

1. 式(VIIIe)の化合物と適宜置換された、R'がC₁ - 2アルキルから選択される対称無水物(X)を、50℃などの高温下、DCMなどの好適な溶媒中、トリエチルアミンなどの塩基の存在下で反応させる。2. 脱ベンジル化は、スキーム1の工程2に記載の通りに達成され得る。

【0091】

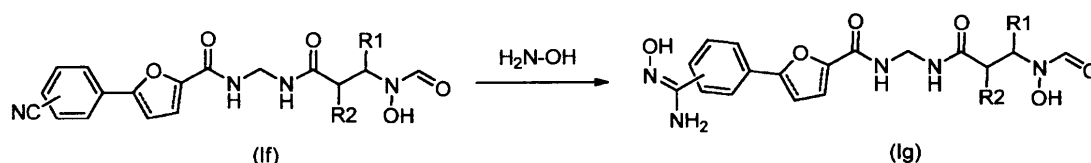
一般法では、R₃がアミドオキシムを含む式(I)の化合物(例えば、式(Ig))は、R₃がニトリルを含む式(I f)の化合物から反応スキーム7に従って製造され得る。スキーム7における変換はフェニル環R₃で説明されているが、スキーム7は同様に、本明細書に開示されているR₃の総ての実施形態(例えば、R₃がヘテロアリールであり、かつ/またはさらに置換されていてもよい場合を含む)を用いた場合の式(1g)の対応する分子の製造にも当てはまる。

10

【0092】

スキーム7

【化12】



20

【0093】

式(I f)の化合物とヒドロキシルアミンを、75℃などの高温で、エタノールなどの好適な溶媒中で反応させる。

【0094】

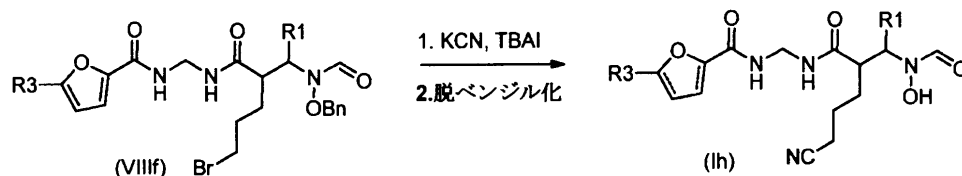
一般法では、R₂がニトリル官能基を含む式(I)の化合物(例えば、式(I h))は、R₂がブロミド(式(VIII f))を含む式(VIII f)の化合物から反応スキーム8に従って製造され得る。スキーム8における変換はプロピルR₂で説明されているが、スキーム8は同様に、(C₁ - C₁₁)アルキル、(C₁ - C₃)アルキル - (C₃ - C₆)シクロアルキル、(C₁ - C₃)アルキル - フェニルおよび(C₁ - C₃)アルキル - ヘテロシクリルおよび/またはさらに置換されていてもよい場合を含む、本明細書で開示されているR₂の総ての実施形態を用いた場合の式(1 h)の対応する分子の製造にも当てはまる。

30

【0095】

スキーム8

【化13】



40

【0096】

1. 80℃などの高温下、アセトニトリルなどの好適な溶媒中、触媒TBAIの存在下で、シアン化カリウムと反応させる。2. 脱ベンジル化は、スキーム1の工程2に記載の通りに達成され得る。

【0097】

上記スキーム1～8に関して、

式(II)の化合物は、スキーム9～14に従って製造され得る。

【0098】

式(III)の化合物は、スキーム15～17に従って製造され得る。

50

【0099】

式（I V）の化合物は、スキーム 18 に従って製造され得る。

【0100】

式（V I）の化合物は、スキーム 1 または 2 に従い、（I I I）または（V）の R 3 をブロミドに置き換え、かつ、脱ベンジル化工程を省くことにより製造され得る。

【0101】

式（V I I I a - c）、（V I I I d）、および（V I I I e）の化合物、ならびに他の R 3 を有する対応する化合物；ならびに式（V I I I f）の化合物および他の R 2 を有する対応する化合物は、スキーム 1、2 または 3 に従い、脱ベンジル化工程を省くことにより製造され得る。

10

【0102】

式（I f）の化合物および他の R 3 を有する対応する化合物は、スキーム 1、2 または 3 に従って製造され得る。

【0103】

式（V）、（V I I）、および（X）の化合物は商業的に供給され得るか、または文献で既知の方法により、もしくは当業者に公知の手順により製造され得る。

【0104】

式（I X）の化合物は市販されている。

【0105】

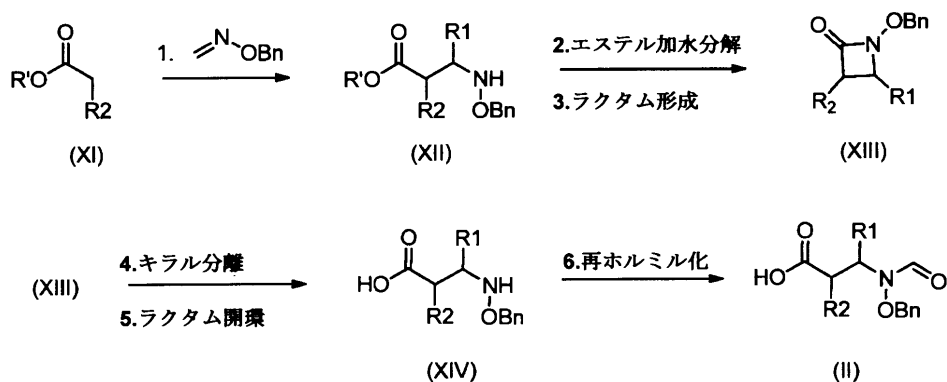
一般法では、R 1 が H である式（I I）の化合物は、下記の反応スキーム 9、10、11 または 14 に従って製造され得る。一般法では、式（I I）の化合物は、別法として、下記の反応スキーム 12 または 13 に従って製造され得る。

20

【0106】

スキーム 9

【化 14】



30

【0107】

1. ホルムアルデヒド O-ベンジルオキシムと、NaI と TMS-Cl または TMS-OTf のプレミックス溶液を反応させた後、アセトニトリルまたは DCM などの好適な溶媒中、トリエチルアミンなどの塩基および式（X I）の化合物で処理する。2. R' が H でなく C₁ - C₂ アルキルから選択される場合、エステル加水分解は、エタノール／水混合物などの好適な溶媒中での水酸化リチウムとの反応により達成され得る。3. ラクトム形成は、50℃などの高温で、トルエンなど好適な溶媒中、2, 6-ジメチルピリジンなどの塩基の存在下での三塩化ホスホリルとの反応により達成され得る。4. キラル分割は、当業者に公知の技術を用い、この段階で行うことができる。5. ラクトム開環は、THF／水混合物などの好適な溶媒中での水酸化リチウムとの反応により達成され得る。6. ホルミル化はスキーム 1 の工程 3 に記載の通りに達成され得る。当業者により認識されるように、合成工程は不要であれば省いてもよい。

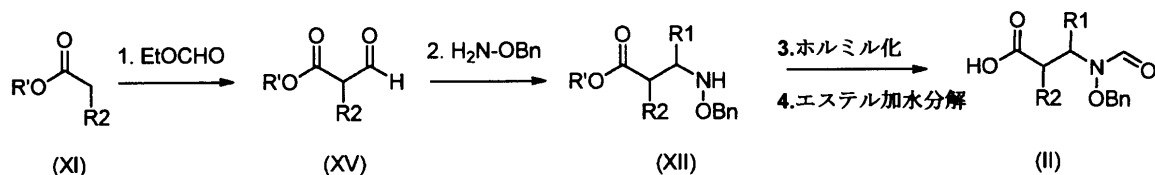
40

【0108】

スキーム 10

50

【化 1 5】



【0109】

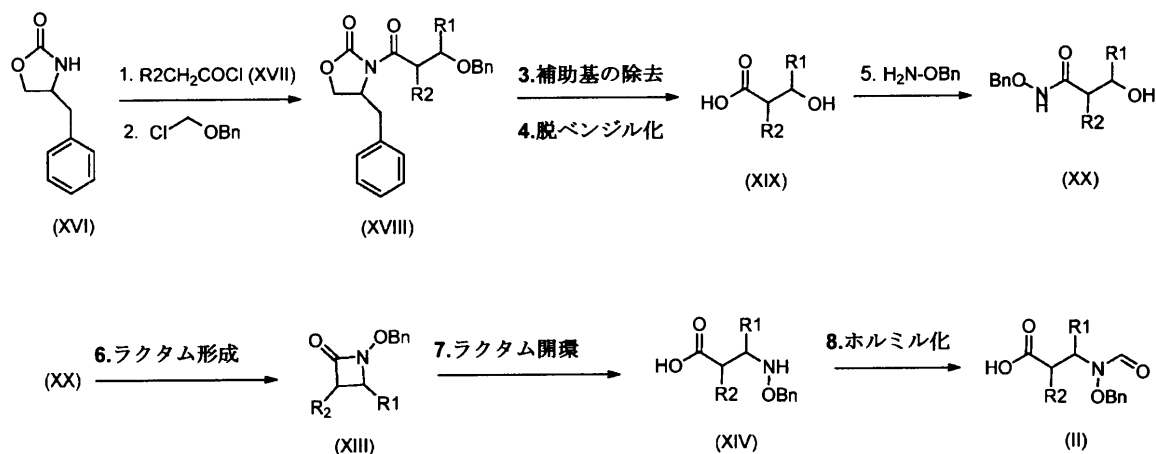
1. 式 (X I) の化合物と LDA などの塩基を反応させた後、 $-78^\circ\text{C} \sim 0^\circ\text{C}$ で、THF などの好適な溶媒中、ギ酸エチルと反応させる。2. DCM / 酢酸混合物などの好適な溶媒系で、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムなどの還元剤の存在下、O-ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩で還元的アミノ化を行う。3. ホルミル化は、室温で、DCM などの溶媒中、CDI / ギ酸の混合物を用いて達成され得る。4. エステル加水分解は、THF / メタノール / 水混合物などの好適な溶媒中、水酸化リチウムとの反応により達成され得る。当業者により認識されるように、これらの合成工程の順序は変更可能である。

10

【0110】

スキーム 11

【化 1 6】



20

30

【0111】

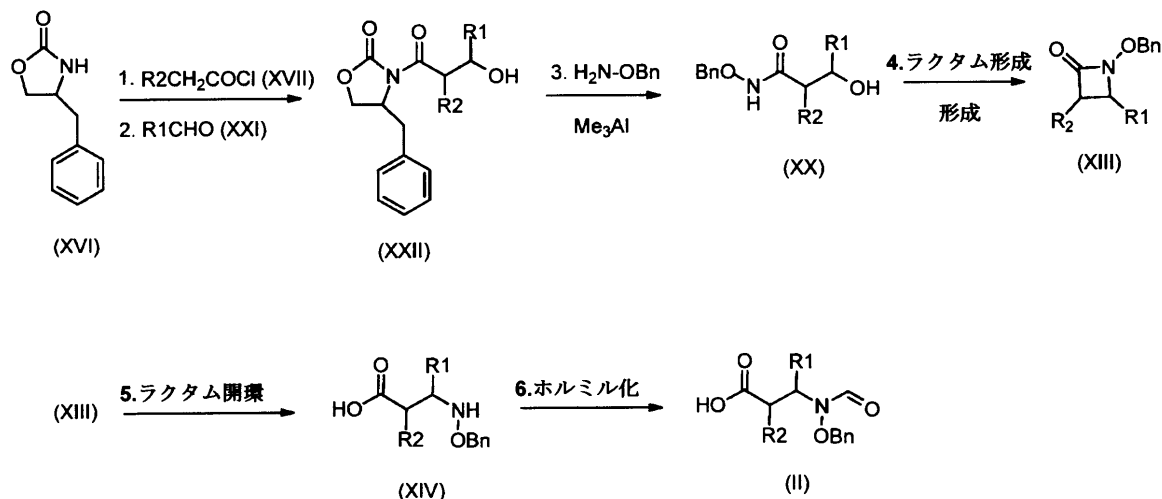
1. $-78^\circ\text{C} \sim 0^\circ\text{C}$ で、THF などの好適な溶媒中、(XVI) の適当な鏡像異性体をブチルリチウムなどの塩基と、次いで、適当な塩化アシル (XVII) と反応させる。2. DCM などの好適な溶媒中、DIEA などの好適な塩基の存在下で TiCl_4 と反応させた後、((クロロメトキシ)メチル)ベンゼンと反応させる。3. 0°C で、THF と水の混合物などの好適な溶媒中、過酸化水素および水酸化リチウムと反応させる。4. 脱ベンジル化は、室温で、Pd / C 触媒および水素源 (例えば、水素ガスまたはギ酸アンモニウム) を用いた水素化により達成され得る。5. DCM などの好適な溶媒中、EDC および DMA P などのカップリング剤の存在下で O-ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩と反応させる。6. ラクタム形成は、THF などの好適な溶媒中での DIA D およびトリフェニルホスフィンとの反応により達成され得る。7. ラクタム開環は、メタノール / 水混合物などの好適な溶媒中での水酸化リチウムとの反応により達成され得る。8. ホルミル化は、室温で、DCM などの溶媒中、CDI / ギ酸の混合物を用いて達成され得る。

40

【0112】

スキーム 12

【化 17】



10

【0113】

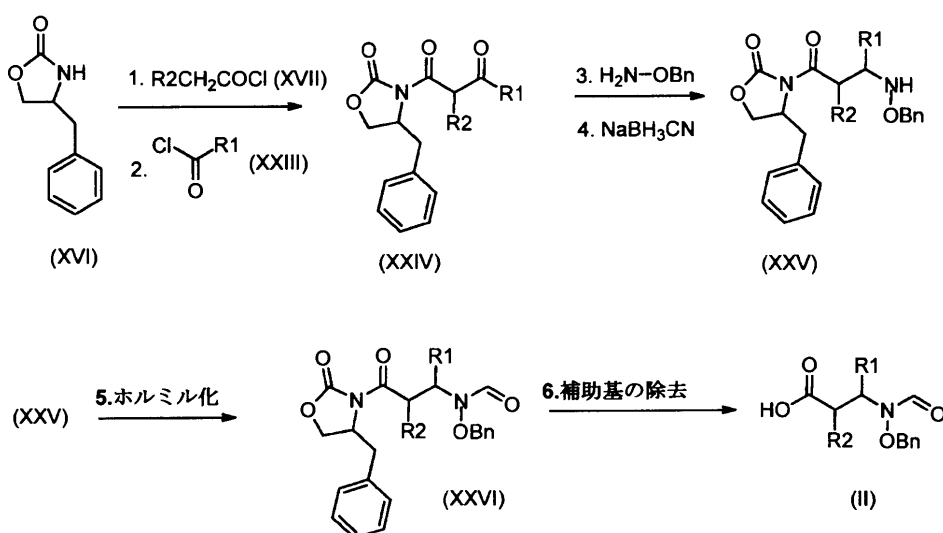
1. THFなどの好適な溶媒中、(XVI)の適当な鏡像異性体をブチルリチウムなどの塩基、次いで、適当な塩化アシル(XVII)と反応させる。2. DCMなどの好適な溶媒中、NMPなどの好適な添加剤を用い、DIPEAなどの好適な塩基の存在下でTICl₄と反応させた後、適当なアルデヒド(XXI)と反応させる。3. トリメチルアルミニウムの存在下、THFなどの好適な溶媒中、O-ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩と反応させる。4. 溶媒としてピリジンなどの好適な塩基を用い、塩化メタンスルホニルと反応させる。5. 2-メチルテトラヒドロフランなどの好適な溶媒中、水酸化テトラブチルアンモニウムと反応させる。6. ホルミル化は、室温で、DCMなどの溶媒中、CDI/ギ酸の混合物を用いて達成され得る。

20

【0114】

スキーム 13

【化 18】



30

40

【0115】

1. THFなどの好適な溶媒中、(XVI)の適当な鏡像異性体をブチルリチウムなどの塩基と、次いで、適当な塩化アシル(XVII)と反応させる。2. -78℃で、THFなどの好適な溶媒中、NaHMDsなどの好適な塩基と、次いで、適当な塩化アシル(XXIII)と反応させる。3. メタノールなどの好適な溶媒中、酢酸ナトリウムの存在下でO-ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩と反応させる。4. ジクロロエタンと酢酸などの好適な溶媒混合物中、シアノ水素化ホウ素ナトリウムと反応させる。5. ホルミル化は

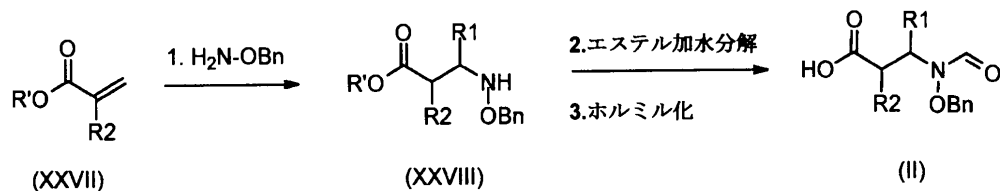
50

、室温で、DCMなどの溶媒中、CDI／ギ酸の混合物を用いて達成され得る。6．0℃で、メタノールと水の混合物などの好適な溶媒中、過酸化水素および水酸化リチウムと反応させる。

【0116】

スキーム 14

【化19】



10

【0117】

1．R'がC₁ - 2 アルキルである式 (XXVII) の化合物とO-ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩を、100℃などの高温で、メタノールなどの好適な溶媒中、(a) エタノールなどの好適な溶媒中、トリエチルアミンなどの好適な塩基、または(b) MgBr₂の存在下で反応させる。2．エステル加水分解は、THF／水混合物などの好適な溶媒中での水酸化リチウムとの反応により達成され得る。3．ホルミル化は、室温で、DCMなどの溶媒中、CDI／ギ酸の混合物を用いて達成され得る。

【0118】

上記スキーム9～14に関して、式(XI)、(XVI)、(XVII)、(XXI)、(XXII)、および(XXVII)の化合物は市販されているか、または文献で既知の方法により、もしくは当業者に公知の方法により製造され得る。

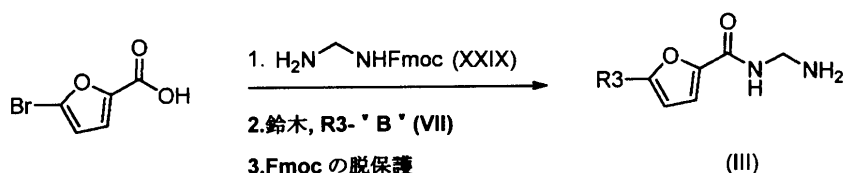
【0119】

一般法では、式(III)の化合物は、反応スキーム15、16または17に従って製造され得る。

【0120】

スキーム 15

【化20】



30

【0121】

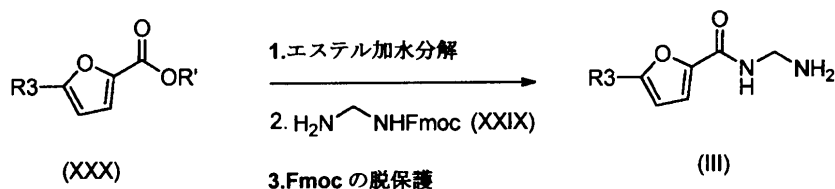
1．5-ブロモフラン-2-カルボン酸と(XXIX)を、DCMなどの好適な溶媒中、DIEAなどの塩基の存在下、HATUなどのカップリング試薬の存在下で反応させる。2．適当なボロン酸またはボロン酸エステル(R3-"B")誘導体(VII)と、マイクロ波照射下、100～105℃などの高温で、1,4-ジオキサンまたはDMEなどの好適な溶媒中、無機塩基(例えば、炭酸ナトリウム水溶液)の存在下、触媒(例えば、Pd(dppf)Cl₂)の存在下で反応させる。3．Fmocの脱保護は、DCMまたはアセトニトリルなどの好適な溶媒中でのピペリジン、またはピロリジンなどの第2級アミンとの反応により達成され得る。当業者により認識されるように、これらの合成工程の順序は変更可能である。

40

【0122】

スキーム 16

【化 2 1】



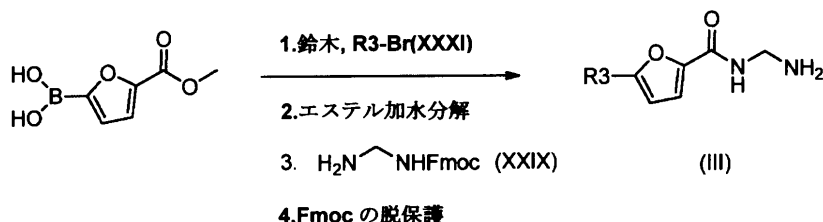
【0 1 2 3】

1. R' が H でなく C₁ - 2 アルキルから選択される場合、エステル加水分解は、メタノールと水の混合物など好適な溶媒中での、式 (XXX) の化合物と水酸化リチウムとの反応により達成され得る。2. アミド形成は、室温、DMF などの好適な溶媒中での塩化オキサリルとの反応、次いで、DCM などの好適な溶媒中、DIEA などの塩基の存在下での式 (XXIX) の化合物との反応により達成され得る。あるいは、アミド形成は、DCM などの好適な溶媒中、DIEA などの塩基の存在下、HATU などのカップリング試薬の存在下での反応 (XXIX) により達成され得る。3. Fmoc 脱保護は、DCM またはアセトニトリルなどの好適な溶媒中、ピロリジンまたはモルホリンなどの第 2 級アミンとの反応により達成され得る。

【0 1 2 4】

スキーム 1 7

【化 2 2】



【0 1 2 5】

1. (5-(メトキシカルボニル)フラン-2-イル) ボロン酸と適当なブロミド R³-Br (XXXI) を、マイクロ波照射下、高温 (例えば、100 °C) で好適な溶媒 (例えば、1,4-ジオキサン) 中、触媒 (例えば、Pd(dppf)Cl₂) の存在下、無機塩基 (例えば、炭酸ナトリウム水溶液) の存在下で反応させる。2. エステル加水分解は、室温で、THF/水混合物などの好適な溶媒中での水酸化リチウムとの反応により達成され得る。3. 室温で、DMF などの好適な溶媒中、DIEA などの塩基の存在下、HBTU などのカップリング試薬の存在下で、(XXIX) と反応させる。4. Fmoc 脱保護は、DCM またはアセトニトリルなどの好適な溶媒中でのピペリジン、またはピロリジンなどの第 2 級アミンとの反応により達成され得る。

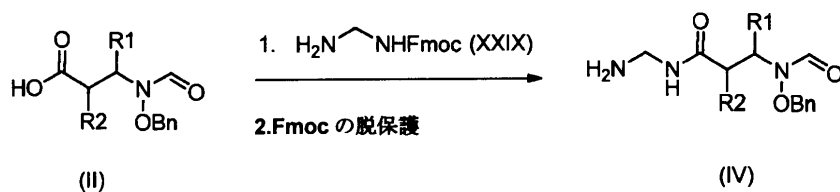
【0 1 2 6】

一般法では、式 (IV) の化合物は、反応スキーム 18 に従って製造され得る。

【0 1 2 7】

スキーム 1 8

【化 2 3】



10

20

30

40

50

【0128】

1. 式 (I I) の化合物と (X X I X) を、室温で、DMF などの好適な溶媒中、D I P E A などの塩基の存在下、H A T U などのカップリング試薬の存在下で反応させる。2. F m o c 脱保護は、アセトニトリルなどの好適な溶媒中でのモルホリンなどの第 2 級アミンとの反応により達成され得る。

【0129】

上記のスキーム 15 ~ 18 に関して、

化合物 (X X I X) は、当業者の公知の方法により製造され得る。

【0130】

式 (V I I) および (X X X) の化合物は市販されているか、文献で既知の方法によりまたは当業者に公知の方法により製造され得る。

10

【0131】

式 (X X X I) の化合物は、商業的に供給され得るか、または当業者に公知の方法により製造され得る。

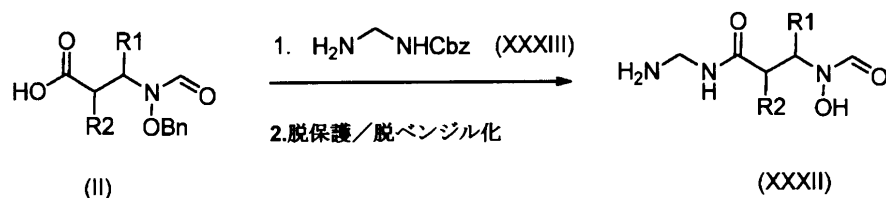
【0132】

一般法では、式 (X X X I I) の化合物は、反応スキーム 19 に従って製造され得る。

【0133】

スキーム 19

【化 24】



20

【0134】

1. 式 (I I) の化合物と (X X X I I I) を、室温で、DMF などの好適な溶媒中、D I P E A などの塩基の存在下、H A T U などのカップリング試薬の存在下で反応させる。

2. C b z 基の脱保護および脱ベンジル化は、スキーム 1 の工程 2 に記載のものと同様の条件下で達成され得、アミン (X X X I I) が得られる。

30

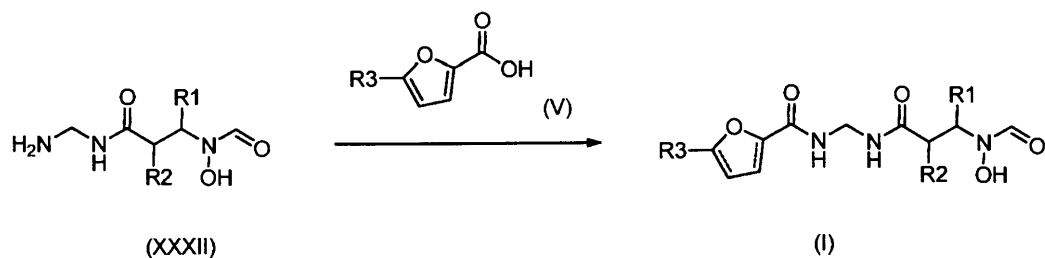
【0135】

一般法では、式 I) の化合物は、反応スキーム 20 に従って製造され得る。

【0136】

スキーム 20

【化 25】



40

【0137】

(X X X I I) と (V) を、室温または 50 °C などの高温で、T M S C l の存在下、D C M または DMF などの溶媒中、塩基 (例えば、トリエチルアミン、D I P E A または N M O) の存在下、アミドカップリング試薬 (例えば、E D C / H O B T、H A T U または H B T U) の存在下で反応させて、最終生成物 (I) を得る。

【0138】

50

一般法では、R³がフェノールを含む式(I)の化合物(例えば、式(I i))は、R³がベンジルエーテルを含む式(X X X I V)の化合物から、反応スキーム21に従って製造され得る。スキーム21のける変換はフェニル環R³で説明されているが、スキーム21は同様に、本明細書に開示されているR³の総ての実施形態(例えば、R³がヘテロアリールであり、かつ/またはさらに置換されていてもよい場合を含む)を用いた場合の式(I i)の対応する分子の製造にも当てはまる。

【0139】

スキーム21

【化26】



10

式(X X X I V)の化合物を、スキーム1の工程2に記載のものと同様の脱ベンジル化条件下で反応させて、フェノール(I i)を得る。

【0140】

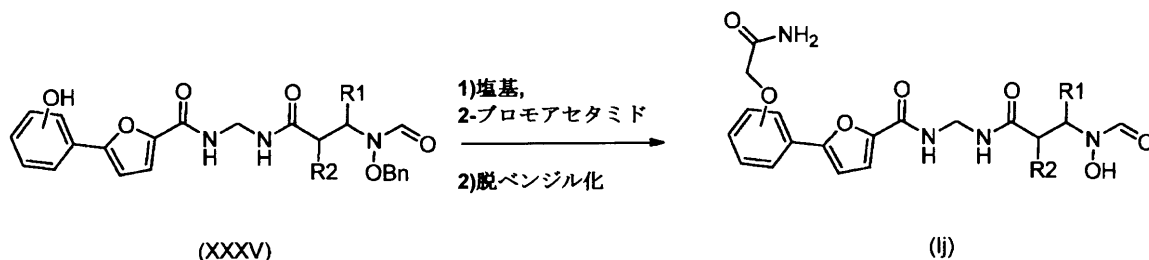
一般法では、R³がアミドを含む式(I)の化合物(例えば、式(I j))は、R³がフェノールを含む式(X X X V)の化合物から反応スキーム22に従って製造され得る。スキーム22における変換は、フェニル環R³で説明されているが、スキーム22は同様に、本明細書に開示されているR³の総ての実施形態(例えば、R³がヘテロアリールであり、かつ/またはさらに置換されていてもよい場合を含む)を用いた場合の式(I j)の対応する分子の製造にも当てはまる。

20

【0141】

スキーム22

【化27】



30

1. 式(X X X V)の化合物と2-プロモアセトアミドなどの臭化アルキルを、80℃などの高温下で、CH₃CNなどの好適な溶媒中、K₂CO₃などの塩基の存在下で反応させる。2. 脱ベンジル化は、スキーム1の工程2に記載のものと同様の条件下で達成され得、生成物(I j)が得られる。

40

【0142】

本発明の化合物の製造に関するさらなる詳細は、以下の中間体および実施例の節に示される。

【0143】

本発明の化合物の使用：

本発明の化合物は、BMP1、TL L1および/またはTL L2活性の阻害剤であり、例えば、BMP1、TL L1および/またはTL L2の阻害が治療利益となる疾患の処置を含む、BMP1、TL L1および/またはTL L2活性に関連する疾患の処置に特に有用であり得る。例えば、本発明の化合物は、特に、組織ECM(細胞外マトリックス)産生および/または成熟の阻害が有益となるか、またはミオスタチン活性の阻害が有益とな

50

る疾患の処置に有用であり得る。

【0144】

いくつかの実施形態では、BMP1、TLL1および／またはTLL2活性に関連する疾患は、身体の器官または組織の病的線維性状態に関連するもの、例えば、

心臓（例えば、心筋梗塞（「MI」）、心不全（例えば、左室駆出率の低下を伴う心不全、左室駆出率の保存を伴う心不全）、心不整脈（例えば、心房細動）、肥厚性心筋症）

、
肺（例えば、慢性閉塞性肺疾患（「COPD」）、特発性肺線維症（「IPF」））、
腎臓（例えば、糖尿病性腎症、急性腎障害後、慢性腎疾患（「CKD」）、移植後腎機能発現遅延）、

肝臓（例えば、肝硬変、非アルコール性脂肪性肝炎（「NASH」））、

眼（例えば、緑内障、角膜瘢痕化）、

骨格筋（例えば、デュシェンヌ型、ベッカー型、肢体型、先天性、顔面肩甲上腕型、筋強直性、眼球咽頭型、遠位型、およびエメリー・ドレフュス型を含む筋ジストロフィー）

、
皮膚（例えば、ケロイド、創傷治癒、癒着、肥厚性瘢痕化および例えば火傷、手術または他の外傷に関連する他の瘢痕化、）、

血管系（例えば、脳卒中、および膠原血管病、例えば、全身性紅斑性狼瘡、関節リウマチおよび硬皮症）、および

神経系（例えば、脊髄損傷、多発性硬化症）などの病態から選択される。

【0145】

いくつかの実施形態では、BMP1、TLL1および／またはTLL2活性に関連する疾患は、筋肉の機能および／または量の低下を特徴とする筋疾患、例えば、筋ジストロフィー（例えば、デュシェンヌ型、ベッカー型、肢体型、先天性、顔面肩甲上腕型、筋強直性、眼球咽頭型、遠位型、およびエメリー・ドレフュス型）、サルコペニア、および例えば、心不全、CKD、COPD、癌、または高齢に関連する悪液質から選択される。

【0146】

よって、本発明は、必要とする対象（例えば、ヒトまたはその他の哺乳動物、特に、ヒト）においてBMP1、TLL1および／またはTLL2活性に関連する疾患、例えば、本明細書に列挙される疾患を処置する方法であって、前記対象に治療上有効な量の式（I）の化合物、またはその塩、特に、その薬学上許容可能な塩を投与することを含んでなる方法を提供する。

【0147】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、MI後に（すなわち、MIを受けた対象に）、例えば、心筋梗塞に関連する線維症を処置するために投与される。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、心筋梗塞に関連する線維症を予防するために投与される。

【0148】

いくつかの実施形態では、本処置方法は、本明細書に記載の特定の化合物、例えば、実施例の化合物、または該当する場合にはその任意の遊離酸／塩基形態、塩形態、または別の塩形態（特に、薬学上許容可能な塩または別の薬学上許容可能な塩形態）を投与することを含んでなる。

【0149】

いくつかの実施形態では、本処置方法は、（3-エトキシ-5-（5-（（（R）-2-（（R）-1-（N-ヒドロキシホルムアミド）プロピル）ヘプタンアミド）メチル）カルバモイル）フラン-2-イル）フェニル）ホスホン酸を投与することを含んでなる。いくつかの実施形態では、本処置方法は、（3-エトキシ-5-（5-（（（R）-2-（（R）-1-（N-ヒドロキシホルムアミド）プロピル）ヘプタンアミド）メチル）カルバモイル）フラン-2-イル）フェニル）ホスホン酸の薬学上許容可能な塩を投与することを含んでなる。いくつかの実施形態では、本処置方法は、（3-エトキシ-5-（5-（（（R）-2-（（R）-1-（N-ヒドロキシホルムアミド）プロピル）ヘ

ブタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)フェニル)ホスホン酸のメグルミン塩、トリス塩、またはカルシウム塩を投与することを含んでなる。

【0150】

いくつかの実施形態では、本処置方法は、(S)-2-(2-エトキシ-4-(5-(
(R)-2-(R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘブタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンズアミド)コハク酸を投与することを含んでなる。いくつかの実施形態では、本処置方法は、(S)-2-(2-エトキシ-4-(5-(
(R)-2-(R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘブタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンズアミド)コハク酸の薬学上許容可能な塩を投与することを含んでなる。

10

【0151】

いくつかの実施形態では、本処置方法は、(S)-2-(2-(カルボキシメトキシ)-4-(5-(
(R)-2-(R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘブタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンズアミド)コハク酸を投与することを含んでなる。いくつかの実施形態では、本処置方法は、(S)-2-(2-(カルボキシメトキシ)-4-(5-(
(R)-2-(R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘブタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンズアミド)コハク酸の薬学上許容可能な塩を投与することを含んでなる。

【0152】

本発明はまた、療法において使用するための式(I)の化合物、またはその塩、特に、その薬学上許容可能な塩を提供する。本発明は、具体的には、BMP1、TL1および/またはTL2活性に関連する疾患、例えば、本明細書に列挙される疾患の処置における有効治療物質としての式(I)の化合物、またはその薬学上許容可能な塩の使用を提供する。

20

【0153】

いくつかの実施形態では、療法において使用するため、例えば、BMP1、TL1および/またはTL2活性に関連する疾患の処置において使用するための化合物は、本明細書に記載の特定の化合物、例えば、実施例の化合物、または該当する場合には、その任意の遊離酸/塩基形態、塩形態、または別の塩形態(特に、薬学上許容可能な塩または別の薬学上許容可能な塩形態)である。

30

【0154】

いくつかの実施形態では、療法において使用するための化合物は、(3-エトキシ-5-(5-(
(R)-2-(R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘブタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)フェニル)ホスホン酸である。いくつかの実施形態では、療法において使用するための化合物は、(3-エトキシ-5-(5-(
(R)-2-(R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘブタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)フェニル)ホスホン酸の薬学上許容可能な塩である。いくつかの実施形態では、療法において使用するための化合物は、(3-エトキシ-5-(5-(
(R)-2-(R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘブタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)フェニル)ホスホン酸のメグルミン塩、トリス塩、またはカルシウム塩である。

40

【0155】

いくつかの実施形態では、療法において使用するための化合物は、(S)-2-(2-エトキシ-4-(5-(
(R)-2-(R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘブタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンズアミド)コハク酸である。いくつかの実施形態では、療法において使用するための化合物は、(S)-2-(2-エトキシ-4-(5-(
(R)-2-(R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘブタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンズアミド)コハク酸の薬学上許容可能な塩である。

【0156】

50

いくつかの実施形態では、療法において使用するための化合物は、(S)-2-(2-(カルボキシメトキシ)-4-(5-((R)-2-(R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンズアミド)コハク酸である。いくつかの実施形態では、療法において使用するための化合物は、(S)-2-(2-(カルボキシメトキシ)-4-(5-((R)-2-(R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンズアミド)コハク酸の薬学上許容可能な塩である。

【0157】

本発明はまた、BMP1、TL L1および／またはTL L2活性に関連する疾患、例えば、本明細書に列挙される疾患の処置において使用するための薬剤の製造における、式(I)の化合物、またはその塩、特に、その薬学上許容可能な塩の使用を提供する。

10

【0158】

いくつかの実施形態では、本発明は、BMP1、TL L1および／またはTL L2活性に関連する疾患の処置において使用するための薬剤の製造における、本明細書に記載の特定の化合物、例えば、実施例の化合物、または該当する場合には、その任意の遊離酸／塩基形態、塩形態、または別の塩形態（特に、薬学上許容可能な塩または別の薬学上許容可能な塩形態）の使用を提供する。

【0159】

いくつかの実施形態では、本発明は、BMP1、TL L1および／またはTL L2活性に関連する疾患の処置において使用するための薬剤の製造における、(3-エトキシ-5-(5-((R)-2-(R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)フェニル)ホスホン酸の使用を提供する。いくつかの実施形態では、本発明は、BMP1、TL L1および／またはTL L2活性に関連する疾患の処置において使用するための薬剤の製造における、(3-エトキシ-5-(5-((R)-2-(R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)フェニル)ホスホン酸の薬学上許容可能な塩の使用を提供する。いくつかの実施形態では、本発明は、BMP1、TL L1および／またはTL L2活性に関連する疾患の処置において使用するための薬剤の製造における、(3-エトキシ-5-(5-((R)-2-(R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)フェニル)ホスホン酸のメグルミン塩、トリス塩、またはカルシウム塩の使用を提供する。

20

30

【0160】

いくつかの実施形態では、本発明は、BMP1、TL L1および／またはTL L2活性に関連する疾患の処置において使用するための薬剤の製造における、(S)-2-(2-エトキシ-4-(5-((R)-2-(R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンズアミド)コハク酸の使用を提供する。いくつかの実施形態では、本発明は、BMP1、TL L1および／またはTL L2活性に関連する疾患の処置において使用するための薬剤の製造における、(S)-2-(2-エトキシ-4-(5-((R)-2-(R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンズアミド)コハク酸の薬学上許容可能な塩の使用を提供する。

40

【0161】

いくつかの実施形態では、本発明は、BMP1、TL L1および／またはTL L2活性に関連する疾患の処置において使用するための薬剤の製造における、(S)-2-(2-(カルボキシメトキシ)-4-(5-((R)-2-(R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンズアミド)コハク酸の使用を提供する。いくつかの実施形態では、本発明は、BMP1、TL L1および／またはTL L2活性に関連する疾患の処置において使用するた

50

の薬剤の製造における、(S)-2-(2-(カルボキシメトキシ)-4-(5-((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンズアミド)コハク酸の薬学上許容可能な塩の使用を提供する。

【0162】

BMP1、TL1および/またはTL2活性に関連する疾患の処置は、本発明の化合物を単剤療法として、または二重もしくは多重併用療法で使用して達成され得る。例えば、本発明の化合物は、抗凝固薬、アンギオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤、アンギオテンシンII受容体遮断薬(ARB)、ベータ(「β」)-遮断薬、アルドステロン拮抗薬、利尿薬、血管拡張薬、コレステロール降下薬(例えば、スタチン、フィブラート、ナイアシン、レジン)、スタチン、血小板拮抗薬、抗不整脈薬、カルシウムチャネル遮断薬、赤血球新生刺激薬(ESA)、鉄、β作動薬、吸入または経口ステロイド、抗コリン作動薬、テオフィリン、PDE4阻害剤、抗生物質、その他の抗線維薬、PDE5阻害剤、免疫調節薬、ネプリライシン阻害剤、およびジギタリス製剤、例えば、当技術分野で公知のこのような任意の薬剤、およびそれらの組合せからなる群から選択される1以上の治療上有効な薬剤と組み合わせて投与され得る。これらのクラスの特定の治療薬には、米国薬局方(USP)中のものが含まれる。特定の有効薬剤は以上のクラスの1以上の範囲内にあり得ると理解される。このような薬剤は、例えば、当技術分野で公知のような治療上有効な量、または投与量が治療上で有効である限り、当技術分野で公知のものよりも少ないまたは多い量で投与され得る。

【0163】

例えば、心疾患の処置は、抗凝固薬、ACE阻害剤、ARB、β-遮断薬、アルドステロン拮抗薬、利尿薬、血管拡張薬(例えば、硝酸塩)、コレステロール降下薬(例えば、スタチン、フィブラート、ナイアシン、レジン)、血小板拮抗薬、抗不整脈薬、カルシウムチャネル遮断薬、ネプリライシン阻害剤、ジギタリス製剤、およびそれらの組合せの群から選択される1以上の薬剤の投与を含み得る。特定の実施形態では、心房細動、心不全、または肥厚性心筋症の処置は、このような1以上の薬剤の投与を含んでなり得る。

【0164】

別の例として、CKDの処置は、ESA、鉄、ACE阻害剤、ARB、β-遮断薬、利尿薬、カルシウムチャネル遮断薬、スタチン、およびそれらの組合せから選択される1以上の薬剤の投与を含み得る。

【0165】

他の例示的实施形態では、COPD処置は、β作動薬、吸入または経口ステロイド、抗コリン作動薬、テオフィリン、PDE4阻害剤、抗生物質、およびそれらの組合せの群から選択される1以上の薬剤の投与を含み得る。

【0166】

例えば、特発性肺線維症は、抗線維薬、PDE5阻害剤、免疫調節薬、およびそれらの組合せの群から選択される1以上の薬剤の投与を含み得る。

【0167】

例えば心疾患を処置するために本発明の1以上の化合物と併用可能な他の治療上有効な薬剤としては、

抗凝固薬、例えば、ダルテパリン(FRAGMIN)、ダナパロイド(ORGARAN)、エノキサパリン(LOVENOX)、ヘパリン、チンザパリン(Innohep)、ワーファリン(coumadin)、アルテプラザー、アスピリン、アルデパリン、フォンダパリヌクス、レピルジン、デシルジン、ビバルルジン、ウロキナーゼ、リバロキサバン、アピキサバン、ダビガトラン、アルガトロバン；

ACE阻害剤、例えば、ベナゼプリル(LOTENSIN)、カプトプリル(CAPOTEN)、エナラプリル(VASOTEC)、フォシノプリル(MONOPRIL)、リシノプリル(PRINIVIL、ZESTRIL)、モエキシプリル(UNIVASC)、ペリンドプリル(ACEON)、キナプリル(ACCUPRIL)、ラミプリル(AL

TACE)、トランドラプリル(MAVIK)、イミダプリル;

ARB、例えば、カンデサルタン(ATACAND)、エプロサルタン(TEVETEN)、イルベサルタン(AVAPRO)、ロサルタン(COZAAR)、テルミサルタン(MICARDIS)、バルサルタン(DIOVAN)、オルメサルタン、アジルサルタン;

B遮断薬、例えば、アセブトロール(SECTRAL)、アテノロール(TENORMIN)、ベタキシロール(KERLONE)、ビソプロロール/ヒドロクロチアジド(ZIAC)、ビソプロロール(ZEBETA)、カルテオロール(CARTROL)、メトプロロール(LOPRESSOR、TOPROL XL)、ナドロール(CORGARD)、プロプラノロール(INDERAL)、ソタロール(BETAPACE)、チモロール(BLOCADREN);

10

アルドステロン拮抗薬、例えば、スピロノラクトン、エプレレノン、カンレノン(カンレノ酸カリウム)、プロレノン(プロレノエートカリウム)、メクスレノン(メクスレノ酸カリウム);

利尿薬、例えば、アミロライド(MIDAMOR)、ブメタニド(BUMEX)、クロロチアジド(DIURIL)、クロルタリドン(HYGROTON)、フロセミド(LASIX)、ヒドロクロチアジド(ESIDRIX、HYDRODIURIL)、インダパミド(LOZOL)、スピロノラクトン(ALDACTONE)、メトラゾン、トルセミド、トリウムテレン;

血管拡張薬、例えば、ニトログリセリン、二硝酸イソソルビド(ISORDIL)、一硝酸イソソルビド、ネシリチド(NATRECOR)、ヒドララジン(APRESOLINE)

20

コレステロール降下薬、例えば、スタチン、例えば、アトルバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチン、ADVICOR(ロバスタチン/ナイアシン長期放出)、SIMCOR(シンバスタチン/ナイアシン長期放出)、およびVYTORIN(シンバスタチン/エゼチミブ)などの組合せ製剤を含む;ニコチン酸(ナイアシン)、フィブラート、例えば、ゲムフィプロジル(LOPID)、フェノフィブラート(TRICOR、FIBRICOR)、クロフィブラート;

血小板拮抗薬、例えば、アスピリン、チクロピジン、クロピドグレル(PLAVIX)、ジピリダモール;

30

抗不整脈薬、例えば、キニジン、プロカインアミド、ジソピラミド、リドカイン、フェニトイン、メキシレチン、トカイニド、エンカイニド、フレカイニジン、プロパフェノン、モリシジン、カルベジロール、プロプラノロール、エスモロール、チモロール、メトプロロール、アテノロール、ビソプロロール、アミオダロン、ソタロール、イブチリド、ドフェチリド、ドロネダロン、ベラパミル、ジルチアゼム、アデノシン、ジゴキシン、硫酸マグネシウム;

カルシウムチャネル遮断薬、例えば、アムロジピン(NORVASC、LOTREL)、ベプリジル(VASCOR)、ジルチアゼム(CARDIZEM、TIAZAC)、フェロジピン(PLENDIL)、ニフェジピン(ADALAT、PROCARDIA)、ニモジピン(NIMOTOP)、ニソルジピン(SULAR)、ベラパミル(CALAN、ISOPTIN、VERELAN)、イスラジピン、ニカルジピン;

40

ネプリライシン阻害剤、例えば、サクビトリル、例えば、サクビトリルとバルサルタンの組合せ、例えば、LCZ696を含む;

ジギタリス製剤、例えば、ジゴキシン、ジギトキシンが含まれる。

【0168】

併用療法は、治療上有効な薬剤の、別個の投与形での、またはともに単一の投与形での投与を含む。併用療法は、治療上有効な薬剤の同時投与または個別投与を含み得、実質的に同時または実質的に個別の投与を含み得る。一般に、併用療法は、各薬剤の治療上有効

50

な量が対象の体内に少なくともある重複した期間存在するような各薬剤の投与を含む。

【0169】

いくつかの実施形態では、併用療法は、本明細書に記載の特定の化合物、例えば、実施例の化合物、または該当する場合には、その任意の遊離酸／塩基形態、塩形態、または別の塩形態（特に、薬学上許容可能な塩または別の薬学上許容可能な塩形態）と1以上のさらなる治療上有効な薬剤を投与することを含んでなる。

【0170】

いくつかの実施形態では、併用療法は、（3-エトキシ-5-（5-（（（R）-2-（（R）-1-（N-ヒドロキシホルムアミド）プロピル）ヘプタンアミド）メチル）カルバモイル）フラン-2-イル）フェニル）ホスホン酸と1以上のさらなる治療上有効な薬剤を投与することを含んでなる。いくつかの実施形態では、併用療法は、（3-エトキシ-5-（5-（（（R）-2-（（R）-1-（N-ヒドロキシホルムアミド）プロピル）ヘプタンアミド）メチル）カルバモイル）フラン-2-イル）フェニル）ホスホン酸の薬学上許容可能な塩と1以上のさらなる治療上有効な薬剤を投与することを含んでなる。いくつかの実施形態では、併用療法は、（3-エトキシ-5-（5-（（（R）-2-（（R）-1-（N-ヒドロキシホルムアミド）プロピル）ヘプタンアミド）メチル）カルバモイル）フラン-2-イル）フェニル）ホスホン酸のメグルミン塩、トリス塩、またはカルシウム塩と1以上のさらなる治療上有効な薬剤を投与することを含んでなる。

10

【0171】

いくつかの実施形態では、併用療法は、（S）-2-（2-エトキシ-4-（5-（（（R）-2-（（R）-1-（N-ヒドロキシホルムアミド）プロピル）ヘプタンアミド）メチル）カルバモイル）フラン-2-イル）ベンズアミド）コハク酸と1以上のさらなる治療上有効な薬剤を投与することを含んでなる。いくつかの実施形態では、併用療法は、（S）-2-（2-エトキシ-4-（5-（（（R）-2-（（R）-1-（N-ヒドロキシホルムアミド）プロピル）ヘプタンアミド）メチル）カルバモイル）フラン-2-イル）ベンズアミド）コハク酸の薬学上許容可能な塩と1以上のさらなる治療上有効な薬剤を投与することを含んでなる。

20

【0172】

いくつかの実施形態では、併用療法は、（S）-2-（2-（カルボキシメトキシ）-4-（5-（（（R）-2-（（R）-1-（N-ヒドロキシホルムアミド）プロピル）ヘプタンアミド）メチル）カルバモイル）フラン-2-イル）ベンズアミド）コハク酸と1以上のさらなる治療上有効な薬剤を投与することを含んでなる。いくつかの実施形態では、併用療法は、（S）-2-（2-（カルボキシメトキシ）-4-（5-（（（R）-2-（（R）-1-（N-ヒドロキシホルムアミド）プロピル）ヘプタンアミド）メチル）カルバモイル）フラン-2-イル）ベンズアミド）コハク酸の薬学上許容可能な塩と1以上のさらなる治療上有効な薬剤を投与することを含んでなる。

30

【0173】

よって、本発明は、a) 式(I)の化合物またはその薬学上許容可能な塩とb) 組合せ相手とを含んでなる組成物を提供する。本明細書で使用する場合、好適な組合せ相手は、分類によりまたはより詳しく上記されたものなどの1以上の他の治療上有効な薬剤を含む。

40

【0174】

本発明はさらに、必要とする対象（例えば、ヒトまたはその他の哺乳動物、特に、ヒト）においてBMP1、TLL1および／またはTLL2活性に関連する疾患を処置するための方法であって、前記対象に治療上有効な量のa) 式(I)の化合物またはその薬学上許容可能な塩とb) 組合せ相手を投与することを含んでなる方法を提供する。組合せの個々の成分は、任意の便宜な経路により、別個または組み合わせた医薬製剤で逐次にまたは同時に投与され得る。

【0175】

50

本発明はさらに、a) 式 (I) の化合物またはその薬学上許容可能な塩と b) 組合せ相手の組合せを提供する。

【0176】

組合せ相手を含んでなる本発明の組成物、方法および組合せでは、好適な組合せ相手は、分類によりまたはより詳しく上記されたものなどの他の治療上有効な薬剤を含む。

【0177】

組合せ相手を含んでなる本発明の組成物、方法および組合せのいくつかの実施形態では、式 (I) の化合物またはその薬学上許容可能な塩は、本明細書に記載の特定の化合物、例えば、実施例の化合物、または該当する場合には、その任意の遊離酸／塩基形態、薬学上許容可能な塩形態または別の薬学上許容可能な塩形態であり；様々なより具体的な実施形態では、式 (I) の化合物またはその薬学上許容可能な塩は、(3-エトキシ-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)フェニル)ホスホン酸、その薬学上許容可能な塩、またはそのメグルミン塩、トリス塩、またはカルシウム塩であり；他の様々なより具体的な実施形態では、式 (I) の化合物またはその薬学上許容可能な塩は、(S)-2-(2-エトキシ-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンズアミド)コハク酸、またはその薬学上許容可能な塩であり；他の様々なより具体的な実施形態では、式 (I) の化合物またはその薬学上許容可能な塩は、(S)-2-(2-(カルボキシメトキシ)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンズアミド)コハク酸、またはその薬学上許容可能な塩である。

【0178】

「治療上有効な量」は、そのような処置を必要とする対象に投与された際に、本明細書で定義されるような処置を達成するために十分な化合物の量を意味するものとする。従って、例えば、本発明の化合物、例えば、式 (I) の化合物またはその薬学上許容可能な塩の治療上有効な量は、必要とする対象（例えば、ヒト）に投与された際にその活性により媒介または阻害される病態が軽減、緩和または予防されるように、BMP1、TLL1 および／または TLL2 の活性を調節または阻害するのに十分な、このような薬剤の量である。このような量に相当する所与の化合物の量は、特定の化合物（例えば、その特定の化合物の効力 (pIC₅₀) および生体半減期)、病態およびその重篤度、および処置を必要とする対象の特性（例えば、年齢、大きさおよび体重）などの因子によって異なるが、当業者ならば慣例的に決定することができる。同様に、その化合物の処置期間および投与時間（投与間の時間および投与の時機、例えば、食前／食中／食後）も、処置を必要とする対象の特性（例えば、体重）、特定の化合物およびその特性（例えば、薬学的特徴）、疾患およびその重篤度、および使用される特定の組成物および方法によって異なるが、当業者ならば決定することができる。

【0179】

いくつかの実施形態では、0.1 mg ~ 1000 mg（例えば、0.1 ~ 500 mg、または 0.1 ~ 100 mg）の本発明の化合物、特に、式 (I) の化合物またはその薬学上許容可能な塩は、1日2回、1日1回、週1回の頻度、またはその間の頻度で投与される。いくつかの実施形態では、本発明の化合物、特に、式 (I) の化合物またはその薬学上許容可能な塩は、一用量当たり 100 mg 未満（例えば、一用量当たり 0.1 ~ < 100 mg）の量で皮下投与される。

【0180】

「処置 ("treat", "treating" or "treatment")」は、対象における疾患の少なくとも緩和を意味するものとする。疾患の緩和のための処置の方法としては、例えば、疾患の防止、遅延、予防、治療、改善または治癒のための、従来から許容される任意の様式での、本発明における化合物の使用を含む。従って、処置は、疾患の1以上の症状の少なくとも緩和を含み得る。本発明の化合物を用いた処置に特に感受性を示し得る特定の疾患として

は、本明細書に記載のものが含まれる。

【0181】

本発明の化合物は、全身投与および局所投与の両方を含む任意の好適な投与経路により投与可能である。全身投与には、経口投与、非経口投与、経皮投与、直腸投与、および吸入による投与が含まれる。経口投与には、腸管（消化管）および口内または舌下投与が含まれる。非経口投与は、腸管、経皮、または吸入によるもの以外の投与経路、一般に組織または血液中への注射または注入によるものを意味する。非経口投与には、静脈内、筋肉内、皮下、皮内、および経皮埋植注射または注入が含まれる。吸入は、口腔を経るものであれまたは鼻道を経るものであれ、対象の肺への投与を意味する。局所投与には、皮膚への塗布が含まれる。

10

【0182】

療法において使用するためには、本発明の化合物は、必ずしも必要ではないが通常、対象への投与前に医薬組成物に処方される。よって、本発明はまた、本発明の化合物、特に、式（I）の化合物またはその薬学上許容可能な塩と1以上の薬学上許容可能な賦形剤とを含んでなる医薬組成物を対象とする。

【0183】

本発明の医薬組成物はバルク形態で調製および包装されてよく、この場合、有効量の本発明の化合物が抽出された後、散剤、シロップ、および注射溶液とともに対象に与えることができる。あるいは、本発明の医薬組成物は、単位投与形で調製および包装されてもよい。経口適用のためには、例えば、1以上の錠剤またはカプセル剤が投与され得る。医薬組成物の一用量は、少なくとも治療上有効な量の本発明の化合物（すなわち、式（I）の化合物、またはその塩、特に、薬学上許容可能な塩）を含有する。単位投与形で調製される場合、本医薬組成物は、0.1mg～1000mg（例えば、0.1～500mg、または0.1～100mg）の本発明の化合物を含有し得る。

20

【0184】

本医薬組成物は、1以上の本発明の化合物および／または1以上の薬学上許容可能な賦形剤を含み得る。本発明の医薬組成物は一般に、本発明の1つの化合物を含有する。しかしながら、特定の実施形態では、本発明の医薬組成物は、2以上の本発明の化合物を含有する。加えて、本発明の医薬組成物は、場合により、1以上のさらなる薬学上有効な化合物、例えば、分類によりまたはより詳しく上記された治療上有効な薬剤をさらに含んでな

30

【0185】

いくつかの実施形態では、本医薬組成物は、a) 0.01～100mgの式（I）の化合物またはその薬学上許容可能な塩とb) 0.001～900mgの1以上の薬学上許容可能な賦形剤を含んでなる。いくつかの実施形態では、本医薬組成物は、a) 0.01～100mg/mLの式（I）の化合物またはその薬学上許容可能な塩とb) 0.001～900mg/mLの1以上の薬学上許容可能な賦形剤とを含んでなる。

【0186】

いくつかの実施形態では、本医薬組成物は、本明細書に記載の特定の化合物、例えば、実施例の化合物、または該当する場合には、その任意の遊離酸／塩基形態、薬学上許容可能な塩形態または別の薬学上許容可能な塩形態を含んでなる。

40

【0187】

いくつかの実施形態では、本医薬組成物は、（3-エトキシ-5-（5-（（（R）-2-（（R）-1-（N-ヒドロキシホルムアミド）プロピル）ヘプタンアミド）メチル）カルバモイル）フラン-2-イル）フェニル）ホスホン酸と1以上の薬学上許容可能な賦形剤とを含んでなる。いくつかの実施形態では、本医薬組成物は、（3-エトキシ-5-（5-（（（R）-2-（（R）-1-（N-ヒドロキシホルムアミド）プロピル）ヘプタンアミド）メチル）カルバモイル）フラン-2-イル）フェニル）ホスホン酸の薬学上許容可能な塩と1以上の薬学上許容可能な賦形剤とを含んでなる。いくつかの実施形態では、本医薬組成物は、（3-エトキシ-5-（5-（（（R）-2-（（R）-

50

1 - (N-ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) フェニル) ホスホン酸のメグルミン塩、トリス塩、またはカルシウム塩と1以上の薬学上許容可能な賦形剤とを含んでなる。

【0188】

いくつかの実施形態では、本医薬組成物は、(S)-2-(2-エトキシ-4-(5-(((R)-2-(R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) ベンズアミド) コハク酸、および1以上の薬学上許容可能な賦形剤を含んでなる。いくつかの実施形態では、本医薬組成物は、(S)-2-(2-エトキシ-4-(5-(((R)-2-(R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) ベンズアミド) コハク酸、および1以上の薬学上許容可能な賦形剤の薬学上許容可能な塩を含んでなる。

10

【0189】

いくつかの実施形態では、本医薬組成物は、(S)-2-(2-(カルボキシメトキシ)-4-(5-(((R)-2-(R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) ベンズアミド) コハク酸と1以上の薬学上許容可能な賦形剤とを含んでなる。いくつかの実施形態では、本医薬組成物は、(S)-2-(2-(カルボキシメトキシ)-4-(5-(((R)-2-(R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) ベンズアミド) コハク酸の薬学上許容可能な塩と1以上の薬学上許容可能な賦形剤とを含んでなる。

20

【0190】

本明細書で使用する場合、「薬学上許容可能な賦形剤」は、疾患を処置するために意図される薬学的有効成分（例えば、本発明の化合物）以外の材料、組成物またはビヒクルを意味する。薬学上許容可能な賦形剤は、医薬組成物に有用な特性または機能を提供する上で含まれ、例えば、賦形剤は、組成物の物理的特性、感覚的特性、安定性、もしくは薬物動態的特性を改質する上で、例えば、組成物に形状もしくは稠度を与える上で、有効成分を増量する上で（例えば、便宜かつ正確な分配のため）、治療を増進する（例えば、薬物の吸収もしくは溶解、または他の薬物動態特性を助長する）上で、製造プロセスにおいて（例えば、取り扱いもしくは加工補助として）、組成物を安定化させる上で、または対象のコンプライアンスを向上させる（例えば、組成物の嗜好性または外観を向上させる）上で含めることができ。各賦形剤は、混合した際に、相互作用が対象に投与された際の本発明の化合物（または存在する場合には他の任意の有効成分）の有効性を実質的に低下させないように、また、相互作用がそれを薬学上許容可能とするのに十分な高純度である医薬組成物をもたらすように、医薬組成物の他の成分と適合しなければならない。

30

【0191】

本発明の化合物および薬学上許容可能な賦形剤または賦形剤は一般に、所望の投与経路による対象への投与に適合した投与形に処方される。従来の投与形には、(1) 錠剤、カプセル剤、カプレット剤、丸剤、ロゼンジ剤、トローチ剤、散剤、シロップ剤、エリキシル剤、懸濁液、溶液、エマルジョン、サシェ剤、およびカシェ剤などの経口投与に適合したもの；(2) 無菌溶液、懸濁液、凍結乾燥品、微粒子、ナノ担体、インプラント、プレフォームインプラントおよび再構成用散剤などの非経口投与に適合したもの；(3) 経皮パッチなどの経皮投与に適合したもの；(4) 坐剤などの直腸投与に適合したもの；(5) エアゾールおよび溶液などの吸入に適合したもの；および(6) クリーム、軟膏、ローション、溶液、ペースト、スプレー、フォーム、ゲル、皮膚用パッチ、および経皮パッチまたはスプレーなどの局所投与に適合したものが含まれる。

40

【0192】

好適な薬学上許容可能な賦形剤は、選択される特定の投与形によって異なる。加えて、好適な薬学上許容可能な賦形剤は、組成物中で働き得る特定の機能に関して選択され得る。例えば、特定の薬学上許容可能な賦形剤は、均一な投与形の製造を補助する、安定な投

50

与形の製造を補助する、対象にひと度投与された本発明の1または複数の化合物をある器官もしくは身体部分から別の器官もしくは身体部分に運搬もしくは輸送することを補助する、および／または対象のコンプライアンスを向上させるそれらの能力に関して選択されてもよい。

【0193】

好適な薬学上許容可能な賦形剤としては、以下の種の賦形剤：希釈剤、増量剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、流動促進剤、造粒剤、被覆剤、湿潤剤、溶媒、補助溶媒、沈殿防止剤、乳化剤、甘味剤、香味剤、矯味剤、着色剤、固化防止剤、保湿剤、キレート剤、可塑性、増粘剤、抗酸化薬、保存剤、安定剤、界面活性剤、担体、および緩衝剤が含まれる。当業者ならば、特定の薬学上許容可能な賦形剤が2つ以上の機能を果たす場合があり、どれだけの賦形剤が処方物中に存在するか、および他のどんな成分が処方物中に存在するかに応じて択一的機能を果たす場合があることを認識するであろう。

10

【0194】

当業者には、本発明における使用に適当な量で好適な薬学上許容可能な賦形剤を選択できるだけの当技術分野の知識および技量がある。加えて、薬学上許容可能な賦形剤を記載し、好適な薬学上許容可能な賦形剤を選択する上で有用であり得る、当業者が利用可能ないくつかの情報源がある。例として、Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company)、The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited)、およびThe Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press) (最新版および過去版を含む) が挙げられる。

20

【0195】

本発明の医薬組成物は、当業者に公知の技術および方法を用いて製造される。当技術分野で慣用される方法のいくつかは、Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company) に記載されている。

【0196】

一態様において、本発明は、有効量の本発明の化合物と希釈剤または増量剤、および場合により、結合剤、崩壊剤、および／または滑沢剤とを含んでなる、錠剤またはカプセル剤などの固体経口投与形を対象とする。好適な希釈剤および増量剤としては、ラクトース、スクロース、デキストロース、マンニトール、ソルビトール、デンプン（例えば、コーンスターチ、ジャガイモデンプン、およびアルファー化デンプン）、セルロースおよびその誘導体（例えば、微晶質セルロース）、硫酸カルシウム、および第二リン酸カルシウムが挙げられる。好適な結合剤としては、デンプン（例えば、コーンスターチ、ジャガイモデンプン、およびアルファー化デンプン）、ゼラチン、アラビアガム、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸、トラガカントガム、グアーガム、ポビドン、およびセルロースおよびその誘導体（例えば、微晶質セルロース）が挙げられる。好適な崩壊剤としては、クロスポビドン、グリコール酸ナトリウムデンプン、クロスカルメロース、アルギン酸、およびカルボキシメチルセルロースナトリウムが挙げられる。好適な滑沢剤としては、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、およびタルクが挙げられる。

30

40

【0197】

別の態様では、本発明は、本発明の化合物、界面活性剤および／またはポリマー担体および／または可溶化賦形剤および／またはモル浸透圧濃度を制御するための賦形剤を含んでなる、皮下投与後に化合物の放出を制御するための非経口製剤、例えば、*in-situ* ゲル、ミクロスフェア、ナノスフェア、ナノ懸濁液、または凍結乾燥品を対象とする。好適な界面活性剤としては、ポリソルベート、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドンおよびそれらの組合せが挙げられる。好適なポリマー担体としては、ポリエチレングリコール、ポリメタクリレート、エチレン酢酸ビニルコポリマー、ポリグラクチン、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリ（乳酸-コグリコール酸）、ポリ（ ϵ -カプロラクトン）、ポリ（*p*-ジオキサノン）、ポリ（無水エステル）およびそれらの組合せが挙

50

げられる。好適な可溶化賦形剤としては、*n*-メチルピロリドン、ポリエトキシ化ヒマシ油（例えば、クレモフォール、例えば、クレモフォール E L）、ポリソルベート、ソルトール（商標）（ヒドロキシステアリン酸マクロゴール 15 Ph. Eur；ヒドロキシステアリン酸ポリオキシ 15 USP）、エタノールおよびそれらの組合せが挙げられる。モル浸透圧濃度を制御するため（凍結乾燥品の場合には、凍結乾燥材料に嵩を持たせるため）の好適な賦形剤としては、マンニトール、スクロース、グリシン、およびポリビニルピロリドンが挙げられる。

【0198】

i n - s i t u ゲルは、溶媒相および 1 または複数の水不溶性ポリマー担体中で本発明の化合物を可溶化することにより製造することができる。次に、この溶液を例えば γ 線照射により滅菌する。

10

【0199】

ナノ懸濁液は、本発明の化合物、界面活性剤、ポリマー担体および水相中のモル浸透圧濃度を制御するための賦形剤を合わせた後、ビーズで粉砕するか、またはこの組合せを水相中でマイクロ流体化して化合物粒子を 100 nm ~ 1 μ m 未満の間に分配することにより製造することができる。ナノ懸濁液は、例えば最終加熱滅菌法または γ 線照射技術を用いることにより滅菌される。

【0200】

ミクロスフェアおよびナノスフェアは、水／油／水エマルション法、溶媒／油／水エマルション法、油／水エマルション法、有機相分離または溶融押し出し／凍結粉碎技術を含む、本発明の化合物と薬物送達を制御するための 1 または複数のポリマーの包含を含む当技術分野で公知の種々の方法により製造することができる。粒子は、ミクロスフェアでは 100 μ m 未満に、ナノスフェアでは 100 nm ~ 1 μ m 未満の間に分配される。ミクロスフェアおよびナノスフェアは、凍結乾燥を含むさらなる処理を経てもよく、例えば γ 線照射による滅菌を必要とする。

20

【0201】

凍結乾燥品は、好適には、0.01 ~ 100 mg / mL 濃度の本発明の化合物、界面活性剤、ポリマー担体、および可溶化賦形剤を含み得る。凍結乾燥品を提供するための一般条件としては、製品成分の溶液を形成すること、その溶液をガラス転移以下に減量すること、水性相および／または溶媒相を抜き取るために差圧をかけること、およびゆっくり温度を上げて凍結乾燥ケーキを形成することを含む。

30

【実施例】

【0202】

以下、実施例で本発明を説明する。これらの実施例は本発明の範囲を限定することを意図するものではなく、本発明の化合物、組成物、および方法を製造および使用するために当業者に指針を与えることを意図する。本発明の特定の実施形態が記載されるが、当業者ならば、本発明の趣旨および範囲から逸脱することなく種々の変更および改変が行えることを認識するであろう。

【0203】

以下の実験の記載では、下記の略号が使用される場合がある。

40

【0204】

【表 1】

略号	意味
AcOH	酢酸
aq.	水溶液
BBr ₃	三臭化ホウ素
BCl ₃	三塩化ホウ素
BH ₃	ボラン
Bn	ベンジル
ブライン	飽和塩化ナトリウム水溶液
BuLi	ブチルリチウム
CDI	カルボニルジイミダゾール
CH ₂ Cl ₂	塩化メチレン
CH ₃ CN	アセトニトリル
COCl ₂	塩化オキサリル
DCC	ジシクロヘキシルカルボジイミド
DCM	塩化メチレン
DEAD	アゾジカルボン酸ジエチル
DEAP	ジエチルアミノピリジン
DIAD	アゾジカルボン酸ジイソプロピル
DIPEA	N,N-ジイソプロピルエチルアミン
DMAP	4-ジメチルアミノピリジン
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド
DME	ジメトキシエタン
DMSO	ジメチルスルホキシド
EDC	1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド ヒドロクロリド
Et	エチル
Et ₃ N (also TEA)	トリエチルアミン
Et ₂ O	ジエチルエーテル
EtOAc	酢酸エチル

10

20

30

40

EtOH	エタノール
Fmoc	フルオレニルメチルオキシカルボニル
h	時間
H ₂	水素
H ₂ O ₂	過酸化水素
H ₂ O	水
H ₂ SO ₄	硫酸
HATU	(O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラ メチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート)
HBTU	2-(1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テト ラメチルイソウロニウムヘキサフルオロホスフェート(V)
HCl	塩酸
HCO ₂ H	ギ酸
HOBt	1-ヒドロキシベンゾトリアゾール
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
I ₂	ヨウ素
JLR	ジャケット付きラボリアクター
K ₂ CO ₃	炭酸カリウム
KHSO ₄	硫酸水素カリウム
KOAc	酢酸カリウム
LAH	水素化リチウムアルミニウム
LCMS	液体クロマトグラフィー質量分析
LDA	リチウムジイソプロピルアミド
LiOH	水酸化リチウム
LHMDS	リチウムビス(トリメチルシリル)アミド
Me	メチル
MeOH	メタノール
MgBr ₂	臭化マグネシウム
MgSO ₄	硫酸マグネシウム
min	分
MS	質量スペクトル

10

20

30

40

MTBE	メチル tert -ブチルエーテル
μw	マイクロ波
N_2	窒素
$\text{Na}(\text{CN})\text{BH}_3$	シアノ水素化ホウ素ナトリウム
NaCl	塩化ナトリウム
Na_2CO_3	炭酸ナトリウム
NaHCO_3	重炭酸ナトリウム
NaHMDS	ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド
NaHSO_3	重亜硫酸ナトリウム
NaH	水素化ナトリウム
NaI	ヨウ化ナトリウム
NaOH	水酸化ナトリウム
Na_2SO_3	亜硫酸ナトリウム
Na_2SO_4	硫酸ナトリウム
NH_4Cl	塩化アンモニウム
$\text{HCO}_2\cdot\text{NH}_4$	ギ酸アンモニウム
NH_4OH	水酸化アンモニウム
NMO	4 -メチルモルホリン N -オキシド
NMP	N -メチル- 2 -ピロリドン
Pd/C	パラジウム炭素
$\text{PdCl}_2(\text{dbpf})$	1,1'-ビス(ジ- tert -ブチルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム
$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2/$ $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$	[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)
$\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$	テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)
$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	酢酸パラジウム
$\text{Pd}(\text{OH})_2$	水酸化パラジウム
Ph	フェニル
PL HCO_3 MP	マクロ多孔質ポリスチレン支持カーボネート
POCl_3	塩化ホスホリル
PTFE	ポリテトラフルオロエチレン

10

20

30

40

rt	室温
sat.	飽和
SFC	超臨界流体クロマトグラフィー
Si	シリカ
SPE	固相抽出
T3P(商標)	無水ホスホン酸プロピル
TBAF	フッ化テトラブチルアンモニウム
TBAI	テトラブチルヨウ化アンモニウム
TBDMSCI	tert-ブチルジメチルシリルクロリド
TBME	tert-ブチルメチルエーテル
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
TiCl ₄	四塩化チタン
TMS-Br	トリメチルシリルブロミド
TMS-Cl	トリメチルシリルクロリド
TMS-OTf	トリメチルシリルトリフレート
tR	保持時間
UPLC	超高速液体クロマトグラフィー

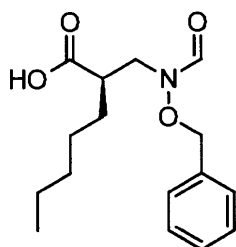
10

20

30

【0205】

中間体1：(R)-2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタン酸
【化28】

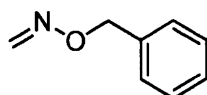


40

【0206】

工程1：ホルムアルデヒドO-ベンジルオキシム

【化29】



50

t-ブチルメチルエーテル(1800ml)中、O-ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩(308g、1930mmol)の懸濁液を、添加漏斗を介して、水(570ml)中

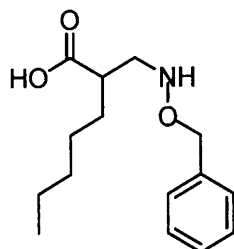
、水酸化ナトリウム（93 g、2316 mmol）の溶液に加えた。この漏斗を水（15 ml）ですすぎ、反応物を10分間攪拌した。次に、ホルムアルデヒド（水中37重量%、150 ml、2015 mmol）を、添加漏斗を介し、約20分かけてゆっくり加えた。漏斗を水（15 ml）ですすぎ、この反応混合物を25℃で3時間攪拌した。次に層を分離し、有機相を0.2N HCl（480 ml）、5% NaHCO₃ 溶液（300 ml）、および10% ブライン溶液（480 ml）で洗浄した。有機層を分離し、濃縮し、標題化合物を無色の油状物として得た（247 g、収率90%）。MS (m/z) 136.1 (M+H⁺)

【0207】

工程2：2-（（ベンジルオキシ）アミノ）メチル）ヘプタン酸

【化30】

10



アセトニトリル（1250 ml）およびヨウ化ナトリウム（931 g、6213 mmol）を窒素下、室温で6 lの反応容器に装填した。この混合物を10分間激しく攪拌した後、クロトリメチルシラン（790 ml、6224 mmol）を加えた。室温で15分間攪拌した後、反応物を15℃に冷却した。トリエチルアミン（870 ml、6242 mmol）を加えた。次に、温度を35℃未満に維持しながら、ヘプタン酸（264 ml、1864 mmol）をゆっくり加えた。添加漏斗をCH₃CN（50 ml）ですすいだ。この混合物を室温で15分間攪拌し、ホルムアルデヒドO-ベンジルオキシム（247 g、1827 mmol）を加えた。添加漏斗をCH₃CN（120 ml）ですすいだ。この反応物を室温で17時間攪拌した。次に、この反応混合物を12℃に冷却し、温度を30℃未満に維持しながら、新たに調製した、水（2250 ml）中、チオ硫酸ナトリウム（491 g、3107 mmol）の溶液で急冷した。この反応物を20分間攪拌した後、反応物のpHを6N HCl（330 ml、1980 mmol）でpH約4に調整した。10分間攪拌した後、EtOAc（500 ml）を加えた。この混合物を5分間攪拌した後、層を分離した。水層をEtOAc（1750 ml）で逆抽出した。合わせた有機溶液を水（2×1250 ml）および5% ブライン（1250 ml）で洗浄し、次いで、分離および濃縮し、620 gの粗生成物を黄色油状物として得た。粗残渣をシリカに予め吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー（ISCO Torrent、1.5 kg RediSepカラム、1~5% CH₂Cl₂/MeOH（6回））により精製し、3バッチの標題化合物を無色の油状物として（176 g、収率35%）、白色固体として（206 g、収率41%）および無色の油状物として（8 g、収率2%）得た。MS (m/z) 266.1 (M+H⁺)

20

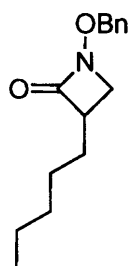
30

【0208】

工程3：1-（ベンジルオキシ）-3-ペンチルアゼチジン-2-オン

40

【化31】



6 lの反応槽に、窒素流下、トルエン（1750 ml）および2, 6-ジメチルピリジ

50

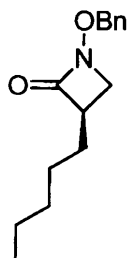
ン（232ml、1990mmol）を装填した。三塩化ホスホリル（99ml、1061mmol）を加え、この混合物を50℃に加熱した。トルエン（1050ml）中、2-（（（ベンジルオキシ）アミノ）メチル）ヘプタン酸（176g、663mmol）の溶液を、温度を55℃未満に維持しながら、40分かけて加えた。添加漏斗をトルエン（100ml）ですすいだ。次に、この反応混合物を50℃で1時間攪拌した。その後、この反応混合物を20℃に冷却した後、排出した。反応槽をトルエン（400ml）ですすぎ反応混合物と合わせた。次に、反応槽に水（1600ml）および Na_2CO_3 （239g、2255mmol）を装填した。この反応混合物を、温度を35℃未満に維持しながら、 Na_2CO_3 溶液にゆっくり加えた。この付加的容器もトルエン（400ml）ですすいだ。二相混合物を35℃で30分間攪拌した。層を分離させ、水層を排出した。有機相を3℃で一晩保持し、翌朝、35℃まで温めた後、後処理を続けた。有機相を、エマルションの形成を防ぐために濃HCl（123ml）と10%ブライン（1400ml）の混合溶液で、10%ブライン溶液（900ml）で、10分間攪拌しながら5%NaHCO₃溶液（900ml）で、次いで、10%ブライン溶液（900ml）で順次洗浄した。有機相を分離し、濃縮し、粗生成物を黄色油状物として得た。粗残渣をシリカに予め吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー（ISCO Torrent 1.5 kg Redi Sepカラム、CH₂Cl₂/MeOH 0～5%）により精製し、標題化合物を黄色油状物として得た（87g、収率52%）。MS (m/z) 248.1 (M+H⁺)

10

【0209】

工程4：(R)-1-（ベンジルオキシ）-3-ペンチルアゼチジン-2-オン
【化32】

20



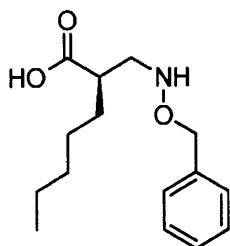
1-（ベンジルオキシ）-3-ペンチルアゼチジン-2-オン（220g、889mmol）に、SFC-70 Thar分取システム（Chiralpak AS-Hカラム 室温、15%イソプロパノール、50g/分、250mg/ml濃度で、実施時間5分）を用いてキラル分離を行った。適当な画分を濃縮し、2バッチの標題化合物（13.5g、収率6.01%、>96%ee）および（87g、収率38.8%、96%ee）を得た。MS (m/z) 248.1 (M+H⁺)

30

【0210】

工程5：(R)-2-（（（ベンジルオキシ）アミノ）メチル）ヘプタン酸
【化33】

40



テトラヒドロフラン（108ml）および水（53.9ml）中、(R)-1-（ベンジルオキシ）-3-ペンチルアゼチジン-2-オン（10g、40.4mmol）の懸濁液に、新たに調製した、水（53.9ml）中、水酸化リチウム（4.84g、202mmol）の溶液を滴下様式で加えた。次に、この反応物を室温で18時間攪拌した。その

50

後、この反応物を -5°C に冷却し、 1 M HCl を $\text{pH } 5$ となるまで滴下した。この反応物を酢酸エチルで2回抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮して標題化合物を粘稠な透明油状物として得、これをそれ以上精製または特性決定せずに使用した。

【0211】

工程6：(R)-2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタン酸ジクロロメタン(79 ml)中、CDI(19.67 g、121 mmol)の溶液に、ギ酸(4.65 ml、121 mmol)を滴下し、室温で45分間攪拌した。次に、ジクロロメタン(79 ml)中、(R)-2-((N-(ベンジルオキシ)アミノ)メチル)ヘプタン酸(10.73 g、40.4 mmol)の溶液を加え、この反応物を室温で2時間攪拌した。反応物を 1 M HCl で分配し、有機層を、疎水性フリットを介して回収し、濃縮して粘稠な黄色油状物を得、これを最少量のDCMに溶かし、Siプラグ(250 gシリカ、250 ml画分においてDCM、50:50 DCM:エーテルおよびエーテル)に通した。最も透明な画分を濃縮し、標題化合物を透明な油状物として得た(3.65 g、97% ee)。さらなる画分を濃縮して8 gの橙色の油状物を得、これをフラッシュクロマトグラフィー(ISCO Companion、120 g、15~100%酢酸エチル/ヘキサン)により精製し、さらなるバッチの標題化合物を橙色の油状物として得た(2.38 g、97% eeおよび1.38 g、97% ee)。MS (m/z) 294.1 ($M+H^+$)

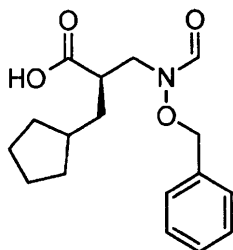
10

【0212】

中間体2：(R)-3-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)-2-(シクロペンチルメチル)プロパン酸

20

【化34】



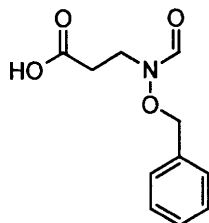
30

中間体2は、WO 2009 061 879の第55頁に中間体Aに関して詳述された手順に従って製造され得る。

【0213】

中間体3：3-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロパン酸

【化35】

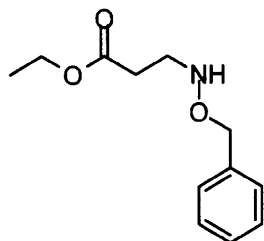


40

【0214】

工程1：3-((N-(ベンジルオキシ)アミノ)プロパン酸エチル

【化 3 6】



エタノール（150 ml）中、アクリル酸エチル（13.67 ml、125 mmol）の溶液を -78°C に冷却した。エタノール（150 ml）中、*O*-ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩（10.0 g、62.7 mmol）およびトリエチルアミン（10.48 ml、75 mmol）の溶液を、添加漏斗を介して滴下した。この反応混合物を室温まで温め、24時間攪拌した。次に、この反応物を濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ISCO Combiflash Rf、330 gカラム、0～100%酢酸エチル／ヘキサン）により精製し、2バッチの標題化合物（4.67 g、収率33%）および（6.27 g、収率45%）を得た。MS (m/z) 224.1 ($M+H^+$)。

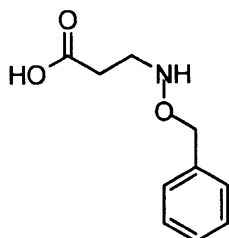
10

【0215】

工程2：3-((ベンジルオキシ)アミノ)プロパン酸

【化 3 7】

20



3-((ベンジルオキシ)アミノ)プロパン酸エチル（6.27 g、28.1 mmol、収率44.8%）をエタノール（100 ml）および水（25 ml）に溶かし、水酸化リチウム（3.00 g、125 mmol）を加えた。この反応混合物を室温で2時間攪拌した。エタノールを真空で除去し、混合物をDCMで抽出した。水層を6N HClの添加により約pH3に調整し、EtOAc（2×50 ml）で抽出した。酢酸エチル層を相分離器に通し、濃縮し、真空下で4日わたって乾燥させ、標題化合物（609 mg）を得た。水層を濃縮し、2回目の加水分解反応（4.67 g規模、同じ手順を用いて実施）から単離された水層と合わせ、酢酸エチル（4×50 ml）で抽出した。酢酸エチル層を相分離器に通し、濃縮し、家庭用バキューム下で一晩乾燥させ、標題化合物（6.91 g）を得た。次に、標題化合物のバッチを合わせたものをエーテル／DCMで摩砕した。固体をエーテルで洗浄し、回収し、真空下で一晩乾燥させ、標題化合物（720 mg）を得た。濾液および摩砕からの残留固体を再び合わせ、さらなるバッチの標題化合物を黄色油状物として得（5.17 g、純度70%）、これをそれ以上精製せずに使用した。MS (m/z) 196.0 ($M+H^+$)。

30

40

【0216】

工程3：3-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロパン酸

ジクロロメタン（20 ml）中、CDI（1.50 g、9.23 mmol）の溶液に、ギ酸（0.35 ml、9.23 mmol）を滴下した。この反応混合物を室温で1時間攪拌した。次に、ジクロロメタン（5 ml）中、3-((ベンジルオキシ)アミノ)プロパン酸（721 mg、3.69 mmol）の溶液を滴下した。この反応混合物を室温で3時間攪拌した。次に、この反応物を水浴中で冷却し、1N HCl（15 ml）を加えた。層を分離し、有機層を水で洗浄し、疎水性フリットを介して回収し、濃縮して標題

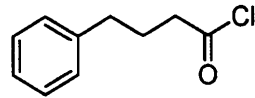
50

化合物（570 mg、収率69%）を得、これを真空下で一晩乾燥させ、それ以上精製せずに使用した。MS (m/z) 224.0 (M+H⁺)。

【0217】

中間体4：塩化4-フェニルブタノイル

【化38】



0℃にて、ジクロロメタン（207 ml）および数滴のDMF中、4-フェニルブタン酸（7 g、42.6 mmolの溶液に、塩化オキサリル（6 ml、68.5 mmol）を加えた。この反応物を一晩室温まで温めた後、濃縮して標題化合物を黄色油状物として得、これをそれ以上精製または特性決定せずに使用した。

【0218】

中間体5は、5-フェニルペンタン酸から、中間体4に関して記載したものと同様の方法により製造された。

【0219】

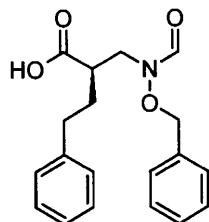
【表2】

#	名称	構造	MS (m/z) (M+H ⁺)
5	5-フェニルペンタノイルクロリド		それ以上精製も特性決定もせずに使用

【0220】

中間体6：(R)-2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)-4-フェニルブタン酸

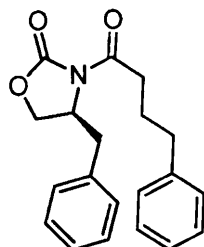
【化39】



【0221】

工程1：(S)-4-ベンジル-3-(4-フェニルブタノイル)オキサゾリジン-2-オン

【化40】



10

20

30

40

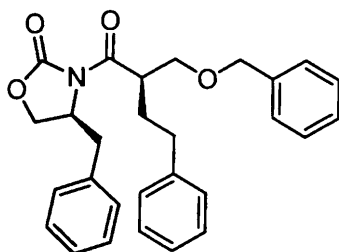
50

N₂ 下、-78℃で、テトラヒドロフラン（91ml）中、（S）-4-ベンジルオキサゾリジン-2-オン（7.28g、41.1mmol）の溶液に、N-ブチルリチウム（ヘプタン中2.7M、16.73ml、45.2mmol）を滴下した。-78℃で30分間攪拌した後、塩化4-フェニルブタノイル（7.5g、41.1mmol）を加え、この反応物を-78℃で1.5時間、次いで、0℃で2時間攪拌した。次に、NH₄Cl水溶液（150ml）を加え、この混合物をEtOAcで抽出した（2回）。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、標題化合物を白色結晶として得た（13.15g、収率99%）。MS (m/z) 324.2 (M+H⁺)。

【0222】

工程2：（S）-4-ベンジル-3-（（R）-2-（（ベンジルオキシ）メチル）-4-フェニルブタノイル）オキサゾリジン-2-オン

【化41】

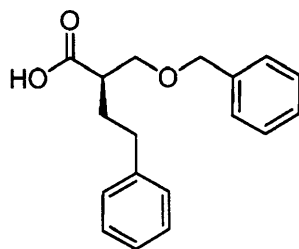


0℃にて、ジクロロメタン（122ml）中、（S）-4-ベンジル-3-（4-フェニルブタノイル）オキサゾリジン-2-オン（13.94g、43.1mmol）およびTiCl₄（4.99ml、45.3mmol）の溶液に、DIPEA（8.28ml、47.4mmol）を滴下した。0℃で1.5時間攪拌した後、（（クロロメトキシ）メチル）ベンゼン（11.99ml、86mmol）を加え、この反応物を0℃で3時間攪拌した。次に、この反応物をH₂O（150ml）で急冷し、DCMで抽出し（2回）、有機層をMgSO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ISCO、320gカラム、ヘキサン：5分；0～10%ヘキサン／EtOAc：15分；10～30%：EtOAc／DCM：5分）により精製し、標題化合物を透明な油状物として得た（14.65g、収率77%）。MS (m/z) 444.2 (M+H⁺)。

【0223】

工程3：（R）-2-（（ベンジルオキシ）メチル）-4-フェニルブタン酸

【化42】

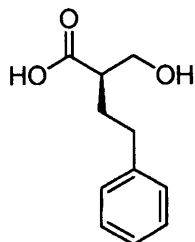


テトラヒドロフラン（78ml）および水（25.9ml）中、（S）-4-ベンジル-3-（（R）-2-（（ベンジルオキシ）メチル）-4-フェニルブタノイル）オキサゾリジン-2-オン（14.65g、33.0mmol）の混合物を0℃にて過酸化水素（H₂O中30%、27.0ml、264mmol）、次いで、水酸化リチウム（1.58g、66.1mmol）で処理した。この反応物を一晩室温まで温めた。THFを減圧下で除去し、残渣をDCMで抽出した。DCM層をH₂Oで洗浄した（2回）。次に、合わせた水層を、6N HClの添加によりpH3まで酸性化した後、EtOAcで抽出した（4回）。合わせた酢酸エチル抽出液をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、標題化合物を透明な油状物として得た（9.5g）。MS (m/z) 267.1 (M-17⁺)。

【0224】

工程4：(R)-2-(ヒドロキシメチル)-4-フェニルブタン酸

【化43】



10

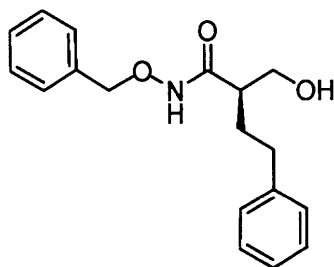
エタノール(130ml)中、(R)-2-(ベンジルオキシ)メチル-4-フェニルブタン酸(9.5g、33.4mmol)の溶液を、N₂下、Pd/C(2.94g、2.76mmol)に加え、この反応物にParrシェーカーにて約35psiで、室温で一晩水素化を行った。次に、この反応物をセライト(商標)パッドで濾過し、濾液を濃縮し、標題化合物を透明な油状物として得た(6.65g)。MS (m/z) 177.1 (M-17⁺)。

【0225】

工程5：(R)-N-(ベンジルオキシ)-2-(ヒドロキシメチル)-4-フェニルブタンアミド

20

【化44】



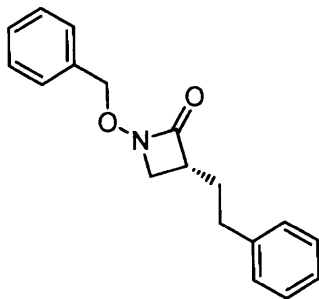
0℃にて、ジクロロメタン(143ml)中、(R)-2-(ヒドロキシメチル)-4-フェニルブタン酸(6.65g、34.2mmol)、O-ベンジル塩酸ヒドロキシルアミン(5.46g、34.2mmol)、およびDMAP(8.37g、68.5mmol)の溶液に、EDC(6.56g、34.2mmol)を加え、この反応物を一晩室温まで温めた。次に、1N HCl(55ml)を加え、この反応物をDCMで抽出し(2回)、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、標題化合物を白色固体として得た(9.52g、収率93%)。MS (m/z) 300.1 (M+H⁺)。

30

【0226】

工程6：(R)-1-(ベンジルオキシ)-3-フェネチルアゼチジン-2-オン

【化45】



40

0℃にて、テトラヒドロフラン(200ml)中、(R)-N-(ベンジルオキシ)-2-(ヒドロキシメチル)-4-フェニルブタンアミド(9.52g、31.8mmol)

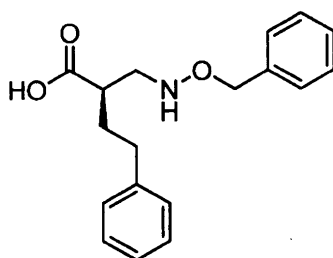
50

）およびトリフェニルホスフィン（10.01g、38.2mmol）の溶液に、DIA D（7.42ml、38.2mmol）を加え、この反応物を3.5時間かけて室温まで温めた。次に、水（100ml）を加え、この反応物をDCM（2回）で抽出した。有機層を分離し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をEt₂Oで摩砕し（3回）、固体を濾去した。濾液を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（ISCO、220gカラム、0～20% EtOAc／ヘキサン：15分、20% EtOAc／ヘキサン：10分）により精製し(purified)、標題化合物を透明な油状物として得た（5.06g、収率57%）。MS (m/z) 282.1 (M+H⁺)。

【0227】

工程7：(R)-2-(((ベンジルオキシ)アミノ)メチル)-4-フェニルブタン酸
【化46】

10



テトラヒドロフラン（54ml）、メタノール（18ml）および水（18ml）中、(R)-1-((ベンジルオキシ)-3-フェネチルアゼチジン-2-オン（5.06g、17.97mmol）を、室温で1.5日間、水酸化リチウム（4.30g、180mmol）で処理した。揮発性成分を減圧下で除去し、残渣を6N HClの添加により約pH 5～6まで酸性化した。この混合物をEtOAcで抽出し（2回）、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、標題化合物を透明な油状物として得た（5.7g）。MS (m/z) 300.1 (M+H⁺)。

20

【0228】

工程8：(R)-2-((N-((ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)-4-フェニルブタン酸

ジクロロメタン（320ml）中、CDI（6.3g、38.9mmol）の溶液にギ酸（1.5ml、39.1mmol）を滴下し、この反応物を40分間攪拌した後、ジクロロメタン（40ml）中、(R)-2-(((ベンジルオキシ)アミノ)メチル)-4-フェニルブタン酸（5g、16.70mmol）の溶液を滴下した。この反応物を室温で2時間攪拌した後、1N HClで手早く洗浄した。有機層をH₂Oで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、標題化合物を粘着性の黄色油状物として得た（5.8g）。MS (m/z) 328.1 (M+H⁺)。

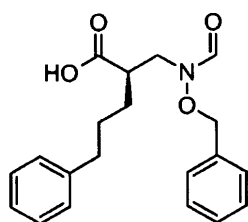
30

【0229】

中間体7：(R)-2-((N-((ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)-5-フェニルペンタン酸

【化47】

40



中間体7は、塩化5-フェニルペンタノイルから、中間体6に関して記載したものと同様の方法により製造された。

50

【 0 2 3 0 】

【表 3】

工程	名称	MS (m/z)
1	(S)-4-ベンジル-3-(5-フェニルペンタノイル)オキサゾリジン-2-オン	338.2 (M+H ⁺)
2	(S)-4-ベンジル-3-((R)-2-((ベンジルオキシ)メチル)-5-フェニルペンタノイル)オキサゾリジン-2-オン	458.2 (M+H ⁺)
3	(R)-2-((ベンジルオキシ)メチル)-5-フェニルペンタン酸	281.1 (M-17 ⁺)
4	(R)-2-(ヒドロキシメチル)-5-フェニルペンタン酸	191.1 (M-17 ⁺)
5	(R)-N-(ベンジルオキシ)-2-(ヒドロキシメチル)-5-フェニルペンタンアミド	314.2 (M+H ⁺)
6	(R)-1-(ベンジルオキシ)-3-(3-フェニルプロピル)アゼチジン-2-オン	296.1 (M+H ⁺)
7	(R)-2-(((ベンジルオキシ)アミノ)メチル)-5-フェニルペンタン酸	314.2 (M+H ⁺)
8	(R)-2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)-5-フェニルペンタン酸	342.2 (M+H ⁺)

10

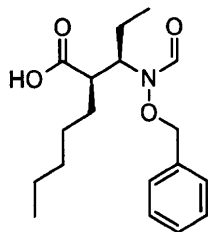
20

30

【 0 2 3 1 】

中間体 8 : (R) - 2 - ((R) - 1 - (N - (ベンジルオキシ) ホルムアミド) プロピル) ヘプタン酸

【化 4 8】

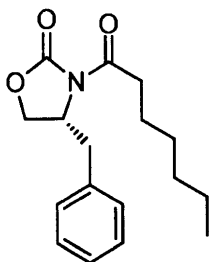


40

【 0 2 3 2 】

工程 1 : (R) - 4 - ベンジル - 3 - ヘプタン o y l オキサゾリジン - 2 - オン

【化 4 9】

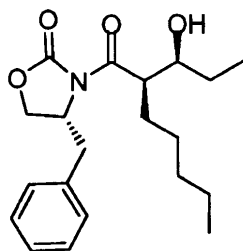


(R)－4－ベンジルオキサゾリジン－2－オン（9.95 g、56.2 mmol）を乾燥テトラヒドロフラン（100 ml）に溶かし、この混合物をドライアイスアセトン浴で冷却した。BuLi（ヘキサン中2.7 M、20.80 ml、56.2 mmol）を窒素下で5分かけて加えたところ、暗黄色に変色した。この色をジオキサン中HClの添加により滴定した後、この混合物をやや黄色がかった色に戻すために十分なBuLiで再処理した。次に、塩化ヘプタノイル（8.87 ml、57.3 mmol）を加えた。この混合物を約30分間攪拌した後、さらなる塩化ヘプタノイル（3 ml）を追加した。次に、この反応物を、水（10 ml）をゆっくり加えることで急冷した。固体の形成が見られたので、溶液を得るためにさらなる水を追加した。EtOAc（300 ml）を加え、層を分離した。有機層を飽和炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をヘプタンに溶かした後、濃縮して粘稠な油状物を得た。残渣をヘプタン（100 ml）に溶かし、この混合物をアセトン／ドライアイス浴で攪拌しながら冷却した。生じた沈澱を濾取し、真空下で一晩乾燥させ、標題化合物を白色固体として得た（15.1 g、収率93%）。

【0233】

工程2：(R)－4－ベンジル－3－((R)－2－((S)－1－ヒドロキシプロピル)ヘプタンoyl)オキサゾリジン－2－オン

【化 5 0】

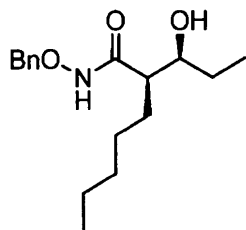


N₂下、氷－アセトン浴で、DCM（300 ml）中、(R)－4－ベンジル－3－ヘプタノイルオキサゾリジン－2－オン（15 g、51.8 mmol）の溶液に、TiCl₄（6.00 ml、54.4 mmol）を加えた。次に、DIPEA（9.96 ml、57.0 mmol）をゆっくり加え、次いで、NMP（9.98 ml、104 mmol）を加え、この混合物を15分間攪拌した。次に、プロピオンアルデヒド（7 ml、95 mmol）を加え、この反応物を1.5時間攪拌した。その後、この反応物をDCM中AcOHの溶液（容量による50：50混合物15 ml）の添加により急冷した。固体をとかアスタ眼にロッシェル塩水溶液、次いで、HCl水溶液（50% v/v）を加えた。次に、層を分離し、水層をさらなるDCMで抽出した。合わせた有機層をNaHSO₃水溶液で30分間処理した後、分離漏斗内で一晩、層を安定化させた。その後、有機層を分離し、シリカプラグ（約3 cm）で濾過した。濾液を合わせ、濃縮し、真空下で乾燥させて標題化合物を得（19 g、収率87%）、これをそれ以上精製せずに使用した。

【0234】

工程3：(R)－N－(ベンジルオキシ)－2－((S)－1－ヒドロキシプロピル)ヘプタンアミド

【化 5 1】

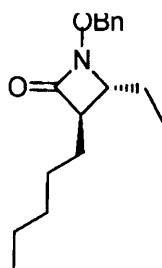


2 l の J L R から T H F を煮沸除去し、反応槽を室温に冷却しながら N_2 でパージした。O-ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩 (15.96 g、100 mmol) を加え、この容器を N_2 でパージした。次に、T H F (800 ml) を加え、この混合物を 0°C に冷却した。次に、トリメチルアルミニウム (50 ml、トルエン中 2 M、100 mmol) をゆっくり加えた。この白色スラリーを 15 分間攪拌して透明な溶液を得た。次に、T H F (200 ml) 中、(R)-4-ベンジル-3-((R)-2-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ヘプタノイル)オキサゾリジン-2-オン (18 g、51.8 mmol) の溶液を、カニューレを介して 5 分かけて添加し、この混合物を 0°C で 1.5 時間攪拌した。この反応混合物を 5°C に温めた。別に、O-ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩 (5 g、31 mmol) を T H F (100 ml) に溶かし、 0°C にてトリメチルアルミニウム (17 ml、トルエン中 2 M、34 mmol) で処理した。この混合物を溶液が得られるまで攪拌した後、最初の反応物にカニューレを介して加えた。次に、この反応物を飽和 $KHSO_4$ 水溶液の添加により急冷した。H C l 溶液 (500 ml 水、500 ml 濃 H C l) を加え、層を分離した。有機層の容量を減じ、再び水層と合わせ、揮発性成分をロトバップ (rotovap) により除去したところ、白色沈澱が形成された。これらの固体を濾取し、10% H C l、次いで、水で洗浄した。次に、濾過ケーキをトルエン (2×100 ml) で洗浄し、風乾し、標題化合物を得た (10.65 g、収率 70%)。MS (m/z) 294.3 ($M+H^+$)。

【0 2 3 5】

工程 4：(3 R, 4 R)-1-(ベンジルオキシ)-4-エチル-3-ペンチルアゼチジン-2-オン

【化 5 2】

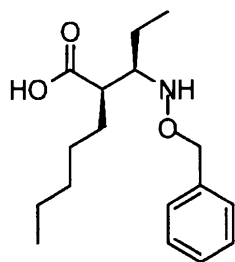


(R)-N-(ベンジルオキシ)-2-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ヘプタンアミド (4.61 g、15.7 mmol) をピリジン (14 ml) に溶かし、氷浴中で冷却した。次に、内部温度を 10°C 未満に維持しながら、塩化メタンスルホニル (2.45 ml、31.4 mmol) を滴下した。その後、この反応物を 2 時間攪拌した。この反応物を T B M E (23 ml) の添加により希釈し、冷却を適用しながら、1 M H C l (46 ml) を加えた。層を分離し、有機層を 1 M H C l (23 ml)、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (9 ml) およびブライン (9 ml) で洗浄した後、最小容量まで濃縮し、次いで、アセトン (46 ml) に溶かした。 K_2CO_3 (6.51 g、47.1 mmol) を加え、この反応物を 50°C で 1 時間加熱した。次に、この反応物を室温まで冷却し、濾過した。このフラスコおよび濾過ケーキをアセトン (2×23 ml) ですすいだ。濾液を濃縮し、標題化合物 (4.26 g) を得た。

【0236】

工程5：(R)-2-((R)-1-((ベンジルオキシ)アミノ)プロピル)ヘプタン酸

【化53】



10

(3R, 4R)-1-((ベンジルオキシ)-4-エチル-3-ペンチルアゼチジン-2-オン (356 g、1.27 mol) を 2-メチルテトラヒドロフラン (3560 ml) に溶かした。水酸化テトラブチルアンモニウム (40% 水溶液、1245 ml、1.90 mol) を加えた。この反応物を 2 時間 50℃ に加熱した後、室温まで冷却した。この反応物を水 (1780 ml) で希釈し、6M HCl (338 ml) で pH 3~4 まで酸性化した。相を分離し、有機相を 5 容量 (1780 ml) に濃縮し、それ以上精製せずに使用した。MS (m/z) 322 (M+H⁺)。

20

【0237】

工程6：(R)-2-((R)-1-(N-((ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタン酸

カルボニルジイミダゾール (822 g、5.07 mol) を 2-メチルテトラヒドロフラン (5340 ml) に懸濁させ、0℃ に冷却した。ギ酸 (88%、276 ml、6.33 mol) を、添加漏斗を介して滴下した。この反応物を 5℃ で 10 分間攪拌した後、さらに 30 分間室温まで温めた。この反応物を再び 5℃ に冷却し、2-メチルテトラヒドロフラン中 (R)-2-((R)-1-((ベンジルオキシ)アミノ)プロピル)ヘプタン酸 (前工程からの 1780 ml 溶液) を加えた。この反応物を室温まで温め、40 分間攪拌した。別の容器で、カルボニルジイミダゾール (279 g、1.72 mol) を 2-メチルテトラヒドロフラン (1500 ml) に懸濁させ、0℃ に冷却した。ギ酸 (88%、93.8 ml、2.16 mol) を、添加漏斗を介して滴下し、5℃ で 10 分間攪拌した後、さらに 30 分間室温まで温めた。次に、この混合物を、5℃ で、添加漏斗を介して元の反応物に滴下した。この反応物を室温まで温め、60 分間攪拌した。次に、この反応物を 10℃ に冷却し、NaOH (4M、2122 ml) を pH 9 まで添加することにより急冷した。相を分離し、有機相を 6M HCl と飽和ブライン水溶液の 1:1 混合物 (v/v) (4561 ml) で洗浄した。相を分離し、有機相を 3.5 容量 (1246 ml) まで濃縮し、標題化合物を 2-メチルテトラヒドロフランの 30 重量% 溶液として得た (1.15 kg、346 g の粗標題生成物に相当)。

30

【0238】

工程2および3を 365 g 規模で繰り返して第2バッチの標題化合物を 2-メチルテトラヒドロフラン中 36 重量% 溶液として得 (1.09 kg、363 g の粗標題生成物に相当)、20 g 規模で繰り返して標題化合物を 2-メチルテトラヒドロフラン中 30 重量% 溶液として得た (66 g、19.8 g の粗標題生成物)。

40

【0239】

2-メチルテトラヒドロフラン中、粗標題化合物の 30 重量% 溶液 (1.15 kg、346 g 粗生成物) を濃縮し、ヘキサンと 3 回共沸させた後、ヘキサン (2500 ml) で希釈した。この溶液に従前の SFC 精製から得られた結晶を播種した。次に、この溶液に、一晚攪拌しながら窒素を通した。生じた結晶性材料を崩し、ヘキサンで希釈し、室温で 30 分間攪拌した後、濾過し、標題化合物を淡黄色結晶固体として得た (275 g)。

【0240】

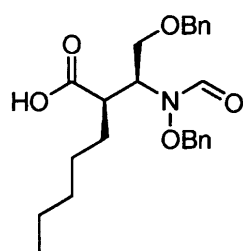
50

粗標題化合物の36重量% (1.09 kg、363 g 粗生成物) および30重量% (6.04 g、19.8 g 粗生成物) 溶液を濃縮し、メタノールと3回共沸させ、最初の30重量%バッチからの濾液と合わせた。残渣を200 mg/ml 濃度となるようにメタノールで希釈し、SFC (Thar SFC-70、DEAPカラム、5 μ M、30 $\times$ 250 mm径、35%無勾配メタノール補助溶媒で溶出、60 g/分、実施7分) により精製し、標題化合物を黄色油状物として得た。この油状物をヘキサン (2500 ml) で希釈し、この溶液に従前の単離から得られた結晶を播種した。この溶液に一晩攪拌しながら窒素を通した。生じた結晶性材料を崩し、ヘキサンで希釈し、室温で30分間攪拌した後、濾過し、標題化合物を淡黄色結晶固体として得た (360 g)。MS (m/z) 322.0 (M+H⁺)。 10

【0241】

中間体9：(R)-2-((S)-2-(ベンジルオキシ)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)エチル)ヘプタン酸

【化54】

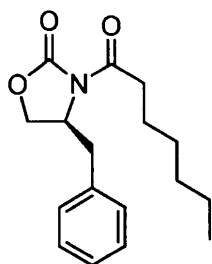


20

【0242】

工程1：(S)-4-ベンジル-3-ヘプタノイルオキサゾリジン-2-オン

【化55】



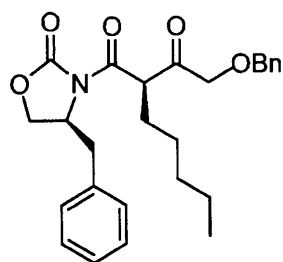
30

-78 $^{\circ}$ Cにて、乾燥THF (60 ml) 中、(S)-4-ベンジルオキサゾリジン-2-オン (5.0 g、28.2 mmol) の溶液に、n-BuLi (11.28 ml、ヘキサン中2.5 M、28.2 mmol) を滴下した。-78 $^{\circ}$ Cで30分間攪拌した後、この反応混合物を塩化ヘプタノイル (4.34 ml、28.2 mmol) で処理した。この反応混合物を室温まで温め、一晩攪拌した。次に、この反応物を飽和NH₄Cl水溶液で急冷し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (1~20% EtOAc/シクロヘキサン) により精製し、標題化合物を得た (7.5 g、収率51%)。MS (m/z) 290.1 (M+H⁺)。 40

【0243】

工程2：(R)-1-((S)-4-ベンジル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-4-(ベンジルオキシ)-2-ペンチルブタン-1,3-ジオン

【化 5 6】



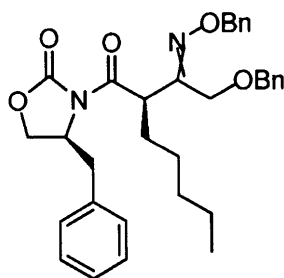
10

ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド(29.02 ml、THF中1 M)を、 -78°C にて、THF(150 ml)中、(S)-4-ベンジル-3-ヘプタノイルオキサゾリジン-2-オン(7.0 g、24.2 mmol)の攪拌溶液に滴下した。添加が完了した後、この混合物を -78°C で30分間攪拌した後、1-(ベンジルオキシ)-3-クロロプロパン-2-オン(5.72 ml、36.3 mmol)を加えた。この反応混合物を -78°C で1時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム溶液(200 ml)で急冷した。この混合物を室温まで温め、EtOAc(2×250 ml)で抽出した。合わせた有機相をブライン(200 ml)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(SNAP 340 gカラム、5~15% EtOAc/シクロヘキサン)により精製し、標題化合物を無色の油状物として得(5.43 g、約40%の(S)-4-ベンジル-3-ヘプタノイルオキサゾリジン-2-オンを含有)、これをそれ以上精製せずに使用した。MS(m/z) 460.0(M+23⁺)。20

【0244】

工程3：(S)-4-ベンジル-3-((R)-2-(2-(ベンジルオキシ)-1-(ベンジルオキシ)イミノ)エチル)ヘプタノイルオキサゾリジン-2-オン

【化 5 7】



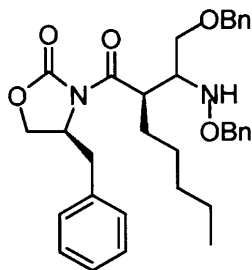
30

MeOH(100 ml)中、(R)-1-((S)-4-ベンジル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-4-(ベンジルオキシ)-2-ペンチルブタン-1,3-ジオン(5.43 g、12.4 mmol)の攪拌溶液に、酢酸ナトリウム(2.04 g、24.8 mmol)、次いで、O-ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩(3.96 g、24.8 mmol)を加え、この混合物を室温で18時間攪拌した。この反応混合物を減圧下で蒸発させ、残渣を水(200 ml)とEtOAc(300 ml)とで分配した。相を分離し、有機相を炭酸水素ナトリウム溶液(100 ml)およびブライン(100 ml)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(SNAP 340 gカラム、5~10% EtOAc/シクロヘキサン)により精製し、標題化合物を無色の油状物として得、これは静置すると固化した(5.06 g)。MS(m/z) 565.1(M+23)。40

【0245】

工程4：(4S)-4-ベンジル-3-((2R)-2-(2-(ベンジルオキシ)-1-((ベンジルオキシ)アミノ)エチル)ヘプタノイル)オキサゾリジン-2-オン

【化 5 8】

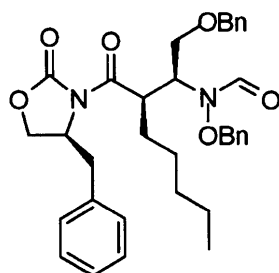


0℃にて、ジクロロエタン（60ml）および酢酸（20ml）中、（S）－4－ベン
 ジル－3－（（R）－2－（2－（ベンジルオキシ）－1－（（ベンジルオキシ）イミノ）
 エチル）ヘプタノイル）オキサゾリジン－2－オン（4.72g、8.7mmol）の
 攪拌溶液に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（2.18g、34.5mmol）を1時間
 かけて少量ずつ加えた。添加後、この混合物を1時間攪拌した。さらなるシアノ水素化ホ
 ウ素ナトリウム（1.09g、17.3mmol）を0℃で少量ずつ加え、この反応物を
 2時間攪拌した。この反応混合物を減圧下で蒸発させ、残渣を水（300ml）で処理し、
 2M NaOH溶液の添加によりpH9に調整した。水層をEtOAc（1×200ml、
 1×100ml）で抽出した。合わせた有機相を炭酸水素ナトリウム溶液（200ml）
 およびブライン（100ml）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発
 させた。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（SNAP 340gカラム、5～10%
 EtOAc／シクロヘキサン）により精製し、標題化合物をジアステレオ異性体の約3：
 1混合物として、無色の油状物として得た（4.48g）。MS (m/z) 545.1 (M+H⁺)。 10

【0246】

工程5：N－（（2S, 3R）－3－（（S）－4－ベンジル－2－オキソオキサゾリ
 ジン－3－カルボニル）－1－（ベンジルオキシ）オクタン－2－イル）－N－（ベンジル
 オキシ）ホルムアミド

【化 5 9】



0℃にて、ジクロロメタン（75ml）中、CDI（1.99g、12.3mmol）
 の懸濁液に、ギ酸（0.46ml、12.3mmol）を滴下した。添加が完了した後、
 この混合物を室温まで温め、30分間攪拌して透明な溶液を得た。次に、この混合物を、
 0℃にて、ジクロロメタン（25ml）中、（4S）－4－ベンジル－3－（（2R）－
 2－（2－（ベンジルオキシ）－1－（（ベンジルオキシ）アミノ）エチル）ヘプタノイル）
 オキサゾリジン－2－オン（4.47g、8.2mmol）の溶液に加え、得られた
 混合物を0℃で30分間、次いで、室温で一晩攪拌した。この反応混合物を4時間40℃
 に温めたが、さらなる変換は見られなかった。別のフラスコで、ジクロロメタン（25ml）
 中、CDI（0.99g、5mmol）の懸濁液にギ酸（0.23ml、5mmol）
 を滴下し、この混合物を30分間攪拌した後、主反応混合物に加えた。この反応物を4
 0℃でさらに2時間攪拌した。次に、この反応混合物をEtOAc（500ml）で希釈
 し、pH3バッファー溶液（300ml）、重炭酸ナトリウム溶液（300ml）、およ
 びブライン（300ml）で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸
 発させた。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（SNAP 340gカラム、5～30
 % EtOAc／シクロヘキサン）により精製した。このカラムからの不純画分をフラッシ 40

10

20

30

40

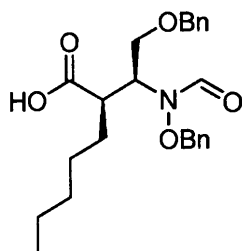
50

ュクロマトグラフィー（SNAP 25 g カラム、10～20% EtOAc / シクロヘキサン）により精製した。両カラムからの適当な画分の組合せを濃縮して、標題化合物を白色固体として得た（0.68 g）。MS (m/z) 573.1 (M+H⁺)。

【0247】

工程6：(R)-2-((S)-2-(ベンジルオキシ)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)エチル)ヘプタン酸

【化60】



10

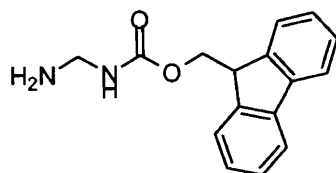
THF (15 ml) と H₂O (5 ml) の 3 : 1 混合物中、N-((2S, 3R)-3-((S)-4-ベンジル-2-オキソオキサゾリジン-3-カルボニル)-1-(ベンジルオキシ)オクタン-2-イル)-N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド (680 mg、1.2 mmol) の溶液を、0℃にて、H₂O₂ (30%、0.55 ml、4.8 mmol)、次いで、LiOH (75 mg、1.8 mmol) で処理した。得られた混合物を室温まで温め、一晚攪拌した。この反応混合物を亜硫酸ナトリウム水溶液で急冷し、pH 3 バッファー (50 ml) で希釈し、1M HCl 溶液の添加により pH 3 とした。次に、この水相を EtOAc (2×50 ml) で抽出し、合わせた有機相をブライン (30 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（SNAP 50 g カラム、EtOAc / ジクロロメタンの 25 : 75 混合物中 1～4% MeOH）により精製して不純な生成物を得、次にこれを Isolute NH₂ カートリッジ (2 g、30% EtOAc / ジクロロメタン、次いで、ジクロロメタン + 1% ギ酸中 30% EtOAc で溶出) により精製し、標題化合物 (383 mg) を無色の油状物として得た。MS (m/z) 414.1 (M+H⁺)。

20

【0248】

中間体10：(9H-フルオレン-9-イル)メチル(アミノメチル)カルバミン酸，トリフルオロ酢酸塩

【化61】

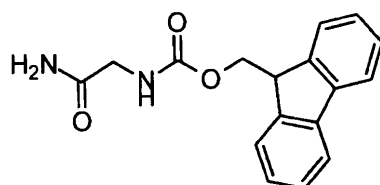


30

【0249】

工程1：(2-アミノ-2-オキソエチル)カルバミン酸(9H-フルオレン-9-イル)メチル

【化62】



40

50

0℃にて、DCM(41)中、塩酸2-アミノアセトアミド(231g、2.09mol)の混合物をDIPEA(1.11、6.27mol)で処理し、次いで、(9H-フルオレン-9-イル)メチルカルボノクロリデート(541g、2.09mol)で少量ずつ処理した。この混合物を1時間攪拌し、室温まで温めた後、水(21)で処理した。白色沈澱を濾取した後、水、DCM、水およびEt₂Oで十分に洗浄し、その後、風乾し、標題化合物(618g、収率80%)を白色固体として得た。MS (m/z) 297.0 (M+H⁺)

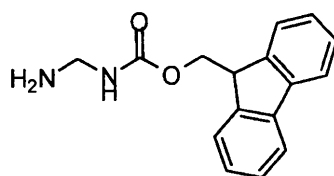
【0250】

工程2：(アミノメチル)カルバミン酸(9H-フルオレン-9-イル)メチル、トリフル

ルオロ酢酸塩

10

【化63】



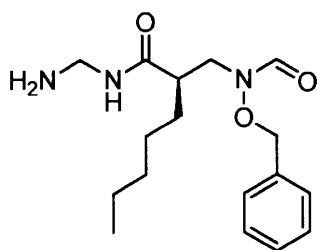
[ビス(トリフルオロアセトキシ)ヨード]ベンゼン(109g、253mmol)、水(800ml)、およびTHF(800ml)の溶液に、(2-アミノ-2-オキシエチル)カルバミン酸(9H-フルオレン-9-イル)メチル(50g、169mmol)を加え、この混合物をオーバーヘッドスターラーで60分間攪拌した。ジエチルエーテル(11)およびヘキサン(250ml)を加え、層を分離した。水層をジエチルエーテル(600ml)で洗浄した。有機層を回収し、総容量350mlまで濃縮した後、攪拌しながらヘキサン(600ml)を加えた。この混合物をさらに1.5時間攪拌した後、沈澱を濾取し、標題化合物を灰白色固体として得た(32.8g、収率51%)。MS (m/z) 269.1 (M+H⁺)。 20

【0251】

中間体11：(R)-N-(アミノメチル)-2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド

30

【化64】

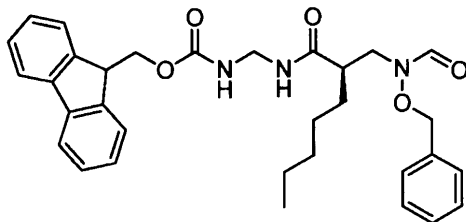


【0252】

工程1：((2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)カルバミン酸(R)-(9H-フルオレン-9-イル)メチル

40

【化 6 5】

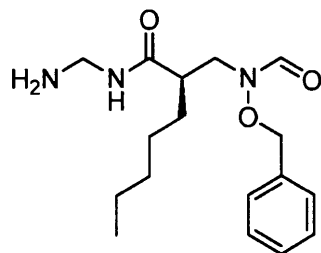


(R) - 2 - ((N - (ベンジルオキシ) ホルムアミド) メチル) ヘプタン酸 (1. 13 g、3. 84 mmol) を N, N - ジメチルホルムアミド (10. 79 ml) に溶かし、HATU (1. 46 g、3. 84 mmol) で処理した。(アミノメチル) カルバミン酸 9H - フルオレン - 9 - イル) メチル、塩酸塩 (1. 17 g、3. 84 mmol)、次いで、DIPEA (2. 01 ml、11. 52 mmol) を加えた。この反応物を室温で 18 時間攪拌した。次に、この反応物を EtOAc (100 ml) および水 (50 ml) で希釈した。層を分離し、水層を EtOAc (50 ml) で洗浄した。合わせた有機層をブライン (1 × 20 ml) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (120 g シリカゲルカラム、30% EtOAc / ヘキサン : 10 分、30 ~ 50% EtOAc / ヘキサン : 3 分、50% EtOAc / ヘキサン : 15 分) により精製し、標題化合物を白色固体として得た (1. 4 g、収率 67. 1%)。MS (m/z) 544.3 (M+H⁺)。 10

【0253】

工程 2 : (R) - N - (アミノメチル) - 2 - ((N - (ベンジルオキシ) ホルムアミド) メチル) ヘプタンアミド

【化 6 6】

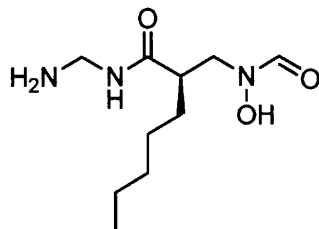


((2 - ((N - (ベンジルオキシ) ホルムアミド) メチル) ヘプタンアミド) メチル) カルバミン酸 (R) - (9H - フルオレン - 9 - イル) メチル (1. 4 g、2. 6 mmol) をアセトニトリル (12 ml) に懸濁させ、室温にてモルホリン (6 ml、68. 9 mmol) で処理した。この反応物を室温で 2 時間攪拌した。次に、この反応物を濾過し、エーテルで洗浄した。合わせた濾液を濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (40 g カラム、100% DCM : 5 分、0 ~ 10% MeOH / DCM : 12 分、10% MeOH / DCM : 5 分) により精製し、標題化合物を無色透明な油状物として得た (663 mg、収率 80%)。 30

【0254】

中間体 12 : (R) - N - (アミノメチル) - 2 - ((N - ヒドロキシホルムアミド) メチル) ヘプタンアミド

【化 6 7】

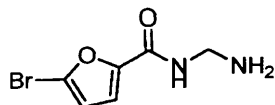


EtOH (10 ml) 中、(R)-N-(アミノメチル)-2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド (55 mg、0.17 mmol) の溶液に、Pd/C (10 重量%、Degussa wet、30 mg) を加えた。この反応混合物を室温で 30 分間水素化した。触媒を濾去し、EtOH で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、標題化合物を灰色の固体として得 (40 mg、純度 80%)、これをそれ以上精製せずに使用した。

【0255】

中間体 13：N-(アミノメチル)-5-ブロモフラン-2-カルボキサミド

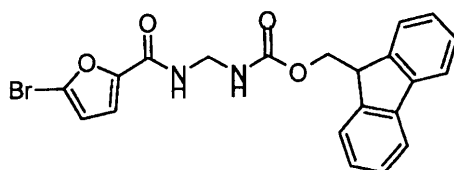
【化 6 8】



【0256】

工程 1：((5-ブロモフラン-2-カルボキサミド)メチル)カルバミン酸(9H-フルオレン-9-イル)メチル

【化 6 9】



DCM (367 ml) 中、5-ブロモフラン-2-カルボン酸 (25 g、131 mmol) の懸濁液に、HATU (54.7 g、144 mmol)、次いで、DIPEA (68.5 ml、392 mmol)、次いで、(アミノメチル)カルバミン酸(9H-フルオレン-9-イル)メチル、トリフルオロ酢酸塩 (50 g、131 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で約 10 分間攪拌した。次に、沈澱を濾取し、標題化合物を灰白色固体として得た (40.8 g、収率 64%)。濾液からさらなる沈澱を得ることができ、さらなるバッチの標題化合物 (8.8 g、収率 12% および 1.1 g、収率 2%) が得られた。MS (m/z) 443.0 (M+2⁺)。

【0257】

工程 2：N-(アミノメチル)-5-ブロモフラン-2-カルボキサミド

アセトニトリル (198 ml) 中、((5-ブロモフラン-2-カルボキサミド)メチル)カルバミン酸(9H-フルオレン-9-イル)メチル (46.5 g、84 mmol) の懸濁液をピペリジン (83 ml、843 mmol) で処理し、室温で攪拌した。約 10 分後、粘稠な沈澱が生じ、この反応混合物を濾過した。濾液を濃縮し、残渣をアセトニトリル (100 ml) に懸濁させ、濾過した。濾液を回収し、濃縮し、残渣を DCM (100 ml) に懸濁させたところ、白色沈澱が生じた。この沈澱を濾取して標題化合物を得た (10.6 g、収率 57%)。MS (m/z) 191.9 (M-28⁺)。濾液を合わせ、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (ISCO Combiflash、330 g カラム、DCM 中

10

20

30

40

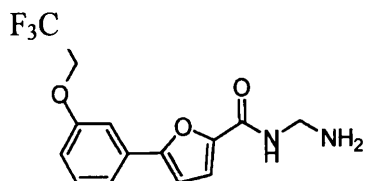
50

0～20%メタノール)により精製した。適当な画分を濃縮して黄色固体(12.4g)を得、次にこれをDCMに懸濁させ、濾過し、さらなるバッチの標題化合物を白色固体として得た(2.83g、収率15%)。MS (m/z) 191.9 (M-28⁺)。

【0258】

中間体14：N-(アミノメチル)-5-(3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)フラン-2-カルボキサミド

【化70】

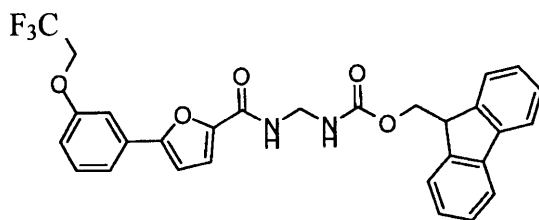


10

【0259】

工程1：((5-(3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)フラン-2-カルボキサミド)メチル)カルバミン酸(9H-フルオレン-9-イル)メチル

【化71】



20

炭酸ナトリウム(1M、6.80ml、6.80mmol)、1,2-ジメトキシエタン(12ml)、(3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)ボロン酸(598mg、2.72mmol)、および((5-ブロモフラン-2-カルボキサミド)メチル)カルバミン酸(9H-フルオレン-9-イル)メチル(1000mg、2.27mmol)を含有するマイクロ波バイアルにPdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂付加物(278mg、0.34mmol)を加え、この反応物をBiotage Initiatorにて105℃で5分間照射した。この反応物をブラインに注ぎ、混合物をEtOAcで抽出した。有機層を回収し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー(1～1.5%MeOH/DCM)より精製した。適当な画分を濃縮して材料を得、次にこれをエーテルで摩砕し、標題化合物を灰白色固体として得た(700mg、収率58%)。MS (m/z) 537.1 (M+H⁺)。

30

【0260】

工程2：N-(アミノメチル)-5-(3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)フラン-2-カルボキサミド

アセトニトリル(5ml)中、((5-(3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)フラン-2-カルボキサミド)メチル)カルバミン酸(9H-フルオレン-9-イル)メチル(700mg、1.31mmol)の混合物に、ピロリジン(2.16ml、26.1mmol)を加え、この反応物を2時間攪拌した。この反応物を濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー(1～5%MeOH/CH₂Cl₂)により精製し、標題化合物を得た(350mg、収率85%)。MS (m/z) 315.0 (M+H⁺)。

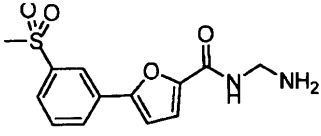
40

【0261】

中間体15は、((5-ブロモフラン-2-カルボキサミド)メチル)カルバミン酸(9H-フルオレン-9-イル)メチルおよび(3-(メチルスルホニル)フェニル)ボロン酸から、中間体14に関して記載したものと同様の方法により製造された。

【0262】

【表 4】

#	名称	構造	MS (m/z)	名称 工程 1	MS (m/z) (M+H ⁺) 工程 1
15	N-(アミノメチル)-5-(3-(メチルスルホニル)フェニル)フラン-2-カルボキサミド		560.1 (2M-28 ⁺)	((5-(3-(メチルスルホニル)フェニル)フラン-2-カルボキサミド)メチル)カルバミン酸 (9H-フルオレン-9-イル)メチル	517.1

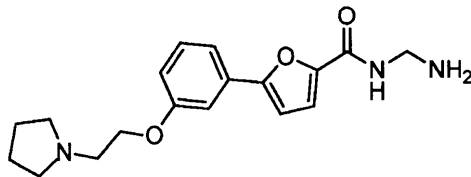
10

【0263】

中間体 16 : N-(アミノメチル)-5-(3-(2-(ピロリジン-1-イル)エトキシ)フェニル)フラン-2-カルボキサミド

【化 7 2】

20

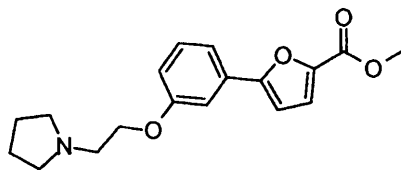


【0264】

工程 1 : 5-(3-(2-(ピロリジン-1-イル)エトキシ)フェニル)フラン-2-カルボン酸メチル

【化 7 3】

30



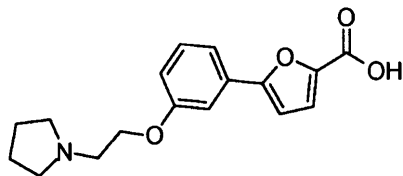
1, 4-ジオキサン (3. 57 ml) 中、1-(2-(3-ブロモフェノキシ)エチル)ピロリジン塩酸塩 (0. 71 ml、1. 96 mmol)、(5-(メトキシカルボニル)フラン-2-イル)ボロン酸 (0. 40 g、2. 35 mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 付加物 (0. 16 g、0. 20 mmol) および炭酸ナトリウム (1 M、5. 5 ml、5. 50 mmol) の混合物を 100 °C で 5 分照射した。この反応物を DCM で抽出した (3 回)。有機抽出液を相分離器に通し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (ISCO、40 g カラム、0~100 % EtOAc / DCM : 15 分、100 % EtOAc : 15 分) により精製し、標題化合物を粘稠な黄色油状物として得た (331 mg、収率 54 %)。MS (m/z) 316.2 (M+H⁺)。

40

【0265】

工程 2 : 5-(3-(2-(ピロリジン-1-イル)エトキシ)フェニル)フラン-2-カルボン酸

【化 7 4】



メタノール（6.56 ml）および水（3.94 ml）中、5-（3-（2-（ピロリジン-1-イル）エトキシ）フェニル）フラン-2-カルボン酸メチル（331 mg、1.05 mmol）を、室温で4時間、水酸化リチウム（101 mg、4.20 mmol）で処理した。揮発性成分を除去し、残渣を1 N HClの添加により約pH 4に酸性化した。この混合物をEtOAcで抽出した（2回）。水層を濃縮し、標題化合物を褐色固体として得た（316 mg、収率99%）。MS (m/z) 302.1 (M+H⁺)。

10

【0266】

工程3：N-（アミノメチル）-5-（3-（2-（ピロリジン-1-イル）エトキシ）フェニル）フラン-2-カルボキサミド

N, N-ジメチルホルムアミド（5 ml）中、（アミノメチル）カルバミン酸（9H-フルオレン-9-イル）メチル、トリフルオロ酢酸塩（381 mg、1 mmol）、5-（3-（2-（ピロリジン-1-イル）エトキシ）フェニル）フラン-2-カルボン酸（300 mg、1 mmol）、HBTU（453 mg、1.2 mmol）、DIPEA（0.52 ml、3 mmol）の溶液を室温で一晩撹拌した。次に、水を加え、この反応物を30分間撹拌した。灰色の沈澱を濾取し、水で洗浄し、風乾した。この固体をアセトニトリル（4 ml）に懸濁させ、ピロリジン（2.47 ml、29.9 mmol）で1時間処理した。この反応物を濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ISCO、40 g シリカゲルカラム、0~5% MeOH/DCM：10分、5% MeOH/DCM：10分、5~15% MeOH/DCM：5分、15% MeOH/DCM：7分、20% MeOH（+0.1% TEA）/DCM：30分）により精製し、標題化合物を得た（110 mg、収率34%）。MS (m/z) 330.1 (M+H⁺)。

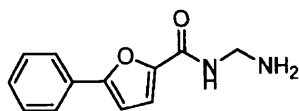
20

【0267】

中間体17：N-（アミノメチル）-5-フェニルフラン-2-カルボキサミド

30

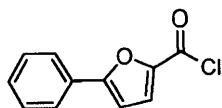
【化 7 5】



【0268】

工程1：塩化5-フェニルフラン-2-カルボニル

【化 7 6】



40

25℃にて、ジクロロメタン（300 ml）中、5-フェニルフラン-2-カルボン酸（16 g、85 mmol）の混合物をDMF（0.07 ml、0.85 mmol）、次いで、塩化オキサリル（11.16 ml、128 mmol）で処理し、一晩撹拌した後、濃縮し、標題化合物を淡黄色固体として得た（17.6 g、収率100%）。MS (m/z) 206.9 (M)⁺

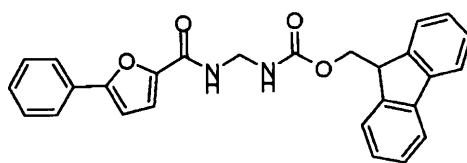
【0269】

工程2：（（5-フェニルフラン-2-カルボキサミド）メチル）カルバミン酸（9H-

50

フルオレン-9-イル)メチル

【化77】



25℃にて、ジクロロメタン(300ml)中、塩化5-フェニルフラン-2-カルボニル(17.6g、85mmol)の混合物に、(アミノメチル)カルバミン酸(9H-フルオレン-9-イル)メチル、トリフルオロ酢酸塩(35.8g、94mmol)、次いで、DIPEA(59.5ml、341mmol)を加え、この反応物を15分撹拌した後、水で処理し、CH₂Cl₂で抽出した。有機抽出液を濃縮して黄褐色固体を得、これを水およびEt₂Oで摩砕した後、風乾し、標題化合物を黄褐色固体として得た(33g、収率88%)。MS (m/z) 439.1 (M+H⁺)。

10

【0270】

工程3：N-(アミノメチル)-5-フェニルフラン-2-カルボキサミド

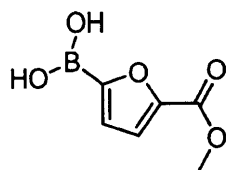
25℃にて、アセトニトリル(300ml)中、of((5-フェニルフラン-2-カルボキサミド)メチル)カルバミン酸(9H-フルオレン-9-イル)メチル(35g、80mmol)の混合物をモルホリン(160ml、1836mmol)で処理し、2時間撹拌した後、濾過し、アセトニトリルで洗浄した。濾液を濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー(2~10% MeOH/CH₂Cl₂)により精製して純粋な生成物を得た。不純な生成物も単離され、フラッシュクロマトグラフィー(2~5% MeOH/CH₂Cl₂)により精製した。純粋なバチを組み合わせて褐色油状物を得、これをCH₂Cl₂に溶かし、減圧下で濃縮した後、高真空下に20時間、次いで、窒素流下に24時間置き、標題化合物を褐色油状物として得た(13.2g、収率69%)。MS (m/z) 188.1 (M-28⁺)。

20

【0271】

中間体18：(5-(メトキシカルボニル)フラン-2-イル)ボロン酸

【化78】



30

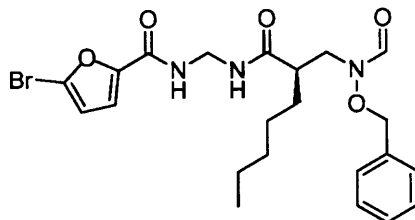
15℃にて、テトラヒドロフラン(130ml)中、2,2'-オキシビス(N,N-ジメチルエタンアミン)(5.47ml、28.7mmol)の溶液に、塩化イソプロピルマグネシウム(THF中2M)(14.36ml、28.7mmol)を加えた。25分間撹拌した後、5-ブロモフラン-2-カルボン酸メチル(3.27g、15.95mmol)を加え、この反応物を室温で35分間撹拌した。この反応物を氷浴中で0℃に冷却し、ホウ酸トリメチル(8.91ml、80mmol)を加え、この反応物を0℃で10分間撹拌した後、約pH6までの1N HCl、次いで、約pH2までの6N HClで急冷した。この混合物をEtOAcで抽出した(2回)。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。生じた褐色固体をヘキサン/EtOAcで摩砕し、標題化合物をベージュの固体として得た(2.15g、収率79%)。MS (m/z) 171.1 (M+H⁺)。

40

【0272】

中間体19：((R)-N-((2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)-5-ブロモフラン-2-カルボキサミド

【化 7 9】

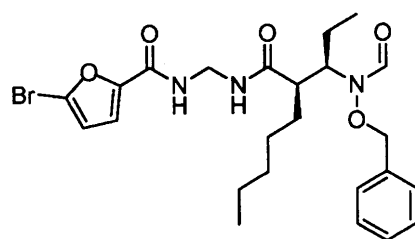


DCM (4.8 ml) 中、(R)-2-((N-(benzyloxycarbonyl)hexan-1-yl)amino)-5-bromo-2H-furan-3-carboxamide (1 g, 3.41 mmol)、EDC (0.72 g, 3.75 mmol) および DIPEA (1.79 ml, 10.23 mmol) の懸濁液に、DCM (4.8 ml) 中、N-(aminomethyl)-5-bromofuran-2-carboxamide (0.75 g, 3.4 mmol) の溶液を加えた。一晩攪拌した後、この反応混合物を水で希釈し、有機層を、疎水性フリットを介して回収し、濃縮した。次に、残渣を最少量の DCM に溶かし、フラッシュクロマトグラフィー (20 g Si SPE、DCM、50:50 DCM:エーテル、エーテルで溶出) により精製し、適当な画分を濃縮し、標題化合物を白色固体として得た (1.03 g、収率 61%)。MS (m/z) 496.0 (M+2⁺)。 10

【0273】

中間体 20: N-((R)-2-((R)-1-(N-(benzyloxycarbonyl)hexan-1-yl)amino)propan-1-yl)-5-bromofuran-2-carboxamide 20

【化 8 0】

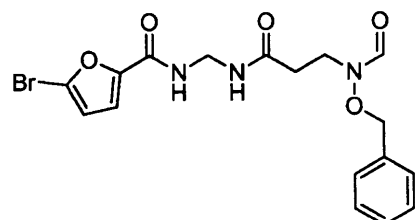


(R)-2-((R)-1-(N-(benzyloxycarbonyl)hexan-1-yl)amino)propan-1-yl)-5-bromofuran-2-carboxamide (8.26 ml, 22.1 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (91 ml) に溶かし、N-(aminomethyl)-5-bromofuran-2-carboxamide (4.84 g, 22.1 mmol)、HBTU (8.80 g, 23.2 mmol) および DIPEA (11.57 ml, 66.3 mmol) で処理した。この反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。次に、この反応物を水および EtOAc で希釈した。層を分離し、有機層をブラインで洗浄し、濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (ISCO、330 g カラム、30 分で 0~100% EtOAc/ヘキサン) により精製し、標題化合物を白色泡沫として得た (9.9 g、収率 86%)。MS (m/z) 522.2 (M⁺)。 30

【0274】

中間体 21: N-((3-(N-(benzyloxycarbonyl)hexan-1-yl)amino)propan-1-yl)-5-bromofuran-2-carboxamide 40

【化 8 1】

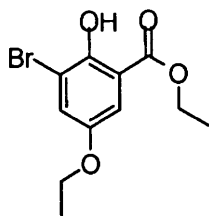


ジクロロメタン (4 ml) 中、N-(アミノメチル)-5-ブロモフラン-2-カルボキサミド塩酸塩 (200 mg、0.78 mmol)、3-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロパン酸 (0.19 ml、0.78 mmol)、EDC (300 mg、1.57 mmol)、HOBT (144 mg、0.94 mmol)、およびN-メチルモルホリン (0.26 ml、2.35 mmol) の混合物を室温で一晩攪拌した。次に、1 N HCl (10 ml) およびDCM (5 ml) を加え、この混合物を20分間攪拌した。次に、層を分離し、有機層を相分離器に通し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (ISCO Combiflash Rf、25 g カラム、0~100% 酢酸エチル/ジクロロメタン) により精製し、標題化合物 (295 mg、収率89%) を得、これを真空下で一晩乾燥させた後、それ以上精製せずに使用した。MS (m/z) 424.0 (M⁺)。 10

【0275】

中間体22：3-ブロモ-5-エトキシ-2-ヒドロキシ安息香酸エチル

【化82】

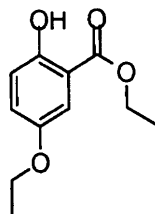


20

【0276】

工程1：5-エトキシ-2-ヒドロキシ安息香酸エチル

【化83】



30

EtOH (35 ml)、トルエン (11 ml) およびc. H₂SO₄ (0.88 ml) 中、5-エトキシ-2-ヒドロキシ安息香酸 (3.2 g、17.6 mmol) の混合物を還流下で12時間加熱した。次に、この反応物を濃縮した。固体をEtOAc (100 ml) に溶かし、飽和NaHCO₃で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濃縮し、標題化合物を白色固体として得た (2.75 g)。

【0277】

工程2：3-ブロモ-5-エトキシ-2-ヒドロキシ安息香酸エチル

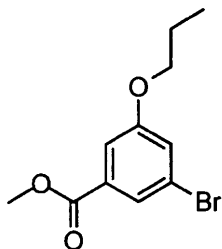
5-エトキシ-2-ヒドロキシ安息香酸エチル (500 mg、2.4 mmol) を氷酢酸 (2.5 ml) に溶かし、酢酸ナトリウム (213 mg、2.6 ml) で処理し、この混合物を氷浴中で冷却した。次に、この混合物を氷浴から取り出し、酢酸 (1 ml) 中、臭素 (125 μl、2.45 mmol) の溶液を滴下した。この反応物を室温で1時間攪拌した後、濃縮した。次に、水 (20 ml) および飽和NaHCO₃水溶液 (50 ml) を加え、この混合物を酢酸エチル (50 ml) で抽出した。この反応を2 g規模で同じ反応条件下で繰り返し、合わせた酢酸エチル抽出液をMgSO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をヘキサンから結晶化させ、標題化合物を桃色の固体として得た (2 g)。

40

【0278】

中間体23：3-ブロモ-5-プロポキシ安息香酸メチル

【化 8 4】

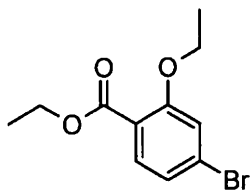


アセトニトリル（8.54 ml）中、3-ブロモ-5-ヒドロキシ安息香酸メチル（200 mg、0.87 mmol）および K_2CO_3 （598 mg、4.33 mmol）の混合物を1-ヨードプロパン（0.12 ml、1.21 mmol）で処理し、この反応混合物を一晩70℃に加熱した。この反応物を室温まで冷却した後、濾過した。濾液を濃縮し、残渣をDCM（10 ml）と水（5 ml）とで分配した。有機相を疎水性フリットに通し、濃縮し、標題化合物を得た（203 mg、収率86%）。MS (m/z) 274.9 ($M+2^+$)。

【0279】

中間体24：4-ブロモ-2-エトキシ安息香酸エチル

【化 8 5】

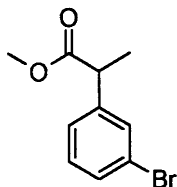


アセトニトリル（659 ml）中、4-ブロモ-2-ヒドロキシ安息香酸（22 g、101 mmol）および炭酸カリウム（70.1 g、507 mmol）の混合物に、ヨードエタン（17.20 ml、213 mmol）を滴下し、この反応混合物を80℃に加熱した。3.5時間後、DMF（300 ml）を加えた。温度を50℃に引き下げ、この反応物を一晩攪拌した。次に、この反応混合物を室温まで冷却し、同じ条件（5 g 規模の反応物を40℃で一晩攪拌したこと以外）を用いて5 g 規模で行った別の反応物と合わせ、濾過した。揮発性成分を真空で除去し、酢酸エチル（500 ml）を加えた。有機層を水で2回洗浄し、分離し、濃縮し、標題化合物を得た（34 g、収率100%）。MS (m/z) 273.0 ($M+H^+$)。

【0280】

中間体25：2-（3-ブロモフェニル）プロパン酸メチル

【化 8 6】



2-（3-ブロモフェニル）プロパン酸（1 g、4.36 mmol）をメタノール（50 ml）に溶かし、濃 H_2SO_4 （0.1 ml）を加え、この溶液を週末にわたって攪拌した。次に、この反応物を $NaHCO_3$ 水溶液の添加により中和し、濃縮した。残渣を水と酢酸エチルとで分配した。有機相を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、標題化合物を得た（996 mg、収率94%）。MS (m/z) 243.0 (M^+)。

【0281】

中間体26：4-ブロモ-2-エトキシ安息香酸メチル

10

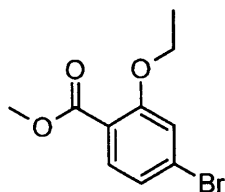
20

30

40

50

【化 8 7】

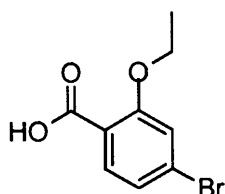


N, N-ジメチルホルムアミド (80 ml) 中、4-ブロモ-2-ヒドロキシ安息香酸メチル (5 g、21.6 mmol) および炭酸カリウム (8.97 g、64.9 mmol) の混合物に、ヨードエタン (6.12 ml、76 mmol) を滴下し、この反応混合物を室温で一晩攪拌した。次に、この混合物を濾過し、EtOAcで希釈し、有機層を水で2回洗浄した。有機層を分離した後、濃縮し、標題化合物を得た (5.61 g、収率100%)。MS (m/z) 261.0 (M+2⁺)。 10

【0282】

中間体 27：4-ブロモ-2-エトキシ安息香酸

【化 8 8】

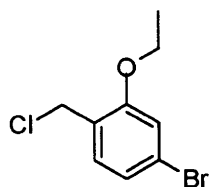


エタノール (25 ml) およびテトラヒドロフラン (25 ml) 中、4-ブロモ-2-エトキシ安息香酸メチル (5.6 g、21.6 mmol) の混合物に、NaOH (2 M、10.25 ml、20.5 mmol) を加え、この反応物を2時間攪拌した。同様に、エタノール (146 ml) およびテトラヒドロフラン (146 ml) 中、4-ブロモ-2-エトキシ安息香酸エチル (33.9 g、124 mmol) の混合物に NaOH (2 M、62.1 ml、124 mmol) を加え、この反応物を室温で2時間攪拌した。次に、これら2つの反応物を後処理のために合わせ、揮発性成分を真空で除去し、水性残渣をDCMで抽出した。次に、水層を6N HClの添加により約pH4に調整した。次に、この混合物を攪拌し、淡黄色固体を濾取し、水で洗浄し、風乾し、標題化合物を得 (33 g、収率92%)、これをそれ以上精製せずに使用した。MS (m/z) 513.0 (2M+23)。 30

【0283】

中間体 28：4-ブロモ-1-(クロロメチル)-2-エトキシベンゼン

【化 8 9】



【0284】

工程 1：(4-ブロモ-2-エトキシフェニル) メタノール

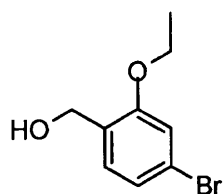
10

20

30

40

【化 90】



250 ml フラスコに 4-ブロモ-2-エトキシ安息香酸 (10.25 g、41.8 mmol) およびテトラヒドロフラン (50 ml) を加えた。この溶液を氷浴中で 0℃ に冷却した後、 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (1 M、46.0 ml、46.0 mmol) を、温度を 20℃ 未満に維持しながら約 15 分かけて滴下した。次に、この反応混合物を室温で 5 時間攪拌した後、飽和 K_2CO_3 水溶液 (50 ml) に注意深く加えた。この懸濁液を水 (100 ml) で希釈し、THF 層を分離し、濃縮した。水層を EtOAc で抽出した (3 回)。濃縮した THF 層からの残渣を有機層と合わせ、これをブラインで洗浄した後、乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、濃縮し、標題化合物を黄色固体として得た (9.68 g)。MS (m/z) 213.0 ($\text{M}-17^+$)。

【0285】

工程 2：4-ブロモ-1-(クロロメチル)-2-エトキシベンゼン

100 ml のフラスコに、(4-ブロモ-2-エトキシフェニル)メタノール (9.68 g、41.9 mmol) および塩化チオニル (13.76 ml、189 mmol) を加えた。この溶液を 15 分間加熱還流した後、室温まで冷却した。次に、この反応物を濃縮し、残渣を EtOAc に溶かし、飽和 NaHCO_3 水溶液で洗浄し、層を分離した。水層をさらなる EtOAc で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、濃縮し、標題化合物を黄色固体として得た (9.8 g)。MS (m/z) 212.2 (塩素の消失に相当するフラグメント)。

【0286】

中間体 29 は、3-ブロモ-5-エトキシ安息香酸から、中間体 28 に関して記載したものと同様の方法により製造された。

【0287】

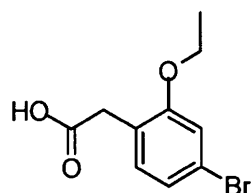
【表 5】

#	名称	構造	MS (m/z) ($\text{M}+\text{H}^+$)	名称 工程 1	工程 1 MS (m/z) ($\text{M}+\text{H}^+$)
29	1-ブロモ-3-(クロロメチル)-5-エトキシベンゼン			(3-ブロモ-5-エトキシフェニル)メタノール	

【0288】

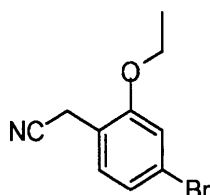
中間体 30：2-(4-ブロモ-2-エトキシフェニル)酢酸

【化 9 1】



工程 1 : 2 - (4 - ブロモ - 2 - エトキシフェニル) アセトニトリル

【化 9 2】



100 ml のフラスコに、4 - ブロモ - 1 - (クロロメチル) - 2 - エトキシベンゼン (6.01 ml、39.3 mmol)、N, N - ジメチルホルムアミド (33.3 ml) およびシアン化ナトリウム (2.18 g、43.2 mmol) を加えた。この溶液を窒素下、室温で一晩撹拌した。次に、この反応物を NH_4Cl および EtOAc の添加により希釈した。この二相溶液を水で希釈し、EtOAc 層を分離し、水層をさらなる EtOAc で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し (2 回)、乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、濃縮し、標題化合物を暗色の油状物として得 (9.4 g)、これをそれ以上精製または特性決定せずに使用した。

【0289】

工程 2 : 2 - (4 - ブロモ - 2 - エトキシフェニル) 酢酸

250 ml のフラスコに、2 - (4 - ブロモ - 2 - エトキシフェニル) アセトニトリル (5.79 ml、39.3 mmol)、次いで、水 (140 ml) に溶かした NaOH (11.5 g、288 mmol) の溶液を加えた。この反応物を 5 時間加熱還流した後、室温まで冷却し、7 時間撹拌した。この反応物を DCM で抽出し、高速撹拌しながら 6 N HCl の添加により酸性化した。得られた懸濁液を室温で 15 分間撹拌した後、濾過した。これらの固体を減圧下で乾燥させ、標題化合物を淡黄色固体として得た (8.9 g)。MS (m/z) 278.0 ($\text{M}+18^+$)。

【0290】

中間体 31 は、3 - ブロモ - 5 - エトキシ安息香酸から、中間体 30 に関して記載したものと同様の方法により製造された。

【0291】

【表 6】

#	名称	構造	MS (m/z)	名称 工程 1	MS (m/z) ($\text{M}+\text{H}^+$) 工程 1
31	2-(3-ブロモ-5-エトキシフェニル)酢酸		261.0 ($\text{M}+2^+$)	2-(3-ブロモ-5-エトキシフェニル)アセトニトリル	

10

20

30

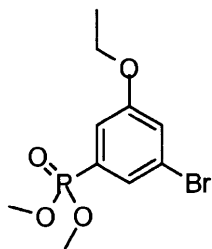
40

50

【0292】

中間体32：（3-ブロモ-5-エトキシフェニル）ホスホン酸ジメチル

【化93】

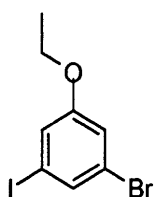


10

【0293】

工程1：1-ブロモ-3-エトキシ-5-ヨードベンゼン

【化94】



20

250 ml のフラスコに、 CH_3CN (158 ml)、3-ブロモ-5-ヨードフェノール (12.1 g、40.5 mmol)、炭酸カリウム (28.0 g、202 mmol)、およびヨードエタン (3.60 ml、44.5 mmol) を加えた。この混合物を一晩 80 °C に加熱した後、室温まで冷却した。この反応物を濾過し、固体を CH_3CN で洗浄した。濾液を濃縮し、残渣をヘキサンとともに攪拌した後、濾過し、固体をヘキサンで洗浄した。ヘキサンを濃縮し、標題化合物を黄色油状物として得た (13.2 g、1 収率 0%)。MS (m/z) 328.9 ($\text{M}+2^+$)。

【0294】

工程2：（3-ブロモ-5-エトキシフェニル）ホスホン酸ジメチル

30

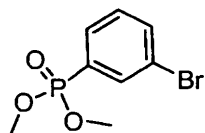
250 ml のフラスコに、1-ブロモ-3-エトキシ-5-ヨードベンゼン (13.24 g、40.5 mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.91 g、4.05 mmol) およびリン酸トリメチル (10.77 ml、92 mmol) を加えた。この反応物を 1 時間 105 °C に加熱した。さらなる $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.91 g、4.05 mmol) を加えた。さらに 1.5 時間後、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.91 g、4.05 mmol) を亜リン酸トリメチル (4.79 ml、40.5 mmol) とともに加え、反応温度を約 110 °C に引き上げた。さらなる亜リン酸トリメチル (5.98 ml、50.63 mmol) を加え、この反応は 1 時間で完了するように進行することが観察された。この反応物を室温まで冷却し、 Et_2O で希釈した後、濾過した。濾液を濃縮し、残渣をヘキサンとともに攪拌した。ヘキサンをデカントし、この工程をさらなるヘキサンを用いて 2 回繰り返した。合わせたヘキサンのデカント物を水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、標題化合物を橙色の油状物として得た (7.56 g、収率 60%)。MS (m/z) 309.0 (M^+)。

40

【0295】

中間体33：（3-ブロモフェニル）ホスホン酸ジメチル

【化 9 5】

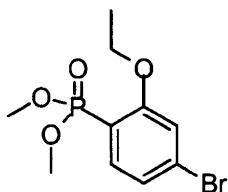


1-ブロモ-3-ヨードベンゼン（5 g、17.70 mmol）、亜リン酸トリメチル（2.19 ml、18.55 mmol）および酢酸パラジウム（0.31 g、1.38 mmol）の混合物を密閉バイアル中、90℃で一晩撹拌した。さらなる亜リン酸トリメチル（1.4 ml、11.86 mmol）を加え、この反応物を、さらに5時間加熱した。冷却後、ジエチルエーテルを加え、この黒色混合物をセライト（商標）で濾過した。溶媒を蒸発させ、残渣をフラッシュクロマトグラフィー（Biotage SP1、SNAP シリカカラム、0～10%メタノール／DCM）により精製し、標題化合物を得た（4.68 g、収率99.8%）。MS (m/z) 266.8 (M+H⁺)。 10

【0296】

中間体34：（4-ブロモ-2-エトキシフェニル）ホスホン酸ジメチル

【化 9 6】

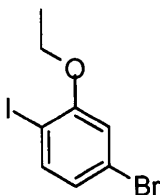


20

【0297】

工程1：4-ブロモ-2-エトキシ-1-ヨードベンゼン

【化 9 7】



30

℃にて、アセトニトリル（105 ml）中、4-ブロモ-2-エトキシアニリン（8.78 g、40.6 mmol）の溶液に、アセトニトリル（400 ml）中、I₂（20.63 g、81 mmol）および亜硝酸tert-ブチル（5.79 ml、48.8 mmol）の溶液を30分かけて滴下し、この反応物を1.5時間撹拌した。次に、この混合物を、温度を10℃未満に維持しながらNa₂SO₃水溶液で急冷し、その後、ヘキサン（3×500 ml）で抽出した。合わせたヘキサン抽出液を乾燥させ（MgSO₄）、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ISCO、330 gカラム、30分で0～5% EtOAc／ヘキサン）により精製し、標題化合物を透明油状物として得た（6 g、収率45%）。MS (m/z) 327.2 (M+H⁺)。 40

【0298】

工程2：（4-ブロモ-2-エトキシフェニル）ホスホン酸ジメチル

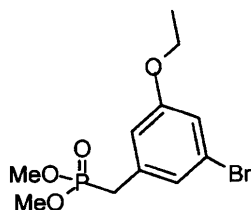
50 mlのフラスコに、4-ブロモ-2-エトキシ-1-ヨードベンゼン（6 g、18.35 mmol）、Pd(OAc)₂（1.03 g、4.59 mmol）および亜リン酸トリメチル（3.69 ml、31.2 mmol）を加えた。この混合物を90℃に加熱した。1時間後、さらなるPd(OAc)₂（1.03 g、4.59 mmol）を亜リン酸トリメチル（1.08 ml、9.2 mmol）とともに加えた。温度を105℃に上げ、 50

この反応物をこの温度で2.25時間攪拌した。この反応混合物を室温まで冷却した後、Et₂Oを加え、この反応物をセライト（商標）プラグで濾過し、酢酸エチルで洗浄した。濾液を濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ISCO、120gカラム、30分でDCM中0～100%EtOAc）により精製し、標題化合物を淡橙色油状物として得（5.1g、収率90%）、これをそれ以上精製せずに使用した。MS (m/z) 311.0 (M+2⁺)。

【0299】

中間体35：3-ブロモ-5-エトキシベンジルホスホン酸ジメチル

【化98】



10

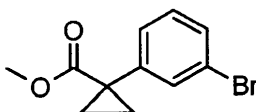
0℃にて、DMF（5ml）中、ホスホン酸ジメチル（0.23g、2.1mmol）の溶液にNaH（0.08g、2.1mmol）を加えた。この反応物を20分間攪拌した後、DMF（2ml）中1-ブロモ-3-(クロロメチル)-5-エトキシベンゼン（0.5g、2mmol）の溶液を加えた。この反応物を1時間80℃に加熱した。次に、この反応混合物を水に注いだ。層を分離し、水層をEtOAc（3×15ml）で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ（Na₂SO₄）、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ISCO、25gカラム、0～5%MeOH/DCM：15分、5～10%：10分）により精製し、標題化合物を得た（0.25g、収率80%）。MS (m/z) 325.0 (M+2⁺)。

20

【0300】

中間体36：1-(3-ブロモフェニル)シクロプロパンカルボン酸メチル

【化99】



30

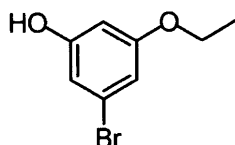
アセトニトリル（10.3ml）中、1-(3-ブロモフェニル)シクロプロパンカルボン酸（250mg、1.037mmol）およびK₂CO₃（717mg、5.18mmol）の混合物をヨードメタン（0.08ml、1.24mmol）で処理し、この反応混合物を50℃で一晩加熱した。この反応混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣をDCM（10ml）と水（5ml）とで分配した。有機層を、疎水性フリットを介して回収し、濃縮し、残渣を一晩真空下に置き、標題化合物を得た（168mg、収率64%）。MS (m/z) 256.9 (M+2⁺)。

40

【0301】

中間体37：3-ブロモ-5-エトキシフェノール

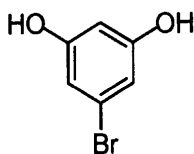
【化100】



【0302】

50

工程 1 : 5-ブロモベンゼン-1, 3-ジオール
【化 1 0 1】



0℃にて、ジクロロメタン（500ml）中、1-ブロモ-3, 5-ジメトキシベンゼン（15g、69.1mmol）の混合物に、 BBr_3 （14.37ml、152mmol）を0℃で5分かけて滴下した。この反応混合物を室温まで温め、5時間攪拌した。次に、この反応物を0℃に冷却し、 BBr_3 （7.2ml、76mmol）を滴下した。この反応混合物を室温まで温め、一晩攪拌した。この反応物を再び0℃に冷却し、 BBr_3 （3.6ml、38mmol）を滴下した。この反応混合物を室温まで温め、4時間攪拌した。次に、この混合物を氷上にゆっくり注いだ。氷が溶けた際にDCM（200ml）を加え、層を分離した。この水溶液をEtOAc（500ml）で抽出し、層を分離した。合わせた有機層を疎水性フリットに通し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ISCO Combiflash Rf、220gカラム、0～100%酢酸エチル／ヘキサン）により精製し、標題化合物を黄色油状物として得た（19.5g、純度70%）。MS (m/z) 189.0 (M^+)。 10

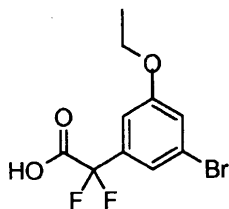
【0303】

工程 2 : 3-ブロモ-5-エトキシフェノール

アセトニトリル（200ml）中、5-ブロモベンゼン-1, 3-ジオール（19.5g、69.1mmol）の溶液に、炭酸カリウム（11.46g、83mmol）を加えた。次に、この反応物にヨードエタン（5.58ml、69.1mmol）を滴下し、この混合物を70℃で3時間攪拌した。この反応混合物を室温まで冷却し、濾過した。濾液を濃縮し、残渣をDCM（250ml）に溶かし、水で洗浄した。有機層を相分離器に通し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ISCO Combiflash Rf、220gカラム、0～100%酢酸エチル／ヘキサン）により精製し、標題化合物を透明油状物として得た（6.2g、収率41%）。MS (m/z) 219.0 ($\text{M}+2^+$)。 20

【0304】

中間体 38 : 2-（3-ブロモ-5-エトキシフェニル）-2, 2-ジフルオロ酢酸
【化 1 0 2】



【0305】

工程 1 : 2-（3-ブロモ-5-エトキシフェニル）-2, 2-ジフルオロ酢酸エチル

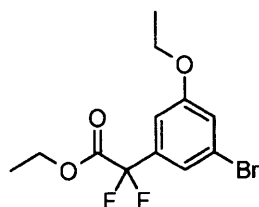
10

20

30

40

【化 1 0 3】



N₂ 下、DMSO (7.14 ml) 中、銅 (0.54 g、8.56 mmol) の懸濁液に、2-ブロモ-2,2-ジフルオロ酢酸エチル (0.87 g、4.28 mmol) を加え、この反応物を室温で1時間攪拌した。1-ブロモ-3-エトキシ-5-ヨードベンゼン (0.7 g、2.14 mmol) を加え、この反応物を60℃で一晩加熱した。次に、この反応物を飽和NH₄Clの添加により急冷し、DCMで抽出し(2回)、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (ISCO、80 g カラム、100%ヘキサン：4分、0~30%DCM/ヘキサン：15分) により精製し、標題化合物を透明な油状物として得た (540 mg、収率78%)。MS (m/z) 296.1 (酸に相当するフラグメント)。

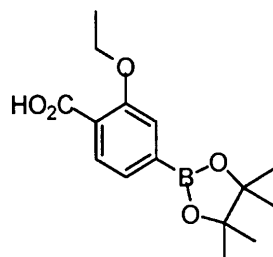
【0306】

工程2：2-(3-ブロモ-5-エトキシフェニル)-2,2-ジフルオロ酢酸メタノール (3.5 ml) およびTHF (3.5 ml) 中、2-(3-ブロモ-5-エトキシフェニル)-2,2-ジフルオロ酢酸エチル (0.6 g、1.86 mmol) の溶液を、1.5時間、水酸化ナトリウム (1.02 ml、2.04 mmol) で処理した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を6N HClで酸性化した。この混合物をEtOAcで抽出し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、標題化合物を白色固体として得た (533 mg、収率97%)。MS (m/z) 294.8 (M+H⁺)。

【0307】

中間体39：2-エトキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸

【化 1 0 4】



1,4-ジオキサン (51.4 ml) 中、4-ブロモ-2-エトキシ安息香酸 (3.15 g、12.85 mmol)、ビス(ピナコラト)ニホウ素 (4.90 g、19.28 mmol)、および酢酸カリウム (6.31 g、64.3 mmol) の混合物に、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂付加物 (0.53 g、0.64 mmol) を加え、この反応物を100℃で4時間加熱した。次に、この反応物をEtOAcで希釈し、NaOH (2N、50 ml) で洗浄した。層を分離し、有機層を水 (2×50 ml) で洗浄した。次に、水層を6N HClの添加によりpH4に酸性化し、酢酸エチルで抽出した。EtOAcを濃縮して褐色油状物を得、これをフラッシュクロマトグラフィー (ISCO Rf、120 g カラム、0~100%EtOAc/DCM) により精製し、標題化合物を灰白色固体として得た (2.5 g、収率67%)。MS (m/z) 211.1 (ボロン酸の質量に相当するフラグメント)。

【0308】

10

20

30

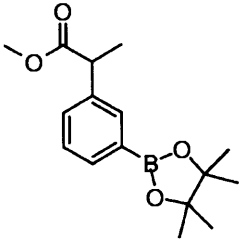
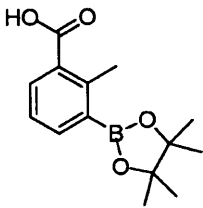
40

50

中間体 40～55 は、示された臭化物から、中間体 39 に関して記載したものと同様の方法により製造された。

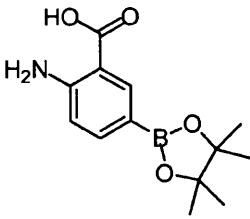
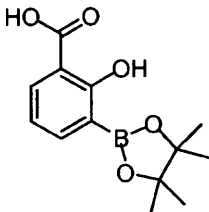
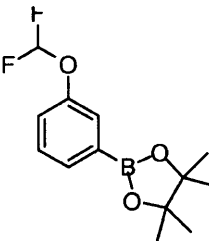
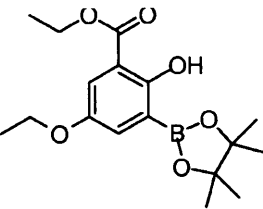
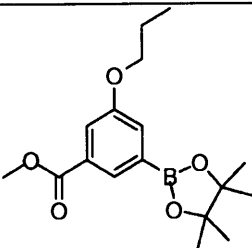
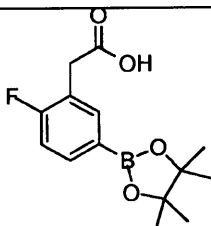
【0309】

【表 7】

#	名称	構造	MS (m/z)	プロミド
40	2-(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)プロパン酸メチル		291.1 (M+H ⁺)	2-(3-プロモフェニル)プロパン酸メチル
41	2-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸		263.1 (M+H ⁺)	3-プロモ-2-メチル安息香酸

10

20

42	2-アミノ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸		264.1 (M+H ⁺)	2-アミノ-5-ブロモ安息香酸
43	2-ヒドロキシ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸		265.1 (M+H ⁺)	5-ブロモ-2-ヒドロキシ安息香酸
44	2-(3-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン		271.1 (M+H ⁺)	1-ブロモ-3-(ジフルオロメトキシ)ベンゼン
45	5-エトキシ-2-ヒドロキシ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸エチル		337.1 (M+H ⁺)	3-ブロモ-5-エトキシ-2-ヒドロキシ安息香酸エチル
46	3-プロポキシ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸メチル		321.1 (M+H ⁺)	3-プロモ-5-プロポキシ安息香酸メチル
47	2-(2-フルオロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)酢酸		281.1 (M+H ⁺)	2-(5-ブロモ-2-フルオロフェニル)酢酸

10

20

30

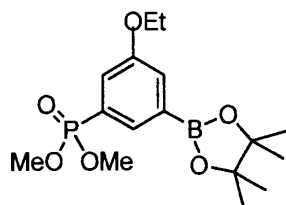
40

48	2-(3-エトキシ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)酢酸			2-(3-ブロモ-5-エトキシフェニル)酢酸
49	3-エトキシ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジルホスホン酸ジメチル		317.1 (M+H ⁺)	3-ブロモ-5-エトキシベンジルホスホン酸ジメチル
50	1-(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)シクロプロパンカルボン酸メチル		303.1 (M+H ⁺)	1-(3-ブロモフェニル)シクロプロパンカルボン酸メチル
51	3-エトキシ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノール		265.2 (M+H ⁺)	3-ブロモ-5-エトキシフェノール
52	2-(2-エトキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)酢酸			2-(4-ブロモ-2-エトキシフェニル)酢酸
53	2-(3-エトキシ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-2,2-ジフルオロ酢酸		360.0 (M+18 ⁺)	2-(3-ブロモ-5-エトキシフェニル)-2,2-ジフルオロ酢酸

【0310】

中間体54：(3-エトキシ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ホスホン酸ジメチル

【化 105】



1, 4-ジオキサン (48.9 ml) 中、ジメチル (3-ブロモ-5-エトキシフェニル) ホスホン酸 (7.56 g、24.46 mmol)、ビス (ピナコラト) ニホウ素 (9.32 g、36.7 mmol)、および酢酸カリウム (9.60 g、98 mmol) の混合物に、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 付加物 (1.00 g、1.22 mmol) を加え、この反応物を 105℃ で 3 時間加熱した。次に、この反応物を室温まで冷却し、 Et_2O および水の添加により希釈した。この混合物を 5 分間撹拌した後、層を分離した。水層をさらなるエーテルで抽出した。合わせたエーテル抽出液を濾過し、濃縮し、暗色の残渣を得た。この残渣にヘキサンを加え、この溶液を 5 分間撹拌した。ヘキサンをデカントし、このプロセスをさらに 2 回繰り返した。合わせたヘキサンデカント物を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して橙色の油状物を得、これをフラッシュクロマトグラフィー (ISCO、330 g カラム、20 分で 0~100% EtOAc/DCM 、次いで、20 分で 0~20% MeOH/DCM) により精製し、標題化合物を橙色の油状物として得 (6.5 g、収率 60%)、これは静置すると結晶化した。MS (m/z) 275.1 (ボロン酸の質量)。

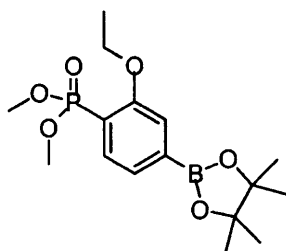
10

20

【0311】

中間体 55: (2-エトキシ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェニル) ホスホン酸ジメチル

【化 106】



30

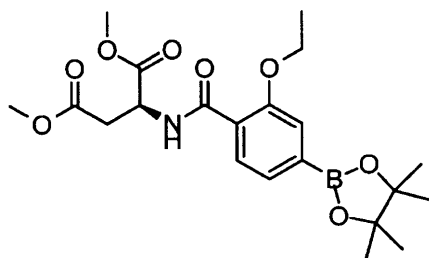
1, 4-ジオキサン (48 ml) 中、(4-ブロモ-2-エトキシフェニル) ホスホン酸ジメチル (5 g、16.18 mmol)、ビス (ピナコラト) ニホウ素 (6.16 g、24.26 mmol)、および酢酸カリウム (7.94 g、81 mmol) の混合物に、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 付加物 (0.66 g、0.81 mmol) を加え、この反応物を 105℃ で 3.5 時間加熱した。この反応物を EtOAc で希釈し、撹拌しながら室温まで冷却した後、セライト (商標) で濾過した。濾液を濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (ISCO Rf、220 g カラム、25 分で 0~100% EtOAc/DCM 、15 分で 0~20% MeOH/DCM) により精製し、約 3.4 g の暗色の材料を得た。この混合物に Et_2O を加えると、固体の沈殿が生じた。エーテルをデカントし、濃縮して 2.2 g の暗色油状物を得、これをフラッシュクロマトグラフィー (ISCO、80 g カラム、30 分で 0~20% MeOH/DCM) により精製し、標題化合物を得た (1.4 g、収率 24%)。残った固体を EtOAc に溶かした後、濃縮して 1.2 g の暗色残渣を得、これをフラッシュクロマトグラフィー (ISCO、80 g カラム、30 分で 0~20% MeOH/DCM) により精製し、さらなるバッチの標題化合物を得た (1.2 g)。MS (m/z) 275.1 (ボロン酸の質量)。

40

【0312】

50

中間体 56 : 2-(2-エトキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンズアミド)コハク酸(S)-ジメチル
【化107】



10

ジクロロメタン(5.95ml)中、2-エトキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸(500mg、1.71mmol)および2-アミノコハク酸(S)-ジメチル塩酸塩(406mg、2.05mmol)の混合物に、DIPEA(0.90ml、5.13mmol)を加え、HATU(781mg、2.05mmol)を加えた。この反応混合物を室温で2時間攪拌した。この反応物を水で洗浄し、層を分離した。DCM層を濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー(ISCO Combiflash Rf、80gカラム、20~100%酢酸エチル/ヘキサン)により精製し、標題化合物を淡黄色固体として得た(638mg、収率86%)。MS(m/z) 436.2 (M+H⁺)。

20

【0313】

中間体57および58は、2-アミノコハク酸(S)-ジメチル塩酸塩および示された酸から、中間体56に関して記載したものと同様の方法により製造された。

【0314】

【表8】

#	名称	構造	MS (m/z) (M+H ⁺)	酸
57	2-(3-エトキシ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンズアミド)コハク酸(S)-ジメチル		436.1	3-エトキシ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸
58	2-(2-(2-エトキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)アセトアミド)コハク酸(S)-ジメチル		450.2	2-(2-エトキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)酢酸

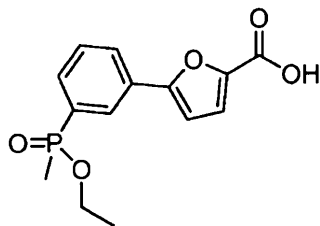
30

40

【0315】

中間体59 : 5-(3-(エトキシ(メチル)ホスホリル)フェニル)フラン-2-カルボン酸

【化 1 0 8】

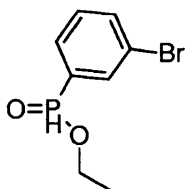


【0 3 1 6】

10

工程 1：（3-ブロモフェニル）ホスフィン酸エチル

【化 1 0 9】



−78℃にて、THF（15ml）中、1,3-ジブロモベンゼン（0.51ml、4.24mmol）の溶液に、n-BuLi（2.65ml、ヘキサン中1.6M、4.24mmol）を滴下した。−78℃で30分間攪拌した後、この反応混合物を−78℃でTHF（5ml）中、クロロ垂リン酸ジエチル（0.61ml、8.48mmol）の攪拌溶液にカニューレを介して加えた。この反応混合物を−78℃で1時間攪拌した後、飽和NH₄Cl水溶液（20ml）で急冷した。この反応混合物をEtOAc（100ml）で抽出した。有機層をブライン（25ml）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（50g SNAPシリカカラム、20～100% EtOAc／シクロヘキサン）により精製し、標題化合物を無色の油状物として得た（420mg、収率40%）。MS (m/z) 250.8 (M+H⁺)。

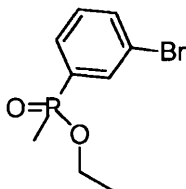
20

【0 3 1 7】

30

工程 2：（3-ブロモフェニル）（メチル）ホスフィン酸エチル

【化 1 1 0】



THF（5ml）中、（3-ブロモフェニル）ホスフィン酸エチル（0.41g、1.64mmol）の溶液を−78℃に冷却し、真空下で5分間攪拌することにより脱酸素化した。次に、このフラスコに再び窒素を充填し、LHMDS（1.64ml、ヘキサン中1.0M、1.64mmol）を滴下した。−78℃で10分間攪拌した後、ヨードメタン（107μl、1.72mmol）を加え、この反応混合物を−78℃で1時間攪拌した後、室温まで温めた。この反応混合物を飽和NH₄Cl水溶液（10ml）およびブライン（10ml）で急冷し、EtOAc（40ml）で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（25g SNAPシリカカラム、50～100% EtOAc／シクロヘキサン）により精製し、標題化合物を無色の油状物として得た（268mg、収率62%）。MS (m/z) 264.9 (M+H⁺)。

40

50

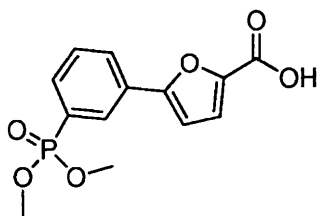
【0318】

工程3：5-（3-（エトキシ（メチル）ホスホリル）フェニル）フラン-2-カルボン酸

DME、水およびEtOHを装填したフラスコをN₂で5分間脱気した。次に、（3-ブロモフェニル）（メチル）ホスフィン酸エチル（263mg、1.00mmol）、第一リン酸カリウム（136mg、1.00mmol）、第三リン酸カリウム（212mg、1.00mmol）および5-ボロノフラン-2-カルボン酸（203mg、1.30mmol）を加えた。この反応物をN₂で脱気した後、PdCl₂（dbpf）（24mg、0.05mmol）を加えた。次に、この反応物を室温で2時間攪拌した。さらなるPdCl₂（dbpf）（24mg、0.05mmol）を加え、この反応物を一晩攪拌した。有機層を蒸発させた後、この混合物をpH3バッファー溶液（50ml）およびブライン（50ml）で希釈し、EtOAc（3×50ml）およびジクロロメタン（2×50ml）で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（30g SNAP C₁₈ カラム0.1%ギ酸で改質した水中、0~30%CH₃CN）により精製した。生成物を含有する画分を部分的に蒸発させてCH₃CNを除去した後、固体NaClで飽和させ、ジクロロメタン（3×50ml）で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させ、標題化合物を淡褐色のガム質として得た（164mg、収率56%）。MS (m/z) 295.0 (M+H⁺)。 10

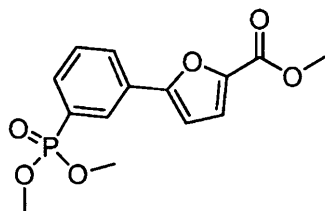
【0319】

中間体60：5-（3-（ジメトキシホスホリル）フェニル）フラン-2-カルボン酸
【化111】



【0320】

工程1：5-（3-（ジメトキシホスホリル）フェニル）フラン-2-カルボン酸メチル
【化112】



DME（25ml）および水（18.5ml）中、Ishiyama, T., et al., Organic Synthesis, 2005, 82, 126-133に従って製造された（5-（メトキシカルボニル）フラン-2-イル）ボロン酸（1.5g、5.66mmol）、（3-ブロモフェニル）ホスホン酸ジメチル（1.25g、7.36mmol）、第一リン酸カリウム（0.77g、5.66mmol）、第三リン酸カリウム（1.2g、0.57mmol）および1,1'-ビス（ジ-tert-ブチルホスフィノ）フェロセンパラジウム（134mg、0.28mmol）の混合物をN₂で10分間脱気した後、室温で一晩攪拌した。溶媒を蒸発させた後、この混合物をDCMで希釈し、水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過した。溶媒を蒸発させ、残渣をフラッシュクロマトグラフィー（Biota gel SP1、SNAPシリカカラム、50~75%EtOAc/シクロヘキサン）により精製し、標題化合物を橙色の油状物として得た（1.06g、収率60%）。MS (m/z) 311.0 (40 50

M+H⁺)。

【0321】

工程2：5-（3-（ジメトキシホスホリル）フェニル）フラン-2-カルボン酸

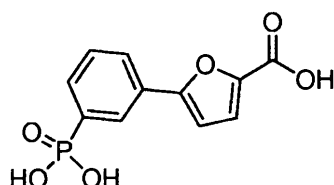
室温で、MeOH（13ml）および水（4ml）中、5-（3-（ジメトキシホスホリル）フェニル）フラン-2-カルボン酸メチル（1.06g、3.42mmol）の溶液をLiOH-水和物（155mg、3.76mmol）で処理し、一晚攪拌した。さらなるLiOH-水和物を加え（60mg、1.46mmol）、この反応物を4時間攪拌した。この反応混合物を蒸発させ、残渣をEt₂Oに取り、1N HClでpH2に酸性化した。水層をEt₂Oで抽出した（3回）。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（Biotage SP1、SNAPシリカカラム、0～5% MeOH + 5% AcOH / DCM）により精製し、標題化合物を得た（0.66g、収率65%）。MS (m/z) 297.0 (M+H⁺)。

10

【0322】

中間体61：5-（3-ホスホノフェニル）フラン-2-カルボン酸

【化113】



20

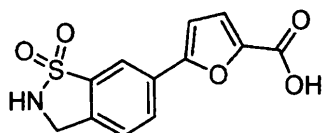
ジクロロメタン（1.0ml）中、5-（3-（ジメトキシホスホリル）フェニル）フラン-2-カルボン酸（22mg、0.07mmol）の攪拌溶液にプロモトリメチルシラン（0.1ml、0.74mmol）を加え、この反応混合物を室温で1時間攪拌した。この反応物を1M NaOH溶液（1ml）で急冷し、水（2ml）およびジクロロメタン（5ml）で希釈した。有機相を排出し、水相を3M HCl溶液の添加によりpH1に酸性化した。次に、水相を固体NaClで飽和させ、ジクロロメタン（5ml）を加えたところ、エマルションが形成した。EtOAc（15ml）および数滴のMeOHを添加しても、このエマルションを溶かすことはできなかった。このエマルションを濾過し、固体を回収し、標題化合物を白色固体として得た（14mg、収率71%）。MS (m/z) 269.0 (M+H⁺)。

30

【0323】

中間体62：5-（1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-6-イル）フラン-2-カルボン酸

【化114】

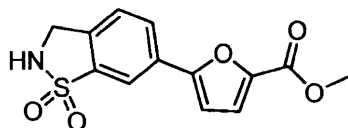


40

【0324】

工程1：5-（1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-6-イル）フラン-2-カルボン酸メチル

【化 1 1 5】



DME (5.5 ml)、水 (4 ml) および EtOH (1.4 ml) 中、6-ブロモ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1,1-ジオキシド (300 mg、1.21 mmol)、(5-(メトキシカルボニル)フラン-2-イル) ボロン酸 (267 mg、1.57 mmol、Ishiyama, T., et al., Organic Synthesis, 2005, 82, 126-133 に従って製造)、第一リン酸カリウム (164 mg、1.21 mmol)、第三リン酸カリウム (256 mg、1.21 mmol) および 1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセンパラジウム (29 mg、0.06 mmol) の混合物を N₂ で 10 分間脱気した。次に、この反応物を室温で 5 時間攪拌した。この反応物を DCM で希釈し、水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、溶媒を蒸発させた。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (Biotage SP1、SNAP シリカカラム、25~50% EtOAc/シクロヘキサン) により精製し、標題化合物を得た (230 mg、収率 65%)。MS (m/z) 293.9 (M+H⁺)。 10

【0325】

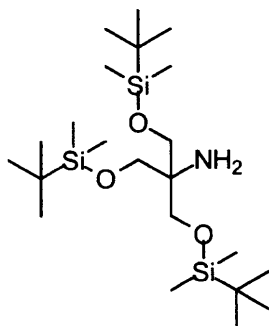
工程 2: 5-(1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-6-イル)フラン-2-カルボン酸 20

MeOH (8 ml) および水 (2 ml) 中、5-(1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-6-イル)フラン-2-カルボン酸メチル (230 mg、0.78 mmol) の溶液を LiOH-水和物 (39 mg、0.940 mmol) で処理し、室温で 5 時間攪拌した。この反応物を濃縮し、残渣を Et₂O に取り、1N HCl の添加により pH 2 に酸性化した。水層を Et₂O で抽出した (3 回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、標題化合物を得た (210 mg、収率 97%)。MS (m/z) 280.1 (M+H⁺)。

【0326】

中間体 63: 6-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-2,2,3,3,9,9,10,10-オクタメチル-4,8-ジオキサ-3,9-ジシラウンデカン-6-アミン 30

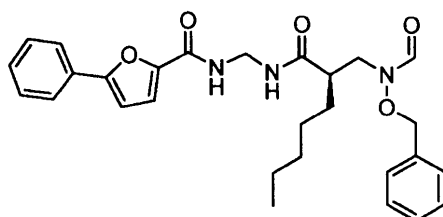
【化 1 1 6】



N,N-ジメチルホルムアミド (0.5 ml) 中、2-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)プロパン-1,3-ジオール (100 mg、0.83 mmol)、TBDMSCl (622 mg、4.13 mmol) およびイミダゾール (562 mg、8.26 mmol) の混合物を室温で一晩攪拌した。次に、この反応物の容量を減じ、EtOAc (5 ml) で希釈し、水 (3×10 ml) で洗浄した。有機層を分離し、相分離器に通し、濃縮して標題化合物を得 (491 mg)、これをそれ以上精製せずに使用した。

【0327】

中間体 64 : (R) - N - ((2 - ((N - (ベンジルオキシ) ホルムアミド) メチル)
ヘプタンアミド) メチル) - 5 - フェニルフラン - 2 - カルボキサミド
【化 1 1 7】



10

N, N - ジメチルホルムアミド (40 ml) 中、N - (アミノメチル) - 5 - フェニル
フラン - 2 - カルボキサミド (1. 62 g、7. 50 mmol)、(R) - 2 - ((N -
(ベンジルオキシ) ホルムアミド) メチル) ヘプタン酸 (2 g、6. 82 mmol)、H
O B t (1. 15 g、7. 50 mmol)、および E t ₃ N (2. 85 ml、20. 45
mmol) の混合物を E D C (1. 44 g、7. 50 mmol) で処理し、25℃で4時
間攪拌した後、水の添加により急冷し、E t O A c で抽出した。有機抽出液を1 N H C
l、飽和 N a H C O ₃ 水溶液、ブラインで洗浄した後、乾燥させ (硫酸ナトリウム)、濃
縮した。フラッシュクロマトグラフィー (50 ~ 100 % E t O A c / ヘキサン、サンプ
ルは C H ₂ C l ₂ 溶液としてロードした) に付して無色の油状物を得、これは E t ₂ O を
添加すると結晶化した。この固体を濾取し、E t ₂ O で洗浄し、乾燥させ。標題化合物 (1. 5 g、収率 41 %) を白色固体として得た。MS (m/z) 492.2 (M+H⁺)。

20

【0328】

中間体 65 は、N - (アミノメチル) - 5 - フェニルフラン - 2 - カルボキサミドおよ
び示された酸から、塩基として E t ₃ N の代わりに D I P E A を用い、中間体 64 に関し
て記載したものと同様の方法により製造された。

【0329】

【表 9】

#	名称	構造	MS (m/z) (M+H ⁺)	酸
65	N-(((R)-2-((S)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)-2-ヒドロキシエチル)ヘプタンアミド)メチル)-5-フェニルフラン-2-カルボキサミド		612.1	(R)-2-((S)-2-(ベンジルオキシ)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)エチル)ヘプタン酸

30

40

【0330】

中間体 66 ~ 68 は、N - (アミノメチル) - 5 - フェニルフラン - 2 - カルボキサミ
ドおよび示された酸から、塩基として E t ₃ N の代わりに D I P E A を用い、室温の代わ
りに 50℃で反応を行い、中間体 64 に関して記載したものと同様の方法により製造され
た。中間体 67 および 68 は、溶媒として D M F の代わりに T H F を用いた。

【0331】

50

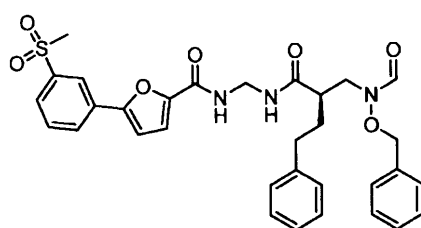
【表 10】

	名称	構造	MS (m/z) (M+H ⁺)	酸
66	(R)-N-((3-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)-2-(シクロペンチルメチル)プロパンアミド)メチル)-5-フェニルフラン-2-カルボキサミド		504.0	(R)-3-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)-2-(シクロペンチルメチル)プロパン酸
67	(R)-N-((2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)-4-フェニルbutanアミド)メチル)-5-フェニルフラン-2-カルボキサミド		526.2	(R)-2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)-4-フェニルブタン酸
68	(R)-N-((2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)-5-フェニルペンタンアミド)メチル)-5-フェニルフラン-2-カルボキサミド		540.3	(R)-2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)-5-フェニルペンタン酸

【0332】

中間体 69: (R)-N-((2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)-4-フェニルブタンアミド)メチル)-5-(3-(メチルスルホニル)フェニル)フラン-2-カルボキサミド

【化 118】



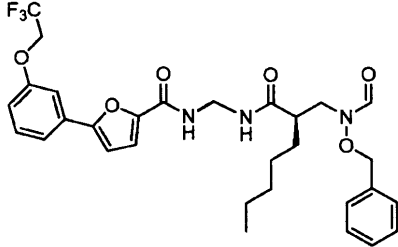
N, N-ジメチルホルムアミド (2 ml) 中、N-(アミノメチル)-5-(3-(メチルスルホニル)フェニル)フラン-2-カルボキサミド (0.11 g、0.36 mmol)、(R)-2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)-4-フェニルブタン酸 (0.12 g、0.36 mmol)、HATU (0.16 g、0.43 mmol)、および DIPEA (0.19 ml、1.07 mmol) の溶液を室温で一晩攪拌した。水を加え、この反応物を EtOAc で 2 回抽出した。合わせた有機抽出液を水で洗浄し (3 回)、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (ISCO、24 g シリカカラム、0~60% EtOAc/DCM: 15 分、60% EtOAc: 6 分、60~100% EtOAc/DCM: 5 分、100% EtOAc: 5 分) により精製し、標題化合物を粘稠な白色固体として得た (0.143 g、収率 66.4%)。MS (m/z) 604.2 (M+H⁺)。

【0333】

中間体70は、N-(アミノメチル)-5-(3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)フラン-2-カルボキサミドおよび示された酸から、中間体69に関して記載したものと同様の方法により製造された。

【0334】

【表11】

#	名称	構造	MS (m/z) (M+H ⁺)	酸
70	(R)-N-((2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)へプタンアミド)メチル)-5-(3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)フラン-2-カルボキサミド		590.2	(R)-2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)へプタン酸

10

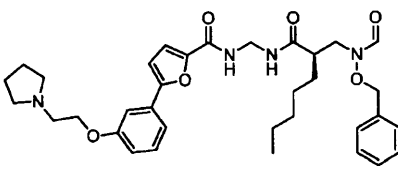
【0335】

中間体71は、N-(アミノメチル)-5-(3-(2-(ピロリジン-1-イル)エトキシ)フェニル)フラン-2-カルボキサミドおよび示された酸から、カップリング試薬としてHATUの代わりにHBTUを用い、溶媒としてDMFの代わりにDCMを用い、中間体69に関して記載したものと同様の方法により製造された。

20

【0336】

【表12】

#	名称	構造	MS (m/z) (M+H ⁺)	酸
71	(R)-N-((2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)へプタンアミド)メチル)-5-(3-(2-(ピロリジン-1-イル)エトキシ)フェニル)フラン-2-カルボキサミド		605.4	(R)-2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)へプタン酸

30

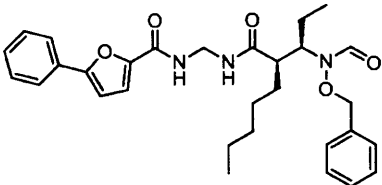
40

【0337】

中間体72は、N-(アミノメチル)-5-フェニルフラン-2-カルボキサミドおよび示された酸から、カップリング試薬としてHATUの代わりにHBTUを用い、中間体69に関して記載したものと同様の方法により製造された。

【0338】

【表 1 3】

#	名称	構造	MS (m/z) (M+H ⁺)	酸
72	N-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)-5-フェニルフラン-2-カルボキサミド		520.3	(R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタン酸

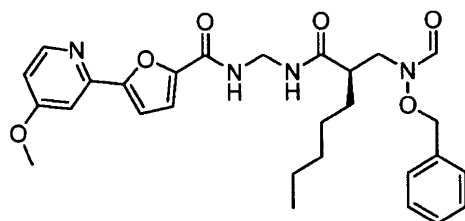
10

【0339】

中間体 73：(R)-N-((2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)-5-(4-メトキシピリジン-2-イル)フラン-2-カルボキサミド

【化 1 1 9】

20



N, N-ジメチルホルムアミド (1 ml) 中、5-(4-メトキシピリジン-2-イル)フラン-2-カルボン酸 (0.07 g、0.31 mmol)、HATU (0.13 g、0.34 mmol)、および DIPEA (0.16 ml、0.93 mmol) の溶液に、ジクロロメタン (1 ml) 中、(R)-N-(アミノメチル)-2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド (0.1 g、0.31 mmol) を加え、

30

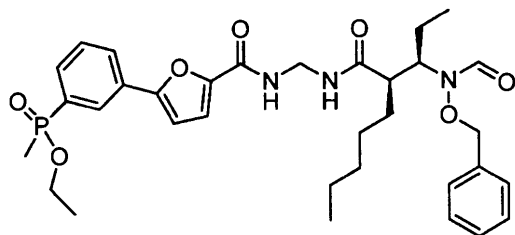
この反応物を室温で一晩攪拌した。次に、この反応物を EtOAc で抽出した (2 回)。合わせた有機抽出液を水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。残渣を DCM (2 ml) 中、CDI (0.04 g、0.23 mmol) とギ酸 (0.01 ml、0.31 mmol) のプレミックス溶液で処理し、この反応物を室温で一晩攪拌した。この反応物を 1N HCl、次いで、水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。残渣を逆相 HPLC (Waters、Sunfire C₁₈ OBD カラム、20~60% CH₃CN/水 (+0.1% TFA)、16 分勾配) により精製した。目的生成物を含有する画分を合わせ、飽和 NaHCO₃ で中和し、DCM で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮し、標題化合物を粘稠な油状物として得た (57 mg、収率 35%)。MS (m/z) 523.2 (M+H⁺)。

40

【0340】

中間体 74：(3-(5-(((R)-2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)フェニル)(メチル)ホスフィン酸エチル

【化 1 2 0】

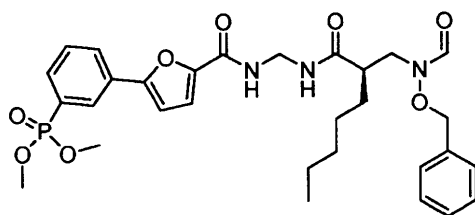


DCM (5 ml) 中、5-(3-(エトキシ(メチル)ホスホリル)フェニル)フラン
 -2-カルボン酸 (160 mg、0.54 mmol)、DIPEA (0.19 ml、1.09 mmol)、HOBt (96 mg、0.71 mmol) および (R)-N-(アミノ
 メチル)-2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド (1
 75 mg、0.54 mmol) の混合物に、EDC (135 mg、0.71 mmol) を
 加えたこの反応混合物を一晩攪拌した。次に、この反応混合物を EtOAc (50 ml)
 で希釈し、飽和 NaHCO₃ 溶液 (50 ml) およびブライン (25 ml) で洗浄し、Na₂SO₄
 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を DCM (5 ml) に溶かし、
 室温で 30 分間予め攪拌した、DCM (2 ml) 中、CDI (31 mg、0.19 mmol)
 およびギ酸 (8 μl) の溶液で処理した。この反応物を 1 時間攪拌した。次に、この
 反応物を EtOAc (50 ml) で希釈し、pH 3 バッファー溶液 (50 ml)、飽和 NaHCO₃
 溶液 (50 ml) およびブライン (25 ml) で洗浄した。有機層を Na₂SO₄
 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (2
 5 g SNAP カラム、0~15% MeOH/EtOAc) により精製し、標題化合物を
 淡黄色泡沫として得た (274 mg、収率 84%)。MS (m/z) 598.1 (M+H⁺)。 10

【0341】

中間体 75: (3-(5-((2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)
)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)フェニル)ホスホン酸 (R)
)-ジメチル 20

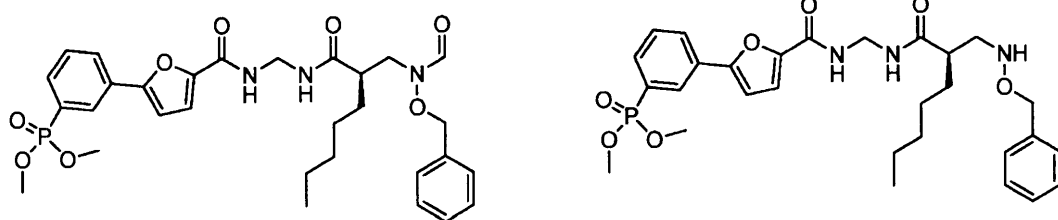
【化 1 2 1】



【0342】

工程 1: (3-(5-((2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘ
 プタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)フェニル)ホスホン酸 (R)
)-ジメチル および (3-(5-((2-((N-(ベンジルオキシ)アミノ)メチル)ヘ
 プタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)フェニル)ホスホン酸 (R)
)-ジメチル 40

【化 1 2 2】



窒素下、DCM (4 ml) 中、5-(3-(ジメトキシホスホリル)フェニル)フラン
 -2-カルボン酸 (0.20 g、0.68 mmol)、DIPEA (0.22 ml、1.24 mmol)、HOBt (0.10 g、0.75 mmol) および EDC (0.16 g、0.81 mmol) の混合物に、DCM (4 ml) 中、(R)-N-(アミノメチル)
 -2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド (0.20 g、0.62 mmol) の溶液を滴下し、この反応物を1時間攪拌した。さらなる(R)-
 N-(アミノメチル)-2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタ
 ンアミド (1 ml の DCM 中、0.05 g、0.16 mmol) を加え、この反応物を室
 温で一晩攪拌した。次に、この反応物を DCM で希釈し、飽和 NaHCO₃ 溶液、ブライ
 ンで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、標題化合物の混合物を得 (44
 0 mg)、これをそれ以上精製せずに使用した。MS (m/z) 600.0 (M+H⁺) および 572.3 (M+
 H⁺)。 10 20

【0 3 4 3】

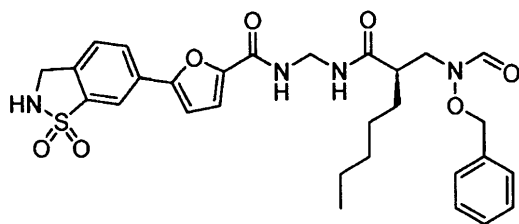
工程 2: (3-(5-((2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘ
 プタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)フェニル)ホスホン酸 (R)
 -ジメチル

0℃にて、DCM (3 ml) 中、CDI (40 mg、0.25 mmol) の懸濁液に、
 ギ酸 (12 μl、0.31 mmol) を加えた。この溶液を室温で20分間攪拌した後、
 0℃にて、DCM (6 ml) 中、(3-(5-((2-((N-(ベンジルオキシ)ホル
 ムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)フェ
 ニル)ホスホン酸 (R)-ジメチルおよび (3-(5-((2-((N-(ベンジルオキシ
)アミノ)メチル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)フェニ
 ル)ホスホン酸 (R)-ジメチル (440 mg) の溶液に滴下した。この反応物を室温で
 6時間攪拌した。次に、この反応物を DCM で希釈し、NaHCO₃ の添加により急冷し
 た。有機相を、疎水性フリットを介して分離し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグ
 ラフィー (SNAP シリカカラム、0~6% メタノール/DCM) により精製し、標題化
 合物を得た (310 mg)。MS (m/z) 600.2 (M+H⁺)。 30

【0 3 4 4】

中間体 76: (R)-N-((2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)
 ヘプタンアミド)メチル)-5-(1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロベンゾ[d]
 イソチアゾール-6-イル)フラン-2-カルボキサミド 40

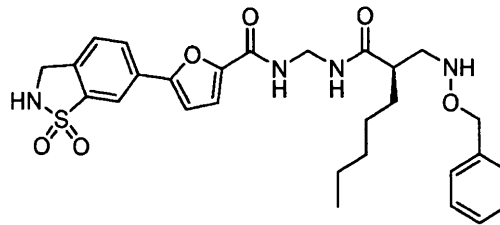
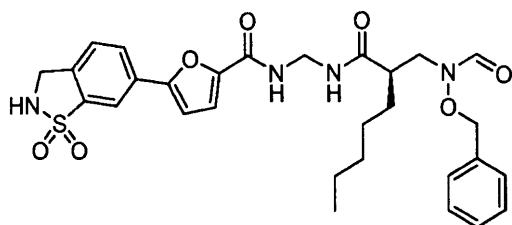
【化 1 2 3】



【0 3 4 5】

工程 1 : (R) - N - ((2 - (((ベンジルオキシ) アミノ) メチル) ヘプタンアミド) メチル) - 5 - (1 , 1 - ジオキシド - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [d] イソチアゾール - 6 - イル) フラン - 2 - カルボキサミドおよび (R) - N - ((2 - ((N - (ベンジルオキシ) ホルムアミド) メチル) ヘプタンアミド) メチル) - 5 - (1 , 1 - ジオキシド - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [d] イソチアゾール - 6 - イル) フラン - 2 - カルボキサミド

【化 1 2 4】



10

窒素下、ジクロロメタン (4 ml) 中、5 - (1 , 1 - ジオキシド - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [d] イソチアゾール - 6 - イル) フラン - 2 - カルボン酸 (210 mg、0.75 mmol)、DIPEA (0.26 ml、1.5 mmol)、HOBT (122 mg、0.9 mmol) および EDC・HCl (172 mg、0.9 mmol) の混合物に、DCM (4 ml) 中、(R) - N - (アミノメチル) - 2 - ((N - (ベンジルオキシ) ホルムアミド) メチル) ヘプタンアミド (240 mg、0.75 mmol) の溶液を滴下した。1 時間後、DCM (1 ml) に溶かしたさらなる (R) - N - (アミノメチル) - 2 - ((N - (ベンジルオキシ) ホルムアミド) メチル) ヘプタンアミド (50 mg、0.16 mmol) を加え、この反応混合物を室温で一晩攪拌した。この反応混合物を DCM で希釈し、層を分離した。有機層を飽和 NaHCO₃ 溶液およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮し、標題化合物の混合物を得 (400 mg)、これをそれ以上精製せずに使用した。MS (m/z) 583.0 (M+H⁺) および 555.0 (M+H⁺)。

20

【0346】

工程 2 : (R) - N - ((2 - ((N - (ベンジルオキシ) ホルムアミド) メチル) ヘプタンアミド) メチル) - 5 - (1 , 1 - ジオキシド - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [d] イソチアゾール - 6 - イル) フラン - 2 - カルボキサミド

30

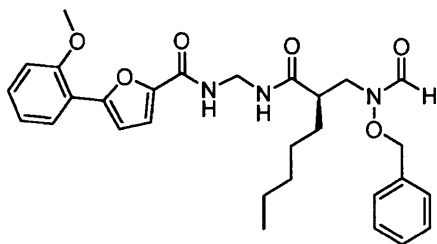
0 °C にて、DCM (2 ml) 中、CDI (36 mg、0.22 mmol) の懸濁液に、ギ酸 (9 μl) を加え、この溶液を室温で 20 分間攪拌した後、0 °C にて、DCM (6 ml) 中、(R) - N - ((2 - (((ベンジルオキシ) アミノ) メチル) ヘプタンアミド) メチル) - 5 - (1 , 1 - ジオキシド - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [d] イソチアゾール - 6 - イル) フラン - 2 - カルボキサミドおよび (R) - N - ((2 - ((N - (ベンジルオキシ) ホルムアミド) メチル) ヘプタンアミド) メチル) - 5 - (1 , 1 - ジオキシド - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [d] イソチアゾール - 6 - イル) フラン - 2 - カルボキサミド (400 mg) の溶液に滴下した。次に、この反応物を室温まで温め、2 時間攪拌した。次に、この反応物を DCM で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液の添加により急冷した。有機相を、疎水性フリットを介して分離し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SNAP シリカカートリッジ、0 ~ 5 % MeOH / DCM) により精製し、標題化合物を得た (80 mg)。MS (m/z) 583.2 (M+H⁺)。

40

【0347】

中間体 77 : (R) - N - ((2 - ((N - (ベンジルオキシ) ホルムアミド) メチル) ヘプタンアミド) メチル) - 5 - (2 - メトキシフェニル) フラン - 2 - カルボキサミド

【化 1 2 5】

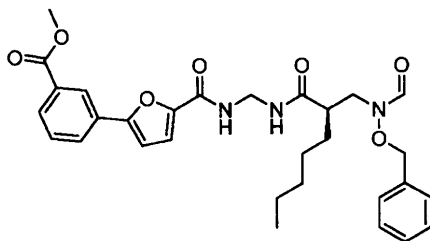


1, 2-ジメトキシエタン (1 ml)、水 (0.1 ml)、(R)-N-((2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)-5-ブロモフラン-2-カルボキサミド (150 mg、0.30 mmol)、 K_2CO_3 (84 mg、0.61 mmol)、および (2-メトキシフェニル) ボロン酸 (69.2 mg、0.46 mmol) を装填したマイクロ波バイアルに、テトラキス (35.1 mg、0.03 mmol) を加え、このバイアルにマイクロ波反応器 (Biotage Initiator) にて 150 °C で 30 分間照射した。次に、この反応物を水に注ぎ、この混合物を EtOAc で抽出した。有機層を回収し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (50% EtOAc / ヘキサン) により精製し、標題化合物を得た (80 mg、収率 51%)。MS (m/z) 522.2 ($M+H^+$)。 10

【0348】

中間体 78: 3-((5-((2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)安息香酸 (R)-メチル 20

【化 1 2 6】



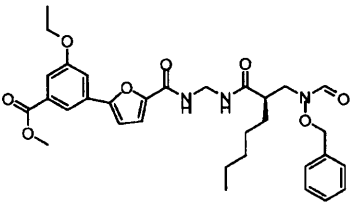
(R)-N-((2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)-5-ブロモフラン-2-カルボキサミド (150 mg、0.30 mmol) および (3-(メトキシカルボニル)フェニル) ボロン酸 (65.5 mg、0.36 mmol) および 1, 4-ジオキサン (1.75 ml) を装填したマイクロ波反応容器に、 $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ 付加物 (24.78 mg、0.03 mmol) および炭酸ナトリウム (1 M、0.91 ml、0.91 mmol) を加えた。この反応容器を密閉し、マイクロ波反応器 (Biotage Initiator) にて 100 °C で 5 分間照射した。この反応混合物を濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (ISCO Combiflash、24 g カラム、15 分で 0~60% EtOAc / DCM) により精製し、標題化合物を得た (167 mg、収率 60%)。MS (m/z) 550.3 ($M+H^+$)。 30

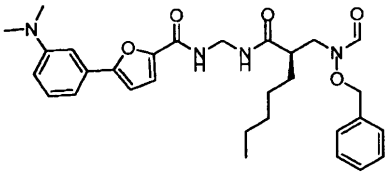
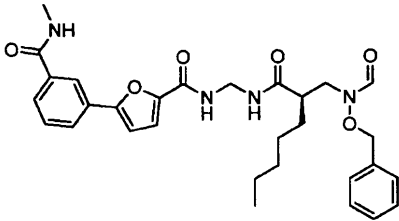
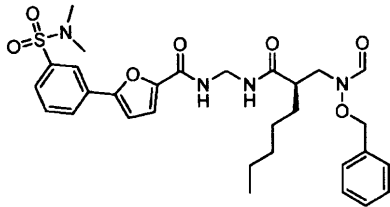
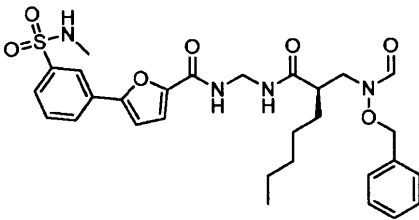
【0349】

中間体 79~118 は、((R)-N-((2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)-5-ブロモフラン-2-カルボキサミド および示されたボロン酸またはボロン酸塩から、中間体 78 に関して記載したものと同様の方法により製造された。 40

【0350】

【表 1 4】

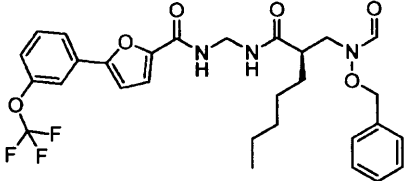
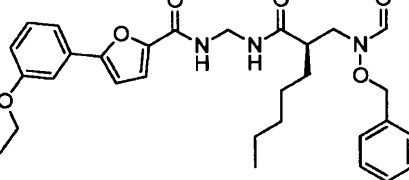
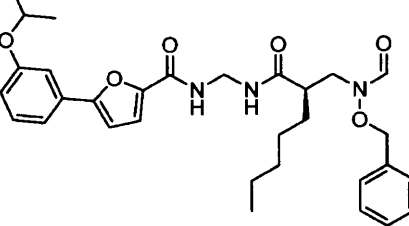
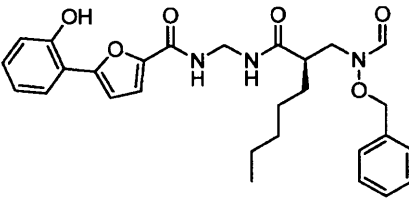
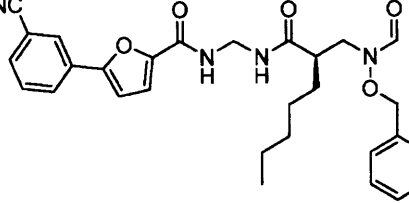
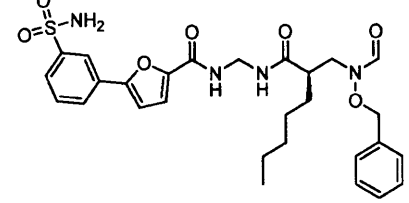
#	名称	構造	MS (m/z) (M+H ⁺)	ボロン酸/ボロン酸塩
79	3-(5-(((2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-5-エトキシ安息香酸(R)-メチル		594.2	3-エトキシ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸メチル

80	(R)-N-((2-((N-(ベン ジロキシ)ホルム アミド)メチル)ヘプ タンアミド)メチ ル)-5-(3-(ジメチル アミノ)フェニル)フ ラン-2-カルボキサ ミド		535.2	(3-(ジメチルア ミノ)フェニル) ボロン酸
81	(R)-N-((2-((N-(ベン ジロキシ)ホルム アミド)メチル)ヘプ タンアミド)メチ ル)-5-(3-(メチルカル バモイル)フェニ ル)フラン-2-カルボ キサミド		549.3	(3-(メチルカル バモイル)フェ ニル)ボロン酸
82	(R)-N-((2-((N-(ベン ジロキシ)ホルム アミド)メチル)ヘプ タンアミド)メチ ル)-5-(3-(N,N-ジメ チルスルファモイ ル)フェニル)フラン -2-カルボキサミド		599.2	(3-(N,N-ジメチ ルスルファモイ ル)フェニル)ボ ロン酸
83	(R)-N-((2-((N-(ベン ジロキシ)ホルム アミド)メチル)ヘプ タンアミド)メチ ル)-5-(3-(N-メチル スルファモイル)フ ェニル)フラン-2-カ ルボキサミド		585.3	(3-(N-メチルス ルファモイル) フェニル)ボロ ン酸

10

20

30

84	(R)-N-((2-((N-(ベン ジロキシ)ホルム アミド)メチル)ヘプ タンアミド)メチ ル)-5-(3-(トリフル オロメトキシ)フェ ニル)フラン-2-カル ボキサミド		576.2	(3-(トリフルオ ロメトキシ)フェ ニル)ボロン 酸
85	(R)-N-((2-((N-(ベン ジロキシ)ホルム アミド)メチル)ヘプ タンアミド)メチ ル)-5-(3-エトキシフ ェニル)フラン-2-カ ルボキサミド		536.3	(3-エトキシフェ ニル)ボロン酸
86	(R)-N-((2-((N-(ベン ジロキシ)ホルム アミド)メチル)ヘプ タンアミド)メチ ル)-5-(3-イソプロポ キシフェニル)フラ ン-2-カルボキサミ ド		550.3	(3-イソプロポキ シフェニル)ボ ロン酸
87	(R)-N-((2-((N-(ベン ジロキシ)ホルム アミド)メチル)ヘプ タンアミド)メチ ル)-5-(2-ヒドロキシ フェニル)フラン-2- カルボキサミド		508.2	(2-ヒドロキシフ ェニル)ボロン 酸
88	(R)-N-((2-((N-(ベン ジロキシ)ホルム アミド)メチル)ヘプ タンアミド)メチ ル)-5-(3-シアノフェ ニル)フラン-2-カル ボキサミド		517.2	(3-シアノフェニ ル)ボロン酸
89	(R)-N-((2-((N-(ベン ジロキシ)ホルム アミド)メチル)ヘプ タンアミド)メチ ル)-5-(3-スルファモ イルフェニル)フラ ン-2-カルボキサミ ド		571.2	(3-スルファモイ ルフェニル)ボ ロン酸

10

20

30

40

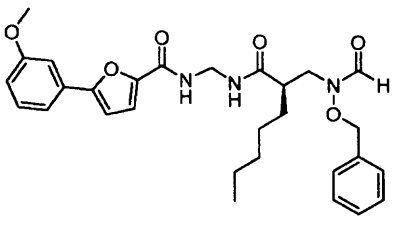
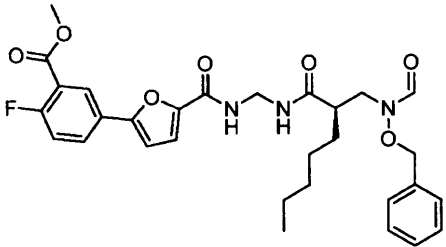
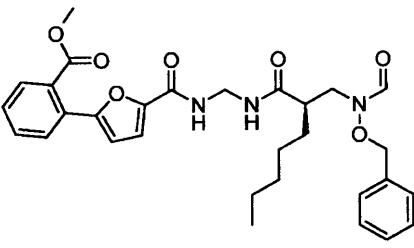
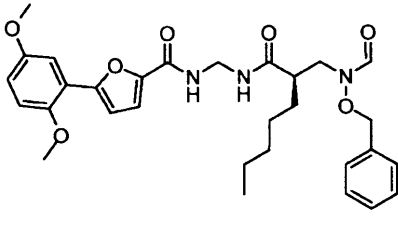
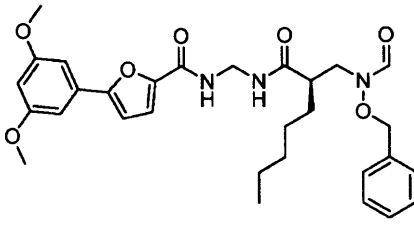
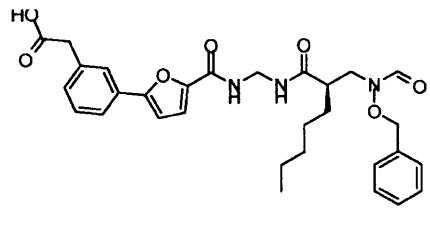
90	(R)-N-((2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)-5-(4-シアノフェニル)フラン-2-カルボキサミド		517.3	(4-シアノフェニル)ボロン酸
91	(R)-N-((2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)-5-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)フラン-2-カルボキサミド		540.3	(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)ボロン酸
92	(R)-N-((2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)-5-(6-メトキシピリジン-2-イル)フラン-2-カルボキサミド		523.3	(6-メトキシピリジン-2-イル)ボロン酸
93	(R)-3-(5-(((2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-5-メトキシ安息香酸		566.2	3-ホウ素 o-5-メトキシ安息香酸
94	(R)-N-((2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)-5-(5-メトキシピリジン-3-イル)フラン-2-カルボキサミド		523.2	3-メトキシ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン

10

20

30

40

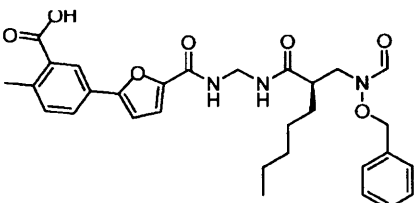
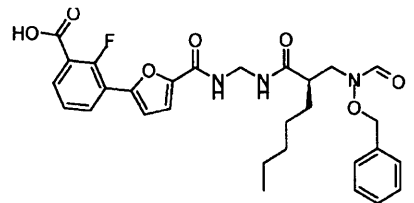
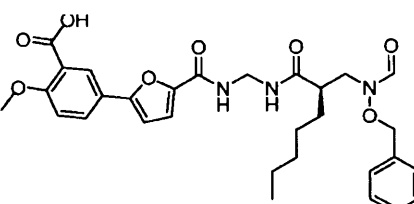
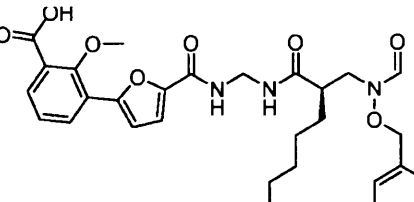
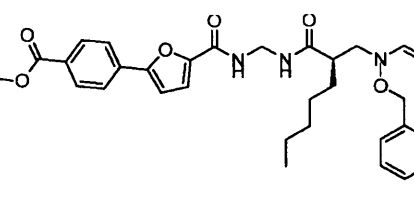
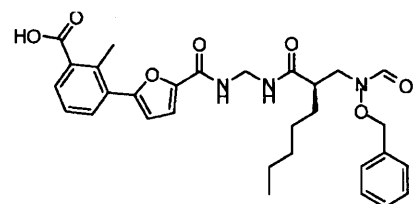
95	(R)-N-((2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)-5-(3-メトキシフェニル)フラン-2-カルボキサミド		522.3	(3-メトキシフェニル)ボロン酸
96	5-(5-(((2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-2-フルオロ安息香酸 R)-メチル		568.2	(4-フルオロ-3-(メトキシカルボニル)フェニル)ボロン酸
97	2-(5-(((2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)安息香酸(R)-メチル		550.2	(2-(メトキシカルボニル)フェニル)ボロン酸
98	(R)-N-((2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)-5-(2,5-ジメトキシフェニル)フラン-2-カルボキサミド		552.2	(2,5-ジメトキシフェニル)ボロン酸
99	(R)-N-((2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)-5-(3,5-ジメトキシフェニル)フラン-2-カルボキサミド		552.2	(3,5-ジメトキシフェニル)ボロン酸
100	(R)-2-(3-(5-(((2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)フェニル)酢酸		550.2	2-(3-ボロノフェニル)酢酸

10

20

30

40

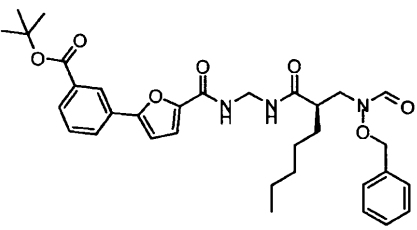
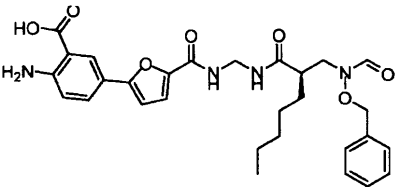
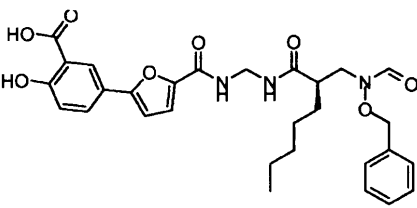
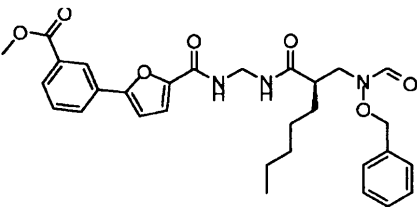
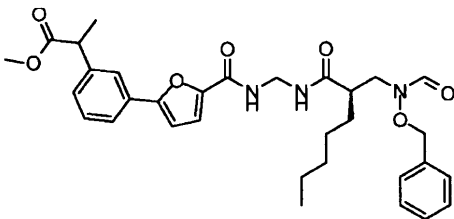
101	(R)-5-(5-(((2-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-2-メチル安息香酸		550.2	5-ボロノ-2-メチル安息香酸
102	(R)-3-(5-(((2-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-2-フルオロ安息香酸		554.2	3-ボロノ-2-フルオロ安息香酸
103	(R)-5-(5-(((2-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-2-メトキシ安息香酸		566.2	5-ボロノ-2-メトキシ安息香酸
104	(R)-3-(5-(((2-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-2-メトキシ安息香酸		566.2	3-ボロノ-2-メトキシ安息香酸
105	4-(5-(((2-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)安息香酸(R)-メチル		550.2	4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸メチル
106	(R)-3-(5-(((2-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-2-メチル安息香酸		550.2	2-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸

10

20

30

40

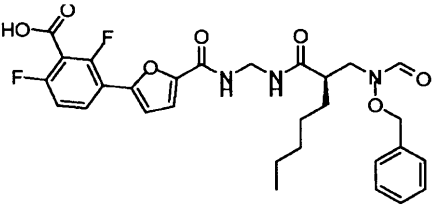
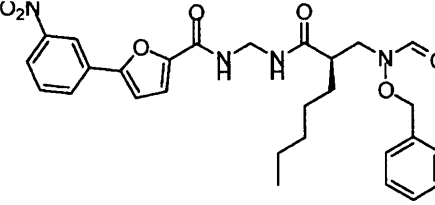
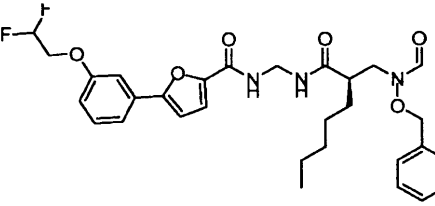
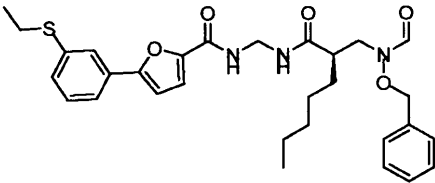
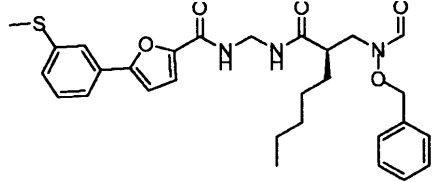
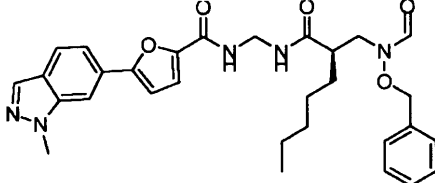
107	3-(5-(((2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)安息香酸(R)-tert-ブチル		592.3	(3-(tert-ブトキシカルボニル)フェニル)ボロン酸
108	(R)-2-アミノ-5-5-(((2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)安息香酸		551.2	2-アミノ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸
109	(R)-5-5-(((2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-2-ヒドロキシ安息香酸		552.2	2-ヒドロキシ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸
110	3-(5-(((2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)安息香酸(R)-メチル		550.2	(3-(メトキシカルボニル)フェニル)ボロン酸
111	2-(3-(5-(((R)-2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)フェニル)プロパン酸メチル		578.3	2-(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)プロパン酸メチル

10

20

30

40

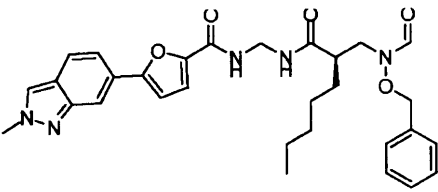
112	3-(5-(((2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-2,6-ジフルオロ安息香酸(R)-メチル		586.2	(2,4-ジフルオロ-3-(メトキシカルボニル)フェニル)ボロン酸
113	(R)-N-((2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)-5-(3-ニトロフェニル)フラン-2-カルボキサミド		537.2	(3-ニトロフェニル)ボロン酸
114	(R)-N-((2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)-5-(3-(2,2-ジフルオロエトキシ)フェニル)フラン-2-カルボキサミド		572.2	2-(3-(2,2-ジフルオロエトキシ)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン
115	(R)-N-((2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)-5-(3-(エチルチオ)フェニル)フラン-2-カルボキサミド		552.2	(3-(エチルチオ)フェニル)ボロン酸
116	(R)-N-((2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)-5-(3-(メチルチオ)フェニル)フラン-2-カルボキサミド		538.2	(3-(メチルチオ)フェニル)ボロン酸
117	(R)-N-((2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)-5-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)フラン-2-カルボキサミド		546.2	(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ボロン酸

10

20

30

40

118	(R)-N-((2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)-5-(2-メチル-2H-インダゾール-6-イル)フラン-2-カルボキサミド		546.2	(2-メチル-2H-インダゾール-6-イル)ボロン酸
-----	--	---	-------	----------------------------

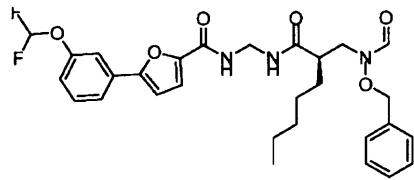
10

【0351】

中間体119は、((R)-N-((2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)-5-プロモフラン-2-カルボキサミドから、示されたボロン酸塩を用い、中間体78で記載したものと同様の方法により、110℃で35分間、115℃で15分間および120℃で15分間照射して製造された。

【0352】

【表15】

	名称	構造	MS (m/z) (M+H ⁺)	ボロン酸塩
119	(R)-N-((2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)-5-(3-(ジフルオロメトキシ)フェニル)フラン-2-カルボキサミド		558.3	2-(3-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン

20

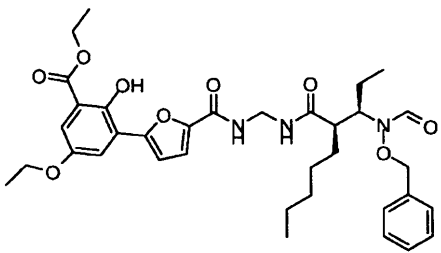
30

【0353】

中間体120～131は、N-((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)-5-プロモフラン-2-カルボキサミドおよび示されたボロン酸塩から、中間体78に関して記載したものと同様の方法により製造された。

【0354】

【表 1 6】

#	名称	構造	MS (m/z) (M+H ⁺)	ボロン酸塩
120	3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-5-エトキシ-2-ヒドロキシ安息香酸エチル		652.2	5-エトキシ-2-ヒドロキシ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸エチル

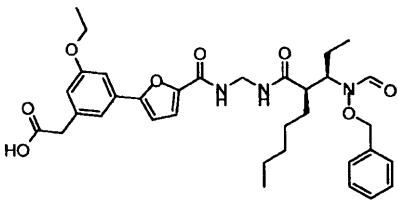
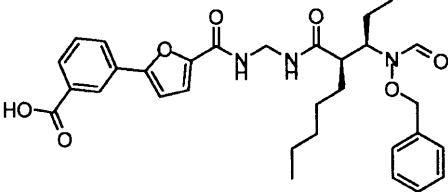
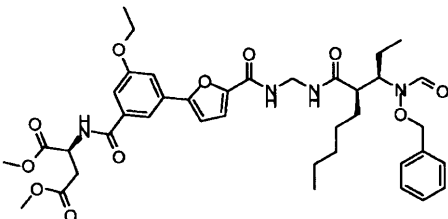
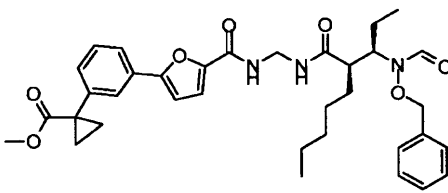
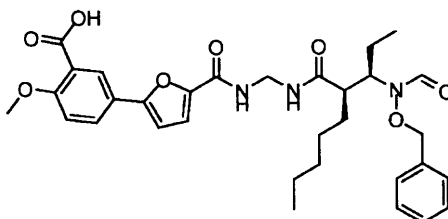
121	3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-5-プロポキシ安息香酸メチル		636.3	3-プロポキシ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸メチル
122	5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-2-メチル安息香酸		578.3	5-ボロノ-2-メチル安息香酸
123	N-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)-5-(3-プロポキシフェニル)フラン-2-カルボキサミド		578.3	(3-プロポキシフェニル)ボロン酸
124	2-(5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-2-フルオロフェニル)酢酸		596.3	2-(2-フルオロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)酢酸
125	4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)安息香酸		564.3	4-ボロノ安息香酸

10

20

30

40

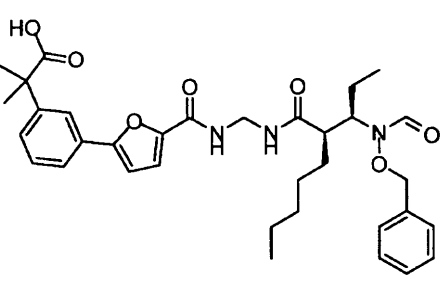
126	2-(3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)へプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-5-エトキシフェニル)酢酸		532.3	2-(3-エトキシ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)酢酸
127	3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)へプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)安息香酸		564.3	3-ボロノ安息香酸
128	2-(3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)へプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-5-エトキシベンズアミド)コハク酸(S)-ジメチル		751.3	2-(3-エトキシ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンズアミド)コハク酸(S)-ジメチル
129	1-(3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)へプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)フェニル)シクロプロパンカルボン酸メチル		618.3	1-(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)シクロプロパンカルボン酸メチル
130	5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)へプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-2-メトキシ安息香酸		594.2	5-ボロノ-2-メトキシ安息香酸

10

20

30

40

131	2-(3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)フェニル)-2-メチルプロパン酸		606.3	2-(3-ボロノフェニル)-2-メチルプロパン酸
-----	--	---	-------	---------------------------------

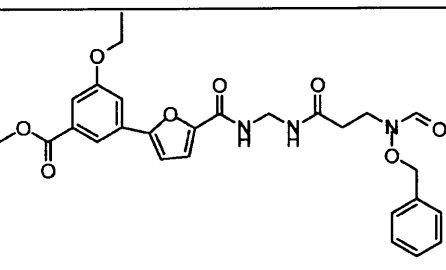
10

【0355】

中間体132は、N-((3-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロパンアミド)メチル)-5-ブロモフラン-2-カルボキサミドおよび示されたボロン酸塩から、中間体78に関して記載したものと同様の方法により製造された。

【0356】

【表17】

#	名称	構造	MS (m/z) (M+H ⁺)	ボロン酸塩
132	3-(5-(((3-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロパンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-5-エトキシ安息香酸メチル		524.1	3-エトキシ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸メチル

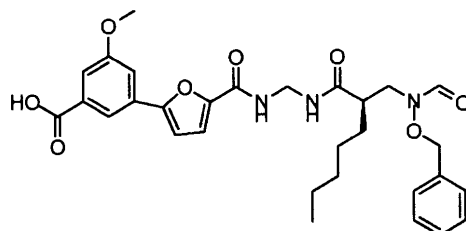
20

30

【0357】

中間体133：(R)-3-(5-(((2-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-5-メトキシ安息香酸

【化127】

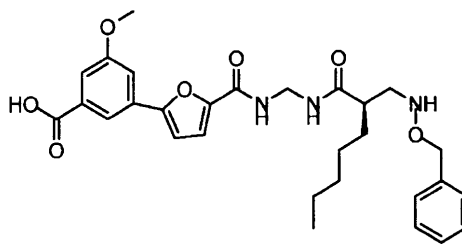
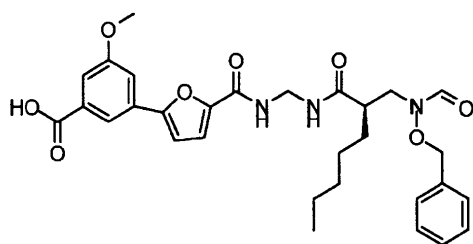


40

【0358】

工程1：(R)-3-(5-(((2-(N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-5-メトキシ安息香酸および(R)-3-(5-(((2-(N-(ベンジルオキシ)アミノ)メチル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-5-メトキシ安息香酸

【化 1 2 8】



10

1, 4-ジオキサン (4.5 ml) 中、3-ボロノ-5-メトキシ安息香酸 (404 mg、2.06 mmol)、(R)-N-((2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)-5-ブロモフラン-2-カルボキサミド (850 mg、1.72 mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 付加物 (140 mg、0.17 mmol) および Na₂CO₃ (1 M、5.16 ml、5.16 mmol) の混合物を、マイクロ波にて 100 °C で 5 分間照射した。この反応混合物に水および DCM を加え、pH を 1 M HCl の添加により 5 に調整した。DCM 層を回収し、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (ISCO Combiflash、40 g シリカカラム、0~20% MeOH/DCM) により精製してベージュの固体を得、これをフラッシュクロマトグラフィー (20 g Si SPE、DCM、ジエチルエーテル、酢酸エチル、アセトンおよび 10% MeOH/DCM) により精製し、標題化合物の混合物を得た (531 mg)。MS (m/z) 566.2 (M+H⁺) および 538.2 (M+H⁺)。

20

【0359】

工程 2: (R)-3-(5-(((2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-5-メトキシ安息香酸

ジクロロメタン (2 ml) 中、((R)-3-(5-(((2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-5-メトキシ安息香酸 および (R)-3-(5-(((2-((N-(ベンジルオキシ)アミノ)メチル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-5-メトキシ安息香酸 (530 mg、0.80 mmol) の溶液に、5-メチル-2-チオキソ-1, 3, 4-チアジアゾール-3 (2H)-カルバルデヒド (例えば、Yazawa, H., et al., Tetrahedron Letters, 1985, 26 (31), 3703-3706) を加え、この反応物を室温で 45 分間攪拌した。この反応混合物を濃縮し、残渣を最少量の DCM に溶かし、フラッシュクロマトグラフィー (10 g Si SPE、DCM、ジエチルエーテル、酢酸エチル、アセトンおよび 10% MeOH/DCM) より精製し、標題化合物を灰白色固体として得た (482 mg)。MS (m/z) 566.2 (M+H⁺)。

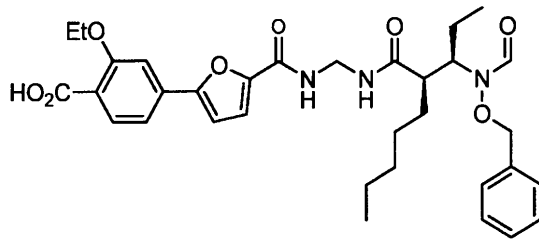
30

【0360】

中間体 134: 4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-2-エトキシ安息香酸

40

【化 1 2 9】



1, 4-ジオキサン (3.6 ml) 中、2-エトキシ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸 (151 mg、0.52 mmol)、N-((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)-5-ブロモフラン-2-カルボキサミド (250 mg、0.47 mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 付加物 (28.7 mg、0.04 mmol) および Na₂CO₃ (水中 1 M、1.4 ml、1.4 mmol) の混合物を 70 °C で 60 分間攪拌した。次に、この反応物を室温まで冷却し、水 (5 ml) および DCM (5 ml) でゆっくり希釈し、HCl の添加により酸性化した。層を分離し、DCM 層を濾過した後、濃縮し、標題化合物を黄色固体として得た。MS (m/z) 608.3 (M+H⁺)。 10

【0361】

中間体 135～146 は、N-((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)-5-ブロモフラン-2-カルボキサミドおよび示されたボロン酸またはボロン酸塩から、中間体 134 に関して記載したものと同様の方法により製造された。 20

【0362】

【表 18】

#	名称	構造	MS (m/z) (M+H ⁺)	ボロン酸/ ボロン酸塩
135	5-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ニコチン酸		565.2	5-ボロノニコチン酸

30

40

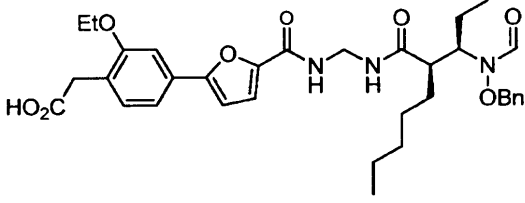
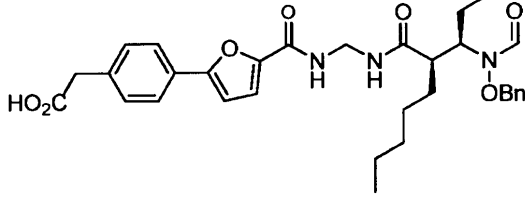
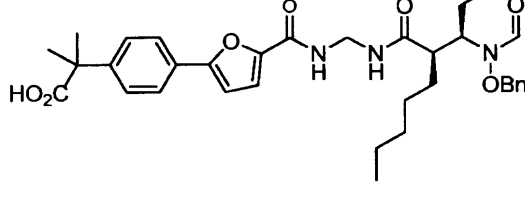
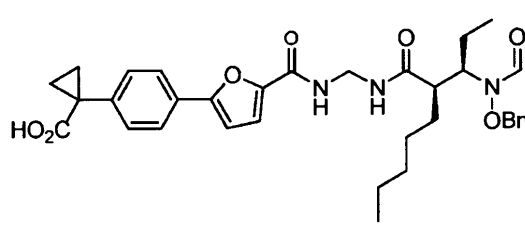
136	2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-2-エトキシベンズアミド)コハク酸(S)-ジメチル		751.4	2-(2-エトキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンズアミド)コハク酸(S)-ジメチル
137	2-(2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-2-エトキシフェニル)アセトアミド)コハク酸(S)-ジメチル		765.3	2-(2-(2-エトキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)アセトアミド)コハク酸(S)-ジメチル
138	メチル-3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-5-エトキシベンゾエート		622.3	3-エトキシ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾエート
139	N-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)-5-(3-エトキシ-5-ヒドロキシフェニル)フラン-2-カルボキサミド		580.4	3-エトキシ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノール

10

20

30

40

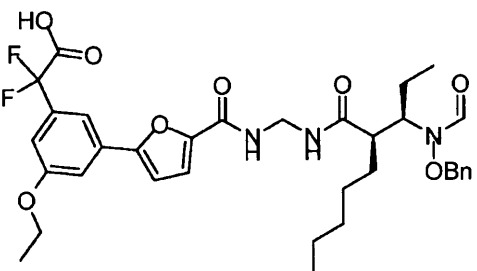
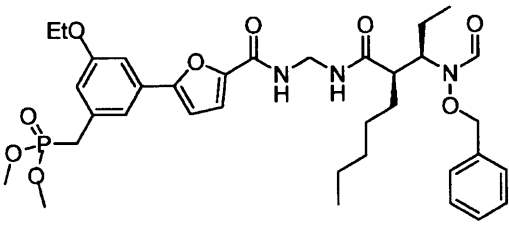
140	2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-2-エトキシフェニル)酢酸		622.3	2-(2-エトキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)酢酸
141	2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)フェニル)酢酸		578.3	2-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)酢酸
142	2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)フェニル)-2-メチルプロパン酸		606.3	2-(4-ボロノフェニル)-2-メチルプロパン酸
143	1-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)フェニル)シクロプロパンカルボン酸		604.3	1-(4-ボロノフェニル)シクロプロパンカルボン酸

10

20

30

40

144	2-(3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-5-エトキシフェニル)-2,2-ジフルオロ酢酸		658.0	2-(3-エトキシ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-2,2-ジフルオロ酢酸
145	3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-5-エトキシベンジルホスホン酸ジメチル		686.3	3-エトキシ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジルホスホン酸ジメチル

10

20

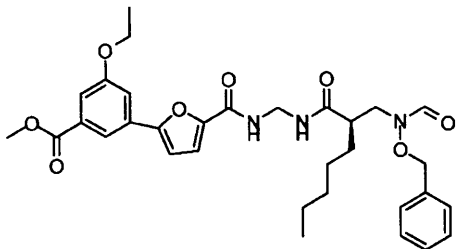
【0363】

中間体146は、(R)-N-(2-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)-5-プロモフラン-2-カルボキサミドおよび示されたボロン酸塩から、中間体134に関して記載したものと同様の方法により製造された。

【0364】

30

【表19】

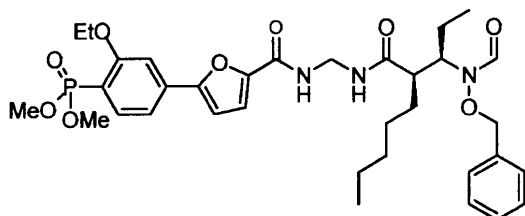
#	名称	構造	MS (m/z) (M+H ⁺)	ボロン酸塩
146	3-(5-(((2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-5-エトキシ安息香酸(R)-メチル		594.2	3-エトキシ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸メチル

40

【0365】

中間体147：(4-(5-(2-((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-2-エトキシフェニル)ホスホン酸ジメチル

【化 1 3 0】



1, 4-ジオキサン (6.7 ml) 中、(2-エトキシ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ホスホン酸ジメチル (409 mg、1.15 mmol)、N-((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)-5-ブロモフラン-2-カルボキサミド (500 mg、0.96 mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 付加物 (19.6 mg、0.02 mmol) および Na₂CO₃ (水中 1 M、2.87 ml、2.87 mmol) の混合物を 50℃ で 30 分間攪拌した。次に、この反応物を室温まで冷却し、水および DCM でゆっくり希釈した。層を分離し、水層を DCM で 2 回抽出した。合わせた DCM 抽出液を合わせ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (ISCO、120 g シリカカラム、30 分で 0~10% MeOH/DCM) により精製し、標題化合物を得た (600 mg、収率 93%)。MS (m/z) 672.3 (M+H⁺)。

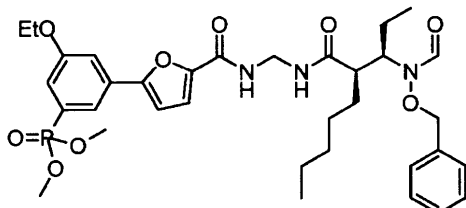
10

20

【0366】

中間体 148: (3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-5-エトキシフェニル)ホスホン酸ジメチル

【化 1 3 1】



30

1, 4-ジオキサン (93 ml) 中、(3-エトキシ-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ホスホン酸ジメチル (6.44 g、14.65 mmol)、N-((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)-5-ブロモフラン-2-カルボキサミド (6.95 g、13.30 mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 付加物 (0.38 g、0.47 mmol) および Na₂CO₃ (水中 1 M、39.9 ml、39.9 mmol) の混合物を 50℃ で 60 分間攪拌した。次に、この反応物を室温まで冷却し、Et₂O および水でゆっくり希釈した。層を分離し、水層を Et₂O で抽出した。合わせたエーテル抽出液を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、暗色の残渣を得た。この残渣に Et₂O を加え (曇りが出るまで)、この溶液を攪拌し、さらなるエーテルを加えた (約 200 ml)。10 分後、このスラリーを濾過した。濾液を濃縮して約 3 g の不純な材料を得た。これらの灰色の固体を DCM と共沸させ、7.8 g の灰色の材料を得た。

40

【0367】

濾液から得られた 3 g の材料をフラッシュクロマトグラフィー (ISCO、330 g カラム、30 分で 0~10% MeOH/DCM) により精製し、いくらかの不純物を含む 1.6 g の目的生成物を得た。この残渣に Et₂O を加え (曇りが出るまで)、この溶

50

液を攪拌し、さらなるエーテルを加えた（約200ml）。10分後、このスラリーを濾過した。濾液を逆相HPLC（Waters、Sunfire、30×150mm、14分で30～80%CH₃CN／水（+0.1%TFA））により精製した。生成物を含有する画分をEtOAcおよび水で希釈した。この水を合計3回抽出し、合わせた抽出液を濃縮し、標題化合物を灰白色固体として得た（0.4g、収率5%）。

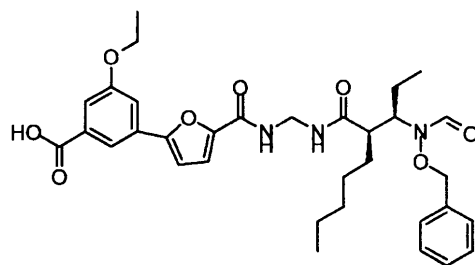
【0368】

灰色の固体（7.8g）をフラッシュクロマトグラフィー（ISCO、220g、30分で0～10%MeOH／DCM）により精製し、生成物を含有する画分を、1.6gの結晶化から得られた固体と合わせ、この材料をEtOAcと共沸させた（3回）。次に、生じた固体をEtOAc（約100ml）に懸濁させ、この混合物を60℃に加熱した後、攪拌しながら室温まで冷却し、これを一晩続けた。次に、このスラリーを0℃に冷却し、固体を濾取し、ヘキサンで洗浄し、乾燥させ、目的生成物を淡灰色の固体として得た。濾液を濃縮乾固し、Et₂Oから再結晶化し、EtOAc結晶化からの淡灰色の固体と合わせてさらなるバッチの標題化合物を得た（7.25g、収率81%）。エーテル濾過からのフィルター漏斗をDCMで洗浄し、濾液を濃縮し、さらなるバッチの標題化合物を得た（0.9g、収率10%）。MS (m/z) 672.3 (M+H⁺)。 10

【0369】

中間体149：3-（5-（（（R）-2-（（R）-1-（N-（ベンジルオキシ）ホルムアミド）プロピル）ヘプタンアミド）メチル）カルバモイル）フラン-2-イル）-5-エトキシ安息香酸 20

【化132】

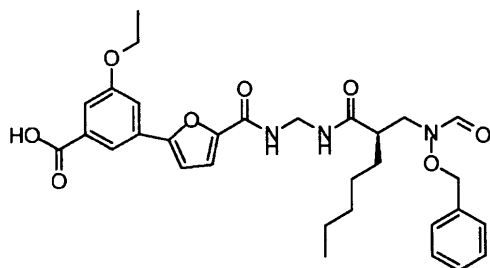


水（0.84ml）およびテトラヒドロフラン（3.35ml）中、3-（5-（（（R）-2-（（R）-1-（N-（ベンジルオキシ）ホルムアミド）プロピル）ヘプタンアミド）メチル）カルバモイル）フラン-2-イル）-5-エトキシ安息香酸メチル（260mg、0.314mmol）の溶液に、水酸化リチウム水和物（26.3mg、0.627mmol）を加え、室温で18時間攪拌した。この反応物を少量のCH₃CNで希釈し、濾過し、逆相HPLC（Waters、XBridge Prep Shield RP C₁₈ 5μm OBD 30×150mmカラム、14分で20～60%CH₃CN／水+0.1%NH₄OH）により精製した。生成物を含有する画分を合わせ、水で希釈し、HClの添加により酸性化し、DCMで抽出した。DCMを相分離器に通し、濃縮し、標題化合物を得た（162mg、収率85%）。MS (m/z) 608.3 (M+H⁺)。 30 40

【0370】

中間体150：（R）-3-（5-（（（2-（（N-（ベンジルオキシ）ホルムアミド）メチル）ヘプタンアミド）メチル）カルバモイル）フラン-2-イル）-5-エトキシ安息香酸

【化 1 3 3】

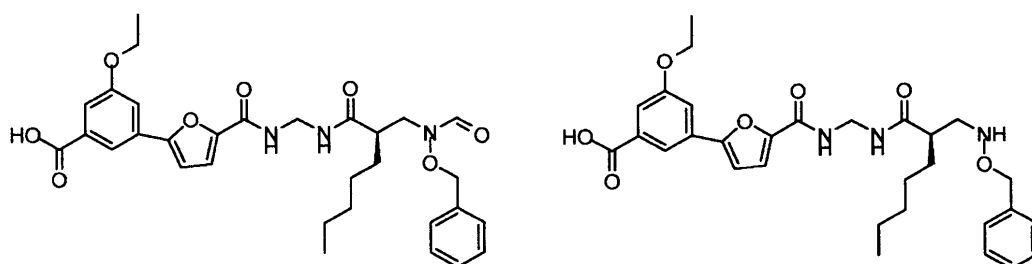


【0 3 7 1】

10

工程 1：(R)-3-(5-((2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-5-エトキシ安息香酸および(R)-3-(5-((2-((N-(ベンジルオキシ)アミノ)メチル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-5-エトキシ安息香酸

【化 1 3 4】



20

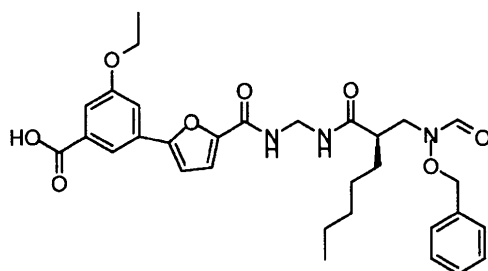
3-(5-((2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-5-エトキシ安息香酸(R)-メチル(572mg、0.87mmol)をメタノール(2.5ml)およびテトラヒドロフラン(2.5ml)に溶かし、水酸化ナトリウム(2M、2.17ml、4.34mmol)を加え、この反応物を室温で30分間攪拌した。次に、この反応混合物を濃縮し、残渣を1M HClの添加によりpH5に調整し、EtOAc(2回)およびDCM(1回)で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、標題化合物の混合物を淡黄色固体として得た(424mg)。MS(m/z) 580.3 (M+H⁺)および552.3 (M+H⁺)。

30

【0 3 7 2】

工程 2：(R)-3-(5-((2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-5-エトキシ安息香酸

【化 1 3 5】



40

ジクロロメタン(4ml)中、(R)-3-(5-((2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-5-エトキシ安息香酸および(R)-3-(5-((2-((N-(ベンジルオキシ)アミノ)メチル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-5-エトキシ安息香酸(312mg、0.538mmol)の溶液に、5-メチル-2-チオキ

50

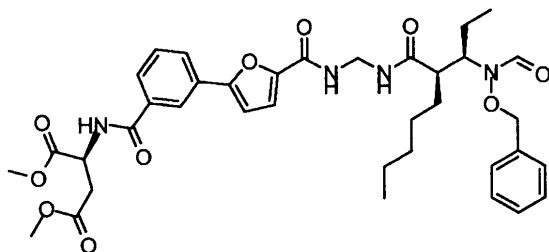
ソー 1, 3, 4-チアジアゾール-3 (2H)-カルバルデヒド (103 mg、0.646 mmol) を加え、この反応物を室温で1時間攪拌した。この反応混合物を濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (10 g Si SPE、DCM、ジエチルエーテル、酢酸エチル、アセトンおよび10% MeOH/DCM) により精製し、標題化合物を灰白色固体として得た (402 mg、収率80%)。MS (m/z) 580.2 (M+H⁺)。

【0373】

中間体151: 2-(3-(5-(((R)-2-(R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンズアミド)コハク酸(S)-ジメチル

【化136】

10



ジクロロメタン (2.38 ml) 中、2-アミノコハク酸(S)-ジメチル塩酸塩 (56.1 mg、0.28 mmol)、3-(5-(((R)-2-(R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)安息香酸 (160 mg、0.28 mmol) およびトリエチルアミン (0.12 ml、0.85 mmol) の混合物に、T3P (商標) (EtOAc 中50重量%、0.34 ml、0.57 mmol) を加え、この反応物を室温で2時間攪拌した。次に、この反応物をDCM (7 ml) および水 (5 ml) の添加により希釈した。層を分離し、有機層を水 (5 ml) で洗浄し、形成したエマルジョンにさらなる水 (20 ml) を加えた。次に、有機層を、疎水性フリットを介して回収し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (ISCO Combiflash Rf、25 g、カラム、20~100% 酢酸エチル/ヘキサン) により精製し、標題化合物を得た (98 mg、収率49%)。MS (m/z) 707.3 (M+H⁺)。

20

30

【0374】

中間体152は、3-(5-(((R)-2-(R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-5-エトキシ安息香酸および示されたアミンから、中間体151に関して記載したものと同様の方法により製造された。

【0375】

【表 20】

#	名称	構造	MS (m/z) (M+H ⁺)	アミン
152	2-(3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-5-エトキシベンズアミド)コハク酸(R)-ジメチル		751.3	2-アミノコハク酸(R)-ジメチル, 塩; 酸塩

10

【0376】

中間体153は、4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-2-エトキシ安息香酸および示されたアミンから、中間体151に関して記載したものと同様の方法により製造された。

20

【0377】

【表 21】

#	名称	構造	MS (m/z) (M+H ⁺)	アミン
153	2,2'-((4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-2-エトキシベンゾイル)アザンジイル)二酢酸ジメチル		751.4	2,2'-アザンジイルジメチル二酢酸塩

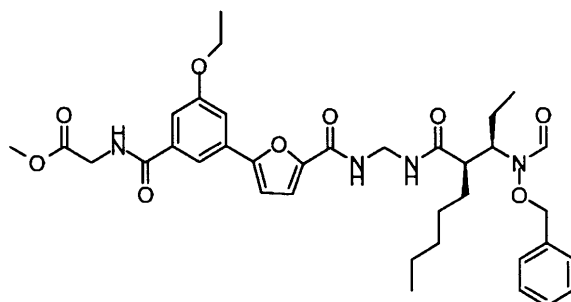
30

【0378】

中間体154：2-(3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-5-エトキシベンズアミド)酢酸メチル

40

【化137】



50

ジクロロメタン（1.55 ml）中、3-（5-（（（（R）-2-（（R）-1-（N-（ベンジルオキシ）ホルムアミド）プロピル）ヘプタンアミド）メチル）カルバモイル）フラン-2-イル）-5-エトキシ安息香酸（185 mg、0.30 mmol）、塩酸グリシンメチルエステル（38.2 mg、0.30 mmol）およびHATU（133 mg、0.35 mmol）の溶液に、DIPEA（0.17 ml、0.94 mmol）を加え、この反応物を室温で1時間15分撹拌した。次に、この反応物を濃縮し、この残渣に水（10 ml）およびDCM（10 ml）を加えた。有機層を、疎水性フリットを介して回収し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ISCO Combiflash Rf、25 gカラム、20～100%酢酸エチル／ヘキサン）により精製し、標題化合物を得た（83.6 mg、収率41%）。MS (m/z) 679.3 (M+H⁺)。

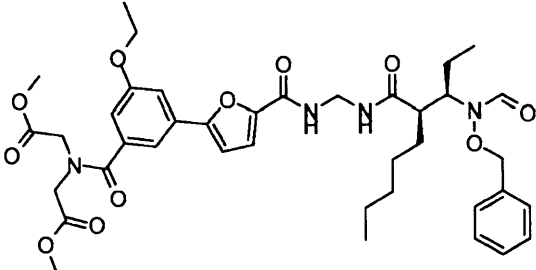
10

【0379】

中間体155～158は、3-（5-（（（（R）-2-（（R）-1-（N-（ベンジルオキシ）ホルムアミド）プロピル）ヘプタンアミド）メチル）カルバモイル）フラン-2-イル）-5-エトキシ安息香酸および示されたアミンから、中間体154に関して詳述されたものと同様の方法により製造された。

【0380】

【表22】

#	名称	構造	MS (m/z)	アミン
155	2,2'-((3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-5-エトキシベンゾイル)アザンジイジメチル)二酢酸			2,2'-アザンジイル二酢酸ジメチル, 塩酸塩

20

30

156	2-(3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-5-エトキシベンズアミド)-N,N,N-トリメチルエタンアミニウム		692.3 (M ⁺)	2-アミノ-N,N,N-トリメチルエタンアミニウム, 塩化物・塩酸塩
157	N-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)-5-(3-エトキシ-5-((6-(ヒドロキシメチル)-2,2,3,3,9,9,10,10-オクタメチル-4,8-ジオキサ-3,9-ジシラウンデカン-6-イル)カルバモイル)フェニル)フラン-2-カルボキサミド		940.5 (M+H ⁺)	6-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-2,2,3,3,9,9,10,10-オクタメチル-4,8-ジオキサ-3,9-ジシラウンデカン-6-アミン
158	(((3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-5-エトキシベンズアミド)メチル)ホスホン酸ジエチル		757.3 (M+H ⁺)	(アミノメチル)ホスホン酸ジエチル

10

20

30

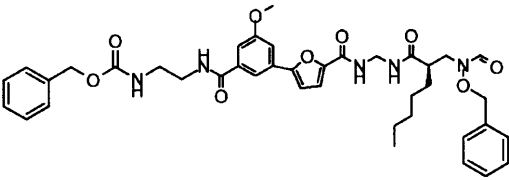
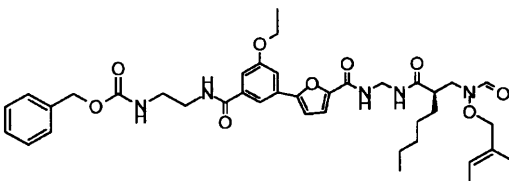
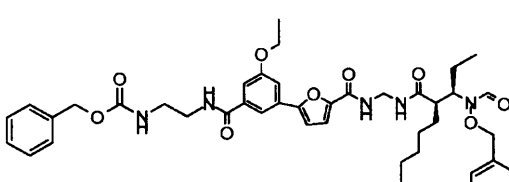
40

【0381】

中間体159～161は、(2-アミノエチル)カルバミン酸ベンジル塩酸塩および示された酸から、中間体154に関して記載したものと同様の方法により製造された。中間体159および161は、溶媒としてDCMの代わりにDMFを用いた。

【0382】

【表 2 3】

#	名称	構造	MS (m/z) (M+H ⁺)	酸
159	(2-(3-(5-(((2-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-5-メトキシベンズアミド)エチル)カルバミン酸(R)-ベンジル		742.3	(R)-3-(5-(((2-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-5-メトキシ安息香酸
160	(2-(3-(5-(((2-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-5-エトキシベンズアミド)エチル)カルバミン酸(R)-ベンジル		756.3	(R)-3-(5-(((2-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-5-エトキシ安息香酸
161	(2-(3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-5-エトキシベンズアミド)エチル)カルバミン酸ベンジル		784.3	3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-5-エトキシ安息香酸

【0383】

中間体162～164は、3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-5-エトキシ安息香酸および示されたアミンから、塩基としてDIEAの代わりにトリエチルアミンを用い、中間体154に関して詳述されたものと同様の方法により製造された。

【0384】

10

20

30

40

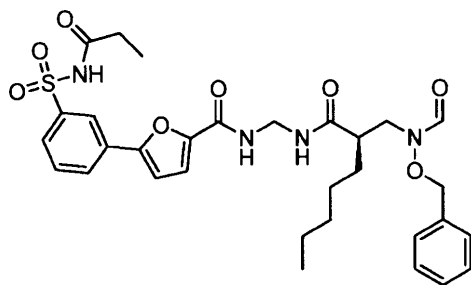
【表 2 4】

	名称	構造	MS (m/z) (M+H ⁺)	アミン
162	2-(3-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-5-エトキシベンズアミド)ペンタン二酸(S)-5-ベンジル 1-tert-ブチル		883.5	2-アミノペンタン二酸(S)-5-ベンジル 1-tert-ブチル, 塩酸塩
163	2-(3-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-5-エトキシベンズアミド)コハク酸(S)-4-ベンジル 1-tert-ブチル		869.3	2-アミノコハク酸(S)-4-ベンジル 1-tert-ブチル, 塩酸塩
164	2-(3-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-5-エトキシベンズアミド)ペンタン二酸(S)-ジメチル		765.3	2-アミノペンタン二酸(S)-ジメチル, 塩酸塩

【0385】

中間体 165 : (R) - N - ((2 - ((N - (ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル) - 5 - (3 - (N - プロピオニルスルファモイル)フェニル)フラン - 2 - カルボキサミド

【化 1 3 8】



10

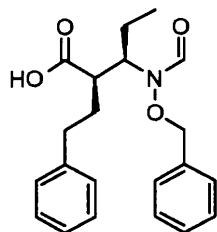
DCM (723 μ l) 中、(R)-N-((2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)-5-(3-スルファモイルフェニル)フラン-2-カルボキサミド (103 mg、0.180 mmol) をトリエチルアミン (75 μ l、0.541 mmol) で 20 分間処理した。無水プロピオン酸 (69.4 μ l、0.541 mmol) を加え、この反応物を一晩 50 $^{\circ}$ C に加熱した。次に、この反応物を室温まで冷却し、氷を加えた。次に、この反応物を DCM で抽出し、有機層を相分離器に通し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (ISCO、24 g シリカゲルカラム、0~100% EtOAc/DCM:10分, 100% EtOAc:20分) により精製し、標題化合物を粘着性の固体として得た (59 mg、収率 52.2%)。MS (m/z) 627.3 ($M+H^+$)。

20

【0386】

中間体 166: (2R, 3R)-3-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)-2-フェネチルペンタン酸

【化 1 3 9】



30

【0387】

中間体 166 は、塩化 4-フェニルブタノイルから、中間体 8 に関して記載したものと同様の方法により製造された。

【0388】

【表 2 5】

工程	名称	MS (m/z)
1	(R)-4-ベンジル-3-(4-フェニルブタノイル)オキサゾリジン-2-オン	324.1
2	(R)-4-ベンジル-3-((2R,3S)-3-ヒドロキシ-2-フェネチルペンタノイル)オキサゾリジン-2-オン	382.1
3	(2R,3S)-N-(ベンジルオキシ)-3-ヒドロキシ-2-フェネチルペンタンアミド	328.1
4	(3R,4R)-1-(ベンジルオキシ)-4-エチル-3-フェネチルアゼチジン-2-オン	310.1
5	(2R,3R)-3-((ベンジルオキシ)アミノ)-2-フェネチルペンタン酸	328.1
6	(2R,3R)-3-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)-2-フェネチルペンタン酸	356.1

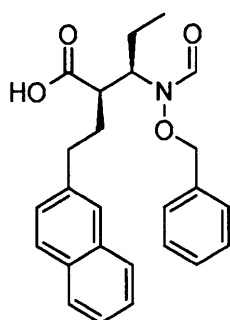
10

20

【0389】

中間体 167 : (2R, 3R) - 3 - (N - (ベンジルオキシ)ホルムアミド) - 2 - (2 - (ナフタレン - 2 - イル)エチル)ペンタン酸

【化 140】



30

中間体 167 は、塩化 4 - (ナフタレン - 2 - イル)ブタノイルから、以下に概略を示す工程 4' を除いて、中間体 8 に関して記載したものと同様の方法により製造された。

40

【0390】

工程 4' : (3R, 4R) - 1 - (ベンジルオキシ) - 4 - エチル - 3 - (2 - (ナフタレン - 2 - イル)エチル)アゼチジン - 2 - オン

テトラヒドロフラン (THF) (150 ml) 中、(2R, 3S) - N - (ベンジルオキシ) - 3 - ヒドロキシ - 2 - (2 - (ナフタレン - 2 - イル)エチル)ペンタンアミド (20 g、28.1 mmol) の 0℃ の冷却溶液に、トリフェニルホスフィン (8.84 g、33.7 mmol) および DEAD (5.34 mL、33.7 mmol) を加えた。この反応物を 2 時間攪拌して室温まで温めた。この反応物を TLC (SiO₂) によりモニタリングした。完了したところで、この反応混合物に水 (80 ml) を加え、酢酸エチル (2 × 150 ml) で抽出した。合わせた有機層を水 (150 ml) で洗浄し、真空濃

50

縮し、黄色油状物を得た。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（10% EtOAc / ヘキサン）により精製し、標題化合物を得た（7 g、収率55%）。MS (m/z) 360.2 (M+H⁺)。

【0391】

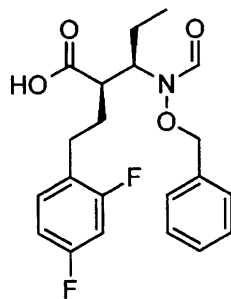
【表26】

工程	名称	MS (m/z)
1	(R)-4-ベンジル-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ブタノイル)オキサゾリジン-2-オン	374.1
2	(R)-4-ベンジル-3-((2S,3S)-3-ヒドロキシ-2-(2-(ナフタレン-2-イル)エチル)ペンタノイル)オキサゾリジン-2-オン	N/A
3	(2R,3S)-N-(ベンジルオキシ)-3-ヒドロキシ-2-(2-(ナフタレン-2-イル)エチル)ペンタンアミド	378.3
4	(3R,4R)-1-(ベンジルオキシ)-4-エチル-3-(2-(ナフタレン-2-イル)エチル)アゼチジン-2-オン	360.2
5	(2R,3R)-3-((ベンジルオキシ)アミノ)-2-(2-(ナフタレン-2-イル)エチル)ペンタン酸	N/A
6	2R,3R)-3-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)-2-(2-(ナフタレン-2-イル)エチル)ペンタン酸	406.1

【0392】

中間体168：(2R, 3R) - 3 - (N - (ベンジルオキシ)ホルムアミド) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェネチル)ペンタン酸

【化141】



中間体168は、塩化4-(2, 4-ジフルオロフェニル)ブタノイルから、中間体167に関して記載したものと同様の方法により製造された。

【0393】

【表 27】

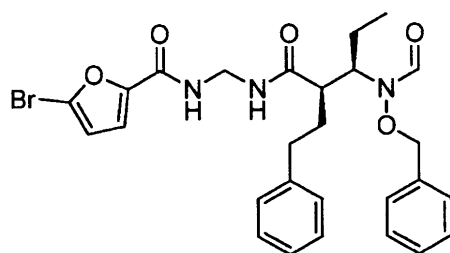
工程	名称	MS (m/z)
1	(R)-4-ベンジル-3-(4-(2,4-ジフルオロフェニル)ブタノイル)オキサゾリジン-2-オン	360.3
2	(R)-4-ベンジル-3-((2S,3S)-2-(2,4-ジフルオロフェネチル)-3-ヒドロキシペンタノイル)オキサゾリジン-2-オン	417.9
3	(2R,3S)-N-(ベンジルオキシ)-2-(2,4-ジフルオロフェネチル)-3-ヒドロキシペンタンアミド	363.9
4	(3R,4R)-1-(ベンジルオキシ)-3-(2,4-ジフルオロフェネチル)-4-エチルアゼチジン-2-オン	346.1
5	(2R,3R)-3-((ベンジルオキシ)アミノ)-2-(2,4-ジフルオロフェネチル)ペンタン酸	364.2
6	(2R,3R)-3-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)-2-(2,4-ジフルオロフェネチル)ペンタン酸	392.2

10

20

【0394】

中間体 169 : N-((2R,3R)-3-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)-2-フェネチルペンタンアミド)メチル)-5-ブロモフラン-2-カルボキサミド
【化142】



30

DCM (12.26 ml) 中、(2R,3R)-3-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)-2-フェネチルペンタン酸 (0.97 g、2.74 mmol)、HATU (1.15 g、3.01 mmol) および DIPEA (1.44 ml、8.22 mmol) の溶液に、N-(アミノメチル)-5-ブロモフラン-2-カルボキサミド (0.600 g、2.74 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で15分間攪拌した。次に、この反応物を水で希釈した。層を分離し、有機層を疎水性フリットに通し、濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (ISCO Companion、40 g カラム、20~80% 酢酸エチル/ヘキサン) により精製した。残渣をDCMに溶かし、水を用いて分配し、3時間攪拌した。層を分離し、有機層を疎水性フリットに通し、濃縮し、標題化合物を白色固体として得た (1.23 g、収率 72.6%)。MS (m/z) 558.1 (M⁺)。

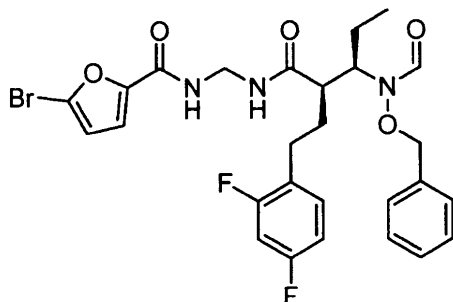
40

【0395】

中間体 170 : N-((2R,3R)-3-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)-2-(2,4-ジフルオロフェネチル)ペンタンアミド)メチル)-5-ブロモフラン-2-カルボキサミド

50

【化 1 4 3】



10

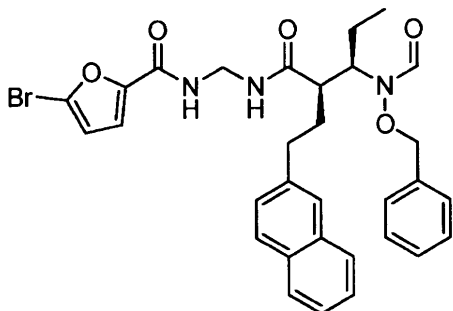
(2R, 3R)-3-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)-2-(2,4-ジフルオロフェネチル)ペンタン酸 (3.00 g、7.67 mmol)、N-(アミノメチル)-5-ブロモフラン-2-カルボキサミド (1.68 g、7.67 mmol)、EDC (2.06 g、10.74 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (1.64 g、10.74 mmol) および 4-メチルモルホリン (3.37 ml、30.7 mmol) を DMF (40 ml) に溶かした。この反応混合物を 25℃ で 2 時間攪拌した。次に、この反応物を水および EtOAc で希釈した。層を分離し、有機層を水で 3 回洗浄し、乾燥させ、濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (ISCO、80 g カラム、0~40% ヘキサン/EtOAc) により精製し、標題化合物を無色の油状物として得た (4.37 g、収率 91%)。MS (m/z) 594.1 (M⁺)。

20

【0396】

中間体 171: N-((2R, 3R)-3-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)-2-(2-(ナフタレン-2-イル)エチル)ペンタンアミド)メチル)-5-ブロモフラン-2-カルボキサミド

【化 1 4 4】



30

(2R, 3R)-3-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)-2-(2-(ナフタレン-2-イル)エチル)ペンタン酸 (3.56 g、8.79 mmol)、N-(アミノメチル)-5-ブロモフラン-2-カルボキサミド (2.75 g、8.79 mmol)、EDC (2.190 g、11.43 mmol) および HOBt (1.750 g、11.43 mmol) を N-メチルモルホリン (3.86 ml、35.2 mmol) とともに DCM (60 ml) に溶かした。この反応混合物を 25℃ で 2.5 時間攪拌した。フラスコの端に生じたガム状残渣が生じ、このガム状から溶液をデカントした。この溶液を水 (60 ml) および DCM (50 ml) で希釈し、30 分間攪拌した。層を分離し、有機層をブラインで洗浄し、疎水性フリットに通した。ガム状残渣を MeOH に溶かし、濾過した。濾液を溶液の後処理から得られた有機層と合わせ、濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (ISCO Combiflash Rf、80 g カラム、40 分で 0~100% 酢酸エチル/ヘキサン) により精製し、標題化合物を黄色油状物として得た (2.28 g、2 収率 9.9%)。MS (m/z) 606.3 (M⁺)。

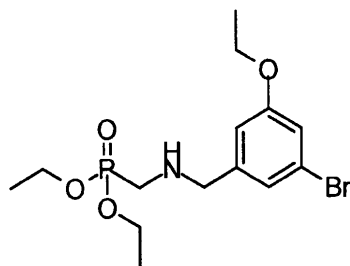
40

【0397】

中間体 172: ((3-ブロモ-5-エトキシベンジル)アミノ)メチル)ホスホン酸ジエチル

50

【化 1 4 5】

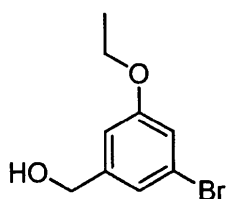


【0 3 9 8】

10

工程 1：(3-ブロモ-5-エトキシフェニル)メタノール

【化 1 4 6】



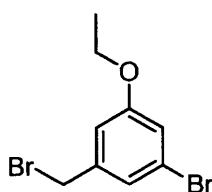
トルエン(108ml)中、3-ブロモ-5-エトキシ安息香酸メチル(5.6g、21.6mmol)の溶液に、LAH(1.6g、43.2mmol)を加え、この時、この反応混合物を3時間65℃に加熱した。この反応混合物を氷浴で冷却した後、1N HClをゆっくり加えた。スラリーが生じた。EtOAcを加え、層を分離した。水層をEtOAcで抽出した(2×100ml)。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、標題生成物を無色の油状物として得た。MS (m/z) 230.9 (M+H⁺)。

20

【0 3 9 9】

工程 2：1-ブロモ-3-(ブロモメチル)-5-エトキシベンゼン

【化 1 4 7】



30

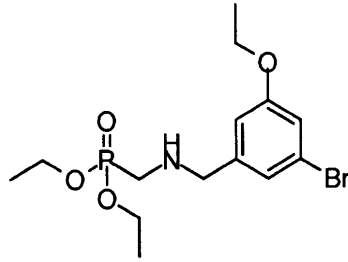
(3-ブロモ-5-エトキシフェニル)メタノール(4.6g、20mmol)をEt₂O(100ml)に溶かし、0℃に冷却した後、三臭化リン(2.1ml、22mmol)を加えた。この混合物を室温で一晩攪拌した。次に、それを氷水：エーテル溶液に注いだ。水層をエーテル(3×50ml)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(0～15% EtOAc／ヘキサン)により精製し、標題化合物を無色の油状物として得た(4.52g、収率71%)。MS (m/z) 293.0 (M+H⁺)。

40

【0 4 0 0】

工程 3：((3-ブロモ-5-エトキシベンジル)アミノ)メチル)ホスホン酸ジエチル

【化 1 4 8】



(アミノメチル) ホスホン酸ジエチル、シュウ酸塩 (1.1 g、4.3 mmol)、および TEA (1.35 ml、9.7 mmol) の溶液を DMF (5 ml) 中で 15 分間攪拌し、この時に、この反応混合物に DMF (1 mL) 中、1-ブロモ-3-(ブロモメチル)-5-エトキシベンゼン (1.14 g、3.9 mmol) を加え、室温で 18 時間攪拌した。この反応物を水に注ぎ、EtOAc (3×50 ml) で抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (0~10% MeOH/EtOAc) により精製し、標題化合物を白色固体として得た (0.755 g、収率 51%)。MS (m/z) 380.1 (M+H⁺)。 10

【0401】

中間体 173 は、示されたアミンから、中間体 172 に関して記載したものと同様の方法により製造された。 20

【0402】

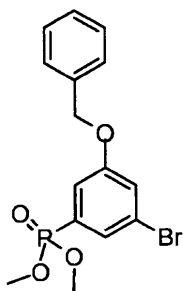
【表 28】

#	名称	構造	MS (m/z) (M+H ⁺)	アミン
173	2-((3-ブロモ-5-エトキシベンジル)(メチル)アミノ)酢酸メチル		364.1	2-(メチルアミノ)酢酸メチル

【0403】

中間体 174 : (3-(ベンジルオキシ)-5-ブロモフェニル) ホスホン酸ジメチル 40

【化 1 4 9】

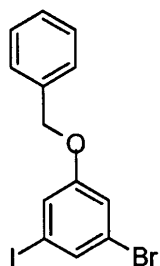


10

【0 4 0 4】

工程 1：1 - (ベンジルオキシ) - 3 - ブロモ - 5 - ヨードベンゼン

【化 1 5 0】



20

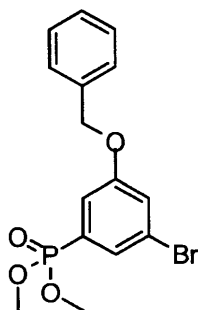
DMF (10 ml) 中、3 - ブロモ - 5 - ヨードフェノール (1.5 g、5 mmol) の溶液に、 K_2CO_3 (0.83 g、6 mmol) を加えた。次に、この反応混合物を 50 °C で 30 分間加熱した後、KI (0.08 g、0.5 mmol) および (ブロモメチル) ベンゼン (0.93 g、5.4 mmol) を加えた。この反応物を 65 °C で 18 時間攪拌し続けた。この混合物を水に注ぎ、EtOAc (3 × 100 ml) で抽出した。合わせた有機層を水 (3 × 50 ml)、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (0 ~ 10 % EtOAc : ヘキサン) により精製し、標題化合物を黄色油状物として得た (1.3 g、収率 50 %)。MS (m/z) 391.3 ($M+H^+$)。

30

【0 4 0 5】

工程 2：(3 - (ベンジルオキシ) - 5 - ブロモフェニル) ホスホン酸ジメチル

【化 1 5 1】



40

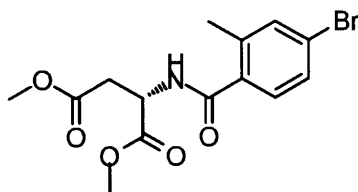
1, 4 - ジオキサン (16 ml) 中、(3 - (ベンジルオキシ) - 5 - ブロモフェニル) ホスホン酸ジメチル (1.39 g、3.57 mmol) の溶液に、亜リン酸トリメチル (0.99 g、8.04 mmol) およびジアセトキシパラジウム (0.12 g、0.54 mmol) を加えた。この反応物を 105 °C で 5 時間加熱した。反応が完了したことを示すために、この反応物を LCMS によりモニタリングした。この反応混合物を濾過し、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (0 ~ 5 % MeOH / DCM) により精製し、標題化合物を白色固体として得た (1.0 g、収率 75 %)。MS (m/z) 371.9 ($M+$

50

H⁺)。

【0406】

中間体175：2-(4-ブロモ-2-メチルベンズアミド)コハク酸(S)-ジメチル
【化152】



10

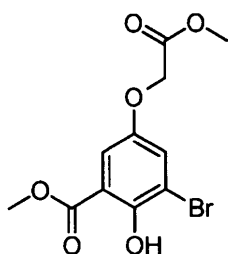
N,N-ジメチルホルムアミド(100ml)中、2-アミノコハク酸(S)-ジメチル塩酸塩(5.51g、27.9mmol)および4-ブロモ-2-メチル安息香酸(5g、23.25mmol)を含有する溶液に、HATU(10.61g、27.9mmol)、次いで、DIPEA(12.18ml、69.8mmol)を加えた。この反応物を18時間攪拌した。この反応混合物をNH₄Cl水溶液で希釈し、エチルエーテル(3×100ml)で抽出し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、SiO₂上で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(0~50%EtOAc/ヘキサン)により精製し、標題化合物を無色の固体として得た(6.0g、収率74%)。MS(m/z)360.0(M+H⁺)。

20

【0407】

中間体176：3-ブロモ-2-ヒドロキシ-5-(2-メトキシ-2-オキシエトキシ)安息香酸メチル

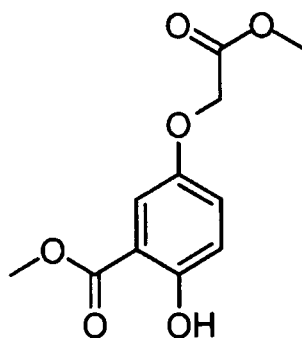
【化153】



30

【0408】

工程1：2-ヒドロキシ-5-(2-メトキシ-2-オキシエトキシ)安息香酸メチル
【化154】



40

アセトン(600ml)中、2,5-ジヒドロキシ安息香酸メチル(25g、149mmol)を含有する溶液に、炭酸カリウム(41.1g、297mmol)、次いで、2-ブロモ酢酸メチル(14.07mL、149mmol)を加えた。この反応物を18時間55℃で攪拌した。この混合物を濾過し、濃縮し、DCMに再溶解させた後、水および

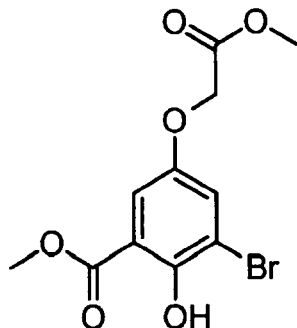
50

ブラインで洗浄した。有機相を分離し、疎水性フリットに通し、 SiO_2 上で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（Isc o、120 gカラム、0～2% EtOAc / DCM）により精製し、標題化合物を無色の固体として得た（16.2 g、収率45.2%）。MS (m/z) 242.0 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

【0409】

工程2：3-ブロモ-2-ヒドロキシ-5-(2-メトキシ-2-オキシエトキシ)安息香酸メチル

【化155】



10

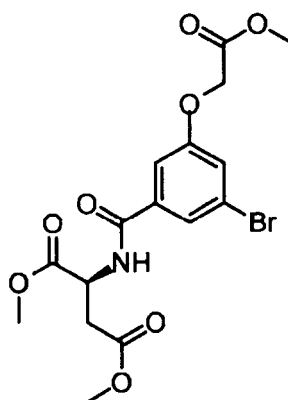
酢酸（50 mL）中、2-ヒドロキシ-5-(2-メトキシ-2-オキシエトキシ)安息香酸メチル（5 g、20.82 mmol）を含有する溶液に、臭素（1.180 mL、22.90 mmol）を加え、この混合物を5時間攪拌した。さらなる臭素（0.590 mL、11.45 mmol）を加え、この反応物を18時間攪拌した。この反応混合物を水に注ぎ、この時、沈澱が生じた。この沈澱を混合物の濾過により回収した。この固体をDCMに溶かし、 SiO_2 上で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（Isc o、40 gカラム、0～30% EtOAc / ヘキサン）により精製し、標題生成物を黄色油状物として得た（4.0 g、収率63%）。MS (m/z) 320.9 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

20

【0410】

中間体177：2-(3-ブロモ-5-(2-メトキシ-2-オキシエトキシ)ベンズアミド)コハク酸(S)-ジメチル

【化156】

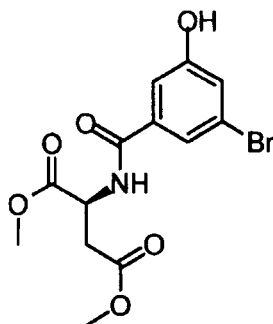


40

【0411】

工程1：2-(3-ブロモ-5-ヒドロキシベンズアミド)コハク酸(S)-ジメチル

【化 1 5 7】



10

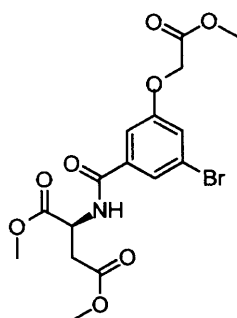
N, N-ジメチルホルムアミド (100 ml) 中、2-アミノコハク酸 (S)-ジメチル塩酸塩 (5.46 g、27.6 mmol) および 3-ブロモ-5-ヒドロキシ安息香酸 (5 g、23.04 mmol) を含有する溶液に、DIPEA (12.07 ml、69.1 mmol)、次いで、HATU (10.51 g、27.6 mmol) を加えた。この反応物を 18 時間攪拌した。この反応混合物を NH_4Cl 水溶液で希釈し、エチルエーテル (3×50 mL) で抽出し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、 SiO_2 上で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (Isco、80 g カラム、0~50% EtOAc/ヘキサン) により精製し、標題化合物を無色のガラス質として得た (6.0 g、収率 79%)。MS (m/z) 361.9 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

20

【0 4 1 2】

工程 2：2-(3-ブロモ-5-(2-メトキシ-2-オキシエトキシ)ベンズアミド)コハク酸 (S)-ジメチル

【化 1 5 8】



30

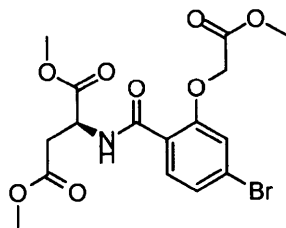
アセトン (65 mL) 中、2-(3-ブロモ-5-ヒドロキシベンズアミド)コハク酸 (S)-ジメチル (6.54 g、18.16 mmol) の溶液に、炭酸カリウム (5.02 g、36.3 mmol) および 2-ブロモ酢酸メチル (1.891 ml、19.97 mmol) を加えた。この反応物を 18 時間攪拌した。この反応物を水で希釈し、EtOAc (3×100 mL) で抽出した。有機層を回収し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、 SiO_2 上で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (Isco、80 g カラム、0~70% EtOAc/ヘキサン) により精製し、標題化合物を無色のガラス質として得た (7.3 g、収率 93%)。MS (m/z) 432.0 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

40

【0 4 1 3】

中間体 178：2-(4-ブロモ-2-(2-メトキシ-2-オキシエトキシ)ベンズアミド)コハク酸 (S)-ジメチル

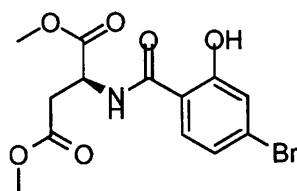
【化 1 5 9】



【0 4 1 4】

10

工程 1：2-（4-ブロモ-2-ヒドロキシベンズアミド）コハク酸（S）-ジメチル
【化 1 6 0】



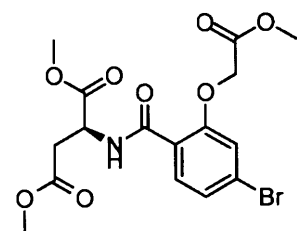
N, N-ジメチルホルムアミド（50 ml）中、2-アミノコハク酸（S）-ジメチル塩酸塩（5.46 g、27.6 mmol）および4-ブロモ-2-ヒドロキシ安息香酸（5 g、23.04 mmol）の溶液に、DIPEA（12.07 ml、69.1 mmol）、次いで、1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-1-オール（3.74 g、27.6 mmol）およびEDC（5.30 g、27.6 mmol）を加えた。この反応混合物を18時間撹拌した。この反応混合物をNH₄Cl水溶液で希釈し、エチルエーテル（3×50 ml）で抽出した。有機層を回収し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、SiO₂上で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（Isco、80 g カラム、0～50% EtOAc／ヘキサン）により精製し、標題化合物を黄色ガラス質として得た（3.1 g、収率37.2%）。MS (m/z) 362.0 (M+H⁺)。

20

【0 4 1 5】

30

工程 2：2-（4-ブロモ-2-（2-メトキシ-2オキソエトキシ）ベンズアミド）コハク酸（S）-ジメチル
【化 1 6 1】



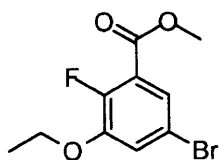
40

アセトン（40 ml）中、2-（4-ブロモ-2-ヒドロキシベンズアミド）コハク酸（S）-ジメチル（3.09 g、8.58 mmol）を含有する溶液に、2-ブロモ酢酸メチル（0.893 ml、9.44 mmol）および炭酸カリウム（2.371 g、17.16 mmol）を加えた。この反応混合物を3時間撹拌した。この反応物を水で希釈し、EtOAc（3×50 ml）で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、SiO₂上で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（Isco、40 g カラム、0～70% エチル EtOAc／ヘキサン）により精製し、標題化合物を無色のガラス質として得た（3.5 g、収率95%）。MS (m/z) 434.1 (M+H⁺)。

【0 4 1 6】

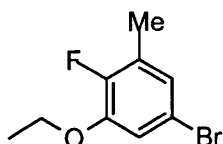
50

中間体 179 : 5-ブロモ-3-エトキシ-2-フルオロ安息香酸メチル
【化 162】



【0417】

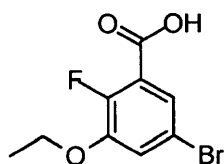
工程 1 : 5-ブロモ-1-エトキシ-2-フルオロ-3-メチルベンゼン
【化 163】



5-ブロモ-2-フルオロ-3-メチルフェノール (2 g、9.75 mmol) をテトラヒドロフラン (31.6 ml) に溶かし、室温にて水素化ナトリウム (0.429 g、10.73 mmol) で処理した。この反応混合物を 30 分間攪拌した後、ヨードエタン (0.867 ml、10.73 mmol) で処理した。この反応物を 3 日間 55 °C に加熱した。次に、この反応混合物を室温まで冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液で急冷し、15 分間攪拌した。層を分離し、水層を EtOAc (3 × 50 ml) で抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた油状物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (10% EtOAc / ヘキサン) により精製した。所望の画分を合わせ、濃縮し、標題化合物を得た (77 mg、収率 34%)。MS (m/z) 230.1 (M+H⁺)。 20

【0418】

工程 2 : 5-ブロモ-3-エトキシ-2-フルオロ安息香酸
【化 164】

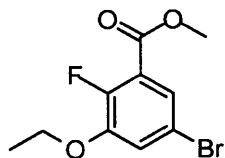


5-ブロモ-1-エトキシ-2-フルオロ-3-メチルベンゼン (777 mg、3.33 mmol) をピリジン (3334 μl) および水 (3334 μl) に溶かし、90 °C にて 18 時間、過マンガン酸カリウム (2213 mg、14.00 mmol) で処理した。この反応物を室温まで冷却し、セライトで濾過し、pH < 4 に酸性化した。白色沈澱が生じ、これを濾取した。この白色固体を EtOAc に溶かし、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、標題化合物を白色固体として得た (132 mg、収率 15%)。この生成物をそれ以上精製せずにそのまま次の反応で使用した。 40

【0419】

工程 3 : 5-ブロモ-3-エトキシ-2-フルオロ安息香酸メチル

【化 1 6 5】

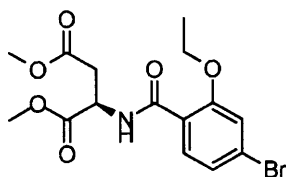


5-ブロモ-3-エトキシ-2-フルオロ安息香酸 (132 mg、0.50 mmol) をアセトニトリル (2.5 ml) に溶かし、炭酸カリウム (208 mg、1.51 mmol) で処理し、18時間80℃に加熱した。この反応物を室温まで冷却し、エーテルで希釈し、セライトで濾過した。得られた固体をエーテルで洗浄し、濾液を合わせ、フラッシュカラムクロマトグラフィー (10~20% EtOAc / ヘキサン) により精製し、標題化合物を白色固体として得た (103 mg、収率74%)。MS (m/z) 276.9 (M+H⁺)。 10

【0420】

中間体180：2-(4-ブロモ-2-エトキシベンズアミド)コハク酸(R)-ジメチル

【化 1 6 6】

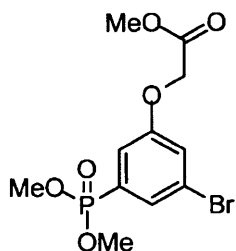


25℃にて、DCM (15 ml) 中、2-アミノコハク酸(R)-ジメチル (0.61 g、3.79 mmol)、4-ブロモ-2-エトキシ安息香酸 (0.93 g、3.79 mmol) およびトリエチルアミン (1.59 ml、11.38 mmol) の懸濁液に、2,4,6-トリプロピル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリホスフィナン2,4,6-トリオキシド (3.39 ml、5.69 mmol) を加えた。2時間後、この反応物をDCMで希釈し、水、1N HCl および飽和NaHCO₃ 溶液で洗浄した。有機層を分離し、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (12 g カラム、0~30% EtOAc : EtOH 3:1 / ヘキサン) により精製し、標題化合物を白色固体として得た (0.56 g、収率34.2%)。MS (m/z) 388.0 (M+H⁺)。 30

【0421】

中間体181：2-(3-ブロモ-5-(ジメトキシホスホリル)フェノキシ)酢酸メチル

【化 1 6 7】



【0422】

工程1：2-(3-ブロモ-5-ヨードフェノキシ)酢酸メチル

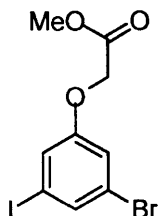
10

20

30

40

【化 1 6 8】



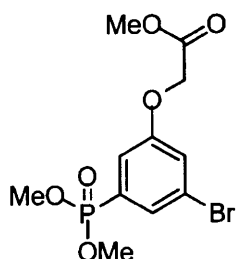
テフロン攪拌子を備えた丸底フラスコに、3-ブロモ-5-ヨードフェノール（2.0 g、6.89 mmol）、2-ブロモ酢酸メチル（0.979 ml、10.34 mmol）、アセトニトリル（15.0 ml）、および K_2CO_3 （4.76 g、34.5 mmol）を加えた。 N_2 出口に取り付けた水冷冷却器をフラスコに取り付け、この反応物を $80^\circ C$ に加熱した。この反応物を室温まで冷却し、水（40 ml）で急冷した。溶液を EtOAc（ 2×40 ml）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、標題化合物を得た（2.0 g、粗生成物収率 78%）。MS (m/z) 372.7 ($M+H^+$)。

10

【0 4 2 3】

工程 2：2-（3-ブロモ-5-（ジメトキシホスホリル）フェノキシ）酢酸メチル
【化 1 6 9】

20



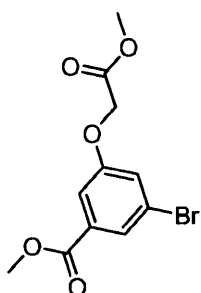
テフロン攪拌子を備えた丸底フラスコに、2-（3-ブロモ-5-ヨードフェノキシ）酢酸メチル（2.0 g、5.39 mmol）、亜リン酸トリメチル（1.4 ml、13.47 mmol）、1,4-ジオキサン（12.77 ml）、および $Pd(OAc)_2$ （0.242 g、1.08 mmol）を加えた。 N_2 出口を備えた水冷冷却器をフラスコの上部に取り付け、この反応物を 18 時間加熱還流した。この反応物を水に注ぎ、EtOAc（ 3×50 ml）で抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた橙色の残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ISCO、80 g、0%~10% MeOH/DCM）により精製し、標題化合物を黄色固体として得た（2.3 g、収率 109%）。MS (m/z) 354.9 ($M+H^+$)。

30

【0 4 2 4】

中間体 182：3-ブロモ-5-（2-メトキシ-2-オキシエトキシ）安息香酸メチル
【化 1 7 0】

40



N,N-ジメチルホルムアミド（DMF）（340 mL）中、3-ブロモ-5-ヒドロ

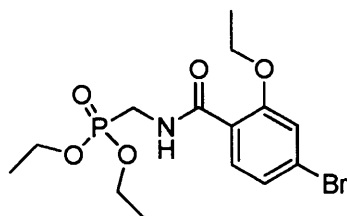
50

キシ安息香酸メチル（34 g、147 mmol）、 K_2CO_3 （61 g、441 mmol）の溶液に、2-ブロモ酢酸メチル（22.5 g、147 mmol）を加えた。この反応物を窒素下室温で2時間攪拌し、この時、この反応物を氷水に注いだ。白色沈澱が生じ、これを濾過し、水で洗浄し、乾燥させ、標題化合物を白色固体として得た（36 g、収率81%） MS (m/z) 304.2 (M+H⁺)。

【0425】

中間体183：（（4-ブロモ-2-エトキシベンズアミド）メチル）ホスホン酸ジエチル

【化171】



10

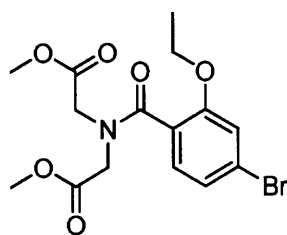
4-ブロモ-2-エトキシ安息香酸（3 g、12.24 mmol）、EDC（2.82 g、14.69 mmol）、（アミノメチル）ホスホン酸ジエチル、シュウ酸塩（3.15 g、12.24 mmol）、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール（2.0 g、14.69 mmol）およびN-メチルモルホリン（5.38 ml、49.0 mmol）をDCM（76 ml）に溶かした。この反応混合物を室温で1時間攪拌した。次に、この反応物を濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ISCO、120 g カラム、45分で0~100%酢酸エチル／ヘキサン）により精製し、標題化合物を灰白色固体として得た（3.0 g、収率62.2%）。MS (m/z) 395.9 (M⁺)。

20

【0426】

中間体184：2, 2'-（（4-ブロモ-2-エトキシベンゾイル）アザンジイル）二酢酸ジメチル

【化172】



30

4-ブロモ-2-エトキシ安息香酸（0.5 g、2.040 mmol）、2, 2'-アザンジイル二酢酸ジメチル（0.33 g、2.040 mmol）、EDC（0.39 g、2.040 mmol）、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール（0.31 g、2.04 mmol）およびN-メチルモルホリン（0.22 ml、2.04 mmol）をDMFに溶かした。この反応混合物を室温で18時間攪拌した。次に、この反応物を水に注ぎ、酢酸エチル（50 ml）で希釈した。層を分離し、水層をDCM（各50 ml）で2回洗浄した。層を分離し、有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ISCO、0~50%酢酸エチル／ヘキサン）により精製し、標題化合物を得た（0.64 g、収率81%）。MS (m/z) 390.3 (M⁺)。

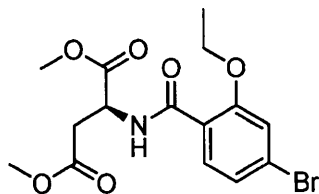
40

【0427】

中間体185：2-（（4-ブロモ-2-エトキシベンズアミド）コハク酸（S）-ジメチル

50

【化 1 7 3】

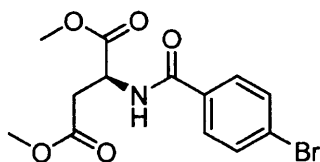


温まるのを防ぐために水浴中で、DCM（420 ml）中、4-ブロモ-2-エトキシ安息香酸（43.27 g、177 mmol）、2-アミノコハク酸（S）-ジメチル塩酸塩（36.6 g、185 mmol）、およびトリエチルアミン（73.8 ml、530 mmol）の懸濁液に、EtOAc中50重量%のT3P（150 ml、252 mmol）を滴下した（1時間10分）。添加(addition)が完了した後、この反応混合物を室温で2時間攪拌した。次に、この反応物をDCMおよび水で希釈した。層を分離し、有機層を1N HCl、次いで、飽和NaHCO₃で洗浄した。層を分離し、有機層をMgSO₄で乾燥させ、濃縮し、残渣を半分に分け、フラッシュクロマトグラフィー（ISCO、330 gカラム、0～50% EtOAc／ヘキサン）により精製し、標題化合物を黄色油状物として得た（62.7 g、収率91%）。MS (m/z) 390.0 (M⁺)。 10

【0428】

中間体186：2-(4-ブロモベンズアミド)コハク酸（S）-ジメチル 20

【化 1 7 4】

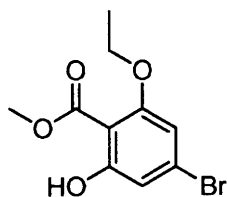


温まるのを防ぐために水浴中で、DCM（10 ml）中、2-アミノコハク酸（S）-ジメチル（1.0 g、4.92 mmol）、4-ブロモ安息香酸（1.0 g、4.92 mmol）およびTEA（2.06 ml、14.77 mmol）の懸濁液に、2,4,6-トリプロピル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリホスフィナン2,4,6-トリオキシド（4.40 ml、7.39 mmol）を加えた。この反応混合物を25℃で2時間攪拌した。この反応物をDCMおよび水で希釈した。層を分離し、有機層を1N HCl、次いで、飽和NaHCO₃溶液で洗浄し、乾燥させ、濃縮し、標題化合物を白色固体として得た（1.67 g、収率98%）。MS (m/z) 344.0 (M⁺)。 30

【0429】

中間体187：4-ブロモ-2-エトキシ-6-ヒドロキシ安息香酸メチル 40

【化 1 7 5】



4-ブロモ-2-エトキシ安息香酸メチル（3.0 g、11.58 mmol）、過硫酸カリウム（3.44 g、12.74 mmol）、およびジクロロ（p-シメン）ルテニウム（II）二量体（177 mg、0.29 mmol）をTFA（20.26 ml）および無水トリフルオロ酢酸（8.68 ml）中で合わせた。この反応混合物を窒素下、80℃ 50

で一晩攪拌した。この反応物を室温まで冷却し、0℃に冷却した10%炭酸ナトリウム溶液に滴下した。この中性溶液を室温まで温め、DCM(200ml)で希釈した。層を分離し、水層をDCM(200ml)でさらに2回逆抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、半分に濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー(ISCO、35分で5~50%EtOAc/ヘキサン)により精製し、標題化合物を白色固体として得た(250mg、収率7.85%)。

【0430】

中間体188~200は、示された臭化物から、一般に中間体55に関して記載したものと同様の方法により製造された。反応時間は3.5時間~12時間まで変動がある。

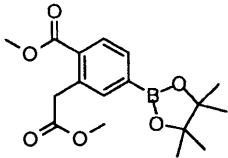
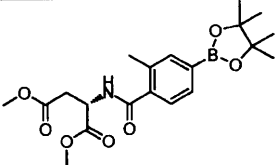
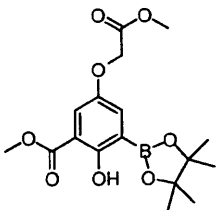
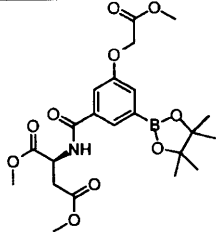
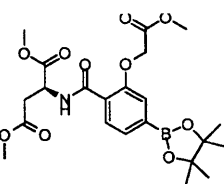
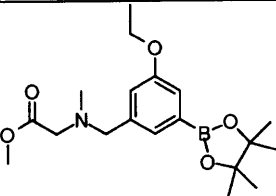
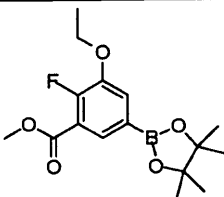
【0431】

【表29】

#	名称	構造	MS (m/z)	臭化物
188	(((3-エトキシ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル)アミノ)メチル)ホスホン酸ジエチル		428.1	(((3-ブromo-5-エトキシベンジル)アミノ)メチル)ホスホン酸ジエチル
189	(3-(ベンジルオキシ)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ホスホン酸ジメチル		419.1	(3-(ベンジルオキシ)-5-ブromoフェニル)ホスホン酸ジメチル

10

20

190**	2-(2-メトキシ-2-オキシエチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸メチル		335.1	4-プロモ-2-(2-メトキシ-2-オキシエチル)安息香酸メチル
191	2-(2-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンズアミド)コハク酸(S)-ジメチル		406.4	2-(4-プロモ-2-メチルベンズアミド)コハク酸(S)-ジメチル
192	2-ヒドロキシ-5-(2-メトキシ-2-オキシエトキシ)-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸メチル		367.1	3-プロモ-2-ヒドロキシ-5-(2-メトキシ-2-オキシエトキシ)安息香酸メチル
193	2-ヒドロキシ-5-(2-メトキシ-2-オキシエトキシ)-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸メチル		480.2	2-(3-プロモ-5-(2-メトキシ-2-オキシエトキシ)ベンズアミド)コハク酸(S)-ジメチル
194	2-(2-(2-メトキシ-2-オキシエトキシ)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンズアミド)コハク酸(S)-ジメチル		480.2	2-(4-プロモ-2-(2-メトキシ-2-オキシエトキシ)ベンズアミド)コハク酸(S)-ジメチル
195	2-((3-エトキシ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル)(メチル)アミノ)酢酸メチル		364.1	2-((3-プロモ-5-エトキシベンジル)(メチル)アミノ)酢酸メチル
196	3-エトキシ-2-フルオロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸メチル		325.1	5-プロモ-3-エトキシ-2-フルオロ安息香酸メチル

10

20

30

40

197	(R)-(4-((1,4-ジメトキシ-1,4-ジオキソブタン-2-イル)カルバモイル)-3-エトキシフェニル)ボロン酸		436.2	2-(4-ブromo-2-エトキシベンズアミド)コハク酸 (R)-ジメチル
198	2-(3-(ジメトキシホスホリル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ)酢酸メチル		401.1	2-(3-ブromo-5-(ジメトキシホスホリル)フェノキシ)酢酸メチル
199**	2-ヒドロキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸メチル		279.0	4-ブromo-2-ヒドロキシ安息香酸メチル
200	3-(2-メトキシ-2-オキソエトキシ)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸メチル		351.2	3-ブromo-5-(2-メトキシ-2-オキソエトキシ)安息香酸メチル

**加熱に対して、Biotageマイクロ波リアクターで30分間行った反応

【0432】

中間体201は、2-アミノコハク酸(S)-ジメチル塩酸塩および示された酸から、中間体56に関して記載したものと同様の方法により製造された。

【0433】

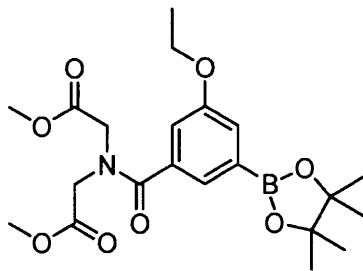
【表30】

#	名称	構造	MS (m/z) (M+H ⁺)	酸
201	2-(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンズアミド)コハク酸(S)-ジメチル		392.4	3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸

【0434】

中間体202：2, 2'-(3-エトキシ-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾイル)アザンジイル)二酢酸ジメチル

【化 1 7 6】



3-エトキシ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸(350mg、1.198mmol)、2,2'-アザンジイル二酢酸ジメチル塩酸塩(237mg、1.2mmol)、EDC(276mg、1.438mmol)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(196mg、1.44mmol)およびN-メチルモルホリン(527 μ l、4.79mmol)をDMF(7.46ml)に溶かした。この反応混合物を室温で18時間攪拌した。この反応物を冷却攪拌水にゆっくり注ぎ、酢酸エチルで希釈した。層を分離し、水層を酢酸エチルでさらに2回逆抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー(I S C O、12gカラム、15分で10~70% Et O A c /ヘキサン)により精製し、標題化合物を無色の油状物として得た(216mg、収率41.4%)。MS (m/z) 436.3 (M^+)。

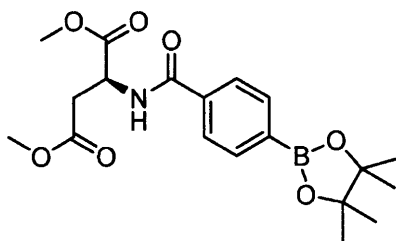
10

20

【0435】

中間体203: 2-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンズアミド)コハク酸(S)-ジメチル

【化 1 7 7】



30

2-(4-ブロモベンズアミド)コハク酸(S)-ジメチル(1.67g、4.85mmol)を1,4-ジオキサン(24.26ml)に溶かし、次いで、ビス(ピナコラト)ニホウ素(1.51g、5.82mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂付加物(0.16g、0.19mmol)および酢酸カリウム(1.91g、19.41mmol)を加えた。この反応混合物を一晩100℃に加熱した。この反応物をEt O A cおよび水で希釈した後、濾過した。濾液の層を分離し、水層をEt O A cで3回逆抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濃縮し、標題化合物を黒色油状物として得た(0.53g、収率28%)。MS (m/z) 392.1 (M^+)。

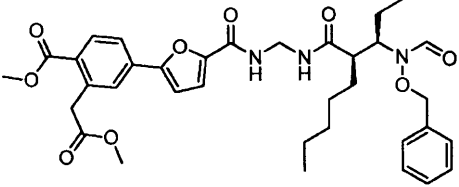
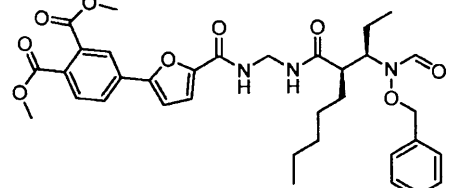
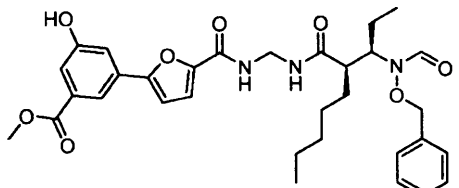
40

【0436】

中間体204~208は、N-((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)-5-プロモフラン-2-カルボキサミドおよび示されたボロン酸塩から、中間体78に関して記載したものと同様の方法により製造された。

【0437】

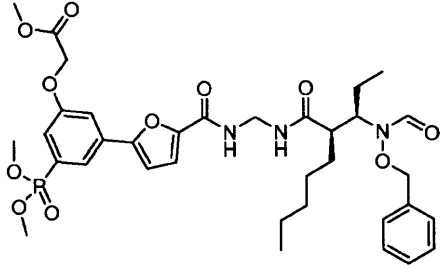
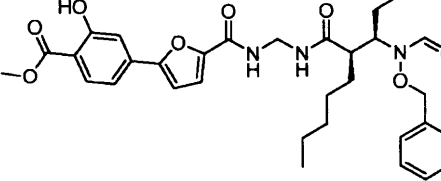
【表 3 1】

#	名称	構造	MS (m/z) (M+H ⁺)	ボロン酸塩
204	4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-2-(2-メトキシ-2-オキソエチル)安息香酸メチル		650.2	2-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸メチル
205	4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)フタル酸ジメチル		634.2	(3,4-ビス(メトキシカルボニル)フェニル)ボロン酸
206	3-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-5-ヒドロキシ安息香酸メチル		594.2	3-ヒドロキシ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸メチル

10

20

30

207	2-(3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-5-(ジメトキシホスホリル)フェノキシ)酢酸メチル		716.2	2-(3-(ジメトキシホスホリル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-yl)フェノキシ)酢酸メチル
208	4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-2-ヒドロキシ安息香酸メチル		594.2	2-ヒドロキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸メチル

10

20

【0438】

中間体209～218は、N-((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)-5-ブロモフラン-2-カルボキサミドおよび示されたボロン酸塩から、中間体147に関して記載したものと同様の方法により製造された。

【0439】

30

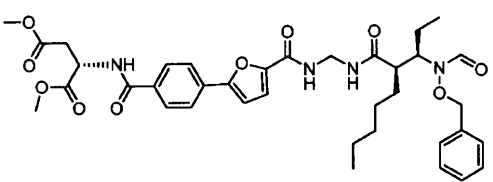
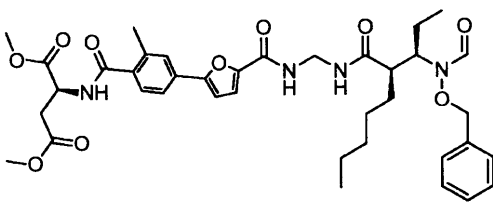
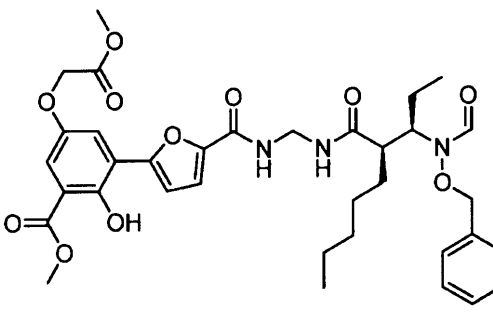
【表 3 2】

#	名称	構造	MS (m/z) (M+H ⁺)	ボロン酸塩
209	(((3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-5-エトキシベンジル)アミノ)メチル)ホスホン酸ジエチル		743.2	(((3-エトキシ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル)アミノ)メチル)ホスホン酸ジエチル
210	(3-(ベンジルオキシ)-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)フェニル)ホスホン酸ジメチル		N/A	(3-(ベンジルオキシ)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ホスホン酸ジメチル

10

20

30

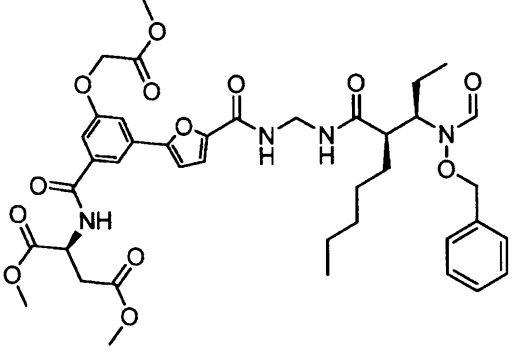
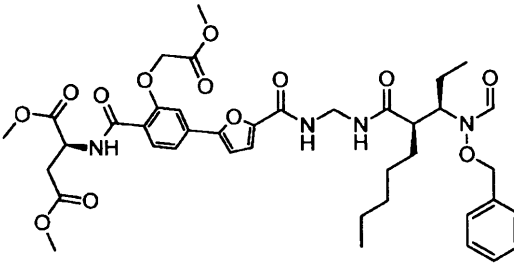
211	2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)へプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンズアミド)コハク酸(S)-ジメチル		707.4	2-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンズアミド)コハク酸(S)-ジメチル
212	2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)へプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-2-メチルベンズアミド)コハク酸(S)-ジメチル		721.2	2-(2-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンズアミド)コハク酸(S)-ジメチル
213	3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)へプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-2-ヒドロキシ-5-(2-メトキシ-2-オキソエトキシ)安息香酸メチル		682.3	2-ヒドロキシ-5-(2-メトキシ-2-オキソエトキシ)-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸メチル

10

20

30

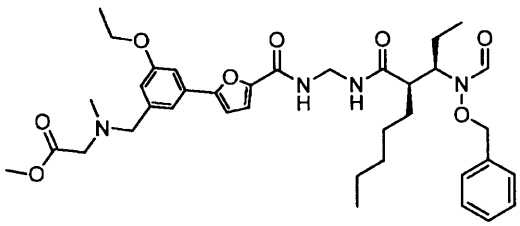
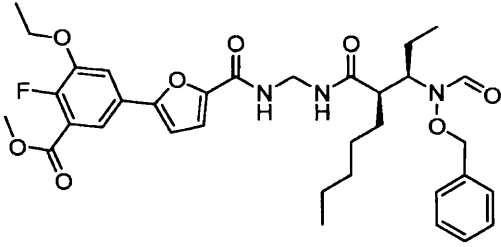
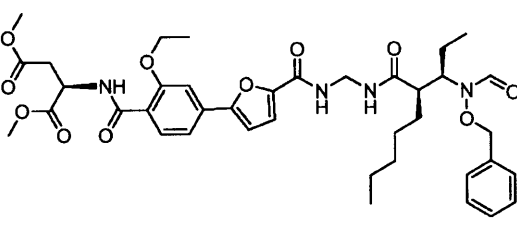
40

214	2-(3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-5-(2-メトキシ-2-オキシエトキシ)ベンズアミド)コハク酸(S)-ジメチル		795.3	2-ヒドロキシ-5-(2-メトキシ-2-オキシエトキシ)-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸メチル
215	2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-2-(2-メトキシ-2-オキシエトキシ)ベンズアミド)コハク酸(S)-ジメチル		795.3	2-(2-(2-メトキシ-2-オキシエトキシ)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンズアミド)コハク酸(S)-ジメチル

10

20

30

216	2-((3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-5-エトキシベンジル)(メチル)アミノ)酢酸メチル		679.2	2-((3-エトキシ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル)(メチル)アミノ)酢酸メチル
217	5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-3-エトキシ-2-フルオロ安息香酸メチル		640.3	3-エトキシ-2-フルオロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸メチル
218	2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-2-エトキシベンズアミド)コハク酸(R)-ジメチル		752.4	(R)-(4-((1,4-ジメトキシ-1,4-ジオキソブタン-2-イル)カルバモイル)-3-エトキシフェニル)ボロン酸

10

20

30

40

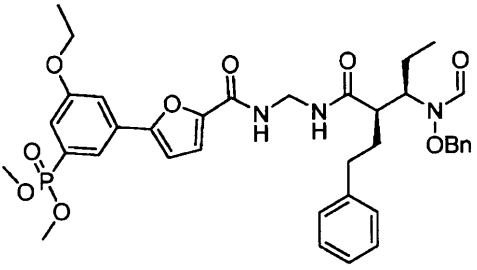
【0440】

中間体219は、N-(((2R, 3R)-3-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)-2-フェネチルペンタンアミド)メチル)-5-プロモフラン-2-カルボキサミドおよび示されたボロン酸塩から、中間体147に関して記載したものと同様の方法により製造された。

【0441】

50

【表 3 3】

#	名称	構造	MS (m/z) (M+H ⁺)	ボロン酸塩
219	(3-(5-(((2R,3R)-3-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)-2-フェネチルペンタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-5-エトキシフェニル)ホスホン酸ジメチル		706.4	(3-エトキシ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ホスホン酸ジメチル

10

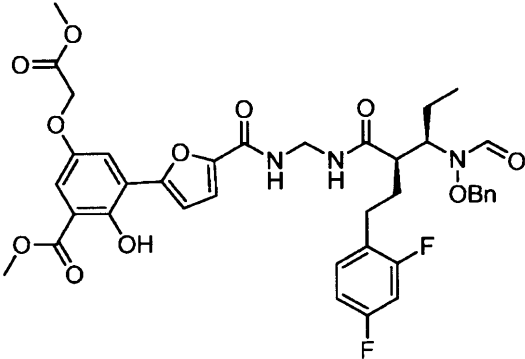
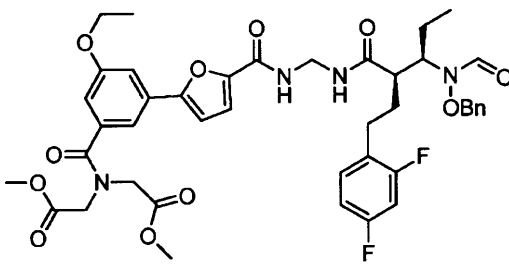
【0442】

20

中間体220～223は、N-(((2R,3R)-3-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)-2-(2,4-ジフルオロフェネチル)ペンタンアミド)メチル)-5-ブロモフラン-2-カルボキサミドおよび示されたボロン酸塩から、中間体147に関して記載したものと同様の方法により製造された。

【0443】

【表 3 4】

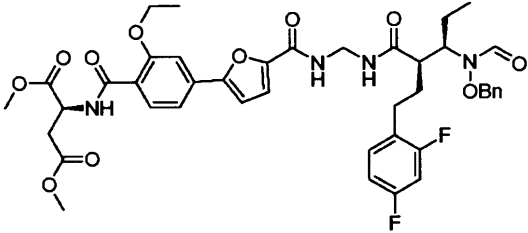
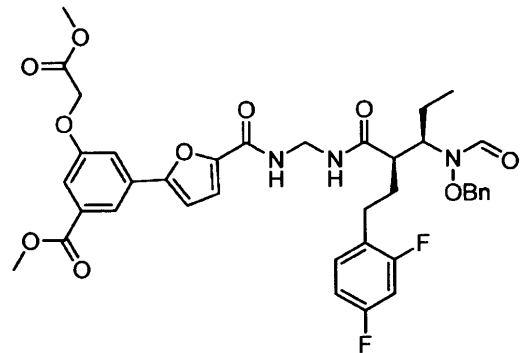
#	名称	構造	MS (m/z) (M+H ⁺)	ボロン酸塩
220	3-(5- (((2R,3R)-3- (N-(ベンジル オキシ)ホル ムアミド)-2- (2,4-ジフルオ ロフェネチ ル)ペンタン アミド)メチ ル)カルバモ イル)フラン- 2-イル)-2-ヒ ドロキシ-5- (2-メトキシ- 2-オキソエト キシ)安息香 酸メチル		752.4	(2-ヒドロキ シ-5-(2-メト キシ-2-オキ ソエトキシ)- 3-(メトキシ カルボニル) フェニル)ボ ロン酸
221	2,2'-((3-(5- (((2R,3R)-3- (N-(ベンジル オキシ)ホル ムアミド)-2- (2,4-ジフルオ ロフェネチ ル)ペンタン アミド)メチ ル)カルバモ イル)フラン- 2-イル)-5-エ トキシベンゾ イル)アザン ジイル)二酢 酸ジメチル		821.3	2,2'-((3-エト キシ-5- (4,4,5,5-テト ラメチル- 1,3,2-ジオキ サボロラン- 2-イル)ベン ゾイル)アザ ンジイル)二 酢酸ジメチ ル

10

20

30

40

222	2-(4-(5-(((2R,3R)-3-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)-2-(2,4-ジフルオロフェネチル)ペンタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-2-エトキシベンズアミド)コハク酸(S)-ジメチル		821.3	2-(2-エトキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンズアミド)コハク酸(S)-ジメチル
223	3-(5-(((2R,3R)-3-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)-2-(2,4-ジフルオロフェネチル)ペンタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-5-(2-メトキシ-2-オキソエトキシ)安息香酸メチル		736.3	3-(2-メトキシ-2-オキソエトキシ)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸メチル

【0444】

中間体224～225は、N-(((2R,3R)-3-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)-2-(2-(ナフタレン-2-イル)エチル)ペンタンアミド)メチル)-5-プロモフラン-2-カルボキサミドおよび示されたボロン酸塩から、中間体147に関して記載したものと同様の方法により製造された。

【0445】

10

20

30

40

【表 3 5】

#	名称	構造	MS (m/z) (M+H ⁺)	ボロン酸塩
224	(3-(5-(((2R,3R)-3-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)-2-(2-(ナフタレン-2-イル)エチル)ペンタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-5-エトキシフェニル)ホスホン酸ジメチル		756.3	(3-エトキシ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ホスホン酸ジメチル
225	2-(4-(5-(((2R,3R)-3-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)-2-(2-(ナフタレン-2-イル)エチル)ペンタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-2-エトキシベンズアミド)コハク酸(S)-ジメチル		835.4	2-(2-エトキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンズアミド)コハク酸(S)-ジメチル

【0446】

中間体 226 : 3-(2-アミノ-2-オキシエトキシ)-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)安息香酸メチル

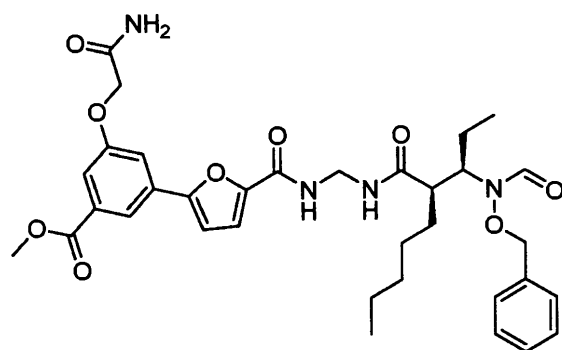
10

20

30

40

【化 1 7 8】



10

アセトニトリル (1.50 ml) 中、3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-5-ヒドロキシ安息香酸メチル (0.25 g、0.42 mmol)、2-ブロモアセトアミド (0.116 g、0.842 mmol)、および K_2CO_3 (0.29 g、2.106 mmol) の混合物を 80 °C 1 時間加熱した。次に、この反応物を室温まで冷却し、真空濃縮した。残渣を H_2O と EtOAc とで分配し、有機層を分離した。有機層をブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、真空濃縮して白色固体を得た。この固体をフラッシュカラムクロマトグラフィー (20 ~ 100 % EtOAc : ヘキサン) により精製し、標題化合物 (0.22 g、収率 80 %) を白色固体として得た。MS (m/z) 651.2 (M+H⁺)。 20

【0 4 4 7】

中間体 227 は、N-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)-5-ブロモフラン-2-カルボキサミドおよび示された臭化物から、中間体 226 に関して記載したものと同様の方法により製造された。

【0 4 4 8】

【表 3 6】

#	名称	構造	MS (m/z) (M+H ⁺)	臭化物
227	3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-5-(2-メトキシ-2-オキソエトキシ)安息香酸メチル		666.3	2-ブロモ酢酸メチル

30

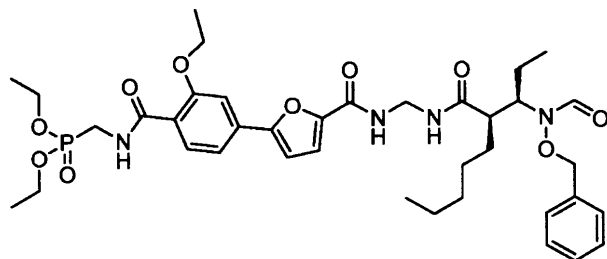
40

【0 4 4 9】

中間体 228 : ((4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-5-ヒドロキシ安息香酸メチル) 50

シ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-2-エトキシベンズアミド)メチル)ホスホン酸ジエチル

【化179】



10

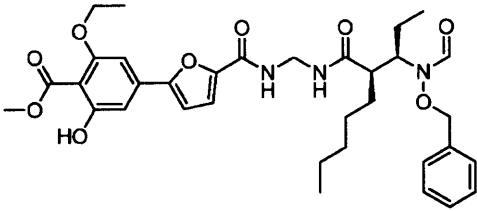
1, 4-ジオキサン (11.42 ml) 中、((4-ブロモ-2-エトキシベンズアミド)メチル)ホスホン酸ジエチル (1.8 g、4.57 mmol)、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ-1, 3, 2-ジオキサボロラン (1.39 g、5.48 mmol)、酢酸カリウム (1.79 g、18.26 mmol)、および PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0.15 g、0.18 mmol) の溶液を、冷却器を用い、窒素下で15時間、還流させた。この反応物を室温まで冷却し、この溶液にN-((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)-5-プロモフラン-2-カルボキサミド (2.39 g、4.57 mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 付加物 (0.37 g、0.46 mmol)、および 2M Na₂CO₃ (11.42 ml) を加えた。この反応物を50℃1時間、冷却器を装備して攪拌した。この反応物を室温まで冷却し、水に注ぎ、EtOAc (4×100 ml) で抽出した。合わせた有機層を回収し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムおよび脱色炭素で乾燥させ、セライトプラグで濾過し、濃縮して橙色の残渣を得た。残渣をDCMに再溶解させ、フラッシュカラムクロマトグラフィー (120 g カラム、45分で0~10% MeOH/EtOAc) により精製し、灰白色固体を標題化合物として得た (2.0 g、収率58%)。MS (m/z) 757.2 (M+H⁺)。 20

【0450】

中間体229は、N-((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)-5-プロモフラン-2-カルボキサミドおよび示された臭化物から、中間体228に関して記載したものと同様の方法により製造された。 30

【0451】

【表 3 7】

#	名称	構造	MS (m/z) (M+H ⁺)	臭化物
229	4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-2-エトキシ-6-ヒドロキシ安息香酸メチル		638.2	4-プロモ-2-エトキシ-6-ヒドロキシ安息香酸メチル

10

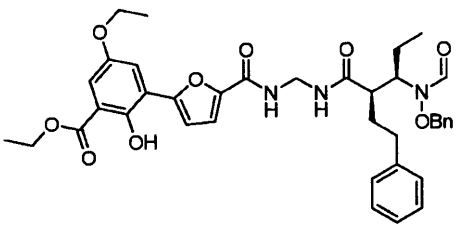
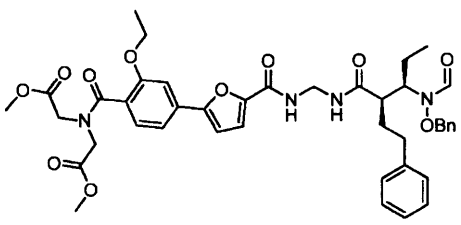
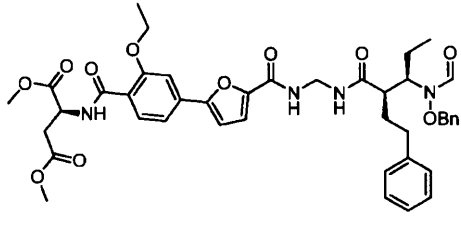
20

【0452】

中間体230～232は、N-((2R, 3R)-3-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)-2-フェネチルペンタンアミド)メチル)-5-ブロモフラン-2-カルボキサミドおよび示された臭化物から、中間体228に関して記載したものと同様の方法により製造された。

【0453】

【表 3 8】

#	名称	構造	MS (m/z) (M+H ⁺)	臭化物
230	3-(5-(((2R,3R)-3-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)-2-フェネチルペンタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-5-エトキシ-2-ヒドロキシ安息香酸エチル		686.8	プロモ-5-エトキシ-2-ヒドロキシベンゾエート
231	2,2'-((4-(5-(((2R,3R)-3-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)-2-フェネチルペンタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-2-エトキシベンゾイル)アザンジイル)二酢酸ジメチル		785.7	(ジメチル 2,2'-((4-プロモ-2-エトキシベンゾイル)アザンジイル)ジアセテート
232	2-(4-(5-(((2R,3R)-3-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)-2-フェネチルペンタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-2-エトキシベンズアミド)コハク酸(S)-ジメチル		785.4	2-(4-プロモ-2-エトキシベンズアミド)コハク酸(S)-ジメチル

【0454】

中間体 233 : ((2 - (ベンジルオキシ) - 4 - プロモベンズアミド) メチル) ホスホン酸ジエチル

10

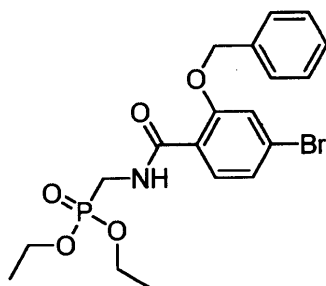
20

30

40

50

【化 1 8 0】

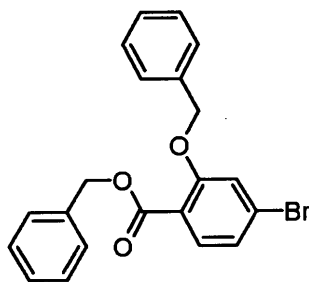


10

【0 4 5 5】

工程 1：2-(ベンジルオキシ)-4-ブロモ安息香酸ベンジル

【化 1 8 1】



20

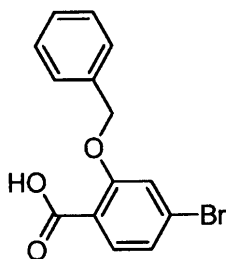
DMF (23.04 ml) 中、4-ブロモ-2-ヒドロキシ安息香酸 (5.00 g、23.04 mmol) および炭酸カリウム (10.51 g、76 mmol) の混合物に、臭化ベンジル (6.03 ml、50.7 mmol) を加えた。この混合物を室温で2日間攪拌した。水および EtOAc を加え、有機層をブラインで洗浄した (3回)。合わせた水層を EtOAc で抽出し、有機層を合わせ、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (0~40% EtOAc/Hex) により精製し、標題化合物を得た (8.24 g、収率 90%)。MS (m/z) 397.0 (M+H)⁺

【0 4 5 6】

30

工程 2：2-(ベンジルオキシ)-4-ブロモ安息香酸

【化 1 8 2】



40

MeOH (20.84 ml) および THF (20.84 ml) 中、2-(ベンジルオキシ)-4-ブロモ安息香酸ベンジル (8.28 g、20.84 mmol) の攪拌溶液に、水酸化ナトリウム (2M、31.3 ml、62.5 mmol) を加えた。得られた混合物を 50℃ で2時間攪拌し、濃縮して水性混合物とした。この混合物を HCl (3.47 ml、20.84 mmol) で中和した後、濃縮乾固した。この濃縮物を 1% MeOH/EtOAc 溶液で摩砕し、標題化合物を得た (8.73 g、28.4 mmol、収率 136%)。MS (m/z) 306.9 (M+H)⁺

【0 4 5 7】

工程 3：((2-(ベンジルオキシ)-4-ブロモベンズアミド)メチル)ホスホン酸ジ

50

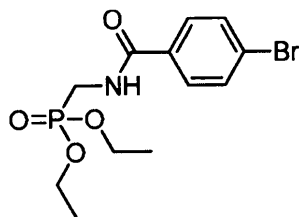
エチル

(アミノメチル) ホスホン酸ジエチルシュウ酸塩 (2.51 g、9.77 mmol) を、MeOHで溶出するSilicycleカーボネートカートリッジを用いて遊離塩基とした。この溶液を濃縮乾固した後、それを室温で、DMF (24.42 ml)、2-(ベンジルオキシ)-4-ブロモ安息香酸 (1.50 g、4.88 mmol)、EDC (1.40 g、7.33 mmol) およびHOAt (0.80 g、5.86 mmol) を合わせた。次に、この混合物にN-メチルモルホリン (1.611 ml、14.65 mmol) を加え、それを室温で18時間攪拌した。水を加え、有機層をEtOAcで抽出した (3回)。合わせた有機相をブラインで洗浄し (3回)、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (0~5% MeOH/EtOAc) により精製し、
10
標題化合物 (1.55 g、3.36 mmol、68.9% 収率) を無色の固体として得た。MS (m/z) 456.1 (M+H)⁺

【0458】

中間体234：((4-ブロモベンズアミド)メチル)ホスホン酸ジエチル

【化183】

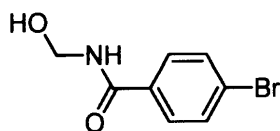


20

【0459】

工程1：4-ブロモ-N-(ヒドロキシメチル)ベンズアミド

【化184】



30

メタノール (40.0 ml) 中、4-ブロモベンズアミド (4.00 g、20.00 mmol) および炭酸カリウム (0.50 g、3.62 mmol) の攪拌混合物に、ホルムアルデヒド (24.79 ml、333 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で2日間攪拌した。次に、SiO₂をこの反応混合物に加え、この混合物を濃縮乾固し、フラッシュクロマトグラフィー (0~10% MeOH/DCM) により精製し、標題化合物を得た (2.5 g、10.8 mmol、収率54.0%)。MS (m/z) 251.9 (M+Na)⁺

【0460】

工程2：((4-ブロモベンズアミド)メチル)ホスホン酸ジエチル

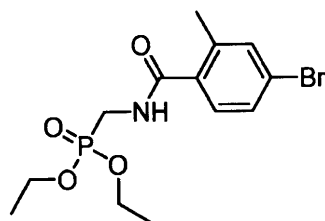
還流冷却器を備え、N₂でフラッシュした丸底フラスコに、三塩化リン (0.64 ml、7.28 mmol) および垂リン酸トリエチル (19.01 ml、109 mmol) を加えた。この反応混合物に4-ブロモ-N-(ヒドロキシメチル)ベンズアミド (2.50 g、10.87 mmol) を少量ずつ加え、この混合物を65℃で1時間攪拌した。得られた混合物を蒸発させ、エーテルから再結晶化させ、標題化合物 (2.65 g、7.49 mmol、収率68.9%) を無色の固体として得た。MS (m/z) 350.0 (M+H)⁺

40

【0461】

中間体235：((4-ブロモ-2-メチルベンズアミド)メチル)ホスホン酸ジエチル

【化 1 8 5】



(アミノメチル) ホスホン酸ジエチルシュウ酸塩 (2.39 g、9.30 mmol) を、MeOHで溶出するSilicycleカーボネートカートリッジを用いて遊離塩基とした。溶液を濃縮乾固した後、それを室温で、DMF (23.25 ml)、EDC (1.34 g、6.98 mmol)、およびHOAt (0.76 g、5.58 mmol) および4-プロモ-2-メチル安息香酸 (1.00 g、4.65 mmol) と合わせた。次に、この攪拌混合物に、N-メチルモルホリン (1.53 ml、13.95 mmol) を加え、それを室温で18時間攪拌した。水を加え、有機層をEtOAcで抽出した (3回)。合わせた有機相をブラインで洗浄し (3回)、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。ISCO Rf (0~5% MeOH/EtOAc) を用いて精製し、標題化合物 (1.62 g、4.40 mmol、収率95%) を無色の固体として得た。MS (m/z) 364.0 (M+H)⁺

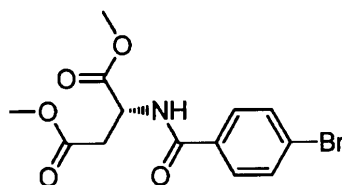
10

20

【0 4 6 2】

中間体 2 3 6 : 2 - (4 - プロモベンズアミド) コハク酸 (R) - ジメチル

【化 1 8 6】



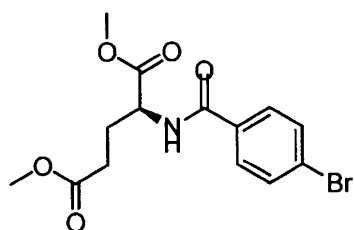
室温で、DMF (46.3 ml) 中、4-プロモ安息香酸 (4.65 g、23.13 mmol) および 2-アミノコハク酸 (R) - ジメチル塩酸塩 (5.49 g、27.8 mmol) の攪拌混合物に、HATU (10.55 g、27.8 mmol) を加えた。次に、トリエチルアミン (9.67 ml、69.4 mmol) を加え、この混合物を18時間攪拌した。EtOAcおよびブラインを加え、有機相をブラインで洗浄し (2回)、次いで、合わせた水層をEtOAcで逆抽出した (1回)。合わせた有機相をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (0~60% EtOAc/ヘキサン) により精製し、標題化合物を得た (7.66 g、22.02 mmol、収率95%)。MS (m/z) 344.0 (M+H)⁺

30

【0 4 6 3】

中間体 2 3 7 : 2 - (4 - プロモベンズアミド) ペンタン二酸 (S) - ジメチル

【化 1 8 7】



DMF (75 ml) 中、2-アミノペンタン二酸 (S) - ジメチル塩酸塩 (4.63 g

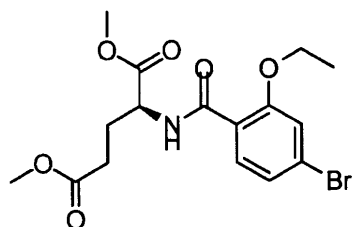
50

、21.89 mmol) および 4-ブロモ安息香酸 (4.0 g、19.90 mmol) を含有する溶液に、HATU (7.45 g、19.59 mmol)、次いで、DIPEA (8.55 ml、49.0 mmol) を加えた。この反応物を 18 時間攪拌した後、NH₄Cl 水溶液で希釈し、エチルエーテルで抽出し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、SiO₂ 上で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (0~50% 酢酸エチル/ヘキサン) により精製し、標題化合物 (4.01 g、11.2 mmol、56%) を無色の固体として得た。MS (m/z) 357.9 (M+H)⁺

【0464】

中間体 238: 2-(4-ブロモ-2-エトキシベンズアミド)ペンタン二酸(S)-ジメチル

【化188】

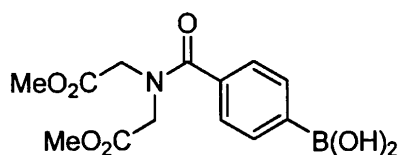


DMF (75 ml) 中、2-アミノペンタン二酸(S)-ジメチル塩酸塩 (3.80 g、17.95 mmol) および 4-ブロモ-2-エトキシ安息香酸 (4.0 g、16.32 mmol) を含有する溶液に、HATU (7.45 g、19.59 mmol)、次いで、DIPEA (8.55 ml、49.0 mmol) を加えた。この反応物を 18 時間攪拌した後、NH₄Cl 水溶液で希釈し、エチルエーテルで抽出し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、SiO₂ 上で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (0~50% 酢酸エチル/ヘキサン) により精製し、標題化合物 (5.33 g、13.3 mmol、収率 81%) を無色の固体として得た。MS (m/z) 402.1 (M+H)⁺

【0465】

中間体 239: (4-(ビス(2-メトキシ-2-オキシエチル)カルバモイル)フェニル)ボロン酸

【化189】



0℃にて、4-ボロ安息香酸 (0.10 g、0.603 mmol) および DMF (1.21 ml) の混合物に、HATU (0.25 g、0.66 mmol) および DIPEA (0.316 ml、1.81 mmol) を加えた。この混合物を 30 分間攪拌した後、2,2'-アザンジイル二酢酸ジメチル塩酸塩 (0.155 g、0.78 mmol) を加えた。この反応物を 72 時間攪拌。この反応物を 1N HCl で希釈し、EtOAc で抽出した (4 回)。有機層を合わせ、相分離器に通し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (ISCO、12 g シリカカラム、0~40% MeOH: EtOAc) により精製し、標題化合物を得た (0.143 g、収率 66.4%)。MS (m/z) 310.0 (M+H)⁺。

【0466】

中間体 240~245 は、示された臭化物から、一般に中間体 55 に関して記載したものと同様の方法により製造された。反応物は 90℃ に加熱し、反応時間は 12 時間~18 時間まで変動がある。

【0467】

10

20

30

40

50

【表 3 9】

#	名称	構造	MS (m/z)	臭化物
240	((2-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンズアミド)メチル)ホスホン酸ジエチル		412.2	((4-プロモ-2-メチルベンズアミド)メチル)ホスホン酸ジエチル
241	2-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンズアミド)コハク酸(R)-ジメチル		392.2	2-(4-プロモベンズアミド)コハク酸(R)-ジメチル
242	2-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンズアミド)ペンタン二酸(S)-ジメチル		406.4	2-(4-プロモベンズアミド)ペンタン二酸(S)-ジメチル
243	2-(2-エトキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンズアミド)ペンタン二酸(S)-ジメチル		450.1	(S)-ジメチル 2-(4-プロモ-2-エトキシベンズアミド)ペンタンジエート
244	((2-(ベンジルオキシ)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンズアミド)メチル)ホスホン酸ジエチル		504.3	((2-(ベンジルオキシ)-4-プロモベンズアミド)メチル)ホスホン酸ジエチル
245	((4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンズアミド)メチル)ホスホン酸ジエチル		398.1	((4-プロモベンズアミド)メチル)ホスホン酸ジエチル

【0468】

中間体 246～252 は、N-((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)-5-ブロモフラン-2-カルボキサミドおよび示されたボロン酸塩から、中間体 147 に関して記載したものと同様の方法により製造された。中間体 246～250 および 252 では、反応時間は 2 時間～4 時間まで変動がある。中間体 251 では、この反応物を 80℃ に加熱し、反応時間は 5 分であった。

10

20

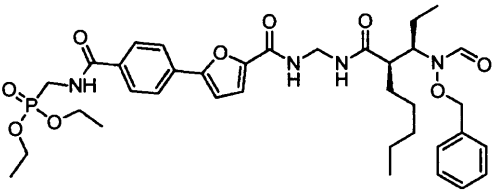
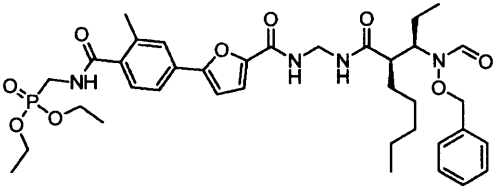
30

40

50

【 0 4 6 9 】

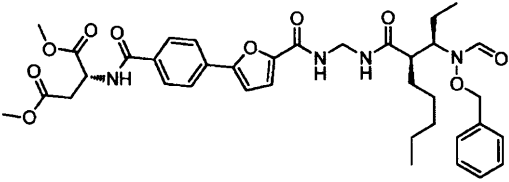
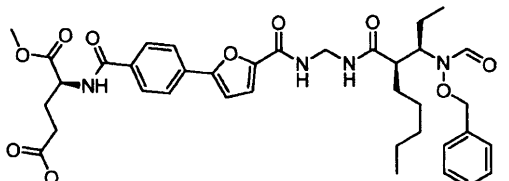
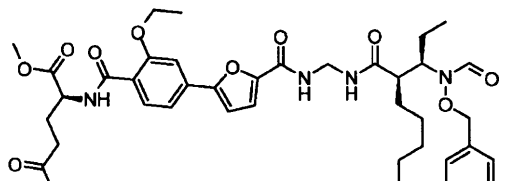
【 表 4 0 】

#	名称	構造	MS (m/z) (M+H ⁺)	ボロン酸塩
246	((4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンズアミド)メチル)ホスホン酸ジエチル		713.4	((4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンズアミド)メチル)ホスホン酸ジエチル
247	((4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-2-メチルベンズアミド)メチル)ホスホン酸ジエチル		727.4	((2-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンズアミド)メチル)ホスホン酸ジエチル

10

20

30

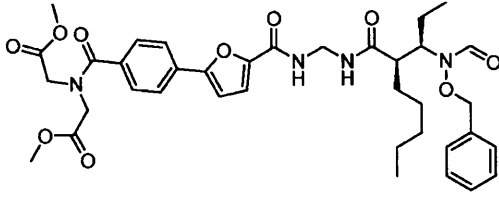
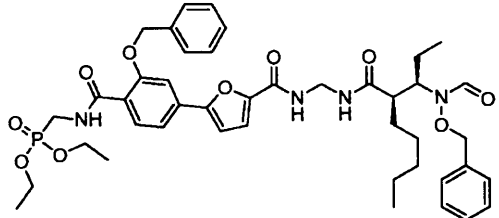
248	2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)へプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンズアミド)コハク酸(R)-ジメチル		707.3	2-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンズアミド)コハク酸(R)-ジメチル
249	2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)へプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンズアミド)ペンタン二酸(S)-ジメチル		721.5	2-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンズアミド)ペンタン二酸(S)-ジメチル
250	2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)へプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-2-エトキシベンズアミド)ペンタン二酸(S)-ジメチル		765.7	2-(2-エトキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンズアミド)ペンタン二酸(S)-ジメチル

10

20

30

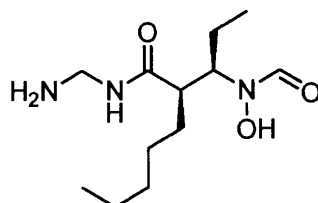
40

251	2,2'-((4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンゾイル)アザンジイル)ニ酢酸ジメチル		707.3	(4-(ビス(2-メトキシ-2-オキソエチル)カルバモイル)フェニル)ボロン酸
252	((2-(ベンジルオキシ)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンズアミド)メチル)ホスホン酸ジエチル		819.4	((2-(ベンジルオキシ)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンズアミド)メチル)ホスホン酸ジエチル

【0470】

中間体253：(R)-N-(アミノメチル)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド

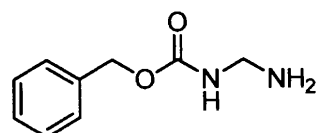
【化190】



【0471】

工程1：(アミノメチル)カルバミン酸ベンジル，トリフルオロ酢酸塩

【化191】



10

20

30

40

50

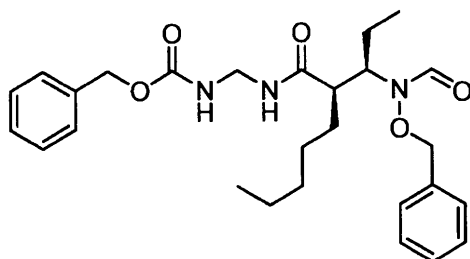
4つ口の2 L丸底フラスコに、窒素下、(2-アミノ-2-オキソエチル)カルバミン酸ベンジル(300 g、1442 mmol)およびDCM(8400 ml)、次いで、水(26 ml)を装填した。この反応混合物に、PIFA(682 g、1586 mmol)を加え、この混合物を23℃で1時間維持した。生成物のシード材料(2重量%)を加え、この反応混合物をさらに1時間維持した。この混合物を1時間、18~20℃に冷却した後、この濁液を濾過し、20%DCM:n-ヘプタン(3000 ml)で洗浄した後、風乾し、標題化合物(389 g、収率91%)を白色固体として得た。

【0472】

工程2：((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチルカルバミン酸ベンジル

10

【化192】



4つ口の丸底フラスコに、(R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタン酸(190 g、592 mmol)およびアセトニトリル(1900 ml)、次いで、トリエチルアミン(175 ml、1256 mmol)を装填した。この反応混合物を0~5℃に冷却し、HATU(247 g、650 mmol)を加えた。この反応混合物を23℃に温め、1時間維持してHATU酸付加物を形成させた。別の丸底フラスコで、(アミノメチル)カルバミン酸ベンジル、トリフルオロ酢酸塩(365 g、1184 mmol)とアセトニトリル(3800 ml)を合わせ、10~15℃に冷却した。この反応混合物にトリエチルアミン(963 ml、6909 mmol)をゆっくり加えた。次に、この(アミノメチル)カルバミン酸ベンジル溶液に製造済みのHATU酸付加物混合物を加えた。合わせた混合物を23℃に温め、1時間維持した。この反応混合物を減圧下で濃縮した。この残渣にMTBE(3420 ml)および水(2375 ml)を加え、15分間攪拌した。層を分離し、有機層を60~120シリカゲルに通した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣をMTBE(950 ml)で希釈し、0~5℃に冷却した。このスラリーを1時間維持し、濾過して標題化合物(170 g、収率65%)を白色固体として得た。

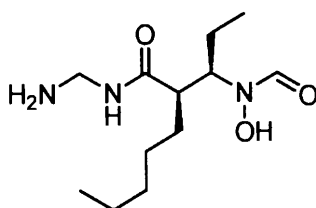
20

30

【0473】

工程3：(R)-N-(アミノメチル)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド

【化193】



40

5 Lの耐圧反応容器に、((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチルカルバミン酸ベンジル(180 g、372 mmol)およびエタノール(3600 ml)を装填した。10重量%パラジウム炭素(18 g、16.9 mmol)を加え、この反応容器を窒素でパージし、脱気した。こ

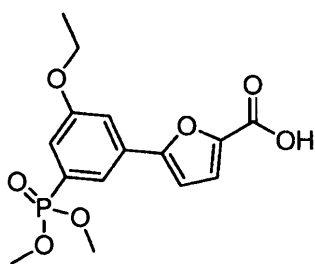
50

の反応混合物を $5.0 \text{ kg} / \text{cm}^2$ の水素ガスで $20 \sim 25^\circ\text{C}$ にて 4 時間与圧した。次に、この混合物をライトで濾過し、セライトプラグをエタノール (900 ml) で洗浄した。濾液を $40 \sim 45^\circ\text{C}$ にて減圧下で濃縮した。粗生成物を n -ヘプタン (900 ml) でスラリーとし、濾過し、 $35 \sim 40^\circ\text{C}$ で 6 時間乾燥させ、標題化合物 (89 g 、収率 90%) を白色固体として得た。

【0474】

中間体 254：5-（3-（ジメトキシホスホリル）-5-エトキシフェニル）フラン-2-カルボン酸

【化194】



10

500 ml の丸底フラスコに、トルエン (35 ml) 中、（3-エトキシ-5-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）フェニル）ホスホン酸ジメチル (5.0 g 、 14.04 mmol) および 5-ブロモ-2-フロ酸 (2.68 g 、 14.03 mmol)、次いで、THF (30 ml) および水 (35 ml) を加えた。この反応混合物に重炭酸ナトリウム (3.5 g 、 41.7 mmol) を加え、この混合物を窒素でパージした。 $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$ (0.32 g 、 0.28 mmol) を加え、この反応混合物を 5 時間 $60 \sim 70^\circ\text{C}$ に加熱した。この反応物を $45 \sim 50^\circ\text{C}$ に冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を水 (25 ml) および酢酸エチル (25 ml) で希釈した。層を分離し、水層を、 1 N HCl を用いて $\text{pH } 3.0 \sim 3.5$ に調整した。この懸濁液を濾過し、水 (25 ml) で洗浄した。粗固体をフラッシュクロマトグラフィー ($100\% \text{ EtOAc}$ 、次いで、 $2 \sim 5\% \text{ MeOH} / \text{DCM}$) により精製した。純粋な画分を合わせ、減圧下で濃縮し、標題化合物 (5.5 g 、 61%) を褐色固体として得た。

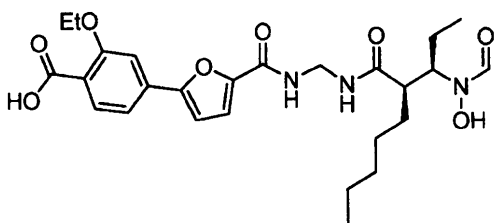
20

【0475】

30

実施例 1

2-エトキシ-4-（5-（（（R）-2-（（R）-1-（N-ヒドロキシホルムアミド）プロピル）ヘプタンアミド）メチル）カルバモイル）フラン-2-イル）安息香酸
【化195】



40

4-（5-（（（R）-2-（（R）-1-（N-（ベンジルオキシ）ホルムアミド）プロピル）ヘプタンアミド）メチル）カルバモイル）フラン-2-イル）-2-エトキシ安息香酸 (285 mg 、 0.47 mmol) をエタノールに溶かし、この反応物を窒素でフラッシュした。次に、 Pd/C (125 mg 、 0.12 mmol) を加え、この反応物を水素雰囲気（バルーン）下に置き、5.5 時間攪拌した。次に、この反応物を PTFE フリットで濾過し、濾液を濃縮した。残渣をメタノールに溶かし、逆相 HPLC (Waters, XBridge PrepShield RP C_{18} 、 $5 \mu\text{M}$ 、 $30 \times 150 \text{ mm}$ 、14 分で $10 \sim 50\% \text{ CH}_3\text{CN} / \text{水} + 0.1\% \text{ NH}_4\text{OH}$) により精製した。

50

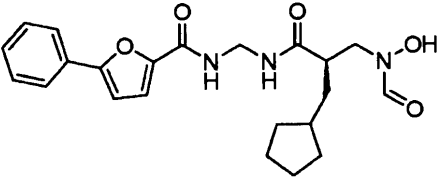
生成物を含有する画分を合わせ、弱酸性とし、DCM、次いで、EtOAcで抽出した。合わせた有機抽出液を濃縮し、標題化合物を灰白色固体として得た（115mg、収率47%）。

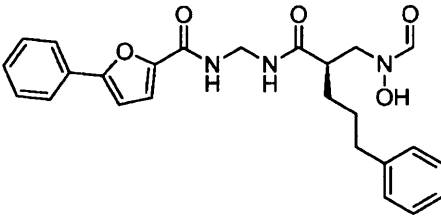
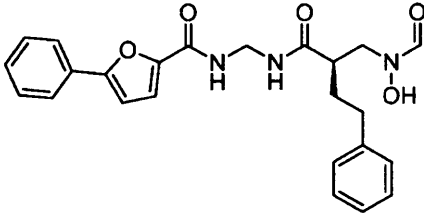
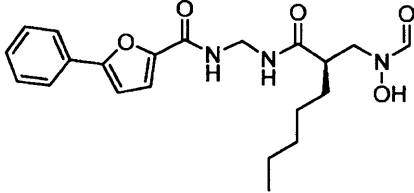
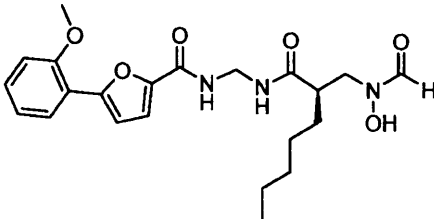
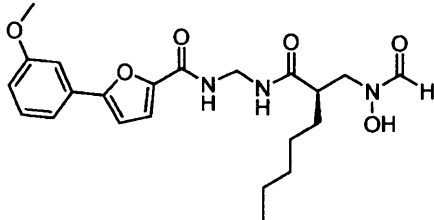
【0476】

実施例2～49は、示された中間体から、実施例1に関して記載したものと同様の方法により製造された。実施例5、16、21、22、25、26、27、29、30、33、34、35、40、47および48では、溶媒としてエタノールの代わりにメタノールを用いた。実施例12および46では、溶媒としてエタノールの代わりにメタノールとエタノールの混合物を用いた。実施例45では、溶媒としてエタノールの代わりにDCMとメタノールの混合物を用いた。

【0477】

【表41】

例	名称	構造	中間体
2	(R)-N-((3-シクロペンチル-2-((N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)プロパンアミド)メチル)-5-フェニルフラン-2-カルボキサミド		(R)-N-((3-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)-2-(シクロペンチルメチル)プロパンアミド)メチル)-5-フェニルフラン-2-カルボキサミド

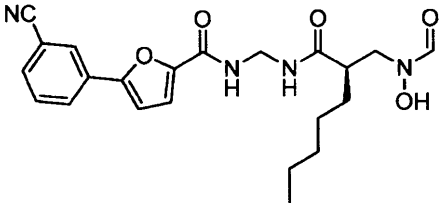
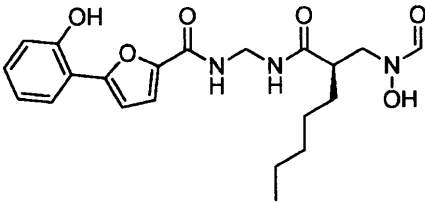
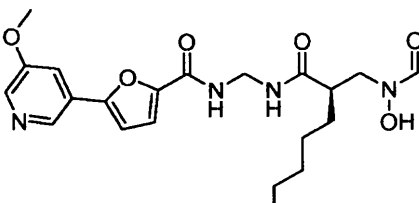
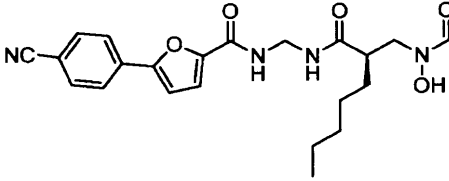
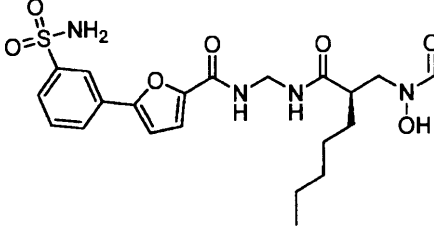
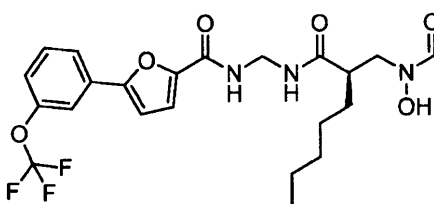
3	(R)-N-((2-((N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)-5-フェニルペンタンアミド)メチル)-5-フェニルフラン-2-カルボキサミド		(R)-N-((2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)-5-フェニルペンタンアミド)メチル)-5-フェニルフラン-2-カルボキサミド
4	(R)-N-((2-((N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)-4-フェニルブタンアミド)メチル)-5-フェニルフラン-2-カルボキサミド		(R)-N-((2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)-4-フェニルブタンアミド)メチル)-5-フェニルフラン-2-カルボキサミド
5	(R)-N-((2-((N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)-5-フェニルフラン-2-カルボキサミド		(R)-N-((2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)-5-フェニルフラン-2-カルボキサミド
6	(R)-N-((2-((N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)-5-(2-メトキシフェニル)フラン-2-カルボキサミド		(R)-N-((2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)-5-(2-メトキシフェニル)フラン-2-カルボキサミド
7	(R)-N-((2-((N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)-5-(3-メトキシフェニル)フラン-2-カルボキサミド		(R)-N-((2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)-5-(3-メトキシフェニル)フラン-2-カルボキサミド

10

20

30

40

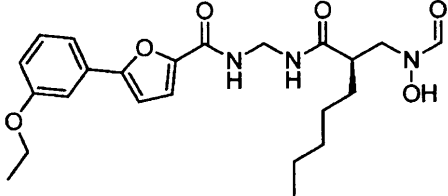
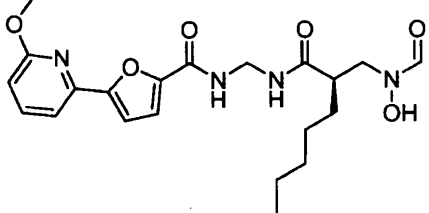
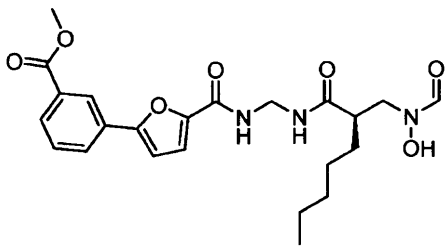
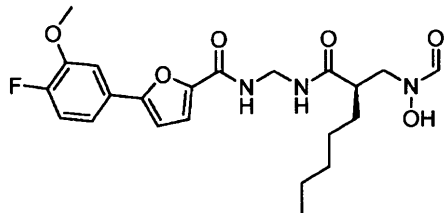
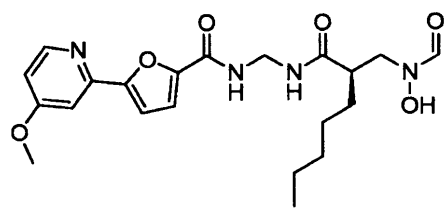
8	(R)-5-(3-シアノフェニル)-N-((2-((N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)フラン-2-カルボキサミド		(R)-N-((2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)-5-(3-シアノフェニル)フラン-2-カルボキサミド
9	(R)-N-((2-((N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)-5-(2-ヒドロキシフェニル)フラン-2-カルボキサミド		(R)-N-((2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)-5-(2-ヒドロキシフェニル)フラン-2-カルボキサミド
10	(R)-N-((2-((N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)-5-(5-メトキシピリジン-3-イル)フラン-2-カルボキサミド		(R)-N-((2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)-5-(5-メトキシピリジン-3-イル)フラン-2-カルボキサミド
11	(R)-5-(4-シアノフェニル)-N-((2-((N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)フラン-2-カルボキサミド		(R)-N-((2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)-5-(4-シアノフェニル)フラン-2-カルボキサミド
12	(R)-N-((2-((N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)-5-(3-スルファモイルフェニル)フラン-2-カルボキサミド		(R)-N-((2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)-5-(3-スルファモイルフェニル)フラン-2-カルボキサミド
13	(R)-N-((2-((N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)-5-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フラン-2-カルボキサミド		(R)-N-((2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)-5-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)フラン-2-カルボキサミド

10

20

30

40

14	(R)-5-(3-エトキシフェニル)-N-((2-((N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)へプタンアミド)メチル)フラン-2-カルボキサミド		(R)-N-((2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)へプタンアミド)メチル)-5-(3-エトキシフェニル)フラン-2-カルボキサミド
15	(R)-N-((2-((N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)へプタンアミド)メチル)-5-(6-メトキシピリジン-2-イル)フラン-2-カルボキサミド		(R)-N-((2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)へプタンアミド)メチル)-5-(6-メトキシピリジン-2-イル)フラン-2-カルボキサミド
16	3-(5-(((2-((N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)へプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)安息香酸(R)-メチル		3-(5-(((2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)へプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)安息香酸(R)-メチル
17	(R)-5-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-N-((2-((N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)へプタンアミド)メチル)フラン-2-カルボキサミド		(R)-N-((2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)へプタンアミド)メチル)-5-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)フラン-2-カルボキサミド
18	(R)-N-((2-((N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)へプタンアミド)メチル)-5-(4-メトキシピリジン-2-イル)フラン-2-カルボキサミド		(R)-N-((2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)へプタンアミド)メチル)-5-(4-メトキシピリジン-2-イル)フラン-2-カルボキサミド

10

20

30

40

19	(R)-N-((2-((N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)-5-(3-(メチルカルバモイル)フェニル)フラン-2-カルボキサミド		(R)-N-((2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)-5-(3-(メチルカルバモイル)フェニル)フラン-2-カルボキサミド
20	(R)-N-((2-((N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)-4-フェニルブタンアミド)メチル)-5-(3-(メチルスルホニル)フェニル)フラン-2-カルボキサミド		(R)-N-((2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)-4-フェニルブタンアミド)メチル)-5-(3-(メチルスルホニル)フェニル)フラン-2-カルボキサミド
21	(R)-5-(3-(N,N-ジメチルスルファモイル)フェニル)-N-((2-((N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)フラン-2-カルボキサミド		(R)-N-((2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)-5-(3-(N,N-ジメチルスルファモイル)フェニル)フラン-2-カルボキサミド
22	(R)-N-((2-((N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)-5-(3-(N-メチルスルファモイル)フェニル)フラン-2-カルボキサミド		(R)-N-((2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)-5-(3-(N-メチルスルファモイル)フェニル)フラン-2-カルボキサミド
23	(R)-N-((2-((N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)-5-(3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)フラン-2-カルボキサミド		(R)-N-((2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)-5-(3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)フラン-2-カルボキサミド

10

20

30

40

24	N-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)-5-フェニルフラン-2-カルボキサミド		N-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)-5-フェニルフラン-2-カルボキサミド
25	(R)-N-((2-((N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)-5-(3-イソプロポキシフェニル)フラン-2-カルボキサミド		(R)-N-((2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)-5-(3-イソプロポキシフェニル)フラン-2-カルボキサミド
26	3-エトキシ-5-5-(((2-((N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)安息香酸(R)-メチル		3-5-(((2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-5-エトキシ安息香酸(R)-メチル
27	(R)-5-(3-(ジメチルアミノ)フェニル)-N-((2-((N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)フラン-2-カルボキサミド		(R)-N-((2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)-5-(3-(ジメチルアミノ)フェニル)フラン-2-カルボキサミド
28	(R)-N-((2-((N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)-5-(3-(N-プロピオニルスルファモイル)フェニル)フラン-2-カルボキサミド		(R)-N-((2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)-5-(3-(N-プロピオニルスルファモイル)フェニル)フラン-2-カルボキサミド
29	(R)-3-5-(((2-((N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-5-メトキシ安息香酸		(R)-3-5-(((2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-5-メトキシ安息香酸

10

20

30

40

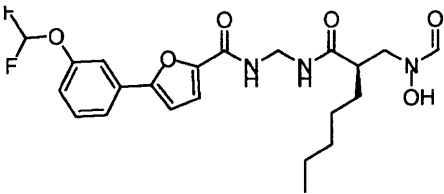
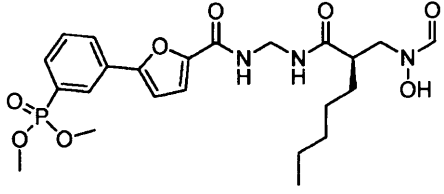
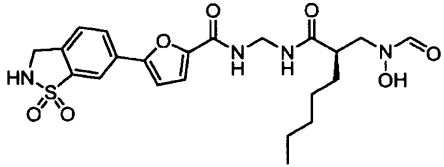
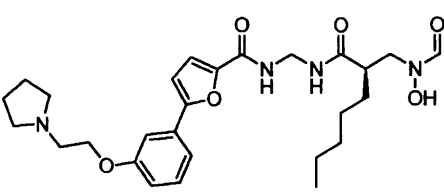
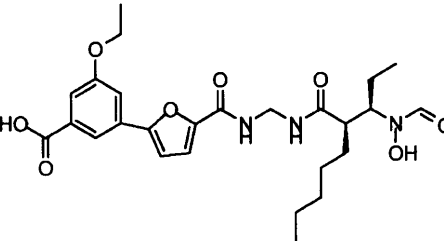
30	(R)-3-エトキシ-5-5-(((2-((N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)へプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)安息香酸		(R)-3-5-(((2-((N-ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)へプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-5-エトキシ安息香酸
31	(3-5-(((R)-2-((N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)へプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)フェニル)(メチル)ホスフィン酸エチル		(3-5-(((R)-2-((N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)へプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)フェニル)(メチル)ホスフィン酸エチル
32	N-(((R)-2-((S)-2-ヒドロキシ-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)エチル)へプタンアミド)メチル)-5-フェニルフラン-2-カルボキサミド		N-(((R)-2-((S)-2-(ベンジルオキシ)-1-(N-ベンジルオキシ)ホルムアミド)エチル)へプタンアミド)メチル)-5-フェニルフラン-2-カルボキサミド
33	(R)-5-3-((2-アミノエチル)カルバモイル)-5-メトキシフェニル)-N-((2-((N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)へプタンアミド)メチル)フラン-2-カルボキサミド		(2-3-5-(((2-((N-ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)へプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-5-メトキシベンズアミド)エチル)カルバミン酸(R)-ベンジル
34	(R)-5-3-((2-アミノエチル)カルバモイル)-5-エトキシフェニル)-N-((2-((N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)へプタンアミド)メチル)フラン-2-カルボキサミド		(2-3-5-(((2-((N-ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)へプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-5-エトキシベンズアミド)エチル)カルバミン酸(R)-ベンジル

10

20

30

40

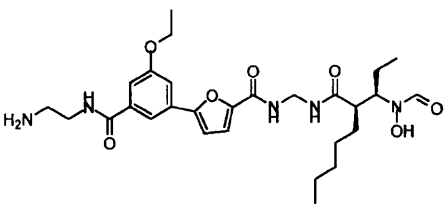
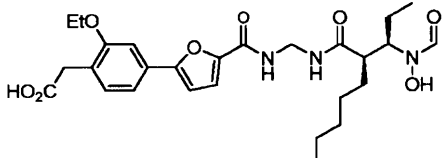
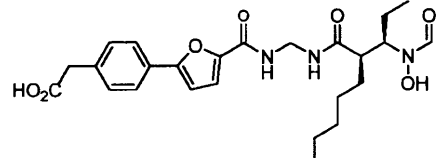
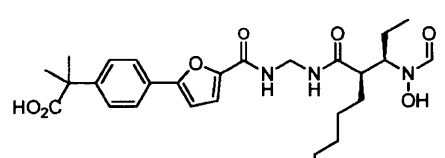
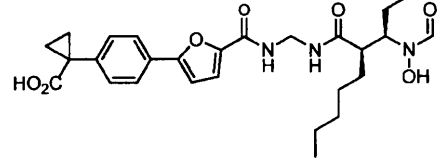
35	(R)-5-(3-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-N-((2-((N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)へプタンアミド)メチル)フラン-2-カルボキサミド		(R)-N-((2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)へプタンアミド)メチル)-5-(3-(ジフルオロメトキシ)フェニル)フラン-2-カルボキサミド
36	(3-(5-(((2-((N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)へプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)フェニル)ホスホン酸(R)-ジメチル		(3-(5-(((2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)へプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)フェニル)ホスホン酸(R)-ジメチル
37	(R)-5-(1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-6-イル)-N-((2-((N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)へプタンアミド)メチル)フラン-2-カルボキサミド		(R)-N-((2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)へプタンアミド)メチル)-5-(1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-6-イル)フラン-2-カルボキサミド
38	(R)-N-((2-((N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)へプタンアミド)メチル)-5-(3-(2-(ピロリジン-1-イル)エトキシ)フェニル)フラン-2-カルボキサミド		(R)-N-((2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)へプタンアミド)メチル)-5-(3-(2-(ピロリジン-1-イル)エトキシ)フェニル)フラン-2-カルボキサミド
39	3-エトキシ-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)へプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)安息香酸		3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)へプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-5-エトキシ安息香酸

10

20

30

40

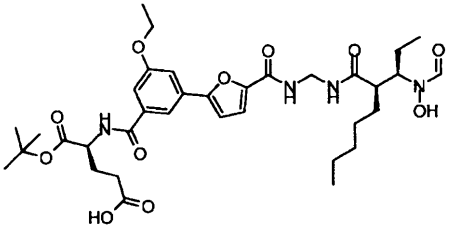
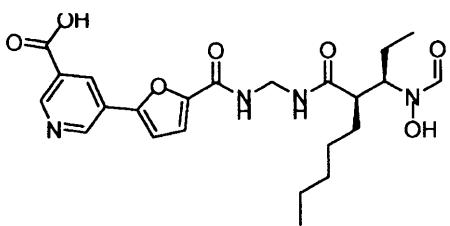
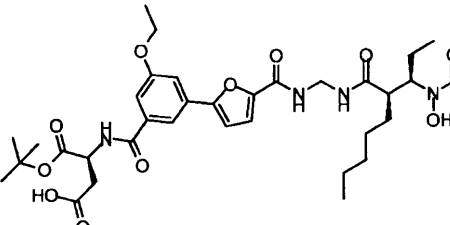
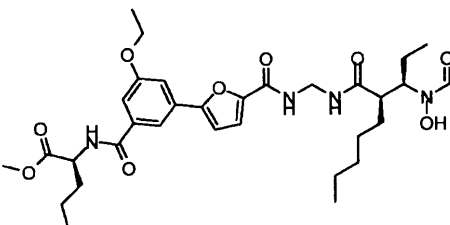
40	5-(3-((2-アミノエチル)カルバモイル)-5-エトキシフェニル)-N-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)へプタンアミド)メチル)フラン-2-カルボキサミド		(2-(3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)へプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-5-エトキシベンズアミド)エチル)カルバミン酸ベンジル
41	2-(2-エトキシ-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)へプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)フェニル)酢酸		2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)へプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-2-エトキシフェニル)酢酸
42	2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)へプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)フェニル)酢酸		2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)へプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)フェニル)酢酸
43	2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)へプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)フェニル)-2-メチルプロパン酸		2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)へプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)フェニル)-2-メチルプロパン酸
44	1-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)へプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)フェニル)シクロプロパンカルボン酸		1-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)へプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)フェニル)シクロプロパンカルボン酸

10

20

30

40

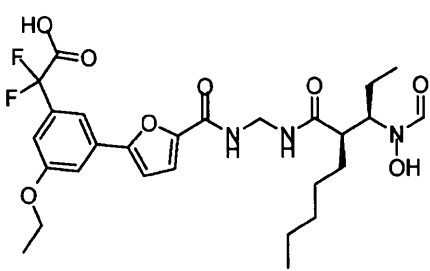
45	(S)-5-(tert-ブトキシ)-4-(3-エトキシ-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)へプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンズアミド)-5-オキソペンタン酸		1-tert-ブチル 2-(3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)へプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-5-エトキシベンズアミド)ペンタン二酸(S)-5-ベンジル
46	5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)へプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ニコチン酸		5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)へプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ニコチン酸
47	(S)-4-(tert-ブトキシ)-3-(3-エトキシ-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)へプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンズアミド)-4-オキソブタン酸		1-tert-ブチル 2-(3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)へプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-5-エトキシベンズアミド)コハク酸(S)-4-ベンジル
48	2-(3-エトキシ-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)へプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンズアミド)ペンタン二酸(S)-ジメチル		2-(3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)へプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-5-エトキシベンズアミド)ペンタン二酸(S)-ジメチル

10

20

30

40

49	2-(3-エトキシ-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)フェニル)-2,2-ジフルオロ酢酸		2-(3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-5-エトキシフェニル)-2,2-ジフルオロ酢酸
----	--	--	--

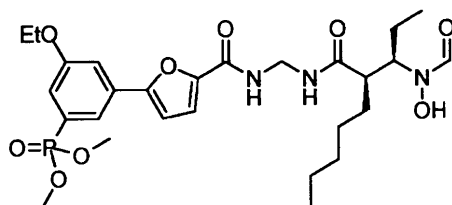
10

【0478】

実施例 50

(3-エトキシ-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)フェニル)ホスホン酸ジメチル

【化196】



20

(3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-5-エトキシフェニル)ホスホン酸ジメチル (900 mg、1.27 mmol) をエタノール (2.5 ml) に溶かし、窒素でフラッシュした。次に、Pd/C (271 mg、0.26 mmol)、次いで、メタノール (2.5 ml) を加え、この反応物を水素雰囲気 (バルーン) 下に置いた。この混合物を室温で 3.5 時間攪拌した後、MeOH で洗浄しながらセライト (商標) で濾過した。濾液を濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (ISCO、80 g カラム、30 分で 0~20% MeOH/DCM) により精製し、標題化合物を灰白色固体として得た (645 mg、収率 87%)。

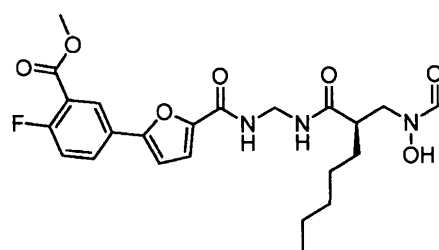
30

【0479】

実施例 51

2-フルオロ-5-(5-(((2-((N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)安息香酸 (R)-メチル

【化197】



40

Pd/C (8.23 mg、7.73 μmol) を含有する窒素でパージしたフラスコに、ジクロロメタン (0.25 ml)、次いで、メタノール (2 ml) およびギ酸アンモニ

50

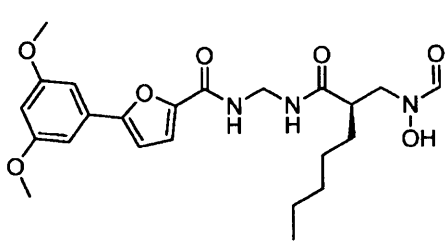
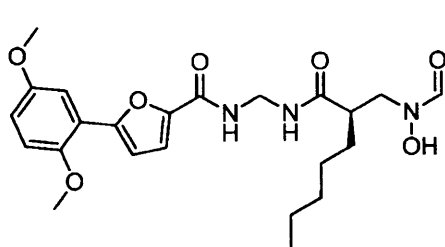
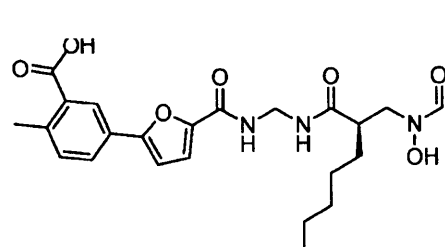
ウム (48.8 mg、0.77 mmol) 中、2-(5-((2-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)安息香酸(R)-メチル(85 mg、0.16 mmol)の溶液を加えた。この反応物を室温で4時間攪拌した後、セライト(商標)プラグで濾過し、これをメタノール(10 ml)で洗浄し、濾液を回収し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(ISCO Combiflash Rf、25 gカラム、0~15%メタノール/DCM)により精製し、標題化合物を得た(収率51 mg、66%)。

【0480】

実施例52~73は、示された中間体から、実施例51に関して記載したものと同様の方法により製造された。精製方法は変動してもよい。

【0481】

【表42】

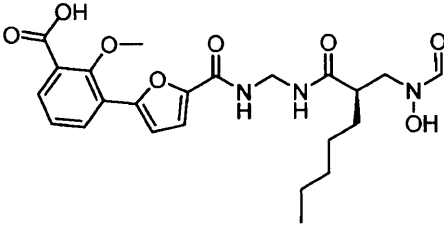
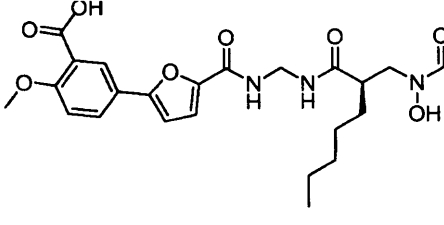
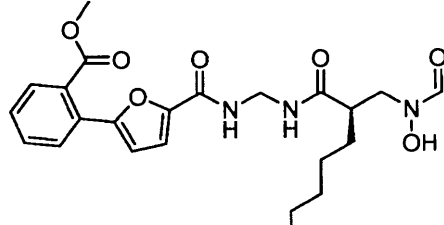
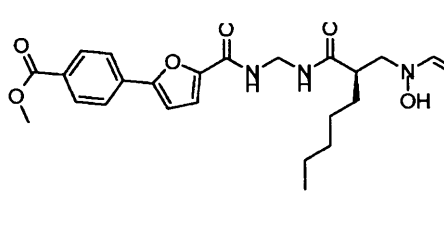
例	名称	構造	中間体
52	(R)-5-(3,5-ジメトキシフェニル)-N-((2-((N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)フラン-2-カルボキサミド		(R)-N-((2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)-5-(3,5-ジメトキシフェニル)フラン-2-カルボキサミド
53	(R)-5-(2,5-ジメトキシフェニル)-N-((2-((N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)フラン-2-カルボキサミド		(R)-N-((2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)-5-(2,5-ジメトキシフェニル)フラン-2-カルボキサミド
54	(R)-5-(5-(((2-((N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-2-メチル安息香酸		(R)-5-(5-(((2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-2-メチル安息香酸

10

20

30

40

55	(R)-3-(5-(((2-((N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-2-メトキシ安息香酸		(R)-3-(5-(((2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-2-メトキシ安息香酸
56	(R)-5-(5-(((2-((N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-2-メトキシ安息香酸		(R)-5-(5-(((2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-2-メトキシ安息香酸
57	2-(5-(((2-((N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)安息香酸(R)-メチル		2-(5-(((2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)安息香酸(R)-メチル
58	4-(5-(((2-((N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)安息香酸(R)-メチル		4-(5-(((2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)安息香酸(R)-メチル

10

20

30

40

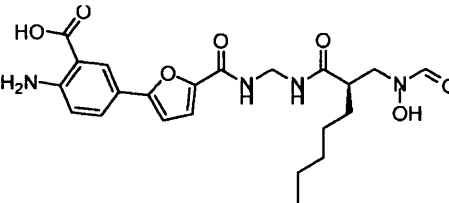
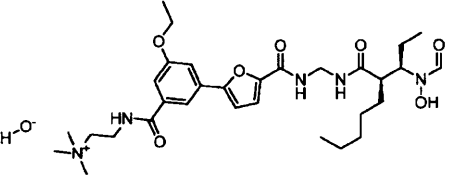
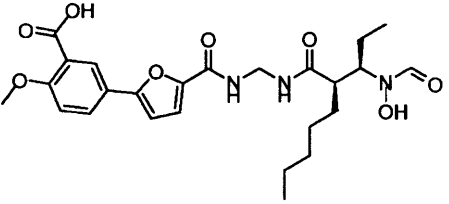
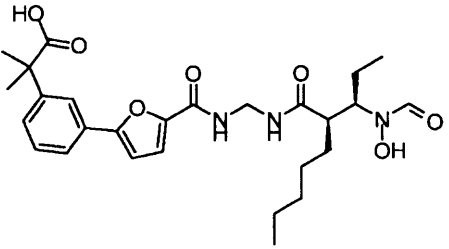
59	(R)-2-フルオロ-3-(5-(((2-(N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)安息香酸		(R)-3-(5-(((2-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-2-フルオロ安息香酸
60	(R)-2-(3-(5-(((2-(N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)フェニル)酢酸		(R)-2-(3-(5-(((2-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)フェニル)酢酸
61	(R)-3-(5-(((2-(N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-2-メチル安息香酸		(R)-3-(5-(((2-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-2-メチル安息香酸
62	(R)-2-ヒドロキシ-5-(5-(((2-(N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)安息香酸		(R)-5-(5-(((2-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-2-ヒドロキシ安息香酸
63	3-(5-(((2-(N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)安息香酸(R)-tert-ブチル		3-(5-(((2-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)安息香酸(R)-tert-ブチル

10

20

30

40

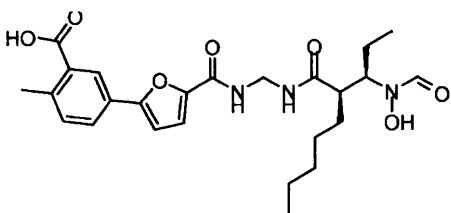
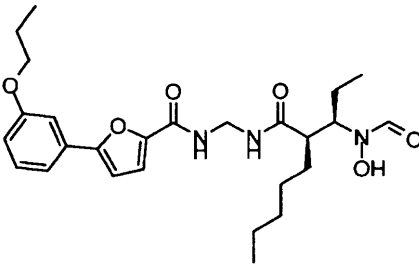
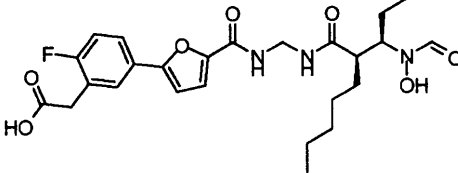
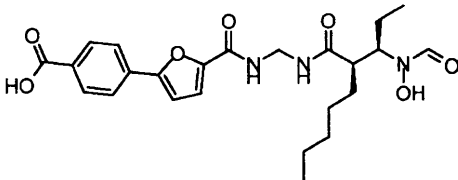
64	(R)-2-アミノ-5-(5-(((2-((N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)へプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)安息香酸		(R)-2-アミノ-5-(5-(2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)へプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)安息香酸
65	2-(3-エトキシ-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)へプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンズアミド)-N,N,N-トリメチルエタンアミニウムヒドロキシド		2-(3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)へプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-5-エトキシベンズアミド)-N,N,N-トリメチルエタンアミニウム
66	5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)へプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-2-メトキシ安息香酸		5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)へプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-2-メトキシ安息香酸
67	2-(3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)へプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)フェニル)-2-メチルプロパン酸		2-(3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)へプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)フェニル)-2-メチルプロパン酸

10

20

30

40

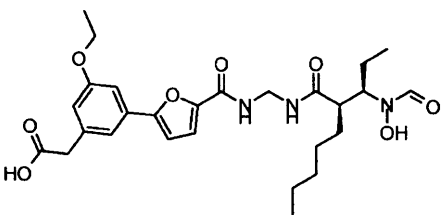
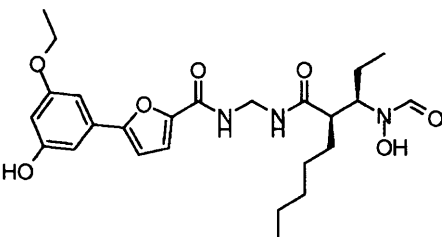
68	5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-2-メチル安息香酸		5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-2-メチル安息香酸
69	N-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)-5-(3-プロポキシフェニル)フラン-2-カルボキサミド		N-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)-5-(3-プロポキシフェニル)フラン-2-カルボキサミド
70	2-(2-フルオロ-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)フェニル)酢酸		2-(5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-2-フルオロフェニル)酢酸
71	4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)安息香酸		4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)安息香酸

10

20

30

40

72	2-(3-エトキシ-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)フェニル)酢酸		2-(3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-5-エトキシフェニル)酢酸
73	5-(3-エトキシ-5-ヒドロキシフェニル)-N-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)フラン-2-カルボキサミド		N-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)-5-(3-エトキシ-5-ヒドロキシフェニル)フラン-2-カルボキサミド

10

20

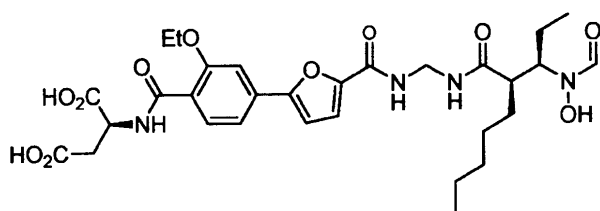
【0482】

実施例 74

(S)-2-(2-エトキシ-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンズアミド)コハク酸

【化198】

30

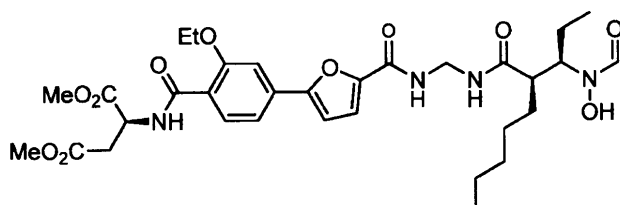


【0483】

工程 1: 2-(2-エトキシ-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンズアミド)コハク酸 (S)-ジメチル

【化199】

40



2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンズアミド)コハク酸 (S)-ジメチル

50

アミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) -2-エトキシベンズアミド) コハク酸 (S)-ジメチル (418 mg、0.56 mmol) をエタノール (20 ml) に溶かし、この反応物を窒素でフラッシュした。次に、Pd/C (118 mg、0.11 mmol)、次いで、メタノール (20 ml) を加え、この反応物を水素雰囲気下に置き、室温で攪拌した。2時間後、さらなる Pd/C (148 mg、0.14 mmol) を加え、この混合物をさらに2時間攪拌した。次に、この反応物を PTFE フリットで濾過し、濾液を濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (ISCO Rf、80 g カラム、20 分で 0~100% EtOAc/DCM) により精製し、標題化合物を得た (301 mg、収率 82%)。MS (m/z) 661.3 (M+H⁺)。

【0484】

工程 2: (S)-2-(2-(2-エトキシ-4-(5-(((R)-2-(1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンズアミド)コハク酸

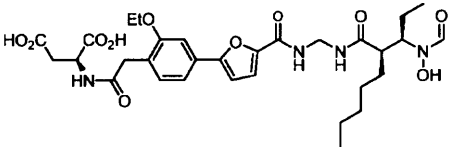
20 ml のバイアルに、2-(2-(2-エトキシ-4-(5-(((R)-2-(1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンズアミド)コハク酸 (S)-ジメチル (301 mg、0.46 mmol)、メタノール (6 ml) および水 (2 ml)、次いで、LiOH (70.3 mg、2.93 mmol) を加えた。この混合物を室温で4時間攪拌した。次に、この反応容量を約 5 ml に減じた後、EtOAc で抽出した。この水溶液を 6N HCl の滴下により酸性 pH に調整し、EtOAc で抽出した。有機層を濃縮し、得られた固体を EtOAc に懸濁させ、室温で1時間攪拌した後、濾取し、標題化合物を淡褐色/橙色の固体として得た (200 mg、収率 70%)。

【0485】

実施例 75 は、2-(2-(4-(5-(((R)-2-(1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-2-エトキシフェニル)アセトアミド)コハク酸 (S)-ジメチルから、実施例 74 に関して記載したものと同様の方法により製造された。

【0486】

【表 43】

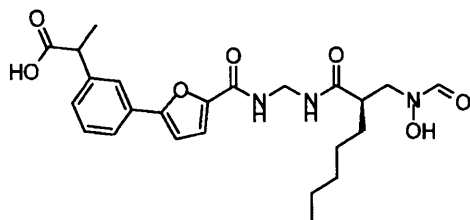
例	名称	構造	名称 工程 1	MS (m/z) (M+H ⁺) 工程 1
75	(S)-2-(2-(2-エトキシ-4-(5-(((R)-2-(1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)フェニル)アセトアミド)コハク酸		2-(2-(2-エトキシ-4-(5-(((R)-2-(1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)フェニル)アセトアミド)コハク酸(S)-ジメチル	675.3

【0487】

実施例 76

2-(3-(5-(((R)-2-(1-(N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)フェニル)プロパン酸

【化 2 0 0】

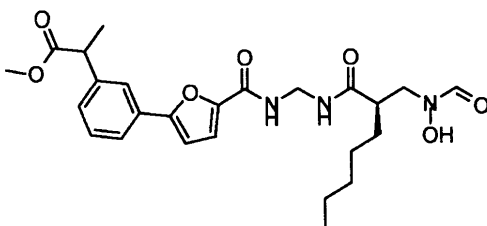


【 0 4 8 8 】

工程 1 : 2 - (3 - (5 - (((R) - 2 - ((N - ヒドロキシホルムアミド) メチル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン - 2 - イル) フェニル) プロパン酸メチル

10

【化 2 0 1】



20

窒素でパージしたバイアルに、Pd/C (7.53 mg、7.08 μ mol) およびジクロロメタン (0.25 ml) を加えた。メタノール (2 ml) 中、2-((3-((5-((R)-2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)フェニル)プロパン酸メチル (161 mg、0.28 mmol)、次いで、ギ酸アンモニウム (44.6 mg、0.71 mmol) を加えた。この反応物を室温で6時間攪拌した。さらなるPd/C (7.53 mg、7.08 μ mol) およびギ酸アンモニウム (44.6 mg、0.71 mmol) を加え、この反応物を室温で一晩攪拌した。この反応混合物をセライト (商標) プラグで濾過し、メタノール (10 ml) で洗浄した。濾液を濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (ISCO Combiflash Rf、25 g カラム、0~15% メタノール/DCM) により精製して不純な生成物を得、これをフラッシュクロマトグラフィー (ISCO Combiflash Rf、12 g カラム、0~10% メタノール/DCM) により精製し、標題化合物を得た (64 mg)。MS (m/z) 488.2 (M+H⁺)。

30

【 0 4 8 9 】

工程 2 : 2 - (3 - (5 - ((((R) - 2 - ((N - ヒドロキシホルムアミド) メチル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン - 2 - イル) フェニル) プロパン酸 2 - (3 - (5 - ((((R) - 2 - ((N - ヒドロキシホルムアミド) メチル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン - 2 - イル) フェニル) プロパン酸メチル (64 mg、0.13 mmol) および水酸化リチウム (9.43 mg、0.39 mmol) をエタノール (1 ml) および水 (0.33 ml) 中で合わせ、この反応物を室温で 3 時間攪拌した。エタノールを真空で除去し、残留溶液を DCM で抽出した。次に、水層を 1 N HCl の添加により約 pH 3 に調整し、EtOAc (2 × 5 ml) で抽出した。有機層を相分離器に通し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (ISCO Combiflash Rf、12 g カラム、0 ~ 100 % 酢酸エチル / DCM) により精製し、標題化合物を得た (25 mg、収率 36.2 %)。

40

【 0 4 9 0 】

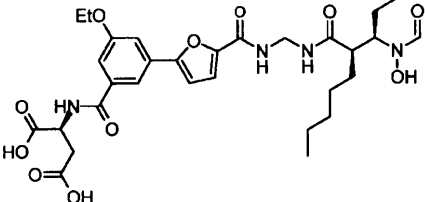
実施例 77 は、2-(3-(5-(((R)-2-(R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-5-エトキシベンズアミド)コハク酸(S)-ジメチルから、実施例 76 に関

50

して記載したものと同様の方法により製造された。

【0491】

【表44】

例	名称	構造	名称 工程 1	MS (m/z) (M+H ⁺) 工程 1
77	(S)-2-(3-エトキシ-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンズアミド)コハク酸		2-(3-エトキシ-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンズアミド)コハク酸(S)-ジメチル	661.2

10

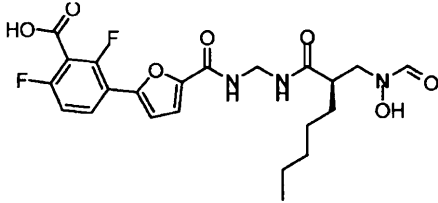
20

【0492】

実施例78は、3-(5-(2-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-2,6-ジフルオロ安息香酸(R)-メチルから、実施例76に関して記載したものと同様の方法により製造された。

【0493】

【表45】

例	名称	構造	名称 工程 1	MS (m/z) (M+H ⁺) 工程 1
78	R)-2,6-ジフルオロ-3-(5-(((2-((N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)安息香酸		2,6-ジフルオロ-3-(5-(((2-((N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)安息香酸(R)-メチル	496.1

40

【0494】

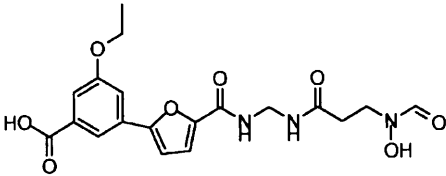
実施例79は、3-(5-(3-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロパンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-5-エトキシ安息香酸メチルか

50

ら、実施例 76 に関して記載したものと同様の方法により製造された。

【0495】

【表 46】

例	名称	構造	名称 工程 1	MS (m/z) (M+H ⁺) 工程 1
79	3-エトキシ-5-(5-(((3-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロパンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)安息香酸		3-エトキシ-5-(5-(((3-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロパンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)安息香酸メチル	434.1

10

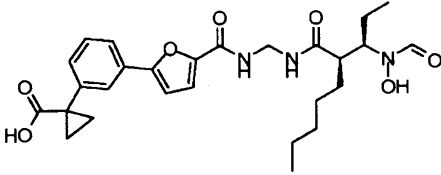
【0496】

実施例 80 は、1-(3-(5-(((R)-2-(((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)フェニル)シクロプロパンカルボン酸メチルから、実施例 76 に関して記載したものと同様の方法により製造された。工程 2 では、溶媒として、エタノールと水の混合物の代わりにメタノールと水の混合物を用いた。

20

【0497】

【表 47】

例	名称	構造	名称 工程 1	MS (m/z) (M+H ⁺) 工程 1
80	1-(3-(5-(((R)-2-(((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)フェニル)シクロプロパンカルボン酸		メチル 1-(3-(5-(((R)-2-(((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)フェニル)シクロプロパンカルボン酸塩	528.2

30

40

【0498】

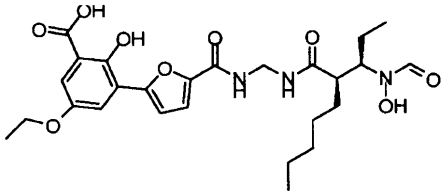
実施例 81 は、3-(5-(((R)-2-(((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-5-エトキシ-2-ヒドロキシ安息香酸エチルから、実施例 76 に関して記載したものと同様の方法により製造された。工程 2 では、溶媒として、エタノールと水の混合物の

50

代わりにメタノールと T H F と水の混合物を用いた。

【 0 4 9 9 】

【 表 4 8 】

例	名称	構造	名称 工程 1	MS (m/z) (M+H ⁺) 工程 1
81	5-エトキシ-2-ヒドロキシ-3-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)安息香酸		5-エトキシ-2-ヒドロキシ-3-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)安息香酸エチル	562.2

【 0 5 0 0 】

実施例 8 2 は、3-（5-（（（（R）-2-（（R）-1-（N-（ベンジルオキシ）ホルムアミド）プロピル）ヘプタンアミド）メチル）カルバモイル）フラン-2-イル）-5-プロポキシ安息香酸メチルから、実施例 7 6 に関して記載したものと同様の方法により製造された。工程 2 では、溶媒として、エタノールと水の混合物の代わりに T H F と水の混合物を用いた。

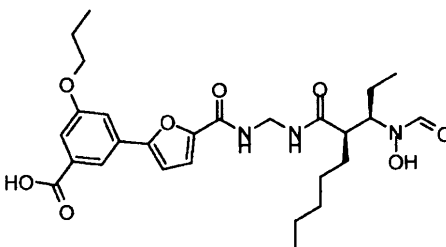
【 0 5 0 1 】

10

20

30

【表 4 9】

例	名称	構造	名称 工程 1	MS (m/z) (M+H ⁺) 工程 1
82	3-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-5-プロボキシ安息香酸		3-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-5-プロボキシ安息香酸メチル	546.3

10

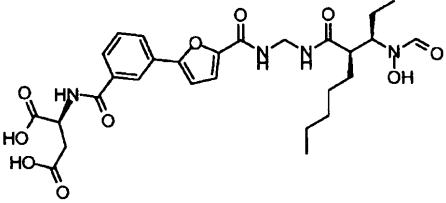
【0502】

20

実施例 8 3 は、2-(3-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンズアミド)コハク酸(S)-ジメチルから、実施例 7 6 に関して記載したものと同様の方法により製造された。工程 2 では、溶媒として、エタノールと水の混合物の代わりに THF と水の混合物を用いた。

【0503】

【表 5 0】

例	名称	構造	名称 工程 1	MS (m/z) (M+H ⁺) 工程 1
83	(S)-2-(3-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンズアミド)コハク酸		2-(3-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンズアミド)コハク酸(S)-ジメチル	617.3

30

40

【0504】

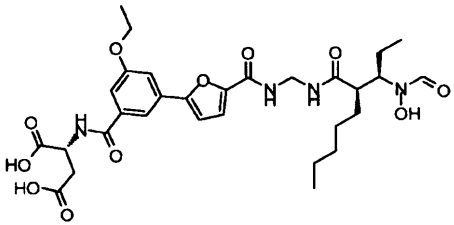
実施例 8 4 は、2-(3-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-5-エトキシベンズアミド)コハク酸(R)-ジメチルから、実施例 7 6 に関

50

して記載したものと同様の方法により製造された。

【0505】

【表51】

例	名称	構造	名称 工程 1	MS (m/z) (M+H ⁺) 工程 1
84	(R)-2-(3-エトキシ-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンズアミド)コハク酸		2-(3-エトキシ-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンズアミド)コハク酸(R)-ジメチル	661.2

10

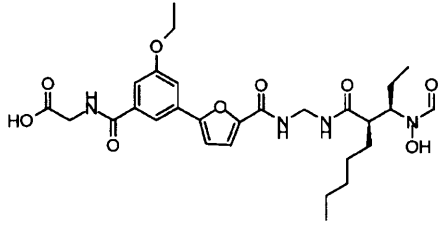
20

【0506】

実施例 8 5 は、2-(3-(5-(4-(4-(R)-2-(R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-5-エトキシベンズアミド)酢酸メチルから、実施例 7 6 に関して記載したものと同様の手順で製造された。工程 2 では、溶媒として、エタノールと水の混合物の代わりに THF と水の混合物を用いた。

【0507】

【表52】

例	名称	構造	名称 工程 1	MS (m/z) (M+H ⁺) 工程 1
85	2-(3-エトキシ-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンズアミド)酢酸		2-(3-エトキシ-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンズアミド)酢酸メチル	589.2

30

40

【0508】

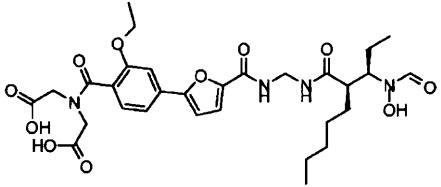
実施例 8 6 は、2, 2'-(4-(5-(4-(4-(R)-2-(R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フ

50

ラン-2-イル)-2-エトキシベンゾイル)アザンジイル)二酢酸ジメチルから、実施例76に関して記載したものと同様の方法により製造された、工程2では、溶媒として、エタノールと水の混合物の代わりにTHFと水の混合物を用いた。

【0509】

【表53】

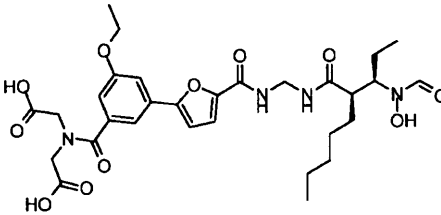
例	名称	構造	名称 工程 1	MS (m/z) (M+H ⁺) 工程 1
86	2,2'-((2-エトキシ-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンゾイル)アザンジイル)二酢酸		2,2'-((2-エトキシ-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンゾイル)アザンジイル)二酢酸ジメチル	661.3

【0510】

実施例87は、2,2'-((3-エトキシ-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-5-エトキシベンゾイル)アザンジイル)二酢酸ジメチルから、実施例76に関して記載したものと同様の方法により製造された。工程2では、溶媒として、エタノールと水の混合物の代わりにメタノールと水の混合物を用いた。

【0511】

【表54】

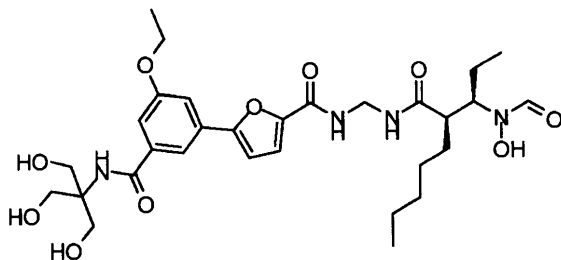
例	名称	構造	名称 工程 1	MS (m/z) (M+H ⁺) 工程 1
87	2,2'-((3-エトキシ-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンゾイル)アザンジイル)二酢酸		2,2'-((3-エトキシ-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンゾイル)アザンジイル)二酢酸ジメチル	661.2

【0512】

実施例 88

5-(3-((1,3-ジヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)プロパン-2-イル)カルバモイル)-5-エトキシフェニル)-N-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)フラン-2-カルボキサミド

【化202】

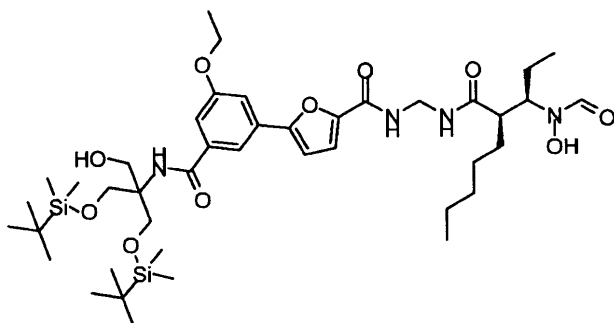


10

【0513】

工程1：5-(3-エトキシ-5-((6-(ヒドロキシメチル)-2,2,3,3,9,9,10,10-オクタメチル-4,8-ジオキサ-3,9-ジシラウンデカン-6-イル)カルバモイル)フェニル)-N-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)フラン-2-カルボキサミド

【化203】



20

30

窒素でバージしたバイアル中のPd/C(10重量%、8.76mg、8.23μmol)に、ジクロロメタン(0.25ml)を加えた。メタノール(1ml)中、N-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)-5-(3-エトキシ-5-((6-(ヒドロキシメチル)-2,2,3,3,9,9,10,10-オクタメチル-4,8-ジオキサ-3,9-ジシラウンデカン-6-イル)カルバモイル)フェニル)フラン-2-カルボキサミド(173mg、0.18mmol)の溶液、次いで、ギ酸アンモニウム(51.9mg、0.82mmol)を加え、この反応混合物を室温で6時間攪拌した。さらなるPd/C(10重量%、8.76mg、8.23μmol)およびギ酸アンモニウム(51.9mg、0.82mmol)を加え、この反応物を室温で一晩攪拌した。次に、この反応物をセライト(商標)プラグで濾過し、これをMeOH(10ml)で洗浄した。濾液を濃縮し、残渣をDCMに溶かし、濾過した後、フラッシュクロマトグラフィー(ISCO Combiflash Rf、25gカラム、0~20%メタノール/DCM)により精製し、標題化合物を橙色の油状物として得た(116mg、収率83%)。MS(m/z) 849.5 (M+H⁺)。 40

【0514】

工程2：5-(3-((1,3-ジヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)プロパン-2-イル)カルバモイル)-5-エトキシフェニル)-N-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)フラン-2-カルボキサミド

0℃に冷却したTHF(1ml)中、5-(3-エトキシ-5-((6-(ヒドロキシ

50

メチル) - 2, 2, 3, 3, 9, 9, 10, 10-オクタメチル-4, 8-ジオキサ-3, 9-ジシラウンデカン-6-イル) カルバモイル) フェニル) - N - ((R) - 2 - ((R) - 1 - (N-ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) フラン-2-カルボキサミド (116 mg、0.14 mmol) の溶液に、TBAF 溶液 (THF 中 1 M、0.82 ml、0.82 mmol) を滴下した。この反応物を室温まで温め、1 時間攪拌した。次に、この反応混合物にヘキサンを加え、得られた黄色油状物からヘキサンをデカントした。次に、この油状物を DCM に溶かし、水で洗浄した。有機層を、疎水性フリットを介して回収し、濃縮した。残渣を、逆相 HPLC (Waters、X Bridge Prep Shield RP C₁₈ 5 μm OBD 30 × 150 mm カラム、15 分で 50 ~ 90 % CH₃CN / 水 + 0.1 % NH₄OH) を用いて精製し、標題化合物を黄色固体として得た (36 mg、収率 32%)。

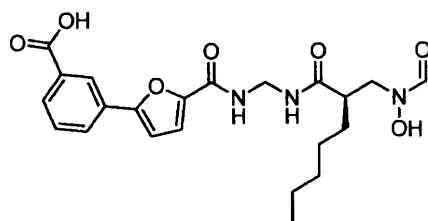
10

【0515】

実施例 89

(R) - 3 - (5 - ((2 - ((N-ヒドロキシホルムアミド) メチル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) 安息香酸

【化204】



20

メタノール (1 ml) および水 (0.3 ml) 中、3 - (5 - ((2 - ((N-ヒドロキシホルムアミド) メチル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) 安息香酸 (R) - メチル (50 mg、0.11 mmol) を水酸化リチウム (7.82 mg、0.33 mmol) で 3 日間処理した。この反応物を濃縮し、1 N HCl の添加により約 pH 3 に酸性化した。この反応物を EtOAc (3 回)、次いで、DCM (2 回) で抽出した。合わせた有機抽出液を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (ISCO、4 g シリカゲルカラム、0 ~ 100 % EtOAc / DCM : 5 分、100 % EtOAc : 5 分、5 % MeOH / DCM : 5 分、5 ~ 10 % MeOH / DCM : 5 分、10 % MeOH / DCM : 5 分) により精製し、標題化合物を黄褐色固体として得た (41 mg、収率 95%)。

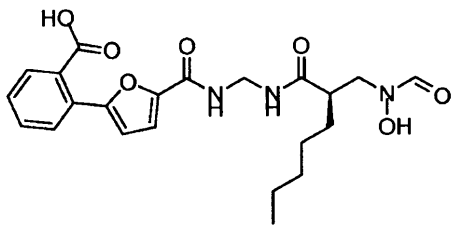
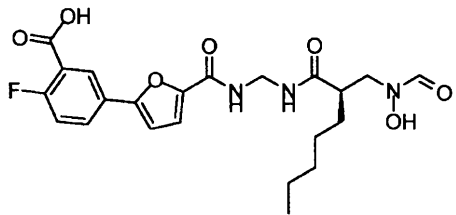
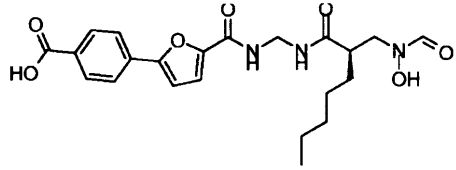
30

【0516】

実施例 90 ~ 93 は、示されたエステルから、実施例 89 に関して記載したものと同様の方法により製造された。実施例 90 ~ 92 では、溶媒として、メタノールと水の混合物の代わりにエタノールと水の混合物を用いた。

【0517】

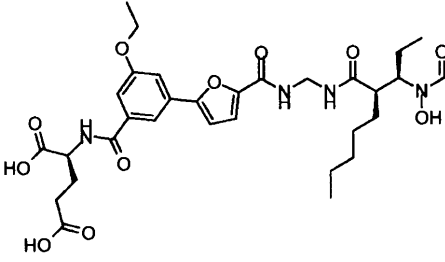
【表 5 5】

例	名称	構造	エステル
90	(R)-2-(5-(((2-((N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)安息香酸		2-(5-(((2-((N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)安息香酸(R)-メチル
91	(R)-2-フルオロ-5-(5-(((2-((N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)安息香酸		2-フルオロ-5-(5-(((2-((N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)安息香酸(R)-メチル
92	(R)-4-(5-(((2-((N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)安息香酸		4-(5-(((2-((N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)安息香酸(R)-メチル

10

20

30

93	(S)-2-(3-エトキシ-5-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンズアミド)ペンタン二酸		2-(3-エトキシ-5-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンズアミド)ペンタン二酸(S)-ジメチル
----	--	--	--

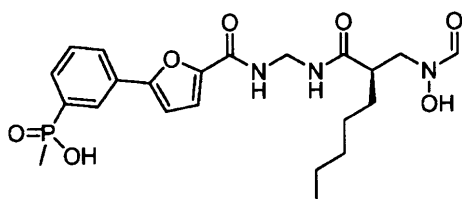
10

【0518】

実施例 9 4

(3-(5-(((R)-2-((N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)フェニル)(メチル)ホスフィン酸
【化205】

20



30

THF (5 ml) および水 (1 ml) 中、(3-(5-(((R)-2-((N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)フェニル)(メチル)ホスフィン酸エチル (100 mg、0.20 mmol) の溶液に、0℃でLiOH-水和物 (12 mg、0.30 mmol) を加えた。この反応物を0℃で2時間攪拌した。次に、この反応混合物を室温まで温め、一晚攪拌した。さらなるLiOH-水和物 (6 mg、0.15 mmol) を加え、この反応混合物をさらに3時間攪拌した。次に、この反応混合物を0℃に冷却し、1 M HCl 溶液 (約0.4 ml) の添加によりpH 3に調整した。この反応混合物を減圧下で蒸発させた。残渣をクロマトグラフィー (12 g、C₁₈ SNAP 逆相シリカゲルカラム、0.2%ギ酸で改質した水中0~50%CH₃CN) に付し、標題化合物を無色の油状物として得た (79 mg、収率74%)。

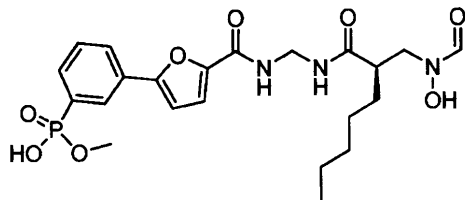
40

【0519】

実施例 9 5

(3-(5-(((R)-2-((N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)フェニル)ホスホン酸メチル水素

【化 2 0 6】



THF (1 ml) および水 (1 ml) 中、(3-(5-((2-((N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)フェニル)ホスホン酸 (R)-ジメチル (86 mg、0.17 mmol) の溶液を LiOH 一水和物 (15 mg、0.36 mmol) で処理し、室温で3時間攪拌した。さらなる LiOH 一水和物 (15 mg、0.36 mmol) を加え、この反応物を一晩攪拌した。次に、この反応物を DCM で希釈し、1 N HCl で pH 2 に酸性化した。この水溶液を DCM で抽出した (3 回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、標題化合物を白色固体として得た (75 mg、収率 89.7%)。

10

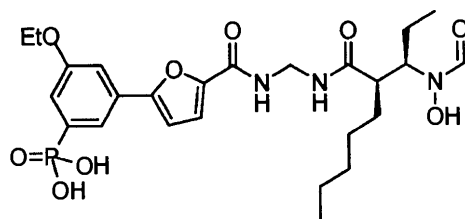
【0520】

実施例 96

(3-エトキシ-5-((5-((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)フェニル)ホスホン酸

20

【化 2 0 7】



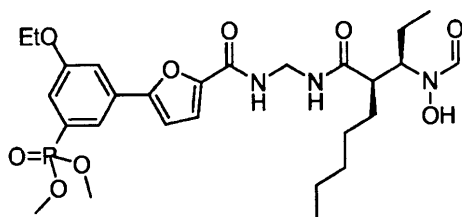
30

【0521】

製法 1:

工程 1: (3-エトキシ-5-((5-((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)フェニル)ホスホン酸ジメチル

【化 2 0 8】



40

(3-(5-((2-((R)-1-(N-(benzyloxy)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-5-エトキシフェニル)ホスホン酸ジメチル (7.65 g、11.39 mmol) をエタノール (207 ml) に溶かし、窒素でフラッシュした。次に、Pd/C (2.42 g、2.28 mmol)、次いで、メタノール (20.71 ml) を加え、その後、この反応物を水素雰囲気 (バルーン) 下に置いた。この混合物を室温で1時間攪拌した後、セライト (商標

50

）で濾過し、このセライト（商標）をMeOHおよびEtOAcで洗浄した。濾液を濃縮して橙色の残渣を得、これをEtOAc、次いで、DCMと共沸させ、標題化合物を橙色の残渣（6.62 g）として得、これをそれ以上精製せずに使用した。MS (m/z) 582.3 (M+H⁺)。

【0522】

工程2：（3-エトキシ-5-（5-（（（R）-2-（（R）-1-（N-ヒドロキシホルムアミド）プロピル）ヘプタンアミド）メチル）カルバモイル）フラン-2-イル）フェニル）ホスホン酸

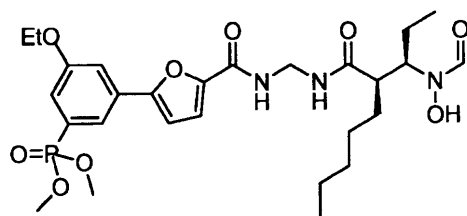
（3-エトキシ-5-（5-（（（R）-2-（（R）-1-（N-ヒドロキシホルムアミド）プロピル）ヘプタンアミド）メチル）カルバモイル）フラン-2-イル）フェニル）ホスホン酸ジメチル（6.62 g、11.38 mmol）をジクロロメタン（224 ml）に溶かした。この混合物を0℃に冷却した後、TMSBr（3.32 ml、25.6 mmol）を加え、この混合物を室温まで温め、1時間攪拌した。次に、この反応物を濃縮し、DCM、次いで、MeOH/EtOAcと共沸させた。残渣を高真空中で乾燥させた後、約250 mlのEtOAcおよび固体の溶解を助けるための最少量のMeOHで希釈した。この溶液に約200 mlの水+0.1% TFAを加えた。この溶液を振盪し、層を分離した。水層をEtOAcで2回抽出した。合わせたEtOAc抽出液を濃縮乾固し、残渣を約200 mlのEtOAcで懸濁させ、音波処理を施し、水浴中60℃にて、ロータリーエバポレーターで回転させた。得られた懸濁液を室温まで冷却し、攪拌した。この時、同様に調製した400 mgの材料を加えた。淡桃色の懸濁液を室温で1時間攪拌した後、濾過した。固体を乾燥させて約6 gの淡桃色固体を得た。次に、これをCH₃CN中で攪拌し、60℃に加熱した後、室温まで冷却し、1時間攪拌し、その後、濾過した。得られた固体をEtOAc/ヘキサンに懸濁させ、室温で1時間攪拌した後、濾過した。得られた淡桃色の固体を減圧下で乾燥させ、標題化合物を得た（5.52 g、収率85%）。濾液を、実施例97を単離するために使用した。

【0523】

製法2：

工程1：（3-エトキシ-5-（5-（（（R）-2-（（R）-1-（N-ヒドロキシホルムアミド）プロピル）ヘプタンアミド）メチル）カルバモイル）フラン-2-イル）フェニル）ホスホン酸ジメチル

【化209】



4つ口の1 L丸底フラスコに、5-（3-（ジメトキシホスホリル）-5-エトキシフェニル）フラン-2-カルボン酸（10 g、29.4 mmol）およびアセトニトリル（200 ml）を加え、この反応混合物を0～5℃に冷却した。この反応混合物に、トリエチルアミン（5.74 ml、41.2 mmol）、次いで、HATU（10 g、28.6 mmol）を加え、この反応混合物を23～25℃に温め、1時間攪拌し、HATU-酸付加物を形成させた。別の丸底フラスコで、（R）-N-（アミノメチル）-2-（（R）-1-（N-ヒドロキシホルムアミド）プロピル）ヘプタンアミド（7.6 g、29.3 mmol）およびアセトニトリル（200 ml）を合わせた。この混合物を0～5℃に冷却した後、トリエチルアミン（5.74 ml、41.2 mmol）およびTMS-Cl（7.5 ml、59.1 mmol）を加え、この混合物を0～5℃で1時間攪拌した。1時間後、HATU-酸付加物を第2の反応混合物に加え、この混合物を1時間かけて23

～25℃に温めた。この反応混合物を減圧下、35～40℃で濃縮し、残渣を酢酸エチル（100ml）および水（50ml）で希釈した。層を分離し、有機層を5%重炭酸ナトリウム溶液、次いで、水で洗浄した。有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残渣をフラッシュクロマトグラフィー（1～3%MeOH/DCM）により精製した。純粋な画分を合わせ、減圧下で濃縮し、標題化合物（14g、82%）を褐色泡沫として得た。

【0524】

工程2：（3-エトキシ-5-（5-（（（R）-2-（（R）-1-（N-ヒドロキシホルムアミド）プロピル）ヘプタンアミド）メチル）カルバモイル）フラン-2-イル）フェニル）ホスホン酸

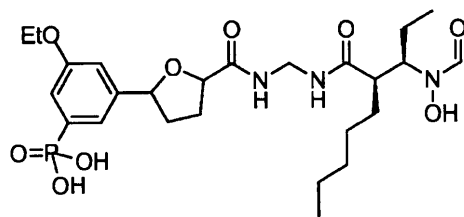
（3-エトキシ-5-（5-（（（R）-2-（（R）-1-（N-ヒドロキシホルムアミド）プロピル）ヘプタンアミド）メチル）カルバモイル）フラン-2-イル）フェニル）ホスホン酸ジメチル（6.62g、11.38mmol）をジクロロメタン（224ml）に溶かした。この混合物を0℃に冷却した後、TMSBr（3.32ml、25.6mmol）を加え、この混合物を室温まで温め、1時間攪拌した。次に、この反応物を濃縮し、DCM、次いで、MeOH/EtOAcと共沸させた。残渣を高真空下で乾燥させた後、250mlのEtOAcおよび固体の溶解を助けるための最少量のMeOHで希釈した。この溶液に約200mlの水+0.1%TFAを加えた。この溶液を振盪し、層を分離した。水層をEtOAcで2回抽出した。合わせたEtOAc抽出液を濃縮乾固し、残渣を約200mlのEtOAcに懸濁させ、音波処理を施し、水浴中60℃にて、ロータリーエバポレーターで回転させた。得られた懸濁液を室温まで冷却し、攪拌した。この時、同様に調製した400mgの材料を加えた。淡桃色の懸濁液を室温で1時間攪拌した後、濾過した。固体を乾燥させて約6gの淡桃色固体を得た。次に、これをCH₃CN中で攪拌し、60℃に加熱した後、室温まで冷却し、1時間攪拌し、その後、濾過した。得られた固体をEtOAc/ヘキサンに懸濁させ、室温で1時間攪拌した後、濾過した。得られた淡桃色の固体を減圧下で乾燥させ、標題化合物を得た（5.52g、収率85%）。

【0525】

実施例97

（3-エトキシ-5-（5-（（（R）-2-（（R）-1-（N-ヒドロキシホルムアミド）プロピル）ヘプタンアミド）メチル）カルバモイル）テトラヒドロフラン-2-イル）フェニル）ホスホン酸

【化210】



実施例96からの濾液を濃縮し、逆相HPLC（Waters、Starise、30×150mm、14分で20～60%CH₃CN/水（+0.1%TFA））により精製した。画分をEtOAcで抽出し、濃縮し、標題化合物を得た（30mg）。

【0526】

実施例98

（2-エトキシ-4-（5-（（（R）-2-（（R）-1-（N-ヒドロキシホルムアミド）プロピル）ヘプタンアミド）メチル）カルバモイル）フラン-2-イル）フェニル）ホスホン酸

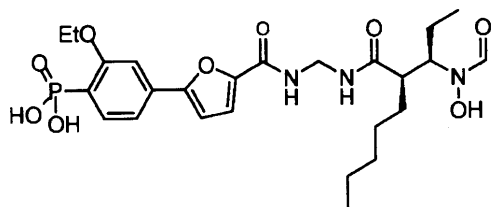
10

20

30

40

【化 2 1 1】

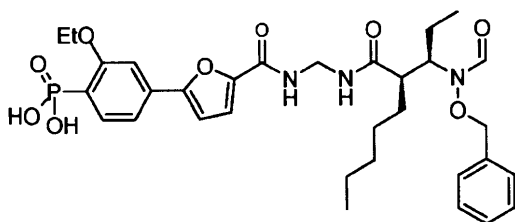


【0 5 2 7】

10

工程 1：（4－（5－（（（（R）－2－（（R）－1－（N－（ベンジルオキシ）ホルムアミド）プロピル）ヘプタンアミド）メチル）カルバモイル）フラン－2－イル）－2－エトキシフェニル）ホスホン酸

【化 2 1 2】



20

（4－（5－（（（（R）－2－（（R）－1－（N－（ベンジルオキシ）ホルムアミド）プロピル）ヘプタンアミド）メチル）カルバモイル）フラン－2－イル）－2－エトキシフェニル）ホスホン酸ジメチル（600mg、0.89mmol）をジクロロメタン（8.6ml）に溶かした。この混合物を0℃に冷却した後、プロモトリメチルシラン（290μl、2.23mmol）を加えた。この混合物を室温まで温め、1時間攪拌した後、濃縮した。残渣をDCMと2回共沸させ、標題化合物を暗色の残渣として得、これをそれ以上精製せずに使用した。MS (m/z) 672.3 (M+H⁺)。

【0 5 2 8】

30

工程 2：（2－エトキシ－4－（5－（（（（R）－2－（（R）－1－（N－ヒドロキシホルムアミド）プロピル）ヘプタンアミド）メチル）カルバモイル）フラン－2－イル）フェニル）ホスホン酸

（4－（5－（（（（R）－2－（（R）－1－（N－（ベンジルオキシ）ホルムアミド）プロピル）ヘプタンアミド）メチル）カルバモイル）フラン－2－イル）－2－エトキシフェニル）ホスホン酸（575mg、0.89mmol）をエタノール（20ml）に溶かし、この反応物を窒素でフラッシュした。次に、Pd/C（238mg、0.22mmol）、次いで、メタノール（20ml）を加え、次に、この反応物を水素雰囲気下（バルーン）に置いた。この混合物を室温で1.5時間攪拌した後、PTFEフィルターで濾過し、濾液を濃縮し、逆相HPLC（Waters、Sunfire Prep C₁₈ OBD、5μM 30×150mm、14分で20～60%CH₃CN／水（+0.1%TFA））により精製した。生成物を含有する画分を合わせ、EtOAcで希釈し、この溶液をEtOAcで抽出した（3回）。合わせたEtOAc抽出液を濃縮し、標題化合物を灰白色固体として得た（245mg、収率50%）。

40

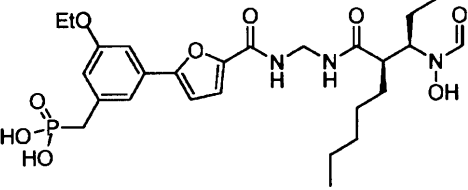
【0 5 2 9】

実施例 99 は、3－（5－（（（（R）－2－（（R）－1－（N－（ベンジルオキシ）ホルムアミド）プロピル）ヘプタンアミド）メチル）カルバモイル）フラン－2－イル）－5－エトキシベンジルホスホン酸ジメチルから、実施例 98 に関して記載したものと同様の方法により製造された。工程 2 では、溶媒として、メタノールとエタノールの混合物の代わりにメタノールを用いた。

50

【0530】

【表56】

例	名称	構造	名称 工程 1	MS (m/z) (M+H ⁺) 工程 1
99	(3-エトキシ-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンジル)ホスホン酸		(3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-5-エトキシベンジル)ホスホン酸	659.4

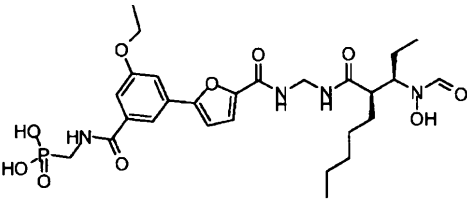
10

20

【0531】

実施例100は、((3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-5-エトキシベンズアミド)メチル)ホスホン酸ジエチルから、実施例98に関して記載したものと同様の方法により製造された。

【表57】

例	名称	構造	名称 工程 1	MS (m/z) (M+H ⁺) 工程 1
100	((3-エトキシ-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンズアミド)メチル)ホスホン酸		((3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-5-エトキシベンズアミド)メチル)ホスホン酸	701.2

30

40

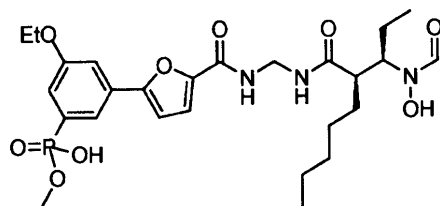
【0532】

実施例101

50

(3-エトキシ-5-(5-((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)フェニル)ホスホン酸メチル水素

【化213】



10

(3-エトキシ-5-(5-((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)フェニル)ホスホン酸ジメチル(115mg、0.2mmol)をジクロロメタン(1.95ml)に溶かした。この混合物を0℃に冷却した後、プロモトリメチルシラン(25.7μl、0.2mmol)を加え、この混合物を室温まで温め、1時間攪拌した後、濃縮した。残渣を逆相HPLC(Waters、Starise 30×150mm、20～60%CH₃CN/水(+0.1%TFA))により精製した。生成物を含有する画分をStratospheres PL-HCO₃ MP SPEカートリッジ(500mg/6ml)に通した後、50℃での窒素のブローダウンにより濃縮乾固した。次に、残渣をアセトニトリル(250μl)および水(600μl)に溶かし、一晚凍結乾燥させ、標題化合物を得た(19mg、収率17%)。

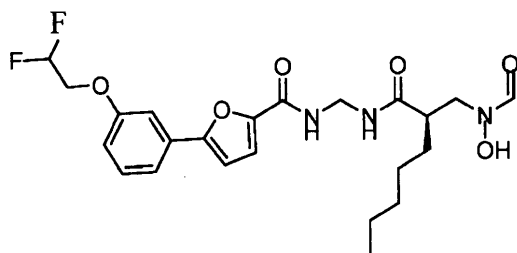
20

【0533】

実施例102

(R)-5-(3-(2,2-ジフルオロエトキシ)フェニル)-N-((2-((N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)フラン-2-カルボキサミド

【化214】



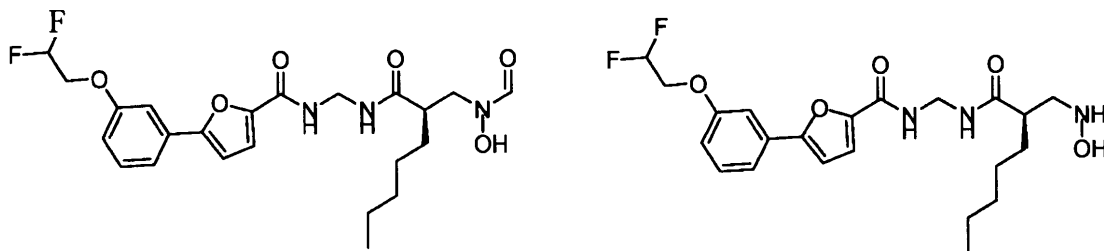
30

【0534】

工程1：(R)-5-(3-(2,2-ジフルオロエトキシ)フェニル)-N-((2-((N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)フラン-2-カルボキサミドおよび(R)-5-(3-(2,2-ジフルオロエトキシ)フェニル)-N-((2-((ヒドロキシアミノ)メチル)ヘプタンアミド)メチル)フラン-2-カルボキサミド

40

【化 2 1 5】



(R)－N－((2－((N－(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)－5－(3－(2, 2－ジフルオロエトキシ)フェニル)フラン－2－カルボキサミド (103.54 mg、0.18 mmol) を窒素下でメタノール (0.91 ml) に溶かした。Pd/C (19.28 mg、0.18 mmol) を加え、この反応物を水素雰囲気下に置いた。この反応物を4時間攪拌した後、濾過し、濃縮した。残渣をDMFに溶かし、逆相HPLC (Gilson、Sunfire Prep C₁₈ カラム、5 μM、30×150 mm、30分で20～80% CH₃CN/水 (+0.1% TFA) の勾配) により精製し、標題化合物の混合物を得 (180 mg)、これをそれ以上精製せずに使用した。MS (m/z) 482.1 (M+H⁺) および 454.2 (M+H⁺)。

【0535】

工程2：(R)－5－(3－(2, 2－ジフルオロエトキシ)フェニル)－N－((2－((N－ヒドロキシホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)フラン－2－カルボキサミド

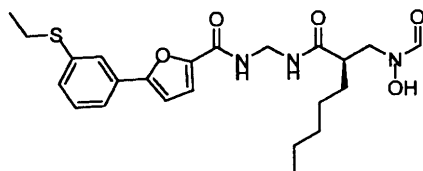
CDI (96 mg、0.6 mmol) をDCMに溶かし、ギ酸 (22.80 μl、0.6 mmol) を加えた。この混合物を45分間攪拌した後、DCM中、(R)－5－(3－(2, 2－ジフルオロエトキシ)フェニル)－N－((2－((ヒドロキシアミノ)メチル)ヘプタンアミド)メチル)フラン－2－カルボキサミドおよび(R)－5－(3－(2, 2－ジフルオロエトキシ)フェニル)－N－((2－((ヒドロキシアミノ)メチル)ヘプタンアミド)メチル)フラン－2－カルボキサミド (180 mg、0.4 mmol) の溶液に加えた。次に、この反応混合物を0.6 N HClで手早く洗浄した。水層をDCMで抽出した。合わせた有機層をH₂Oで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、標題化合物を得た (76.8 mg、収率46.3%)。

【0536】

実施例103

(R)－5－(3－(エチルチオ)フェニル)－N－((2－((N－ヒドロキシホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)フラン－2－カルボキサミド

【化 2 1 6】



(R)－N－((2－((N－(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)－5－(3－(エチルチオ)フェニル)フラン－2－カルボキサミド (152.4 mg、0.28 mmol) をジクロロメタン (0.55 ml) に溶かし、三塩化ホウ素 (1 M、0.83 ml、0.83 mmol) を加え、この反応物を4時間攪拌した。次に、この反応物をメタノールの添加により急冷した。5分間攪拌した後、この反応物を濃縮した。ジクロロメタン (1.77 ml) 中、CDI (87 mg、0.54 mmol) の溶液に、ギ酸 (20.57 μl、0.54 mmol) を加え、この反応物を45分間攪拌した後、単離された残渣に加えた。この反応物を一晩攪拌した。次に、この反応物

10

20

30

40

50

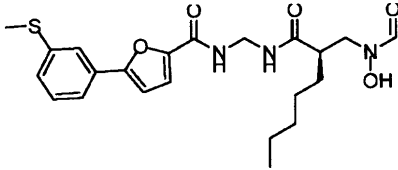
を 0.6 N HCl で手早く洗浄した。水層を DCM で抽出した。合わせた有機層を H₂O で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。残渣を質量分析逆相 HPLC (Waters、Sunfire 30×150 mm、30～70% CH₃CN/水 (+0.1% TFA)) により精製した。生成物を含有する画分を StratoSpheres PL-HCO₃ MP SPE カートリッジ (500 mg/6 ml) に通した後、50℃での窒素のブローダウンにより濃縮乾固した。次に、残渣をアセトニトリル (250 μl) および水 (600 μl) に溶かし、一晚凍結乾燥させ、標題化合物を得た (12.1 mg、収率 9.49%)。

【0537】

実施例 104 は、示された中間体から、実施例 103 に関して記載したものと同様の方法により製造された。

【0538】

【表 58】

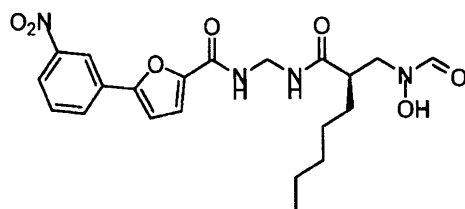
例	名称	構造	中間体
104	(R)-N-((2-((N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)-5-(3-(メチルチオ)フェニル)フラン-2-カルボキサミド		(R)-N-((2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)-5-(3-(メチルチオ)フェニル)フラン-2-カルボキサミド

【0539】

実施例 105

(R)-N-((2-((N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)-5-(3-ニトロフェニル)フラン-2-カルボキサミド

【化 217】



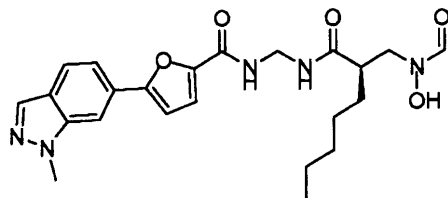
ジクロロメタン (0.28 ml) 中、(R)-N-((2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)-5-(3-ニトロフェニル)フラン-2-カルボキサミド (150 mg、0.28 mmol) の溶液を 0℃に冷却した後、三塩化ホウ素 (DCM 中 1 M、0.84 ml、0.84 mmol) で処理した。次に、この反応物を室温まで温め、4 時間攪拌した。この反応物を水の添加により希釈し、有機層を、疎水性フリットを介して回収し、濃縮した。次に、残渣をジクロロメタン (0.28 ml) に溶かし、5-メチル-2-チオキソ-1,3,4-チアジアゾール-3(2H)-カルバルデヒド Yazawa, H., et al., Tetrahedron Letters, 1985, 26 (31), 3703-3706 (44.8 mg、0.28 mmol) で処理し、この反応物を室温で一晩攪拌した。次に、この反応物を水の添加により希釈し、有機層を、疎水性フリットを介して回収し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (10 g Si SPE、DCM、エーテル、酢酸エチル、アセトン) により精製した。目的生成物を含有する画分を濃縮し、残渣

を最少量のDCMに溶かし、沈澱の形成を達成するためにエーテルを滴下した。次に、固体を回収し、標題化合物を黄色固体として得た(26mg、収率19.8%)。

【0540】

実施例106

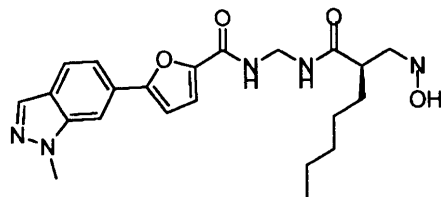
(R)-N-((2-((N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)-5-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)フラン-2-カルボキサミド
【化218】



10

【0541】

工程1: (R)-N-((2-((ヒドロキシアミノ)メチル)ヘプタンアミド)メチル)-5-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)フラン-2-カルボキサミド
【化219】



20

(R)-N-((2-((N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)-5-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)フラン-2-カルボキサミド(208.6mg、0.38mmol)を窒素下、メタノール(0.38ml)に溶かした。Pd/C(2.03mg、0.02mmol)を加え、この反応物をH₂雰囲気下に置いた。この反応物を6時間攪拌したが、LCMSは所望の質量の形成を示さなかつた。この反応混合物を濾過し、濃縮した。この残渣にジクロロメタン(0.38ml)、次いで、三塩化ホウ素(1M、1.15ml、1.15mmol)を加えた。この反応物を3時間攪拌した後、MeOHの添加により急冷し、濃縮し、標題化合物を得(191.3mg)、これをそれ以上精製せずに使用した。MS (m/z) 428.2 (M+H⁺)。 30

【0542】

工程2: (R)-N-((2-((N-ヒドロキシホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)-5-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)フラン-2-カルボキサミド

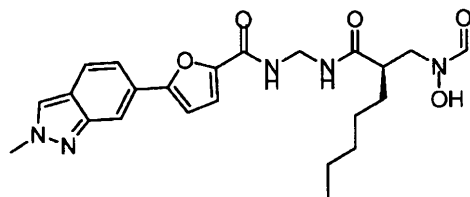
DCM(2.22ml)中、CDI(72.6mg、0.45mmol)の溶液に、ギ酸(17.16μl、0.45mmol)を加え、この反応物を45分間攪拌した後、DCM中、(R)-N-((2-((ヒドロキシアミノ)メチル)ヘプタンアミド)メチル)-5-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)フラン-2-カルボキサミド(191.3mg、0.45mmol)の溶液を加えた。この反応物を一晩攪拌した。次に、この反応混合物を0.6N HClで手早く洗浄した。水層をDCMで抽出した。合わせた有機層をH₂Oで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をDMFに溶かし、逆相HPLC(Gilson、Sunfire Prep C₁₈カラム、5μM、30×150mm、30分で20~60%CH₃CN/水(+0.1%TFA)45ml/分の勾配)により精製し、標題化合物を得た(22.7mg、収率11.1%)。 40

【0543】

実施例107

50

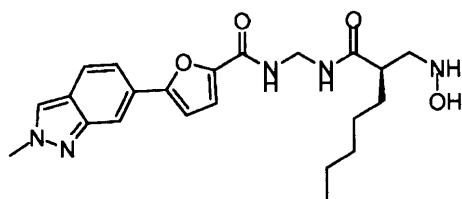
(R)－N－((2－((N－ヒドロキシホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)－5－(2－メチル－2H－インダゾール－6－イル)フラン－2－カルボキサミド
【化220】



10

【0544】

工程1：(R)－N－((2－((ヒドロシアミノ)メチル)ヘプタンアミド)メチル)－5－(2－メチル－2H－インダゾール－6－イル)フラン－2－カルボキサミド
【化221】



20

(R)－N－((2－((N－(ベンジルオキシ)ホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)－5－(2－メチル－2H－インダゾール－6－イル)フラン－2－カルボキサミド(276.3mg、0.51mmol)をジクロロメタン(0.51ml)に溶かした後、三塩化ホウ素(1M、1.52ml、1.52mmol)を加え、この反応物を7時間攪拌した。さらなる三塩化ホウ素(1M、1.01ml、1.01mmol)を加え、この反応物を一晩攪拌した。LCMSは、所望の質量の形成を示さなかった。この反応混合物をMeOHで急冷し、濃縮した。残渣をメタノール(0.51ml)に溶かし、窒素雰囲気下に置いた。Pd/C(53.9mg、0.51mmol)を加え、この反応物を水素雰囲気下に置き、6時間攪拌した。次に、この反応物を濾過し、濃縮した。残渣をDMFに溶かし、逆相HPLC(Gilson、Sunfire Prep C₁₈カラム、5μM、30×150mm、30分で0～60%CH₃CN/水(+0.1%TFA)の勾配)により精製し、標題化合物を得た(75.1mg、収率32.6%)。MS(m/z)428.2(M+H⁺)。 30

【0545】

工程2：(R)－N－((2－((N－ヒドロキシホルムアミド)メチル)ヘプタンアミド)メチル)－5－(2－メチル－2H－インダゾール－6－イル)フラン－2－カルボキサミド

CDI(42.7mg、0.26mmol)をDCMに溶かし、ギ酸(10.11μl、0.26mmol)を加えた。この混合物を45分間攪拌した後、DCM中、(R)－N－((2－((ヒドロシアミノ)メチル)ヘプタンアミド)メチル)－5－(2－メチル－2H－インダゾール－6－イル)フラン－2－カルボキサミド(75.1mg、0.18mmol)の溶液に加えた。この反応物を一晩攪拌した。次に、この反応混合物を0.6N HClで手早く洗浄した。水層をDCMで抽出した。合わせた有機層をH₂Oで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を質量分析逆相HPLC(Waters、Sunfire、30×150mm、20～60%CH₃CN/水(+0.1%TFA))により精製した。生成物を含有する画分をStratoSpheres PL-HCO₃ MP SPEカートリッジ(500mg/6ml)に通した後、50℃での窒素のブローダウンにより濃縮乾固した。次に、残渣をアセトニトリル(250μl)および水(600μl)に溶かし、一晩凍結乾燥させ、標題化合物を得た(5.6m 40 50

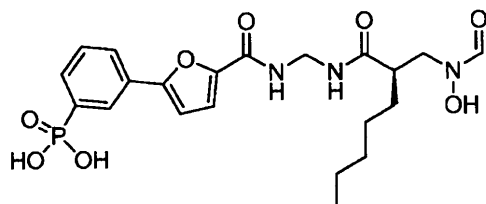
g、収率 7%)。

【0546】

実施例 108

(R) - (3 - (5 - ((2 - (N - ヒドロキシホルムアミド) メチル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン - 2 - イル) フェニル) ホスホン酸

【化 222】



10

ジクロロメタン (3 ml) および NMP (3 ml) 中、5 - (3 - ホスホノフェニル) フラン - 2 - カルボン酸 (176 mg、0.66 mmol)、DIPEA (0.23 ml、1.32 mmol)、HOBT (116 mg、0.86 mmol) の混合物に、EDC (164 mg、0.86 mmol) を加え、この反応混合物 10 分間攪拌した。次に、ジクロロメタン (3 ml) および NMP (3 ml) 中、(R) - N - (アミノメチル) - 2 - ((N - ヒドロキシホルムアミド) メチル) ヘプタンアミド (152 mg、0.66 mmol) の溶液を加え、この反応物を 4 晩攪拌した。この反応混合物をジクロロメタン (25 ml) および水 (25 ml) で希釈し、エマルジョンが形成し、NaOH (100 mg) を加え、相を分離した。有機相を NaOH 水溶液 (水 20 ml 中 100 mg) で洗浄した。次に、水相をジクロロメタン (7 × 50 ml) で洗浄した後、1 M HCl (2.5 ml) で処理した。水相を 30 g SNAP C₁₈ カラムにそのままロードし、0.1% ギ酸を含有する水、次いで、0.1% ギ酸を含有する水中 0 ~ 95% CH₃CN で溶出させた。生成物含有画分を濃縮し、14 mg および 59 mg の不純な生成物を得、次にこれを再び合わせ、質量分析逆相 HPLC (Waters、Phenomenex Luna C₁₈、10 μm、250 × 21.2 mm、15 ~ 80% CH₃CN / 水 + 0.1% HCOOH) により精製し、標題化合物を淡桃色のガラス質として得た (27 mg、収率 8%、13% の (R) - (3 - (5 - ((2 - (ヒドロキシアミノ) メチル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン - 2 - イル) フェニル) ホスホン酸を含有する)。

20

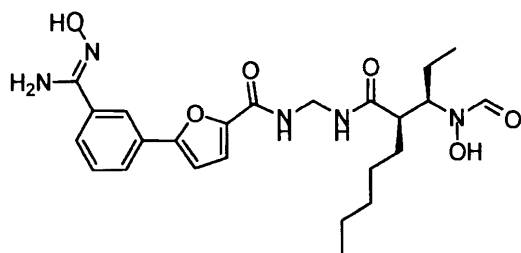
30

【0547】

実施例 109

5 - (3 - ((Z) - N' - ヒドロキシカルバミドイル) フェニル) - N - ((R) - 2 - ((R) - 1 - (N - ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) フラン - 2 - カルボキサミド

【化 223】



40

5 - (3 - シアノフェニル) - N - ((R) - 2 - ((R) - 1 - (N - ヒドロキシホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) フラン - 2 - カルボキサミド (132 mg、0.29 mmol) をエタノール (1.45 ml) に溶かし、ヒドロキシルアミン (50 mg、0.76 mmol) で処理し、この反応混合物を 75 °C で 2 時間加熱した

50

。次に、この反応物を室温まで冷却し、シリンジフィルターで濾過し、逆相HPLC（Waters、Starise 30×150mm、10～50%CH₃CN／水（+ 0.1%TFA）、50ml／分）により精製した。生成物を含有する画分をStratoSpheres PL-HCO₃ MP SPEカートリッジ（500mg／6ml）に通した後、50℃での窒素のブローダウンにより濃縮乾固した。次に、残渣をアセトニトリル（250μl）および水（600μl）に溶かし、一晚凍結乾燥させ、標題化合物を灰白色固体として得た（76mg、収率54%）。

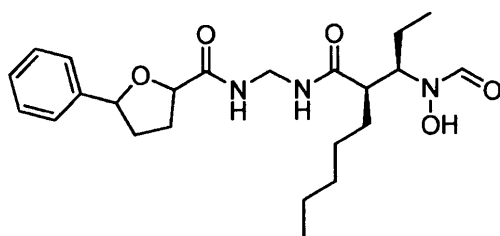
【0548】

実施例110

N-（（（R）-2-（（R）-1-（N-ヒドロキシホルムアミド）プロピル）ヘプタンアミド）メチル）-5-フェニルテトラヒドロフラン-2-カルボキサミド

10

【化224】



20

標題化合物（400mg）が、N-（（（R）-2-（（R）-1-（N-ヒドロキシホルムアミド）プロピル）ヘプタンアミド）メチル）-5-フェニルフラン-2-カルボキサミドのカラムクロマトグラフィー後に、水素化副生成物として単離された。

【0549】

実施例111は、5-（5-（（（（R）-2-（（R）-1-（N-（ベンジルオキシ）ホルムアミド）プロピル）ヘプタンアミド）メチル）カルバモイル）フラン-2-イル）-3-エトキシ-2-フルオロ安息香酸メチルから、実施例74に関して記載したものと同様の方法により、工程1で4：1比のメタノール：エタノール、工程2では3：1：1比のTHF：MeOH：H₂Oを用いて製造された。

【0550】

30

【表59】

例	名称	構造	名称 工程 1	MS (m/z) (M+H ⁺) 工程 1
111	3-エトキシ-2-フルオロ-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)安息香酸		3-エトキシ-2-フルオロ-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)安息香酸メチル	551.2

40

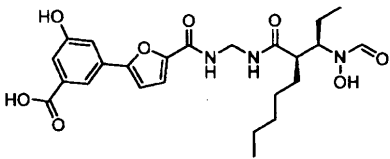
50

【0551】

実施例112は、3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-5-ヒドロキシ安息香酸メチルから、実施例74に関して記載したものと同様の方法により、工程1ではPd/Cの代わりにPd(OH)₂を用いて製造された。

【0552】

【表60】

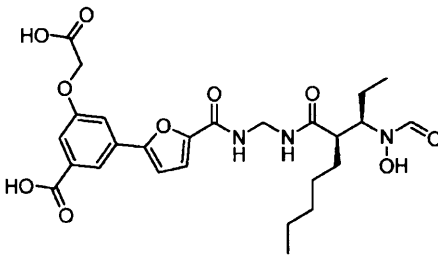
例	名称	構造	名称 工程 1	MS (m/z) (M+H ⁺) 工程 1
112	3-ヒドロキシ-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)安息香酸		3-ヒドロキシ-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)安息香酸メチル	504.1

【0553】

実施例113は、(3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-5-(2-メトキシ-2-オキシエトキシ)安息香酸メチルから、実施例74に関して記載したものと同様の方法により、工程1での代わりにPd/C Pd(OH)₂を用いて製造された。

【0554】

【表61】

例	名称	構造	名称 工程 1	MS (m/z) (M+H ⁺) 工程 1
113	3-(カルボキシメトキシ)-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)安息香酸		3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-5-(2-メトキシ-2-オキシエトキシ)安息香酸メチル	576.3

【0555】

10

20

30

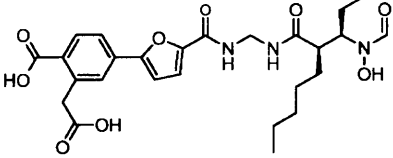
40

50

実施例 1 1 4 は、4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-2-(2-メトキシ-2-オキソエチル)安息香酸メチルから、実施例 7 6 に関して記載したものと同様の方法により、工程 2 でエタノールおよび水の代わりに CH_3CN を用いて製造された。加えて、反応時間および Pd/C の量は実施例 1 1 4 ~ 1 3 2 で若干の変動があり得る。

【0 5 5 6】

【表 6 2】

例	名称	構造	名称 工程 1	MS (m/z) (M+H ⁺) 工程 1
114	2-(カルボキシメチル)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)安息香酸		4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-2-(2-メトキシ-2-オキソエチル)安息香酸メチル	560.2

10

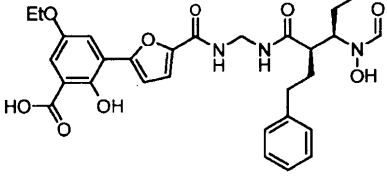
20

【0 5 5 7】

実施例 1 1 5 は、3-(5-(((2R, 3R)-3-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)-2-フェネチルペンタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-5-エトキシ-2-ヒドロキシ安息香酸エチルから、実施例 7 6 に関して記載したものと同様の方法により製造された。

【0 5 5 8】

【表 6 3】

例	名称	構造	名称 工程 1	MS (m/z) (M+H ⁺) 工程 1
115	5-エトキシ-2-ヒドロキシ-3-(5-(((2R,3R)-3-(N-ヒドロキシホルムアミド)-2-フェネチルペンタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)安息香酸		5-エトキシ-2-ヒドロキシ-3-(5-(((2R,3R)-3-(N-ヒドロキシホルムアミド)-2-フェネチルペンタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)安息香酸エチル	596.4

30

40

【0 5 5 9】

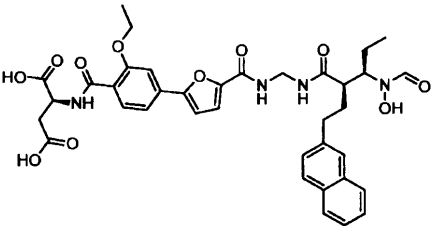
実施例 1 1 7 は、2-(4-(5-(((2R, 3R)-3-(N-(ベンジルオキシ)

50

シ) ホルムアミド) - 2 - (2 - (ナフタレン - 2 - イル) エチル) ペンタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン - 2 - イル) - 2 - エトキシベンズアミド) コハク酸 (S) - ジメチルから、実施例 76 に関して記載したものと同様の方法により、工程 2 でエタノールおよび水の代わりに THF および水を用いて製造された。

【 0 5 6 0 】

【表 6 4】

例	名称	構造	名称 工程 1	MS (m/z) (M+H ⁺) 工程 1
117	(S)-2-(2-エトキシ-4-(5-((((2R,3R)-3-(N-ヒドロキシホルムアミド)-2-(2-(ナフタレン-2-イル)エチル)ペンタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンズアミド)コハク酸		2-(2-エトキシ-4-(5-((((2R,3R)-3-(N-ヒドロキシホルムアミド)-2-(2-(ナフタレン-2-イル)エチル)ペンタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンズアミド)コハク酸(S)-ジメチル	745.2

10

20

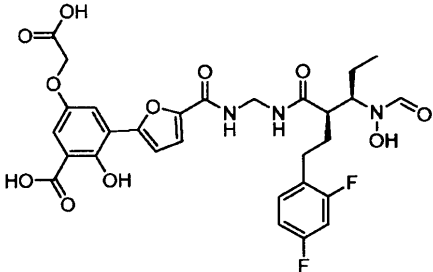
【 0 5 6 1 】

実施例 1 1 8 は、メチル 3 - (5 - (((2 R , 3 R) - 3 - (N - (ベンジルオキシ) ホルムアミド) - 2 - (2 , 4 - ジフルオロフェネチル) ペンタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン - 2 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 5 - (2 - メトキシ - 2 - オキソエトキシ) から、実施例 7 6 に関して記載したものと同様の方法により、工程 2 でエタノールおよび水の代わりに T H F および水を用いて製造された。

30

【 0 5 6 2 】

【表 6 5】

例	名称	構造	名称 工程 1	MS (m/z) (M+H ⁺) 工程 1
118	5-(カルボキシメ トキシ)-3-(5- (((2R,3R)-2-(2,4- ジフルオロフェ ネチル)-3-(N-ヒ ドロキシホルム アミド)ペンタン アミド)メチル)カル バモイル)フラン -2-イル)-2-ヒド ロキシ安息香酸		3-(5-(((2R,3R)-2- (2,4-ジフルオロフ ェネチル)-3-(N-ヒ ドロキシホルムア ミド)ペンタンアミ ド)メチル)カルバ モイル)フラン-2- イル)-2-ヒドロキ シ-5-(2-メトキシ- 2-オキソエトキシ) 安息香酸メチル	662.2

10

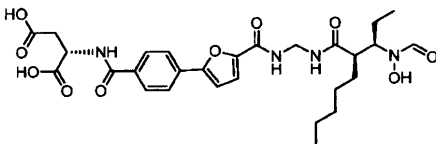
20

【 0 5 6 3 】

実施例 1 1 9 は、2 - (4 - (5 - (((R) - 2 - ((R) - 1 - (N - (ベンジルオキシ) ホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン - 2 - イル) ベンズアミド) コハク酸 (S) - ジメチル から、実施例 7 6 に関して記載したものと同様の方法により、工程 1 で M e O H および D C M の代わりに M e O H を用いて製造された。

【 0 5 6 4 】

【表 6 6】

例	名称	構造	名称 工程 1	MS (m/z) (M+H ⁺) 工程 1
119	(S)-2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘブタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンズアミド)コハク酸		2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘブタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンズアミド)コハク酸 (S)-ジメチル	617.3

30

40

【 0 5 6 5 】

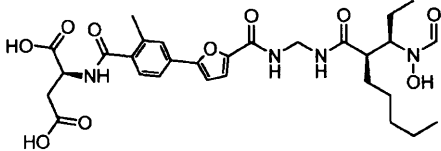
実施例 120 は、2-（4-（5-（（（R）-2-（（R）-1-（N-（ベンジ
ルオキシ）ホルムアミド）プロピル）ヘプタンアミド）メチル）カルバモイル）フラン-
2-イル）-2-メチルベンズアミド）コハク酸（S）-ジメチルから、実施例 76 に関

50

して記載したものと同様の方法により、工程 2 でエタノールおよび水の代わりに MeOH および水を用いて製造された。

【0566】

【表 67】

例	名称	構造	名称 工程 1	MS (m/z) (M+H ⁺) 工程 1
120	(S)-2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-2-メチルベンズアミド)コハク酸		2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-2-メチルベンズアミド)コハク酸(S)-ジメチル	631.8

10

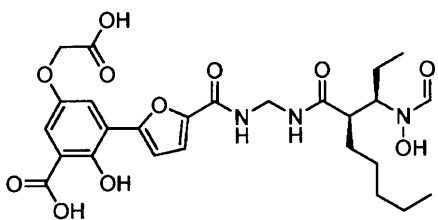
20

【0567】

実施例 121 は、3-(5-(4-(4-(R)-2-(4-(R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-2-ヒドロキシ-5-(2-メトキシ-2-オキソエトキシ)安息香酸メチルから、実施例 76 に関して記載したものと同様の方法により、工程 2 でエタノールおよび水の代わりに MeOH および水を用いて製造された。

【0568】

【表 68】

例	名称	構造	名称 工程 1	MS (m/z) (M+H ⁺) 工程 1
121	5-(カルボキシメトキシ)-2-ヒドロキシ-3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)安息香酸		2-ヒドロキシ-3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-5-(2-メトキシ-2-オキソエトキシ)安息香酸メチル	592.2

30

40

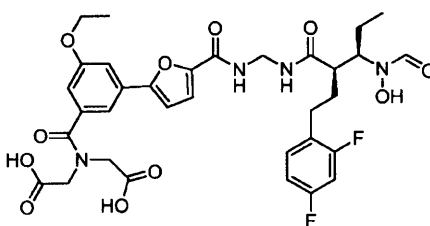
【0569】

50

実施例 1 2 2 は、2, 2' - ((3 - (5 - ((((2 R, 3 R) - 3 - (N - (ベンジルオキシ) ホルムアミド) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェネチル) ペンタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン - 2 - イル) - 5 - エトキシベンゾイル) アザンジイル) 二酢酸ジメチルから、実施例 7 6 に関して記載したものと同様の方法により、工程 2 でエタノールおよび水の代わりに T H F および水を用いて製造された。

【 0 5 7 0 】

【 表 6 9 】

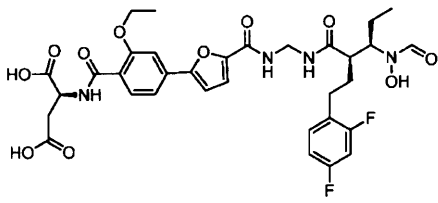
例	名称	構造	名称 工程 1	MS (m/z) (M+H ⁺) 工程 1
122	2,2'-((3-(5-(((2R,3R)-2-(2,4-ジフルオロフェネチル)-3-(N-ヒドロキシホルムアミド)ペンタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-5-エトキシベンゾイル)アザンジイル)二酢酸		2,2'-((3-(5-(((2R,3R)-2-(2,4-ジフルオロフェネチル)-3-(N-ヒドロキシホルムアミド)ペンタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-5-エトキシベンゾイル)アザンジイル)二酢酸ジメチル	731.3

【 0 5 7 1 】

実施例 1 2 3 は、2 - (4 - (5 - ((((2 R, 3 R) - 3 - (N - (ベンジルオキシ) ホルムアミド) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェネチル) ペンタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン - 2 - イル) - 2 - エトキシベンズアミド) コハク酸 (S) - ジメチルから、実施例 7 6 に関して記載したものと同様の方法により、工程 2 でエタノールおよび水の代わりに T H F および水を用いて製造された。

【 0 5 7 2 】

【表 7 0】

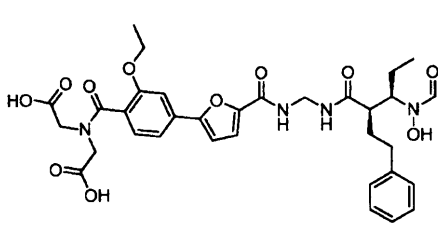
例	名称	構造	名称 工程 1	MS (m/z) (M+H ⁺) 工程 1
123	(S)-2-(4-(5-(((2R,3R)-2-(2,4-ジフルオロフェネチル)-3-(N-ヒドロキシホルムアミド)ペンタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-2-エトキシベンズアミド)コハク酸		2-(4-(5-(((2R,3R)-2-(2,4-ジフルオロフェネチル)-3-(N-ヒドロキシホルムアミド)ペンタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-2-エトキシベンズアミド)コハク酸 (S)-ジメチル	731.3

【 0 5 7 3 】

実施例 1 2 4 は、2, 2' - ((4 - (5 - (((2 R, 3 R) - 3 - (N - (ベンジルオキシ) ホルムアミド) - 2 - フェネチルペンタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン - 2 - イル) - 2 - エトキシベンゾイル) アザンジイル) 二酢酸ジメチルから、実施例 7 6 に関して記載したものと同様の方法により製造された。

【 0 5 7 4 】

【表 7 1】

例	名称	構造	名称 工程 1	MS (m/z) (M+H ⁺) 工程 1
124	2,2'-(2-エトキシ-4-(5-(((2R,3R)-3-(N-ヒドロキシホルムアミド)-2-フェネチルペンタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンゾイルアザンジイル)二酢酸		2,2'-(2-エトキシ-4-(5-(((2R,3R)-3-(N-ヒドロキシホルムアミド)-2-フェネチルペンタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンゾイルアザンジイル)二酢酸	667.2

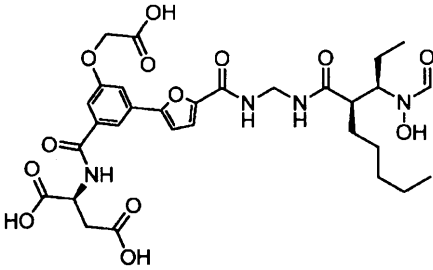
【 0 5 7 5 】

実施例 1 2 5 は、2 - (3 - (5 - (((R) - 2 - ((R) - 1 - (N - (ベンジルオキシ) ホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン - 2 - イル) - 5 - (2 - メトキシ - 2 - オキシエトキシ) ベンズアミド) コハク酸 (S)

ージメチルから、実施例 76 に関して記載したものと同様の方法により、工程 2 でエタノールおよび水の代わりに MeOH および水を用いて製造された。

【0576】

【表 72】

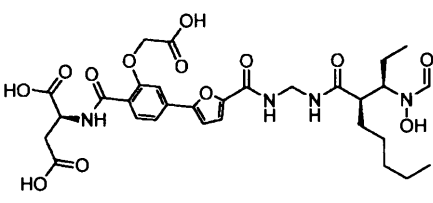
例	名称	構造	名称 工程 1	MS (m/z) (M+H ⁺) 工程 1
125	(S)-2-(3-(カルボキシメトキシ)-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンズアミド)コハク酸		2-(3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-5-(2-メトキシ-2-オキソエトキシ)ベンズアミド)コハク酸(S)-ジメチル	705.3

【0577】

実施例 126 は、2-(4-(5-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジロキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-2-(2-メトキシ-2-オキソエトキシ)ベンズアミド)コハク酸(S)-ジメチルから、実施例 76 に関して記載したものと同様の方法により、工程 2 でエタノールおよび水の代わりに MeOH および水を用いて製造された。

【0578】

【表 73】

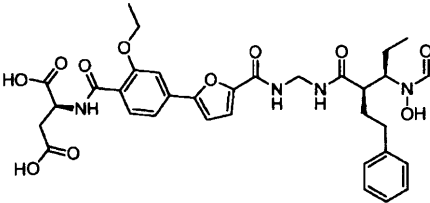
例	名称	構造	名称 工程 1	MS (m/z) (M+H ⁺) 工程 1
126	(S)-2-(2-(カルボキシメトキシ)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンズアミド)コハク酸		2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-2-(2-メトキシ-2-オキソエトキシ)ベンズアミド)コハク酸(S)-ジメチル	705.3

【0579】

実施例127は、2-(4-(5-(((2R,3R)-3-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)-2-フェネチルペンタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-2-エトキシベンズアミド)コハク酸(R)-ジメチルから、実施例76に関して記載したものと同様の方法により、工程2でエタノールおよび水の代わりにMeOHおよび水を用いて製造された。

【0580】

【表74】

例	名称	構造	名称 工程 1	MS (m/z) (M+H ⁺) 工程 1
127	(S)-2-(2-エトキシ-4-(5-(((2R,3R)-3-(N-ヒドロキシホルムアミド)-2-フェネチルペンタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンズアミド)コハク酸		2-(2-エトキシ-4-(5-(((2R,3R)-3-(N-ヒドロキシホルムアミド)-2-フェネチルペンタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンズアミド)コハク酸(S)-ジメチル	695.3

【0581】

実施例128は、4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-2-エトキシ-6-ヒドロキシ安息香酸メチルから、実施例76に関して記載したものと同様の方法により、工程1でエタノールおよび水の代わりにDCMおよびメタノールを用いて製造された。

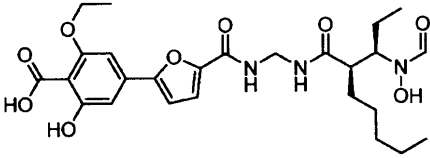
【0582】

10

20

30

【表 7 5】

例	名称	構造	名称 工程 1	MS (m/z) (M+H ⁺) 工程 1
128	2-エトキシ-6-ヒドロキシ-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)安息香酸		2-エトキシ-6-ヒドロキシ-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)安息香酸メチル	548.3

10

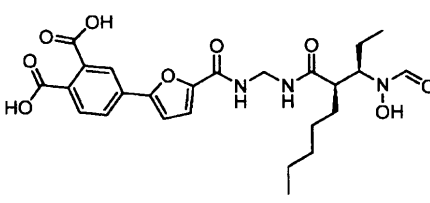
【0583】

実施例 129 は、4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)フタル酸ジメチルから、実施例 76 に関して記載したものと同様の方法により、工程 1 で MeOH および DCM の代わりに MeOH を用い、工程 2 でエタノールおよび水の代わりにアセトニトリルおよび水を用いて製造された。

20

【0584】

【表 7 6】

例	名称	構造	名称 工程 1	MS (m/z) (M+H ⁺) 工程 1
129	4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)フタル酸		4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)フタル酸ジメチル	546.1

30

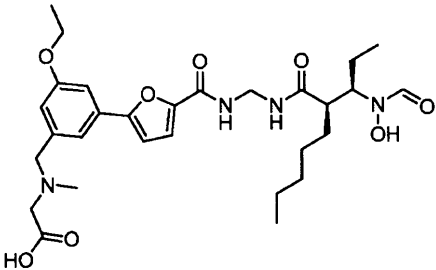
40

【0585】

実施例 130 は、2-(3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-5-エトキシベンジル(メチル)アミノ)酢酸メチルから、実施例 76 に関して記載したものと同様の方法により、工程 1 で MeOH および DCM の代わりに MeOH を用いて製造された。

【0586】

【表 7 7】

例	名称	構造	名称 工程 1	MS (m/z) (M+H ⁺) 工程 1
130	2-((3-エトキシ-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンジル)(メチル)アミノ)酢酸		2-((3-エトキシ-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンジル)(メチル)アミノ)酢酸メチル	589.2

10

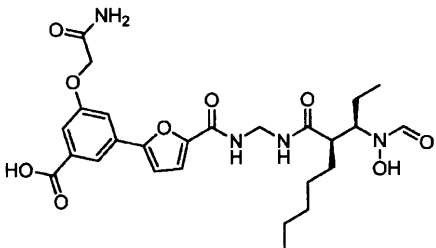
【0587】

実施例 131 は、3-(2-アミノ-2-オキソエトキシ)-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)安息香酸メチルから、実施例 76 に関して記載したものと同様の方法により製造された。

20

【0588】

【表 7 8】

例	名称	構造	名称 工程 1	MS (m/z) (M+H ⁺) 工程 1
131	3-(2-アミノ-2-オキソエトキシ)-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)安息香酸		3-(2-アミノ-2-オキソエトキシ)-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)安息香酸メチル	561.2

30

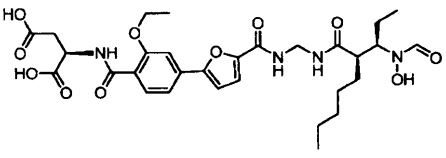
40

【0589】

実施例 132 は、2-(4-(5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-2-エトキシベンズアミド)コハク酸 R)-ジメチルから、実施例 76 に関して記載したものと同様の方法により、工程 2 でエタノールおよび水の代わりに THF および水を用いて製造された。

【0590】

【表 7 9】

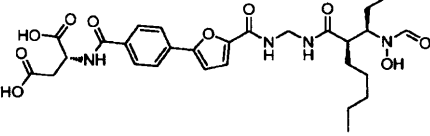
例	名称	構造	名称 工程 1	MS (m/z) (M+H ⁺) 工程 1
132	(R)-2-(2-エトキシ-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンズアミド)コハク酸		2-(2-エトキシ-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンズアミド)コハク酸 (R)-ジメチル	561.2

【0591】

実施例 133 は、2-(4-(5-(((R)-2-(R)-1-(N-(ベンジロキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンズアミド)コハク酸 (R)-ジメチルから、実施例 76 に関して記載したものと同様の方法により、工程 2 でエタノール/水混合物および固体 LiOH の代わりに THF および LiOH の 1 M 溶液を用いて製造された。

【0592】

【表 8 0】

例	名称	構造	名称 工程 1	MS (m/z) (M+H ⁺) 工程 1
133	((R)-2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンズアミド)コハク酸		2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンズアミド)コハク酸 (R)-ジメチル	617.3

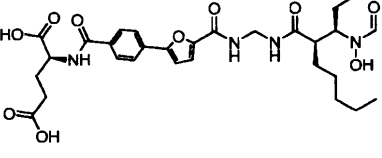
【0593】

実施例 134 は、2-(4-(5-(((R)-2-(R)-1-(N-(ベンジロキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンズアミド)ペンタン二酸 (S)-ジメチルから、実施例 76 に関して記載したものと同様の方法により、工程 2 でエタノール/水混合物および固体 LiOH の代わ

りにMeOH／水混合物およびLiOHの1M溶液を用いて製造された。

【0594】

【表81】

例	名称	構造	名称 工程 1	MS (m/z) (M+H) 工程 1
134	(S)-2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンズアミド)ペンタン二酸		2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンズアミド)ペンタン二酸(S)-ジメチル	631.8

10

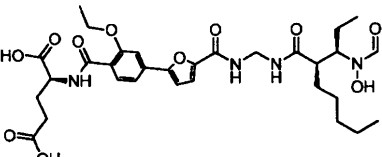
【0595】

20

実施例135は、2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-2-エトキシベンズアミド)ペンタン二酸(S)-ジメチルから、実施例76に関して記載したものと同様の方法により、工程2でエタノール／水混合物および固体LiOHの代わりにMeOH／水混合物およびLiOHの1M溶液を用いて製造された。

【0596】

【表82】

例	名称	構造	名称 工程 1	MS (m/z) (M+H) 工程 1
135	(S)-2-(2-エトキシ-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンズアミド)ペンタン二酸		2-(2-エトキシ-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンズアミド)ペンタン二酸(S)-ジメチル	675.7

30

40

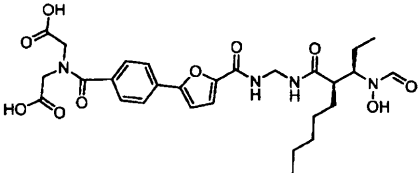
【0597】

実施例136は、2,2'-((4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンゾイル)アザンジイル)二酢酸ジメチルから、実施例76に関して記載したものと同様の方法により、工程2でエタノールおよび水の代わりにメタノールおよび水を用いて製造された。

50

【0598】

【表83】

例	名称	構造	名称 工程 1	MS (m/z) (M+H ⁺) 工程 1
136	2,2'-((4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンゾイル)アザンジイル)二酢酸		2,2'-((4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンゾイル)アザンジイル)二酢酸ジメチル	617.4

10

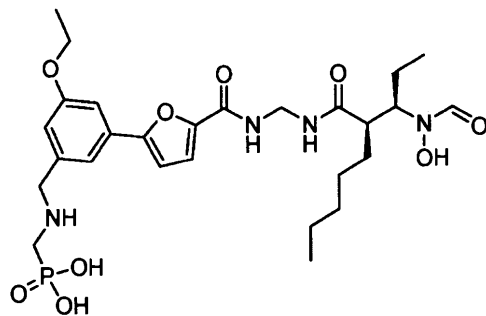
【0599】

実施例 137

(((3-エトキシ-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンジル)アミノ)メチル)ホスホン酸, トリフルオロ酢酸塩

20

【化225】

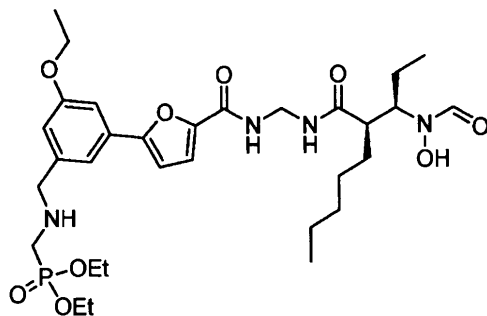


30

【0600】

工程 1: (((3-エトキシ-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンジル)アミノ)メチル)ホスホン酸ジエチル

【化226】



40

(((3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘキサンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-5-エトキシベンジル)アミノ)メチル)ホスホン酸ジエチル (0.6 g、0.8 mmol)

50

をMeOHに溶かした。10% Pd/C (0.09 g、0.08 mmol)、次いで、ギ酸アンモニウム (0.26 g、4.12 mmol) を加えた。この反応物を2時間攪拌した後、Pd/C (0.09 g、0.08 mmol) およびギ酸アンモニウム (0.26 g、4.12 mmol) を加えた。この反応混合物をセライトで濾過し、濾液を濃縮し、DCMに懸濁させ、濾過した。濾液を濃縮した後、それをMeOHに再溶解させ、同じ条件に曝した。この反応混合物をセライトで濾過し、濾液を濃縮し、標題化合物 (0.25 g、46%) を黄色油状物として得た。MS (m/z) 653.2 (M+H⁺)。

【0601】

工程2: ((3-エトキシ-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンジル)アミノ)メチル)ホスホン酸, トリフルオロ酢酸塩

((3-エトキシ-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンジル)アミノ)メチル)ホスホン酸ジエチル (0.26 g、0.4 mmol) をDCMに溶かし、TMS-Br (154 μ l、1.2 mmol) で処理した。この反応物を4時間攪拌し、さらに3当量のTMS-Brを加え、この反応物をさらに8時間攪拌した。次に、この材料を逆相HPLC (Sunfire 30 $\times$ 150 mm アセトニトリル: 水 TFA 20~60%、流速50 ml/分、勾配16分) により精製し、標題化合物を白色固体として得た (0.035 g、12%)。MS (m/z) 597.2 (M+H⁺)。

【0602】

実施例138は、(3-(ベンジルオキシ)-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)フェニル)ホスホン酸ジメチルから、実施例137に関して記載したものと同様の方法により製造された。

【0603】

【表84】

例	名称	構造	名称 工程1	MS (m/z) (M+H ⁺) 工程1
138	(3-ヒドロキシ-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)フェニル)ホスホン酸		(3-ヒドロキシ-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)フェニル)ホスホン酸ジメチル	554.2

【0604】

実施例139は、((4-(5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-2-エトキシベンズアミド)メチル)ホスホン酸ジエチルから、実施例137に関して記載したものと同様の方法により、工程1でMeOHの代わりにDCMおよびMeOHを用いて製造された。

【0605】

【表85】

例	名称	構造	名称 工程 1	MS (m/z) (M+H ⁺) 工程 1
139	((2-エトキシ-4-(5-(((R)-2-(R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンズアミド)メチル)ホスホン酸		((2-エトキシ-4-(5-(((R)-2-(R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンズアミド)メチル)ホスホン酸ジエチル	667.5 (M+H)

10

20

【0606】

実施例 140 は、(3-(5-((((2R, 3R) - 3-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド) - 2-フェネチルペンタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル) - 5-エトキシフェニル)ホスホン酸ジメチルから、実施例 137 に関して記載したものと同様の方法により、工程 1 で MeOH の代わりに DCM および MeOH を用い、工程 2 で DCM の代わりにアセトニトリルを用いて製造された。

【0607】

【表86】

例	名称	構造	名称 工程 1	MS (m/z) (M+H ⁺) 工程 1
140	(3-エトキシ-5-(5-(((2R,3R)-3-(N-ヒドロキシホルムアミド)-2-フェネチルペンタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)フェニル)ホスホン酸		(3-エトキシ-5-(5-(((2R,3R)-3-(N-ヒドロキシホルムアミド)-2-フェネチルペンタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)フェニル)ホスホン酸ジメチル	616.3

30

40

【0608】

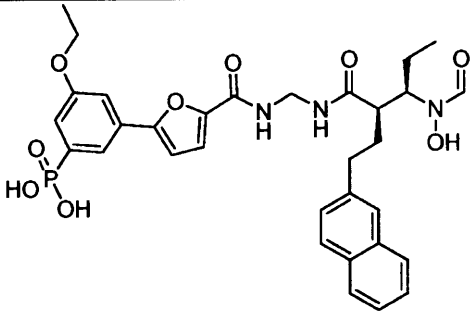
実施例 141 は、(3-(5-((((2R, 3R) - 3-(N-(ベンジルオキシ)

50

ホルムアミド) - 2 - (2 - (ナフタレン - 2 - イル) エチル) ペンタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン - 2 - イル) - 5 - エトキシフェニル) ホスホン酸ジメチルから、実施例 137 に関して記載したものと同様の方法により、工程 1 で MeOH の代わりに DCM および MeOH を用いて製造された。

【0609】

【表 87】

例	名称	構造	名称 工程 1	MS (m/z) (M+H ⁺) 工程 1
141	(3-エトキシ-5-(5-(((2R,3R)-3-(N-ヒドロキシホルムアミド)-2-(2-(ナフタレン-2-イル)エチル)ペンタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)フェニル)ホスホン酸		(3-エトキシ-5-(5-(((2R,3R)-3-(N-ヒドロキシホルムアミド)-2-(2-(ナフタレン-2-イル)エチル)ペンタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)フェニル)ホスホン酸ジメチル	666.1

【0610】

実施例 142 は、((2 - (ベンジルオキシ) - 4 - (5 - (((R) - 2 - ((R) - 1 - (N - (ベンジルオキシ) ホルムアミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン - 2 - イル) ベンズアミド) メチル) ホスホン酸ジエチルから、実施例 137 に関して記載したものと同様の方法により、工程 1 で MeOH の代わりに DCM および MeOH を用いて製造された。

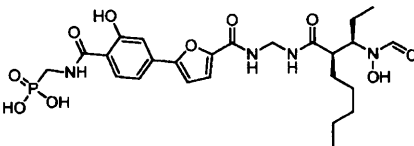
【0611】

10

20

30

【表 8 8】

例	名称	構造	名称 工程 1	MS (m/z) (M+H ⁺) 工程 1
142	((2-ヒドロキシ-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンズアミド)メチル)ホスホン酸		((2-ヒドロキシ-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンズアミド)メチル)ホスホン酸ジエチル	639.3

10

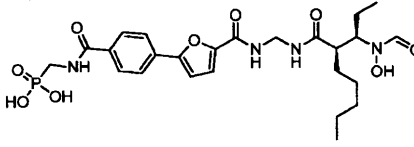
【0612】

実施例 143 は、(4-(5-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンズアミド)メチル)ホスホン酸ジエチルから、実施例 137 に関して記載したものと同様の方法により、工程 1 で Me OH の代わりに DCM および Me OH を用いて製造された。

20

【0613】

【表 8 9】

例	名称	構造	名称 工程 1	MS (m/z) (M+H ⁺) 工程 1
143	((4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンズアミド)メチル)ホスホン酸		((4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)ベンズアミド)メチル)ホスホン酸ジエチル	623.3

30

40

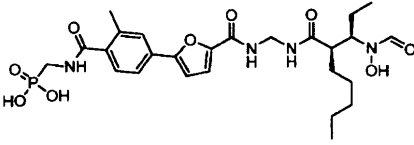
【0614】

実施例 144 は、(4-(5-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-2-メチルベンズアミド)メチル)ホスホン酸ジエチルから、実施例 137 に関して記載したものと同様の方法により、工程 1 で Me OH の代わりに DCM および Me OH を用いて製造された。

【0615】

50

【表 9 0】

例	名称	構造	名称 工程 1	MS (m/z) (M+H ⁺) 工程 1
144	((4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-2-メチルベンズアミド)メチル)ホスホン酸		((4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-2-メチルベンズアミド)メチル)ホスホン酸ジエチル	637.3

10

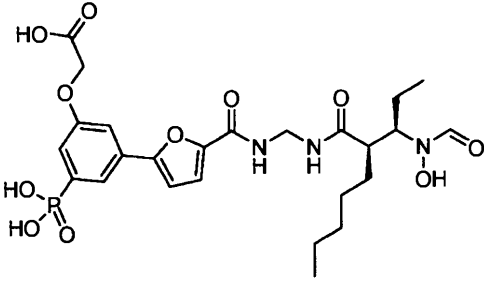
【0616】

実施例 145 は、2-(3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-5-(ジメトキシホスホリル)フェノキシ)酢酸から、実施例 98 に関して記載したものと同様の方法により、工程 2 で Pd/C の代わりに Pd(OH)₂ およびエタノール/メタノール混合物の代わりにエタノール、工程 1 で DCM の代わりに DCM とアセトニトリルの混合物を用いて製造された。

20

【0617】

【表 9 1】

例	名称	構造	名称 工程 1	MS (m/z) (M+H ⁺) 工程 1
145	2-(3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-5-ホスホノフェノキシ)酢酸		2-(3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-5-ホスホノフェノキシ)酢酸	674.1

30

40

【0618】

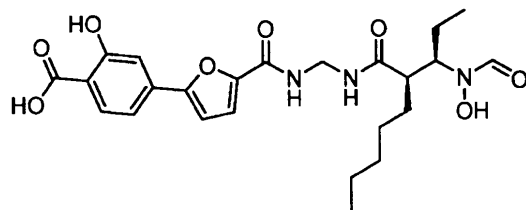
実施例 146

2-ヒドロキシ-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルム

50

アミド) プロピル) ヘプタンアミド) メチル) カルバモイル) フラン-2-イル) 安息香酸

【化227】

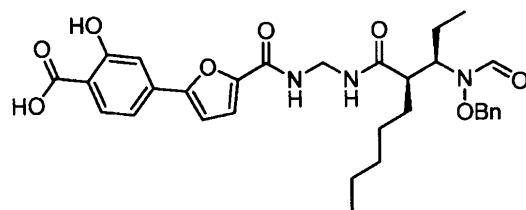


10

【0619】

工程1: 4-(5-((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-2-ヒドロキシ安息香酸

【化228】



20

テフロン攪拌子を備えた20mlのマイクロ波バイアルに、25℃で、4-(5-((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-2-ヒドロキシ安息香酸メチル(300mg、0.51mmol)、1,1,1-トリフルオロ-2-ヨードエタン(125μl、1.26mmol)、およびK₂CO₃(349mg、2.53mmol)を順次加えた。アセトニトリル(2402μl)を加え、この反応物をマイクロ波にて150℃で1/2時間加熱した。次に、この材料をDCMに再溶解させ、この材料を5日間-20℃に冷却した。有機溶媒を真空中で蒸発させた。有機層を2M NaOH(2×10mL)で抽出した。水層を合わせ、氷で0℃に冷却した後、HCl(2.0M)でpH<4に急冷した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去した。粗材料(300mg)を回収し、HPLC(Waters Sunfire 30×150mm アセトニトリル:水 TFA 50~100%)により精製し、標題化合物を白色固体として得た(55mg、0.090mmol、収率17.84%)。MS (m/z) 580.2 (M+H⁺)。 30

【0620】

工程2: 2-ヒドロキシ-4-(5-((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)安息香酸 40

テフロン攪拌子を備えた250mLの丸底フラスコに、Pd(OH)₂(6.66mg、9.49μmol)を加えた。エタノール(1.9ml)中、4-(5-((R)-2-((R)-1-(N-(ベンジルオキシ)ホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)-2-ヒドロキシ安息香酸(55mg、0.095mmol)の溶液を加えた。H₂雰囲気を用い、この反応物を25℃5時間激しく攪拌した。この反応混合物をセライト(商標)プラグで濾過し、DCMで溶出した。濾液を真空中で濃縮して粗材料を得、これを冷凍庫に約48時間置いた。この半純粋な固体を20mlのEtOAcに溶かした。20mlの2N NaOHを、溶解を補助するためのおよそ1mlのMeOHとともに加えた。固体が完全に溶解した後、回転蒸発により有機溶媒を除去した。水層をDCM(3×5ml)で抽出した。水層を分離し、0℃に冷 50

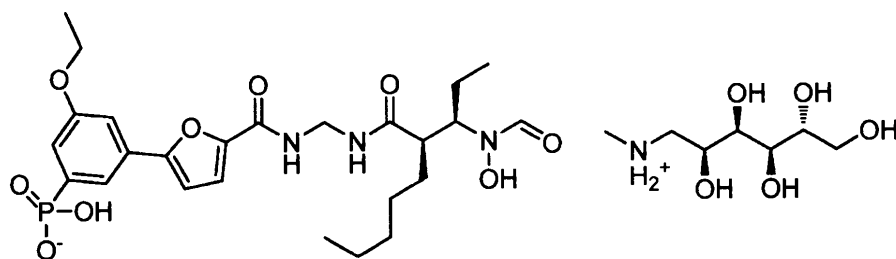
却し、pHを<4.0とし、水層を20mlのEtOAcで抽出した。層を分離し、有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、溶媒を蒸発させ、標題化合物(30mg、0.058mmol、収率61.4%)を灰白色固体として得た。

【0621】

実施例147

(3-エトキシ-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)フェニル)ホスホン酸、(-)-1-デオキシ-1-(メチルアミノ)-D-グルシトール塩

【化229】



10

【0622】

工程1: (3-エトキシ-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)フェニル)ホスホン酸、(-)-1-デオキシ-1-(メチルアミノ)-D-グルシトール塩

20

(3-エトキシ-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)フェニル)ホスホン酸(265mg、0.479mmol)を酢酸エチル(2.65ml)およびテトラヒドロフラン(27ml)中でスラリーとした。(2R, 3R, 4R, 5S)-6-(メチルアミノ)ヘキサン-1, 2, 3, 4, 5-ペンタノール(93mg、0.48mmol)を加えた。得られたスラリーを23℃で15分間攪拌し、このスラリーに標題化合物の種結晶を播種した後、1時間刻みで40℃から5℃、6時間の温度サイクルをかけ、その後、18時間23℃とした。次に、このスラリーに、1時間刻みで40℃から5℃、6時間の温度サイクル、次いで、18時間23℃、次いで、1時間刻みで45℃から5℃、6時間の温度サイクル、次いで、18時間23℃、次いで、1時間刻みで45℃から5℃、6時間の温度サイクル、次いで、18時間23℃、次いで、1時間刻みで45℃から5℃、6時間の温度サイクルを適用した。少なくとも5℃のサイクルの後に、スラリーを濾過し、酢酸エチルですすぎ、固体を回収し、真空下で72時間乾燥させ、標題化合物(330mg、0.44mmol、収率92%)を白色固体として得た。

30

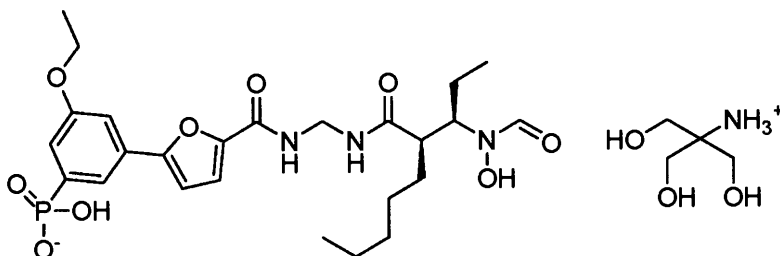
【0623】

実施例148

(3-エトキシ-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)フェニル)ホスホン酸、2-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)-1, 3-プロパンジオール塩

40

【化230】



50

【0624】

工程1：(3-エトキシ-5-(5-((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)フェニル)ホスホン酸、2-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)-1,3-プロパンジオール塩

(3-エトキシ-5-(5-((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)フェニル)ホスホン酸(390mg、0.71mmol)を酢酸エチル(7.82ml)中でスラリーとした。2-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)プロパン-1,3-ジオール(86mg、0.71mmol)を加えた。得られたスラリーを23℃で15分間攪拌し、このスラリーに標題化合物の種結晶を播種した後、1時間刻みで40℃から5℃、6時間の温度サイクルをかけ、その後、18時間23℃とした。次に、このスラリーに、1時間刻みで40℃から5℃、6時間の温度サイクル、次いで、18時間23℃、次いで、1時間刻みで45℃から5℃、6時間の温度サイクル、次いで、18時間23℃、次いで、1時間刻みで45℃から5℃、6時間の温度サイクル、次いで、18時間23℃、次いで、1時間刻みで45℃から5℃、6時間の温度サイクルを適用した。少なくとも5℃のサイクルの後に、スラリーを濾過し、酢酸エチルですすぎ、固体を回収し、真空下で72時間乾燥させ、標題化合物(375mg、0.56mmol、収率79%)を白色固体として得た。

10

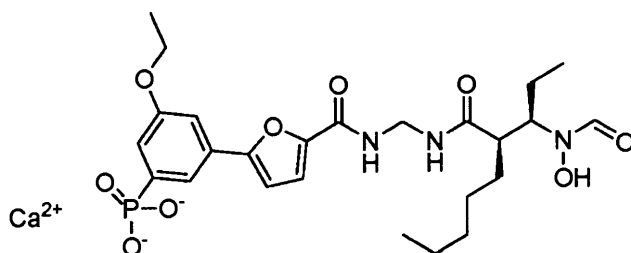
20

【0625】

実施例149

(3-エトキシ-5-(5-((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)フェニル)ホスホン酸、カルシウム塩

【化231】



30

【0626】

工程1：(3-エトキシ-5-(5-((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)フェニル)ホスホン酸、カルシウム塩

(3-エトキシ-5-(5-((R)-2-((R)-1-(N-ヒドロキシホルムアミド)プロピル)ヘプタンアミド)メチル)カルバモイル)フラン-2-イル)フェニル)ホスホン酸(381mg、0.688mmol)を酢酸エチル(7.6ml)中でスラリーとした。酢酸カルシウム(110mg、0.69mmol)を加えた。得られたスラリーを23℃で15分間攪拌した後、1時間刻みで45℃から5℃、6時間の温度サイクルをかけ、その後、88時間-20℃とした。次に、このスラリーに、1時間刻みで45℃から5℃、6時間の温度サイクル、次いで、18時間-20℃、次いで、1時間刻みで45℃から5℃、6時間の温度サイクル、次いで、18時間-20℃、次いで、1時間刻みで45℃から5℃、6時間の温度サイクル、次いで、18時間-20℃、次いで、1時間刻みで45℃から5℃、6時間の温度サイクル、次いで18時間23℃を適用した。このスラリーを濾過し、酢酸エチルですすぎ、固体を回収し、真空下で72時間乾燥させ、標題化合物(478mg、0.77mmol)を白色固体として得た。

40

【0627】

50

実施例 1 ～ 1 4 9 の分光分析データの表：
【表 9 2】

例	¹ H NMR	tR (min)	MS (m/z)
1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 12.64 (br. s., 1H), 9.60 (s, 0.3H), 9.28 (s, 0.7H), 9.11 - 9.22 (m, 0.3H), 8.98 - 9.09 (m, 0.7H), 8.71 - 8.83 (m, 0.3H), 8.46 - 8.59 (m, 0.7H), 8.29 (s, 0.3H), 7.76 (s, 0.7H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.28 (br. s., 2H), 4.47 - 4.79 (m, 2H), 4.13 - 4.30 (m, J = 6.8, 6.8, 6.8 Hz, 2.3H), 3.48 - 3.66 (m, 0.7H), 2.55 - 2.67 (m, 1H), 1.46 - 1.60 (m, 2H), 1.30 - 1.46 (m, 5H), 1.15 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 0.78 (br. s., 6H)	6.23 ^a	518.3 (M+H ⁺)
2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9.96 (br. s., 0.4H), 9.56 (br. s., 0.6H), 9.08 (br. s., 1H), 8.63 (br. s., 1H), 8.23 (s, 0.4H), 7.92 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.82(s, 0.6H), 7.44 - 7.51 (m, 2H), 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.63 (m, 2H), 3.47 - 3.64 (m, 2H), 2.63 - 2.79 (m, 1H), 1.20 - 1.80 (m, 9H), 1.00 (br. s., 2H).	6.42 ^a	414.0 (M+H ⁺)
3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9.11 (br. s., 1H), 8.81 (br. s., 1H), 8.19 (s, 0.4H), 7.93 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.77 (s, 0.6H), 7.44 - 7.51 (m, 2H), 7.34 - 7.42 (m, 1H), 7.25 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.04 - 7.18 (m, 7H), 4.52 - 4.74 (m, 2H), 3.43 - 3.65 (m, 2H), 3.22 - 3.31 (m, 1H), 2.64 - 2.87 (m, 1H), 2.41 - 2.48 (m, 1H), 1.21 - 1.60 (m, 4H)	7.38 ^a	450.2 (M+H ⁺)
4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9.15 (br. s., 1H), 8.83 (br. s., 1H), 8.20 (s, 0.5H), 7.93 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.80 (s, 0.5H), 7.42 - 7.52 (m, 2H), 7.34 - 7.40 (m, 1H), 7.26 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.16 - 7.23 (m, 2H), 7.07 - 7.15 (m, 4H), 4.54 - 4.80 (m, 2H), 3.48 - 3.70 (m, 2H), 3.36 - 3.47 (m, 1H), 2.64 - 2.92 (m, 1H), 2.39 - 2.48 (m, 1H), 1.53 - 1.80 (m, 2H)	6.37 ^a	436.1 (M+H ⁺)
5	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9.95 (br.s., 0.3H), 9.50 - 9.57 (m, 0.5H), 9.04 - 9.13 (m, 1H), 8.55 - 8.62 (m, 1H), 8.23 (s, 0.3H), 7.93 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.83 (s, 0.6H), 7.44 - 7.50 (m, 2H), 7.35 - 7.41 (m, 1H), 7.25 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.52 - 4.70 (m, 2H), 3.52 - 3.68 (m, 1H), 3.34 (1H 溶媒により排除), 2.59 - 2.76 (m, 1H), 1.27 - 1.45 (m, 2H), 1.07 - 1.25 (m, 6H), 0.69 - 0.81 (m, 3H)	2.48 ^b	402.1 (M+H ⁺)

10

20

30

40

6	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ ppm: 8.13 (s, 0.4H), 7.96 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.78 (s, 0.6H), 7.50 - 7.59 (m, 0.6H), 7.47 (dd, J = 6.9, 2.9 Hz, 0.4H), 7.21 - 7.29 (m, 1H), 7.12 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.92 - 6.98 (m, 2H), 4.62 - 4.70 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.67 (dd, J = 14.2, 8.9 Hz, 1H), 3.56 - 3.62 (m, 1H), 3.34 (dd, J = 14.2, 4.9 Hz, 1H), 2.73 (dt, J = 9.0, 4.4 Hz, 0.6H), 2.57 (d, J = 8.0 Hz, 0.4H), 1.39 - 1.54 (m, 1H), 1.28 - 1.39 (m, 1H), 1.06 - 1.26 (m, 6H), 0.68 (d, J = 4.3 Hz, 3H)	2.54 ^b	432.2 (M+H ⁺)
7	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ ppm: 8.22 - 8.32 (m, 0.5H), 8.03 (s, 0.5H), 7.82 - 7.92 (m, 1H), 7.45 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 7.33 - 7.40 (m, 1H), 7.24 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 4.74 - 4.82 (m, 2H), 4.63 (br. s., 1H), 3.88 (s, 3H), 3.62 - 3.81 (m, 1H), 3.46 (dd, J = 14.1, 5.0 Hz, 1H), 2.76 - 2.90 (m, 1H), 2.62 - 2.75 (m, 0.5H), 2.10 - 2.23 (m, 0.5H), 1.50 - 1.68 (m, 1H), 1.39 - 1.51 (m, 1H), 1.28 (m, 6H), 0.73 - 0.98 (m, 3H)	2.53 ^b	432.2 (M+H ⁺)
8	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9.56 (br. s., 1H), 9.17 (br. s., 1H), 8.40 - 8.51 (m, 1H), 8.17 - 8.29 (m, 1H), 7.80 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.62 - 7.70 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.20 - 7.29 (m, 2H), 4.52 - 4.76 (m, 2H), 3.22 - 3.58 (m, 2H), 2.61 - 2.89 (m, 1H), 1.34 - 1.55 (m, 2H), 0.99 - 1.32 (m, 6H), 0.65 - 0.82 (m, 3H)	6.89 ^a	427.2 (M+H ⁺)
9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 8.86 (br. s., 1H), 8.71 (br. s., 1H), 8.20 (s, 0.5H), 7.81 - 7.95 (m, 1H), 7.78 (s, 0.5H), 7.08 - 7.24 (m, 2H), 6.99 - 7.08 (m, 1H), 6.77 - 6.88 (m, 1H), 6.54 - 6.67 (m, 1H), 4.47 - 4.73 (m, 2H), 3.43 - 3.62 (m, 1H), 3.26 - 3.38 (m, 1H), 2.62 - 2.84 (m, 1H), 1.26 - 1.52 (m, 2H), 1.00 - 1.26 (m, 6H), 0.66 - 0.87 (m, 3H)	6.30 ^a	418.2 (M+H ⁺)
10	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ ppm: 8.66 (br. s., 1H), 8.27 (s, 0.6H), 8.21 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.88 (s, 0.4H), 7.29 (br. s., 1H), 7.16 (br. s., 1H), 4.72 - 4.87 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.39 - 3.87 (m, 2H), 2.62 - 2.96 (m, 1H), 1.36 - 1.68 (m, 2H), 1.14 - 1.35 (m, 6H), 0.81 (m, 3H)	2.03 ^b	433.3 (M+H ⁺)
11	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9.28 - 9.35 (m, 0.5H), 9.17 - 9.27 (m, 0.5H), 8.84 - 8.93 (m, 0.5H), 8.74 - 8.84 (m, 0.5H), 8.19 (s, 0.5H), 8.14 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.95 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.80 (s, 0.5H), 7.36 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.52 - 4.76 (m, 2H), 3.43 - 3.64 (m, 2H), 2.61 - 2.80 (m, 1H), 1.25 - 1.52 (m, 2H), 1.05 - 1.25 (m, 6H), 0.65 - 0.81 (m, 3H)	6.83 ^a	449.1 (M+23) (M+H ⁺)

10

20

30

40

12	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 9.10 (br. s., 1H), 8.90 (br. s., 1H), 8.23 - 8.31 (m, 1H), 8.15 (s, 0.4H), 8.08 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.72 - 7.81 (m, 1.6H), 7.59 - 7.67 (m, 1H), 7.29 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.15 - 7.22 (m, 1H), 4.51 - 4.71 (m, 2H), 3.23 - 3.65 (m, 2H), 2.55 - 2.83 (m, 1H), 1.22 - 1.52 (m, 2H), 0.98 - 1.22 (m, 6H), 0.60 - 0.88 (m, 3H)	5.93 ^a	961.3 (2M+H ⁺)
13	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 8.90 - 9.37 (m, 2H), 8.14 (s, 0.4H), 7.90 - 8.03 (m, 2H), 7.70 (s, 0.6H), 7.59 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 - 7.30 (m, 2H), 4.52 - 4.75 (m, 2H), 3.20 - 3.64 (m, 2H), 2.60 - 2.84 (m, 1H), 1.22 - 1.52 (m, 2H), 0.94 - 1.22 (m, 6H), 0.63 - 0.85 (m, 3H)	8.09 ^a	486.2 (M+H ⁺)
14	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 8.99 - 9.26 (m, 1H), 8.66 - 8.87 (m, 1H), 8.19 (s, 0.4H), 7.79 (s, 0.6H), 7.43 - 7.53 (m, 2H), 7.36 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 4.62 (m, 2H), 4.10 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.45 - 3.63 (m, 1H), 3.19 - 3.33 (m, 1H), 2.58 - 2.80 (m, 1H), 1.36 (t, J = 7.03 Hz, 3H), 1.25 - 1.49 (m, 2H), 1.06 - 1.26 (m, 6H), 0.65 - 0.89 (m, 3H)	7.67 ^a	446.2 (M+H ⁺)
15	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 9.25 (br. s., 1H), 9.05 (br. s., 1H), 8.10 (s, 0.4H), 7.82 (m, 0.6H), 7.76 - 7.85 (m, 1H), 7.63 - 7.69 (m, 1H), 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.23 - 7.30 (m, 1H), 7.07 - 7.15 (m, 1H), 6.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.52 - 4.75 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.43 - 3.30 (m, 2H), 2.59 - 2.85 (m, 1H), 1.33 - 1.55 (m, 1H), 1.01 - 1.31 (m, 7H), 0.68 - 0.89 (m, 3H)	7.09 ^a	433.2 (M+H ⁺)
16	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 9.03 - 9.29 (m, 1H), 8.69 - 9.01 (m, 1H), 8.33 - 8.47 (m, 1H), 8.10 - 8.27 (m, 1.3H), 7.90 - 8.02 (m, 1H), 7.71 - 7.81 (m, 0.7H), 7.56 - 7.66 (m, 1H), 7.25 - 7.35 (m, 1H), 7.19 - 7.25 (m, 1H), 4.52 - 4.80 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.22 - 3.61 (m, 2H), 2.55 - 2.85 (m, 1H), 1.23 - 1.52 (m, 1H), 1.01 - 1.23 (m, 7H), 0.75 (d, J = 3.5 Hz, 3H)	7.14 ^a	460.2 (M+H ⁺)
17	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 8.79 - 9.22 (m, 2H), 8.15 (s, 0.4H), 7.72 (s, 0.6H), 7.57 - 7.69 (m, 1H), 7.46 - 7.57 (m, 1H), 7.27 - 7.36 (m, 1H), 7.23 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.09 - 7.14 (m, 1H), 4.52 - 4.73 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.47 - 3.60 (m, 1H), 3.22 - 3.47 (m, 1H), 2.58 - 2.83 (m, 1H), 1.34 - 1.55 (m, 1H), 1.05 - 1.34 (m, 7H), 0.76 (m, 3H)	7.31 ^a	472.2 (M+23)
18	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 9.85 (br. s., 1H), 9.16 (br. s., 1H), 8.33 - 8.47 (m, 1H), 8.04 (s, 0.5H), 7.71 (s, 0.5H), 7.60 - 7.67	5.15 ^a	433.2 (M+H ⁺)

10

20

30

40

	(m, 1H), 7.57 (br. s., 1H), 7.21 - 7.32 (m, 1H), 7.11 - 7.20 (m, 1H), 6.88 - 7.01 (m, 1H), 4.45 - 4.80 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.20 - 3.52 (m, 2H), 2.59 - 2.87 (m, 1H), 1.34 - 1.55 (m, 1H), 0.99 - 1.31 (m, 7H), 0.61 - 0.88 (m, 3H)		
19	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ ppm: 8.34 - 8.39 (m, 1H), 8.15 (s, 0.3H), 8.00 - 8.08 (m, 1H), 7.79 - 7.87 (m, 1H), 7.69 (s, 0.7H), 7.57 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.24 - 7.30 (m, 1H), 7.01 - 7.06 (m, 1H), 4.74 - 4.88 (m, 2H), 3.35 - 3.86 (m, 2H), 2.96 - 3.00 (m, 3H), 2.88 - 2.96 (m, 1H), 1.35 - 1.71 (m, 2H), 1.11 - 1.35 (m, 6H), 0.81 (m, 3H)	5.52 ^a	459.2 (M+H ⁺)
20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 9.75 (br. s., 1H), 9.24 (br. s., 1H), 8.35 - 8.44 (m, 1H), 8.21 - 8.32 (m, 1H), 8.09 (s, 0.3H), 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.69 - 7.77 (m, 1H), 7.64 (s, 0.7H), 7.24 - 7.35 (m, 2H), 7.15 - 7.24 (m, 2H), 7.03 - 7.15 (m, 3H), 4.67 (m, 2H), 3.2 - 3.75 (m, 3H), 3.28 (s, 3H), 2.71 - 2.98 (m, 1H), 2.39 - 2.49 (m, 1H), 1.48 - 1.85 (m, 2H)	6.29 ^a	514.2 (M+H ⁺)
21	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 9.20 (br. s., 1H), 8.83 (br. s., 1H), 8.22 - 8.30 (m, 1H), 8.16 (d, J = 8.8 Hz, 1.6H), 7.69 - 7.79 (m, 3H), 7.29 - 7.37 (m, 2.3H), 4.53 - 4.74 (m, 2H), 3.40 - 3.62 (m, 2H), 2.71 - 2.80 (m, 1H), 2.65 (s, 6H), 1.34 - 1.50 (m, 1H), 1.22 - 1.34 (m, 1H), 1.09 - 1.22 (m, 6H), 0.74 (m, 3H)	6.87 ^a	509.2 (M+H ⁺)
22	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 9.16 (br. s., 1H), 8.81 (br. s., 1H), 8.12 - 8.26 (m, 2.4H), 7.66 - 7.78 (m, 2.6H), 7.21 - 7.36 (m, 2H), 4.50 - 4.77 (m, 2H), 3.24 - 3.64 (m, 2H), 2.57 - 2.83 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.24 - 1.51 (m, 2H), 1.08 - 1.24 (m, 6H), 0.75 (d, J = 5.0 Hz, 3H)	6.35 ^a	495.2 (M+H ⁺)
23	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 9.96 (br. s., 0.4H), 9.55 (br. s., 0.6H), 9.10 - 9.20 (m, 1H), 8.55 - 8.64 (m, 1H), 8.23 (s, 0.4H), 7.82 (br. s., 0.6H), 7.57 - 7.67 (m, 2H), 7.44 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 4.85 (q, J = 8.8 Hz, 2H), 4.62 (dd, J = 15.8, 5.5 Hz, 2H), 4.36 - 4.50 (m, 1H), 3.49 - 3.67 (m, 1H), 2.72 (br. s., 1H), 1.27 - 1.46 (m, 2H), 1.10 - 1.26 (m, 6H), 0.67 - 0.88 (m, 3H)	2.73 ^b	500.2 (M+H ⁺)
24	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 9.61 (s, 0.3H), 9.30 (s, 0.7H), 9.15 (t, J = 5.9 Hz, 0.3H), 9.00 (t, J = 5.9 Hz, 0.7H), 8.79 (t, J = 5.5 Hz, 0.3H), 8.53 (t, J = 5.6 Hz, 0.7H), 8.30 (s, 0.3H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.76 (s, 0.7H), 7.44 - 7.50 (m, 2H), 7.35 - 7.41 (m, 1H), 7.23 - 7.27 (m, 1H), 7.07 - 7.14 (m, 1H), 4.47 - 4.73 (m, 0.2H), 4.22	7.79 ^a	430.2 (M+H ⁺)

10

20

30

40

	(q, J = 7.3 Hz, 0.3H), 3.58 (td, J = 9.3, 4.8 Hz, 0.7H), 3.41 - 3.49 (m, 0.2H), 2.55 - 2.64 (m, 1H), 1.46 - 1.57 (m, 2H), 1.35 - 1.44 (m, 2H), 1.08 - 1.23 (m, 6H), 0.66 - 0.82 (m, 6H)		
25	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ ppm: 8.26 (s, 0.4H), 7.90 (s, 0.6H), 7.38 - 7.48 (m, 2H), 7.34 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.87 - 6.98 (m, 2H), 4.61 - 4.85 (m, 3H), 3.39 - 3.89 (m, 2H), 2.62 - 2.97 (m, 1H), 1.40 - 1.70 (m, 2H), 1.35 (d, J = 5.8 Hz, 6H), 1.15 - 1.33 (m, 6H), 0.72 - 0.88 (m, 3H)	7.98 ^a	460.2 (M+H ⁺)
26	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 9.94 - 9.98 (m, 0.3H), 9.53 - 9.58 (m, 0.5H), 9.19 - 9.27 (m, 1H), 8.56 - 8.62 (m, 1H), 8.23 - 8.25 (m, 0.4H), 8.00 - 8.03 (m, 1H), 7.83 - 7.85 (m, 0.6H), 7.78 - 7.80 (m, 1H), 7.43 (br. s., 1H), 7.29 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.54 - 4.69 (m, 2H), 4.14 - 4.20 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.54 - 3.67 (m, 1H), 3.4 (1H 溶媒により排除), 1.38 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.29 - 1.35 (m, 2H), 1.13 - 1.21 (m, 6H), 0.72 - 0.77 (m, 3H)	2.64 ^b	504.2 (M+H ⁺)
27	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 9.95 (s, 0.4H), 8.94 - 9.06 (m, 1H), 8.23 (s, 0.4H), 8.57 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.83 (s, 0.6H), 7.25 - 7.30 (m, 1H), 7.18 - 7.25 (m, 3H), 7.07 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.62 - 4.72 (m, 1H), 4.51 - 4.62 (m, 1H), 3.53 - 3.67 (m, 1H), 3.28 - 3.44 (m, 1H), 2.59 - 2.77 (m, 1H), 1.26 - 1.46 (m, 2H), 1.17 (br. s., 6H), 0.67 - 0.84 (m, 3H)	1.42 ^c	445.3 (M+H ⁺)
28	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ ppm: 8.40 (br. s., 1H), 8.24 (s, 0.3H), 7.99 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.83 (s, 0.7H), 7.54 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.72 - 4.88 (m, 2H), 3.40 - 3.88 (m, 2H), 2.61 - 2.99 (m, 1H), 2.17 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.37 - 1.70 (m, 2H), 1.21 - 1.37 (m, 6H), 1.03 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.69 - 0.86 (m, 3H)	6.45 ^a	537.3 (M+H ⁺)
29	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 9.54 (br. s., 0.3H), 9.14 - 9.24 (m, 1H), 8.53 - 8.62 (m, 1H), 8.23 (s, 0.3H), 8.02 (s, 1H), 7.83 (s, 0.5H), 7.70 - 7.75 (m, 1H), 7.40 - 7.46 (m, 1H), 7.26 (s, 2H), 4.53 - 4.71 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.54 - 3.67 (m, 1H), 3.4 (1H 溶媒により排除) 2.59 - 2.76 (m, 1H), 1.27 - 1.45 (m, 2H), 1.11 - 1.25 (m, 6H), 0.71 - 0.79 (m, 3H)	1.74 ^c	476.2 (M+H ⁺)

10

20

30

40

30	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 9.12 (m, 0.5H), 8.91 - 8.98 (m, 0.3H), 8.62 (m, 1H), 8.22 (s, 0.3H), 7.93 (s, 1H), 7.83 (s, 0.5H), 7.55 (br. s., 1H), 7.40 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.62 (br. s., 2H), 4.11 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.53 - 3.68 (m, 1H), 3.4 (1H 溶媒により排除) 2.61 - 2.76 (m, 1H), 1.28 - 1.42 (m, 5H), 1.13 - 1.22 (m, 6H), 0.72 - 0.79 (m, 3H)	2.36 ^b	490.1 (M+H ⁺)
31	¹ H NMR (クロロホルム-d) δ ppm: 8.33 - 8.56 (m, 1H), 8.07 - 8.18 (m, 1H), 7.63 - 7.76 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 6.81 (m, 1H), 6.61 (br. s., 0.4H), 6.47 (br. s., 0.6H), 5.07 (m, 1H), 4.65 - 4.95 (m, 1H), 3.67 - 4.29 (m, 4H), 3.50 (dt, 3.5, 14.5 Hz, 1H), 2.87 (m, 0.6H), 2.59 (m, 0.4H), 2.05 (d, 1H, J = 14.5 Hz), 1.65 - 1.80 (m, 3H), 1.43 (t, J = 14.5 Hz, 1.5H), 1.27 - 1.37 (m, 6H), 1.22 (t, J = 14.5 Hz, 1.5H), 0.90 (m, 3H)	0.77 ^d	508.1 (M+H ⁺)
32	¹ H NMR (クロロホルム-d) δ ppm: 9.58 (br.s., 0.5H), 9.07-9.12 (t, 0.1 H), 8.98-9.04 (t, J= 2 Hz, 0.9H), 8.67-8.72 (t, 0.2 H), 8.50-8.56 (t, J= 2 Hz, 0.8H), 8.28 (s, 0.2H), 7.90-7.95 (d, J = 4 Hz, 2 H), 7.76 (s, 0.8H), 7.45-7.51 (t, J= 4 Hz, 2H), 7.36-7.41 (m, 1H), 7.24-7.26 (d, J= 1 Hz, 1H), 7.09-7.12 (d, J=1.5 Hz, 1H), 4.61-4.73 (m, 2H), 4.50-4.58 (m, 0.7H), 4.32-4.39 (m, 0.3H), 3.63-3.70 (m, 1 H), 3.48-3.54 (m, 2H), 2.60-2.67 (m, 1 H), 1.37 - 1.46 (m, 6H), 1.08-1.22 (m, 6H), 0.69-0.77 (m, 3H)	0.86 ^d	432.2 (M+H ⁺)
33	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 9.07 - 9.15 (m, 1H), 8.60 (br. s., 1H), 8.54 (br. s., 1H), 8.21 - 8.25 (m, 0.4H), 7.91 (s, 1H), 7.81 - 7.85 (m, 0.5H), 7.64 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.26 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.55 - 4.71 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.54 - 3.67 (m, 1H), 3.4 (3H 溶媒により排除), 2.72 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.59 - 2.68 (m, 1H), 1.28 - 1.44 (m, 2H), 1.13 - 1.23 (m, 6H), 0.72 - 0.80 (m, 3H)	1.89 ^b	518.2 (M+H ⁺)
34	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 9.14 (br. s., 1H), 8.55 - 8.63 (m, 1H), 8.46 - 8.53 (m, 1H), 8.24 (s, 0.3H), 7.89 (s, 1H), 7.83 (s, 0.5H), 7.65 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.26 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.55 - 4.70 (m, 2H), 4.16 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 3.54 - 3.67 (m, 1H), 3.4 (3H 溶媒により排除), 2.71 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.60 - 2.67 (m, 1H), 1.29 - 1.44 (m, 5H), 1.18 (br. s., 6H), 0.70 - 0.81 (m, 3H)	1.95 ^b	532.3 (M+H ⁺)

10

20

30

40

35	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ ppm: 8.85 - 8.93 (m, 1H), 8.72 - 8.65 (m, 1H), 8.13 (s, 0.4H), 7.78 (s, 0.6H), 7.62 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.58 (br. s., 1H), 7.37 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.13 (br. s., 1H), 7.04 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.90 (br. s., 1H), 6.82 (t, J = 74.0 Hz, 1H), 4.66 (br. s., 2H), 3.56 - 3.70 (m, 1.4H), 3.34 (d, J = 10.3 Hz, 0.6H), 2.75 (m, 0.6H), 2.58 (m, 0.4H), 1.28 - 1.56 (m, 2H), 1.09 - 1.22 (m, 6H), 0.54 - 0.74 (m, 3H)	2.58 ^b	468.1 (M+H ⁺)
36	¹ H NMR (クロロホルム-d) δ ppm: 8.23 - 8.37 (m, 2H), 7.99 (s, 0.7H), 7.80-7.90 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.44 (s, 0.3H), 7.23 (d, J = 3.5 Hz, 0.3H), 7.03 (d, J = 3.5 Hz, 0.7H), 6.81 (d, J = 3.5 Hz, 0.3H), 6.68 (d, J = 3.5 Hz, 0.7H), 4.77 - 5.03 (m, 2H), 3.89 (d, J = 11.0 Hz, 3H), 3.80 (m, 1H), 3.76 (d, J = 11.0 Hz, 3H), 3.50 (m, 1H), 2.83 (m, 0.7H), 2.64 (m, 0.3H), 1.71 (m, 2H), 1.29 (m, 6H), 0.87 (m, 3H)	0.77 ^d	510.0 (M+H ⁺)
37	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ ppm: 8.35 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.26 (s, 0.4H), 8.15 (dd, J = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 7.89 (s, 0.6H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.78 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.69 - 3.82 (m, 1.4H), 3.45 (dd, J = 4.8, 14.0 Hz, 0.6H), 2.84 (m, 0.6H), 2.68 (m, 0.4H), 1.58 (m, 1H), 1.45 (m, 1H), 1.21 - 1.34 (m, 6H), 0.80 (m, 3H)	0.72 ^d	493.0 (M+H ⁺)
38	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ ppm: 8.26 (s, 0.4H), 7.90 (s, 0.6H), 7.50 - 7.55 (m, 1H), 7.47 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.97 - 7.02 (m, 1H), 6.96 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.70 - 4.84 (m, 2H), 4.15 - 4.40 (m, 2H), 3.41 - 3.87 (m, 2H), 3.18 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 2.89 - 3.03 (m, 4H), 2.64 - 2.91 (m, 1H), 1.80 - 2.05 (m, 4H), 1.37 - 1.64 (m, 2H), 1.12 - 1.35 (m, 6H), 0.71 - 0.91 (m, 3H)	5.69 ^a	515.3 (M+H ⁺)
39	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 13.24 (br. s., 1H), 9.62 (s, 0.3H), 9.23 - 9.32 (m, 1H), 9.14 (t, J = 5.9 Hz, 0.7H), 8.78 (d, J = 5.3 Hz, 0.3H), 8.52 (t, J = 5.5 Hz, 0.7H), 8.30 (s, 0.3H), 8.00 (s, 1H), 7.75 (d, J = 5.8 Hz, 1.7H), 7.41 (br. s., 1H), 7.22 - 7.28 (m, 2H), 4.47 - 4.74 (m, 2H), 4.09 - 4.27 (m, 2.3H), 3.53 - 3.63 (m, 0.7H), 2.54 - 2.64 (m, 1H), 1.46 - 1.57 (m, 2H), 1.38 (t, J = 6.9 Hz, 5H), 1.07 - 1.22 (m, 6H), 0.66 - 0.82 (m, 6H)	7.29 ^a	518.3 (M+H ⁺)

10

20

30

40

40	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9.20 (br. s., 0.3H), 8.99 (br. s., 1H), 8.75 - 8.82 (m, 0.3H), 8.51 (br. s., 2H), 8.29 (s, 0.3H), 7.90 (br. s., 1H), 7.77 (s, 0.6H), 7.64 (br. s., 1H), 7.37 (br. s., 1H), 7.26 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 4.49 - 4.73 (m, 2H), 4.09 - 4.22 (m, J = 6.5 Hz, 2H), 3.48 - 3.63 (m, 1H), 3.4 (2H 溶媒により排除) 2.66 - 2.76 (m, 2H), 2.55 - 2.64 (m, 1H), 1.46 - 1.58 (m, 2H), 1.34 - 1.44 (m, 5H), 1.07 - 1.23 (m, 6H), 0.67 - 0.83 (m, 6H)	2.05 ^b	560.2 (M+H ⁺)
41	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 12.19 (s, 1H), 9.61 (s, 0.3H), 9.29 (s, 0.7H), 9.03 - 9.14 (m, 0.3H), 8.88 - 9.00 (m, 0.7H), 8.70 - 8.82 (m, 0.3H), 8.45 - 8.57 (m, 0.7H), 8.30 (s, 0.3H), 7.77 (s, 0.7H), 7.38 - 7.52 (m, 2H), 7.20 - 7.33 (m, 2H), 7.11 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.47 - 4.80 (m, 2H), 4.19 - 4.30 (m, 0.5H), 4.13 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.57 - 3.71 (m, 0.9H), 2.54 - 2.76 (m, 1.5H), 1.34 (t, J = 6.8 Hz, 8H), 1.15 (d, J = 5.8 Hz, 6H), 0.59 - 0.93 (m, 6H)	6.29 ^a	532.3 (M+H ⁺)
42	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 12.39 (br. s., 1H), 9.61 (s, 0.3H), 9.29 (br. s., 0.7H), 9.07 - 9.18 (m, 0.3H), 8.91 - 9.03 (m, 0.7H), 8.74 - 8.83 (m, 0.3H), 8.45 - 8.57 (m, 0.7H), 8.30 (s, 0.3H), 7.86 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.77 (s, 0.7H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.45 - 4.76 (m, 2H), 4.14 - 4.29 (m, 0.3H), 3.60 - 3.71 (1H, 溶媒ピーク下に隠れる), 3.53 - 3.59 (m, 0.7H), 3.37 (none, 0.3H), 2.56 - 2.64 (m, 1H), 2.53 - 2.56 (m, 0.3H), 1.28 - 1.62 (m, 4H), 1.01 - 1.28 (m, 6H), 0.57 - 0.89 (m, 6H)	5.90 ^a	488.3 (M+H ⁺)
43	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 12.39 (br. s., 1H), 9.61 (s, 0.3H), 9.29 (s, 0.7H), 9.04 - 9.18 (m, 0.3H), 8.89 - 9.03 (m, 0.7H), 8.72 - 8.84 (m, 0.3H), 8.46 - 8.60 (m, 0.7H), 8.29 (s, 0.3H), 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.76 (s, 0.7H), 7.43 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.45 - 4.77 (m, 2H), 4.15 - 4.29 (m, 0.3H), 3.96 - 4.11 (m, 0.8H), 3.51 - 3.67 (m, 0.7H), 2.53 - 2.66 (m, 1.4H), 2.00 (s, 1H), 1.50 (s, 6H), 1.29 - 1.45 (m, 2H), 1.17 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 0.78 (br. s., 6H)	6.47 ^a	516.3 (M+H ⁺)
44	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9.51 - 9.73 (m, 0.2H), 9.07 - 9.20 (m, 0.3H), 8.91 - 9.06 (m, 0.7H), 8.71 - 8.84 (m, 0.3H), 8.45 - 8.60 (m, 0.7H), 8.29 (s, 0.3H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.76 (s, 0.7H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.25 (br. s., 1H), 7.07 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.44 - 4.79 (m, 2H), 4.14 - 4.31 (m, 0.3H), 3.46 - 3.67 (m, 0.7H), 3.21 - 3.29 (m, 0.2H), 2.53 - 2.67 (m, 1.5H), 1.47 (br. s., 6H), 1.18 (br. s., 7H), 0.55 - 0.92 (m, 6H)	6.31 ^a	514.3 (M+H ⁺)

10

20

30

40

45	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12.04 - 12.21 (m, 0.5H), 9.35 - 9.49 (m, 0.4H), 9.17 (t, J = 5.1 Hz, 0.3H), 9.07 (t, J = 5.8 Hz, 0.7H), 8.83 - 8.99 (m, 0.7H), 8.57 - 8.68 (m, 0.5H), 8.27 - 8.31 (m, 0.3H), 7.93 - 7.99 (m, 1H), 7.76 (s, 0.6H), 7.67 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.26 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.17 - 7.21 (m, 1H), 4.68 - 4.80 (m, 1H), 4.45 - 4.61 (m, 1H), 4.32 - 4.40 (m, 1H), 4.17 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.53 - 3.61 (m, 1H), 2.54 - 2.62 (m, 1H), 2.38 (m, 2H), 2.04 - 2.15 (m, 1H), 1.91 - 2.02 (m, 1H), 1.48 - 1.57 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.39 (t, J = 6.9 Hz, 5H), 1.10 - 1.21 (m, 6H), 0.69 - 0.81 (m, 6H)	2.78 ^b	703.3 (M+H ⁺)
46	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 9.60 - 9.72 (m, 0.3H), 9.34 - 9.51 (m, 1.7H), 9.27 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.80 - 8.86 (m, 0.3H), 8.78 (s, 1H), 8.57 (t, J = 5.8 Hz, 0.7H), 8.35 (s, 0.3H), 7.82 (s, 0.7H), 7.43 - 7.51 (m, 1H), 7.30 - 7.38 (m, 1H), 4.50 - 4.82 (m, 2H), 4.21 - 4.34 (m, 0.3H), 3.57 - 3.72 (m, 0.7H), 2.59 - 2.71 (m, 1H), 1.51 - 1.65 (m, 2H), 1.37 - 1.51 (m, 2H), 1.10 - 1.27 (m, 6H), 0.80 - 0.87 (m, 3H), 0.70 - 0.80 (m, 3H)	5.88 ^a	475.0 (M+H ⁺)
47	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12.45 (br. s., 0.7H), 9.58 - 9.65 (m, 0.2H), 9.25 - 9.33 (m, 0.5H), 9.17 - 9.22 (m, 0.3H), 9.02 - 9.08 (m, 0.6H), 8.84 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.75 - 8.80 (m, 0.3H), 8.48 - 8.55 (m, 0.6H), 8.29 - 8.33 (m, 0.3H), 7.88 (s, 1H), 7.77 (s, 0.6H), 7.68 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.25 - 7.30 (m, 1H), 7.15 - 7.20 (m, 1H), 4.64 - 4.76 (m, 2H), 4.50 - 4.59 (m, 1H), 4.17 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.54 - 3.62 (m, 1H), 2.80 - 2.89 (m, 1H), 2.67 - 2.77 (m, 1H), 2.56 - 2.64 (m, 1H), 1.49 - 1.58 (m, 2H), 1.36 - 1.47 (m, 14H), 1.10 - 1.23 (m, 6H), 0.67 - 0.84 (m, 6H)	2.69 ^b	689.3 (M+H ⁺)
48	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 9.60 (s, 0.3H), 9.28 (s, 0.7H), 9.20 (d, J = 12.5 Hz, 0.3H), 9.05 (t, J = 5.6 Hz, 0.6H), 8.84 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.73 - 8.79 (m, 0.3H), 8.50 (t, J = 5.6 Hz, 0.7H), 8.30 (s, 0.3H), 7.90 (s, 1H), 7.77 (s, 0.6H), 7.69 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.25 - 7.29 (m, 1H), 7.17 - 7.21 (m, 1H), 4.64 - 4.73 (m, 1H), 4.46 - 4.58 (m, 2H), 4.18 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.53 - 3.64 (m, 4H), 2.56 - 2.64 (m, 1H), 2.5 (2H 溶媒により排除) 2.10 - 2.21 (m, 1H), 1.99 - 2.10 (m, 1H), 1.47 - 1.58 (m, 2H), 1.35 - 1.44 (m, 5H), 1.11 - 1.22 (m, 6H), 0.68 - 0.83 (m, 6H)	2.65 ^b	675.3 (M+H ⁺)
49	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ ppm: 8.98 - 9.23 (m, 0.3H), 8.72 - 8.95 (m, 0.7H), 8.26 - 8.37 (m, 0.3H), 7.81 - 7.93 (m, 0.7H), 7.63 - 7.71 (m, 1H), 7.56 - 7.63 (m, 1H), 7.22 - 7.31 (m, 1H), 7.08 - 7.16 (m, 1H), 6.94 - 7.08 (m, 1H), 4.63 - 4.87 (m, 2H), 4.15 - 4.22 (q, J = 8 Hz, 2H), 3.51 - 3.75 (m, 1H), 2.51 - 2.82 (m, 1H), 1.49 - 1.77 (m,	7.43 ^a	568.0 (M+H ⁺)

10

20

30

40

	4H), 1.47 (t, J = 8.0 Hz, 3H), 1.13 - 1.34 (m, 6H), 0.84 - 0.97 (m, 3H), 0.78 (m, 3H)		
50	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9.60 (s, 0.3H), 9.27 (s, 0.7H), 9.20 - 9.26 (m, 0.3H), 9.10 (t, J = 6.0 Hz, 0.7H), 8.76 (t, J = 5.9 Hz, 0.3H), 8.50 (t, J = 5.6 Hz, 0.7H), 8.30 (s, 0.3H), 7.70 - 7.79 (m, J = 5.3 Hz, 2.7H), 7.28 - 7.33 (m, 1H), 7.24 - 7.28 (m, 1H), 7.16 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 4.47 - 4.78 (m, 2H), 4.21 - 4.27 (m, 0.3H), 4.17 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.53 - 3.63 (m, 0.8H), 2.54 - 2.66 (m, 1H), 1.47 - 1.59 (m, 2H), 1.38 (t, 5H), 1.04 - 1.27 (m, 6H), 0.64 - 0.85 (m, 6H)	6.55 ^a	582.3 (M+H ⁺)
51	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9.99 (br. s., 0.4H), 9.55 (br. s., 0.5H), 9.09 - 9.30 (m, 1H), 8.51 - 8.70 (m, 1H), 8.35 (dd, J = 6.8, 2.3 Hz, 1H), 8.17 - 8.27 (m, 1.3H), 7.83 (s, 0.6H), 7.51 (dd, J = 10.5, 8.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.50 - 4.76 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.47 - 3.72 (m, 1H), 3.29 - 3.45 (1H, 溶媒により排除), 2.59 - 2.82 (m, 1H), 1.26 - 1.49 (m, 2H), 1.07 - 1.25 (m, 6H), 0.69 - 0.80 (m, 3H)	2.46 ^b	478.1 (M+H ⁺)
52	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9.99 (br. s., 0.3H), 9.55 (br. s., 0.5H), 8.97 - 9.20 (m, 1H), 8.58 (t, J = 4.3 Hz, 1H), 8.23 (s, 0.4H), 7.83 (s, 0.6H), 7.23 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 6.53 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 4.49 - 4.75 (m, 2H), 3.82 (s, 6H), 3.48 - 3.70 (m, 1H), 3.29 - 3.46 (1H, 溶媒により排除), 2.59 - 2.78 (m, 1H), 1.26 - 1.53 (m, 2H), 1.11 - 1.22 (6H, 酢酸エチルにより排除), 0.71 - 0.80 (m, 3H)	2.52 ^b	462.2 (M+H ⁺)
53	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10.01 (s, 0.4H), 9.56 (br. s., 0.6H), 8.99 - 9.28 (m, J = 6.3, 6.3 Hz, 1H), 8.58 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 0.4H), 7.83 (s, 0.6H), 7.68 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 3.0 Hz, 0.6H), 6.95 (d, J = 3.3 Hz, 0.4H), 4.48 - 4.76 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.49 - 3.68 (m, 1H), 3.28 - 3.45 (1H, 溶媒により排除), 2.57 - 2.79 (m, 1H), 1.25 - 1.47 (m, 2H), 1.08 - 1.25 (m, 6H), 0.68 - 0.81 (m, J = 2.3 Hz, 3H)	2.52 ^b	462.1 (M+H ⁺)
54	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9.11 (t, J = 6.5 Hz, 0.6H), 9.04 (t, J = 6.7 Hz, 0.4H), 8.61 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.29 (s, 0.5H), 8.22 (s, 0.4H), 8.19 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.83 (s, 0.7H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.45 - 4.75 (m, 2H), 3.28 - 3.67 (2H, 溶媒により排除), 3.17 (s, 3H), 2.58 - 2.79 (m, 1H), 1.27 - 1.48 (m, 2H), 1.08 - 1.22 (m, 6H), 0.75 (t, J = 5.5 Hz, 3H)	2.29 ^b	460.2 (M+H ⁺)

10

20

30

40

55	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 13.05 - 13.82 (m, 1H), 10.00 (s, 0.2H), 9.55 (br. s., 0.4H), 9.06 - 9.23 (m, 1H), 8.48 - 8.67 (m, 1H), 8.20 - 8.31 (m, J = 8.0 Hz, 1H), 7.92 - 8.02 (m, 0.5H), 7.79 - 7.86 (m, 0.5H), 7.67 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.26 - 7.33 (m, 2H), 7.08 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.45 - 4.75 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.50 - 3.69 (m, 1H), 3.07 - 3.45 (1H, 溶媒により排除), 2.58 - 2.80 (m, 1H), 1.26 - 1.47 (m, 2H), 1.07 - 1.23 (m, 6H), 0.69 - 0.80 (m, 3H)	2.16 ^b	476.2 (M+H ⁺)
56	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9.10 (t, J = 6.0 Hz, 0.6H), 8.99 - 9.07 (m, J = 5.8 Hz, 0.4H), 8.59 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.19 - 8.30 (m, 1H), 8.03 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.99 (br. s., 0.3H), 7.96 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.83 (s, 0.5H), 7.22 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.45 - 4.74 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.28 - 3.68 (2H, 溶媒により排除), 2.58 - 2.80 (m, 1H), 1.26 - 1.50 (m, 2H), 1.17 (br. s., 6H), 0.75 (t, J = 5.5 Hz, 3H)	2.16 ^b	476.1 (M+H ⁺)
57	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9.99 (br. s., 0.4H), 9.55 (br. s., 0.6H), 8.79 - 9.00 (m, 1H), 8.56 - 8.73 (m, 1H), 8.23 (s, 0.4H), 7.86 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.83 (s, 0.6H), 7.61 - 7.70 (m, J = 7.5 Hz, 2H), 7.46 - 7.56 (m, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.45 - 4.70 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.49 - 3.70 (m, 1H), 3.29 - 3.44 (1H, 溶媒により排除), 2.58 - 2.78 (m, 1H), 1.26 - 1.49 (m, 2H), 1.08 - 1.23 (m, 6H), 0.76 (t, 3H)	2.42 ^b	460.1 (M+H ⁺)
58	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10.01 (m, 0.3H), 9.52 - 9.60 (m, 0.5H), 9.17 - 9.27 (m, 1H), 8.58 - 8.66 (m, 1H), 8.24 (s, 0.4H), 8.01 - 8.10 (m, 4H), 7.83 (s, 0.5H), 7.27 - 7.32 (m, 2H), 4.55 - 4.71 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.54 - 3.67 (m, 1H), 3.37 - 3.45 (m, 1H), 2.60 - 2.75 (m, 1H), 1.28 - 1.44 (m, 2H), 1.11 - 1.25 (m, 6H), 0.70 - 0.79 (m, 3H)	2.49 ^b	460.2 (M+H ⁺)
59	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9.15 - 9.23 (m, 0.5H), 9.12 (t, J = 6.0 Hz, 0.5H), 8.59 - 8.72 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.22 (s, 0.4H), 8.04 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 7.82 (s, 0.6H), 7.48 - 7.59 (m, 1H), 7.26 (br. s., 1H), 7.19 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.92 (br. s., 1H), 4.50 - 4.76 (m, 2H), 3.29 - 3.63 (2H, 溶媒により排除), 2.60 - 2.81 (m, 1H), 1.27 - 1.53 (m, 2H), 1.17 (br. s., 6H), 0.75 (t, 3H)	2.17 ^b	464.2 (M+H ⁺)
60	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 12.48 (s, 0.9H), 9.57 (br. s., 0.5H), 8.97 - 9.21 (m, 1H), 8.50 - 8.65 (m, 1H), 8.23 (s, 0.4H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (s, 1.6H), 7.42 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.22 - 7.31 (m, 2H), 7.08 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.48 - 4.75 (m, 2H), 3.62 - 3.69 (m, 2H), 3.51 - 3.62 (m, 1H), 3.29 - 3.44 (1H, 溶媒により排除), 2.58 - 2.80 (m, 1H), 1.26 - 1.49 (m, 2H), 1.08 - 1.26 (m,	2.22 ^b	460.2 (M+H ⁺)

10

20

30

40

	6H), 0.76 (t, 3H)		
61	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 13.10 (br. s., 0.7H), 10.00 (s, 0.2H), 9.56 (br. s., 0.5H), 8.91 - 9.12 (m, J = 5.5 Hz, 1H), 8.52 - 8.67 (m, 1H), 8.23 (s, 0.4H), 7.89 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.83 (s, 0.6H), 7.69 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.45 - 4.74 (m, 2H), 3.49 - 3.72 (m, 1H), 3.28 - 3.44 (1H, 溶媒により排除), 2.58 - 2.77 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.26 - 1.48 (m, 2H), 1.16 (br. s., 6H), 0.70 - 0.81 (m, 3H)	2.21 ^b	460.1 (M+H ⁺)
62	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 9.99 (s, 0.4H), 9.56 (s, 0.6H), 8.84 - 8.99 (m, 1H), 8.45 - 8.62 (m, 1H), 8.24 (s, 0.4H), 8.14 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.83 (s, 0.6H), 7.74 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.46 - 4.73 (m, 2H), 3.49 - 3.74 (m, 1H), 3.23 - 3.44 (1H, 溶媒により排除), 2.58 - 2.78 (m, 1H), 1.26 - 1.48 (m, 2H), 1.08 - 1.23 (m, 6H), 0.76 (t, 3H)	2.27 ^b	462.1 (M+H ⁺)
63	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 9.97 (br. s., 0.4H), 9.55 (br. s., 0.6H), 9.17 (dt, J = 12.5, 6.0 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.20 - 8.27 (m, 0.5H), 8.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.83 (s, 0.6H), 7.60 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.49 - 4.73 (m, 2H), 3.51 - 3.70 (m, 1H), 3.30 - 3.40 (1H, 溶媒により排除), 2.59 - 2.79 (m, 1H), 1.58 (s, 9H), 1.26 - 1.48 (m, 2H), 1.09 - 1.25 (m, 6H), 0.69 - 0.79 (m, 3H)	2.82 ^b	502.2 (M+H ⁺)
64	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10.08 (s, 0.1H), 9.38 - 9.77 (m, 0.6H), 8.89 - 8.98 (m, J = 5.3, 5.3 Hz, 0.6H), 8.82 - 8.90 (m, 0.4H), 8.56 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.23 (s, 0.4H), 8.16 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.83 (s, 0.6H), 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.46 - 4.73 (m, 2H), 3.50 - 3.73 (m, 1H), 3.24 - 3.45 (1H, 溶媒により排除), 2.58 - 2.79 (m, 1H), 1.26 - 1.48 (m, 2H), 1.09 - 1.23 (m, 6H), 0.76 (t, 3H)	2.14 ^b	461.1 (M+H ⁺)
65	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 9.35 - 9.82 (m, 0.9H), 8.49 - 8.76 (m, 0.6H), 8.13 - 8.29 (m, 0.6H), 7.63 (s, 1H), 7.58 (br. s., 0.7H), 7.40 (br. s., 1H), 7.17 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 4.33 - 4.86 (m,	2.07 ^b	602.3 (M ⁺)

10

20

30

40

	2H), 4.12 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.66 - 3.87 (m, 2H), 3.59 (br. s., 2H), 3.23 - 3.49 (m, 2H), 3.17 (br. s., 9H), 2.56 - 2.70 (m, 0.8H), 1.53 - 1.84 (m, 1H), 1.36 (t, J = 6.8 Hz, 5H), 0.94 - 1.29 (m, 6H), 0.55 - 0.89 (m, 6H)		
66	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 9.02 - 9.10 (m, 0.3H), 8.91 - 8.99 (m, 0.7H), 8.84 - 8.91 (m, 0.3H), 8.52 - 8.66 (m, 0.7H), 8.23 - 8.33 (m, 0.3H), 7.87 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.76 (s, 0.7H), 7.21 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.89 - 6.99 (m, J = 3.5 Hz, 1H), 4.45 - 4.73 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.53 - 3.64 (m, 1H), 2.55 - 2.66 (m, 1H), 1.30 - 1.61 (m, 4H), 1.03 - 1.28 (m, 6H), 0.65 - 0.85 (m, 6H)	2.32 ^b	504.1 (M+H ⁺)
67	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ ppm: 8.33 (s, 0.2H), 7.90 (s, 1H), 7.87 (s, 0.7H), 7.73 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.35 - 7.48 (m, 2H), 7.25 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.67 - 4.87 (m, 2H), 4.29 - 4.41 (m, 0.3H), 3.57 - 3.72 (m, 0.7H), 2.57 - 2.79 (m, 1H), 1.66 - 1.78 (m, 2H), 1.61 (s, 6H), 1.45 - 1.57 (m, 2H), 1.14 - 1.37 (m, 6H), 0.84 - 1.00 (m, 3H), 0.77 (none, 3H)	2.56 ^b	516.2 (M+H ⁺)
68	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ ppm: 8.33 (s, 0.3H), 8.15 (br. s., 1H), 7.87 (s, 0.7H), 7.82 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.92 (br. s., 1H), 4.67 - 4.86 (m, J = 13.1 Hz, 2H), 4.27 - 4.42 (m, 0.3H), 3.56 - 3.72 (m, 0.8H), 2.60 - 2.78 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.43 - 1.79 (m, 4H), 1.27 (br. s., 6H), 0.69 - 0.97 (m, 6H)	2.46 ^b	488.2 (M+H ⁺)
69	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 9.23 - 9.80 (m, 0.8H), 9.11 - 9.24 (m, 0.3H), 9.03 (br. s., 0.6H), 8.73 - 8.89 (m, 0.2H), 8.43 - 8.69 (m, 0.6H), 8.29 (s, 0.3H), 7.76 (br. s., 0.7H), 7.43 - 7.57 (m, 2H), 7.31 - 7.42 (m, 1H), 7.23 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.13 (br. s., 1H), 6.90 - 7.00 (m, J = 7.3 Hz, 1H), 4.42 - 4.78 (m, 2H), 4.14 - 4.31 (m, 0.3H), 4.00 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.49 - 3.66 (m, 0.7H), 2.55 - 2.65 (m, 1H), 1.68 - 1.86 (m, 2H), 1.51 (br. s., 2H), 1.39 (br. s., 2H), 1.06 - 1.27 (m, J = 6.0 Hz, 6H), 1.01 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.62 - 0.84 (m, 6H)	2.99 ^b	488.3 (M+H ⁺)
70	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ ppm: 8.20 (s, 0.3H), 7.71 - 7.80 (m, J = 2.0 Hz, 1.7H), 7.57 - 7.68 (m, 1H), 7.11 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 6.69 - 6.80 (m, 1H), 4.55 - 4.72 (m, J = 10.8 Hz, 2H), 4.15 - 4.30 (m, 0.3H), 3.44 - 3.58 (m, 2.7H), 2.44 - 2.66 (m, 1H), 1.33 - 1.67 (m, 4H), 1.04 - 1.23 (m, 6H), 0.73 - 0.85 (m, 3H), 0.60 - 0.72 (m, 3H)	2.50 ^b	506.2 (M+H ⁺)

10

20

30

40

71	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ ppm: 8.40 - 8.41 (m, 0.1H), 8.20 - 8.22 (m, 0.2H), 8.00 - 8.05 (m, 0.1H), 7.94 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.76 (s, 0.5H), 7.15 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.89 - 6.95 (m, 1H), 4.58 - 4.72 (m, J = 9.0 Hz, 2H), 4.18 - 4.27 (m, 0.2H), 3.86 - 3.93 (m, 0.11H), 3.48 - 3.57 (m, 0.6H), 2.56 - 2.65 (m, 0.7H), 2.48 - 2.55 (m, 0.3H), 2.33 (m, 0.2H), 1.35 - 1.63 (m, 4H), 1.06 - 1.20 (m, 6H), 0.75 - 0.83 (m, 3H), 0.59 - 0.72 (m, 3H)	2.42 ^b	474.2 (M+H ⁺)
72	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ ppm: 8.20 (s, 0.3H), 7.74 (s, 0.7H), 7.26 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.11 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.78 - 6.83 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.53 - 4.72 (m, 2H), 4.00 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.44 - 3.56 (m, 3H), 2.42 - 2.64 (m, 1H), 1.33 - 1.64 (m, 4H), 1.30 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.01 - 1.21 (m, 6H), 0.71 - 0.82 (m, J = 7.0, 7.0 Hz, 3H), 0.60 - 0.71 (m, 3H)	2.57 ^b	532.3 (M+H ⁺)
73	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 9.64 (s, 1H), 9.61 (s, 0.3H), 9.29 (s, 0.7H), 9.12 (t, J = 5.9 Hz, 0.3H), 8.98 (t, J = 6.0 Hz, 0.7H), 8.77 (t, J = 5.6 Hz, 0.3H), 8.51 (t, J = 5.8 Hz, 0.7H), 8.29 (s, 0.3H), 7.76 (s, 0.7H), 7.19 - 7.25 (m, J = 3.8 Hz, 1H), 6.98 - 7.04 (m, 1H), 6.91 - 6.97 (m, 1H), 6.84 - 6.89 (m, J = 1.5 Hz, 1H), 6.34 (q, J = 2.2 Hz, 1H), 4.44 - 4.72 (m, J = 11.9, 11.9, 5.8 Hz, 2H), 4.16 - 4.28 (m, 0.3H), 3.95 - 4.10 (m, 2H), 3.57 (td, J = 9.3, 5.0 Hz, 0.7H), 2.53 - 2.64 (m, 1H), 1.36 - 1.59 (m, 4H), 1.33 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.05 - 1.23 (m, 6H), 0.67 - 0.83 (m, 6H)	2.54 ^b	490.0 (M+H ⁺)
74	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12.32 - 13.17 (m, 1H), 9.60 (s, 0.3H), 9.20 - 9.40 (m, 0.6H), 9.10 - 9.19 (m, 0.3H), 8.95 - 9.06 (m, 0.7H), 8.87 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.72 - 8.80 (m, 0.3H), 8.46 - 8.57 (m, 0.7H), 8.30 (s, 0.3H), 8.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (s, 0.7H), 7.56 - 7.70 (m, 2H), 7.23 - 7.38 (m, 2H), 4.77 - 4.92 (m, 1H), 4.49 - 4.77 (m, 2H), 4.33 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 4.17 - 4.28 (m, 0.3H), 3.52 - 3.66 (m, 0.7H), 2.74 - 3.01 (m, 2H), 2.54 - 2.67 (m, 1H), 1.49 (t, J = 6.9 Hz, 6H), 1.19 (s, 7H), 0.62 - 0.85 (m, 6H)	5.56 ^a	633.3 (M+H ⁺)
75	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ ppm: 8.21 (s, 0.2H), 7.94 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.75 (s, 0.7H), 7.15 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.57 - 4.72 (m, J = 9.0 Hz, 2H), 4.16 - 4.30 (m, 0.3H), 3.46 - 3.59 (m, 0.7H), 2.47 - 2.66 (m, 1H), 1.34 - 1.64 (m, J = 7.3 Hz, 4H), 1.03 - 1.22 (m, 6H), 0.73 - 0.85 (m, 3H), 0.60 - 0.72 (m, 3H)	5.66 ^a	647.3 (M+H ⁺)

10

20

30

40

76	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12.39 (br. s., 1H), 9.97 (s, 0.2H), 9.55 (br. s., 0.6H), 8.96 - 9.16 (m, 1H), 8.51 - 8.66 (m, 1H), 8.23 (s, 0.4H), 7.82 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.80 (s, 1.6H), 7.43 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.49 - 4.76 (m, 2H), 3.69 - 3.81 (m, 1H), 3.50 - 3.69 (m, 1H), 3.27 - 3.45 (1H, 溶媒により排除), 2.57 - 2.79 (m, 1H), 1.43 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.27 - 1.39 (m, 2H), 1.17 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 0.76 (t, 3H)	2.31 ^b	474.1 (M+H ⁺)
77	¹ H NMR (400 MHz, 酸化重水素) δ ppm: 7.83 (s, 0.1H), 7.75 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.41 (s, 0.9H), 7.27 (s, 1H), 7.18 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.74 - 4.83 (1H, 溶媒ピーク下に隠れる), 4.44 - 4.56 (m, 2H), 4.13 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.26 - 3.37 (m, 1H), 2.46 - 2.73 (m, 3H), 1.36 - 1.63 (m, 3H), 1.31 (t, J = 7.0 Hz, 4H), 0.80 - 1.12 (m, 6H), 0.68 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.37 - 0.49 (m, 3H)	2.33 ^b	633.3 (M+H ⁺)
78	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10.02 (s, 0.4H), 9.56 (s, 0.6H), 9.08 - 9.23 (m, 1H), 8.59 (q, J = 5.4 Hz, 1H), 8.23 (s, 0.4H), 7.86 - 7.98 (m, 1H), 7.83 (s, 0.6H), 7.25 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 6.86 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 4.46 - 4.77 (m, 2H), 3.50 - 3.73 (m, 1H), 3.26 - 3.44 (1H, 溶媒により排除), 2.59 - 2.82 (m, 1H), 1.26 - 1.48 (m, 2H), 1.09 - 1.26 (m, 6H), 0.75 (t, 3H)	2.20 ^b	482.1 (M+H ⁺)
79	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 13.18 (br. s., 1H), 10.02 (br. s., 0.3H), 9.54 (br. s., 0.5H), 9.14 - 9.31 (m, 1H), 8.50 - 8.65 (m, 1H), 8.21 (s, 0.4H), 8.01 (s, 1H), 7.90 (s, 0.6H), 7.75 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.26 (s, 2H), 4.63 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.16 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.65 (dt, J = 14.2, 6.8 Hz, 2H), 2.37 - 2.48 (m, 2H), 1.38 (t, J = 6.9 Hz, 3H)	2.23 ^b	420.1
80	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 8.86 (br. s., 1H), 7.69 - 7.94 (m, 1H), 7.60 (br. s., 2H), 7.21 (br. s., 3H), 6.98 (br. s., 1H), 4.61 (br. s., 2H), 4.13 (br. s., 1H), 1.61 - 1.89 (m, 1H), 1.30 - 1.59 (m, 4H), 1.20 (d, J = 13.8 Hz, 8H), 0.77 (br. s., 8H)	2.50 ^b	514.2 (M+H ⁺)
81	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ ppm: 8.47 (s, 0.3H), 8.34 (s, 0.2H), 7.87 (s, 0.8H), 7.72 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.25 - 7.29 (m, 1H), 7.24 (br. s., 0.8H), 4.68 - 4.87 (m, 2H), 4.29 - 4.41 (m, 0.3H), 4.09 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.56 - 3.74 (m, 0.8H), 3.37 (s, 0.8H), 2.58 - 2.78 (m, 1H), 1.46 - 1.81 (m, 4H), 1.41 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.14 - 1.35 (m, 6H), 0.85 - 1.00 (m, J = 7.2, 7.2 Hz, 3H), 0.72 - 0.85 (m, 3H)	2.57 ^b	534.2 (M+H ⁺)

10

20

30

40

82	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 11.06 - 11.71 (m, 0.6H), 8.70 - 8.96 (m, 1H), 7.90 (br. s., 1H), 7.58 (br. s., 1H), 7.40 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.01 (br. s., 1H), 4.62 (br. s., 2H), 3.98 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.18 (br. s., 1H), 2.38 - 2.48 (m, 1H), 1.71 - 1.85 (m, J = 6.0 Hz, 2H), 1.31 - 1.64 (m, 4H), 1.21 (br. s., 6H), 0.96 - 1.09 (m, J = 7.0 Hz, 3H), 0.78 (d, J = 7.3 Hz, 6H)	2.72 ^b	532.2 (M+H ⁺)
83	¹ H NMR (400 MHz, 酸化重水素) δ ppm: 8.17 (s, 1H), 7.95 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.69 - 7.79 (m, 2H), 7.49 - 7.59 (m, 1H), 7.23 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 4.53 - 4.63 (m, 2H), 4.09 - 4.28 (m, 0.2H), 3.56 (t, J = 8.7 Hz, 0.8H), 2.53 - 2.83 (m, 3H), 1.31 - 1.75 (m, 4H), 0.99 - 1.19 (m, 4H), 0.86 - 0.99 (m, 2H), 0.69 - 0.82 (m, 3H), 0.50 (t, 3H)	2.27 ^b	589.2 (M+H ⁺)
84	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12.17 - 12.93 (m, 2H), 9.59 (s, 0.3H), 9.25 (s, 0.7H), 9.17 (t, J = 5.5 Hz, 0.3H), 9.02 (t, J = 5.6 Hz, 0.7H), 8.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.74 (t, J = 5.5 Hz, 0.3H), 8.47 (t, J = 5.6 Hz, 0.7H), 8.27 (s, 0.3H), 7.87 (s, 1H), 7.74 (s, 0.7H), 7.65 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.23 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.75 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 4.44 - 4.70 (m, 2H), 4.17 - 4.25 (m, 0.3H), 4.14 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.55 (td, J = 9.0, 5.5 Hz, 0.7H), 2.79 - 2.91 (m, J = 5.8 Hz, 1H), 2.69 (dd, J = 16.6, 8.3 Hz, 1H), 2.51 - 2.62 (m, 1H), 1.42 - 1.58 (m, 3H), 1.36 (t, J = 6.9 Hz, 4H), 1.03 - 1.23 (m, J = 13.1, 7.3 Hz, 6H), 0.63 - 0.81 (m, 6H)	2.33 ^b	633.2 (M+H ⁺)
85	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ ppm: 8.32 (s, 0.2H), 7.91 - 8.00 (m, 1H), 7.88 (s, 0.7H), 7.65 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.27 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.00 - 7.08 (m, 1H), 4.72 - 4.82 (m, 2H), 4.20 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 4.15 (s, 2H), 2.51 - 2.80 (m, 1H), 1.50 - 1.77 (m, 4H), 1.46 (t, J = 6.9 Hz, 4H), 1.15 - 1.35 (m, 6H), 0.85 - 0.97 (m, 3H), 0.74 - 0.85 (m, 3H)	2.38 ^b	575.2 (M+H ⁺)
86	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12.68 (br. s., 2H), 9.22 - 9.75 (m, 0.6H), 9.11 - 9.21 (m, 0.4H), 9.02 (t, J = 5.8 Hz, 0.7H), 8.73 - 8.86 (m, 0.3H), 8.55 (t, J = 5.5 Hz, 0.7H), 8.35 (s, 0.3H), 7.82 (s, 0.7H), 7.51 - 7.66 (m, 2H), 7.31 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 3.5 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.50 - 4.85 (m, 2H), 4.14 - 4.43 (m, 4H), 4.04 - 4.14 (m, 0.3H), 3.96 (s, 2H), 3.54 - 3.73 (m, 0.5H), 2.60 - 2.75 (m, 1H), 1.52 - 1.67 (m, 2H), 1.42 - 1.51 (m, 2H), 1.38 (s, 3H), 1.10 - 1.28 (m, 6H), 0.68 - 0.89 (m, 6H)	2.26 ^b	633.3 (M+H ⁺)
87	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ ppm: 8.19 (s, 0.3H), 7.75 (s, 0.7H), 7.44 - 7.50 (m, 1H), 7.39 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.82 - 6.90 (m, 2H), 4.56 - 4.73 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.01 -	2.30 ^b	633.3 (M+H ⁺)

10

20

30

40

	4.07 (m, 4H), 3.97 - 4.01 (m, 0.3H), 3.46 - 3.59 (m, 0.8H), 2.44 - 2.66 (m, 1H), 1.37 - 1.67 (m, 4H), 1.33 (s, 3H), 1.01 - 1.22 (m, 6H), 0.73 - 0.85 (m, 3H), 0.65 (s, 3H)		
88	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 9.17 - 9.26 (m, 0.4H), 8.99 - 9.15 (m, 0.7H), 8.72 - 8.88 (m, 0.3H), 8.55 (br. s., 0.7H), 8.29 (s, 0.2H), 7.82 (s, 1H), 7.76 (s, 0.8H), 7.66 (br. s., 1H), 7.41 (br. s., 1H), 7.32 (br. s., 1H), 7.26 (br. s., 1H), 7.19 (br. s., 1H), 4.75 (br. s., 2H), 4.45 - 4.72 (m, 1H), 4.17 (br. s., 2H), 3.72 (br. s., 6H), 3.49 - 3.64 (m, 1H), 2.55 - 2.69 (m, 1H), 1.46 - 1.63 (m, 2H), 1.39 (br. s., 4H), 1.16 (br. s., 6H), 0.61 - 0.90 (m, 6H)	2.28 ^b	621.3 (M+H ⁺)
89	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 9.03 - 9.14 (m, 0.5H), 8.87 - 8.98 (m, 0.5H), 8.66 - 8.80 (m, 1H), 8.29 - 8.38 (m, 1H), 8.22 (s, 0.4H), 7.92 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.82 (s, 0.6H), 7.42 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.48 - 4.81 (m, 2H), 3.19 - 3.70 (m, 2H), 2.53 - 2.80 (m, 1H), 1.26 - 1.49 (m, 2H), 0.90 - 1.26 (m, 6H), 0.63 - 0.79 (m, 3H)	6.17 ^a	446.1 (M+H ⁺)
90	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 8.83 (br. s., 0.4H), 8.54 - 8.69 (m, 1H), 8.47 (br. s., 0.5H), 8.20 (s, 0.5H), 7.73 - 7.88 (m, 1.6H), 7.26 - 7.45 (m, 3.4H), 7.18 (dd, J = 8.4, 3.4 Hz, 1.3H), 6.87 - 6.99 (m, 1H), 4.47 - 4.73 (m, 2H), 3.51 - 3.77 (m, 1H), 3.29 - 3.49 (1H, 溶媒により排除), 2.54 - 2.76 (m, 1H), 1.28 - 1.55 (m, 2H), 1.12 - 1.23 (m, 6H), 0.78 (q, 3H)	2.27 ^b	446.3 (M+H ⁺)
91	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10.18 (br. s., 0.3H), 9.60 (br. s., 0.5H), 9.11 (d, J = 1.3 Hz, 0.5H), 9.03 (t, J = 5.8 Hz, 0.5H), 8.61 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.19 - 8.27 (m, 0.4H), 8.14 (br. s., 1H), 7.93 (br. s., 1H), 7.83 (s, 0.6H), 7.19 - 7.29 (m, J = 3.5 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.44 - 4.74 (m, 2H), 3.50 - 3.70 (m, 1H), 3.24 - 3.45 (1H, 溶媒により排除), 2.58 - 2.81 (m, 1H), 1.27 - 1.48 (m, 2H), 1.08 - 1.22 (m, 6H), 0.74 (t, 3H)	2.22 ^b	464.1 (M+H ⁺)
92	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 13.10 (br. s., 1H), 9.96 (br. s., 0.3H), 9.55 (br. s., 0.6H), 9.11 - 9.27 (m, 1H), 8.54 - 8.66 (m, 1H), 8.23 (s, 0.4H), 8.03 (q, J = 8.5 Hz, 4H), 7.84 (s, 0.6H), 7.23 - 7.32 (m, 2H), 4.51 - 4.76 (m, 2H), 3.49 - 3.71 (m, 1H), 3.28 - 3.44 (1H, 溶媒により排除), 2.59 - 2.78 (m, 1H), 1.26 - 1.47 (m, 2H), 1.10 - 1.23 (m, 6H), 0.75 (t, 3H)	2.22 ^b	446.2 (M+H ⁺)
93	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12.45 (br.s., 1.6H), 9.58 - 9.64 (m, 0.3H), 9.28 (s, 0.6H), 9.17 - 9.23 (m, 0.3H), 9.02 - 9.09 (m, 0.6H), 8.75 - 8.80 (m, 0.3H), 8.70 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.47 - 8.54 (m, 0.6H), 8.28 - 8.33 (m, 0.3H), 7.91 (s, 1H), 7.77 (s, 0.6H), 7.69	2.42 ^b	647.3 (M+H ⁺)

10

20

30

40

	(s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 4.49 - 4.74 (m, 2H), 4.40 - 4.49 (m, 1H), 4.13 - 4.24 (m, 2H), 3.53 - 3.63 (m, 1H), 2.56 - 2.64 (m, 1H), 2.39 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.07 - 2.19 (m, 1H), 1.94 - 2.04 (m, 1H), 1.47 - 1.59 (m, 2H), 1.34 - 1.46 (m, 5H), 1.11 - 1.23 (m, 6H), 0.67 - 0.84 (m, 6H)		
94	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 9.11 (m, 1H), 8.59 (m, 1H), 8.20 (m, 1.4H), 8.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.84 (s, 0.6H), 7.72 (m, 1H), 7.61 (dt, J = 3.0, 8.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.63 (m, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 2.62 - 2.74 (m, 1H), 1.57 (d, J = 14.5 Hz, 3H), 1.41 (m, 1H), 1.33 (m, 1H), 1.14 - 1.24 (m, 6H), 0.77 (m, 3H)	0.65 ^d	480.1 (M+H ⁺)
95	¹ H NMR (400 MHz, <i>メタノール-d4</i>) δ ppm: 8.26 (s, 0.4H), 8.23 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 7.89 (s, 0.6H), 7.76 (dd, J = 7.4, 12.6 Hz, 1H), 7.50 (dt, J = 4.8, 8.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.79 (m, 2H), 3.69 - 3.81 (m, 1.4H), 3.50 (d, J = 10.4 Hz, 3H), 3.46 (m, 0.6H), 2.84 (m, 0.6H), 2.69 (m, 0.4H), 1.57 (m, 1H), 1.45 (m, 1H), 1.21 - 1.34 (m, 6H), 0.81 (m, 3H)	0.61 ^d	496.0 (M+H ⁺)
96	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 11.18 (br. s., 1.7H), 9.57 (br. s., 0.2H), 9.26 (br. s., 0.5H), 9.09 - 9.18 (m, 0.3H), 8.98 (t, J = 6.0 Hz, 0.7H), 8.72 (t, J = 5.4 Hz, 0.3H), 8.47 (t, J = 5.6 Hz, 0.7H), 8.26 (s, 0.3H), 7.72 (s, 0.7H), 7.65 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.22 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.06 - 7.17 (m, 2H), 4.43 - 4.70 (m, 2H), 4.14 - 4.24 (m, 0.3H), 4.09 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.48 - 3.59 (m, 0.8H), 2.50 - 2.61 (m, 1H), 1.42 - 1.55 (m, 2H), 1.28 - 1.41 (m, 5H), 1.01 - 1.21 (m, 6H), 0.63 - 0.81 (m, 6H)	6.04 ^a	554.0 (M+H ⁺)
97	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 9.75 (br. s., 0.3H), 9.44 (br. s., 0.4H), 8.96 - 9.11 (m, 0.3H), 8.73 - 8.88 (m, 0.7H), 8.40 - 8.54 (m, 0.5H), 8.32 (t, J = 6.3 Hz, 0.7H), 7.88 - 7.93 (m, 0.7H), 7.37 - 7.51 (m, 2H), 7.26 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 5.05 - 5.16 (m, 1H), 4.49 - 4.74 (m, 3H), 4.35 - 4.45 (m, 0.3H), 4.26 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.63 - 3.80 (m, 0.8H), 2.72 - 2.79 (m, 1H), 2.35 - 2.54 (m, 2H), 2.10 - 2.26 (m, 1H), 1.77 - 1.92 (m, 1H), 1.63 - 1.78 (m, 2H), 1.53 (s, 5H), 1.24 - 1.45 (m, 6H), 0.82 - 1.04 (m, 6H)	1.70 ^c	558.0 (M+H ⁺)
98	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 9.60 (s, 0.3H), 9.27 (br. s., 0.5H), 9.12 (t, J = 6.3 Hz, 0.3H), 8.98 (t, J = 5.9 Hz, 0.7H), 8.76 (t, J = 5.4 Hz, 0.3H), 8.51 (t, J = 5.4 Hz, 0.7H), 8.30 (s, 0.3H), 7.77 (s, 0.7H), 7.71 (dd, J = 14.2, 7.9 Hz, 1H), 7.47 - 7.56 (m, J = 5.3 Hz, 2H), 7.21 - 7.30 (m, 2H), 4.47 - 4.79 (m, 2H), 4.20 (q, J = 6.9 Hz, 2.2H), 3.51 - 3.65 (m, 0.7H), 2.55 - 2.67 (m, 1H), 1.47 - 1.61 (m,	5.62 ^a	554.3 (M+H ⁺)

10

20

30

40

	2H), 1.38 (t, 5H), 1.07 - 1.29 (m, 6H), 0.64 - 0.85 (m, 6H)		
99	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ ppm: 8.19 (s, 0.3H), 7.75 (s, 0.7H), 7.29 (br. s., 1H), 7.22 (br. s., 1H), 7.12 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.75 - 6.87 (m, J = 3.5 Hz, 2H), 4.56 - 4.72 (m, 2H), 4.16 - 4.28 (m, 0.3H), 4.02 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.44 - 3.58 (m, 0.7H), 3.07 (s, 1H), 3.02 (s, 1H), 2.54 - 2.66 (m, 0.7H), 2.44 - 2.54 (m, 0.3H), 1.35 - 1.65 (m, 4H), 1.31 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.02 - 1.22 (m, 6H), 0.72 - 0.84 (m, J = 7.2, 7.2 Hz, 3H), 0.61 - 0.72 (m, 3H)	2.41 ^b	568.2
100	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 9.16 - 9.35 (m, 0.7H), 9.03 - 9.16 (m, 0.3H), 8.84 - 8.94 (m, 0.6H), 8.64 - 8.72 (m, 0.4H), 8.55 - 8.64 (m, 1H), 8.39 - 8.48 (m, 0.7H), 8.22 (s, 0.3H), 7.82 - 7.90 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.59 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.42 - 4.66 (m, 2H), 4.04 - 4.13 (m, 2H), 3.44 - 3.59 (m, 3H), 2.47 - 2.57 (m, 1H), 1.36 - 1.51 (m, 3H), 1.31 (t, J = 6.7 Hz, 4H), 1.01 - 1.15 (m, 6H), 0.60 - 0.75 (m, 6H)	6.06 ^a	610.8 (M+H ⁺)
101	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 9.62 (br. s., 0.3H), 9.30 (br. s., 0.5H), 9.21 (t, J = 5.9 Hz, 0.3H), 9.05 (t, J = 5.6 Hz, 0.7H), 8.76 (t, J = 5.6 Hz, 0.3H), 8.51 (t, J = 5.5 Hz, 0.7H), 8.30 (s, 0.3H), 7.77 (s, 0.7H), 7.65 - 7.75 (m, J = 13.6 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.21 - 7.25 (m, 1H), 7.15 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 4.47 - 4.77 (m, 2H), 4.19 - 4.28 (m, 0.4H), 4.15 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.52 - 3.62 (m, J = 11.0 Hz, 3.7H), 2.55 - 2.66 (m, 1H), 1.48 - 1.59 (m, 2H), 1.38 (t, J = 6.9 Hz, 5H), 1.05 - 1.25 (m, 6H), 0.66 - 0.84 (m, 6H)	1.84 ^c	568.0 (M+H ⁺)
102	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ ppm: 8.14 (s, 0.4H), 7.78 (s, 0.6H), 7.41 (br. s., 1H), 7.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.83 (br. s., 1H), 6.10 (tt, J = 3.6, 56.0 Hz, 1H), 4.58 - 4.72 (m, 2H), 4.21 (td, J = 13.6, 3.3 Hz, 2H), 3.52 - 3.74 (m, 1.4H), 3.34 (dd, J = 14.2, 4.9 Hz, 0.6H), 2.73 (m, 0.6H), 2.58 (m, 0.4H), 1.38 - 1.54 (m, 1H), 1.26 - 1.38 (m, 1H), 1.00 - 1.26 (m, 6H), 0.68 (br. s., 3H)	2.57 ^b	482.1 (M+H ⁺)
103	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 9.95 (s, 0.4H), 9.55 (s, 0.6H), 9.08 - 9.20 (m, 1H), 8.51 - 8.64 (m, 1H), 8.24 (s, 0.4H), 7.86 (s, 1H), 7.83 (s, 0.6H), 7.73 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.15 - 7.19 (m, 1H), 4.52 - 4.71 (m, 2H), 3.52 - 3.68 (m, 2H), 2.72 (br. s., 0.6H), 2.64 (br. s., 0.4H), 1.30 - 1.46 (m, 2H), 1.17 (br. s., 6H), 0.69 - 0.81 (m, 3H)	2.17 ^b	462.2 (M+H ⁺)

10

20

30

40

104	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ ppm: 8.14 (s, 0.4H), 7.78 (s, 0.6H), 7.67 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.21 - 7.32 (m, 1H), 7.15 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.60 - 4.69 (m, 2H), 3.53 - 3.72 (m, 1.4H), 3.34 (dd, J = 14.1, 4.8 Hz, 0.6H), 2.65 - 2.79 (m, 0.4H), 2.52 - 2.65 (m, 0.6H), 2.44 (s, 3H), 1.25 - 1.50 (m, 2H), 1.11 - 1.18 (m, 6H), 0.68 (d, J = 2.0 Hz, 3H)	2.61 ^b	448.2 (M+H ⁺)
105	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 9.95 (br.s., 0.3H), 9.50 - 9.57 (m, 0.5H), 9.26 - 9.36 (m, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.57 - 8.65 (m, 1H), 8.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.18 - 8.26 (m, 1.4H), 7.84 (s, 0.6H), 7.78 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.55 - 4.72 (m, 2H), 3.54 - 3.67 (m, 1H), 3.4 (1H 溶媒により排除), 2.60 - 2.76 (m, 1H), 1.28 - 1.44 (m, 2H), 1.13 - 1.23 (m, 6H), 0.70 - 0.77 (m, 3H)	2.47 ^b	447.1 (M+H ⁺)
106	¹ H NMR (クロロホルム-d) δ ppm: 8.22 (br. s., 0.6H), 7.97 (s, 0.4H), 7.94 (br. s., 1H), 7.85 (br. s., 0.6H), 7.65 - 7.82 (m, 3H), 7.35 - 7.47 (m, 1H), 6.75 (br. s., 1H), 4.80 (m, 2H), 3.67 - 3.82 (m, 1H), 3.26 - 3.46 (m, 1H), 2.70 - 2.81 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.65 (br. s., 2H), 1.17 (br. s., 6H), 0.82 (br. s., 3H)	2.34 ^b	456.1 (M+H ⁺)
107	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ ppm: 8.27 (s, 0.4H), 8.21 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.90 (s, 0.6H), 7.77 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.72 - 4.87 (m, 2H), 4.24 (s, 3H), 3.70 - 3.84 (m, 1.4H), 3.47 (dd, J = 14.2, 5.1 Hz, 0.6H), 2.81 - 2.92 (m, 0.6H), 2.70 (m, 0.4H), 1.51 - 1.67 (m, 1H), 1.38 - 1.51 (m, 1H), 1.18 - 1.38 (m, 6H), 0.64 - 0.86 (m, 3H)	1.70 ^c	456.3 (M+H ⁺)
108	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ ppm: 8.26 (m, 1.5H), 8.06 (m, 1.5H), 7.91 (s, 0.5H), 7.80 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.27 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 3.5 Hz, 0.5H), 4.80 (m, 2H), 3.70 - 3.83 (m, 1.5H), 3.47 (dd, J = 5.2, 14.5 Hz, 0.5H), 2.86 (m, 0.5H), 2.71 (m, 0.5H), 1.58 (m, 1H), 1.47 (m, 1H), 1.21 - 1.36 (m, 6H), 0.82 (m, 3H)	0.58 ^d	482.0 (M+H ⁺)
109	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ ppm: 8.25 (s, 1H), 8.15 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.95 - 8.06 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.61 - 7.70 (m, 2H), 7.42 - 7.50 (m, 1H), 7.27 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.05 - 7.13 (m, 1H), 4.69 - 4.81 (m, 2H), 3.57 - 3.67 (m, 1H), 2.65 - 2.76 (m, 1H), 1.44 - 1.74 (m, 6H), 1.13 - 1.33 (m, 4H), 0.89 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.81 (t, J = 6.5 Hz, 3H)	5.60 ^a	488.0 (M+H ⁺)

10

20

30

40

110	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9.54 - 9.64 (m, 0.3H), 9.24 - 9.32 (m, 0.7H), 8.81 - 8.95 (m, 0.3H), 8.64 (t, J = 5.8 Hz, 0.7H), 8.27 - 8.33 (m, 0.3H), 8.22 (t, J = 6.0 Hz, 0.3H), 8.08 (t, J = 6.3 Hz, 0.7H), 7.64 - 7.78 (m, 0.7H), 7.14 - 7.52 (m, 5H), 4.80 - 4.98 (m, 1H), 4.27 - 4.59 (m, 3H), 4.15 - 4.27 (m, 0.3H), 3.47 - 3.63 (m, 0.7H), 2.18 - 2.36 (m, 2H), 1.92 - 2.08 (m, 1H), 1.28 - 1.76 (m, 5.2H), 0.94 - 1.28 (m, 6.4H), 0.51 - 0.92 (m, 6.4H)	2.64 ^b	434.2
111	¹ H NMR (メタノール-d4) シフト: 8.32 (s, 0.3H), 7.90 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.87 (s, 0.7H), 7.82 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.26 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.00 (d, J=3.3 Hz, 1H), 4.69-4.84 (m, 2H), 4.35 (br. s., 0.3H), 4.21-4.31 (m, 2H), 3.56-3.69 (m, 0.7H), 2.67-2.77 (m, 0.7H), 2.62 (br. s., 0.3H), 1.63-1.73 (m, 2H), 1.50 (t, J=6.9 Hz, 5H), 1.13-1.36 (m, 6H), 0.84-0.97 (m, 3H), 0.71-0.84 (m, 3H)	7.15 ^a	536.0 (M+H ⁺)
112	¹ H NMR (DMSO-d6) シフト: 10.01 (br. s., 0.1H), 9.67 (br. s., 0.1H), 9.33 (br. s., 0.5H), 9.14-9.23 (m, 0.3H), 9.05 (t, J=5.9 Hz, 0.7H), 8.79 (t, J=5.5 Hz, 0.3H), 8.53 (t, J=5.6 Hz, 0.7H), 8.29 (s, 0.3H), 7.85 (s, 1H), 7.76 (s, 0.7H), 7.51 (br. s., 1H), 7.35 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.21-7.29 (m, 1H), 7.09-7.17 (m, 1H), 4.43-4.75 (m, 2H), 4.22 (q, J=7.8 Hz, 0.3H), 3.57 (td, J=9.2, 4.9 Hz, 0.7H), 2.54-2.70 (m, 1H), 1.31-1.62 (m, 4H), 1.03-1.28 (m, 6H), 0.59-0.87 (m, 6H)	5.41 ^g	490.2 (M+H ⁺)
113	¹ H NMR (DMSO-d6) シフト: 9.61 (s, 0.2H), 9.22-9.37 (m, 0.7H), 9.13 (t, J=5.9 Hz, 0.6H), 8.78 (t, J=5.9 Hz, 0.3H), 8.52 (t, J=5.9 Hz, 0.6H), 8.30 (s, 0.3H), 7.99-8.09 (m, 1H), 7.70-7.82 (m, 1.7H), 7.38 (t, J=2.0 Hz, 1H), 7.21-7.29 (m, 2H), 4.84 (s, 2H), 4.43-4.74 (m, 2H), 4.15-4.29 (m, 0.3H), 3.57 (td, J=9.4, 4.8 Hz, 0.7H), 2.54-2.67 (m, 1H), 1.32-1.62 (m, 4H), 1.00-1.29 (m, 6H), 0.59-0.84 (m, 6H)	5.39 ^g	548.3 (M+H ⁺)
114	¹ H NMR (DMSO-d6) シフト: 9.61 (s, 0.3H), 9.29 (s, 0.7H), 9.20 (t, J=5.9 Hz, 0.3H), 9.06 (t, J=6.1 Hz, 0.7H), 8.79 (t, J=5.8 Hz, 0.3H), 8.54 (t, J=5.9 Hz, 0.7H), 8.29 (s, 0.3H), 7.95-8.02 (m, 1H), 7.85-7.94 (m, 2H), 7.76 (s, 0.7H), 7.26-7.32 (m, 1H), 7.20-7.25 (m, 1H), 4.47-4.78 (m, 2H), 4.22 (q, J=7.3 Hz, 0.3H), 3.99 (s, 2H), 3.58 (td, J=9.5, 4.6 Hz, 0.7H), 2.54-2.67 (m, 1H), 1.30-1.60 (m, 4H), 1.05-1.21 (m, 6H), 0.59-0.86 (m, 6H)	2.26 ^b	532.1 (M+H ⁺)
115	¹ H NMR (DMSO-d6) シフト: 9.61 (s, 0.3H), 9.26-9.43 (m, 0.8H), 8.76 (t, J=5.6 Hz, 0.2H), 8.53 (t, J=5.8 Hz, 0.7H), 8.30 (s, 0.3H), 7.96-8.08 (m, 1H), 7.79 (s, 0.7H), 7.29-7.38 (m, 1H), 7.23-7.28 (m, 1H), 7.04-7.21 (m, 6H), 4.50-4.88 (m, 2H), 4.29 (d, J=6.8 Hz, 0.1H), 4.06 (q, J=6.9 Hz, 2H), 3.49-3.76 (m, 0.6H), 2.58-2.75 (m, 1H), 2.39-2.54 (2H, 溶媒ピーク下), 1.63-1.87 (m, 2H), 1.45-1.59 (m, 2H),	0.89 ^e	568.5 (M+H ⁺)

10

20

30

40

	1.25-1.39 (m, 3H), 0.58-0.87 (m, 3H)		
117	¹ H NMR (DMSO-d ₆) シフト: 9.58 (s, 0.3H), 9.28 (s, 0.7H), 9.21 (t, J=5.8 Hz, 0.5H), 8.83 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.58 (t, J=5.9 Hz, 0.6H), 8.30 (s, 0.3H), 7.96 (d, J=8.0 Hz, 1.4H), 7.51-7.86 (m, 7H), 7.24-7.46 (m, 5H), 4.97 (dt, J=7.7, 5.3 Hz, 1.2H), 4.28 (dd, J=7.2, 2.1 Hz, 0.6H), 4.11 (q, J=5.1 Hz, 0.7H), 3.69 (s, 4H), 3.62 (s, 2H), 3.17 (d, J=5.0 Hz, 2H), 2.97 (dd, J=8.0, 5.3 Hz, 2H), 2.58-2.75 (m, 2H), 1.32-1.51 (m, 3H), 0.64-0.86 (m, 3H)	1.21 ^h	717.2 (M+H ⁺)
118	¹ H NMR (メタノール-d ₄) シフト: 8.27 (s, 0.3H), 7.82-8.00 (m, 1.6H), 7.44 (d, J=3.3 Hz, 1H), 7.10-7.33 (m, 3H), 6.72-6.88 (m, 2H), 4.60-4.88 (m, 4H), 4.35-4.50 (m, 0.3H), 3.63-3.82 (m, 0.7H), 2.69-2.92 (m, 1H), 2.47-2.66 (m, 2H), 1.56-2.00 (m, 4H), 0.69-1.03 (m, 3H)	6.57 ^a	634.2 (M+H ⁺)
119	¹ H NMR (メタノール-d ₄) シフト: 9.11 (t, J=6.0 Hz, 0.2H), 9.01 (t, J=6.0 Hz, 0.5H), 8.91 (t, J=5.9 Hz, 0.2H), 8.84 (t, J=6.0 Hz, 0.5H), 8.74 (d, J=7.8 Hz, 0.3H), 8.32 (s, 0.2H), 7.91-8.05 (m, 4H), 7.87 (s, 0.7H), 7.28 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.03-7.14 (m, 1H), 4.97-5.06 (m, 1H), 4.66-4.88 (m, 2H), 4.35 (ddd, J=10.0, 7.2, 5.1 Hz, 0.2H), 3.55-3.75 (m, 0.8H), 2.86-3.13 (m, 2H), 2.52-2.81 (m, 1H), 1.43-1.81 (m, 4H), 1.11-1.37 (m, 6H), 0.66-1.01 (m, 6H)	5.40 ^a	589.3 (M+H ⁺)
120	¹ H NMR (DMSO-d ₆) シフト: 9.61 (s, 0.3H), 9.29 (s, 0.7H), 9.17 (t, J=6.0 Hz, 0.2H), 9.03 (t, J=6.0 Hz, 0.7H), 8.78 (t, J=5.5 Hz, 0.2H), 8.64 (br. s., 0.6H), 8.53 (t, J=6.0 Hz, 0.7H), 8.29 (s, 0.3H), 7.72-7.86 (m, 2.8H), 7.39 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.23-7.30 (m, 1H), 7.13-7.20 (m, 1H), 4.46-4.78 (m, 3H), 4.22 (q, J=7.4 Hz, 0.2H), 3.58 (td, J=9.5, 4.8 Hz, 0.7H), 2.77-2.89 (m, 1H), 2.55-2.73 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.33-1.62 (m, 4H), 1.05-1.25 (m, 6H), 0.60-0.85 (m, 6H)	5.46 ^a	603.3 (M+H ⁺)
121	¹ H NMR (DMSO-d ₆) シフト: 9.62 (s, 0.3H), 9.26-9.41 (m, 0.7H), 9.21 (t, J=6.0 Hz, 0.6H), 8.79 (t, J=5.6 Hz, 0.3H), 8.52 (t, J=5.9 Hz, 0.7H), 8.30 (s, 0.3H), 7.97-8.07 (m, 1H), 7.76 (s, 0.7H), 7.27-7.34 (m, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.15-7.19 (m, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.45-4.71 (m, 2H), 4.14-4.29 (m, 0.2H), 3.58 (td, J=9.5, 5.1 Hz, 0.7H), 2.54-2.68 (m, 1H), 1.31-1.63 (m, 4H), 1.03-1.26 (m, 6H), 0.57-0.86 (m, 6H)	5.29 ⁱ	564.1 (M+H ⁺)

10

20

30

40

122	1H NMR (メタノール-d4) シフト: 8.32 (s, 0.3H), 7.89 (s, 0.6H), 7.52 (d, J=18.3 Hz, 2H), 7.24 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.12-7.21 (m, 1H), 6.90-7.02 (m, 2H), 6.70-6.86 (m, 2H), 4.65-4.89 (m, 2H), 4.28-4.47 (m, 2.2H), 4.03-4.22 (m, 4H), 3.59-3.77 (m, 0.7H), 2.47-2.89 (m, 3H), 1.52-1.97 (m, 4H), 1.42 (t, J=6.9 Hz, 3H), 0.77-1.00 (m, 3H)	6.56 ^a	703.2 (M+H ⁺)
123	1H NMR (メタノール-d4) シフト: 9.27 (d, J=7.5 Hz, 0.6H), 9.13 (t, J=6.0 Hz, 0.1H), 8.27 (s, 0.3H), 8.09 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.90 (s, 0.6H), 7.58-7.68 (m, 1H), 7.52 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.26-7.37 (m, 1H), 7.15-7.25 (m, 1H), 7.03-7.14 (m, 1H), 6.70-6.89 (m, 2H), 4.66-4.86 (m, 2H), 4.26-4.50 (m, 2.3H), 3.60-3.82 (m, 0.6H), 2.88-3.21 (m, 2H), 2.67-2.86 (m, 1H), 2.50-2.64 (m, 2H), 1.77-1.96 (m, 2H), 1.51-1.76 (m, 5H), 0.76-1.02 (m, 3H)	6.40 ^a	703.2 (M+H ⁺)
124	1H NMR (DMSO-d6) シフト: 9.63 (s, 0.3H), 9.31 (s, 0.6H), 9.20 (t, J=6.1 Hz, 0.3H), 9.12 (t, J=6.0 Hz, 0.6H), 8.78 (t, J=5.8 Hz, 0.3H), 8.56 (t, J=5.8 Hz, 0.6H), 8.30 (s, 0.3H), 7.79 (s, 0.7H), 7.49-7.62 (m, 2H), 7.26-7.31 (m, 1H), 7.22-7.25 (m, 1H), 7.07-7.20 (m, 6H), 4.48-4.87 (m, 2H), 4.28 (d, J=6.3 Hz, 0.1H), 4.13 (br. s., 2H), 3.89 (s, 2H), 3.57-3.73 (m, 0.7H), 3.26-3.46 (2H, 溶媒ピーク下), 2.56-2.76 (m, 1H), 2.40-2.54 (2H, 溶媒ピーク下), 1.63-1.83 (m, 2H), 1.43-1.60 (m, 2H), 1.17-1.38 (m, 3H), 0.65-0.85 (m, 3H)	5.47 ^a	667.4 (M+H ⁺)
125	1H NMR (DMSO-d6) シフト: 9.62 (s, 0.2H), 9.21-9.40 (m, 0.4H), 9.07 (br. s., 0.6H), 8.72-8.89 (m, 0.3H), 8.53 (t, J=5.6 Hz, 0.7H), 8.30 (s, 0.3H), 7.93 (s, 1H), 7.76 (s, 0.7H), 7.67-7.72 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.24-7.31 (m, 1H), 7.14-7.22 (m, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.46-4.78 (m, 2H), 4.13-4.31 (m, 0.2H), 3.58 (td, J=9.5, 4.6 Hz, 0.7H), 3.28-3.42 (2H, 溶媒ピーク下), 2.79-2.96 (m, 1H), 2.56-2.75 (m, 0.8H), 1.33-1.62 (m, 4H), 0.96-1.26 (m, 6H), 0.61-0.85 (m, 6H)	5.27 ^a	663.3 (M+H ⁺)
126	1H NMR (DMSO-d6) シフト: 9.63 (br. s., 0.1H), 9.13-9.26 (m, 1H), 8.99 (t, J=6.0 Hz, 0.6H), 8.78 (t, J=5.8 Hz, 0.2H), 8.54 (t, J=5.9 Hz, 0.7H), 8.29 (s, 0.3H), 7.90-8.07 (m, 1H), 7.77 (s, 0.7H), 7.64-7.72 (m, 1H), 7.53-7.63 (m, 1H), 7.17-7.37 (m, 2H), 4.88-5.06 (m, 2H), 4.49-4.84 (m, 3H), 4.22 (q, J=7.4 Hz, 0.2H), 3.57 (td, J=9.6, 4.4 Hz, 0.7H), 2.71-2.92 (m, 2H), 2.54-2.65 (m, 1H), 1.32-1.64 (m, 4H), 1.00-1.24 (m, 6H), 0.64-0.83 (m, 6H)	5.38 ^a	663.3 (M+H ⁺)

10

20

30

40

127	1H NMR (DMSO-d ₆) シフト: 9.62 (s, 0.3H), 9.31 (s, 0.7H), 9.24 (t, J=5.8 Hz, 0.3H), 9.15 (t, J=6.1 Hz, 0.6H), 8.90 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.77 (t, J=5.5 Hz, 0.2H), 8.56 (t, J=5.8 Hz, 0.7H), 8.30 (s, 0.3H), 8.01 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.79 (s, 0.7H), 7.59-7.68 (m, 2H), 7.28-7.35 (m, 2H), 7.07-7.24 (m, 5H), 4.51-4.89 (m, 3H), 4.17-4.40 (m, 2.5H), 3.56-3.73 (m, 0.7H), 2.59-2.96 (m, 2H), 2.40-2.57 (2H, 溶媒ピーク下), 1.33-1.91 (m, 7H), 0.65-0.87 (m, 3H)	0.79 ^e	667.6 (M+H ⁺)
128	1H NMR (メタノール-d ₄) d: 8.29-8.34 (m, 0.2H), 7.87 (s, 0.8H), 7.27 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.08-7.17 (m, J=17.1, 1.5 Hz, 3H), 4.69-4.85 (m, 2H), 4.37 (q, J=7.0 Hz, 2H), 4.20-4.33 (m, J=5.8, 5.8 Hz, 0.2H), 3.57-3.69 (m, 0.7H), 2.72 (td, J=9.8, 4.8 Hz, 0.7H), 2.62 (ddd, J=10.4, 7.2, 4.5 Hz, 0.3H), 1.43-1.77 (m, 7H), 1.12-1.36 (m, 6H), 0.85-0.97 (m, J=7.2, 7.2 Hz, 3H), 0.73-0.84 (m, 3H)	0.97 ^e	534.1 (M+H ⁺)
129	1H NMR (DMSO-d ₆) シフト: 9.61 (s, 0.3H), 9.26-9.36 (m, 0.6H), 9.20 (t, J=5.9 Hz, 0.6H), 8.72-8.82 (m, 0.1H), 8.53 (t, J=5.8 Hz, 0.7H), 8.29 (s, 0.3H), 8.17 (s, 1H), 8.10 (dd, J=8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.76 (s, 0.7H), 7.31-7.38 (m, 1H), 7.25-7.30 (m, 1H), 4.45-4.77 (m, 2H), 4.14-4.29 (m, 0.1H), 3.58 (td, J=9.3, 4.9 Hz, 0.5H), 2.53-2.67 (m, 1H), 1.31-1.61 (m, 4H), 1.02-1.23 (m, 6H), 0.56-0.83 (m, 6H)	2.23 ^b	519.0 (M+H ⁺)
130	1H NMR (メタノール-d ₄) シフト: 9.06 (t, J=5.9 Hz, 0.1H), 8.89 (dt, J=16.5, 5.9 Hz, 0.7H), 8.29 (s, 0.3H), 8.10 (s, 0.1H), 7.83-7.93 (m, 0.8H), 7.61-7.69 (m, 1H), 7.54-7.59 (m, 1H), 7.27 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.13 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.00-7.08 (m, 1H), 4.71-4.85 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.56-3.73 (m, 0.8H), 2.93 (s, 3H), 2.55-2.81 (m, 1H), 1.37-1.80 (m, 4H), 1.12-1.35 (m, 6H), 0.65-1.03 (m, 6H)	5.87 ^a	575.2 (M+H ⁺)
131	1H NMR (メタノール-d ₄) シフト: 8.32 (s, 0.2H), 8.13-8.17 (m, 0.8H), 8.08-8.12 (m, 0.1H), 7.87 (s, 0.7H), 7.72-7.82 (m, 0.8H), 7.64 (t, J=1.9 Hz, 0.8H), 7.55-7.60 (m, 0.2H), 7.25-7.31 (m, 1H), 7.01-7.11 (m, 1H), 4.70-4.81 (m, 2H), 4.65-4.68 (m, 2H), 4.26-4.42 (m, 0.2H), 3.56-3.73 (m, 0.7H), 2.55-2.80 (m, 1H), 1.46-1.83 (m, 3H), 1.14-1.36 (m, 7H), 0.63-1.00 (m, 6H)	5.65 ^a	547.3 (M+H ⁺)
132	1H NMR (メタノール-d ₄) シフト: 8.31 (s, 0.3H), 8.06 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.89 (s, 0.7H), 7.54-7.61 (m, 1H), 7.48 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.23-7.30 (m, 1H), 7.01-7.11 (m, 1H), 4.64-4.86 (m, 2H), 4.19-4.45 (m, 2.5H), 3.86-4.00 (m, 0.2H), 3.59-3.78 (m, 0.8H), 3.41-3.54 (m, 0.2H), 3.13 (dd, J=17.2, 4.4 Hz, 1H), 2.87-3.02 (m, 1H), 2.55-2.80 (m, 1H), 1.45-1.85 (m, 7H), 1.08-1.37 (m, 6H), 0.62-0.98 (m, 6H)	5.80 ^a	633.4 (M+H ⁺)

10

20

30

40

133	1H NMR (DMSO-d6) シフト: 12.82 (br. s., 1H), 12.42 (br. s., 1H), 9.61 (s, 0.3H), 9.30 (br. s., 0.6H), 9.24 (t, J=6.5 Hz, 0.3H), 9.09 (t, J=5.9 Hz, 0.7H), 8.86 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.79 (s, 0.3H), 8.54 (t, J=5.4 Hz, 0.7H), 8.29 (s, 0.3H), 7.93-8.06 (m, 4H), 7.77 (s, 0.7H), 7.24-7.30 (m, 2H), 4.74-4.80 (m, 1H), 4.49-4.72 (m, 2H), 4.19-4.26 (m, 0.3H), 3.54-3.68 (m, 0.7H), 2.87 (dd, J=16.4, 5.6 Hz, 1H), 2.73 (dd, J=16.8, 7.8 Hz, 1H), 2.54-2.64 (m, 1H), 1.34-1.56 (m, 4H), 1.04-1.22 (m, 6H), 0.63-0.81 (m, 6H)	2.15 ^b	589.2
134	1H NMR (DMSO-d6) シフト: 12.50 (br. s., 1H), 9.61 (s, 0.3H), 9.30 (s, 0.7H), 9.24 (t, J=6.1 Hz, 0.3H), 9.09 (t, J=6.0 Hz, 0.7H), 8.79 (t, J=5.5 Hz, 0.3H), 8.70 (d, J=7.5 Hz, 1H), 8.54 (t, J=5.8 Hz, 0.7H), 8.29 (s, 0.3H), 7.96-8.06 (m, 4H), 7.77 (s, 0.7H), 7.24-7.31 (m, 2H), 4.49-4.72 (m, 2H), 4.43 (ddd, J=9.7, 7.8, 5.1 Hz, 1H), 4.22 (d, J=7.5 Hz, 0.3H), 3.58 (td, J=9.6, 4.6 Hz, 0.7H), 2.54-2.67 (m, 1H), 2.32-2.43 (m, 2H), 2.06-2.16 (m, 1H), 1.91-2.02 (m, 1H), 1.34-1.56 (m, 4H), 1.06-1.23 (m, 6H), 0.66-0.82 (m, 6H)	0.84 ^f	603.3
135	1H NMR (DMSO-d6) シフト: 12.90 (br. s., 1H), 12.23 (br. s., 1H), 9.61 (s, 0.3H), 9.29 (s, 0.7H), 9.18 (t, J=5.9 Hz, 0.3H), 9.04 (t, J=6.0 Hz, 0.7H), 8.77 (t, J=5.6 Hz, 0.3H), 8.50-8.59 (m, 1.7H), 8.29 (s, 0.3H), 7.88 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.76 (s, 0.7H), 7.59-7.65 (m, 2H), 7.27-7.33 (m, 2H), 4.50-4.73 (m, 3H), 4.27-4.37 (m, 2H), 4.22 (q, J=6.6 Hz, 0.3H), 3.57 (td, J=9.6, 4.6 Hz, 0.7H), 2.53-2.63 (m, 1H), 2.26-2.40 (m, 2H), 2.09-2.18 (m, 1H), 1.89-1.99 (m, 1H), 1.35-1.56 (m, 7H), 1.07-1.23 (m, 6H), 0.66-0.82 (m, 6H)	5.773 ^a	647.4
136	1H NMR (DMSO-d6) シフト: 12.77 (br. s., 2H), 9.61 (s, 0.3H), 9.29 (s, 0.7H), 9.24 (t, J=5.9 Hz, 0.3H), 9.09 (t, J=5.8 Hz, 0.7H), 8.79 (br. s., 0.3H), 8.54 (t, J=5.6 Hz, 0.7H), 8.29 (s, 0.3H), 7.93-8.06 (m, 2H), 7.76 (s, 0.7H), 7.41 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.18-7.32 (m, 2H), 4.48-4.72 (m, 2H), 4.18-4.27 (m, 0.4H), 4.15 (s, 2H), 4.00-4.08 (m, 2H), 3.58 (td, J=9.3, 4.8 Hz, 0.7H), 2.55-2.65 (m, 1H), 1.33-1.56 (m, 4H), 1.07-1.26 (m, 6H), 0.66-0.86 (m, 6H)	5.283 ^a	589.3
137	1H NMR (重水素 OXIDE) シフト: 7.75 (s, 0.7H), 7.42 (s, 0.9H), 7.33 (s, 1H), 7.11-7.19 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.85-6.92 (m, 1H), 4.48-4.63 (m, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.08 (q, J=7.0 Hz, 2.5H), 3.01 (d, J=12.5 Hz, 2H), 1.30 (t, J=7.0 Hz, 3.4H), 0.92-1.14 (m, 0.6H), 0.64-0.81 (m, 3H), 0.37-0.53 (m, 2H)	5.64 ^a	597.2 (M+H ⁺)

10

20

30

40

138	1H NMR (DMSO-d6) シフト: 9.93 (br. s., 0.8H), 9.62 (br. s., 0.2H), 9.17 (t, J=6.0 Hz, 0.3H), 9.00 (t, J=6.0 Hz, 0.7H), 8.79 (t, J=5.9 Hz, 0.3H), 8.54 (t, J=5.9 Hz, 0.7H), 8.29 (s, 0.3H), 7.76 (s, 0.7H), 7.55 (dd, J=13.4, 1.1 Hz, 1H), 7.38-7.46 (m, 1H), 7.22-7.32 (m, 1H), 7.01-7.18 (m, 2H), 4.44-4.76 (m, 2H), 4.15-4.29 (m, 0.3H), 3.57 (td, J=9.5, 4.6 Hz, 0.7H), 2.53-2.68 (m, 1H), 1.31-1.61 (m, 4H), 1.04-1.26 (m, 6H), 0.62-0.86 (m, 6H)	4.93 ^a	526.3 (M+H ⁺)
139	1H NMR (DMSO-d6) シフト: 9.61 (s, 0.2H), 9.29 (br. s., 0.6H), 9.17 (t, J=5.9 Hz, 0.3H), 9.03 (t, J=5.9 Hz, 0.7H), 8.77 (t, J=5.6 Hz, 0.3H), 8.53 (t, J=5.8 Hz, 0.7H), 8.38 (q, J=5.2 Hz, 1H), 8.29 (s, 0.3H), 8.02 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.76 (s, 0.7H), 7.57-7.68 (m, 2H), 7.22-7.36 (m, 2H), 4.48-4.79 (m, 2H), 4.32 (q, J=6.9 Hz, 2H), 4.22 (q, J=7.4 Hz, 0.3H), 3.50-3.66 (m, 2.8H), 2.54-2.68 (m, 1H), 1.31-1.65 (m, 7H), 1.12 (dt, J=17.8, 6.7 Hz, 6H), 0.61-0.83 (m, 6H)	0.76 ^f	611.2 (M+H ⁺)
140	1H NMR (DMSO-d6) シフト: 9.62 (s, 0.2H), 9.27 (t, J=5.9 Hz, 0.2H), 9.17 (t, J=6.0 Hz, 0.6H), 8.77 (t, J=5.8 Hz, 0.3H), 8.55 (t, J=5.8 Hz, 0.7H), 8.30 (s, 0.3H), 7.79 (s, 0.7H), 7.56-7.75 (m, 2H), 7.29 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.02-7.24 (m, 7.4H), 4.50-4.88 (m, 2H), 4.22-4.36 (m, 0.2H), 4.12 (q, J=6.9 Hz, 2H), 3.65 (td, J=9.9, 3.9 Hz, 0.7H), 2.59-2.73 (m, 1H), 2.40-2.55 (2H, 溶媒ピーク下), 1.64-1.81 (m, 2H), 1.44-1.61 (m, 2H), 1.28-1.41 (m, 3H), 0.69-0.83 (m, 3H)	5.61 ^a	588.2 (M+H ⁺)
141	1H NMR (DMSO-d6) シフト: 9.58 (s, 0.3H), 9.21-9.35 (m, 1.5H), 8.74 (s, 0.2H), 8.57 (t, J=5.5 Hz, 0.6H), 8.30 (s, 0.3H), 7.68-7.88 (m, 5.6H), 7.65 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.38-7.50 (m, 2H), 7.28-7.33 (m, 2H), 7.13-7.21 (m, 2H), 4.71-4.82 (m, 1H), 4.54-4.65 (m, 1H), 4.31 (br. s., 0.3H), 4.11 (q, J=6.9 Hz, 2H), 3.64-3.71 (m, 0.8H), 2.60-2.71 (m, 3H), 1.74-1.92 (m, 2H), 1.47-1.67 (m, 2H), 1.25-1.38 (m, 3H), 0.71-0.81 (m, 3H)	6.17 ^a	638.3 (M+H ⁺)
142	1H NMR (DMSO-d6) シフト: 11.70 (s, 1H), 9.04-9.20 (m, 1.7H), 8.79 (s, 0.3H), 8.55 (br. s., 0.7H), 8.27 (s, 0.3H), 8.01 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.76 (s, 0.7H), 7.59 (br. s., 0.7H), 7.40 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.02-7.25 (m, 4H), 4.58-4.73 (m, 1H), 4.44-4.55 (m, 1H), 4.17-4.23 (m, 0.3H), 3.48-3.59 (m, 2.7H), 2.53-2.62 (m, 1H), 1.34-1.56 (m, 4H), 1.05-1.24 (m, 6H), 0.59-0.83 (m, 6H)	5.279 ^a	583.2
143	1H NMR (DMSO-d6) シフト: 11.01 (s, 0.6H), 9.24 (s, 0.3H), 9.10 (t, J=6.0 Hz, 0.7H), 8.80 (s, 0.3H), 8.63 (br. s., 1H), 8.54 (t, J=5.6 Hz, 0.7H), 8.29 (s, 0.3H), 7.99 (s, 3.7H), 7.73-7.78 (m, 1H), 7.20-7.29 (m, 2H), 7.13 (d, J=3.5 Hz, 2H), 4.49-4.72 (m, 2H), 4.18-4.25 (m, 0.3H), 3.46-3.61 (m, 2.7H), 2.53-2.63 (m, 1H), 1.34-1.56 (m, 4H),	5.129 ^a	567.3

10

20

30

40

	1.04-1.24 (m, 6H), 0.62-0.83 (m, 6H)		
144	¹ H NMR (DMSO-d ₆) シフト: 11.04 (s, 0.8H), 9.17 (t, J=5.9 Hz, 0.3H), 9.03 (t, J=5.8 Hz, 0.7H), 8.77-8.81 (m, 0.3H), 8.53 (t, J=5.6 Hz, 0.7H), 8.39 (s, 0.3H), 8.29 (s, 1H), 7.73-7.79 (m, 2.7H), 7.43 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.02-7.26 (m, 4H), 4.48-4.72 (m, 2H), 4.19-4.25 (m, 0.3H), 3.54-3.61 (m, 0.7H), 3.47 (dd, J=12.3, 5.8 Hz, 2H), 2.53-2.64 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.34-1.56 (m, 4H), 1.05-1.23 (m, 6H), 0.64-0.83 (m, 6H)	5.173 ^a	581.3
145	¹ H NMR (DMSO-d ₆) シフト: 7.99-8.12 (m, 0.4H), 7.53 (br. s., 0.3H), 6.99-7.14 (m, 2H), 6.90 (br. s., 1H), 6.40-6.62 (m, 2.5H), 6.23 (br. s., 1H), 3.86-4.08 (m, 4H), 3.56 (br. s., 0.3H), 2.84 (br. s., 0.9H), 1.79-1.97 (m, 1H), 0.70-0.94 (m, 4H), 0.35-0.56 (m, 6H), -0.06-0.16 (m, 6H)	4.95 ^a	584.1 (M+H ⁺)
146	¹ H NMR (DMSO-d ₆) シフト: 9.62 (s, 0.3H), 9.22-9.36 (m, 1H), 9.14 (t, J=6.0 Hz, 0.7H), 8.78 (t, J=5.4 Hz, 0.3H), 8.52 (t, J=5.9 Hz, 0.7H), 8.29 (s, 0.3H), 7.71-7.85 (m, 1.7H), 7.49 (s, 1H), 7.36 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.15-7.28 (m, 2H), 4.43-4.78 (m, 2H), 4.14-4.29 (m, 0.3H), 3.58 (td, J=9.3, 4.6 Hz, 0.7H), 2.53-2.66 (m, 1H), 1.30-1.64 (m, 4H), 1.01-1.28 (m, 6H), 0.59-0.88 (m, 6H)	2.43 ^b	488.0 (M+H ⁺)
147	¹ H NMR (DMSO-d ₆) シフト: 7.68-8.16 (m, 1H), 7.62 (d, J=12.5 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.09-7.20 (m, 2H), 6.97 (d, J=3.5 Hz, 1H), 4.68 (d, J=13.3 Hz, 1H), 4.41-4.55 (1H, 溶媒ピーク下), 4.06 (q, J=6.6 Hz, 2H), 3.87 (d, J=5.3 Hz, 1H), 3.38-3.66 (m, 8H), 2.89-3.06 (m, 3H), 2.50-2.60 (1H, 溶媒ピーク下), 1.29 (t, J=7.0 Hz, 3H), 0.90-1.08 (m, 1H), 0.64-0.77 (m, 3H), 0.46-0.60 (m, 3H)	5.68 ^a	554.2
148	¹ H NMR (DMSO-d ₆) シフト: 7.69-8.18 (m, 1H), 7.62 (d, J=12.3 Hz, 1H), 7.35 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.11-7.21 (m, 2H), 6.92-7.00 (m, 1H), 4.67 (d, J=13.3 Hz, 1H), 4.41-4.55 (1H, 溶媒ピーク下), 4.06 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.38-3.58 (7H, 溶媒ピーク下), 2.53-2.59 (m, 1H), 1.23-1.62 (m, 7H), 0.88-1.16 (m, 6H), 0.71 (t, J=7.3 Hz, 3H), 0.45-0.63 (m, 3H)	5.67 ^a	554.3
149	¹ H NMR (DMSO-d ₆) シフト: 7.68-8.18 (m, 1H), 7.62 (d, J=13.1 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.08-7.22 (m, 2H), 6.97 (d, J=3.5 Hz, 1H), 4.67 (d, J=13.6 Hz, 1H), 4.39-4.58 (1H, 溶媒ピーク下), 4.07 (d, J=7.0 Hz, 2H), 2.39-2.50 (1H, 溶媒ピーク下), 1.29 (t, J=6.9 Hz, 6H), 0.64-0.77 (m, 3H), 0.52 (t, J=7.0 Hz, 4H)	5.63 ^a	554.3

10

20

30

40

【0628】

分析方法:

^a LCMS法: Agilent 1100シリーズLC/MSD SLまたはVL、エレクトロスプレーポジティブ [M+H⁺を与えるためのES+ve] を使用、Xorbax Eclipse XDB-C8 5.0 μmカラム (4.6 mm×150 mm径) を搭

50

載、水中0.05% TFA (溶媒A) およびCH₃CN中0.05% TFA (溶媒B) で溶出、下記の溶出勾配: 10.0分で10~100% (溶媒B) および100%で1.6分間保持、流速1.0ml/分を使用。

【0629】

^b LCMS法: Agilent 1100シリーズLC/MSD SLまたはVL、エレクトロスプレーポジティブ [M+H⁺を与えるためのES+ve] を使用、Sunfire C18 5.0μmカラム (3.0mm×50mm径) を搭載、水中0.05% TFA (溶媒A) およびCH₃CN中0.05% TFA (溶媒B) で溶出、下記の溶出勾配: 2.5分で10~100% (溶媒B) および100%で1.7分間保持、流速1.0ml/分を使用。

10

【0630】

^c LCMS法: Agilent 1200シリーズLC/MSD SLまたはVL、エレクトロスプレーポジティブ [M+H⁺を与えるためのES+ve] を使用、Sunfire C18 5.0μmカラム (3.0mm×50mm径) を搭載、水中0.1% TFA (溶媒A) およびCH₃CN中0.1% TFA (溶媒B) で溶出、下記の溶出勾配: 2.5分で10~100% (溶媒B) および100%で1.7分間保持、流速1.0ml/分を使用。

【0631】

^d UPLC法: SQD MSDを備えたAcquity UPLC、エレクトロスプレーポジティブ [M+H⁺を与えるためのES+ve] を使用、BEH C18 1.7μmカラム (2.1mm×50mm径) を搭載、水中0.1% ギ酸 (溶媒A) およびCH₃CN中0.1% ギ酸 (溶媒B) で溶出、下記の溶出勾配: 1.5分で3~100% (溶媒B) および100%で0.4分間保持、流速1.0ml/分を使用。

20

【0632】

^e LCMS法: Sedere Sedex 75CおよびPE Sciexシングル四重極150EXを備えたShimadzu 10Avp、エレクトロスプレーポジティブ [M+H⁺を与えるためのES+ve] を使用、Thermo Hypersil Gold C18 1.9μmカラム (2.1mm×20mm径) を搭載、水中0.02% TFA (溶媒A) およびCH₃CN中0.02% TFA (溶媒B) で溶出、下記の溶出勾配: 1.88分で4~95% (溶媒B) および4%で0.9分間保持、流速1.4ml/分を使用。

30

【0633】

^f LCMS法: Sedere Sedex 75CおよびWaters ZQシングル四重極を備えたShimadzu 10Avp、エレクトロスプレーポジティブ [M+H⁺を与えるためのES+ve] を使用、Thermo Hypersil Gold C18 1.9μmカラム (2.1mm×20mm径) を搭載、水中0.02% TFA (溶媒A) およびCH₃CN中0.02% TFA (溶媒B) で溶出、下記の溶出勾配: 1.88分で4~95% (溶媒B) および4%で0.9分間保持、流速1.4ml/分を使用。

【0634】

^g LCMS法: Agilent 1200シリーズLC/MSD SLまたはVL、エレクトロスプレーポジティブ [M+H⁺を与えるためのES+ve] を使用、Zorbax C18 5.0μmカラム (4.6mm×150mm径) を搭載、水中0.1% TFA (溶媒A) およびCH₃CN中0.1% TFA (溶媒B) で溶出、下記の溶出勾配: 12.5分で10~100% (溶媒B) および100%で1.8分間保持、流速1.0ml/分を使用。

40

【0635】

^h LCMS法: Agilent 1200シリーズLC/MSD SLまたはVL、エレクトロスプレーポジティブ [M+H⁺を与えるためのES+ve] を使用、Sunfire C18 2.5μmカラム (2.1mm×20mm径) を搭載、水中0.05% TFA (溶媒A) およびCH₃CN中0.05% TFA (溶媒B) で溶出、下記の溶出勾配:

50

2. 5分で10～100%（溶媒B）および100%で0.2分間、流速1.3ml/分を使用。

【0636】

ⁱ LCMS法：Agilent 1200シリーズLC/MSD SLまたはVL、エレクトロスプレーポジティブ[M+H⁺を与えるためのES+ve]を使用、Agilent Eclipse XBD-C18 5.0μmカラム（4.6mm×250mm径）を搭載、水中0.05% TFA（溶媒A）およびCH₃CN中0.05% TFA（溶媒B）で溶出、下記の溶出勾配：10分で1～99%（溶媒B）、流速1.0ml/分を使用。

【0637】

医薬組成物

実施例A—錠剤は従来の方法を用いて製造され、下記のように調剤される：

【0638】

【表93】

成分	錠剤当たりの量
本発明の化合物	5 mg
微晶質セルロース	100 mg
ラクトース	100 mg
グリコール酸ナトリウムデンプン	30 mg
ステアリン酸マグネシウム	2 mg
合計	237 mg

【0639】

実施例B—カプセル剤は従来の方法を用いて製造され、下記のように調剤される：

【0640】

【表94】

成分	錠剤当たりの量
本発明の化合物	15 mg
乾燥デンプン	178 mg
ステアリン酸マグネシウム	2 mg
合計	195 mg

【0641】

実施例C—ナノ懸濁液は従来の水性ビーズ粉碎法を用いて製造され、下記のように調剤される：

【0642】

【表 9 5】

成分	ナノ懸濁液当たりの量
本発明の化合物	50 mg
ポリソルベート 20	10 mg
ポリエチレングリコール 4000	20 mg
マンニトール	30 mg
精製水	適量
合計	110 mg

10

【0 6 4 3】

実施例 D－溶融押出し品は、下記のように適切な粒径を達成するための従来の溶融押出し技術および凍結粉碎を用いて製造される：

【0 6 4 4】

【表 9 6】

成分	融解押出し物当たりの量
本発明の化合物	67 mg
75:25 ポリ(乳酸-コ-グリコール酸)	34 mg
合計	100 mg

20

【0 6 4 5】

実施例 E－凍結乾燥品は従来の方法により製造され、下記のように調剤される：

【0 6 4 6】

【表 9 7】

成分	凍結乾燥製剤当たりの量
本発明の化合物	20 mg
水酸化ナトリウム	適量
グリシン	30 mg
ポリエチレングリコール	50 mg
ポリソルベート	2.5 mg

30

40

【0 6 4 7】

生物学的アッセイ

材料：

バッファー成分は、Sigma-Aldrich（セントルイス、MO）または同等の供給者から購入した。プロミオスタチンペプチド基質は、Hopkins, D.R., et al., 2007 Matrix Biology, 26, 508-523に総説される切断部位周辺のミオスタチンタンパク質配列（Uniprot 受託番号 O14793）を用いて American Peptide Company（サニーヴェール、CA）により特注合成されたものである。ハイエンザイム BMP1 切断アッセイで使用されるプロコラーゲンペプチド基質は、Hopkins, D.R.,

50

et al., 2007 Matrix Biology, 26, 508-523に総説される切断部位周辺のプロコラーゲンⅠαタンパク質配列(Uniprot 受託番号P02452)を用いて21st Century Biochemicals(マルボロ、MA)により特注合成されたものである。

【0648】

ヒトBMP1タンパク質の調製：

N末端にヒトRAGEシグナル配列(NM_001136のaa1~22)およびC末端にFLAG-6xHisエピトープタグを有する、ヒトBMP1(NM_001190)のアミノ酸23~721をコードするDNA配列をPCR技術により増幅した。得られたRgs-BMP1(23-721)-FLAG-6xHis断片をCMVプロモーターにより誘導され、かつ、ヌクレオシド不含細胞培養培地での選択を可能とするDHFR遺伝子を含む哺乳動物発現ベクターpCDNにサブクローニングした。この構築物をCHOE1a細胞にエレクトポレーションにより導入した。選択後、個々のクローンからの細胞馴化培地を、プロミオスタチンにより誘導されるペプチダーゼ活性に関するBMP1アッセイ(下記のアッセイ参照)を用いて分析した。最高活性を有するいくつかのクローンからの細胞馴化培地をウエスタンブロットにより分析し、発現を確認した。最高の発現およびペプチダーゼ活性を有するクローンをタンパク質発現に使用した。

10

【0649】

安定トランスフェクトされたCHO細胞株から分泌された成熟型のヒトBMP1(121~721)を精製した。精製工程は総て4℃で行った。10lの細胞馴化培地を、Watson Marlowダイアフィルトレーションシステム(A/G Technology Corporation、モデル#UFP-10~C-55)で、10kDaカットオフカートリッジを用いて1.2lまで濃縮した。その後のバッファー交換は、同じシステムで、0.5M NaCl、20%グリセロール、1mm CHAPS、5mm CaCl₂、10μM ZnCl₂、および20mmイミダゾールを含む50mmトリスバッファー、pH8.0 5lを用いて行った。ダイアフィルトレーション媒体に対して、50ml、30ml、および15mlのレジン容量を用い、それぞれ4℃で一晩、連続的ニッケルNTAスーパーフロークロマトグラフィー(Qiagen、バレンシア、CA)を行ったところ、大部分のBMP1を含む非結合画分が保持されていた。この非結合画分100mlを、20%グリセロール、10mm NaCl、5mm CaCl₂、10μM ZnCl₂、および1mm CHAPSを含む、1000mlの50mmトリスバッファー、pH8.0で希釈し、20mlのQ Sepharose Fast Flow(GE Healthcare Life Sciences)に適用した。BMP1を含むQ Sepharose非結合画分をさらに、Viva Spin、10kDaカットオフカートリッジ(Viviproductions、リトルトン、MA)で濃縮した。

20

30

【0650】

ヒトTLL1タンパク質の調製：

全長天然ヒトTLL1(BD165892.1)の、3つのアミノ酸置換I156V、N221S、V284Aを含む天然変異体をコードするDNA配列をヒト心臓および脳cDNAから増幅し、pCDN発現ベクターにサブクローニングした。このプラスミドをCHOE1A細胞にエレクトポレーションにより導入した。選択後、高レベルのTLL1を発現するクローンを掻き取り、タンパク質精製に用いた。

40

【0651】

精製工程は総て4℃で行った。CHO細胞馴化培地を5mMトリスバッファー、pH8.4で3倍希釈し、ヒトTLL1をSource 30 Qレジン(GE Healthcare Life Sciences)により捕捉した。0mMトリスバッファー、pH8.0で十分に洗浄した後、ヒトTLL1を、50mMトリスバッファー、pH8.0中0~0.5M NaClの直線勾配で溶出させた。20mMトリスバッファー、pH7.4に3.6倍希釈した後、Source 30 QプールからのヒトTLL1をMacr

50

o-prepセラミックヒドロキシアパタイト (HA) タイプ I 40 μ m レジン (BioRad、ハーキュリーズ、CA) に捕捉した。HA レジンを 20 mM トリスバッファー、pH 7.4 で洗浄し、ヒト TLL1 を、0.5 M リン酸カリウムバッファー、pH 7.4 で、洗浄バッファーからの直線勾配として溶出させた。HA プールからのヒト TLL1 は 40 % 飽和硫酸アンモニウムを用いて塩分画し、resolubilized with、 $\leftarrow$ 0.25 M NaCl および 7 mM CaCl_2 を含有する 20 mM トリスバッファー、pH 7.0 で再可溶化した。

【0652】

ヒト TLL2 タンパク質の調製：

ヒト TLL2 (NM_012456) のアミノ酸 26 ~ 1015 をコードする DNA 配列を、N 末端にヒト RAGE シグナル配列を有し、C 末端に Avi-6xHis エピトープタグを有する DNA 鋳型 (GG LND IFEA QK I E W H E H H H H H) から PCR 増幅した。Rgs s-TLL2 Avi-6xHis 断片を Gateway (商標) 組換え (Life Technologies、グランド・アイランド、NY) により pCDN 発現ベクターにサブクロニングした。DHFR 欠損 CHOEl a 細胞は、37 °C、5 % CO_2 中、ヌクレオシドを添加した MR1 培地 (Life Technologies) で維持した。線状化したプラスミド DNA をエレクトロポレーションにより細胞に導入し、ヌクレオシド不含培地でクロンを生成した。クロンを、最適なレベルの活性化型 TLL2 を発現したクロンの同定を可能とするプロミオスタチンにより誘導されるペプチダーゼアッセイ (下記参照) において、TLL2 活性に関してスクリーニングした。

【0653】

TLL2 を安定発現する CHO 細胞の細胞馴化培地を BMP1 に関して記載されたダイアフィльтраーションにより濃縮した。325 ml の濃縮培地をニッケル NTA スーパーフクロマトグラフィー (20 ml Ni-NTA SF、4 °C で一晚) により精製した。このレジンを 15 mM ~ 100 mM のイミダゾール直線勾配で洗浄し、タンパク質をバッファー A (50 mM Tris、pH 8.0、0.5 M NaCl、20 % グリセロール、1 mM CHAPS、5 mM CaCl_2 、10 μ M ZnCl_2) 中、0.3 M のイミダゾールで溶出させた。

【0654】

ヒト BMP1 に関する酵素阻害アッセイ：

(i) 低酵素濃度

本発明の試験化合物による BMP1 ペプチダーゼ活性の阻害は、組換え型の成熟 BMP1 タンパク質 (BMP1 (121 ~ 721) -Flag-His) によるプロミオスタチンペプチド基質の切断をモニタリングすることにより測定した。二重標識ペプチド ((5-FAM) -ELIDQYDVQRDDSSDGSLED-K (5, 6 TAMRA) -CONH₂) の FRET クエンチングは BMP1 により触媒される切断によって軽減される。このアッセイは、384 ウェル形式で 10 μ l のエンドポイントアッセイとして実施し、この場合、反応物は 0.01 % Brij-35 洗剤、5 mM CaCl_2 、および 1 μ M ZnCl_2 を含有する 25 mM HEPES バッファー、pH 7.5 中に、0.5 nM BMP1 および 0.8 μ M プロミオスタチンペプチド基質を含有する。このアッセイは、DMSO 中、100 nM の試験化合物溶液を予め分注した黒色低容量アッセイプレート (Greiner 784076) に 5 μ l の酵素溶液を加えることによって行った。10 分後、5 μ l の基質を加え、この反応物を周囲温度でさらに 60 分間インキュベートした。この反応物を 5 μ l の 0.5 M EDTA で急冷し、プレートは、ViewLux (PerkinElmer) マルチラベルプレートリーダーにて、480 nm の励起フィルターと 540 nm の発光フィルターを用いて読み取った。試験化合物は無希釈の DMSO にて 10 mM 濃度で調製した。阻害曲線については、化合物を DMSO で、3 倍連続希釈を用いて希釈し、11 種類の濃度 (100 μ M ~ 1.7 nM、最終 1 % DMSO) で試験した。応答は各プレート内の非阻害対照および無酵素対照に対して正規化した。用量

反応曲線は、Activity Baseにて4パラメーターロジスティックフィットを用いて解析し、結果は pIC_{50} 値として表される。

【0655】

実施例1～115および117～149の化合物を試験したところ、このアッセイによれば $pIC_{50} > 6.9$ が示された。

【0656】

(ii) 高酵素濃度

例えば、Habig, M., et al., Journal of Biomolecular Screening, 2009, 14, 679-689に記載されるように、高酵素濃度アッセイの使用は有用であり得る。

【0657】

このアッセイは、384ウェル形式で10 μ lのエンドポイントアッセイとして実施し、この場合、反応物は0.01%Brj-35洗剤、5mM $CaCl_2$ 、および1 μ M $ZnCl_2$ を含有する25mM HEPESバッファー、pH7.5中に、50nM BMP1酵素および6 μ MプロコラーゲンIペプチド基質((5-FAM)-DGGRY YRADDANVVRD-K(5,6-TAMRA)-CONH₂)を含有する。このアッセイは、DMSO中、100nlの試験化合物溶液を予め分注した黒色低容量アッセイプレート(Greiner 784076)に5 μ lの酵素溶液を加えることによって行った。10分後、5 μ lの基質を加え、この反応物を周囲温度でさらに30分間インキュベートした。この反応物を5 μ lの0.5M EDTAで急冷し、プレートは、ViewLux(PerkinElmer)マルチラベルプレートリーダーにて、480nmの励起フィルターと540nmの発光フィルターを用いて読み取った。データフィッティングおよび化合物の調製は、低酵素濃度に関して上記した通りに行った。

【0658】

実施例1～115、117～146および149の化合物を試験したところ、このアッセイによれば $pIC_{50} > 6.7$ が示された。

【0659】

ヒトTL L1およびTL L2に関する酵素阻害アッセイ：

ヒトTL L1およびTL L2組換え酵素の阻害は、上記のヒトBMP1に関する酵素阻害アッセイで使用したものと同一プロミオスタチンペプチド基質を用い、384ウェル形式で10 μ lのエンドポイントアッセイとして測定した。TL L1反応は、0.01%Brj-35洗剤、5mM $CaCl_2$ 、および1 μ M $ZnCl_2$ を含有する25mM HEPESバッファー、pH7.5中に2nM TL L1および0.8 μ Mプロミオスタチンペプチド基質を含んだ。TL L1アッセイは、DMSO中、100nlの試験化合物溶液を予め分注した黒色低容量アッセイプレート(Greiner 784076)に5 μ lの酵素溶液を加えることによって行った。酵素と阻害剤の10分のプレインキュベーション後に、5 μ lの基質溶液を加えた。TL L1反応物を周囲温度でさらに60分間インキュベートした。TL L2反応物は、0.01%Brj-35洗剤、5mM $CaCl_2$ 、および1 μ M $ZnCl_2$ を含有する25mM HEPESバッファー、pH7.5中に18nM TL L2および5 μ Mプロミオスタチンペプチド基質を含んだ。TL L2アッセイは、酵素-阻害剤のプレインキュベーションを行わずに、DMSO中、100nlの化合物溶液を予め分注した黒色低容量アッセイプレート(Greiner 784076)に5 μ lの酵素溶液および5 μ lの基質溶液を加えることによって行った。TL L2反応を周囲温度で60分間インキュベートした。TL L1およびTL L2反応物は5 μ lの0.5M EDTAで急冷し、プレートは、ViewLux(PerkinElmer)マルチラベルプレートリーダーにて、480nmの励起フィルターと540nmの発光フィルターを用いて読み取った。データフィッティングおよび化合物の調製は、ヒトBMP1に関する酵素阻害アッセイに関して上記した通りに行った。

【0660】

実施例1～33、35～71、73～84、86～115、117～140、および142～146の化合物をTL L1酵素阻害アッセイで試験したところ、このアッセイによ

10

20

30

40

50

れば $pIC_{50} > 6.4$ が示された。

【0661】

実施例 1～24、26～33、35～71、73～78、80～84、86～115、117～140、および 142～146 の化合物を TLL2 酵素阻害アッセイで試験したところ、このアッセイによれば $pIC_{50} > 6.1$ が示された。

【0662】

上記酵素アッセイの結果は、供試化合物が BMP1、TLL1 および TLL2 酵素活性の 1 以上の有効な阻害剤であることを示す。供試化合物は、単離された酵素およびペプチド基質を用いた生化学アッセイにおいてこれらのメタロプロテアーゼの 1 以上を阻害した。

10

【0663】

プロコラーゲン I C 末端プロペプチド (PICP) および成熟コラーゲンの生成の細胞に基づく阻害アッセイ：

Chen, C.Z.C., et al., British Journal of Pharmacology, 2009, 158, 1196-1209 により記載されているコラーゲン沈着アッセイを、プロコラーゲン I のプロセッシングおよびコラーゲンの沈着に対する化合物の効果を検討するために用いた。適合されたアッセイにおいて、ヒト心臓線維芽細胞を用いた。プロコラーゲン I のプロセッシングは PICP ELISA アッセイにより判定し、成熟コラーゲンの沈着は免疫染色により判定した。

【0664】

ヒト心臓線維芽細胞は、5% CO₂、37℃ の加湿インキュベーターにて FGM-3 培地 (Lonza、#CC-3132) で 6 代まで培養および維持した。次に、それらを 96 ウェル黒色壁、透明底のプレートに、10% ウシ胎児血清 (FBS、Life Technologies #10082147)、1% グルタマックス (Life Technologies #35050061) および 1% ペニシリンおよびストレプトマイシン (Life Technologies #15070063) を含有するイーグルの最小必須培地 (EMEM、ATCC #30-2003) 中、10,000～15,000 細胞/ウェルで播種した。これらの培養物を 37℃ のインキュベーターに置いた。翌日、吸引により培地を除去し、細胞をリン酸緩衝生理食塩水ですすいだ。クラウディング培地 (フィコール培地とも呼ばれる) は、112.5 mg/ml のフィコール 70 および 75 mg/ml のフィコール 400 (それぞれ GE Healthcare #17-0310-10 および 17-0300-10)、100 μM アスコルビン酸、1% グルタマックスおよび 1% ペニシリンおよびストレプトマイシンを EMEM 培地に加えることにより調製した。試験化合物 (DMSO に溶解) をクラウディング培地に希釈した後、細胞に加えた。クラウディング培地中の DMSO の終濃度は 0.3% 未満であった。細胞は 37℃ インキュベーターにて 24～48 時間処理した。処理期間の終了時に、細胞培地を回収した。培地中の PICP のレベルは、PICP ELISA アッセイ (Quidel #8003) により、製造者のプロトコルに従って測定した。試験化合物の効力は、無処理対照に対する PICP レベルを log (阻害剤) として、Graphpad Prism ソフトウェア 5.0 を用いた応答式に対してフィットさせることにより計算し、 pIC_{50} として表した。

20

30

40

【0665】

一部の化合物では、PICP レベルに加えて、成熟コラーゲンの沈着を免疫染色により評価した。処理期間の終了時に、培養プレート上の細胞を 100% メタノールで 10 分間固定した (20℃ に予冷)。次いで、細胞をマウス抗成熟コラーゲン I 抗体 (1:500 希釈、Sigma #C2456)、抗マウス二次抗体 Alexa647 (1:500 希釈、Invitrogen #A21236) および Hoechst (核用、2 μg/ml、Invitrogen #H3596) で免疫染色した。蛍光画像の取得は Operetta High Content イメージングシステム (Perkin Elmer) を用いて行った。各画像視野に関して、成熟コラーゲン染色の強度を核の数で正規化した。正規化したコラーゲンレベルを上記のように Graphpad Prism ソフトウェアを

50

用いた試験化合物の効力の計算に使用した。

【0666】

実施例1、5、12～14、16、18、22～30、33～35、39～45、47～53、55、59～62、64、65、67、70～78、80～89、91～106、108、111～115、および117～146の化合物をPICP細胞障害アッセイで試験したところ、このアッセイによれば $pIC_{50} > 5.4$ が示された。

【0667】

実施例5、24、39、47、74、75、77、80～82、86、93、96、98、99、111～113、121～124、126～128、132、および139の化合物を成熟コラーゲン細胞障害アッセイで試験したところ、このアッセイによれば $pIC_{50} > 6.0$ が示された。

10

【0668】

上記の細胞アッセイの結果は、供試化合物が、*in vivo*で線維症を誘導する細胞種である線維芽細胞により産生される天然酵素によるプロコラーゲン基質のプロセッシングを阻害することを示す。

【0669】

上記の点から、本発明の化合物は、病的線維形成により駆動される多様な疾患、およびこれらの酵素に関する他の*in vivo*基質に関連する、例えば、筋肉機能または筋肉量が減退する疾患において抗線維薬として有益であるはずである。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2015/050179

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D407/04 A61K31/341 C07D307/24 C07D307/68 A61P43/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K

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)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/052919 A2 (SMITHKLINE BEECHAM CORP [US]; LEE JINHWA [US]; CHRISTENSEN SIEGFRIED B) 24 June 2004 (2004-06-24) page 22; example 10 claim 1	1-68
A	----- TURTLE E D ET AL: "Inhibition of procollagen C-proteinase: Fibrosis and beyond", 1 August 2004 (2004-08-01), EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, INFORMA HEALTHCARE, GB, PAGE(S) 1185 - 1197, XP002565735, ISSN: 1354-3776 page 1190 - page 1194; tables 2-5; compounds 1-19 ----- -/-	1-68

☒ 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

24 February 2015

Date of mailing of the international search report

05/03/2015

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bissmire, Stewart

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2015/050179

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2003/069291 A1 (BAILEY SIMON [GB] ET AL) 10 April 2003 (2003-04-10) page 1, paragraph 3 - page 2, paragraph 23 claim 1 -----	1-68
A	WO 00/34313 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]) 15 June 2000 (2000-06-15) page 1, line 3 - line 27 claim 1 -----	1-68
A	WO 00/27377 A2 (BAYER AG [DE]; BURCHARDT ELMAR REINHOLD [DE]; SCHAUER MICHAEL [DE]; ST) 18 May 2000 (2000-05-18) page 1, line 4 - page 4, line 4 claim 1 -----	1-68

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2015/050179

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004052919 A2	24-06-2004	AU 2003296960 A1 EP 1585757 A2 ES 2390767 T3 JP 4486892 B2 JP 2006516120 A US 2007173542 A1 WO 2004052919 A2	30-06-2004 19-10-2005 16-11-2012 23-06-2010 22-06-2006 26-07-2007 24-06-2004
US 2003069291 A1	10-04-2003	NONE	
WO 0034313 A1	15-06-2000	AR 021596 A1 AU 772575 B2 AU 2537500 A BR 9916004 A CA 2352740 A1 CN 1330661 A EP 1137661 A1 JP 2002531576 A TR 200101663 T2 US 6426402 B1 US 2002169133 A1 WO 0034313 A1 ZA 200104672 A	31-07-2002 29-04-2004 26-06-2000 02-10-2001 15-06-2000 09-01-2002 04-10-2001 24-09-2002 21-11-2001 30-07-2002 14-11-2002 15-06-2000 09-09-2002
WO 0027377 A2	18-05-2000	AU 3148100 A CA 2348934 A1 DE 19850072 A1 EP 1124845 A2 JP 2002529403 A US 6750202 B1 WO 0027377 A2	29-05-2000 18-05-2000 04-05-2000 22-08-2001 10-09-2002 15-06-2004 18-05-2000

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 9/14 (2006.01)	A 6 1 P 9/14	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 17/02 (2006.01)	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 21/00 (2006.01)	A 6 1 P 21/00	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 27/06 (2006.01)	A 6 1 P 27/06	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 K 31/4025 (2006.01)	A 6 1 K 31/4025	
A 6 1 K 31/427 (2006.01)	A 6 1 K 31/427	
C 0 7 D 417/04 (2006.01)	C 0 7 D 417/04	
C 0 7 D 405/12 (2006.01)	C 0 7 D 405/12	
A 6 1 K 31/416 (2006.01)	A 6 1 K 31/416	
C 0 7 F 9/655 (2006.01)	C 0 7 F 9/655	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. テフロン
2. C o m b i f l a s h

(74)代理人 100082991

弁理士 佐藤 泰和

(74)代理人 100105153

弁理士 朝倉 悟

(74)代理人 100143971

弁理士 藤井 宏行

(74)代理人 100176083

弁理士 松山 祐子

(72)発明者 サラ、イー、ダウデル

アメリカ合衆国ペンシルベニア州、キング、オブ、プルシア、スウェードランド、ロード、709

(72)発明者 ヒラリー、シェンク、アイダム

アメリカ合衆国ペンシルベニア州、キング、オブ、プルシア、スウェードランド、ロード、709

(72)発明者 マーク、エルバン

アメリカ合衆国ペンシルベニア州、キング、オブ、プルシア、スウェードランド、ロード、709

(72)発明者 ライアン、マイケル、フォックス

- アメリカ合衆国ペンシルベニア州、カレッジビル、サウス、カレッジビル、ロード、1250
- (72)発明者 マーリス、ハモンド
アメリカ合衆国コロラド州、エリー、サマー、ウェイ、930
- (72)発明者 マーク、エイ． ヒルファイカー
アメリカ合衆国ペンシルベニア州、キング、オブ、プルシア、スウェードランド、ロード、709
- (72)発明者 トレム、エイチ． ホアン
アメリカ合衆国ペンシルベニア州、キング、オブ、プルシア、スウェードランド、ロード、709
- (72)発明者 ララ、エス． カランダー
アメリカ合衆国ペンシルベニア州、キング、オブ、プルシア、スウェードランド、ロード、709
- (72)発明者 ブライアン、グリフィン、ロウホーン
アメリカ合衆国ペンシルベニア州、キング、オブ、プルシア、スウェードランド、ロード、709
- (72)発明者 シャラダ、マンス
アメリカ合衆国ペンシルベニア州、キング、オブ、プルシア、スウェードランド、ロード、709
- (72)発明者 ジョアン、フィルプ
アメリカ合衆国ペンシルベニア州、キング、オブ、プルシア、スウェードランド、ロード、709
- (72)発明者 デイビッド、ジー． ウォッシュバーン
アメリカ合衆国ペンシルベニア州、キング、オブ、プルシア、スウェードランド、ロード、709
- (72)発明者 イェ、グッオセン
アメリカ合衆国ペンシルベニア州、キング、オブ、プルシア、スウェードランド、ロード、709

F ターム(参考) 4C037 MA02

4C063	AA01	BB01	BB08	CC75	DD03	DD12	DD22	DD61	EE01	
4C086	AA01	AA02	AA03	BA03	BC07	BC17	BC80	GA02	GA07	GA08
	GA10	GA14	MA01	MA04	NA14	ZA02	ZA33	ZA36	ZA59	ZA75
	ZA81	ZA89	ZA94	ZA96	ZB15	ZB26	ZC41			
4H050	AA01	AB20								