

(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2020-500207

(P2020-500207A)

(43) 公表日 令和2年1月9日 (2020. 1. 9)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 207/16 (2006.01)	C O 7 D 207/16 C S P	4 C O 2 2
C O 7 D 233/90 (2006.01)	C O 7 D 233/90 A	4 C O 2 3
A 6 1 K 31/417 (2006.01)	A 6 1 K 31/417	4 C O 3 3
C O 7 D 231/14 (2006.01)	C O 7 D 231/14	4 C O 3 6
A 6 1 K 31/426 (2006.01)	A 6 1 K 31/426	4 C O 3 7
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 589 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2019-538096 (P2019-538096)	(71) 出願人	519108040
(86) (22) 出願日	平成29年9月27日 (2017. 9. 27)		ブレード・セラピューティクス・インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	令和1年5月27日 (2019. 5. 27)		アメリカ合衆国・カリフォルニア・940
(86) 国際出願番号	PCT/US2017/053629		80・サウス・サンフランシスコ・リトル
(87) 国際公開番号	W02018/064119		フィールド・アヴェニュー・442・スイート・イースト
(87) 国際公開日	平成30年4月5日 (2018. 4. 5)	(74) 代理人	100108453
(31) 優先権主張番号	62/401, 093		弁理士 村山 靖彦
(32) 優先日	平成28年9月28日 (2016. 9. 28)	(74) 代理人	100110364
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		弁理士 実広 信哉
(31) 優先権主張番号	62/459, 461	(74) 代理人	100133400
(32) 優先日	平成29年2月15日 (2017. 2. 15)		弁理士 阿部 達彦
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 カルパインモジュレーター及びそれらの治療上の使用

(57) 【要約】

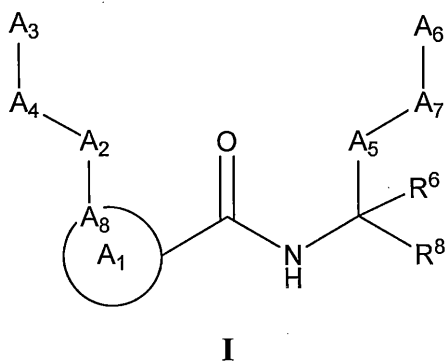
小分子カルパインモジュレーター組成物、医薬組成物、それらの使用及び調製が、本明細書に開示される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式I:

【化 1】



10

の構造を有する化合物又はその薬学的に許容される塩(式中、

A₁は、オキソで置換されないことを条件として任意に置換される5～10員のヘテロシクリル、任意に置換される5、8、又は9員のヘテロアリール、及び任意に置換されるC₃～₁₀カルボシクリルからなる群から選択され;

20

A₂は、任意に置換される3～10員のヘテロシクリル、任意に置換されるC₆～₁₀アリール、任意に置換される5～10員のヘテロアリール、任意に置換されるC₃～₁₀カルボシクリル、-CR₂-, -S-, -S(=O)-, -SO₂-, -O-, -C(=S)-, -C(=O)-, -NR-, -CH=CH-, -C≡C-, -OC(O)NH-, -NHC(O)NH-, -NHC(O)O-, -NHC(O)-, -NHC(S)NH-, -NHC(S)O-, -NHC(S)-, 及び単結合からなる群から選択され;

A₄は、任意に置換されるC₆～₁₀アリール、任意に置換される5～10員のヘテロアリール、任意に置換される3～10員のヘテロシクリル、任意に置換されるC₃～₁₀カルボシクリル、任意に置換されるC₁～₄アルキル、-(CR₂)_n-S-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-S(=O)-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-SO₂-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-O-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-C(=S)-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-C(=O)-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-NR-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-CH=CH-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-OC(O)NH-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-NHC(O)NH-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-NHC(O)O-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-NHC(O)-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-NHC(S)NH-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-NHC(S)O-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-NHC(S)-(CR₂)_n-, 及び単結合からなる群から選択され;

30

A₂及びA₄が単結合であるとき、A₃はA₈に直接結合しており;

A₃は、任意に置換されるC₆～₁₀アリール、任意に置換される5～10員のヘテロアリール、任意に置換される3～10員のヘテロシクリル、及び任意に置換されるC₃～₁₀カルボシクリルからなる群から選択され;又はA₂が、任意に置換される3～10員のヘテロシクリル、任意に置換されるC₆～₁₀アリール、任意に置換される5～10員のヘテロアリール、及び任意に置換されるC₃～₁₀カルボシクリルから選択される場合、A₃は、水素、任意に置換されるC₆～₁₀アリール、任意に置換される5～10員のヘテロアリール、任意に置換される3～10員のヘテロシクリル、任意に置換されるC₃～₁₀カルボシクリル、-C≡CH、及び任意に置換される2～5員のポリエチレングリコールからなる群から選択され;

40

A₅は、任意に置換される3～10員のヘテロシクリル、任意に置換されるC₆～₁₀アリール、任意に置換される5～10員のヘテロアリール、任意に置換されるC₃～₁₀カルボシクリル、任意に置換されるC₁～₈アルキル、-S-, -S(=O)-, -SO₂-, -O-, -C(=S)-, -C(=O)-, -NR-, -CH=CH-, -OC(O)NH-, -NHC(O)NH-, -NHC(O)O-, -NHC(O)-, -NHC(S)NH-, -NHC(S)O-, -NHC(S)-, 及び単結合からなる群から選択され;

A₆は、任意に置換されるC₆～₁₀アリール、任意に置換される5～10員のヘテロアリール、任意に置換される3～10員のヘテロシクリル、任意に置換されるC₃～₁₀カルボシクリル

50

、任意に置換される $C_1 \sim 8$ アルキル、任意に置換される $C_2 \sim 8$ アルケニル、任意に置換される $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、任意に置換される $-OC_2 \sim 6$ アルケニル、 $-OSO_2CF_3$ 、及び任意の天然又は非天然アミノ酸側鎖からなる群から選択され；

A_7 は、任意に置換される $C_6 \sim 10$ アリール、任意に置換される5～10員のヘテロアリール、任意に置換される3～10員のヘテロシクリル、任意に置換される $C_3 \sim 10$ カルボシクリル、任意に置換される $C_1 \sim 8$ アルキル、 $-S-$ 、 $S(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-NR-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-OC(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-NHC(O)O-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-NHC(S)NH-$ 、 $-NHC(S)O-$ 、 $-NHC(S)-$ 、及び単結合からなる群から選択され；

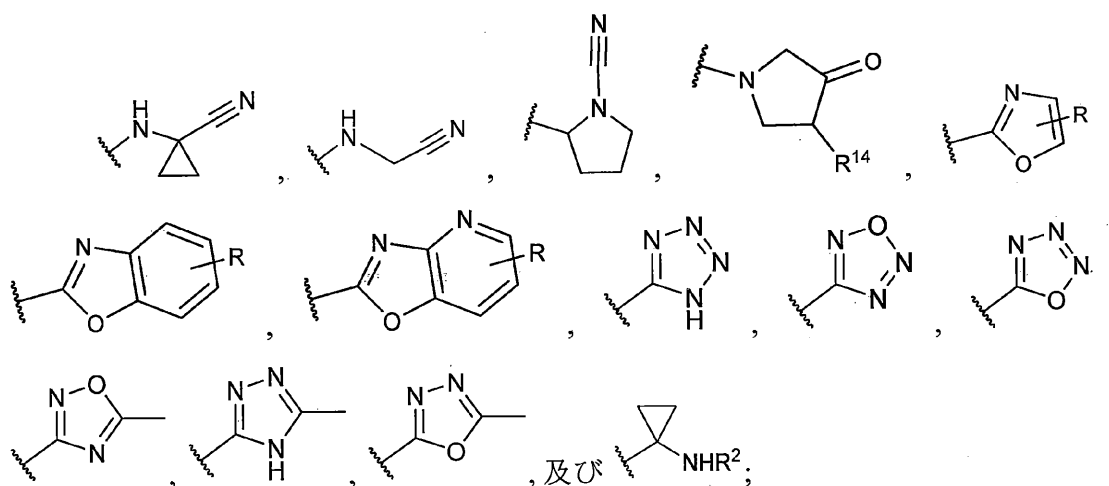
A_5 及び A_7 が単結合であるとき、 A_6 は、 R^8 が結合した炭素に直接結合しており；

A_8 は、 A_1 の環員であり、C及びNからなる群から選択され；

R^8 は、 $-COR^1$ 、 $-CN$ 、 $-CH=CHSO_2R$ 、及び $-CH_2NO_2$ からなる群から選択され；

R^1 は、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $-COOH$ 、 $-CH_2NO_2$ 、 $-C(=O)NOR$ 、 $-NH_2$ 、 $-CONR^2R^3$ 、 $-CH(CH_3)=CH_2$ 、 $-CH(CF_3)NR^2R^3$ 、 $-C(F)=CHCH_2CH_3$ 、

【化 2】



からなる群から選択され；

R^{14} は、ハロであり；

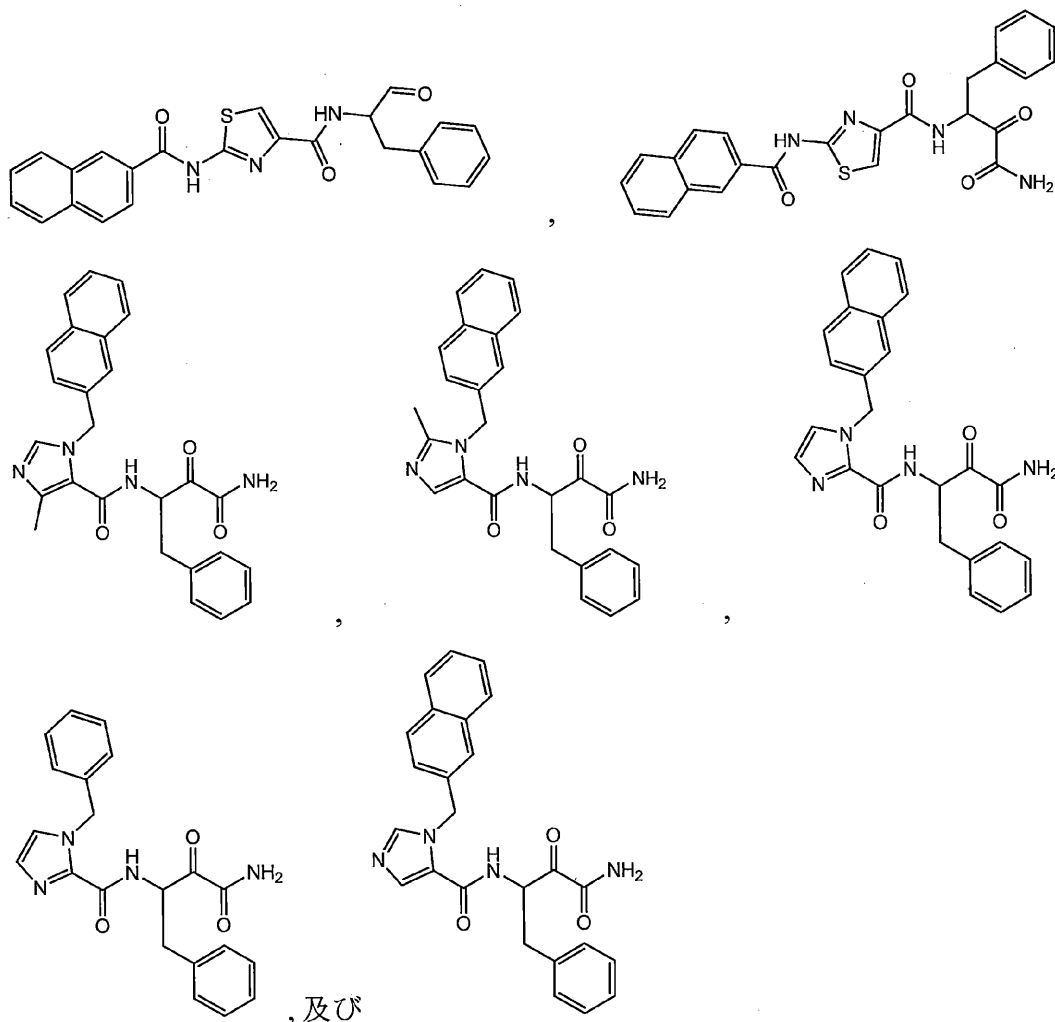
各 R 、 R^2 、及び R^3 は、 $-H$ 、任意に置換される $C_1 \sim 4$ アルキル、任意に置換される $C_1 \sim 8$ アルコキシアルキル、任意に置換される2～5員のポリエチレングリコール、任意に置換される $C_3 \sim 7$ カルボシクリル、任意に置換される5～10員のヘテロシクリル、任意に置換される $C_6 \sim 10$ アリール、任意に置換される $C_6 \sim 10$ アリール($C_1 \sim C_6$)アルキル、及び任意に置換される5～10員のヘテロアリールから独立して選択され；

R^6 は、 $-H$ 及び任意に置換される $C_1 \sim 4$ アルキルから独立して選択され；

各 n は、0～3の整数になるように独立して選択される)。

【請求項 2】

【化 3】



からなる群から選択されないことを条件とする、請求項1に記載の化合物。

【請求項 3】

A₁が、オキソで置換されないことを条件として任意に置換される6～10員のヘテロシクリル、任意に置換される5、8、又は9員のヘテロアリール、及び任意に置換されるC₃～₁₀カルボシクリルからなる群から選択され；

A₂が、任意に置換される3～10員のヘテロシクリル、任意に置換されるC₆～₁₀アリール、任意に置換される5～10員のヘテロアリール、任意に置換されるC₃～₁₀カルボシクリル、-CR₂-、-S-、-S(=O)-、-SO₂-、-O-、-C(=S)-、C(=O)-、-NR-、-CH=CH-、-OC(O)NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(O)O-、-NHC(O)-、-NHC(S)NH-、-NHC(S)O-、-NHC(S)-、及び単結合からなる群から選択され；

A₄が、任意に置換されるC₆～₁₀アリール、任意に置換される5～10員のヘテロアリール、任意に置換される3～10員のヘテロシクリル、任意に置換されるC₃～₁₀カルボシクリル、任意に置換されるC₁～₄アルキル、-S-、S(=O)-、-SO₂-、-O-、-C(=S)-、-C(=O)-、-NR-、-CH=CH-、-OC(O)NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(O)O-、-NHC(O)-、-NHC(S)NH-、-NHC(S)O-、-NHC(S)-、及び単結合からなる群から選択され；

A₃が、任意に置換されるC₆～₁₀アリール、任意に置換される5～10員のヘテロアリール、任意に置換される3～10員のヘテロシクリル、及び任意に置換されるC₃～₁₀カルボシクリルからなる群から選択され；

A₆が、任意に置換されるC₆～₁₀アリール、任意に置換される5～10員のヘテロアリール、任意に置換される3～10員のヘテロシクリル、任意に置換されるC₃～₁₀カルボシクリル

、任意に置換される $C_1 \sim 8$ アルキル、任意に置換される $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、任意に置換される $-OC_2 \sim 6$ アルケニル、及び任意の天然又は非天然アミノ酸側鎖からなる群から選択され；

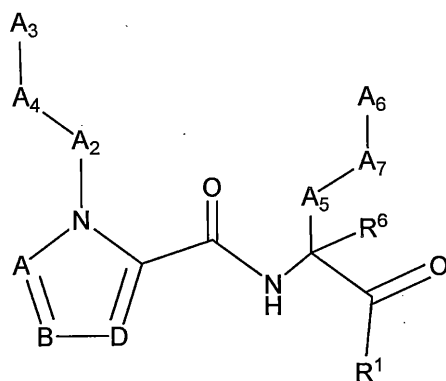
各 R 、 R^2 、及び R^3 が、 $-H$ 、任意に置換される $C_1 \sim 4$ アルキル、任意に置換される $C_3 \sim 7$ カルボシクリル、任意に置換される5～10員のヘテロシクリル、任意に置換される $C_6 \sim 10$ アリール、及び任意に置換される5～10員のヘテロアリールから独立して選択される、請求項1又は2に記載の化合物。

【請求項4】

式I-a:

【化4】

10



I-a

20

の構造を有する、請求項1から3のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩(式中、

A、B、及びDはそれぞれ、 $C(R^4)$ 及びNからなる群から独立して選択され；

各 R^4 は、 $-H$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、(ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシで任意に置換される) $C_3 \sim 7$ カルボシクリル、ハロ、ヒドロキシ、及び $C_1 \sim 6$ アルコキシからなる群から独立して選択される)。

30

【請求項5】

A、B、及びDが、CH及びNからなる群から独立して選択される、請求項4に記載の化合物。

【請求項6】

AがNであり、BがCHであり、DがCHである、請求項5に記載の化合物。

【請求項7】

AがCHであり、BがNであり、DがCHである、請求項5に記載の化合物。

【請求項8】

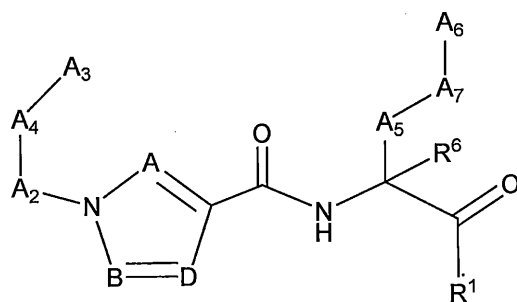
AがNであり、BがNであり、DがNである、請求項5に記載の化合物。

40

【請求項9】

式I-b:

【化 5】

**I-b**

10

の構造を有する、請求項1から3のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩(式中、

A、B、及びDはそれぞれ、C(R⁴)及びNからなる群から独立して選択され；

各R⁴は、-H、C₁~₄アルキル、C₁~₄ハロアルキル、(ハロ、C₁~₆アルキル、C₁~₆アルコキシ、C₁~₆ハロアルキル、及びC₁~₆ハロアルコキシで任意に置換される)C₃~₇カルボシクリル、ハロ、ヒドロキシ、及びC₁~₆アルコキシからなる群から独立して選択される)。

20

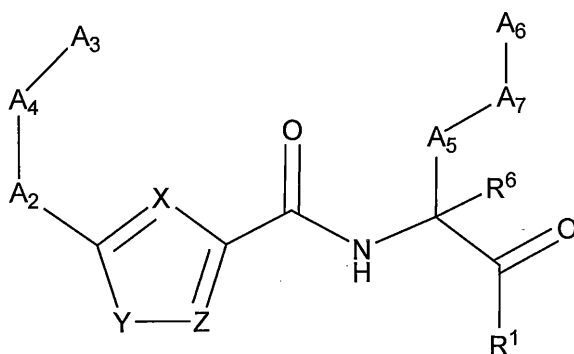
【請求項10】

A、B、及びDが、CH及びNからなる群から独立して選択される、請求項9に記載の化合物

【請求項11】

式I-c:

【化 6】

**I-c**

30

40

の構造を有する、請求項1から3のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩(式中、

Yは、NR⁵、O、S、及びSO₂からなる群から選択され；

X及びZはそれぞれ、C(R⁴)及びNからなる群から独立して選択され；

各R⁴は、-H、C₁~₄アルキル、C₁~₄ハロアルキル、(ハロ、C₁~₆アルキル、C₁~₆アルコキシ、C₁~₆ハロアルキル、及びC₁~₆ハロアルコキシで任意に置換される)C₃~₇カルボシクリル、ハロ、ヒドロキシ、及びC₁~₆アルコキシからなる群から独立して選択され；

50

R^5 は、-H、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、及び(ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシで任意に置換される) $C_3 \sim 7$ カルボシクリルからなる群から選択される)。

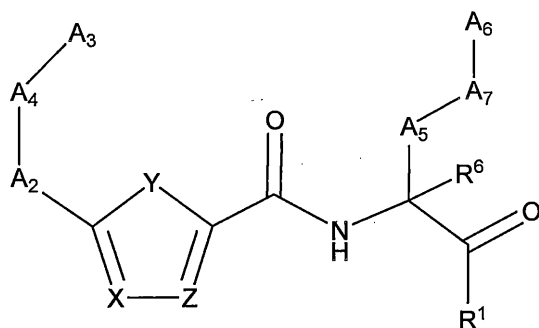
【請求項 1 2】

X及びZが、CH及びNからなる群から独立して選択される、請求項11に記載の化合物。

【請求項 1 3】

式 I-d:

【化 7】



I-d

の構造を有する、請求項1から3のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩(式中、

Yは、 NR^5 、O、S、及び SO_2 からなる群から選択され；

X及びZはそれぞれ、 $C(R^4)$ 及びNからなる群から独立して選択され；

各 R^4 は、-H、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、(ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシで任意に置換される) $C_3 \sim 7$ カルボシクリル、ハロ、ヒドロキシ、及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシからなる群から独立して選択され；

R^5 は、-H、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、及び(ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシで任意に置換される) $C_3 \sim 7$ カルボシクリルからなる群から選択される)。

【請求項 1 4】

X及びZが、CH及びNからなる群から独立して選択される、請求項13に記載の化合物。

【請求項 1 5】

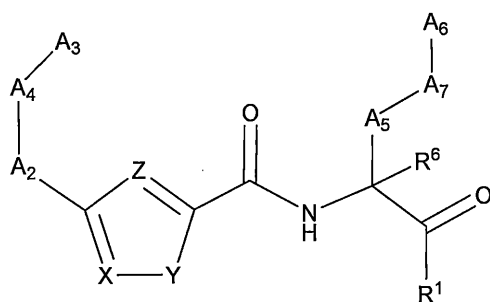
式 I-e:

10

20

30

【化 8】

**I-e**

10

の構造を有する、請求項1から3のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩(式中、

Yは、 NR^5 、O、S、及び SO_2 からなる群から選択され；

X及びZはそれぞれ、 $\text{C}(\text{R}^4)$ 及びNからなる群から独立して選択され；

各 R^4 は、-H、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim 4$ ハロアルキル、(ハロ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ハロアルキル、及び $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ハロアルコキシで任意に置換される) $\text{C}_3 \sim 7$ カルボシクリル、ハロ、ヒドロキシ、及び $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシからなる群から独立して選択され；

R^5 は、-H、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim 4$ ハロアルキル、及び(ハロ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ハロアルキル、及び $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ハロアルコキシで任意に置換される) $\text{C}_3 \sim 7$ カルボシクリルからなる群から選択される)。

20

【請求項 16】

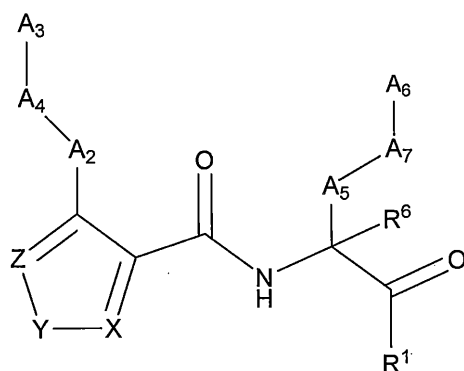
X及びZが、CH及びNからなる群から独立して選択される、請求項15に記載の化合物。

【請求項 17】

式 I-f:

30

【化 9】

**I-f**

40

の構造を有する、請求項1から3のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩(式中、

Yは、 NR^5 、O、S、及び SO_2 からなる群から選択され；

X及びZはそれぞれ、 $\text{C}(\text{R}^4)$ 及びNからなる群から独立して選択され；

50

各 R^4 は、-H、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、(ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシで任意に置換される) $C_3 \sim 7$ カルボシクリル、ハロ、ヒドロキシ、及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシからなる群から独立して選択され;

R^5 は、-H、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、及び(ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシで任意に置換される) $C_3 \sim 7$ カルボシクリルからなる群から選択される)。

【請求項 18】

ZがNであり、Yが NR^5 であり、XがCHである、請求項17に記載の化合物。

【請求項 19】

R^5 が、-H、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、及びシクロプロピルからなる群から選択される、請求項18に記載の化合物。

【請求項 20】

ZがNであり、YがOであり、Xが $C(R^4)$ である、請求項17に記載の化合物。

【請求項 21】

ZがNであり、YがSであり、Xが $C(R^4)$ である、請求項17に記載の化合物。

【請求項 22】

Zが $C(R^4)$ であり、YがSであり、Xが $C(R^4)$ である、請求項17に記載の化合物。

【請求項 23】

Zが $C(R^4)$ であり、YがOであり、Xが $C(R^4)$ である、請求項17に記載の化合物。

【請求項 24】

ZがNであり、YがSであり、XがNである、請求項17に記載の化合物。

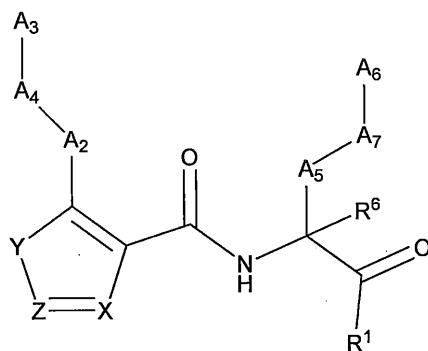
【請求項 25】

ZがNであり、YがOであり、XがNである、請求項17に記載の化合物。

【請求項 26】

式I-g:

【化 10】



I-g

の構造を有する、請求項1から3のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩(式中、

Yは、 NR^5 、O、S、及び SO_2 からなる群から選択され;

X及びZはそれぞれ、 $C(R^4)$ 及びNからなる群から独立して選択され;

各 R^4 は、-H、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、(ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシで任意に置換される) $C_3 \sim 7$ カルボシクリル、ハロ、ヒドロキシ、及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシからなる群から独立して選択され;

R^5 は、-H、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、及び(ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$

アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシで任意に置換される) $C_3 \sim 7$ カルボシクリルからなる群から選択される)。

【請求項 27】

X及びZが、CH及びNからなる群から独立して選択される、請求項26に記載の化合物。

【請求項 28】

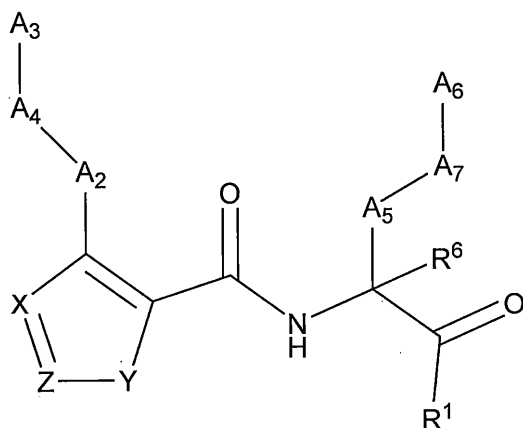
Yが NR^5 であり、ZがNであり、XがCHである、請求項26に記載の化合物。

【請求項 29】

式I-h:

【化 11】

10



I-h

20

の構造を有する、請求項1から3のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩(式中、

Yは、 NR^5 、O、S、及び SO_2 からなる群から選択され;

X及びZはそれぞれ、 $C(R^4)$ 及びNからなる群から独立して選択され;

各 R^4 は、-H、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、(ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシで任意に置換される) $C_3 \sim 7$ カルボシクリル、ハロ、ヒドロキシ、及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシからなる群から独立して選択され;

30

R^5 は、-H、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、及び(ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシで任意に置換される) $C_3 \sim 7$ カルボシクリルからなる群から選択される)。

【請求項 30】

X及びZが、CH及びNからなる群から独立して選択される、請求項29に記載の化合物。

【請求項 31】

XがCHであり、ZがNであり、Yが NR^5 である、請求項29に記載の化合物。

【請求項 32】

XがNであり、Zが $C(R^4)$ であり、YがOである、請求項29に記載の化合物。

40

【請求項 33】

R^4 が、-H及び $C_1 \sim 4$ アルキルから選択される、請求項32に記載の化合物。

【請求項 34】

XがNであり、Zが $C(R^4)$ であり、YがSである、請求項29に記載の化合物。

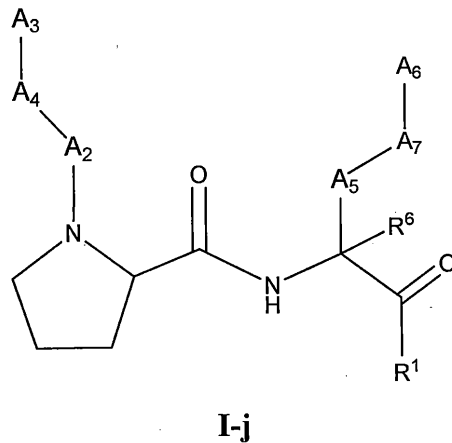
【請求項 35】

XがNであり、ZがNであり、YがSである、請求項29に記載の化合物。

【請求項 36】

式I-j:

【化 1 2】



10

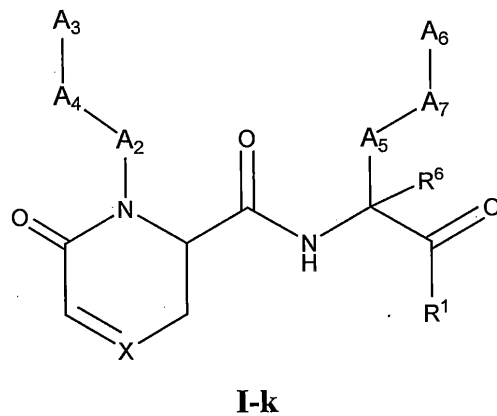
の構造を有する、請求項1から3のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 7】

式 I-k:

20

【化 1 3】



30

の構造を有する、請求項1から3のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩(式中、

Xは、C(OR⁵)、C(R⁴)、及びNからなる群から選択され;

R⁴は、-H、C₁~₄アルキル、C₁~₄ハロアルキル、(ハロ、C₁~₆アルキル、C₁~₆アルコキシ、C₁~₆ハロアルキル、及びC₁~₆ハロアルコキシで任意に置換される)C₃~₇カルボシクリル、ハロ、ヒドロキシ、及びC₁~₆アルコキシからなる群から選択され;

40

R⁵は、-H、C₁~₄アルキル、C₁~₄ハロアルキル、及び(ハロ、C₁~₆アルキル、C₁~₆アルコキシ、C₁~₆ハロアルキル、及びC₁~₆ハロアルコキシで任意に置換される)C₃~₇カルボシクリルからなる群から選択される)。

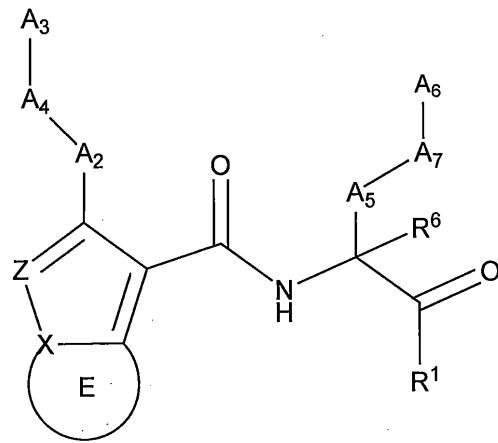
【請求項 3 8】

Xが、CH及びNからなる群から独立して選択される、請求項37に記載の化合物。

【請求項 3 9】

式 I-m:

【化 1 4】

**I-m**

10

の構造を有する、請求項1から3のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩(式中、X及びZは、 $C(R^4)$ 及びNからなる群から独立して選択され;

Eは、任意に置換される $C_5 \sim 6$ カルボシクリル及び任意に置換される5~6員のヘテロシクリルからなる群から選択され;

20

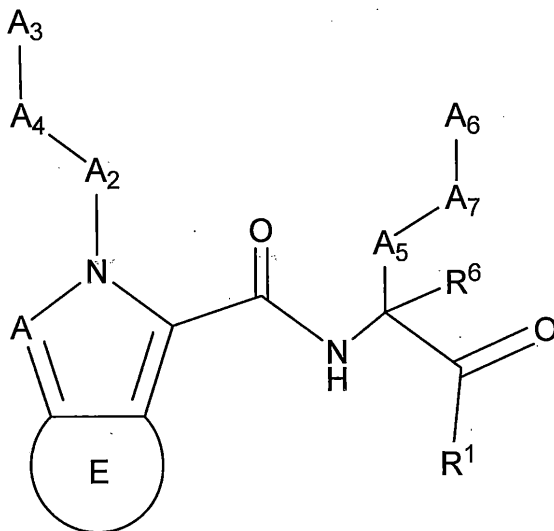
各 R^4 は、-H、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、(ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシで任意に置換される) $C_3 \sim 7$ カルボシクリル、ハロ、ヒドロキシ、及び $C_1 \sim 6$ アルコキシからなる群から独立して選択される)。

【請求項 4 0】

式I-n:

【化 1 5】

30

**I-n**

40

の構造を有する、請求項1から3のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩(式中、Aは、 $C(R^4)$ 及びNからなる群から選択され;

50

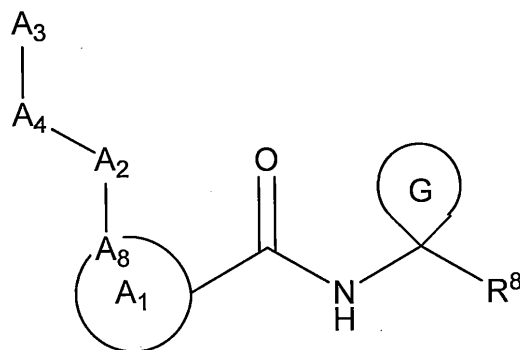
Eは、任意に置換される $C_5 \sim 6$ カルボシクリル、任意に置換される5～6員のヘテロシクリル、任意に置換される5～6員のヘテロアリール、及び任意に置換されるフェニルからなる群から選択され；

各 R^4 は、-H、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 7$ カルボシクリル、ハロ、ヒドロキシ、及び $C_1 \sim 6$ アルコキシからなる群から独立して選択される)。

【請求項 4 1】

式III:

【化 1 6】



III

10

20

の構造を有する化合物又はその薬学的に許容される塩(式中、

A_1 は、オキソで置換されないことを条件として任意に置換される5～10員のヘテロシクリル、任意に置換される5、8、又は9員のヘテロアリール、及び任意に置換される $C_3 \sim 10$ カルボシクリルからなる群から選択され；

A_2 は、任意に置換される3～10員のヘテロシクリル、任意に置換される $C_6 \sim 10$ アリール、任意に置換される5～10員のヘテロアリール、任意に置換される $C_3 \sim 10$ カルボシクリル、 $-\text{CR}_2-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(=\text{S})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{NR}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{O}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})-$ 、及び単結合からなる群から選択され；

30

A_4 は、任意に置換される $C_6 \sim 10$ アリール、任意に置換される5～10員のヘテロアリール、任意に置換される3～10員のヘテロシクリル、任意に置換される $C_3 \sim 10$ カルボシクリル、任意に置換される $C_1 \sim 4$ アルキル、 $-(\text{CR}_2)_n-\text{S}-(\text{CR}_2)_n-$ 、 $-(\text{CR}_2)_n-\text{S}(=\text{O})-(\text{CR}_2)_n-$ 、 $-(\text{CR}_2)_n-\text{SO}_2-(\text{CR}_2)_n-$ 、 $-(\text{CR}_2)_n-\text{O}-(\text{CR}_2)_n-$ 、 $-(\text{CR}_2)_n-\text{C}(=\text{S})-(\text{CR}_2)_n-$ 、 $-(\text{CR}_2)_n-\text{C}(=\text{O})-(\text{CR}_2)_n-$ 、 $-(\text{CR}_2)_n-\text{NR}-(\text{CR}_2)_n-$ 、 $-(\text{CR}_2)_n-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CR}_2)_n-$ 、 $-(\text{CR}_2)_n-\text{OC}(\text{O})\text{NH}-(\text{CR}_2)_n-$ 、 $-(\text{CR}_2)_n-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-(\text{CR}_2)_n-$ 、 $-(\text{CR}_2)_n-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-(\text{CR}_2)_n-$ 、 $-(\text{CR}_2)_n-\text{NHC}(\text{O})-(\text{CR}_2)_n-$ 、 $-(\text{CR}_2)_n-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}-(\text{CR}_2)_n-$ 、 $-(\text{CR}_2)_n-\text{NHC}(\text{S})\text{O}-(\text{CR}_2)_n-$ 、 $-(\text{CR}_2)_n-\text{NHC}(\text{S})-(\text{CR}_2)_n-$ 、及び単結合からなる群から選択され；

40

A_2 及び A_4 が単結合であるとき、 A_3 は A_8 に直接結合しており；

A_3 は、任意に置換される $C_6 \sim 10$ アリール、任意に置換される5～10員のヘテロアリール、任意に置換される3～10員のヘテロシクリル、及び任意に置換される $C_3 \sim 10$ カルボシクリルからなる群から選択され；又は A_2 が、任意に置換される3～10員のヘテロシクリル、任意に置換される $C_6 \sim 10$ アリール、任意に置換される5～10員のヘテロアリール、及び任意に置換される $C_3 \sim 10$ カルボシクリルから選択される場合、 A_3 は、水素、任意に置換される $C_6 \sim 10$ アリール、任意に置換される5～10員のヘテロアリール、任意に置換される3～10員のヘテロシクリル、任意に置換される $C_3 \sim 10$ カルボシクリル、 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 、及び任意に置換される2～5員のポリエチレングリコールからなる群から選択され；

Gは、任意に置換される $C_3 \sim C_7$ カルボシクリル又は任意に置換される4～7員のヘテロシ

50

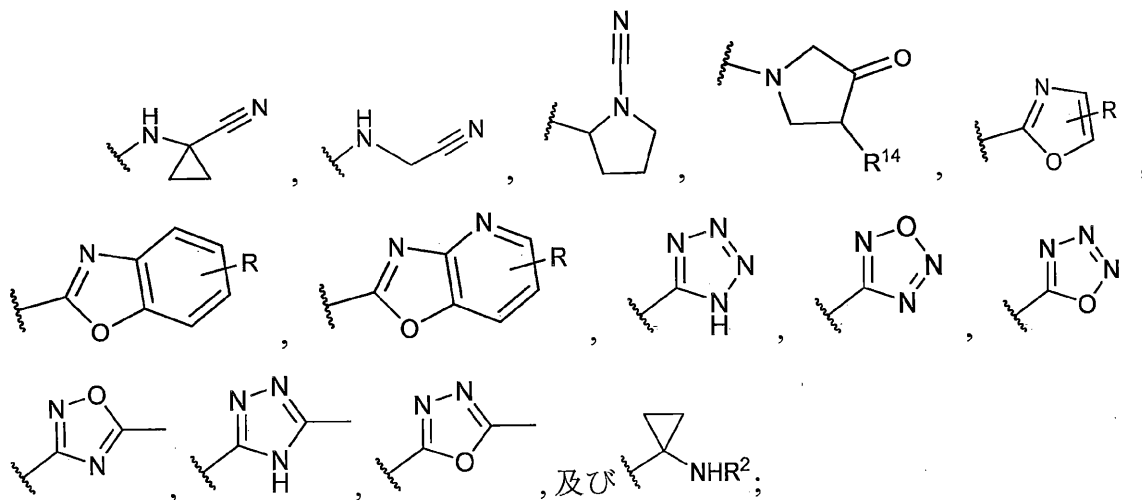
クリルであり；

A_8 は、 A_1 の環員であり、C及びNからなる群から選択され；

R^8 は、 $-\text{COR}^1$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}=\text{CHSO}_2\text{R}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NO}_2$ からなる群から選択され；

R^1 は、H、 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NOR}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CONR}^2\text{R}^3$ 、 $-\text{C}(\text{H}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2)$ 、 $-\text{CH}(\text{CF}_3)\text{NR}^2\text{R}^3$ 、 $-\text{C}(\text{F})=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ 、

【化 1 7】



10

20

からなる群から選択され；

R^{14} は、ハロであり；

各R、 R^2 、及び R^3 は、 $-\text{H}$ 、任意に置換される $\text{C}_1 \sim 4$ アルキル、任意に置換される $\text{C}_1 \sim 8$ アルコシアルキル、任意に置換される2～5員のポリエチレングリコール、任意に置換される $\text{C}_3 \sim 7$ カルボシクリル、任意に置換される5～10員のヘテロシクリル、任意に置換される $\text{C}_6 \sim 10$ アリール、任意に置換される $\text{C}_6 \sim 10$ アリール($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$)アルキル、及び任意に置換される5～10員のヘテロアリールから独立して選択され；

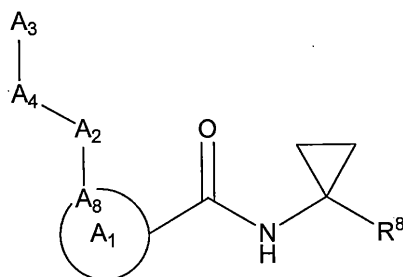
30

R^6 は、 $-\text{H}$ 及び任意に置換される $\text{C}_1 \sim 4$ アルキルから独立して選択され；各nは、0～3の整数になるように独立して選択される。

【請求項 4 2】

式(III-a)：

【化 1 8】



III-a

40

の構造を有する、請求項41に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 3】

A_2 、 A_4 、及び A_3 の任意に置換される部分のうち少なくとも1つが、 ^{18}F で置換されている

50

【請求項 44】

【請求項 45】

【化 1 9】



R⁵は、-H、C₁~₄アルキル、C₁~₄ハロアルキル、及び(ハロ、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルコキシ、C₁~C₆ハロアルキル、及びC₁~C₆ハロアルコキシで任意に置換される)C₃~₇カルボシクリルからなる群から選択される、請求項1から44のいずれか一項に記載の化合

物。

【請求項 4 6】

A₃が、任意に置換されるC₆~₁₀アリールである、請求項1から44のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 4 7】

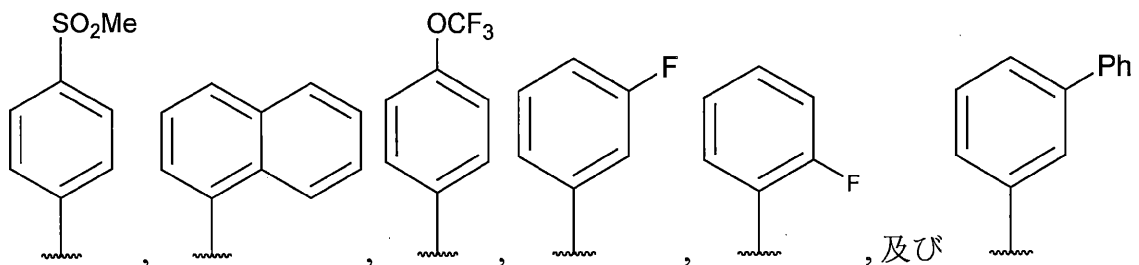
A₃が、フェニルである、請求項46に記載の化合物。

【請求項 4 8】

A₃が、

【化 2 0】

10



20

からなる群から選択される、請求項46に記載の化合物。

【請求項 4 9】

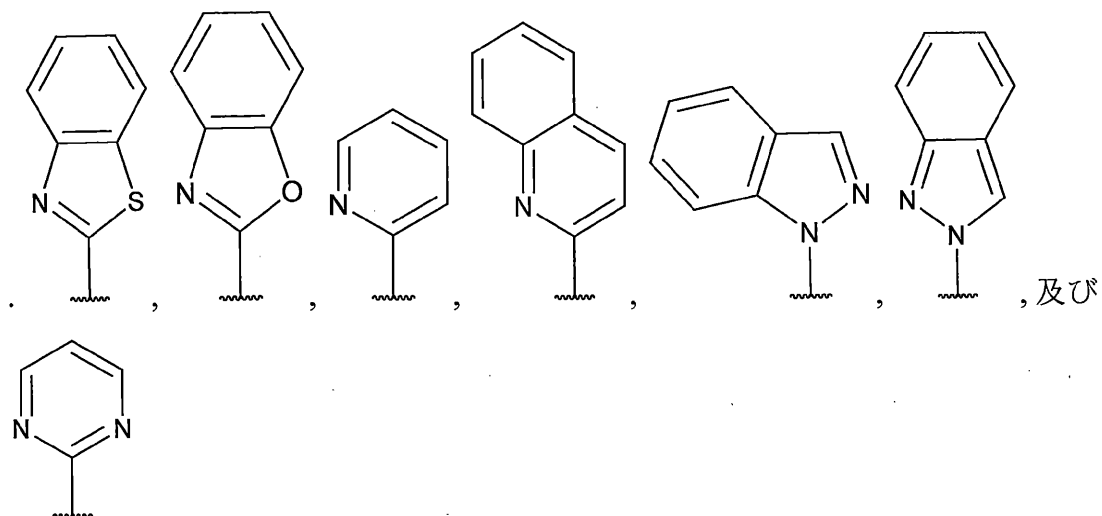
A₃が、任意に置換される5~10員のヘテロアリールである、請求項1から44のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5 0】

A₃が、

【化 2 1】

30



40

からなる群から選択される、請求項49に記載の化合物。

【請求項 5 1】

A₂が、単結合である、請求項1から50のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5 2】

A₂が、-CH₂-である、請求項1から50のいずれか一項に記載の化合物。

50

【請求項 5 3】

A₂が、-CH=CH-である、請求項1から50のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5 4】

A₂が、-O-である、請求項1から50のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5 5】

A₂が、-S-である、請求項1から50のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5 6】

A₂が、フェニルである、請求項1から50のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5 7】

A₂が、任意に置換される3～10員のヘテロシクリル、任意に置換されるC₆～₁₀アリール、任意に置換される5又は7～10員のヘテロアリール、任意に置換されるC₃～₁₀カルボシクリル、-S-、-S(=O)-、-SO₂-、-C(=S)-、-C(=O)-、-NR-、-CH=CH-、-C≡C-、-OC(O)NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(O)O-、-NHC(S)NH-、-NHC(S)O-、及び-NHC(S)-からなる群から選択される、請求項1から50のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 5 8】

A₂が、任意に置換される3～10員のヘテロシクリル、任意に置換されるC₆～₁₀アリール、任意に置換される5～10員のヘテロアリール、任意に置換されるC₃～₁₀カルボシクリル、及び-C≡C-からなる群から選択される、請求項1から50のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5 9】

A₂が、任意に置換される3～10員のヘテロシクリル、任意に置換されるC₆～₁₀アリール、任意に置換される5～10員のヘテロアリール、及び任意に置換されるC₃～₁₀カルボシクリルからなる群から選択される、請求項1から50のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 6 0】

A₄が、単結合である、請求項1から59のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6 1】

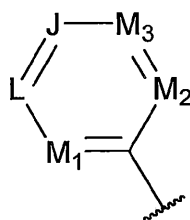
A₂が単結合であり、A₄が単結合であり、A₃が、任意に置換されるC₆～₁₀アリール又は任意に置換される5～10員のヘテロシクリルである、請求項1から44のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6 2】

A₃が、下記の構造：

30

【化 2 2】



40

を有する、請求項61に記載の化合物(式中、

J、L、M₁、M₂、及びM₃はそれぞれ、C(R⁴)及びNからなる群から独立して選択され；

各R⁴は、-H、C₁～₄アルキル、C₁～₄ハロアルキル、(ハロ、C₁～₆アルキル、C₁～₆アルコキシ、C₁～₆ハロアルキル、及びC₁～₆ハロアルコキシで任意に置換される)C₃～₇カルボシクリル、ハロ、ヒドロキシ、及びC₁～₆アルコキシからなる群から独立して選択される)。

【請求項 6 3】

J、L、M₁、M₂、及びM₃のそれぞれが、C(R⁴)である、請求項62に記載の化合物。

50

【請求項 6 4】

各 R^4 が、-H及びハロから独立して選択される、請求項63に記載の化合物。

【請求項 6 5】

M_1 がハロであり、J、L、 M_2 、及び M_3 のそれぞれがCHである、請求項62に記載の化合物。

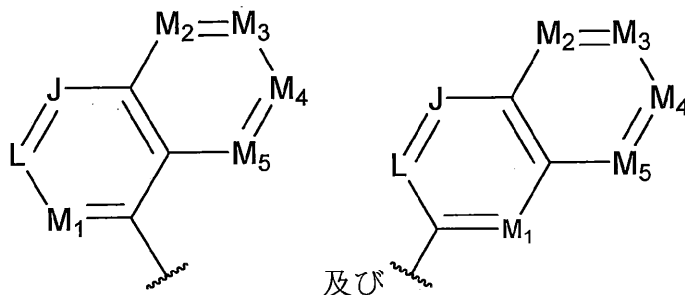
【請求項 6 6】

Lがハロであり、J、 M_1 、 M_2 、及び M_3 のそれぞれがCHである、請求項62に記載の化合物。

【請求項 6 7】

A_3 が、

【化 2 3】



10

20

からなる群から選択される構造を有する、請求項61に記載の化合物(式中、

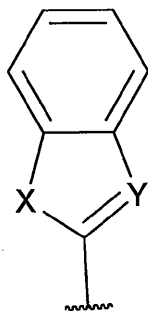
J、L、 M_1 、 M_2 、 M_3 、 M_4 、及び M_5 はそれぞれ、 $C(R^4)$ 及びNからなる群から独立して選択され；

各 R^4 は、-H、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、(ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシで任意に置換される) $C_3 \sim 7$ カルボシクリル、ハロ、ヒドロキシ、及び $C_1 \sim 6$ アルコキシからなる群から独立して選択される)。

【請求項 6 8】

A_3 が、下記の構造：

【化 2 4】



30

40

を有する、請求項61に記載の化合物(式中、

Xは、 $C(R^4)$ 及びNからなる群から選択され；

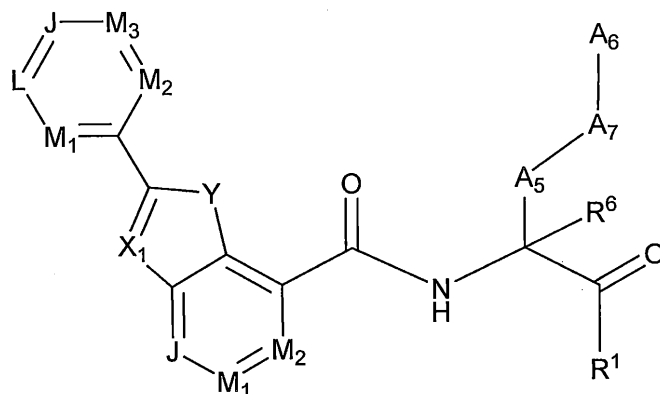
Yは、O及びSから選択され；

R^4 は、-H、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、(ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシで任意に置換される) $C_3 \sim 7$ カルボシクリル、ハロ、ヒドロキシ、及び $C_1 \sim 6$ アルコキシからなる群から選択される)。

【請求項 6 9】

50

式 I-o:
【化 2 5】



I-o

10

の構造を有する、請求項1から3のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩(式中、

Yは、NR⁵、O、S、及びSO₂からなる群から選択され;

20

X₁は、C(R⁴)及びNからなる群から選択され;

J、L、M₁、M₂、及びM₃はそれぞれ、C(R⁴)及びNからなる群から独立して選択され;

R⁴は、-H、C₁~₄アルキル、C₁~₄ハロアルキル、(ハロ、C₁~₆アルキル、C₁~₆アルコキシ、C₁~₆ハロアルキル、及びC₁~₆ハロアルコキシで任意に置換される)C₃~₇カルボシクリル、ハロ、ヒドロキシ、及びC₁~₆アルコキシからなる群から選択され;

R⁵は、-H、C₁~₄アルキル、C₁~₄ハロアルキル、及び(ハロ、C₁~₆アルキル、C₁~₆アルコキシ、C₁~₆ハロアルキル、及びC₁~₆ハロアルコキシで任意に置換される)C₃~₇カルボシクリルからなる群から選択される)。

【請求項70】

J、L、M₁、M₂、及びM₃が、CH及びNからなる群から独立して選択される、請求項69に記載の化合物。

30

【請求項71】

A₅、A₇、及びA₆の任意に置換される部分のうち少なくとも1つが、¹⁸Fで置換されている、請求項1から40及び請求項43から70のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項72】

A₅、A₇、及びA₆の任意に置換される部分のうち少なくとも1つが、1つ又は複数の¹¹Cを含有するC₁~₆アルキルで置換されている、請求項1から40及び請求項43から70のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項73】

A₆が、フェニルである、請求項1から40及び請求項43から70のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項74】

A₆が、任意に置換されるC₆~₁₀アリール、任意に置換される5~10員のヘテロアリール、任意に置換される3~10員のヘテロシクリル、任意に置換されるC₃~₁₀カルボシクリル、任意に置換されるC₁~₈アルキル、任意に置換される-O-C₁~₆アルキル、及び任意に置換される-O-C₂~₆アルケニルからなる群から選択される、請求項1から40及び請求項43から70のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項75】

A₇が、-CH₂-である、請求項1から40及び請求項43から70のいずれか一項に記載の化合物。

50

【請求項 76】

A₇が、0である、請求項1から40及び請求項43から70のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 77】

A₇が、-CH=CH-である、請求項1から40及び請求項43から70のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 78】

A₇が、Sである、請求項1から40及び請求項43から70のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 79】

A₇が、単結合である、請求項1から40及び請求項43から70のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 80】

A₇が、任意に置換されるC₆～₁₀アリールである、請求項1から40及び請求項43から70のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 81】

A₇が、フェニルである、請求項80に記載の化合物。

【請求項 82】

A₅が、-CH₂-である、請求項1から81のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 83】

A₅が-CH₂-又は-CH₂CH₂-であり;A₇が単結合であり;A₆がC₁～C₄アルキル、任意に置換されるフェニル、任意に置換される5～10員のヘテロアリールからなる群から選択される、請求項1から40及び請求項43から70のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 84】

A₆が、任意に置換されるフェニルである、請求項83に記載の化合物。

【請求項 85】

A₆が、非置換のフェニルである、請求項83に記載の化合物。

【請求項 86】

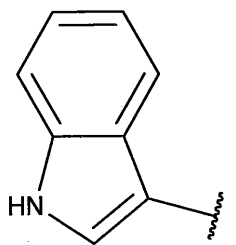
A₆が、1つ又は複数のC₁～₄アルキル、C₃～₇カルボシクリル、ハロ、ヒドロキシ、及びC₁～C₆アルコキシで任意に置換されるフェニルである、請求項83に記載の化合物。

【請求項 87】

A₆が、下記の構造:

30

【化 26】



40

を有する、請求項83に記載の化合物。

【請求項 88】

A₅が単結合であり、A₇が単結合であり、A₆がC₁～C₅アルキルである、請求項1から40及び請求項43から70のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 89】

A₆が、エチル、n-プロピル、イソプロピル、イソブチル、2,2-ジメチルプロピル、1,2-ジメチルプロピルからなる群から選択される、請求項88に記載の化合物。

【請求項 90】

R¹が、CONR²R³である、請求項1から89のいずれか一項に記載の化合物。

50

【請求項 9 1】

R^2 が-Hであり、 R^3 が任意に置換される $C_1 \sim 4$ アルキルである、請求項90に記載の化合物。

【請求項 9 2】

R^2 が-Hであり、 R^3 が、-H、C-アミドで任意に置換される $C_1 \sim C_4$ アルキル、及び $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルからなる群から選択される、請求項90に記載の化合物。

【請求項 9 3】

R^3 が、エチル又はシクロプロピルから選択される、請求項92に記載の化合物。

【請求項 9 4】

R^3 が、C-アミドで置換されたメチルである、請求項92に記載の化合物。

10

【請求項 9 5】

R^3 が、-Hである、請求項92に記載の化合物。

【請求項 9 6】

R^3 が、任意に置換される $C_1 \sim 4$ アルキルである、請求項90に記載の化合物。

【請求項 9 7】

R^3 が、ベンジルである、請求項90に記載の化合物。

【請求項 9 8】

R^6 が、-H及び任意に置換される $C_1 \sim 4$ アルキルである、請求項1から40及び請求項43から97のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9 9】

R^6 が、任意に置換される $C_1 \sim 4$ アルキルである、請求項98に記載の化合物。

20

【請求項 1 0 0】

R^6 が、メチルである、請求項99に記載の化合物。

【請求項 1 0 1】

A_1 が、任意に置換される6～10員のヘテロシクリル;1つ若しくは複数の $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 10$ カルボシクリル、 $C_3 \sim 7$ 、ハロ、ヒドロキシ、又は $C_1 \sim C_6$ アルコキシで任意に置換される5員のヘテロシクリル;任意に置換される5、8、又は9員のヘテロアリール;及び任意に置換される $C_3 \sim 10$ カルボシクリルからなる群から選択される、請求項1から3のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 0 2】

30

A_1 が、1つ又は複数の $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ カルボシクリル、ハロ、ヒドロキシ、又は $C_1 \sim C_6$ アルコキシで任意に置換される5員のヘテロシクリル、及び任意に置換される5員のヘテロアリールからなる群から選択される、請求項1から3のいずれか一項に記載の化合物。

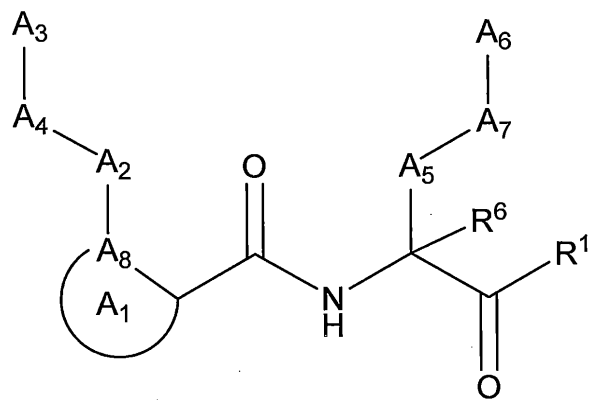
【請求項 1 0 3】

A_1 が、任意に置換される5員のヘテロアリールである、請求項1から3のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 0 4】

式I-p:

【化 2 7】

**I-p**

10

の構造を有する、請求項1から3のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 10 5】

20

化合物1～90、化合物92～94、化合物195、化合物197～235、化合物238～273、化合物276～281、化合物283～299、化合物303～309、化合物313～363、化合物365、化合物367～410、化合物413～424、化合物428～445、化合物447～448、化合物454～532、化合物540、化合物546～588、化合物591～605、化合物607～611、化合物613～630、及びこれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される構造を有する、請求項1に記載の化合物。

【請求項 10 6】

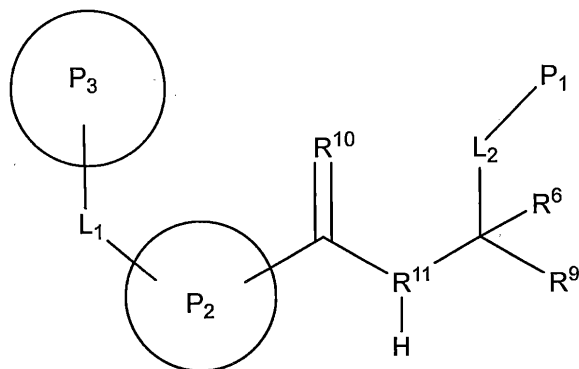
化合物91、196、274、282、310～312、364、366、411、541、及びこれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される構造を有する化合物。

【請求項 10 7】

式II:

30

【化 2 8】

**II**

40

の構造を有する化合物又はその薬学的に許容される塩(式中、

P₂は、カルpain9への化合物の結合時に、P₂の少なくとも1個の原子がGly190、Phe233、Gly253、His254、及びAla255からなる群から選択される少なくとも1つのカルpain9 P

50

2ポケット部分と非極性相互作用を形成して、その5 Å 以内にあるようなサイズ及び構成を有する、任意に置換される環状部分であり；

L₁は、炭素、酸素、窒素、水素、及び硫黄からなる群から選択される1～25個の原子からなる結合又は部分であり；

P₃は、L₁によって配置され、カルpain9への化合物の結合時に、P₃の少なくとも1個の原子が、Gly189、Gly190、Ser191、Thr₂₃₆、及びGly253からなる群から選択される少なくとも1つのカルpain9 P3ポケット部分と非極性相互作用を形成して、その5 Å 以内にあるようなサイズ及び構成を有する、任意に置換される環状部分であり；

R¹⁰は、オキソであり、カルpain9への化合物の結合時に、R¹⁰がカルpain9 Gly190アミドと極性相互作用を形成して、その4 Å 以内にあるようにP₂によって配置され；

10

R¹¹は窒素であり、カルpain9への化合物の結合時に、R¹¹がカルpain9 Gly253カルボニルと極性相互作用を形成して、その4 Å 以内にあるように、R¹¹が結合した炭素によって配置され；

L₂は、炭素、酸素、窒素、水素、及び硫黄からなる群から選択される1～25個の原子からなる結合又は部分であり；

P₁は、L₂によって配置され、カルpain9への化合物の結合時に、P₁の少なくとも1個の原子がGly95、Lys188、Gly189、及びSer242からなる群から選択される少なくとも1つのカルpain9 P1ポケット部分と非極性相互作用を形成して、その5 Å 以内にあるようなサイズ及び構成を有する部分であり；

R⁹は、カルpain9への化合物の結合時に、R⁹の少なくとも1個の原子がGln91、Cys97、及びHis254からなる群から選択される少なくとも1つのカルpain9部分と極性相互作用を形成して、その4 Å 以内にあるように、R⁹が結合した炭素によって配置された部分であり；

20

R⁶は、-H及び任意に置換されるC₁～₄アルキルから選択される)。

【請求項 108】

R⁹が、-(C=R¹²)(C=R¹³)NR²R³であり；

R¹²がオキソであり、カルpain9への化合物の結合時に、R¹²がカルpain9 His254イミダゾールと極性相互作用を形成して、その4 Å 以内にあるように配置され；

R¹³がオキソであり、カルpain9への化合物の結合時に、R¹³が、Gln91側鎖カルボキサミド及びCys97骨格アミドからなる群から選択される少なくとも1つのカルpain9部分と極性相互作用を形成して、その4 Å 以内にあるように配置され；

30

R²及びR³が、-H、任意に置換されるC₁～₄アルキル、任意に置換されるC₃～₇カルボシクリル、任意に置換される5～10員のヘテロシクリル、任意に置換されるC₆～₁₀アリール、任意に置換されるC₆～₁₀アリール(C₁～C₆)アルキル、及び任意に置換される5～10員のヘテロアリールから独立して選択される、

請求項107に記載の化合物。

【請求項 109】

R¹²が、カルpain9への化合物の結合時に、R¹²がカルpain9 His254イミダゾールの2.6～3.2 Å 以内にあるように配置される、請求項108に記載の化合物。

【請求項 110】

R¹²が、カルpain9への化合物の結合時に、R¹²がカルpain9 His254イミダゾールの2.6～3.0 Å 以内にあるように配置される、請求項109に記載の化合物。

40

【請求項 111】

R¹³が、カルpain9への化合物の結合時に、R¹³が、Gln91側鎖カルボキサミド及びCys97骨格アミドの両方を含むカルpain9部分に対して2.6～3.5 Å 以内にあるように配置される、請求項108から110のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 112】

R¹³が、カルpain9への化合物の結合時に、R¹³が、Gln91側鎖カルボキサミド及びCys97骨格アミドの両方を含むカルpain9部分に対して2.6～3.2 Å 以内にあるように配置される、請求項111に記載の化合物。

【請求項 113】

50

R⁹が、カルpain9への化合物の結合時に、R⁹の少なくとも1個の原子が、Gln91、Cys97、及びHis254からなる群から選択される少なくとも1つのカルpain9部分と極性相互作用を形成して、その3.6 Å以内にあるように、R⁹が結合した炭素によって配置される、請求項107に記載の化合物。

【請求項 1 1 4】

R⁹が、カルpain9への化合物の結合時に、R⁹の少なくとも1個の原子が、Gln91側鎖カルボキサミド及びCys97骨格アミドの両方を含むカルpain9部分に対して2.6～3.6 Å以内にあるように、R⁹が結合した炭素によって配置される、請求項113に記載の化合物。

【請求項 1 1 5】

R⁹が、カルpain9への化合物の結合時に、R⁹の少なくとも1個の原子が、Gln91側鎖カルボキサミド及びCys97骨格アミドの両方を含むカルpain9部分に対して2.9～3.2 Å以内にあるように、R⁹が結合した炭素によって配置される、請求項114に記載の化合物。

【請求項 1 1 6】

R⁹中の炭素原子が、その結合点で、Cys97との共有結合を形成する、請求項107に記載の化合物。

【請求項 1 1 7】

共有結合の長さが、1.7～1.9 Åである、請求項79に記載の化合物。

【請求項 1 1 8】

P₂が、任意に置換される5員のヘテロアリアルである、請求項107から117のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 1 9】

R¹¹が、カルpain9への化合物の結合時に、R¹¹がカルpain9 Gly253カルボニルと極性相互作用を形成して、その3.6 Å以内にあるように、R¹¹が結合した炭素によって配置される、請求項107から118のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 2 0】

P₂が、カルpain1への化合物の結合時に、P₂の少なくとも1個の原子がGly208、Ser251、Gly271、His272、及びAla273からなる群から選択される少なくとも1つのカルpain1 P2ポケット部分と非極性相互作用を形成して、その5 Å以内にあるようなサイズ及び構成を有し；

P₃が、L₁によって配置され、カルpain1への化合物の結合時に、P₃の少なくとも1個の原子がGly207、Gly208、Ser209、Ile254、及びGly271からなる群から選択される少なくとも1つのカルpain1 P3ポケット部分と非極性相互作用を形成して、その5 Å以内にあるようなサイズ及び構成を有し；

R¹⁰が、カルpain1への化合物の結合時に、R¹⁰がカルpain1 Gly208アミドと極性相互作用を形成して、その4 Å以内にあるように、P₂によって配置され；

R¹¹が、カルpain1への化合物の結合時に、R¹¹がカルpain1 Gly271カルボニルと極性相互作用を形成して、その4 Å以内にあるように、R¹¹が結合した炭素によって配置され；

P₁が、L₂によって配置され、カルpain1への化合物の結合時に、P₁の少なくとも1個の原子がGly113、Ser206、Gly207、及びMet260からなる群から選択される少なくとも1つのカルpain1 P1ポケット部分と非極性相互作用を形成して、その5 Å以内にあるようなサイズ及び構成を有し；

R⁹が、カルpain9への化合物の結合時に、R⁹の少なくとも1個の原子がGln109、Cys115、及びHis272からなる群から選択される少なくとも1つのカルpain1部分と極性相互作用を形成して、その4 Å以内にあるように、R⁹が結合した炭素によって配置される、請求項107から119のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 2 1】

P₂が、カルpain2への化合物の結合時に、P₂の少なくとも1個の原子がGly198、Ser241、Gly261、His262、及びAla263からなる群から選択される少なくとも1つのカルpain2 P2ポケット部分と非極性相互作用を形成して、その5 Å以内にあるようなサイズ及び構成を

10

20

30

40

50

有し；

P₃が、L₁によって配置され、カルpain2への化合物の結合時に、P₃の少なくとも1個の原子がGly197、Gly198、Ala199、Ile244、及びGly261からなる群から選択される少なくとも1つのカルpain2 P3ポケット部分と非極性相互作用を形成して、その5 Å 以内にあるようなサイズ及び構成を有し；

R¹⁰が、カルpain2への化合物の結合時に、R¹⁰がカルpain2 Gly198アミドと極性相互作用を形成して、その4 Å 以内にあるように、P₂によって配置され；

R¹¹が、カルpain2への化合物の結合時に、R¹¹がカルpain2 Gly261カルボニルと極性相互作用を形成して、その4 Å 以内にあるように、R¹¹が結合した炭素によって配置され；

P₁が、L₂によって配置され、カルpain2への化合物の結合時に、P₁の少なくとも1個の原子がGly103、Ser196、Gly197、及びSer250からなる群から選択される少なくとも1つのカルpain2 P1ポケット部分と非極性相互作用を形成して、その5 Å 以内にあるようなサイズ及び構成を有し；

R⁹が、カルpain2への化合物の結合時に、R⁹の少なくとも1個の原子が、Gln99、Cys105、及びHis262からなる群から選択される少なくとも1つのカルpain2部分と極性相互作用を形成して、その4 Å 以内にあるように、R⁹が結合した炭素によって配置される、請求項107から120のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 2 2】

P₂が、カルpain9への化合物の結合時に、P₂の少なくとも1個の原子がGly190カルボニル酸素の2.6～3.6 Å 以内にあるようなサイズ及び構成を有する、請求項68から121のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 2 3】

P₂が、カルpain9への化合物の結合時に、P₂の少なくとも1個の原子がGly190カルボニル酸素の2.9～3.3 Å 以内にあるようなサイズ及び構成を有する、請求項122に記載の化合物。

【請求項 1 2 4】

P₂が、カルpain9への化合物の結合時に、P₂の少なくとも1個の原子がPhe233中の炭素原子の2.8～4.8 Å 以内にあるようなサイズ及び構成を有する、請求項68から123のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 2 5】

P₂が、カルpain9への化合物の結合時に、P₂の少なくとも1個の原子がPhe233中の炭素原子の2.9～3.3 Å 以内にあるようなサイズ及び構成を有する、請求項124に記載の化合物。

【請求項 1 2 6】

P₂が、カルpain9への化合物の結合時に、P₂の少なくとも1個の原子がGly253カルボニル酸素の2.6～3.7 Å 以内にあるようなサイズ及び構成を有する、請求項68から125のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 2 7】

P₂が、カルpain9への化合物の結合時に、P₂の少なくとも1個の原子がGly253カルボニル酸素の2.9～3.3 Å 以内にあるようなサイズ及び構成を有する、請求項126に記載の化合物。

【請求項 1 2 8】

P₂が、カルpain9への化合物の結合時に、P₂の少なくとも1個の原子が、Ala255窒素の2.9～4.8 Å 以内にあるようなサイズ及び構成を有する、請求項68から127のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 2 9】

P₂が、カルpain9への化合物の結合時に、P₂の少なくとも1個の原子がAla255窒素の3.2～4.0 Å 以内にあるようなサイズ及び構成を有する、請求項128に記載の化合物。

【請求項 1 3 0】

P₃が、カルパイン9への化合物の結合時に、P₃の少なくとも1個の原子が、Gly189 C-αの3.1~4.3 Å 以内にあるようなサイズ及び構成を有する、請求項68から129のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 3 1】

P₃が、カルパイン9への化合物の結合時に、P₃の少なくとも1個の原子が、Gly189 C-αの3.2~4.0 Å 以内にあるようなサイズ及び構成を有する、請求項130に記載の化合物。

【請求項 1 3 2】

P₃が、カルパイン9への化合物の結合時に、P₃の少なくとも1個の原子がGly190カルボニル酸素の3.0~4.3 Å 以内にあるようなサイズ及び構成を有する、請求項68から131のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 1 3 3】

P₃が、カルパイン9への化合物の結合時に、P₃の少なくとも1個の原子がGly190カルボニル酸素の3.2~4.0 Å 以内にあるようなサイズ及び構成を有する、請求項132に記載の化合物。

【請求項 1 3 4】

P₃が、カルパイン9への化合物の結合時に、P₃の少なくとも1個の原子が、Ser191窒素の3.2~4.8 Å 以内にあるようなサイズ及び構成を有する、請求項68から133のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 3 5】

P₃が、カルパイン9への化合物の結合時に、P₃の少なくとも1個の原子が、Ser191窒素の3.2~4.0 Å 以内にあるようなサイズ及び構成を有する、請求項134のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 1 3 6】

R¹⁰が、カルパイン9への化合物の結合時に、R¹⁰がカルパイン9 Gly190アミドの2.6~3.5 Å 以内にあるように、P₂によって配置される、請求項1から135のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 3 7】

R¹⁰が、カルパイン9への化合物の結合時に、R¹⁰が、カルパイン9 Gly190アミドの2.9~3.3 Å 以内にあるように、P₂によって配置される、請求項136に記載の化合物。

【請求項 1 3 8】

R¹¹が、カルパイン9への化合物の結合時に、R¹¹がカルパイン9 Gly253カルボニルの2.6~3.6 Å 以内にあるように、R¹¹が結合した炭素によって配置される、請求項68から137のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項 1 3 9】

R¹¹が、カルパイン9への化合物の結合時に、R¹¹がカルパイン9 Gly253カルボニルの2.9~3.3 Å 以内にあるように、R¹¹が結合した炭素によって配置される、請求項138に記載の化合物。

【請求項 1 4 0】

P₁が、L₂によって配置され、カルパイン9への化合物の結合時に、P₁の少なくとも1個の原子がGly95カルボニル酸素の3.2~4.4 Å 以内にあるようなサイズ及び構成を有する、請求項68から139のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項 1 4 1】

P₁が、L₂によって配置され、カルパイン9への化合物の結合時に、P₁の少なくとも1個の原子がGly95カルボニル酸素の3.2~4.0 Å 以内にあるようなサイズ及び構成を有する、請求項140に記載の化合物。

【請求項 1 4 2】

P₁が、L₂によって配置され、カルパイン9への化合物の結合時に、P₁の少なくとも1個の原子がLys188カルボニル炭素の3.2~4.7 Å 以内にあるようなサイズ及び構成を有する、請求項68から141のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 4 3】

50

P_1 が、 L_2 によって配置され、カルpain9への化合物の結合時に、 P_1 の少なくとも1個の原子がLys188カルボニル炭素の2.6~4.0 Å 以内にあるようなサイズ及び構成を有する、請求項142に記載の化合物。

【請求項144】

P_1 が、 L_2 によって配置され、カルpain9への化合物の結合時に、 P_1 の少なくとも1個の原子がGly189 C- α の3.0~4.1 Å 以内にあるようなサイズ及び構成を有する、請求項68から143のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項145】

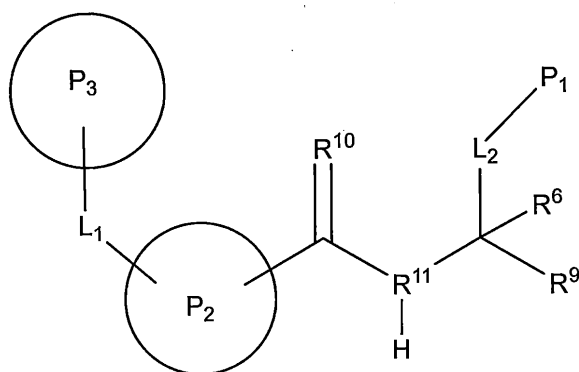
P_1 が、 L_2 によって配置され、カルpain9への化合物の結合時に、 P_1 の少なくとも1個の原子が、Gly189 C- α の3.2~4.0 Å 以内にあるようなサイズ及び構成を有する、請求項144

10

【請求項146】

式II:

【化29】



II

20

30

の構造を有する化合物又はその薬学的に許容される塩(式中、

P_2 は、カルpain1への化合物の結合時に、 P_2 の少なくとも1個の原子が、Gly208、Ser251、Gly271、His272、及びAla273からなる群から選択される少なくとも1つのカルpain1 P_2 ポケット部分と非極性相互作用を形成して、その5 Å 以内にあるようなサイズ及び構成を有する、任意に置換される環状部分であり；

L_1 は、炭素、酸素、窒素、水素、及び硫黄からなる群から選択される1~25個の原子からなる結合又は部分であり；

P_3 は、 L_1 によって配置され、カルpain1への化合物の結合時に、 P_3 の少なくとも1個の原子が、Gly207、Gly208、Ser209、Ile254、及びGly271からなる群から選択される少なくとも1つのカルpain1 P_3 ポケット部分と非極性相互作用を形成して、その5 Å 以内にある

40

R^{10} は、オキソであり、カルpain1への化合物の結合時に、 R^{10} がカルpain1 Gly208 アミドと極性相互作用を形成して、その4 Å 以内にあるように、 P_2 によって配置され；

R^{11} は、窒素であり、カルpain1への化合物の結合時に、 R^{11} がカルpain1 Gly271カルボニルと極性相互作用を形成して、その4 Å 以内にあるように、 R^{11} が結合した炭素によって配置され；

L_2 は、炭素、酸素、窒素、水素、及び硫黄からなる群から選択される1~25個の原子からなる結合又は部分であり；

P_1 は、 L_2 によって配置され、カルpain1への化合物の結合時に、 P_1 の少なくとも1個の原子がGly113、Ser206、Gly207、及びMet260からなる群から選択される少なくとも1つの

50

カルパイン1 P1ポケット部分と非極性相互作用を形成して、その5 Å 以内にあるようなサイズ及び構成を有する部分であり；

R⁹は、カルパイン1への化合物の結合時に、R⁹の少なくとも1個の原子がGln109、Cys115、及びHis272からなる群から選択される少なくとも1つのカルパイン1部分と極性相互作用を形成して、その4 Å 以内にあるように、R⁹が結合した炭素によって配置される部分であり；

R⁶が、-H及び任意に置換されるC₁～₄アルキルから選択される)。

【請求項 1 4 7】

R⁹が、-(C=R¹²)(C=R¹³)NR²R³であり；

R¹²が、オキソであり、カルパイン1への化合物の結合時に、R¹²がカルパイン1 His272 イミダゾールと極性相互作用を形成して、その4 Å 以内にあるように配置され；

10

R¹³が、オキソであり、カルパイン1への化合物の結合時に、R¹³がGln109側鎖カルボキサミド及びCys115骨格アミドからなる群から選択される少なくとも1つのカルパイン1部分と極性相互作用を形成して、その4 Å 以内にあるように配置され；

R²及びR³が、-H、任意に置換されるC₁～₄アルキル、任意に置換されるC₃～₇カルボシクリル、任意に置換される5～10員のヘテロシクリル、任意に置換されるC₆～₁₀アリール、任意に置換されるC₆～₁₀アリール(C₁～C₆)アルキル、及び任意に置換される5～10員のヘテロアリールから独立して選択される、

請求項146に記載の化合物。

20

【請求項 1 4 8】

R⁹が、カルパイン1への化合物の結合時に、R⁹の少なくとも1個の原子が、Gln109、Cys115、及びHis272からなる群から選択される少なくとも1つのカルパイン1部分と極性相互作用を形成して、その3.5 Å 以内にあるように、R⁹が結合した炭素によって配置される、請求項146に記載の化合物。

【請求項 1 4 9】

R⁹中の炭素原子が、その結合点で、Cys115との共有結合を形成する、請求項146に記載の化合物。

【請求項 1 5 0】

共有結合の長さが、1.7～1.9 Å である、請求項149に記載の化合物。

【請求項 1 5 1】

30

P₂が、任意に置換される5員のヘテロアリールである、請求項146又は150に記載の化合物。

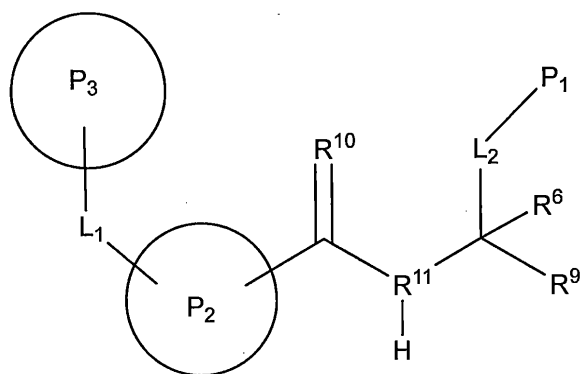
【請求項 1 5 2】

R¹¹が、カルパイン1への化合物の結合時に、R¹¹がカルパイン1 Gly271カルボニルと極性相互作用を形成して、その3.5 Å 以内にあるように、R¹¹が結合した炭素によって配置される、請求項146から151のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 5 3】

式II：

【化 3 0】



II

10

の構造を有する化合物又はその薬学的に許容される塩(式中、

P_2 は、カルバイン2への化合物の結合時に、 P_2 の少なくとも1個の原子が、Gly198、Ser241、Gly261、His262、及びAla263からなる群から選択される少なくとも1つのカルバイン2 P2ポケット部分と非極性相互作用を形成して、その5 Å 以内にあるようなサイズ及び構成を有する、任意に置換される環状部分であり；

20

L_1 は、炭素、酸素、窒素、水素、及び硫黄からなる群から選択される1～25個の原子からなる結合又は部分であり；

P_3 は、 L_1 によって配置され、カルバイン2への化合物の結合時に、 P_3 の少なくとも1個の原子が、Gly197、Gly198、Ala199、Ile244、及びGly261からなる群から選択される少なくとも1つのカルバイン2 P3ポケット部分と非極性相互作用を形成して、その5 Å 以内にあるようなサイズ及び構成を有する、任意に置換される環状部分であり；

R^{10} は、オキソであり、カルバイン2への化合物の結合時に、 R^{10} がカルバイン2 Gly198 アミドと極性相互作用を形成して、その4 Å 以内にあるように、 P_2 によって配置され；

30

R^{11} は、窒素であり、カルバイン2への化合物の結合時に、 R^{11} がカルバイン2 Gly261カルボニルと極性相互作用を形成して、その4 Å 以内にあるように、 R^{11} が結合した炭素によって配置され；

L_2 は、炭素、酸素、窒素、水素、及び硫黄からなる群から選択される1～25個の原子からなる結合又は部分であり；

P_1 は、 L_2 によって配置され、カルバイン2への化合物の結合時に、 P_1 の少なくとも1個の原子がGly103、Ser196、Gly197、及びSer250からなる群から選択される少なくとも1つのカルバイン2 P1ポケット部分と非極性相互作用を形成して、その5 Å 以内にあるようなサイズ及び構成を有する部分であり；

R^9 は、カルバイン2への化合物の結合時に、 R^9 の少なくとも1個の原子がGln99、Cys105、及びHis262からなる群から選択される少なくとも1つのカルバイン2部分と極性相互作用を形成して、その4 Å 以内にあるように、 R^9 が結合した炭素によって配置される部分であり；

40

R^6 が、-H及び任意に置換される $C_1 \sim 4$ アルキルから選択される)。

【請求項 1 5 4】

R^9 が、 $-(C=R^{12})(C=R^{13})NR^2R^3$ であり；

R^{12} が、オキソであり、カルバイン2への化合物の結合時に、 R^{12} がカルバイン2 His262 イミダゾールと極性相互作用を形成して、その4 Å 以内にあるように配置され；

R^{13} が、オキソであり、カルバイン2への化合物の結合時に、 R^{13} がGln99側鎖カルボキサミド及びCys105骨格アミドからなる群から選択される少なくとも1つのカルバイン2部分と

50

極性相互作用を形成して、その4 Å 以内にあるように配置され;

R²及びR³が、-H、任意に置換されるC₁~₄アルキル、任意に置換されるC₃~₇カルボシクリル、任意に置換される5~10員のヘテロシクリル、任意に置換されるC₆~₁₀アリール、任意に置換されるC₆~₁₀アリール(C₁~C₆)アルキル、及び任意に置換される5~10員のヘテロアリールから独立して選択される、

請求項153に記載の化合物。

【請求項 1 5 5】

R⁹が、カルpain 2への化合物の結合時に、R⁹の少なくとも1個の原子が、Gln99、Cys105、及びHis262からなる群から選択される少なくとも1つのカルpain 2部分と極性相互作用を形成して、その3.5 Å 以内にあるように、R⁹が結合した炭素によって配置される、請求項153に記載の化合物。

10

【請求項 1 5 6】

R⁹中の炭素原子が、その結合点で、Cys195との共有結合を形成する、請求項153に記載の化合物。

【請求項 1 5 7】

共有結合の長さが、1.7~1.9 Å である、請求項119に記載の化合物。

【請求項 1 5 8】

P₂が、任意に置換される5員のヘテロアリールである、請求項153から157のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 5 9】

R¹¹が、カルpain 2への化合物の結合時に、R¹¹がカルpain 2 Gly261カルボニルと極性相互作用を形成して、その3.5 Å 以内にあるように、R¹¹が結合した炭素によって配置される、請求項153から158のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 1 6 0】

請求項1~159のいずれか一項に記載の治療有効量の化合物及び薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 1 6 1】

線維性疾患又はその二次疾患状態若しくは状態を処置する方法であって、それを必要とする対象に請求項1~159のいずれか一項に記載の化合物を投与する工程を含む方法。

【請求項 1 6 2】

疾患が、肝線維症、腎線維症、肺線維症、過敏性肺炎、間質性線維症、全身性強皮症、黄斑変性症、腓線維症、脾臓線維症、心線維症、縦隔線維症、骨髓線維症、心内膜心筋線維症、後腹膜線維症、進行性塊状線維症、腎性全身性線維症、手術の繊維性合併症、移植臓器の慢性同種移植血管障害及び/又は慢性拒絶、虚血再灌流傷害に関連する線維症、注射線維症、肝硬変症、びまん性実質性肺疾患、精管切除後疼痛症候群、並びに関節リウマチからなる群から選択される、請求項161に記載の方法。

30

【請求項 1 6 3】

処置が、カルpainの発現レベル及び/又は活性を低下させる、請求項161に記載の方法。

【請求項 1 6 4】

カルpainが、CAPN1、CAPN2、又はCAPN9である、請求項163に記載の方法。

40

【請求項 1 6 5】

処置が、筋線維芽細胞分化を阻害するか、又は筋線維芽細胞分化に関連する疾患を処置する、請求項161に記載の方法。

【請求項 1 6 6】

処置が、線維芽細胞-筋線維芽細胞移行(FMT)を阻害する、請求項161に記載の方法。

【請求項 1 6 7】

処置が、上皮間葉移行又は内皮間葉移行を阻害する、請求項161に記載の方法。

【請求項 1 6 8】

筋線維芽細胞分化が、TGF β 媒介筋線維芽細胞分化である、請求項167に記載の方法。

50

【請求項169】

線維性疾患が、がんである、請求項161に記載の方法。

【請求項170】

がんが、上皮起源のがんである、請求項169に記載の方法。

【請求項171】

上皮起源の癌が、乳がん、基底細胞癌、腺癌、消化器がん、唇がん、口腔がん、食道がん、小腸がん、胃がん、結腸がん、肝臓がん、脳がん、膀胱がん、膵臓がん、卵巣がん、子宮頸がん、肺がん、皮膚がん、前立腺がん、及び腎細胞癌からなる群から選択される、請求項170に記載の方法。

【請求項172】

線維性疾患が、皮膚硬化症候群(SKS)である、請求項161に記載の方法。

【請求項173】

化合物が、式Iのものである、請求項161に記載の方法。

【請求項174】

対象が、哺乳動物である、請求項161に記載の方法。

【請求項175】

対象が、ヒトである、請求項161に記載の方法。

【請求項176】

投与経路が、腸内、静脈内、経口、関節内、筋肉内、皮下、腹腔内、硬膜外、経皮、及び経粘膜からなる群から選択される、請求項161に記載の方法。

【請求項177】

投与が、静脈内投与である、請求項161に記載の方法。

【請求項178】

請求項1～159のいずれか一項に記載の化合物と細胞を接触させる工程を含む、筋線維芽細胞分化を阻害する方法。

【請求項179】

細胞が、線維性組織中にある、請求項178に記載の方法。

【請求項180】

細胞が、癌性組織中にある、請求項178に記載の方法。

【請求項181】

細胞が、高TGF β シグナル伝達を伴う組織中にある、請求項178に記載の方法。

【請求項182】

請求項1～159のいずれか一項に記載の化合物を、対象内部に存在するCAPN1、CAPN2、及び/又はCAPN9酵素と接触させる工程を含む、カルパインを阻害するための方法。

【請求項183】

請求項1から159のいずれか一項に記載の化合物を、対象内部に存在するCAPN1、CAPN2、及び/又はCAPN9酵素と接触させる工程を含む、カルパスタチン(CAST)との競合結合方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、化学及び医学の分野に関する。より具体的には、本発明は、小分子カルパインモジュレーターとしての非大環状 α -ケトアミド化合物、組成物、それらの配合物、及び治療薬としてのそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

線維性疾患は、先進国における死亡の推定45%を占めているが、そのような疾患に対する治療法の開発はまだ初期段階にある。特発性肺線維症、腎線維症、全身性硬化症、及び肝硬変等の線維性疾患に対する現在の治療法は数が少なく、線維症の症状の一部を緩和するだけで、根本的な原因を処置するものではない。

【0003】

これらの状態に関わる多様な病因に対する現在の理解は限られたものであるが、線維性疾患全般において罹患臓器の表現型が類似していることは、共通の発病経路が存在することを強く裏付けている。現在、線維性疾患の主な要因は、正常に機能している細胞から線維化促進細胞への形質転換を促進し得る、高トランスフォーミング増殖因子- β (TGF β) シグナル伝達経路であることが認識されている。これらの形質転換細胞は、「筋線維芽細胞」と呼ばれ、大量の細胞外マトリックスタンパク質及びマトリックス分解酵素を分泌し、瘢痕組織の形成及び最終的な臓器不全をもたらす得る。この細胞プロセスは形質転換性であり、「筋線維芽細胞分化」(上皮間葉転換(EpMT)及び内皮間葉転換(EnMT)並びに線維芽細胞-筋線維芽細胞転換(Fibroblast-to-Myofibroblast Transition)(FMT)のようなそのバリエーションを含む)と呼ばれる。このプロセスは線維性疾患の処置の主な標的である。筋線維芽細胞の分化は、高TGF β に慢性的に曝露されているがん細胞内でも起こり、静止上皮細胞を運動性、浸潤性、及び転移性にすることが示されている。したがって、がんとの関連では、シグナル伝達は、薬剤耐性の獲得、免疫系の回避、及び幹細胞特性の発現と関連することが実証されている。

10

【0004】

筋線維芽細胞分化阻害薬は大きな可能性があり、実際に役立つ処置を開発しようとする試みが多くなされているにもかかわらず、これまでに収集されたデータは、まだ実際の治療にトランスレーションされていない。その原因の一つは、理想的な標的タンパク質がないことである。筋線維芽細胞分化プロセスを標的とする初期の戦略は、リガンドアクチベーター(例えば、 α -vインテグリン)、リガンド-受容体相互作用(例えば、中和抗体を使用する)又はTGF β 受容体キナーゼ活性(例えば、シグナル伝達を遮断する小分子化合物薬)を標的とすることを含む、各種の方法によるTGF β シグナル伝達経路の近位的阻害(proximal inhibition)に焦点を当てていた。残念なことに、TGF β は多くの生理学的機能を有する多面発現性サイトカインであるため、TGF β シグナル伝達の包括的抑制は重大な副作用を伴っていた。更に、現在のデータから、そのような近位的阻害は、病理学的な回避戦略に対して脆弱である場合があり(すなわち、冗長性又は代償作用のため)、それによりそのような薬物の有用性が制限される可能性があることが示唆されている。更に複雑な問題は、がんにおいてTGF β シグナル伝達は、初めは抗腫瘍増殖阻害因子として機能するが、後に腫瘍促進性となることであり、それがシグナル伝達の病原性要素の選択的阻害が強く望まれる別の理由である。これらの固有の制限を考慮して、現在の処置戦略は、理論上、TGF β シグナル伝達の生理学的機能ではなく病理学的機能を優先的に標的にし得る、TGF β シグナル伝達における重要な遠位事象の同定及び阻害に再び焦点を当てている。

20

30

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【特許文献1】W087/05297

【非特許文献】

【0006】

【非特許文献1】Design of Prodrugs、(H. Bundgaard編、Elsevier、1985)

【非特許文献2】T. Higuchi及びV. Stella、「Pro-drugs as Novel Delivery Systems」、第14巻、A.C.S. Symposium Series、American Chemical Society (1975)

40

【非特許文献3】「Bioreversible Carriers in Drug Design: Theory and Application」、E. B. Roche編、Pergamon Press: New York、14~21頁(1987)

【非特許文献4】Travis S. Young及びPeter G. Schultz、「Beyond the Canonical 20 Amino Acids: Expanding the Genetic Lexicon」、J. Biol. Chem. 2010、285巻: 11039~11044頁

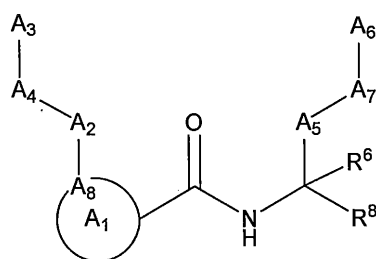
【非特許文献5】Gilmanら(編)(1990)、Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics、第8版、Pergamon Press

【非特許文献6】Protective Groups in Organic Chemistry(J.F.W. McOmie編、Plenum Press、1973)

50

- 【非特許文献16】Rotsteinら、Mechanistic Studies and Radiofluorination of Structurally Diverse Pharmaceuticals with Spirocyclic Iodonium(III) Ylides、Chemical Science、2016、7巻、4407～4417頁

【化 1】



I

A₄は、任意に置換されるC₆~₁₀アリール、任意に置換される5~10員のヘテロアリール

、任意に置換される3～10員のヘテロシクリル、及び任意に置換される $C_3 \sim 10$ カルボシクリル、任意に置換される $C_1 \sim 4$ アルキル、 $-(CR_2)_n-S-(CR_2)_n-$ 、 $-(CR_2)_n-S(=O)-(CR_2)_n-$ 、 $-(CR_2)_n-SO_2-(CR_2)_n-$ 、 $-(CR_2)_n-O-(CR_2)_n-$ 、 $-(CR_2)_n-C(=S)-(CR_2)_n-$ 、 $-(CR_2)_n-C(=O)-(CR_2)_n-$ 、 $-(CR_2)_n-NR-(CR_2)_n-$ 、 $-(CR_2)_n-CH=CH-(CR_2)_n-$ 、 $-(CR_2)_n-OC(O)NH-(CR_2)_n-$ 、 $-(CR_2)_n-NHC(O)NH-(CR_2)_n-$ 、 $-(CR_2)_n-NHC(O)O-(CR_2)_n-$ 、 $-(CR_2)_n-NHC(O)-(CR_2)_n-$ 、 $-(CR_2)_n-NHC(S)NH-(CR_2)_n-$ 、 $-(CR_2)_n-NHC(S)O-(CR_2)_n-$ 、 $-(CR_2)_n-NHC(S)-(CR_2)_n-$ 、及び単結合からなる群から選択され；

A_2 及び A_4 が単結合であるとき、 A_3 は A_8 に直接結合しており；

A_3 は、任意に置換される $C_6 \sim 10$ アリール、任意に置換される5～10員のヘテロアリール、任意に置換される3～10員のヘテロシクリル、及び任意に置換される $C_3 \sim 10$ カルボシクリルからなる群から選択され、或いは A_2 が、任意に置換される3～10員のヘテロシクリル、任意に置換される $C_6 \sim 10$ アリール、任意に置換される5～10員のヘテロアリール、及び任意に置換される $C_3 \sim 10$ カルボシクリルから選択される場合、 A_3 は、水素、任意に置換される $C_6 \sim 10$ アリール、任意に置換される5～10員のヘテロアリール、任意に置換される3～10員のヘテロシクリル、任意に置換される $C_3 \sim 10$ カルボシクリル、 $-C \equiv CH$ 、及び任意に置換される2～5員のポリエチレングリコールからなる群から選択され；

A_5 は、任意に置換される3～10員のヘテロシクリル、任意に置換される $C_6 \sim 10$ アリール、任意に置換される5～10員のヘテロアリール、任意に置換される $C_3 \sim 10$ カルボシクリル、任意に置換される $C_1 \sim 8$ アルキル、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-NR-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-OC(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-NHC(O)O-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-NHC(S)NH-$ 、 $-NHC(S)O-$ 、 $-NHC(S)-$ 、及び単結合からなる群から選択され；

A_6 は、任意に置換される $C_6 \sim 10$ アリール、任意に置換される5～10員のヘテロアリール、任意に置換される3～10員のヘテロシクリル、及び任意に置換される $C_3 \sim 10$ カルボシクリル、任意に置換される $C_1 \sim 8$ アルキル、任意に置換される $C_2 \sim 8$ アルケニル、任意に置換される $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、任意に置換される $-OC_2 \sim 6$ アルケニル、 $-OSO_2CF_3$ 、及び任意の天然又は非天然アミノ酸側鎖からなる群から選択され；

A_7 は、任意に置換される $C_6 \sim 10$ アリール、任意に置換される5～10員のヘテロアリール、任意に置換される3～10員のヘテロシクリル、任意に置換される $C_3 \sim 10$ カルボシクリル、任意に置換される $C_1 \sim 8$ アルキル、 $-S-$ 、 $S(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-NR-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-OC(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-NHC(O)O-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-NHC(S)NH-$ 、 $-NHC(S)O-$ 、 $-NHC(S)-$ 、及び単結合からなる群から選択され；

A_5 及び A_7 が単結合であるとき、 A_6 は、 R^8 が結合した炭素に直接結合しており；

A_8 は、 A_1 の環員であり、 C 、 CH 、及び N からなる群から選択され；

R^8 は、 $-COR^1$ 、 $-CN$ 、 $-CH=CHSO_2R$ 、及び $-CH_2NO_2$ からなる群から選択され；

R^1 は、 H 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $-COOH$ 、 $-CH_2NO_2$ 、 $-C(=O)NOR$ 、 $-NH_2$ 、 $-CONR^2R^3$ 、 $-CH(CH_3)=CH_2$ 、 $-CH(CF_3)NR^2R^3$ 、 $-C(F)=CHCH_2CH_3$ 、

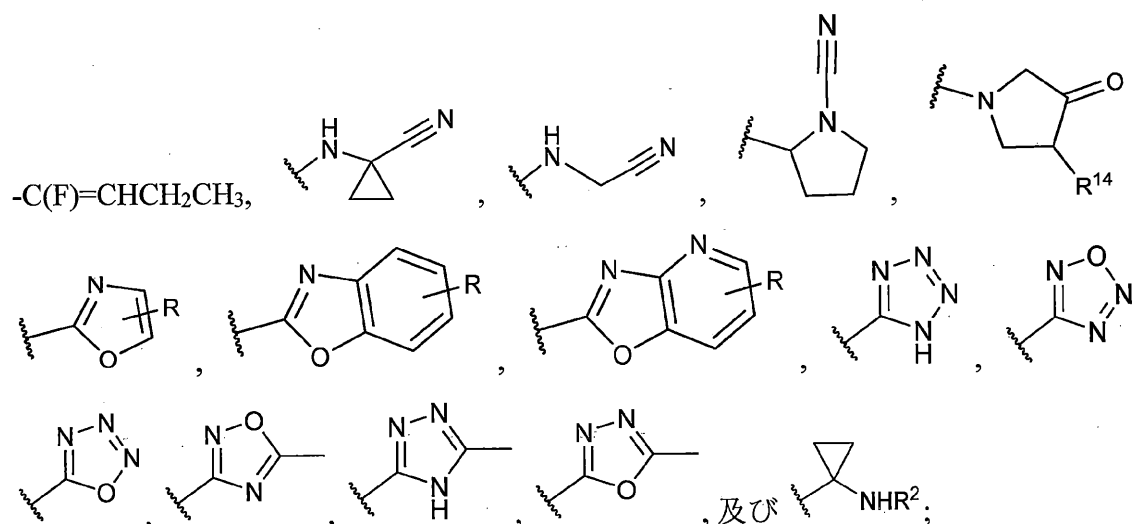
【0010】

10

20

30

【化 2】



10

【0011】

20

からなる群から選択され;

R^{14} は、ハロであり;

各R、 R^2 、及び R^3 は、-H、任意に置換される $\text{C}_1 \sim 4$ アルキル、任意に置換される $\text{C}_1 \sim 8$ アルコキシアルキル、任意に置換される2~5員のポリエチレングリコール、任意に置換される $\text{C}_3 \sim 7$ カルボシクリル、任意に置換される5~10員のヘテロシクリル、任意に置換される $\text{C}_6 \sim 10$ アリール、及び任意に置換される5~10員のヘテロアリールから独立して選択され;
 R^6 は、-H及び任意に置換される $\text{C}_1 \sim 4$ アルキルから独立して選択される)。

【0012】

本明細書に開示された他の実施形態は、本明細書に開示された、治療有効量の化合物及び薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物を含む。

30

【0013】

本明細書に開示された他の実施形態は、CAPN1、CAPN2、若しくはCAP9の生理学的効果、又はそれらの組み合わせによって少なくとも部分的に媒介される疾患及び状態を処置する方法であって、それを必要とする対象に本明細書に開示された化合物を投与する工程を含む方法を含む。

【0014】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された化合物は、CAPN1、CAPN2又はCAPN9のうちの1つの特異的阻害剤である。

【0015】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された化合物は、CAPN1、CAPN2又はCAPN9のうちの1つの選択的阻害剤である。

40

【0016】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された化合物は、CAPN1とCAPN2、又はCAPN1とCAPN9、又はCAPN2とCAPN9の選択的阻害剤である。

【0017】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された化合物は、CAPN1、CAPN2及び/又はCAPN9の有効な阻害剤である。

【0018】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された非大環状 α -ケトアミド化合物は、線維症又は炎症から生じる、特に筋線維芽細胞分化に関連するものを含む、多くの状態

50

の宿主を処置するのに広く有効である。したがって、本明細書に開示された化合物は、限定されないが、肝線維症、腎線維症、肺線維症、過敏性肺炎、間質性線維症、全身性強皮症、黄斑変性症、脾線維症、脾臓線維症、心線維症、縦隔線維症、骨髄線維症、心内膜心筋線維症、後腹膜線維症、進行性塊状線維症、腎性全身性線維症、手術の繊維性合併症、移植臓器の慢性同種移植血管障害及び/又は慢性拒絶、虚血再灌流傷害に関連する線維症、注射線維症、肝硬変症、びまん性実質性肺疾患、精管切除後疼痛症候群、並びに関節リウマチ疾患又は障害を含む、又はこれらを含む症状を生じる、疾患又は障害の多様なセットに対する活性治療薬である。他の実施形態において、本明細書に開示された化合物は、代謝及び反応速度論的研究、検出及び画像化技術、並びに放射線処置において使用することができる。

10

【0019】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された化合物は、限定されないが、肝線維症、腎線維症、肺線維症、過敏性肺炎、間質性線維症、全身性強皮症、黄斑変性症、脾線維症、脾臓線維症、心線維症、縦隔線維症、骨髄線維症、心内膜心筋線維症、後腹膜線維症、進行性塊状線維症、腎性全身性線維症、手術の繊維性合併症、移植臓器の慢性同種移植血管障害及び/又は慢性拒絶、虚血再灌流傷害に関連する線維症、注射線維症、肝硬変症、びまん性実質性肺疾患、精管切除後疼痛症候群、並びに関節リウマチ疾患を含む症状を対象において生じる、疾患又は状態を処置するために使用することができる。

【0020】

特定の実施形態において、カルpain1(CAPN1)、カルpain2(CAPN2)、及び/若しくはカルpain9(CAPN9)の酵素活性によって少なくとも部分的に影響を受ける、又はCAPN1、CAPN2、及び/若しくはCAPN9の酵素活性によって少なくとも部分的に媒介される、状態又は障害を軽減又は緩和するための方法であって、状態が、肝線維症、腎線維症、肺線維症、過敏性肺炎、間質性線維症、全身性強皮症、黄斑変性症、脾線維症、脾臓線維症、心線維症、縦隔線維症、骨髄線維症、心内膜心筋線維症、後腹膜線維症、進行性塊状線維症、腎性全身性線維症、手術の繊維性合併症、移植臓器の慢性同種移植血管障害及び/又は慢性拒絶、虚血再灌流傷害に関連する線維症、注射線維症、肝硬変症、びまん性実質性肺疾患、精管切除後疼痛症候群、並びに/又は関節リウマチを含む、又はこれらを含む症状を生じる、方法が提供される。

20

【0021】

いくつかの実施形態において、本発明の方法、化合物、及び/又は組成物は、予防的治療に使用される。

30

【0022】

いくつかの実施形態において、CAPN1、CAPN2、及び/又はCAPN9阻害化合物は、ヒト疾患の動物モデルにおいて有効性を示す。具体的には、本明細書に開示された化合物による、マウス、ウサギ、及び他の哺乳動物対象の *in vivo* 処置は、ヒトにおけるCAPN1、CAPN2、及び/又はCAPN9活性を調節し、それによって対応する病状を緩和する治療薬として、これらの化合物の有用性を確立している。

【0023】

いくつかの実施形態は、筋線維芽細胞分化を阻害するための、化合物、医薬組成物、及び使用方法を提供する。いくつかの実施形態は、CAPN1、CAPN2、及び/若しくはCAPN9、又はCAPN1とCAPN2、若しくはCAPN1とCAPN9、若しくはCAPN2とCAPN9等の、これらの酵素活性の組み合わせを阻害するための、化合物、医薬組成物、及び使用方法を提供する。いくつかの実施形態は、CAPN1、CAPN2、及び/若しくはCAPN9、又はこれらの酵素活性の組み合わせを阻害することによって、疾患及び障害を処置する方法を提供する。

40

【発明を実施するための形態】

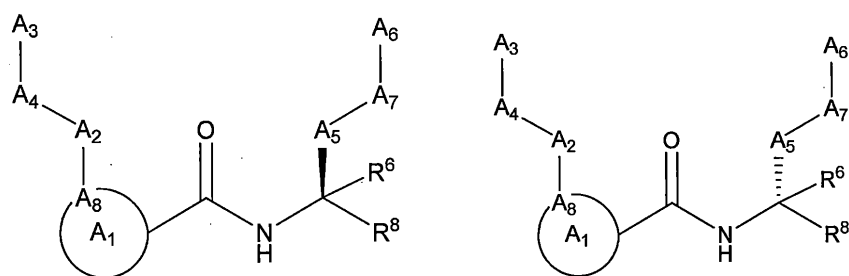
【0024】

いくつかの実施形態では、カルpainモジュレーターとして作用する、非大環状 α -ケトアミドである化合物が提供される。これらの化合物の各種実施形態は、上記の式Iの構造を有する化合物又はその薬学的に許容される塩を含む。式Iの構造は、以下の構造：

50

【0025】

【化3】



10

【0026】

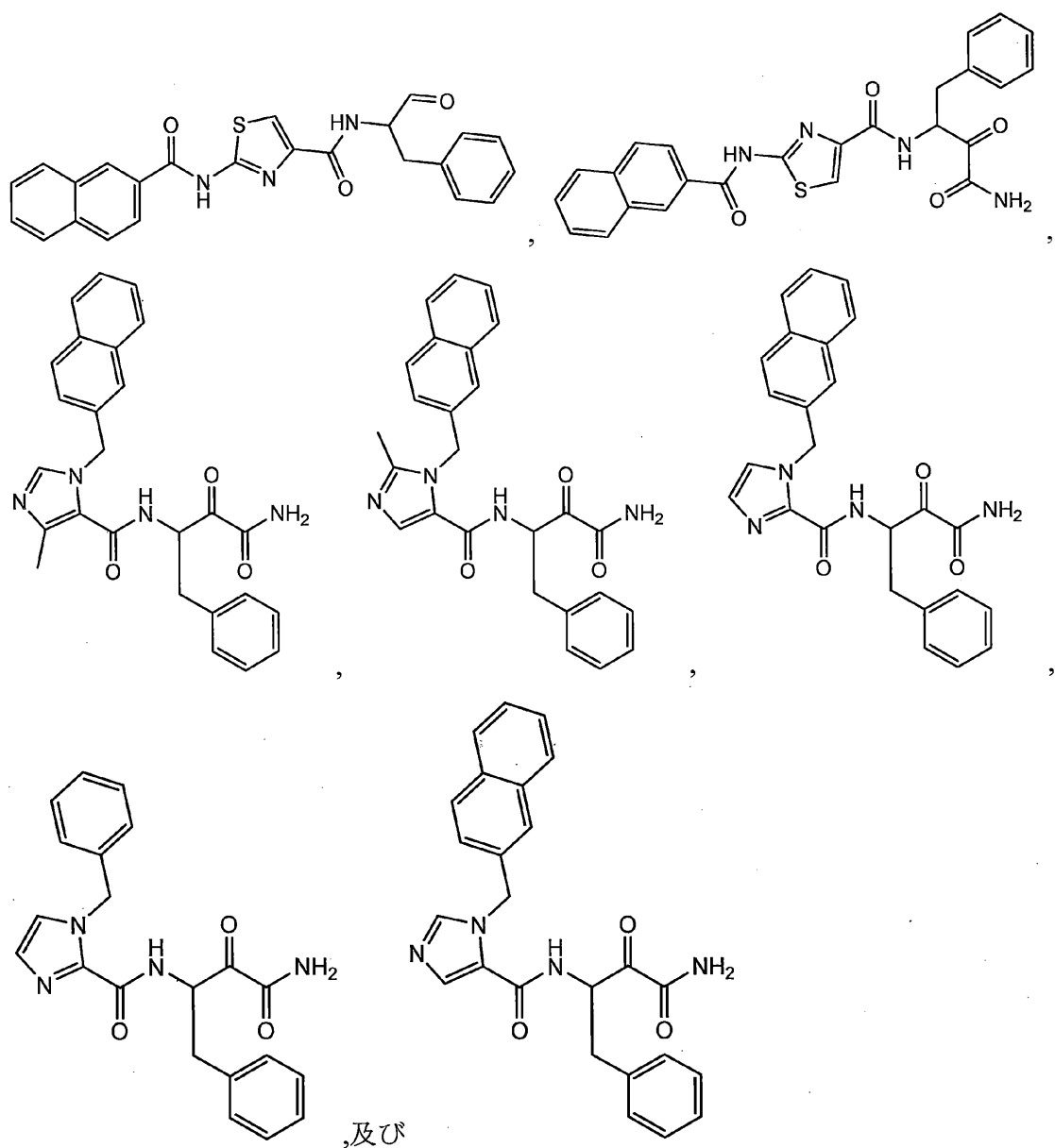
及びこれらの混合物を含む、すべての立体異性体及びラセミ混合物を包含する。

【0027】

式(I)の化合物のいくつかの実施形態において、化合物は、

【0028】

【化 4】



10

20

30

【0029】

からなる群から選択されない。

【0030】

式(I)の化合物のいくつかの実施形態において、

40

A₁は、オキソで置換されないことを条件として任意に置換される6~10員のヘテロシクリル、任意に置換される5、8、又は9員のヘテロアリール、及び任意に置換されるC₃₋₁₀カルボシクリルからなる群から選択され；

A₂は、任意に置換される3~10員のヘテロシクリル、任意に置換されるC₆₋₁₀アリール、任意に置換される5~10員のヘテロアリール、任意に置換されるC₃₋₁₀カルボシクリル、-CR₂-、-S-、-S(=O)-、-SO₂-、-O-、-C(=S)-、-C(=O)-、-NR-、-CH=CH-、-OC(O)NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(O)O-、-NHC(O)-、-NHC(S)NH-、-NHC(S)O-、-NHC(S)-、及び単結合からなる群から選択され；

A₄は、任意に置換されるC₆₋₁₀アリール、任意に置換される5~10員のヘテロアリール、任意に置換される3~10員のヘテロシクリル、任意に置換されるC₃₋₁₀カルボシクリル

50

、任意に置換される $C_1 \sim 4$ アルキル、 $-S-$ 、 $S(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-NR-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-OC(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-NHC(O)O-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-NHC(S)NH-$ 、 $-NHC(S)O-$ 、 $-NHC(S)-$ 、及び単結合からなる群から選択され；

A_3 は、任意に置換される $C_6 \sim 10$ アリール、任意に置換される5～10員のヘテロアリール、任意に置換される3～10員のヘテロシクリル、及び任意に置換される $C_3 \sim 10$ カルボシクリルからなる群から選択され；

A_6 は、任意に置換される $C_6 \sim 10$ アリール、任意に置換される5～10員のヘテロアリール、任意に置換される3～10員のヘテロシクリル、任意に置換される $C_3 \sim 10$ カルボシクリル、任意に置換される $C_1 \sim 8$ アルキル、任意に置換される $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、任意に置換される $-OC_2 \sim 6$ アルケニル、及び任意の天然又は非天然アミノ酸側鎖からなる群から選択され；

10

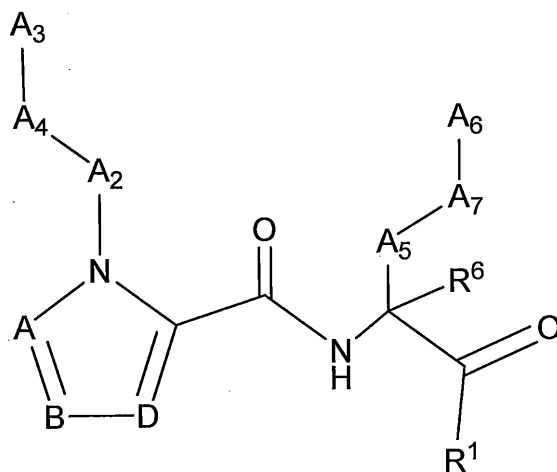
各 R 、 R^2 、及び R^3 は、 $-H$ 、任意に置換される $C_1 \sim 4$ アルキル、任意に置換される $C_3 \sim 7$ カルボシクリル、任意に置換される5～10員のヘテロシクリル、任意に置換される $C_6 \sim 10$ アリール、及び任意に置換される5～10員のヘテロアリールから独立して選択される。

【0031】

式(I)の化合物のいくつかの実施形態は、式(I-a)：

【0032】

【化5】



20

I-a

30

【0033】

の構造を有する化合物又はその薬学的に許容される塩(式中、

A、B、及びDは、 $C(R^4)$ 及びNからなる群からそれぞれ独立して選択され；各 R^4 は、 $-H$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、(ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシで任意に置換される) $C_3 \sim 7$ カルボシクリル、ハロ、ヒドロキシ、及び $C_1 \sim 6$ アルコキシからなる群から独立して選択される)を含む。

40

【0034】

式(I-a)の化合物又はそれらの薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態において、A、B、及びDは、CH及びNからなる群から独立して選択される。いくつかの実施形態において、AはNであり、BはCHであり、DはCHである。いくつかの実施形態において、AはCHであり、BはNであり、DはCHである。

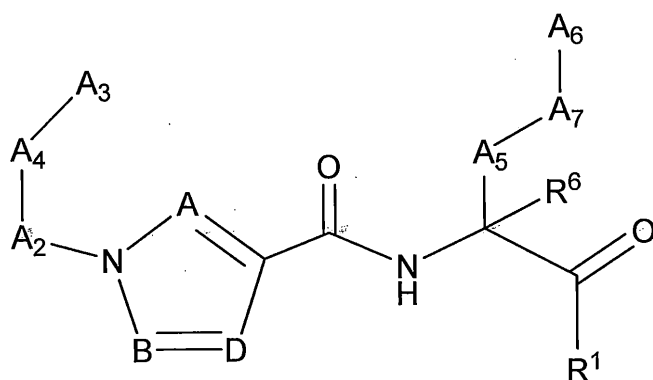
【0035】

式(I)の化合物のいくつかの実施形態は、式(I-b)：

【0036】

50

【化 6】



I-b

10

【0037】

の構造を有する化合物又はその薬学的に許容される塩(式中、

A、B、及びDはそれぞれ、C(R⁴)及びNからなる群から独立して選択され;各R⁴は、-H、C₁~₄アルキル、C₁~₄ハロアルキル、(ハロ、C₁~₆アルキル、C₁~₆アルコキシ、C₁~₆ハロアルキル、及びC₁~₆ハロアルコキシで任意に置換される)C₃~₇カルボシクリル、ハロ、ヒドロキシ、及びC₁~₆アルコキシからなる群から独立して選択される)を含む。

20

【0038】

式(I-b)の化合物又はそれらの薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態において、A、B、及びDは、CH及びNからなる群から独立して選択される。

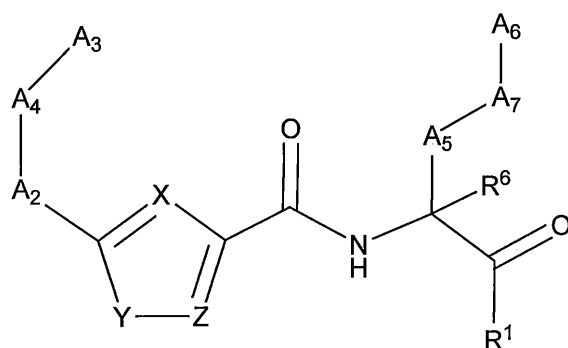
【0039】

式(I)の化合物のいくつかの実施形態は、式(I-c):

【0040】

【化 7】

30



I-c

40

【0041】

の構造を有する化合物又はその薬学的に許容される(式中、

Yは、NR⁵、O、S、及びSO₂からなる群から選択され;X及びZはそれぞれ、C(R⁴)及びNからなる群から独立して選択され;各R⁴は、-H、C₁~₄アルキル、C₁~₄ハロアルキル、(ハロ、C₁~₆アルキル、C₁~₆アルコキシ、C₁~₆ハロアルキル、及びC₁~₆ハロアルコキシで

50

任意に置換される) $C_3 \sim 7$ カルボシクリル、ハロ、ヒドロキシ、及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシからなる群から独立して選択され; R^5 が、 $-H$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、及び $C_3 \sim 7$ カルボシクリルからなる群から選択される)

塩を含む。

【0042】

式(I-c)の化合物又はそれらの薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態において、X及びZは、CH及びNからなる群から独立して選択される。

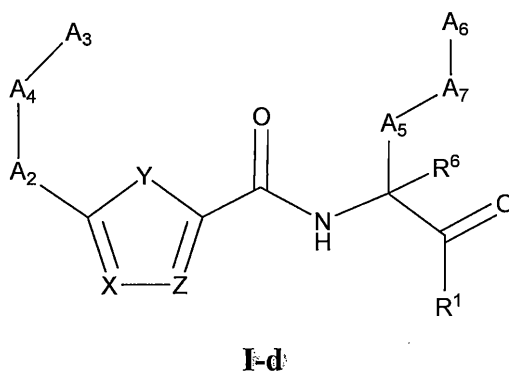
【0043】

式(I)の化合物のいくつかの実施形態は、式(I-d):

【0044】

【化8】

10



20

【0045】

の構造を有する化合物又はその薬学的に許容される塩(式中、

Yは、 NR^5 、O、S、及び SO_2 からなる群から選択され;X及びZはそれぞれ、 $C(R^4)$ 及びNからなる群から独立して選択され;各 R^4 は、 $-H$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、(ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシで任意に置換される) $C_3 \sim 7$ カルボシクリル、ハロ、ヒドロキシ、及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシからなる群から独立して選択され; R^5 が、 $-H$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、及び $C_3 \sim 7$ カルボシクリルからなる群から選択される)

30

を含む。

【0046】

式(I-d)の化合物又はそれらの薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態において、X及びZは、CH及びNからなる群から独立して選択される。

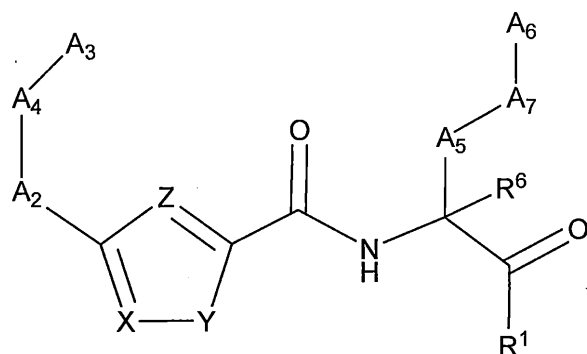
【0047】

式(I)の化合物のいくつかの実施形態は、式(I-e):

【0048】

40

【化 9】



I-e

10

【0049】

の構造を有する化合物又はその薬学的に許容される塩(式中、

Yは、NR⁵、O、S、及びSO₂からなる群から選択され;X及びZはそれぞれ、C(R⁴)及びNからなる群から独立して選択され;各R⁴は、-H、C₁~₄アルキル、C₁~₄ハロアルキル、(ハロ、C₁~₆アルキル、C₁~₆アルコキシ、C₁~₆ハロアルキル、及びC₁~₆ハロアルコキシで任意に置換される)C₃~₇カルボシクリル、ハロ、ヒドロキシ、及びC₁~₆アルコキシからなる群から独立して選択され;R⁵が、-H、C₁~₄アルキル、C₁~₄ハロアルキル、及びC₃~₇カルボシクリルからなる群から選択される)を含む。

20

【0050】

式(I-e)の化合物又はそれらの薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態において、X及びZは、CH及びNからなる群から独立して選択される。

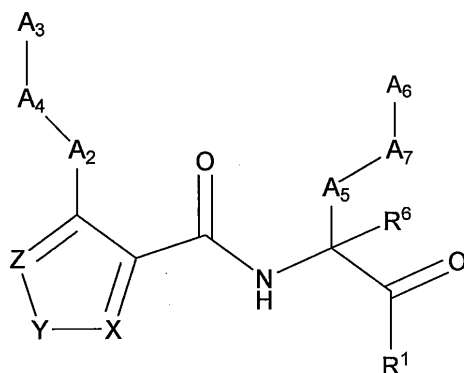
【0051】

式(I)の化合物のいくつかの実施形態は、式(I-f):

【0052】

【化10】

30



I-f

40

【0053】

の構造を有する化合物又はその薬学的に許容される塩(式中、

Yは、NR⁵、O、S、及びSO₂からなる群から選択され;X及びZはそれぞれ、C(R⁴)及びNからなる群から独立して選択され;各R⁴は、-H、C₁~₄アルキル、C₁~₄ハロアルキル、(ハロ、C₁~₆アルキル、C₁~₆アルコキシ、C₁~₆ハロアルキル、及びC₁~₆ハロアルコキシで

50

任意に置換される) $C_3 \sim 7$ カルボシクリル、ハロ、ヒドロキシ、及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシからなる群から独立して選択され; R^5 は、 $-H$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、及び $C_3 \sim 7$ カルボシクリルからなる群から選択される)を含む。

【0054】

式(I-f)の化合物のいくつかの実施形態において、ZはNであり、Yは NR^5 であり、XはCHである。

【0055】

式(I-f)の化合物のいくつかの実施形態において、 R^5 は、 $-H$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、及びシクロプロピルからなる群から選択される。

10

【0056】

式(I-f)の化合物のいくつかの実施形態において、ZはNであり、YはOであり、Xは $C(R^4)$ である。式(I-f)の化合物のいくつかの実施形態において、ZはNであり、YはSであり、Xは $C(R^4)$ である。式(I-f)の化合物のいくつかの実施形態において、Zが $C(R^4)$ であり、YがSであり、Xが $C(R^4)$ である。

【0057】

式(I-f)の化合物のいくつかの実施形態において、Zは $C(R^4)$ であり、YはOであり、Xは $C(R^4)$ である。

【0058】

式(I-f)の化合物のいくつかの実施形態において、ZはNであり、YはSであり、XはNである。式(I-f)の化合物のいくつかの実施形態において、ZはNであり、YはOであり、XはNである。

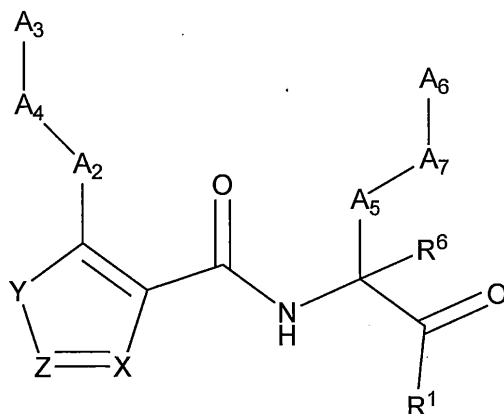
20

【0059】

式(I)の化合物のいくつかの実施形態は、式(I-g):

【0060】

【化11】



30

I-g

40

【0061】

の構造を有する化合物又はその薬学的に許容される塩(式中、

Yは、 NR^5 、O、S、及び SO_2 からなる群から選択され;X及びZはそれぞれ、 $C(R^4)$ 及びNからなる群から独立して選択され;各 R^4 は、 $-H$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、($C_3 \sim 7$ カルボシクリルは、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシで任意に置換される) $C_3 \sim 7$ カルボシクリル、ハロ、ヒドロキシ、及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシからなる群から独立して選択され; R^5 は、 $-H$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、及び($C_3 \sim 7$ カルボシクリルは、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ

50

シ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシで任意に置換される) $C_3 \sim 7$ カルボシクリルからなる群から選択される)を含む。

【0062】

式(I-g)の化合物又はその薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態において、X及びZは、CH及びNからなる群から独立して選択される。式(I-g)の化合物のいくつかの実施形態において、Yは NR^5 であり、ZはNであり、XはCHである。

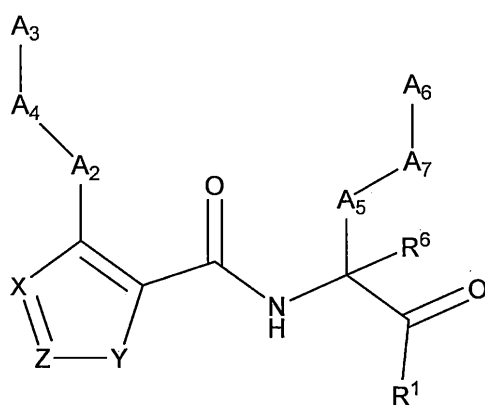
【0063】

式(I)の化合物のいくつかの実施形態は、式(I-h)：

【0064】

【化12】

10



I-h

20

【0065】

の構造を有する化合物又はその薬学的に許容される塩(式中、

Yは、 NR^5 、O、S、及び SO_2 からなる群から選択され；X及びZはそれぞれ、 $C(R^4)$ 及びNからなる群から独立して選択され；各 R^4 は、-H、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、(ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシで任意に置換される) $C_3 \sim 7$ カルボシクリル、ハロ、ヒドロキシ、及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシからなる群から独立して選択され； R^5 は、-H、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、及び(ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシで任意に置換される) $C_3 \sim 7$ カルボシクリルからなる群から選択される)を含む。

30

【0066】

式(I-h)の化合物又はその薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態において、X及びZは、CH及びNからなる群から独立して選択される。式(I-h)の化合物のいくつかの実施形態において、XはCHであり、ZはNであり、Yは NR^5 である。

40

【0067】

式(I-h)の化合物のいくつかの実施形態において、XはCHであり、ZはNであり、Yは NR^5 である。式(I-h)の化合物のいくつかの実施形態において、XはNであり、Zは $C(R^4)$ であり、YはOである。

【0068】

式(I-h)の化合物のいくつかの実施形態において、 R^4 は、-H及び $C_1 \sim 4$ アルキルから選択される。

【0069】

式(I-h)の化合物のいくつかの実施形態において、XはNであり、Zは $C(R^4)$ であり、YはSである。式(I-h)の化合物のいくつかの実施形態において、XはNであり、ZはNであり、Yは

50

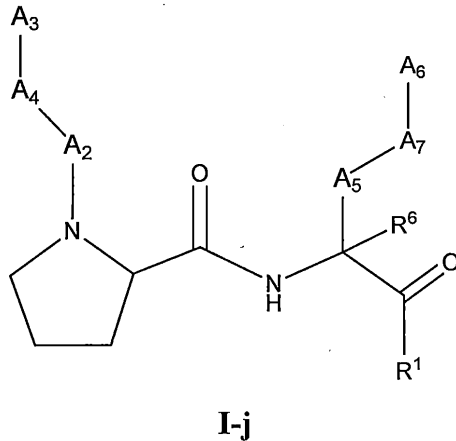
Sである。

【0070】

式(I)の化合物のいくつかの実施形態は、式(I-j)：

【0071】

【化13】



10

20

【0072】

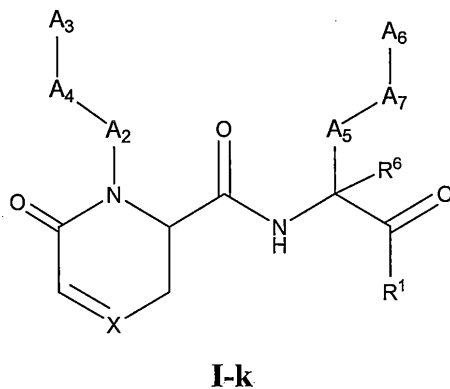
の構造を有する化合物又はその薬学的に許容される塩を含む。

【0073】

式(I)の化合物のいくつかの実施形態は、式(I-k)：

【0074】

【化14】



30

40

【0075】

の構造を有する化合物又はその薬学的に許容される塩(式中、

Xは、C(OR⁵)、-C(R⁴)及びNからなる群から選択され；R⁴は、-H、C₁~₄アルキル、C₁~₄ハロアルキル、(ハロ、C₁~₆アルキル、C₁~₆アルコキシ、C₁~₆ハロアルキル、及びC₁~₆ハロアルコキシで任意に置換される)C₃~₇カルボシクリル、ハロ、ヒドロキシ、及びC₁~₆アルコキシからなる群から選択され；R⁵は、-H、C₁~₄アルキル、C₁~₄ハロアルキル、及び(ハロ、C₁~₆アルキル、C₁~₆アルコキシ、C₁~₆ハロアルキル、及びC₁~₆ハロアルコキシで任意に置換される)C₃~₇カルボシクリルからなる群から選択される)を含む。

50

【0076】

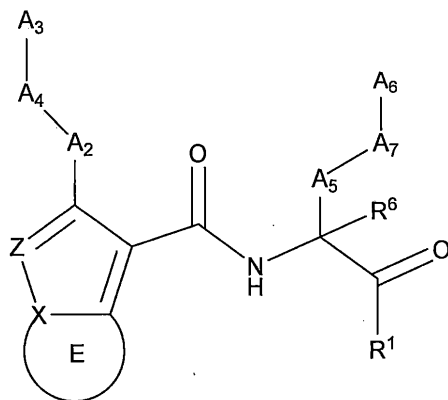
式(I-k)の化合物又はその薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態において、X及びZは、CH及びNからなる群から独立して選択される。

【0077】

式(I)の化合物のいくつかの実施形態は、式(I-m)：

【0078】

【化15】

**I-m**

【0079】

の構造を有する化合物又はその薬学的に許容される塩(式中、

X及びZは、C(R⁴)及びNからなる群から独立して選択され;Eは、任意に置換されるC₅~₆カルボシクリル及び任意に置換される5~6員のヘテロシクリルからなる群から選択され;各R⁴は、-H、C₁~₄アルキル、C₁~₄ハロアルキル、(ハロ、C₁~₆アルキル、C₁~₆アルコキシ、C₁~₆ハロアルキル、及びC₁~₆ハロアルコキシで任意に置換される)C₃~₇カルボシクリル、ハロ、ヒドロキシ、及びC₁~₆アルコキシからなる群から独立して選択される)

を含む。

【0080】

式(I)の化合物のいくつかの実施形態は、式(I-n)：

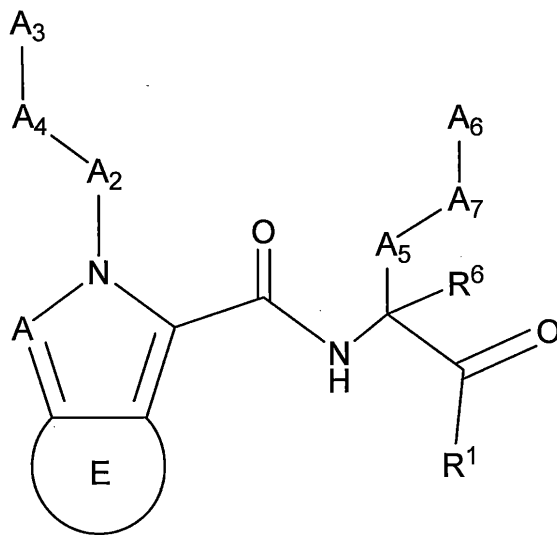
【0081】

10

20

30

【化 16】



I-n

【0082】

の構造を有する化合物又はその薬学的に許容される塩(式中、

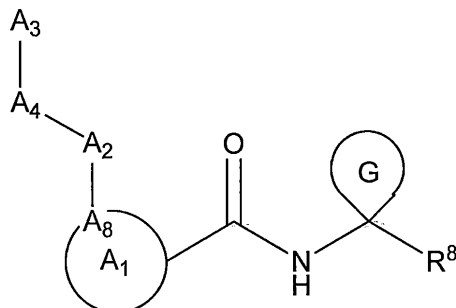
Aは、C(R⁴)及びNからなる群から選択され;Eは、任意に置換されるC₅~₆カルボシクリル、任意に置換される5~6員のヘテロシクリル、任意に置換される5~6員のヘテロアリール、及び任意に置換されるフェニルからなる群から選択され;各R⁴は、-H、C₁~₄アルキル、C₁~₄ハロアルキル、(ハロ、C₁~₆アルキル、C₁~₆アルコキシ、C₁~₆ハロアルキル、及びC₁~₆ハロアルコキシで任意に置換される)C₃~₇カルボシクリル、ハロ、ヒドロキシ、及びC₁~₆アルコキシからなる群から独立して選択される)を含む。

【0083】

いくつかの実施形態は、式(III)

【0084】

【化 17】



III

【0085】

の化合物又はその薬学的に許容される塩(式中、

A₁は、オキソで置換されないことを条件として任意に置換される5~10員のヘテロシク

A₂は、任意に置換される3～10員のヘテロシクリル、任意に置換されるC₆～₁₀アリール、任意に置換される5～10員のヘテロアリール、任意に置換されるC₃～₁₀カルボシクリル、-CR₂-、-S-、-S(=O)-、-SO₂-、-O-、-C(=S)-、-C(=O)-、-NR-、-CH=CH-、-C≡C-、-OC(O)NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(O)O-、-NHC(O)-、-NHC(S)NH-、-NHC(S)O-、-NHC(S)-、及び単結合からなる群から選択され；

10

A₃は、任意に置換されるC₆～₁₀アリール、任意に置換される5～10員のヘテロアリール、任意に置換される3～10員のヘテロシクリル、及び任意に置換されるC₃～₁₀カルボシクリルからなる群から選択され、或いはA₂が、任意に置換される3～10員のヘテロシクリル、任意に置換されるC₆～₁₀アリール、任意に置換される5～10員のヘテロアリール、及び任意に置換されるC₃～₁₀カルボシクリルから選択される場合、A₃は、水素、任意に置換されるC₆～₁₀アリール、任意に置換される5～10員のヘテロアリール、任意に置換される3～10員のヘテロシクリル、任意に置換されるC₃～₁₀カルボシクリル、-C≡CH、及び任意に置換される2～5員のポリエチレングリコールからなる群から選択され；

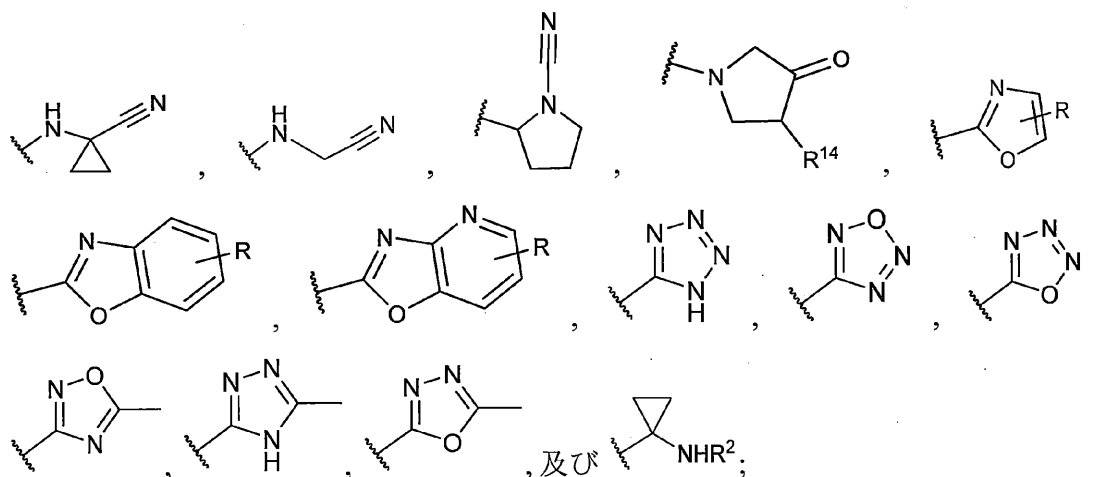
20

A_8 は、 A_1 の環員であり、 C 及び N からなる群から選択され;

R¹は、H、-OH、C₁₋₄ハロアルキル、-COOH、-CH₂NO₂、-C(=O)NOR、-NH₂、-CONR²R³、-CH(CH₃)=CH₂、-CH(CF₃)NR²R³、-C(F)=CHCH₂CH₃、

30

【化 1 8】



40

【 0 0 8 7 】

からなる群から選択され;

R^{14} は、ハロであり;

各 R 、 R^2 、及び R^3 は、-H、任意に置換される $C_1 \sim 4$ アルキル、任意に置換される $C_1 \sim 8$ アルコシアルキル、任意に置換される2~5員のポリエチレングリコール、任意に置換される $C_3 \sim 7$ カルボシクリル、任意に置換される5~10員のヘテロシクリル、任意に置換される $C_6 \sim 10$ アリール、任意に置換される $C_6 \sim 10$ アリール($C_1 \sim C_6$)アルキル、及び任意に置換される5~10員のヘテロアリールから独立して選択され; R^6 は、-H及び任意に置換される $C_1 \sim 4$ アルキルから独立して選択され;各 n は、0~3の整数になるように独立して選択される)を含む。

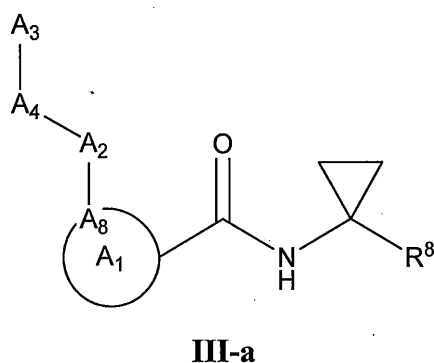
【0088】

10

式(III)の化合物のいくつかの実施形態は、式(III-a):

【0089】

【化19】



20

【0090】

の構造を有する化合物又はその薬学的に許容される塩を含む。

【0091】

30

式(I)、(III)、(III-a)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(I-f)、(I-g)、(I-h)、(I-j)、(I-k)、(I-m)、(I-n)、又は(I-p)のいくつかの実施形態において、 A_2 、 A_4 、及び A_3 の任意に置換される部分のうち少なくとも1つは、 ^{18}F で置換される。

【0092】

式(I)、(III)、(III-a)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(I-f)、(I-g)、(I-h)、(I-j)、(I-k)、(I-m)、(I-n)、又は(I-p)のいくつかの実施形態において、 A_2 、 A_4 、及び A_3 の任意に置換される部分のうち少なくとも1つは、1つ又は複数の ^{11}C を含有する $C_1 \sim C_6$ アルキルで置換される。

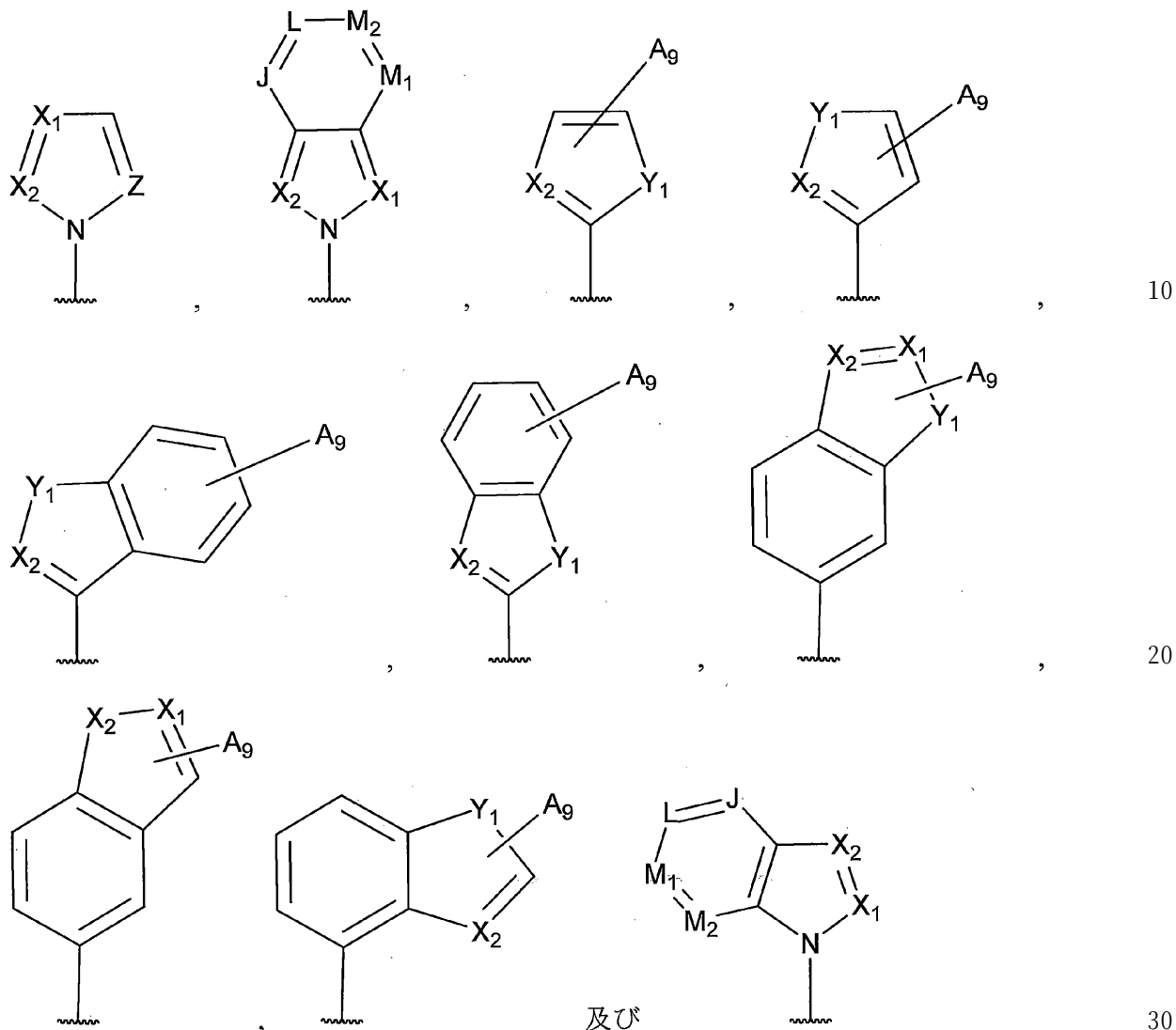
【0093】

式(I)、(III)、(III-a)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(I-f)、(I-g)、(I-h)、(I-j)、(I-k)、(I-m)、(I-n)、若しくは(I-p)又はそれらの薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態において、 A_3 は、

40

【0094】

【化 20】



【0095】

からなる群から選択され;A₉は、-H、C₆~₁₀アリール、5~10員のヘテロアリール、3~10員のヘテロシクリル、及びC₃~₁₀カルボシクリル、C₁~₄アルキルからなる群から選択され;X₂、X₁、及びZはそれぞれ、C(R⁴)及びNからなる群から独立して選択され;Y₁は、NR⁵、O、及びSからなる群から選択され;J、L、M₁及びM₂はそれぞれ、C(R⁴)及びNからなる群から独立して選択され;R⁴は、-H、C₁~₄アルキル、C₁~₄ハロアルキル、C₃~₇カルボシクリル、ハロ、ヒドロキシ、及びC₁~₆アルコキシからなる群から選択され;R⁵は、-H、C₁~₄アルキル、C₁~₄ハロアルキル、及びC₃~₇カルボシクリルからなる群から選択される。

40

【0096】

式(I)、(III)、(III-a)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(I-f)、(I-g)、(I-h)、(I-j)、(I-k)、(I-m)、(I-n)、又は(I-p)のいくつかの実施形態において、A₂は、-CH₂-である。

【0097】

式(I)、(III)、(III-a)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(I-f)、(I-g)、(I-h)、(I-j)、(I-k)、(I-m)、(I-n)、又は(I-p)のいくつかの実施形態において、A₂は、-CH=CH-である。

【0098】

式(I)、(III)、(III-a)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(I-f)、(I-g)、(I-h)

50

、(I-j)、(I-k)、(I-m)、(I-n)、又は(I-p)のいくつかの実施形態において、 A_2 は、-O-である。

【0099】

式(I)、(III)、(III-a)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(I-f)、(I-g)、(I-h)、(I-j)、(I-k)、(I-m)、(I-n)、又は(I-p)のいくつかの実施形態において、 A_2 は、Sである。

【0100】

式(I)、(III)、(III-a)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(I-f)、(I-g)、(I-h)、(I-j)、(I-k)、(I-m)、(I-n)、又は(I-p)のいくつかの実施形態において、 A_2 は、単結合である。

10

【0101】

式(I)、(III)、(III-a)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(I-f)、(I-g)、(I-h)、(I-j)、(I-k)、(I-m)、(I-n)、又は(I-p)のいくつかの実施形態において、 A_2 は、フェニルである。

【0102】

式(I)、(III)、(III-a)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(I-f)、(I-g)、(I-h)、(I-j)、(I-k)、(I-m)、(I-n)、又は(I-p)のいくつかの実施形態において、 A_3 は、任意に置換される $C_{6\sim 10}$ アリールである。

【0103】

式(I)、(III)、(III-a)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(I-f)、(I-g)、(I-h)、(I-j)、(I-k)、(I-m)、(I-n)、又は(I-p)のいくつかの実施形態において、 A_2 は、任意に置換される3~10員のヘテロシクリル、任意に置換される $C_{6\sim 10}$ アリール、任意に置換される5又は7~10員のヘテロアリール、任意に置換される $C_{3\sim 10}$ カルボシクリル、-S-、-S(=O)-、-SO₂-、-C(=S)-、-C(=O)-、-NR-、-CH=CH-、-C≡C-、-OC(O)NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(O)O-、-NHC(S)NH-、-NHC(S)O-、及び-NHC(S)-からなる群から選択される。

20

【0104】

式(I)、(III)、(III-a)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(I-f)、(I-g)、(I-h)、(I-j)、(I-k)、(I-m)、(I-n)、又は(I-p)のいくつかの実施形態において、 A_2 は、任意に置換される3~10員のヘテロシクリル、任意に置換される $C_{6\sim 10}$ アリール、任意に置換される5~10員のヘテロアリール、任意に置換される $C_{3\sim 10}$ カルボシクリル、及び-C≡C-からなる群から選択され；

30

【0105】

式(I)、(III)、(III-a)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(I-f)、(I-g)、(I-h)、(I-j)、(I-k)、(I-m)、(I-n)、又は(I-p)のいくつかの実施形態において、 A_2 は、任意に置換される3~10員のヘテロシクリル、任意に置換される $C_{6\sim 10}$ アリール、任意に置換される5~10員のヘテロアリール、及び任意に置換される $C_{3\sim 10}$ カルボシクリルからなる群から選択される。

【0106】

式(I)、(III)、(III-a)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(I-f)、(I-g)、(I-h)、(I-j)、(I-k)、(I-m)、(I-n)、又は(I-p)のいくつかの実施形態において、 A_4 は、単結合である。

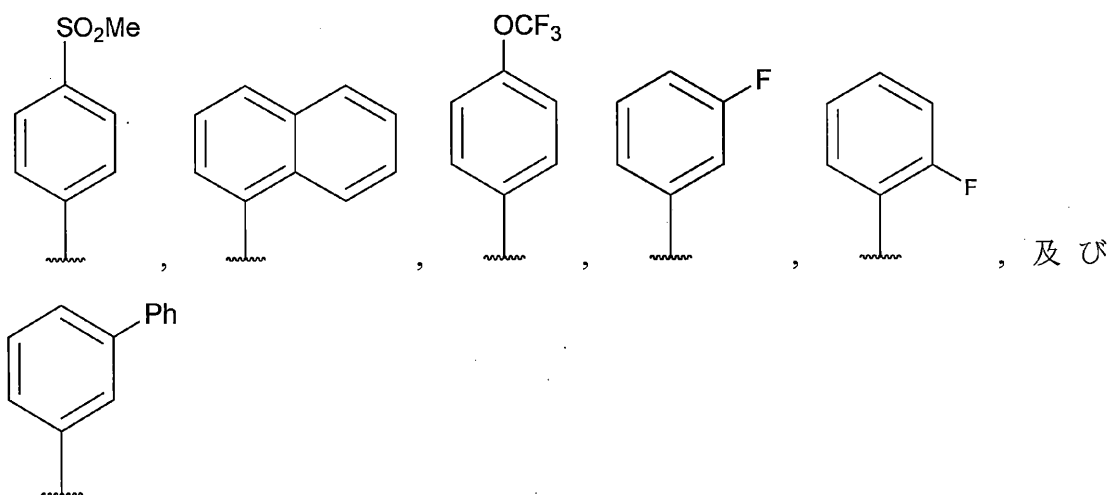
40

【0107】

式(I)、(III)、(III-a)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(I-f)、(I-g)、(I-h)、(I-j)、(I-k)、(I-m)、(I-n)、又は(I-p)のいくつかの実施形態において、 A_3 は、フェニル、

【0108】

【化 2 1】



10

【0109】

からなる群から選択される。

【0110】

式(I)、(III)、(III-a)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(I-f)、(I-g)、(I-h)、(I-j)、(I-k)、(I-m)、(I-n)、又は(I-p)のいくつかの実施形態において、A₃が、任意に置換される5~10員のヘテロアリールである。

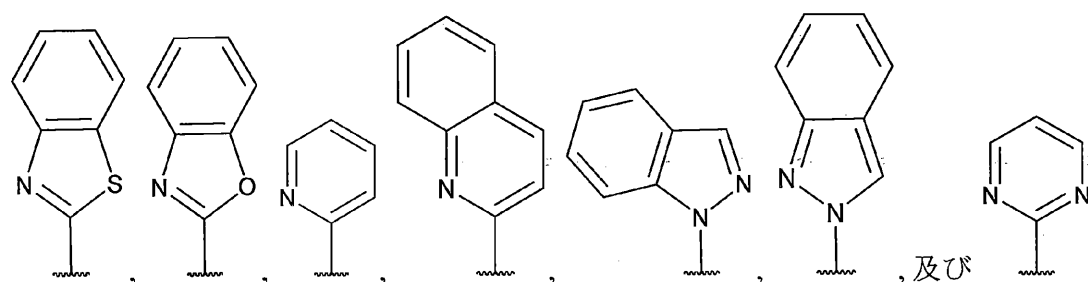
20

【0111】

式(I)、(III)、(III-a)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(I-f)、(I-g)、(I-h)、(I-j)、(I-k)、(I-m)、(I-n)、又は(I-p)のいくつかの実施形態において、A₃は、

【0112】

【化 2 2】



30

【0113】

からなる群から選択される。

【0114】

式(I)、(III)、(III-a)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(I-f)、(I-g)、(I-h)、(I-j)、(I-k)、(I-m)、(I-n)、又は(I-p)のいくつかの実施形態において、A₂は単結合であり、A₄は単結合であり、A₃は任意に置換されるC₆~₁₀アリール又は任意に置換される5~10員のヘテロアリールである。

40

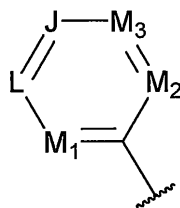
【0115】

式(I)、(III)、(III-a)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(I-f)、(I-g)、(I-h)、(I-j)、(I-k)、(I-m)、(I-n)、又は(I-p)のいくつかの実施形態において、A₃は、下記の構造:

50

【0116】

【化23】



10

【0117】

(式中、

J、L、M₁、M₂、及びM₃はそれぞれ、C(R⁴)及びNからなる群から独立して選択され；各R⁴は、-H、C₁～₄アルキル、C₁～₄ハロアルキル、(ハロ、C₁～₆アルキル、C₁～₆アルコキシ、C₁～₆ハロアルキル、及びC₁～₆ハロアルコキシで任意に置換される)C₃～₇カルボシクリル、ハロ、ヒドロキシ、及びC₁～₆アルコキシからなる群から独立して選択される)を有する。

【0118】

式(I)、(III)、(III-a)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(I-f)、(I-g)、(I-h)、(I-j)、(I-k)、(I-m)、(I-n)、又は(I-p)のいくつかの実施形態において、J、L、M₁、M₂、及びM₃のそれぞれは、C(R⁴)である。

20

【0119】

式(I)、(III)、(III-a)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(I-f)、(I-g)、(I-h)、(I-j)、(I-k)、(I-m)、(I-n)、又は(I-p)のいくつかの実施形態において、各R⁴は、-H及びハロから独立して選択される。

【0120】

式(I)、(III)、(III-a)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(I-f)、(I-g)、(I-h)、(I-j)、(I-k)、(I-m)、(I-n)、又は(I-p)のいくつかの実施形態において、M₁はハロであり、J、L、M₂、及びM₃のそれぞれはCHである。

30

【0121】

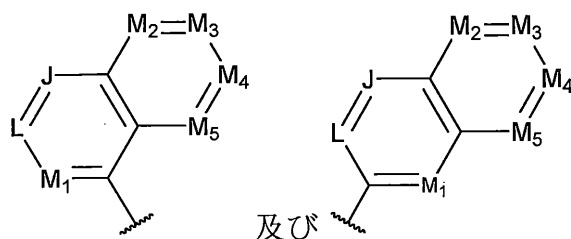
式(I)、(III)、(III-a)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(I-f)、(I-g)、(I-h)、(I-j)、(I-k)、(I-m)、(I-n)、又は(I-p)のいくつかの実施形態において、Lはハロであり、J、M₁、M₂、及びM₃のそれぞれはCHである。

【0122】

式(I)、(III)、(III-a)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(I-f)、(I-g)、(I-h)、(I-j)、(I-k)、(I-m)、(I-n)、又は(I-p)のいくつかの実施形態において、A₃は、

【0123】

【化24】



40

【0124】

50

(式中、

J、L、 M_1 、 M_2 、 M_3 、 M_4 、及び M_5 はそれぞれ、 $C(R^4)$ 及びNからなる群から独立して選択され;各 R^4 は、-H、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、(ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシで任意に置換される) $C_3 \sim 7$ カルボシクリル、ハロ、ヒドロキシ、及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシからなる群から独立して選択される)

からなる群から選択される構造を有する。

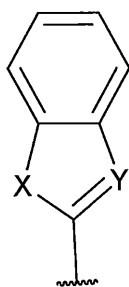
【0125】

式(I)、(III)、(III-a)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(I-f)、(I-g)、(I-h)、(I-j)、(I-k)、(I-m)、(I-n)、又は(I-p)のいくつかの実施形態において、 A_3 は、下記の構造:

10

【0126】

【化25】



20

【0127】

(式中、

Xは、 $C(R^4)$ 及びNからなる群から選択され;Yは、O及びSから選択され; R^4 は、-H、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、(ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシで任意に置換される) $C_3 \sim 7$ カルボシクリル、ハロ、ヒドロキシ、及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシからなる群から選択される)を有する。

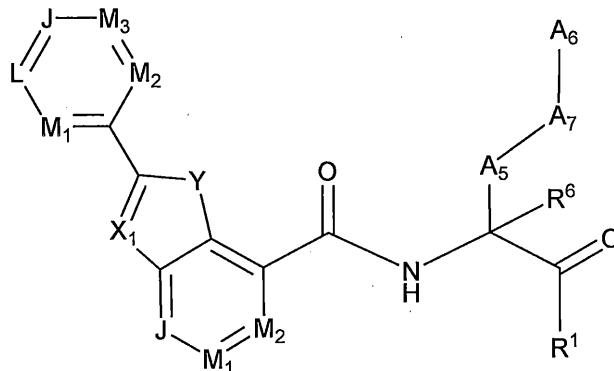
30

【0128】

式(I)の化合物のいくつかの実施形態は、式(I-o):

【0129】

【化26】



I-o

40

【0130】

50

の構造を有する化合物又はその薬学的に許容される塩(式中、

Yは、NR⁵、O、S、及びSO₂からなる群から選択され;X₁は、C(R⁴)及びNからなる群から選択され;J、L、M₁、M₂、及びM₃はそれぞれ、C(R⁴)及びNからなる群から独立して選択され;R⁴は、-H、C₁~₄アルキル、C₁~₄ハロアルキル、C₃~₇カルボシクリル、ハロ、ヒドロキシ、及びC₁~₆アルコキシからなる群から選択され;R⁵は、-H、C₁~₄アルキル、C₁~₄ハロアルキル、及び(ハロ、C₁~₆アルキル、C₁~₆アルコキシ、C₁~₆ハロアルキル、及びC₁~₆ハロアルコキシで任意に置換される)C₃~₇カルボシクリルからなる群から選択される)を含む。

【0131】

10

式(I-o)の化合物又はそれらの薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態において、J、L、M₁、M₂、及びM₃は、CH及びNからなる群から独立して選択される。

【0132】

式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(I-f)、(I-g)、(I-h)、(I-j)、(I-k)、(I-m)、(I-n)、(I-o)、又は(I-p)のいくつかの実施形態において、A₅、A₇、及びA₆の任意に置換される部分のうち少なくとも1つは、¹⁸Fで置換される。

【0133】

式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(I-f)、(I-g)、(I-h)、(I-j)、(I-k)、(I-m)、(I-n)、(I-o)、又は(I-p)のいくつかの実施形態において、A₅、A₇、及びA₆の任意に置換される部分のうち少なくとも1つは、1つ又は複数の¹¹Cを含有するC₁~₆アルキルで置換されている。

20

【0134】

式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(I-f)、(I-g)、(I-h)、(I-j)、(I-k)、(I-m)、(I-n)、(I-o)、又は(I-p)のいくつかの実施形態において、A₆は、フェニルである。

【0135】

式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(I-f)、(I-g)、(I-h)、(I-j)、(I-k)、(I-m)、(I-n)、(I-o)、又は(I-p)のいくつかの実施形態において、A₆は、任意に置換されるC₆~₁₀アリール、任意に置換される5~10員のヘテロアリール、任意に置換される3~10員のヘテロシクリル、任意に置換されるC₃~₁₀カルボシクリル、任意に置換されるC₁~₈アルキル、任意に置換される-O-C₁~₆アルキル、及び任意に置換される-OC₂~₆アルケニルからなる群から選択される。

30

【0136】

式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(I-f)、(I-g)、(I-h)、(I-j)、(I-k)、(I-m)、(I-n)、(I-o)、又は(I-p)のいくつかの実施形態において、A₇は、-CH₂-である。

【0137】

式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(I-f)、(I-g)、(I-h)、(I-j)、(I-k)、(I-m)、(I-n)、(I-o)、又は(I-p)のいくつかの実施形態において、A₇は、-CH=CH-である。

【0138】

式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(I-f)、(I-g)、(I-h)、(I-j)、(I-k)、(I-m)、(I-n)、(I-o)、又は(I-p)のいくつかの実施形態において、A₇は、-O-である。

40

【0139】

式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(I-f)、(I-g)、(I-h)、(I-j)、(I-k)、(I-m)、(I-n)、(I-o)、又は(I-p)のいくつかの実施形態において、A₇は、Sである。

【0140】

式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(I-f)、(I-g)、(I-h)、(I-j)、(I-k)、(I-m)、(I-n)、(I-o)、又は(I-p)のいくつかの実施形態において、A₇は、単結合である。

【0141】

式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(I-f)、(I-g)、(I-h)、(I-j)、(I-k)、(I-m)、(I-n)、(I-o)、又は(I-p)のいくつかの実施形態において、A₇は、任意に置換され

50

る $C_6 \sim 10$ アリールである。

【0142】

式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(I-f)、(I-g)、(I-h)、(I-j)、(I-k)、(I-m)、(I-n)、(I-o)、又は(I-p)のいくつかの実施形態において、 A_7 は、フェニルである。

【0143】

式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(I-f)、(I-g)、(I-h)、(I-j)、(I-k)、(I-m)、(I-n)、(I-o)、又は(I-p)のいくつかの実施形態において、 A_5 は、 $-CH_2-$ である。

【0144】

式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(I-f)、(I-g)、(I-h)、(I-j)、(I-k)、(I-m)、(I-n)、(I-o)、又は(I-p)のいくつかの実施形態において、 A_5 は、 $-CH_2-$ 又は $-CH_2CH_2-$ であり； A_7 は単結合であり； A_6 は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、任意に置換されるフェニル、任意に置換される5～10員のヘテロアリールからなる群から選択される。

【0145】

式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(I-f)、(I-g)、(I-h)、(I-j)、(I-k)、(I-m)、(I-n)、(I-o)、又は(I-p)のいくつかの実施形態において、 A_6 は、任意に置換されるフェニルである。

【0146】

式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(I-f)、(I-g)、(I-h)、(I-j)、(I-k)、(I-m)、(I-n)、(I-o)、又は(I-p)のいくつかの実施形態において、 A_6 は、非置換のフェニルである。

【0147】

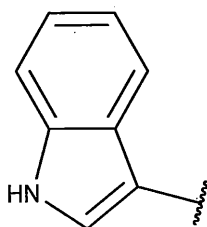
式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(I-f)、(I-g)、(I-h)、(I-j)、(I-k)、(I-m)、(I-n)、(I-o)、又は(I-p)のいくつかの実施形態において、 A_6 は、1つ又は複数の $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ カルボシクリル、ハロ、ヒドロキシ、及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシで任意に置換されるフェニルである。

【0148】

式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(I-f)、(I-g)、(I-h)、(I-j)、(I-k)、(I-m)、(I-n)、(I-o)、又は(I-p)のいくつかの実施形態において、 A_6 は、下記の構造：

【0149】

【化27】



【0150】

を有する。

【0151】

式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(I-f)、(I-g)、(I-h)、(I-j)、(I-k)、(I-m)、(I-n)、(I-o)、又は(I-p)のいくつかの実施形態において、 A_5 は単結合であり、 A_7 は単結合であり、 A_6 は $C_1 \sim C_5$ アルキルである。

【0152】

式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(I-f)、(I-g)、(I-h)、(I-j)、(I-k)、(I-m)、(I-n)、(I-o)、又は(I-p)のいくつかの実施形態において、 A_6 は、エチル、n-プロピル、イソプロピル、イソブチル、2,2-ジメチルプロピル、及び1,2-ジメチルプロピルか

10

20

30

40

50

らなる群から選択される。

【0153】

式(I)、(III)、(III-a)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(I-f)、(I-g)、(I-h)、(I-j)、(I-k)、(I-o)、又は(I-p)のいくつかの実施形態において、 R^1 は、 CONR^2R^3 である。

【0154】

式(I)、(III)、(III-a)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(I-f)、(I-g)、(I-h)、(I-j)、(I-k)、(I-o)、又は(I-p)のいくつかの実施形態において、 R^2 は-Hであり、 R^3 は任意に置換される $\text{C}_1 \sim 4$ アルキルである。

【0155】

10

式(I)、(III)、(III-a)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(I-f)、(I-g)、(I-h)、(I-j)、(I-k)、(I-o)、又は(I-p)のいくつかの実施形態において、 R^2 は、-Hであり、 R^3 は、-H、C-アミドで任意に置換される $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル、及び $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ シクロアルキルからなる群から選択される。

【0156】

式(I)、(III)、(III-a)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(I-f)、(I-g)、(I-h)、(I-j)、(I-k)、(I-o)、又は(I-p)のいくつかの実施形態において、 R^3 は、エチル又はシクロプロピルから選択される。

【0157】

20

式(I)、(III)、(III-a)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(I-f)、(I-g)、(I-h)、(I-j)、(I-k)、(I-o)、又は(I-p)のいくつかの実施形態において、 R^3 は、C-アミドで置換されたメチルである。

【0158】

式(I)、(III)、(III-a)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(I-f)、(I-g)、(I-h)、(I-j)、(I-k)、(I-o)、又は(I-p)のいくつかの実施形態において、 R^3 はHである。

【0159】

式(I)、(III)、(III-a)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(I-f)、(I-g)、(I-h)、(I-j)、(I-k)、(I-o)、又は(I-p)のいくつかの実施形態において、 R^3 は、任意に置換される $\text{C}_1 \sim 4$ アルキルである。

【0160】

30

式(I)、(III)、(III-a)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(I-f)、(I-g)、(I-h)、(I-j)、(I-k)、(I-o)、又は(I-p)のいくつかの実施形態において、 R^3 は、ベンジルである。

【0161】

式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(I-f)、(I-g)、(I-h)、(I-j)、(I-k)、(I-m)、(I-n)、(I-o)、又は(I-p)のいくつかの実施形態において、 R^6 は、-H及び任意に置換される $\text{C}_1 \sim 4$ アルキルである。

【0162】

式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(I-f)、(I-g)、(I-h)、(I-j)、(I-k)、(I-m)、(I-n)、(I-o)、又は(I-p)のいくつかの実施形態において、 R^6 は、任意に置換される $\text{C}_1 \sim 4$ アルキルである。

40

【0163】

式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(I-f)、(I-g)、(I-h)、(I-j)、(I-k)、(I-m)、(I-n)、(I-o)、又は(I-p)のいくつかの実施形態において、 R^6 はメチルである。

【0164】

式(I)のいくつかの実施形態において、 A_1 は、任意に置換される6~10員のヘテロシクリル;1つ若しくは複数の $\text{C}_1 \sim 4$ アルキル、 $\text{C}_3 \sim 7$ カルボシクリル、ハロ、ヒドロキシ、又は $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシで任意に置換される5員のヘテロシクリル;任意に置換される5、8、又は9員のヘテロアリール;及び任意に置換される $\text{C}_3 \sim 10$ カルボシクリルからなる群から選択される。

50

【0165】

式(I)のいくつかの実施形態において、 A_1 は、1つ若しくは複数の $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ カルボシクリル、ハロ、ヒドロキシ、又は $C_1 \sim C_6$ アルコキシで任意に置換される5員のヘテロシクリル、及び任意に置換される5員のヘテロアリールからなる群から選択される。

【0166】

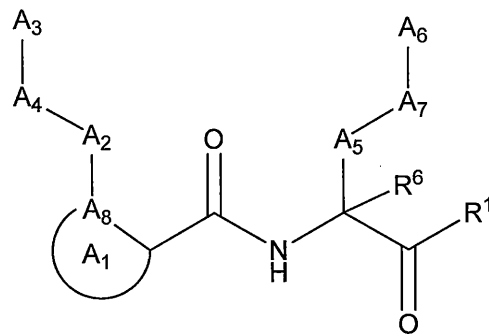
式(I)のいくつかの実施形態において、 A_1 は、任意に置換される5員のヘテロアリールである。

【0167】

式(I)の化合物のいくつかの実施形態は、式(I-p):

【0168】

【化28】



I-p

【0169】

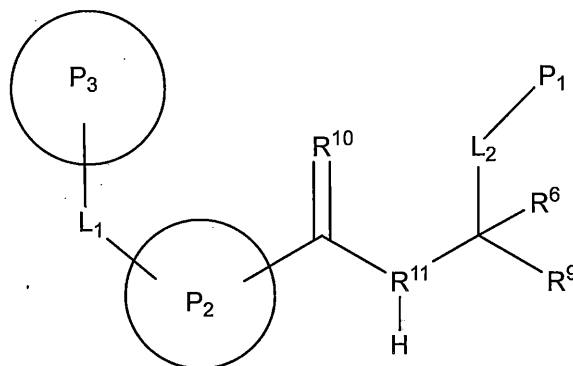
の構造を有する化合物又はその薬学的に許容される塩を含む。

【0170】

いくつかの実施形態は、式(II):

【0171】

【化29】



II

【0172】

の化合物又はその薬学的に許容される塩(式中、

【0173】

P_2 は、カルパイン9への化合物の結合時に、 P_2 の少なくとも1個の原子がGly190、Phe233

10

20

30

40

50

、Gly253、His254、及びAla255からなる群から選択される少なくとも1つのカルpain9 P2ポケット部分と非極性相互作用を形成して、その5 Å 以内にあるようなサイズ及び構成を有する、任意に置換される環状部分であり；

【0174】

L_1 は、炭素、酸素、窒素、水素、及び硫黄からなる群から選択される1～25個の原子からなる結合又は部分であり；

【0175】

P_3 は、 L_1 によって配置され、カルpain9への化合物の結合時に、 P_3 の少なくとも1個の原子がGly189、Gly190、Ser191、Thr236、及びGly253からなる群から選択される少なくとも1つのカルpain9 P3ポケット部分と非極性相互作用を形成して、その5 Å 以内にあるようなサイズ及び構成を有する、任意に置換される環状部分であり；

10

【0176】

R^{10} は、オキソであり、カルpain9への化合物の結合時に、 R^{10} がカルpain9 Gly190アミドと極性相互作用を形成して、その4 Å 以内にあるように P_2 によって配置され；

【0177】

R^{11} が、窒素であり、カルpain9への化合物の結合時に、 R^{11} がカルpain9 Gly253カルボニルと極性相互作用を形成して、その4 Å 以内にあるように、 R^{11} が結合した炭素によって配置され；

【0178】

L_2 は、炭素、酸素、窒素、水素、及び硫黄からなる群から選択される1～25個の原子からなる結合又は部分であり；

20

【0179】

P_1 は、 L_2 によって配置され、カルpain9への化合物の結合時に、 P_1 の少なくとも1個の原子がGly95、Lys188、Gly189、及びSer242からなる群から選択される少なくとも1つのカルpain9 P1ポケット部分と非極性相互作用を形成して、その5 Å 以内にあるようなサイズ及び構成を有する部分であり；

【0180】

R^9 は、カルpain9への化合物の結合時に、 R^9 の少なくとも1個の原子がGln91、Cys97、及びHis254からなる群から選択される少なくとも1つのカルpain9部分と極性相互作用を形成して、その4 Å 以内にあるように、 R^9 が結合した炭素によって配置された部分であり；

30

【0181】

R^6 は、-H及び任意に置換される $C_{1\sim4}$ アルキルから選択される)を提供する。

【0182】

式(II)の化合物のいくつかの実施形態は、 R^9 が、 $-(C=R^{12})(C=R^{13})NR^2R^3$ であり；

【0183】

R^{12} がオキソであり、カルpain9への化合物の結合時に、 R^{12} がカルpain9 His254イミダゾールと極性相互作用を形成して、その4 Å 以内にあるように配置され；

【0184】

R^{13} がオキソであり、カルpain9への化合物の結合時に、 R^{13} がGln91側鎖カルボキサミド及びCys97骨格アミドからなる群から選択される少なくとも1つのカルpain9部分と極性相互作用を形成して、その4 Å 以内にあるように配置され；

40

【0185】

R^2 及び R^3 が、-H、任意に置換される $C_{1\sim4}$ アルキル、任意に置換される $C_{3\sim7}$ カルボシクリル、任意に置換される5～10員のヘテロシクリル、任意に置換される $C_{6\sim10}$ アリール、任意に置換される $C_{6\sim10}$ アリール($C_{1\sim6}$)アルキル、及び任意に置換される5～10員のヘテロアリールから独立して選択される、化合物を含む。

【0186】

式(II)の化合物のいくつかの実施形態は、 R^{12} が、カルpain9への化合物の結合時に、

50

R¹²がカルpain9 His254イミダゾールの2.6~3.2 Å 以内にあるように配置される、化合物を含む。

【0187】

式(II)の化合物のいくつかの実施形態は、R¹²が、カルpain9への化合物の結合時に、R¹²がカルpain9 His254イミダゾールの2.6~3.0 Å 以内にあるように配置される、化合物を含む。

【0188】

式(II)の化合物のいくつかの実施形態は、R¹³が、カルpain9への化合物の結合時に、R¹³が、Gln91側鎖カルボキサミド及びCys97骨格アミドの両方を含むカルpain9部分に対して2.6~3.5 Å 以内にあるように配置される、化合物を含む。

10

【0189】

式(II)の化合物のいくつかの実施形態は、R¹³が、カルpain9への化合物の結合時に、R¹³が、Gln91側鎖カルボキサミド及びCys97骨格アミドの両方を含むカルpain9部分に対して2.6~3.2 Å 以内にあるように配置される、化合物を含む。

【0190】

式(II)の化合物のいくつかの実施形態は、R⁹が、カルpain9への化合物の結合時に、R⁹の少なくとも1個の原子がGln91、Cys97、及びHis254からなる群から選択される少なくとも1つのカルpain9部分と極性相互作用を形成して、その3.6 Å 以内にあるように、R⁹が結合した炭素によって配置される、化合物を含む。

【0191】

20

式(II)の化合物のいくつかの実施形態は、R⁹が、カルpain9への化合物の結合時に、R⁹の少なくとも1個の原子が、Gln91側鎖カルボキサミド及びCys97骨格アミドの両方を含むカルpain9部分に対して2.6~3.6 Å 以内にあるように、R⁹が結合した炭素によって配置される、化合物を含む。

【0192】

式(II)の化合物のいくつかの実施形態は、R⁹が、カルpain9への化合物の結合時に、R⁹の少なくとも1個の原子が、Gln91側鎖カルボキサミド及びCys97骨格アミドの両方を含むカルpain9部分に対して2.9~3.2 Å 以内にあるように、R⁹が結合した炭素によって配置される、化合物を含む。

【0193】

30

式(II)の化合物のいくつかの実施形態は、R⁹中の炭素原子が、その結合点で、Cys97との共有結合を形成する、化合物を含む。

【0194】

式(II)の化合物のいくつかの実施形態は、共有結合の長さが、1.7~1.9 Å である、化合物を含む。

【0195】

式(II)の化合物のいくつかの実施形態は、P₂が、任意に置換される5員のヘテロアリアルである、化合物を含む。

【0196】

式(II)の化合物のいくつかの実施形態は、R¹¹が、カルpain9への化合物の結合時に、R¹¹がカルpain9 Gly253カルボニルと極性相互作用を形成して、その3.6 Å 以内にあるように、R¹¹が結合した炭素によって配置される、化合物を含む。

40

【0197】

式(II)の化合物のいくつかの実施形態は、P₂が、カルpain1への化合物の結合時に、P₂の少なくとも1個の原子がGly208、Ser251、Gly271、His272、及びAla273からなる群から選択される少なくとも1つのカルpain1 P2ポケット部分と非極性相互作用を形成して、その5 Å 以内にあるようなサイズ及び構成を有し；

【0198】

P₃が、L₁によって配置され、カルpain1への化合物の結合時に、P₃の少なくとも1個の原子がGly207、Gly208、Ser209、Ile254、及びGly271からなる群から選択される少なくと

50

も1つのカルpain1 P3ポケット部分と非極性相互作用を形成して、その5 Å 以内にあるようなサイズ及び構成を有し;

【0199】

R¹⁰が、カルpain1への化合物の結合時に、R¹⁰がカルpain1 Gly208アミドと極性相互作用を形成して、その4 Å 以内にあるように、P₂によって配置され;

【0200】

R¹¹が、カルpain1への化合物の結合時に、R¹¹がカルpain1 Gly271カルボニルと極性相互作用を形成して、その4 Å 以内にあるように、R¹¹が結合した炭素によって配置され;

【0201】

10

P₁が、L₂によって配置され、カルpain1への化合物の結合時に、P₁の少なくとも1個の原子がGly113、Ser206、Gly207、及びMet260からなる群から選択される少なくとも1つのカルpain1 P1ポケット部分と非極性相互作用を形成して、その5 Å 以内にあるようなサイズ及び構成を有し;

【0202】

R⁹が、カルpain1への化合物の結合時に、R⁹の少なくとも1個の原子がGln109、Cys115、及びHis272からなる群から選択される少なくとも1つのカルpain1部分と極性相互作用を形成して、その4 Å 以内にあるように、R⁹が結合した炭素によって配置される、化合物を含む。

【0203】

20

式(II)の化合物のいくつかの実施形態は、

【0204】

P₂が、カルpain2への化合物の結合時に、P₂の少なくとも1個の原子がGly198、Ser241、Gly261、His262、及びAla263からなる群から選択される少なくとも1つのカルpain2 P2ポケット部分と非極性相互作用を形成して、その5 Å 以内にあるようなサイズ及び構成を有し;

【0205】

P₃が、L₁によって配置され、カルpain2への化合物の結合時に、P₃の少なくとも1個の原子がGly197、Gly198、Ala199、Ile244、及びGly261からなる群から選択される少なくとも1つのカルpain2 P3ポケット部分と非極性相互作用を形成して、その5 Å 以内にあるようなサイズ及び構成を有し;

30

【0206】

R¹⁰が、カルpain2への化合物の結合時に、R¹⁰がカルpain2 Gly198アミドと極性相互作用を形成して、その4 Å 以内にあるように、P₂によって配置され;

【0207】

R¹¹が、カルpain2への化合物の結合時に、R¹¹がカルpain2 Gly261カルボニルと極性相互作用を形成して、その4 Å 以内にあるように、R¹¹が結合した炭素によって配置され;

【0208】

40

P₁が、L₂によって配置され、カルpain2への化合物の結合時に、P₁の少なくとも1個の原子がGly103、Ser196、Gly197、及びSer250からなる群から選択される少なくとも1つのカルpain2 P1ポケット部分と非極性相互作用を形成して、その5 Å 以内にあるようなサイズ及び構成を有し;

【0209】

R⁹が、カルpain2への化合物の結合時に、R⁹の少なくとも1個の原子が、Gln99、Cys105、及びHis262からなる群から選択される少なくとも1つのカルpain2部分と極性相互作用を形成して、その4 Å 以内にあるように、R⁹が結合した炭素によって配置される、化合物を含む。

【0210】

式(II)の化合物のいくつかの実施形態は、P₂が、カルpain9への化合物の結合時に、P

50

P_2 の少なくとも1個の原子がGly190カルボニル酸素の2.6~3.6 Å 以内にあるようなサイズ及び構成を有する、化合物を含む。

【0211】

式(II)の化合物のいくつかの実施形態は、 P_2 が、カルパイン9への化合物の結合時に、 P_2 の少なくとも1個の原子がGly190カルボニル酸素の2.9~3.3 Å 以内にあるようなサイズ及び構成を有する、化合物を含む。

【0212】

式(II)の化合物のいくつかの実施形態は、 P_2 が、カルパイン9への化合物の結合時に、 P_2 の少なくとも1個の原子がPhe233中の炭素原子の2.8~4.8 Å 以内にあるようなサイズ及び構成を有する、化合物を含む。

10

【0213】

式(II)の化合物のいくつかの実施形態は、 P_2 が、カルパイン9への化合物の結合時に、 P_2 の少なくとも1個の原子がPhe233中の炭素原子の2.9~3.3 Å 以内にあるようなサイズ及び構成を有する、化合物を含む。

【0214】

式(II)の化合物のいくつかの実施形態は、 P_2 が、カルパイン9への化合物の結合時に、 P_2 の少なくとも1個の原子がGly253カルボニル酸素の2.6~3.7 Å 以内にあるようなサイズ及び構成を有する、化合物を含む。

【0215】

式(II)の化合物のいくつかの実施形態は、 P_2 が、カルパイン9への化合物の結合時に、 P_2 の少なくとも1個の原子がGly253カルボニル酸素の2.9~3.3 Å 以内にあるようなサイズ及び構成を有する、化合物を含む。

20

【0216】

式(II)の化合物のいくつかの実施形態は、 P_2 が、カルパイン9への化合物の結合時に、 P_2 の少なくとも1個の原子がAla255窒素の2.9~4.8 Å 以内にあるようなサイズ及び構成を有する、化合物を含む。

【0217】

式(II)の化合物のいくつかの実施形態は、 P_2 が、カルパイン9への化合物の結合時に、 P_2 の少なくとも1個の原子がAla255窒素の3.2~4.0 Å 以内にあるようなサイズ及び構成を有する、化合物を含む。

30

【0218】

式(II)の化合物のいくつかの実施形態は、 P_3 が、カルパイン9への化合物の結合時に、 P_3 の少なくとも1個の原子がGly189 C- α の3.1~4.3 Å 以内にあるようなサイズ及び構成を有する、化合物を含む。

【0219】

式(II)の化合物のいくつかの実施形態は、 P_3 が、カルパイン9への化合物の結合時に、 P_3 の少なくとも1個の原子がGly189 C- α の3.2~4.0 Å 以内にあるようなサイズ及び構成を有する、化合物を含む。

【0220】

式(II)の化合物のいくつかの実施形態は、 P_3 が、カルパイン9への化合物の結合時に、 P_3 の少なくとも1個の原子がGly190カルボニル酸素の3.0~4.3 Å 以内にあるようなサイズ及び構成を有する、化合物を含む。

40

【0221】

式(II)の化合物のいくつかの実施形態は、 P_3 が、カルパイン9への化合物の結合時に、 P_3 の少なくとも1個の原子がGly190カルボニル酸素の3.2~4.0 Å 以内にあるようなサイズ及び構成を有する、化合物を含む。

【0222】

式(II)の化合物のいくつかの実施形態は、 P_3 が、カルパイン9への化合物の結合時に、 P_3 の少なくとも1個の原子がSer191窒素の3.2~4.8 Å 以内にあるようなサイズ及び構成を有する、化合物を含む。

50

【0223】

式(II)の化合物のいくつかの実施形態は、 P_3 が、カルpain9への化合物の結合時に、 P_3 の少なくとも1個の原子がSer191窒素の3.2~4.0 Å 以内にあるようなサイズ及び構成を有する、化合物を含む。

【0224】

式(II)の化合物のいくつかの実施形態は、 R^{10} が、カルpain9への化合物の結合時に、 R^{10} がカルpain9 Gly190アミドの2.6~3.5 Å 以内にあるように、 P_2 によって配置される、化合物を含む。

【0225】

式(II)の化合物のいくつかの実施形態は、 R^{10} が、カルpain9への化合物の結合時に、 R^{10} がカルpain9 Gly190アミドの2.9~3.3 Å 以内にあるように、 P_2 によって配置される、化合物を含む。

10

【0226】

式(II)の化合物のいくつかの実施形態は、 R^{11} が、カルpain9への化合物の結合時に、 R^{11} がカルpain9 Gly253カルボニルの2.6~3.6 Å 以内にあるように、 R^{11} が結合した炭素によって配置される、化合物を含む。

【0227】

式(II)の化合物のいくつかの実施形態は、 R^{11} が、カルpain9への化合物の結合時に、 R^{11} がカルpain9 Gly253カルボニルの2.9~3.3 Å 以内にあるように、 R^{11} が結合した炭素によって配置される、化合物を含む。

20

【0228】

式(II)の化合物のいくつかの実施形態は、 P_1 が、 L_2 によって配置され、カルpain9への化合物の結合時に、 P_1 の少なくとも1個の原子がGly95カルボニル酸素の3.2~4.4 Å 以内にあるようなサイズ及び構成を有する、化合物を含む。

【0229】

式(II)の化合物のいくつかの実施形態は、 P_1 が、 L_2 によって配置され、カルpain9への化合物の結合時に、 P_1 の少なくとも1個の原子がGly95カルボニル酸素の3.2~4.0 Å 以内にあるようなサイズ及び構成を有する、化合物を含む。

【0230】

式(II)の化合物のいくつかの実施形態は、 P_1 が、 L_2 によって配置され、カルpain9への化合物の結合時に、 P_1 の少なくとも1個の原子がLys188カルボニル炭素の3.2~4.7 Å 以内にあるようなサイズ及び構成を有する、化合物を含む。

30

【0231】

式(II)の化合物のいくつかの実施形態は、 P_1 が、 L_2 によって配置され、カルpain9への化合物の結合時に、 P_1 の少なくとも1個の原子がLys188カルボニル炭素の2.6~4.0 Å 以内にあるようなサイズ及び構成を有する、化合物を含む。

【0232】

式(II)の化合物のいくつかの実施形態は、 P_1 が、 L_2 によって配置され、カルpain9への化合物の結合時に、 P_1 の少なくとも1個の原子がGly189 C- α の3.0~4.1 Å 以内にあるようなサイズ及び構成を有する、化合物を含む。

40

【0233】

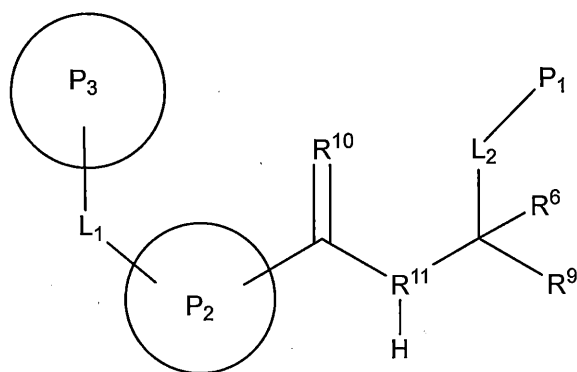
式(II)の化合物のいくつかの実施形態は、 P_1 が、 L_2 によって配置され、カルpain9への化合物の結合時に、 P_1 の少なくとも1個の原子がGly189 C- α の3.2~4.0 Å 以内にあるようなサイズ及び構成を有する、化合物を含む。

【0234】

いくつかの実施形態は、式(II):

【0235】

【化 3 0】



II

10

【0 2 3 6】

(式中、

【0 2 3 7】

P_2 は、カルpain1への化合物の結合時に、 P_2 の少なくとも1個の原子が、Gly208、Ser209、Gly271、His272、及びAla273からなる群から選択される少なくとも1つのカルpain1 P2ポケット部分と非極性相互作用を形成して、その5 Å 以内にあるようなサイズ及び構成を有する、任意に置換される環状部分であり；

20

【0 2 3 8】

L_1 は、炭素、酸素、窒素、水素、及び硫黄からなる群から選択される1～25個の原子からなる結合又は部分であり；

【0 2 3 9】

P_3 が、 L_1 によって配置され、カルpain1への化合物の結合時に、 P_3 の少なくとも1個の原子が、Gly207、Gly208、Ser209、Ile254、及びGly271からなる群から選択される少なくとも1つのカルpain1 P3ポケット部分と非極性相互作用を形成して、その5 Å 以内にあるようなサイズ及び構成を有する、任意に置換される環状部分であり；

30

【0 2 4 0】

R^{10} は、オキソであり、カルpain1への化合物の結合時に、 R^{10} がカルpain1 Gly208 アミドと極性相互作用を形成して、その4 Å 以内にあるように P_2 によって配置され；

【0 2 4 1】

R^{11} が、窒素であり、カルpain1への化合物の結合時に、 R^{11} がカルpain1 Gly271 カルボニルと極性相互作用を形成して、その4 Å 以内にあるように、 R^{11} が結合した炭素によって配置され；

【0 2 4 2】

L_2 は、炭素、酸素、窒素、水素、及び硫黄からなる群から選択される1～25個の原子からなる結合又は部分であり；

40

【0 2 4 3】

P_1 が、 L_2 によって配置され、カルpain1への化合物の結合時に、 P_1 の少なくとも1個の原子がGly113、Ser206、Gly207、及びMet260からなる群から選択される少なくとも1つのカルpain1 P1ポケット部分と非極性相互作用を形成して、その5 Å 以内にあるようなサイズ及び構成を有する部分であり；

【0 2 4 4】

R^9 が、カルpain1への化合物の結合時に、 R^9 の少なくとも1個の原子がGln109、Cys115、及びHis272からなる群から選択される少なくとも1つのカルpain1部分と極性相互作用を形成して、その4 Å 以内にあるように、 R^9 が結合した炭素によって配置された部分であ

50

り;R⁶が、-H及び任意に置換されるC₁~₄アルキルから選択される)
の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【0245】

式(II)の化合物のいくつかの実施形態は、R⁹が、-(C=R¹²)(C=R¹³)NR²R³であり;

【0246】

R¹²がオキソであり、カルパイン1への化合物の結合時に、R¹²がカルパイン1 His272イミダゾールと極性相互作用を形成して、その4Å以内にあるように配置され;

【0247】

R¹³がオキソであり、カルパイン1への化合物の結合時に、R¹³がGln109側鎖カルボキサミド及びCys115骨格アミドからなる群から選択される少なくとも1つのカルパイン1部分と極性相互作用を形成して、その4Å以内にあるように配置され;

10

【0248】

R²及びR³が、-H、任意に置換されるC₁~₄アルキル、任意に置換されるC₃~₇カルボシクリル、任意に置換される5~10員のヘテロシクリル、任意に置換されるC₆~₁₀アリール、任意に置換されるC₆~₁₀アリール(C₁~C₆)アルキル、及び任意に置換される5~10員のヘテロアリールから独立して選択される、化合物を含む。

【0249】

式(II)の化合物のいくつかの実施形態は、R⁹が、カルパイン1への化合物の結合時に、R⁹の少なくとも1個の原子がGln109、Cys115、及びHis272からなる群から選択される少なくとも1つのカルパイン1部分と極性相互作用を形成して、その3.5Å以内にあるように、R⁹が結合した炭素によって配置される、化合物を含む。

20

【0250】

式(II)の化合物のいくつかの実施形態は、R⁹中の炭素原子が、その結合点で、Cys115との共有結合を形成する、化合物を含む。

【0251】

式(II)の化合物のいくつかの実施形態は、共有結合の長さが、1.7~1.9Åである、化合物を含む。

【0252】

式(II)の化合物のいくつかの実施形態は、P₂が、任意に置換される5員のヘテロアリールである、化合物を含む。

30

【0253】

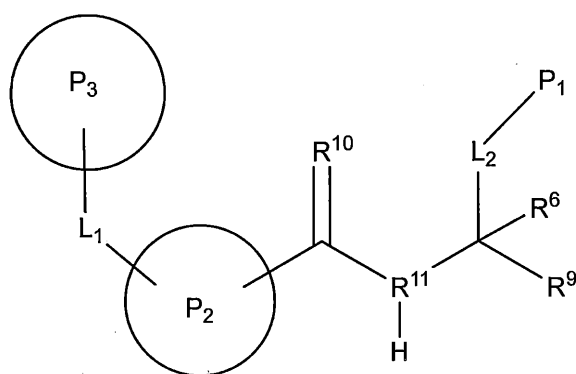
式(II)の化合物のいくつかの実施形態は、R¹¹が、カルパイン1への化合物の結合時に、R¹¹がカルパイン1 Gly271カルボニルと極性相互作用を形成して、その3.5Å以内にあるように、R¹¹が結合した炭素によって配置される、化合物を含む。

【0254】

いくつかの実施形態は、式(II):

【0255】

【化 3 1】



II

10

【0 2 5 6】

(式中、

【0 2 5 7】

P_2 は、カルpain2への化合物の結合時に、 P_2 の少なくとも1個の原子が、Gly198、Ser241、Gly261、His262、及びAla263からなる群から選択される少なくとも1つのカルpain2 P2ポケット部分と非極性相互作用を形成して、その5 Å以内にあるようなサイズ及び構成を有する、任意に置換される環状部分であり；

20

【0 2 5 8】

L_1 は、炭素、酸素、窒素、水素、及び硫黄からなる群から選択される1～25個の原子からなる結合又は部分であり；

【0 2 5 9】

P_3 は、 L_1 によって配置され、カルpain2への化合物の結合時に、 P_3 の少なくとも1個の原子が、Gly197、Gly198、Ala199、Ile244、及びGly261からなる群から選択される少なくとも1つのカルpain2 P3ポケット部分と非極性相互作用を形成して、その5 Å以内にあるようなサイズ及び構成を有する、任意に置換される環状部分であり；

30

【0 2 6 0】

R^{10} は、オキソであり、カルpain2への化合物の結合時に、 R^{10} がカルpain2 Gly198 アミドと極性相互作用を形成して、その4 Å以内にあるように P_2 によって配置され；

【0 2 6 1】

R^{11} が、窒素であり、カルpain2への化合物の結合時に、 R^{11} がカルpain2 Gly261カルボニルと極性相互作用を形成して、その4 Å以内にあるように、 R^{11} が結合した炭素によって配置され；

【0 2 6 2】

L_2 は、炭素、酸素、窒素、水素、及び硫黄からなる群から選択される1～25個の原子からなる結合又は部分であり；

40

【0 2 6 3】

P_1 は、 L_2 によって配置され、カルpain2への化合物の結合時に、 P_1 の少なくとも1個の原子がGly103、Ser196、Gly197、及びSer250からなる群から選択される少なくとも1つのカルpain2 P1ポケット部分と非極性相互作用を形成して、その5 Å以内にあるようなサイズ及び構成を有する部分であり；

【0 2 6 4】

R^9 は、カルpain2への化合物の結合時に、 R^9 の少なくとも1個の原子がGln99、Cys105、及びHis262からなる群から選択される少なくとも1つのカルpain2部分と極性相互作用を形成して、その4 Å以内にあるように、 R^9 が結合した炭素によって配置された部分であ

50

り;R⁶が、-H及び任意に置換されるC₁~₄アルキルから選択される)
の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【0265】

式(II)の化合物のいくつかの実施形態は、R⁹が、-(C=R¹²)(C=R¹³)NR²R³であり;

【0266】

R¹²がオキソであり、カルpain2への化合物の結合時に、R¹²がカルpain2 His262イミダゾールと極性相互作用を形成して、その4Å以内にあるように配置され;

【0267】

R¹³がオキソであり、カルpain2への化合物の結合時に、R¹³がGln99側鎖カルボキサミド及びCys105骨格アミドからなる群から選択される少なくとも1つのカルpain2部分と極性相互作用を形成して、その4Å以内にあるように配置され;

10

【0268】

R²及びR³が、-H、任意に置換されるC₁~₄アルキル、任意に置換されるC₃~₇カルボシクリル、任意に置換される5~10員のヘテロシクリル、任意に置換されるC₆~₁₀アリール、任意に置換されるC₆~₁₀アリール(C₁~C₆)アルキル、及び任意に置換される5~10員のヘテロアリールから独立して選択される、化合物を含む。

【0269】

式(II)の化合物のいくつかの実施形態は、R⁹が、カルpain2への化合物の結合時に、R⁹の少なくとも1個の原子がGln99、Cys105、及びHis262からなる群から選択される少なくとも1つのカルpain2部分と極性相互作用を形成して、その3.5Å以内にあるように、R⁹が結合した炭素によって配置される、化合物を含む。

20

【0270】

式(II)の化合物のいくつかの実施形態は、R⁹中の炭素原子が、その結合点で、Cys195との共有結合を形成する、化合物を含む。

【0271】

式(II)の化合物のいくつかの実施形態は、共有結合の長さが、1.7~1.9Åである、化合物を含む。

【0272】

式(II)の化合物のいくつかの実施形態は、P₂が、任意に置換される5員のヘテロアリールである、化合物を含む。

30

【0273】

式(II)の化合物のいくつかの実施形態は、R¹¹が、カルpain2への化合物の結合時に、R¹¹がカルpain2 Gly261カルボニルと極性相互作用を形成して、その3.5Å以内にあるように、R¹¹が結合した炭素によって配置される、化合物を含む。

【0274】

いくつかの実施形態は、本明細書に記載されている、化合物1~90、化合物92~94、化合物195、化合物197~235、化合物238~273、化合物276~281、化合物283~299、化合物303~309、化合物313~363、化合物365、化合物367~410、化合物413~424、化合物428~445、化合物447~448、化合物454~532、化合物540、化合物546~588、化合物591~605、化合物607~611、化合物613~630、及びこれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される化合物を含む。

40

【0275】

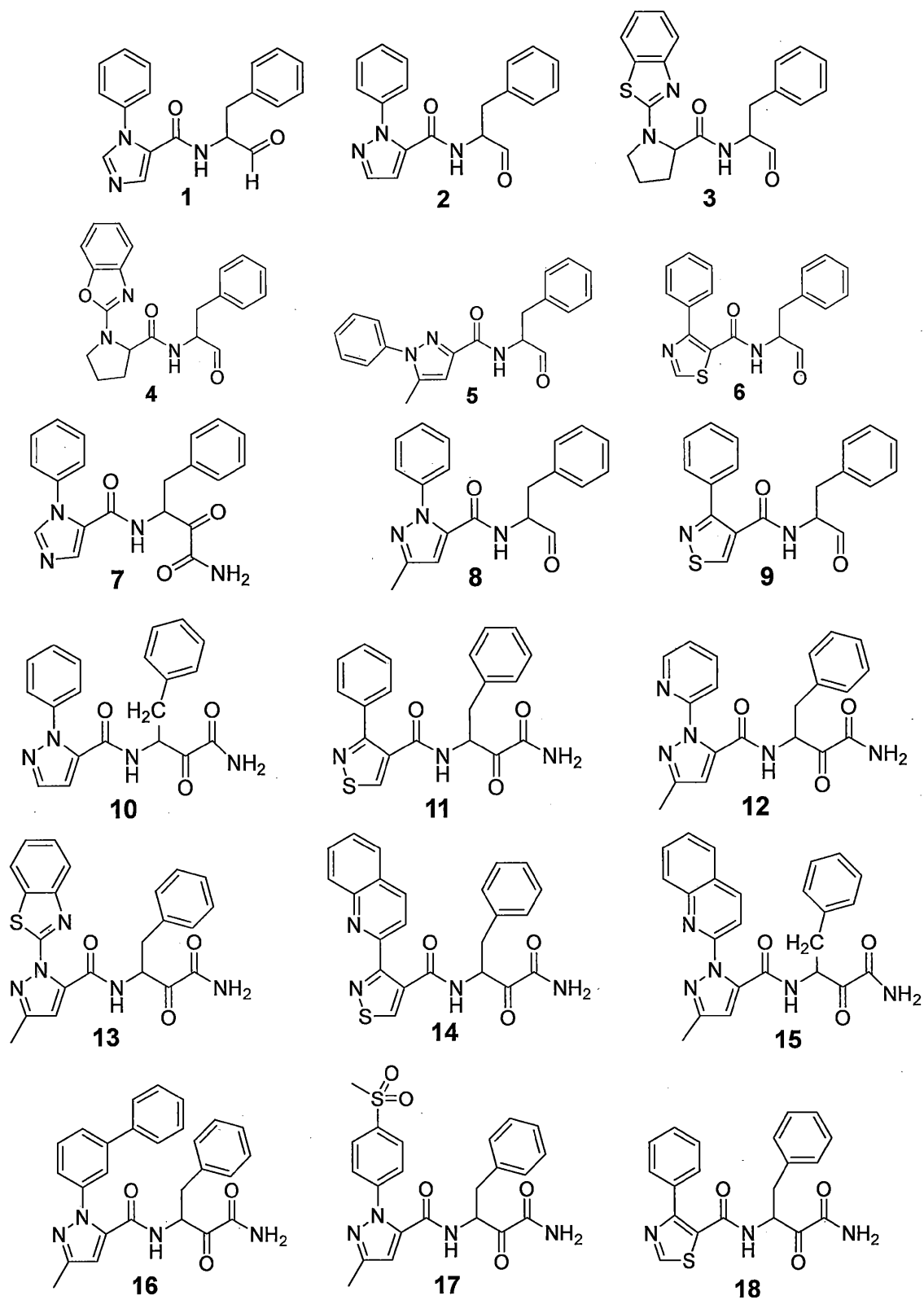
いくつかの実施形態は、本明細書に記載されている、化合物91、196、274、282、310~312、364、366、411、536、541、及びこれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される化合物を含む。

【0276】

いくつかの実施形態は、

【0277】

【化 3 2】

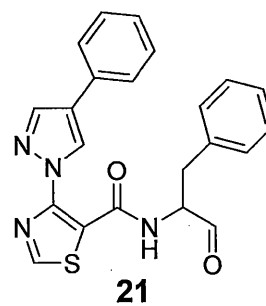
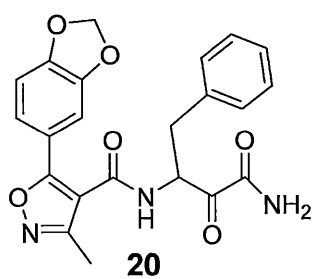
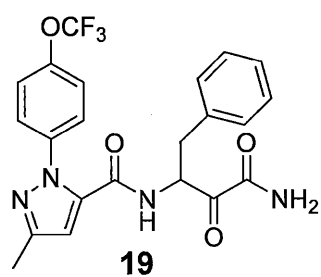


10

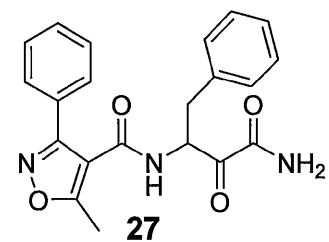
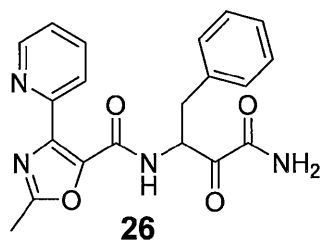
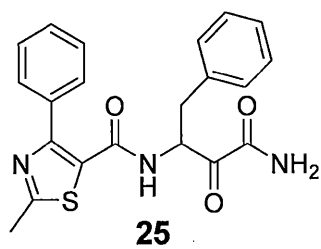
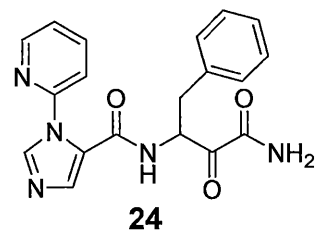
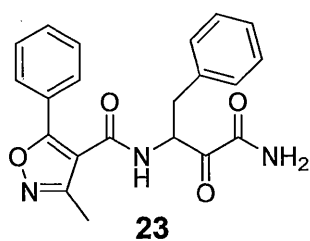
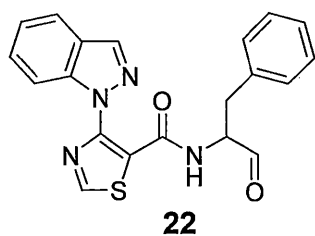
20

30

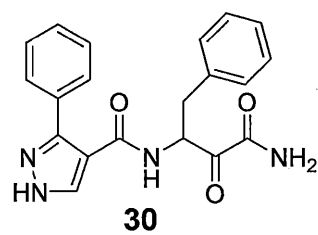
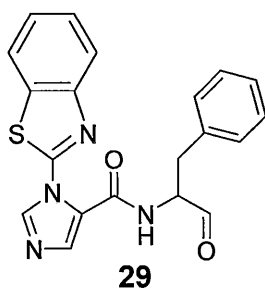
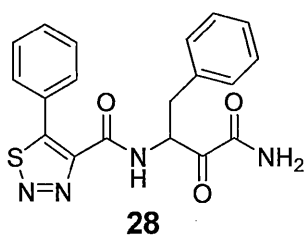
40



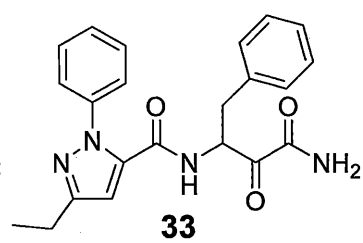
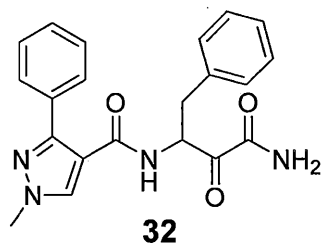
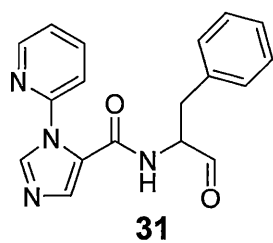
10



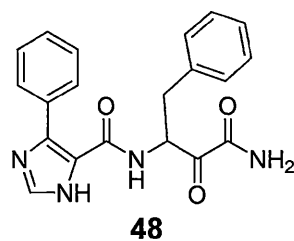
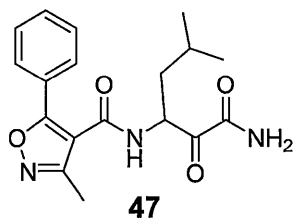
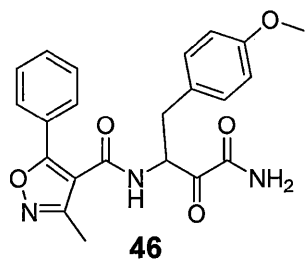
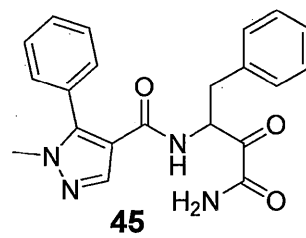
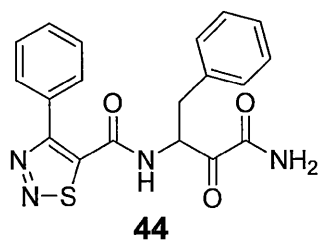
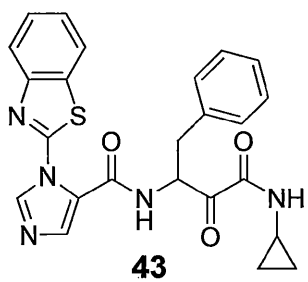
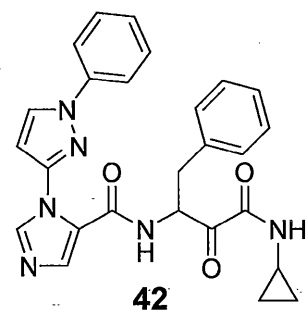
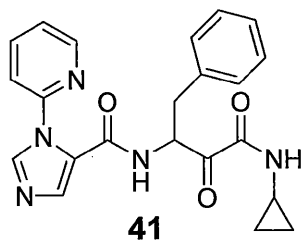
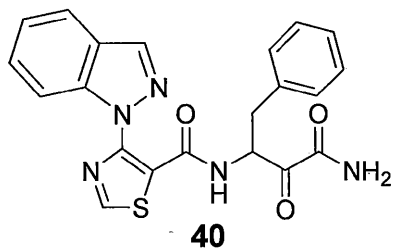
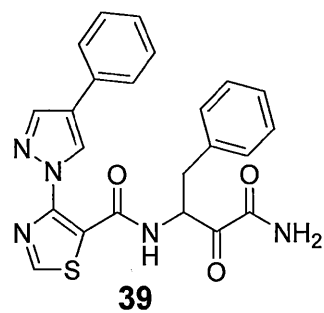
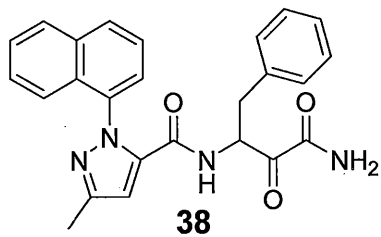
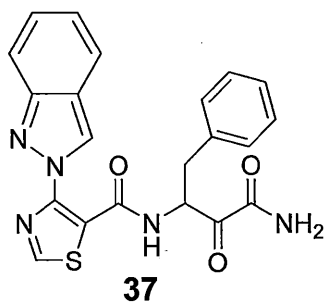
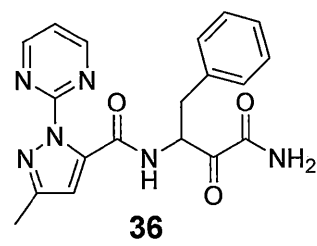
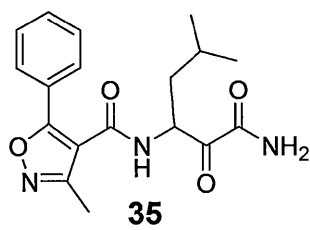
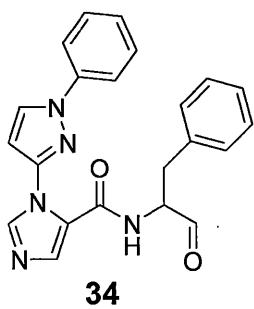
20



30



40

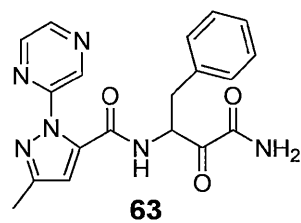
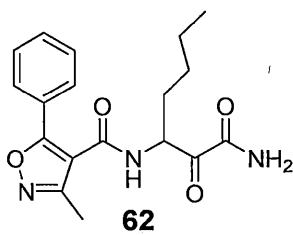
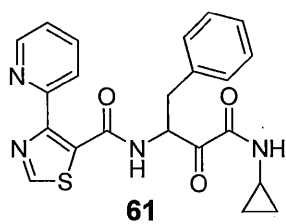
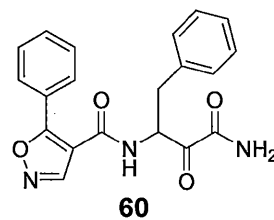
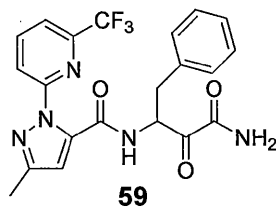
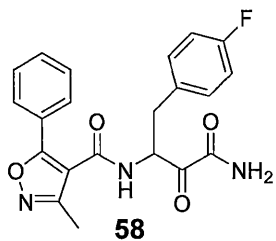
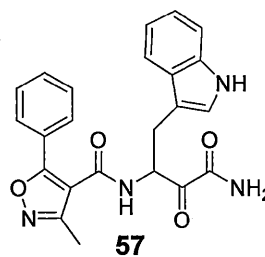
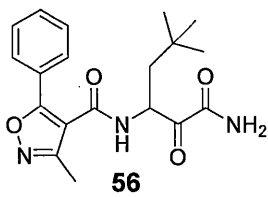
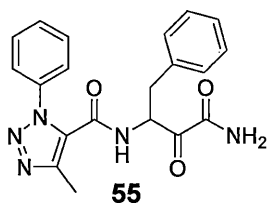
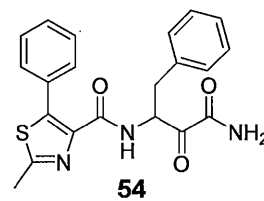
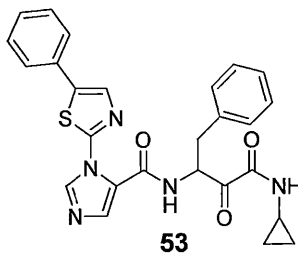
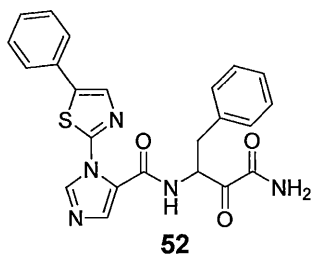
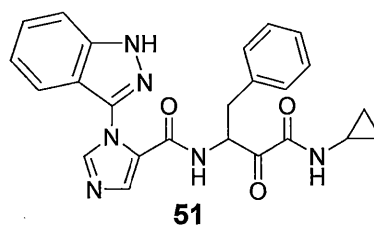
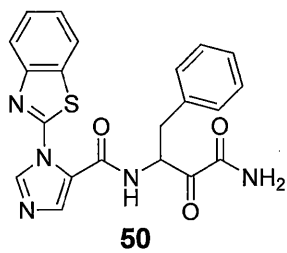
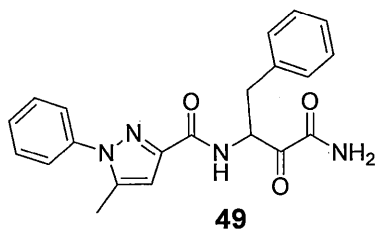


10

20

30

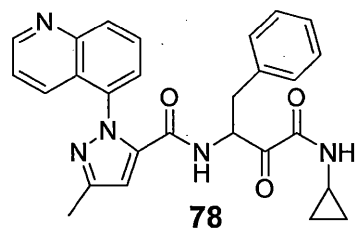
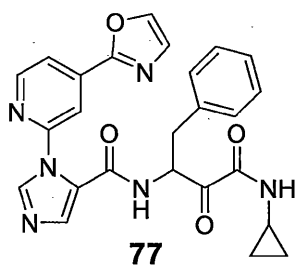
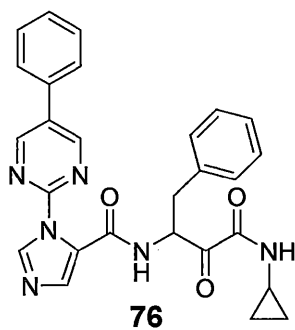
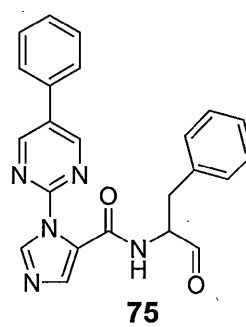
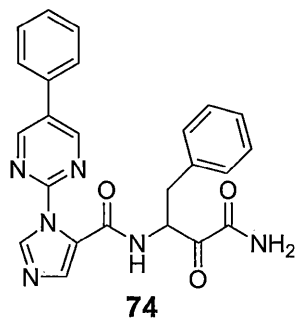
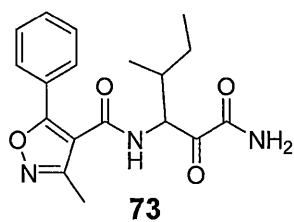
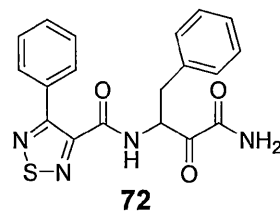
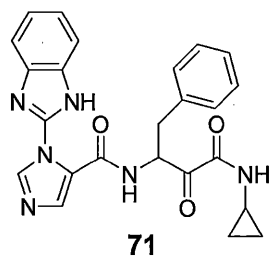
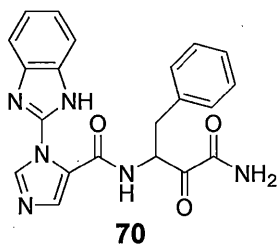
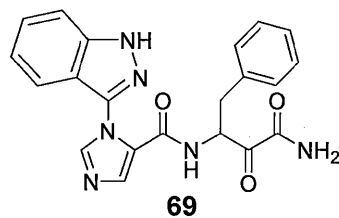
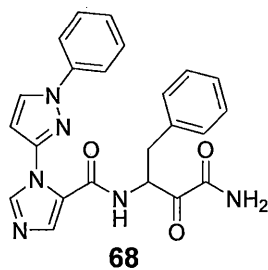
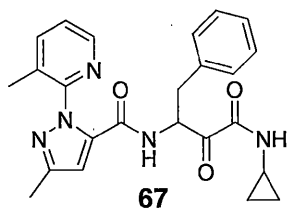
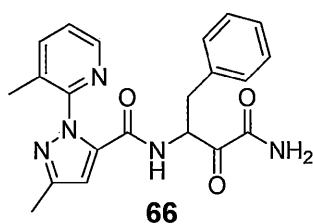
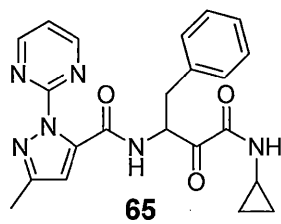
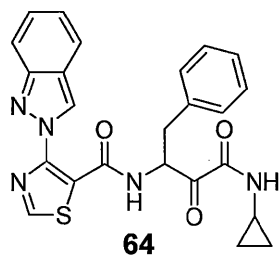
40



10

20

30

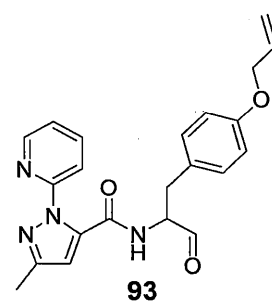
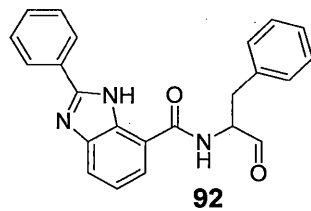
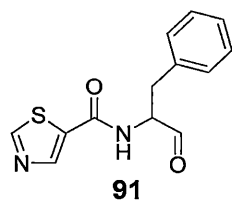
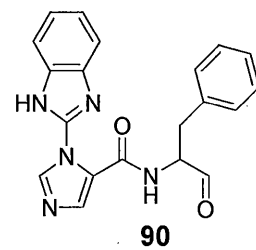
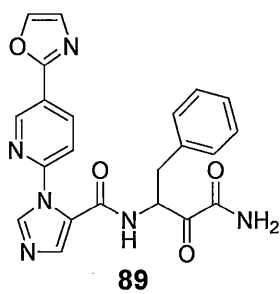
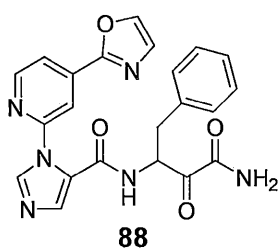
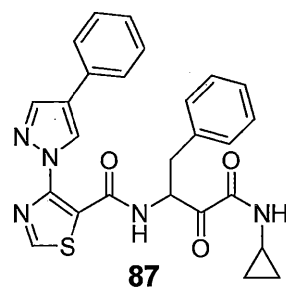
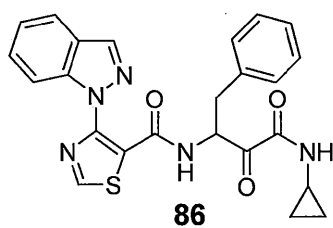
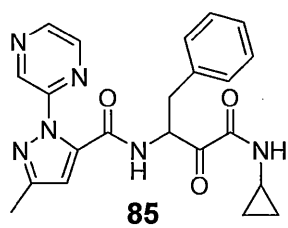
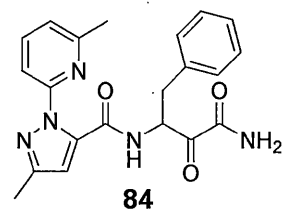
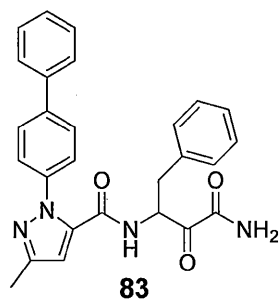
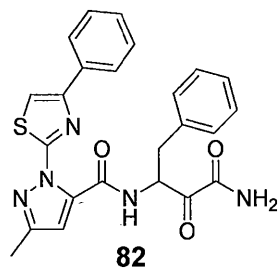
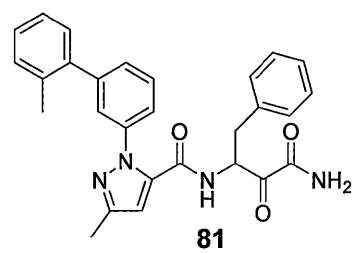
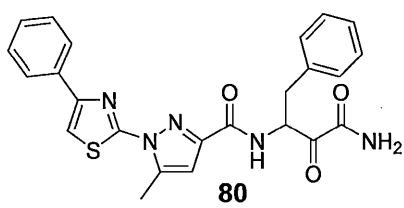
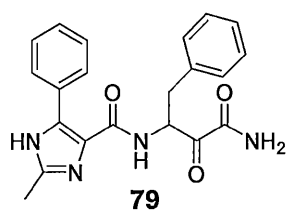


10

20

30

40

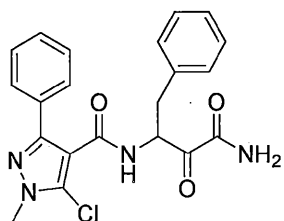


10

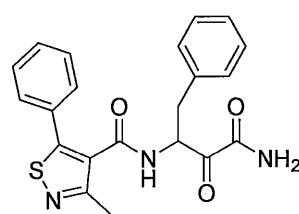
20

30

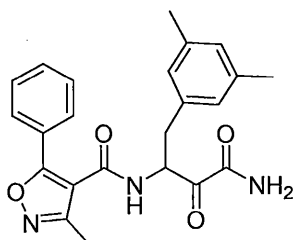
40



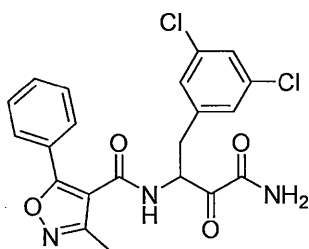
94



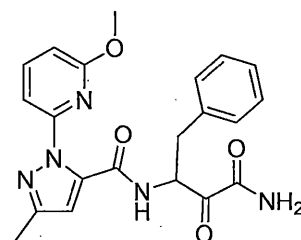
96



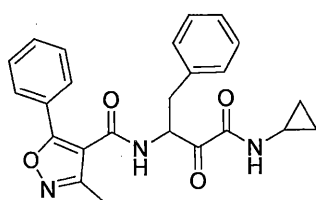
97



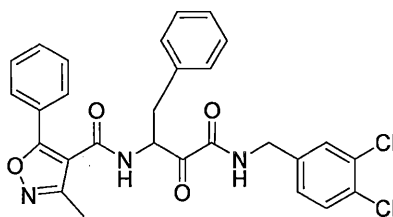
98



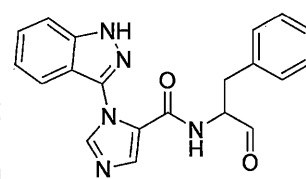
99



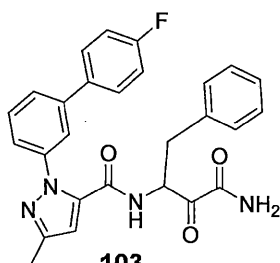
100



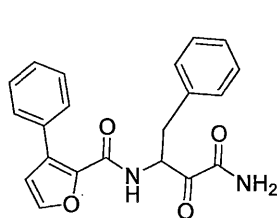
101



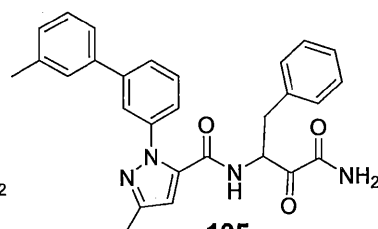
102



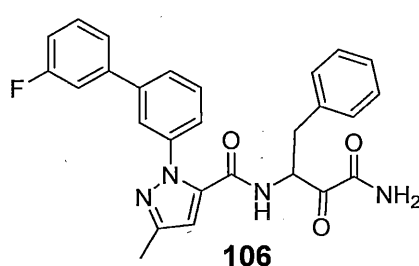
103



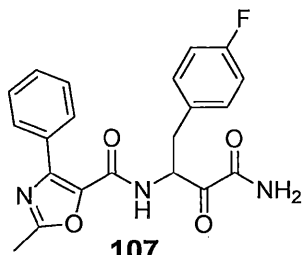
104



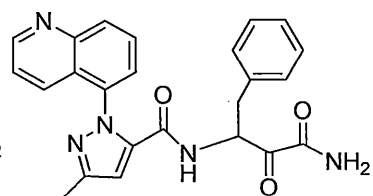
105



106



107



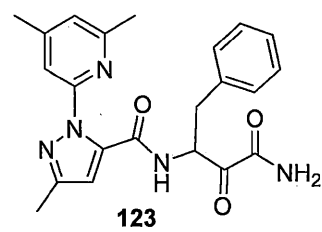
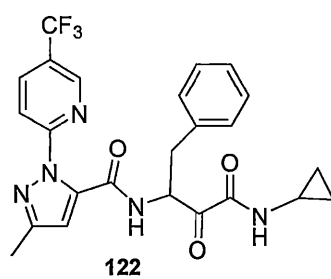
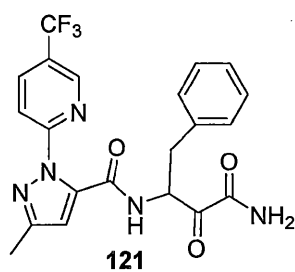
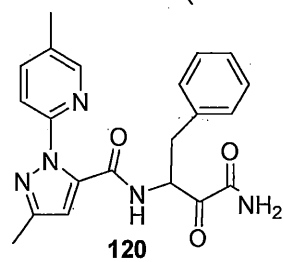
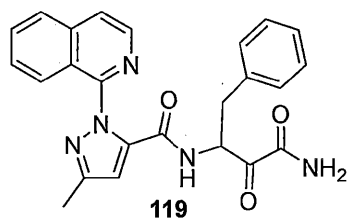
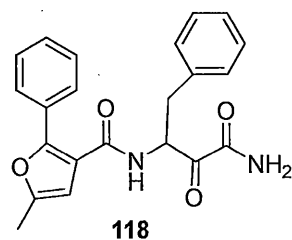
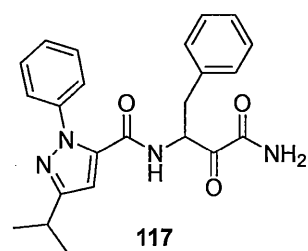
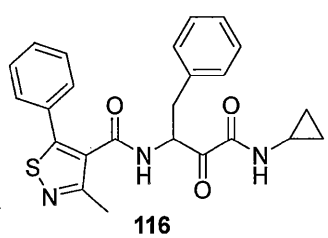
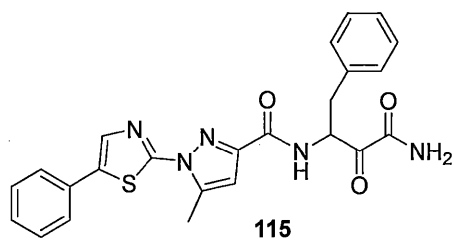
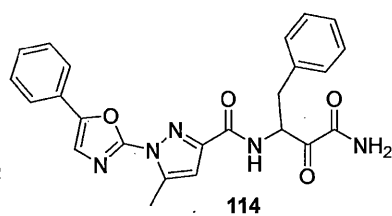
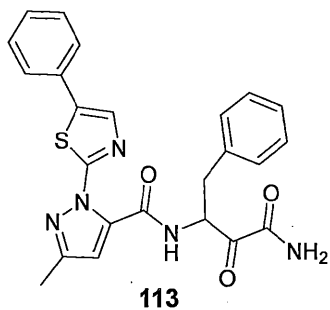
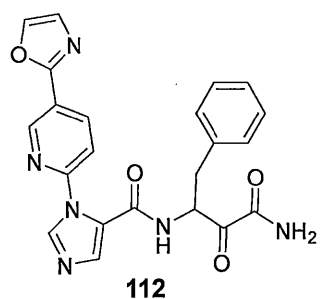
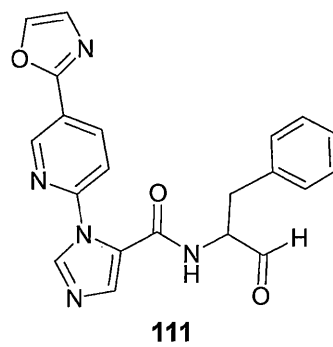
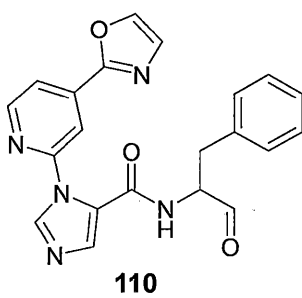
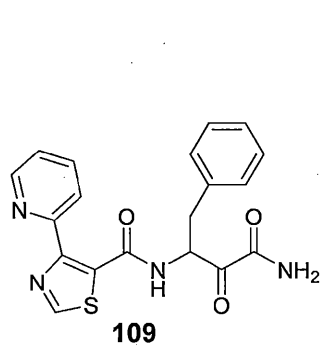
108

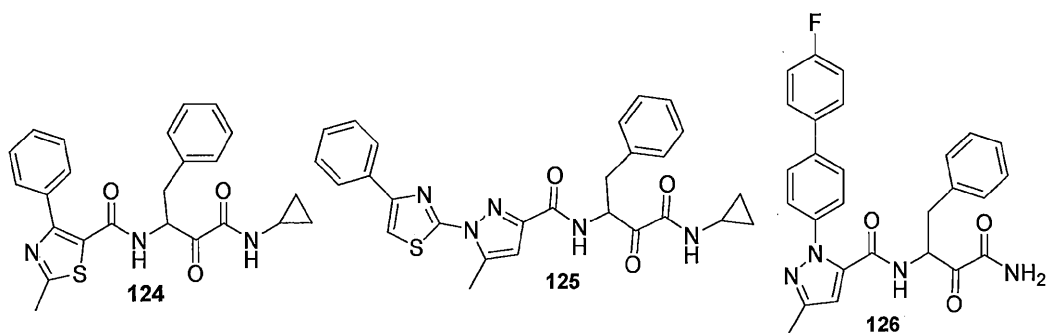
10

20

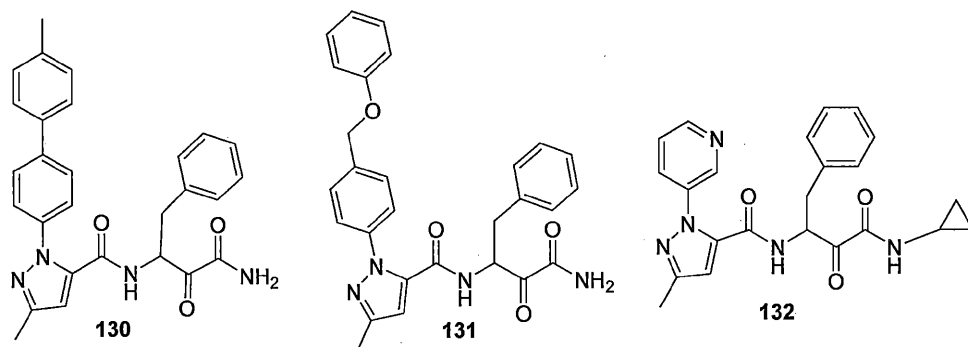
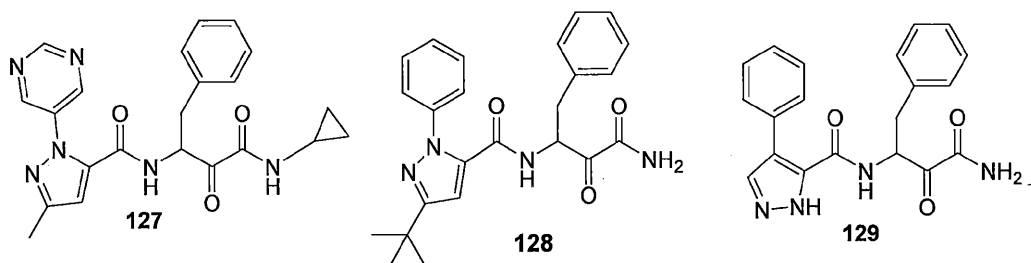
30

40

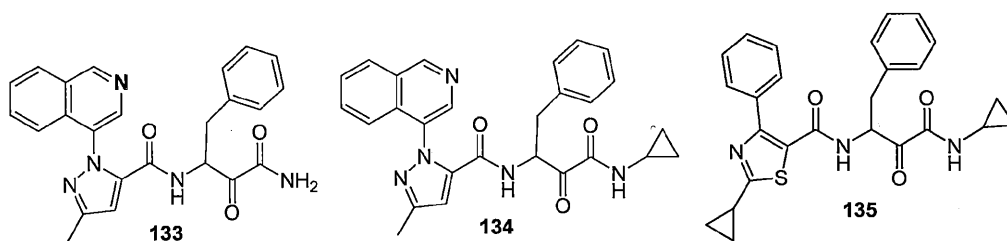




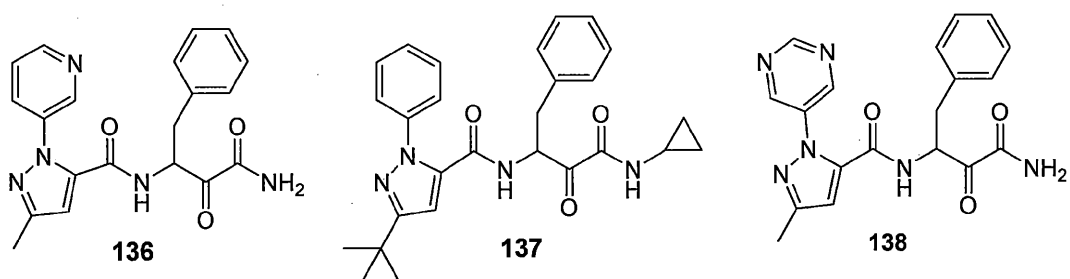
10



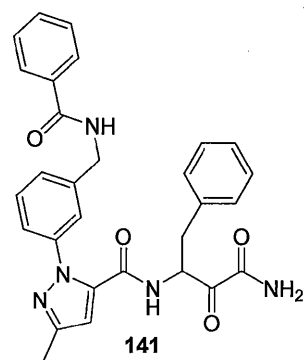
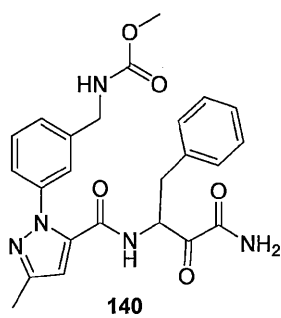
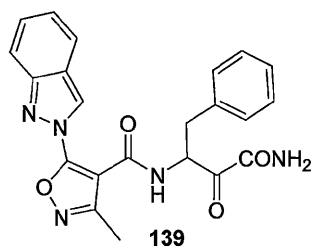
20



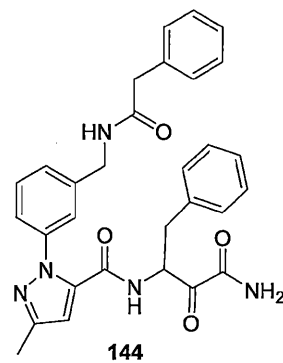
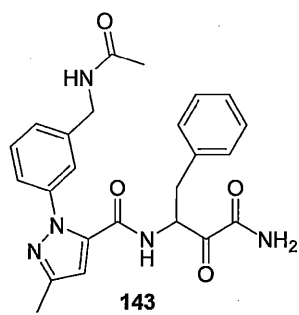
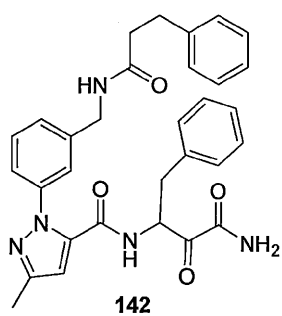
30



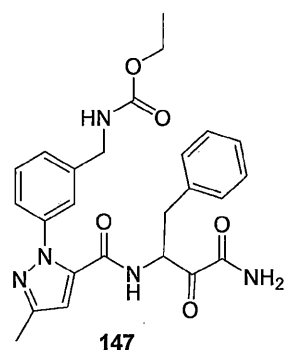
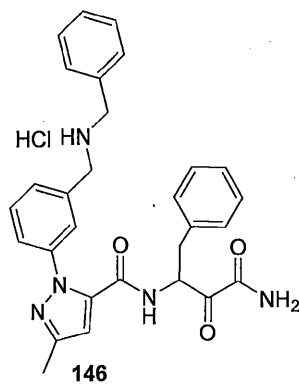
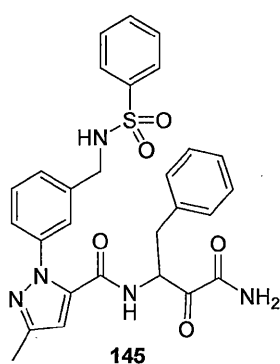
40



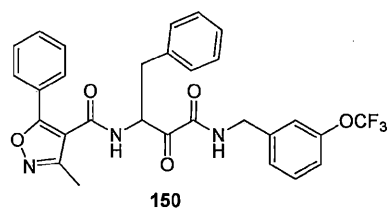
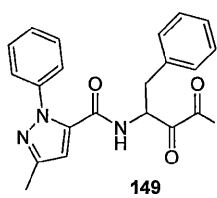
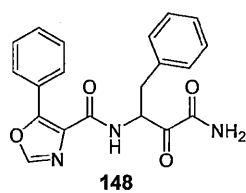
10

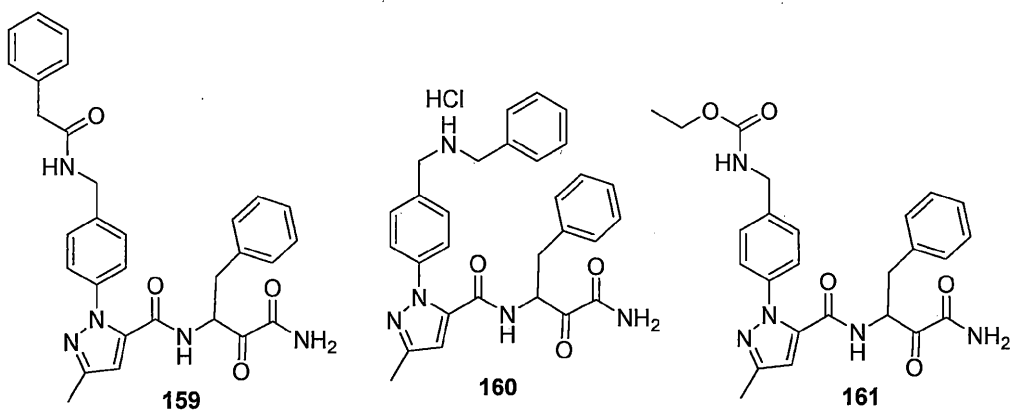
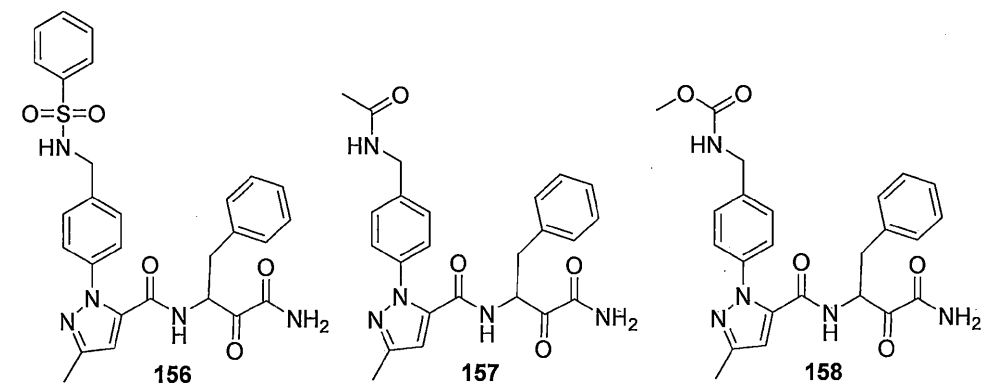
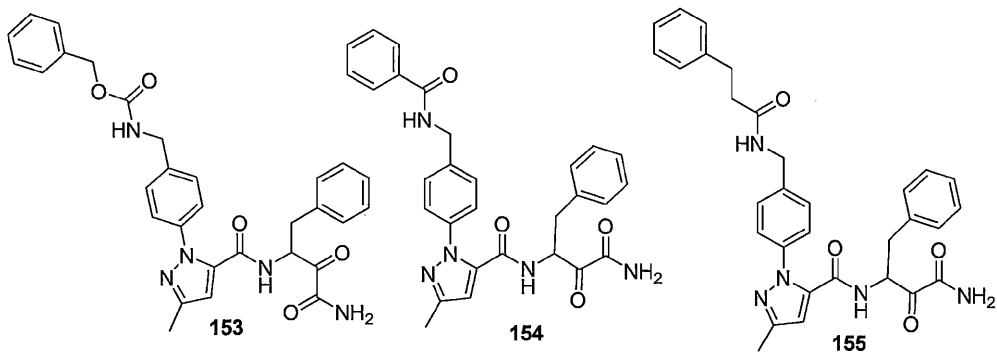
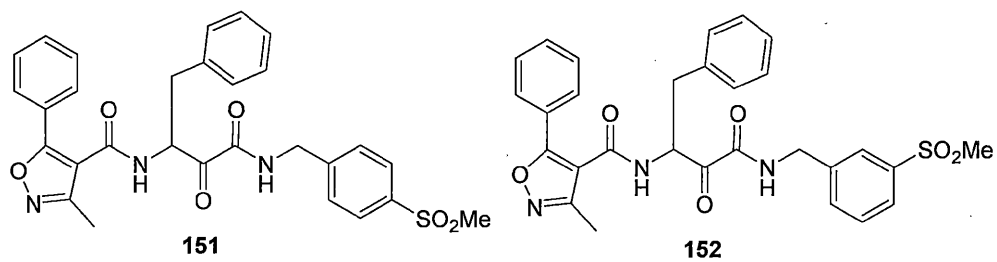


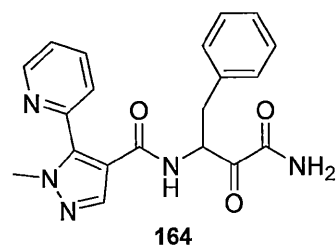
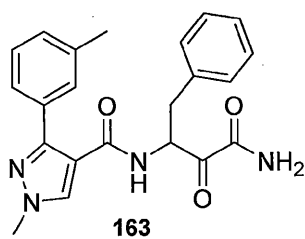
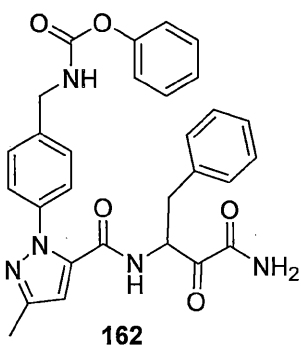
20



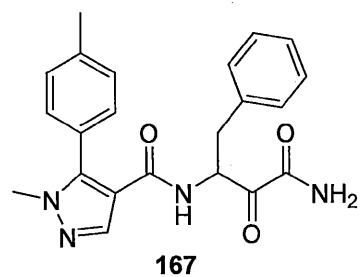
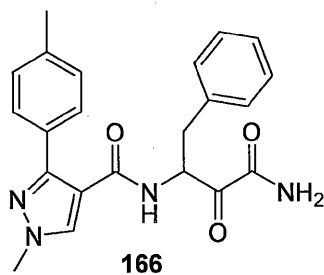
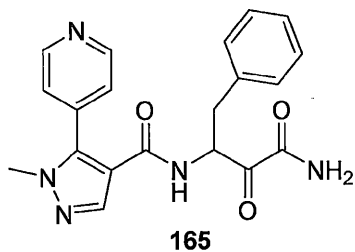
30



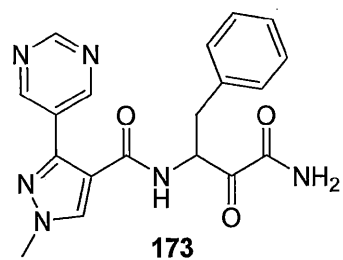
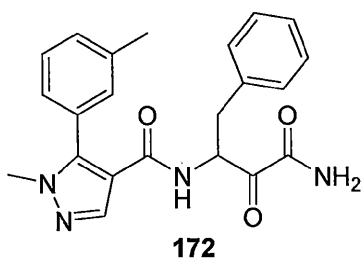
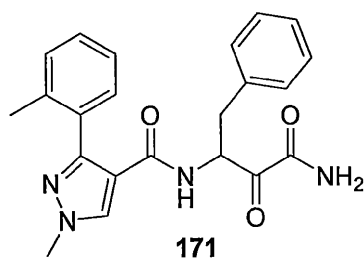
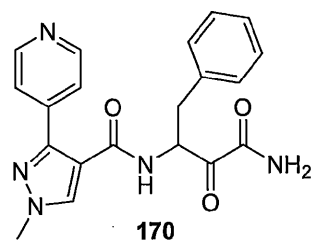
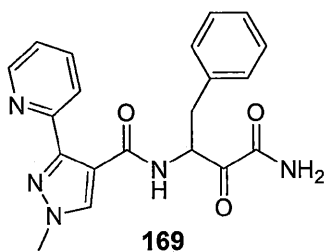
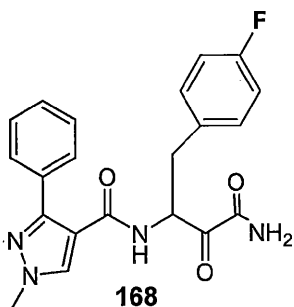




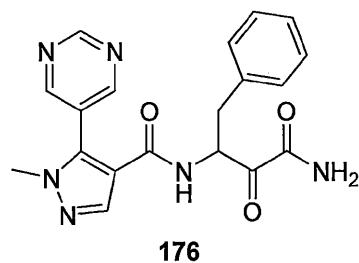
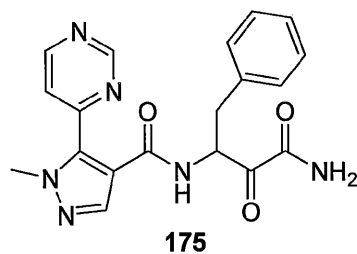
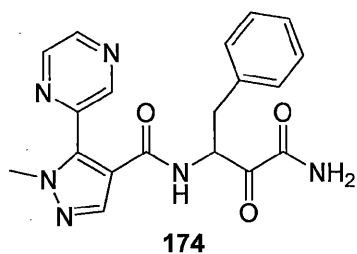
10



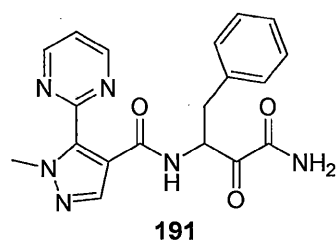
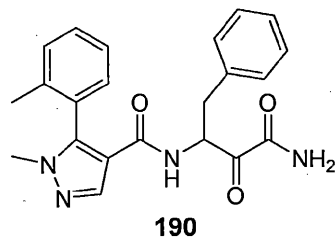
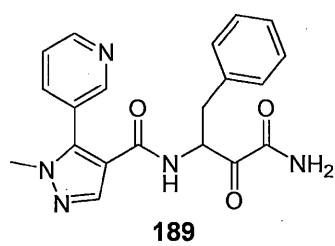
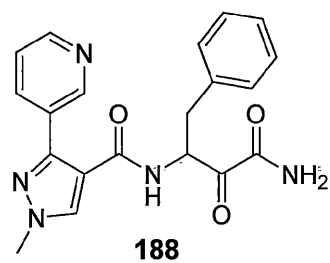
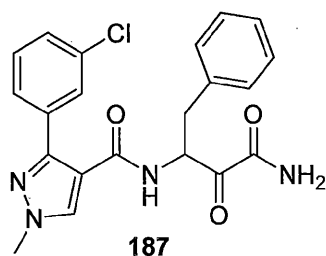
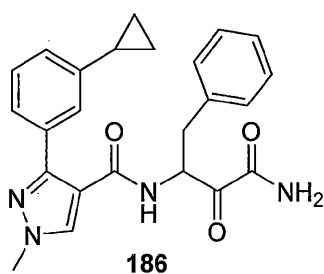
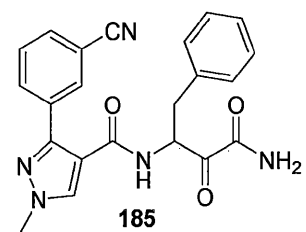
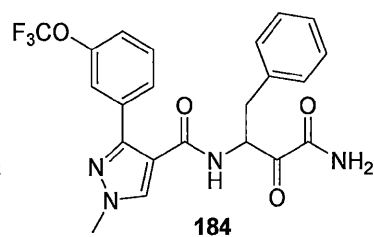
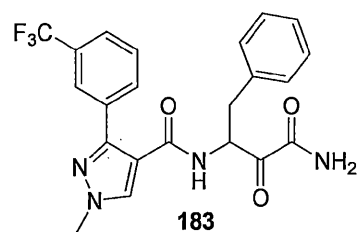
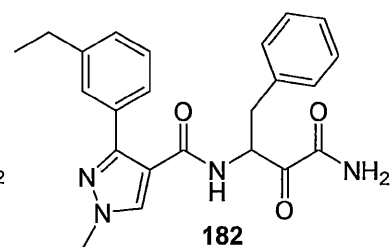
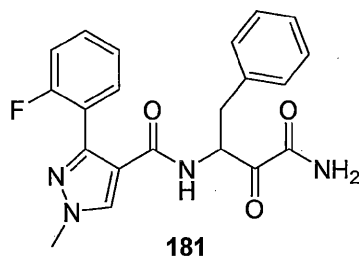
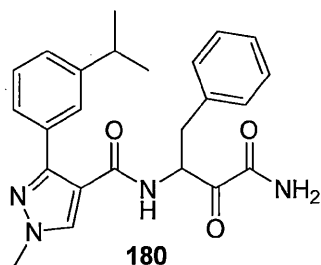
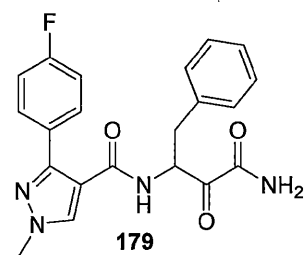
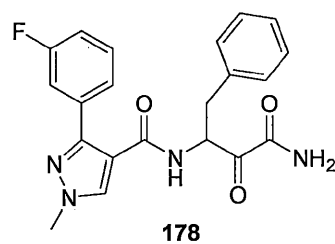
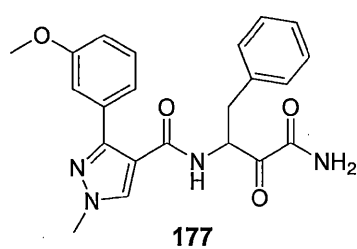
20



30



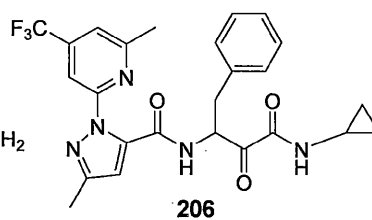
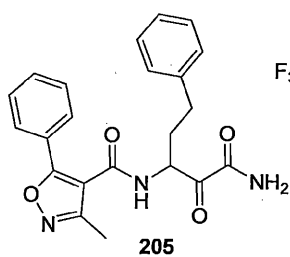
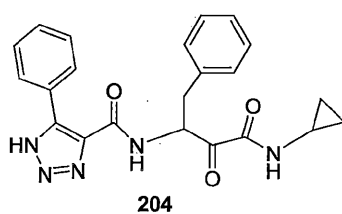
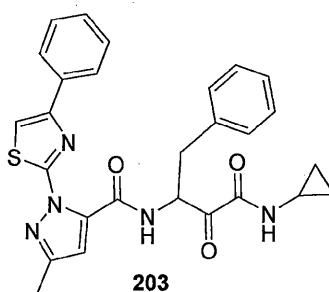
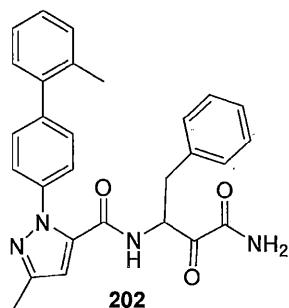
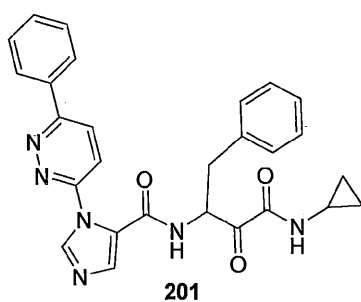
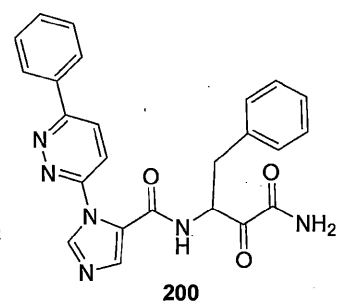
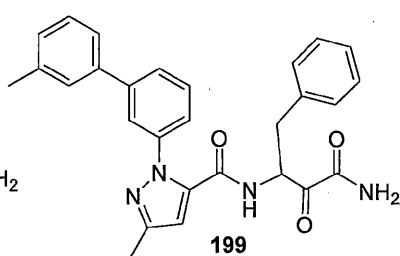
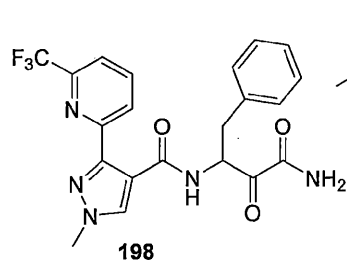
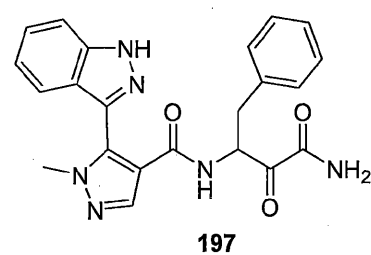
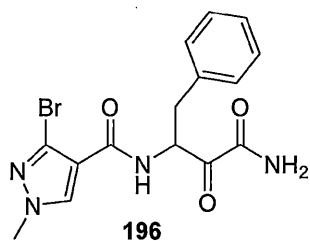
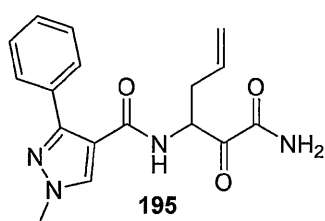
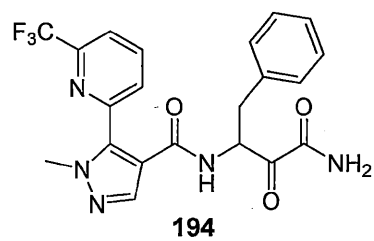
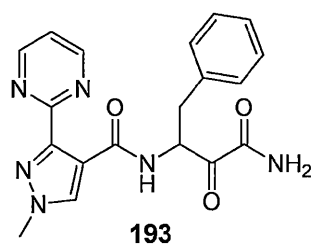
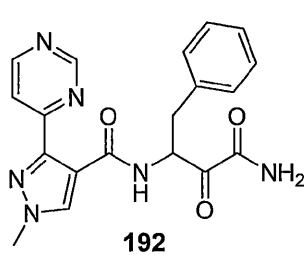
40



10

20

30

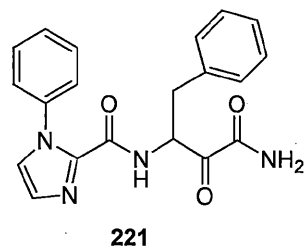
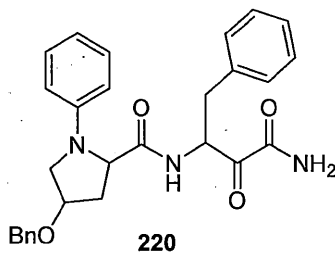
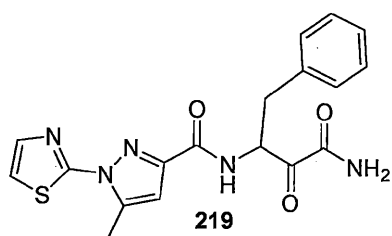
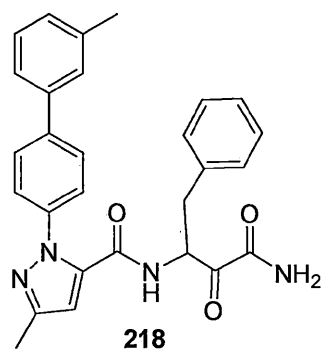
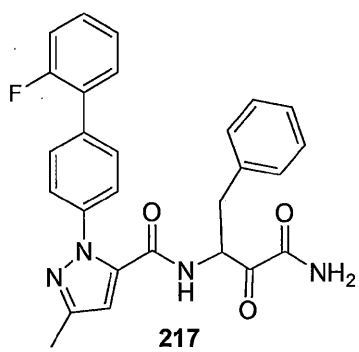
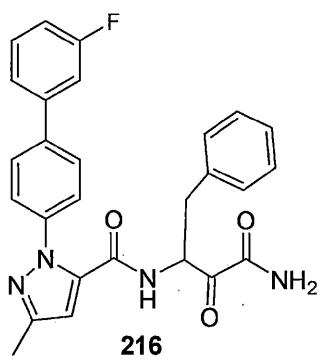
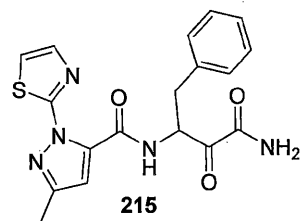
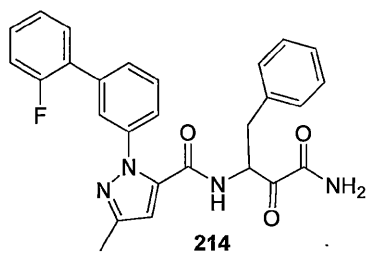
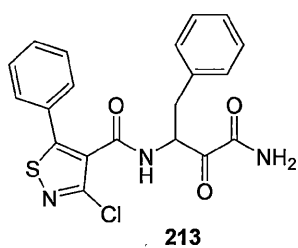
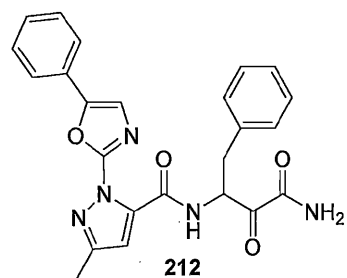
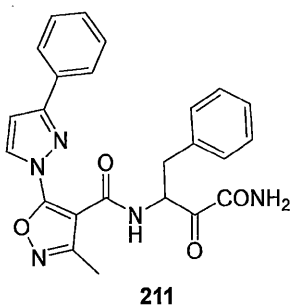
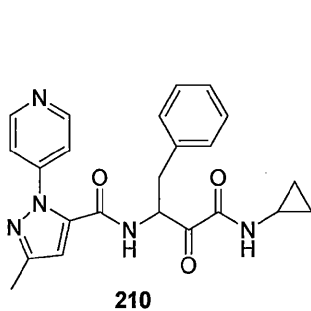
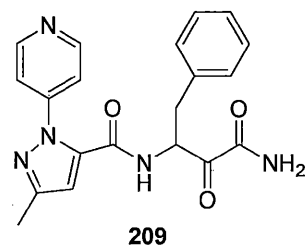
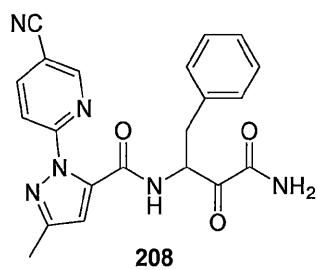
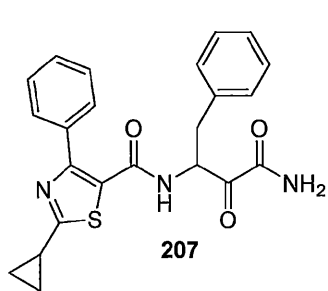


10

20

30

40

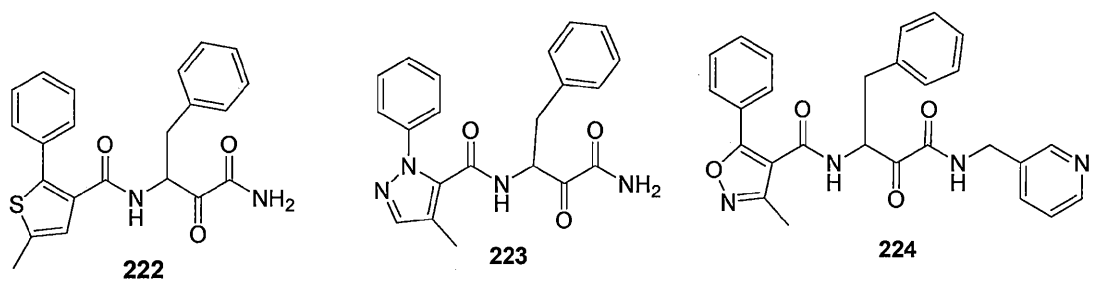


10

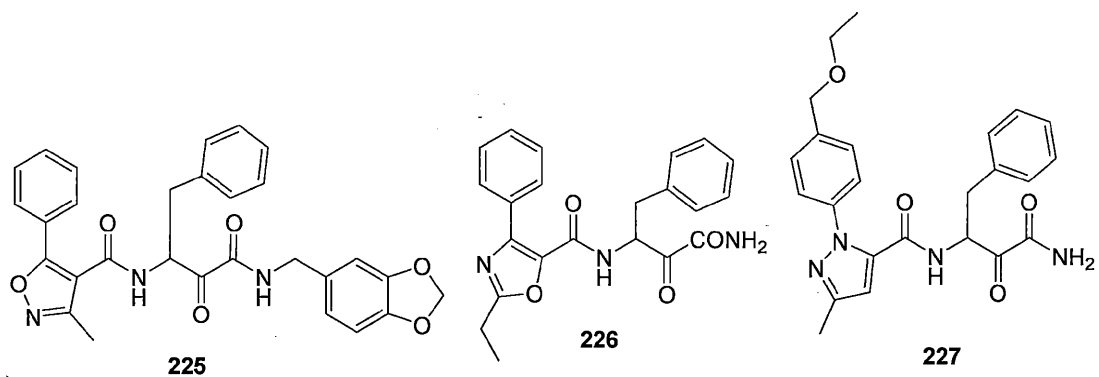
20

30

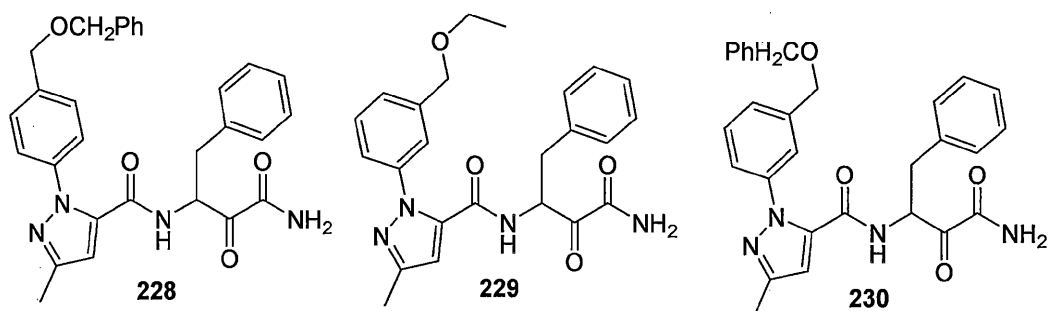
40



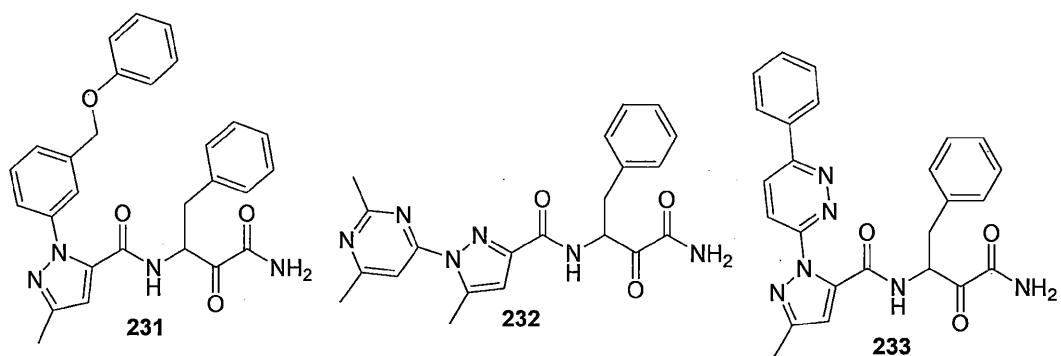
10

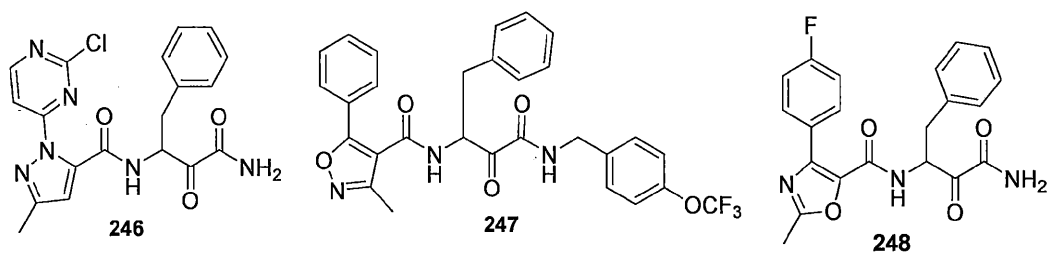
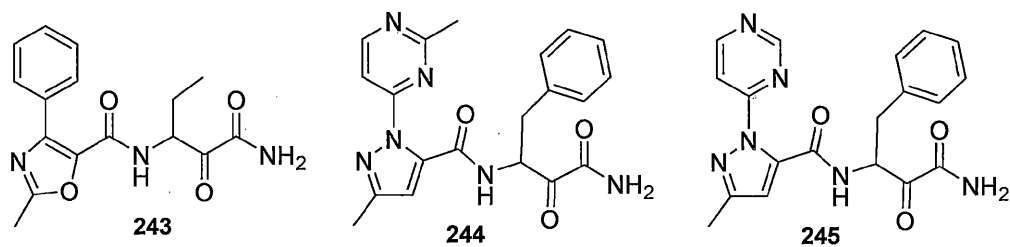
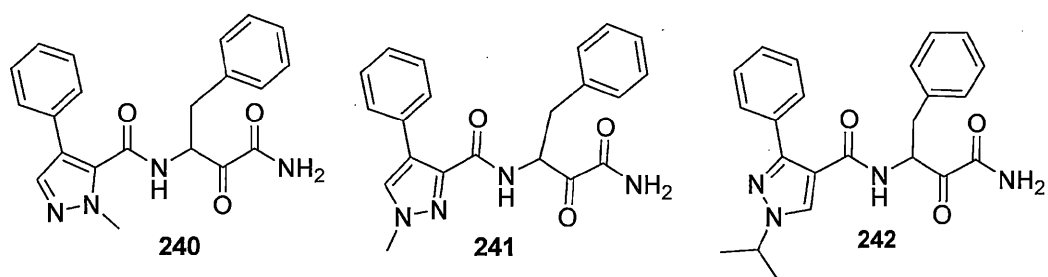
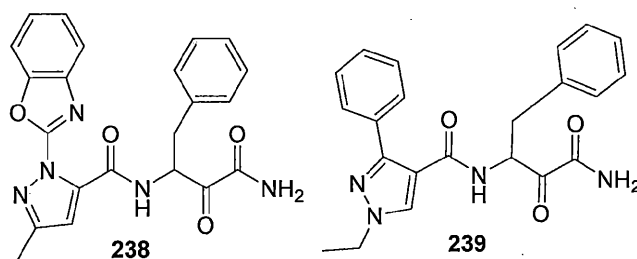
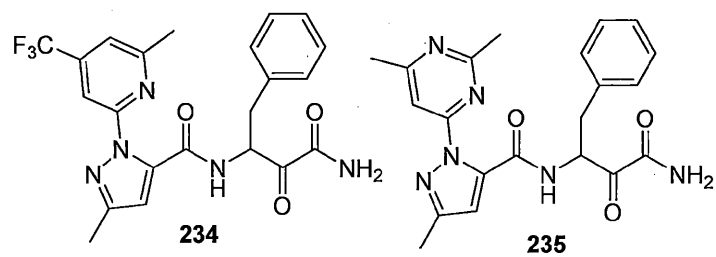


20



30

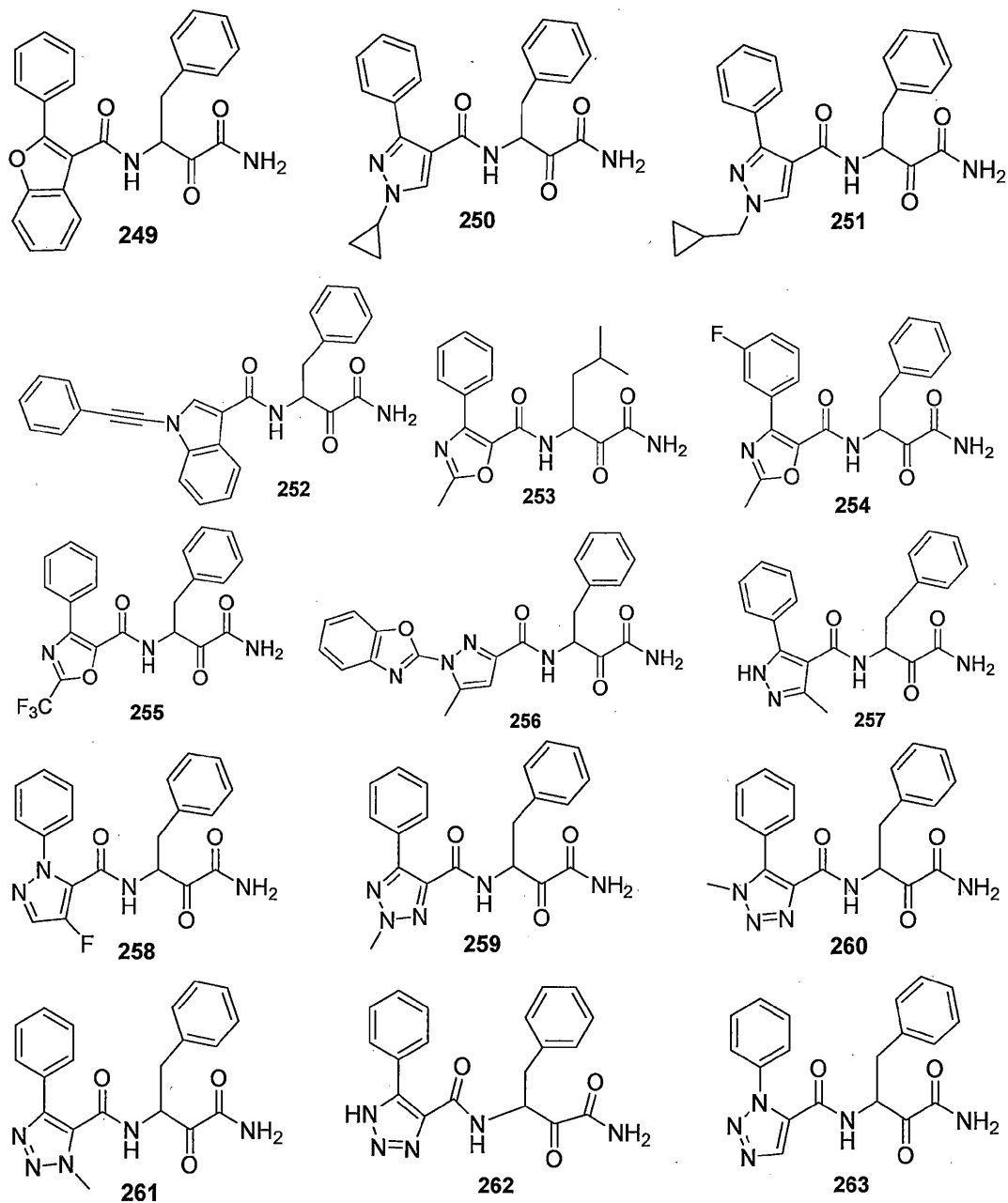




10

20

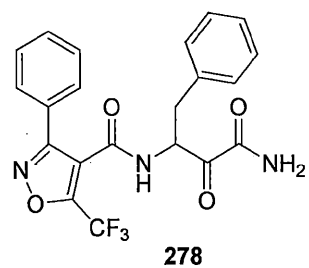
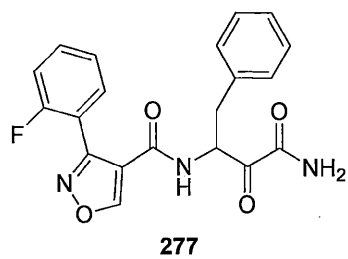
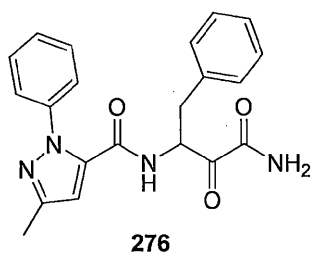
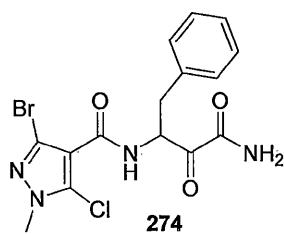
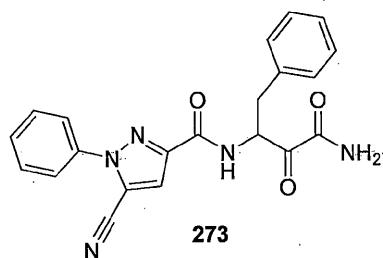
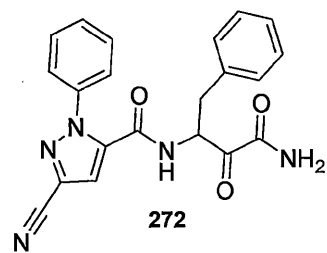
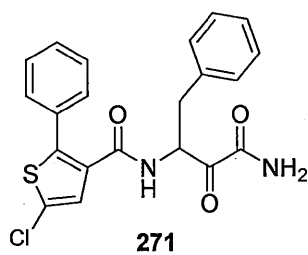
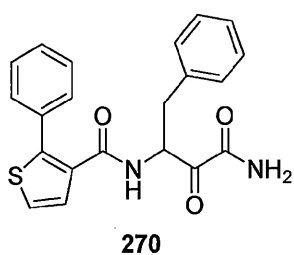
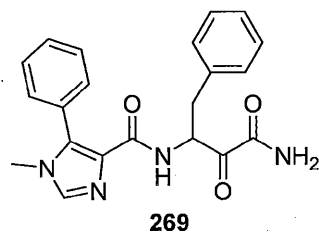
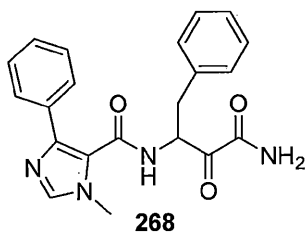
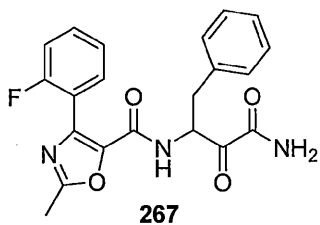
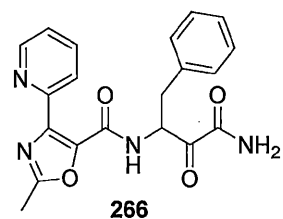
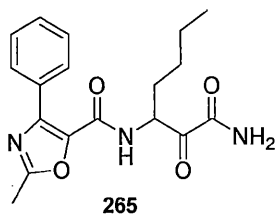
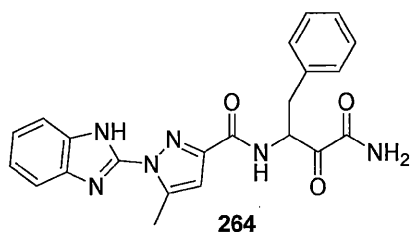
30



10

20

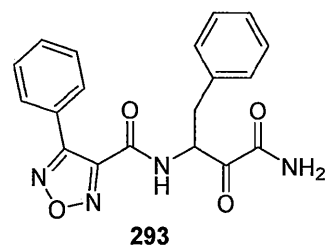
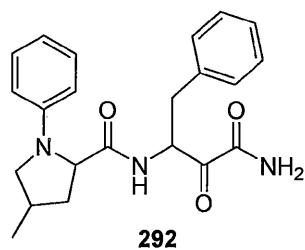
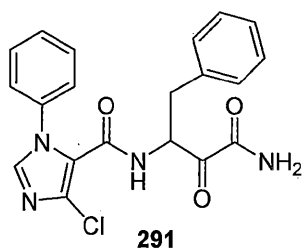
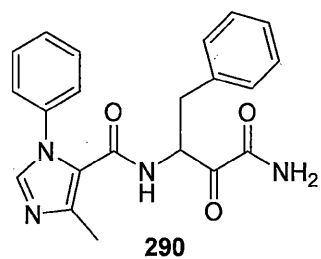
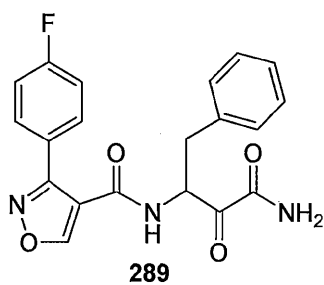
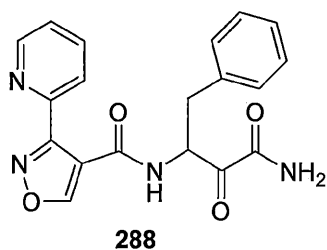
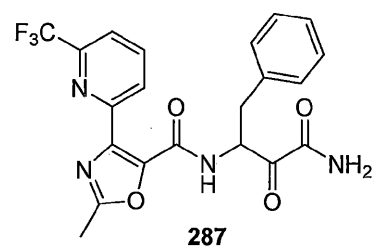
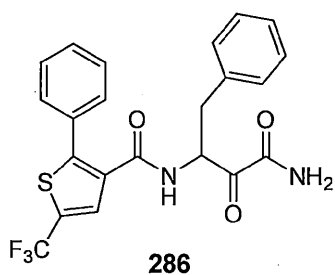
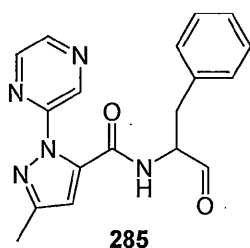
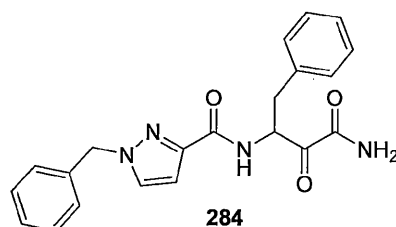
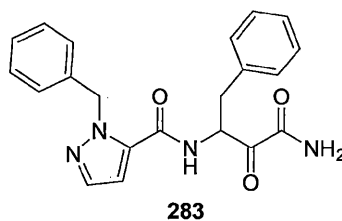
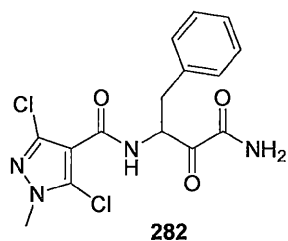
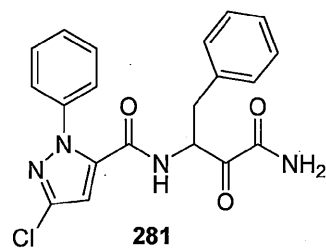
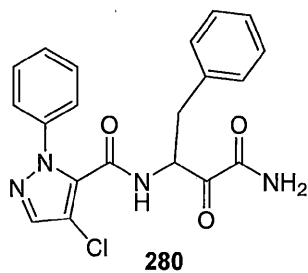
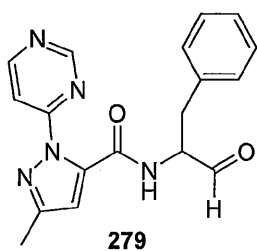
30



10

20

30

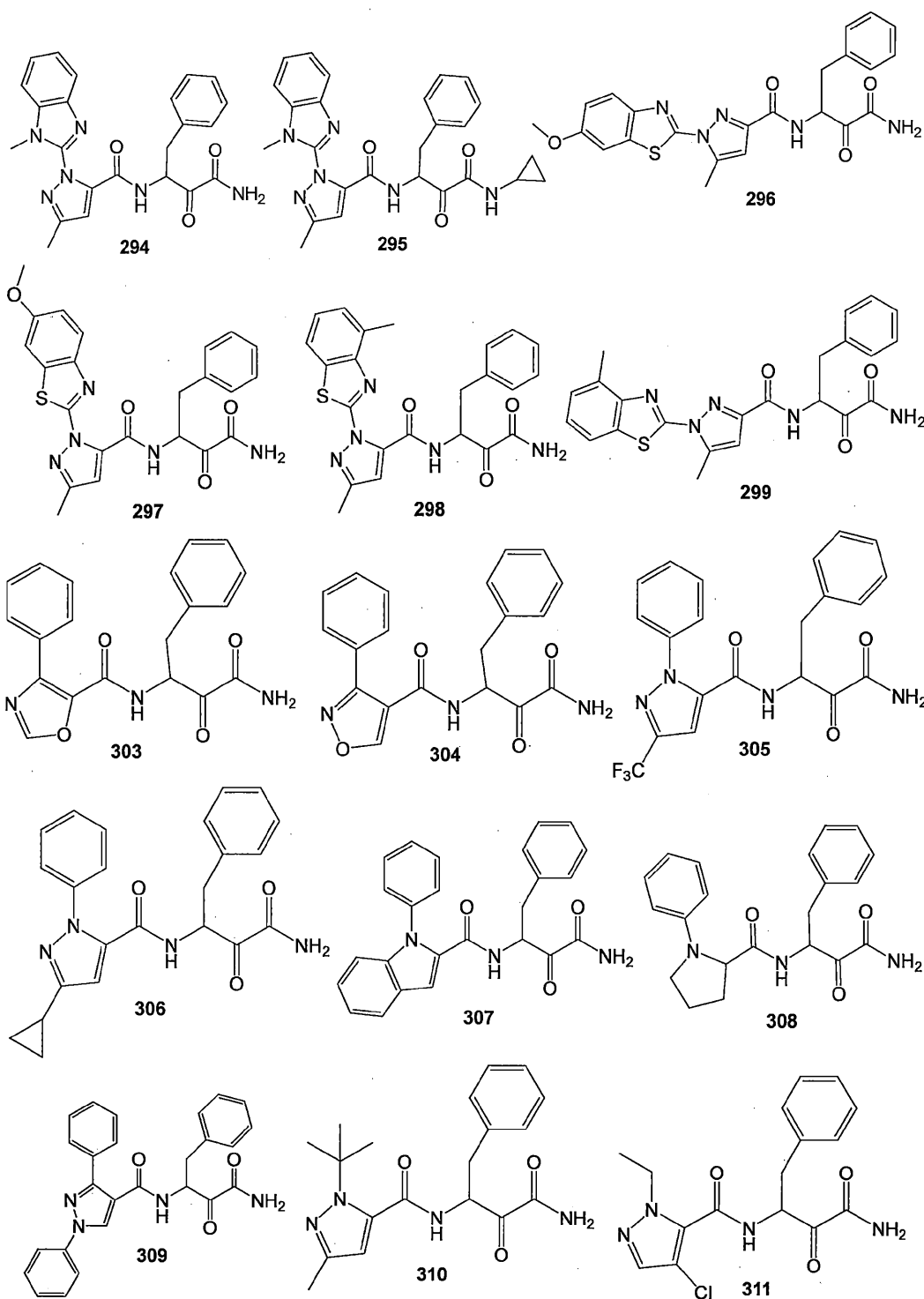


10

20

30

40

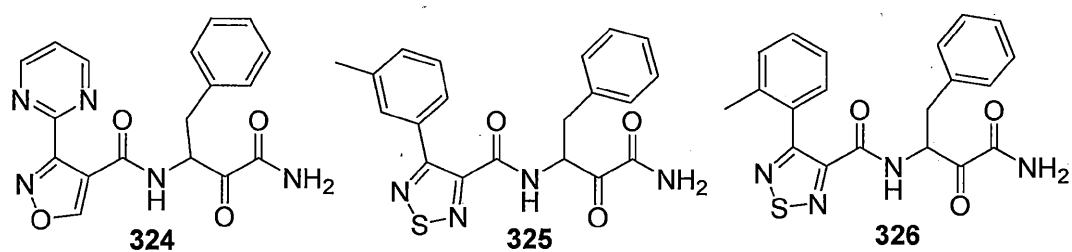
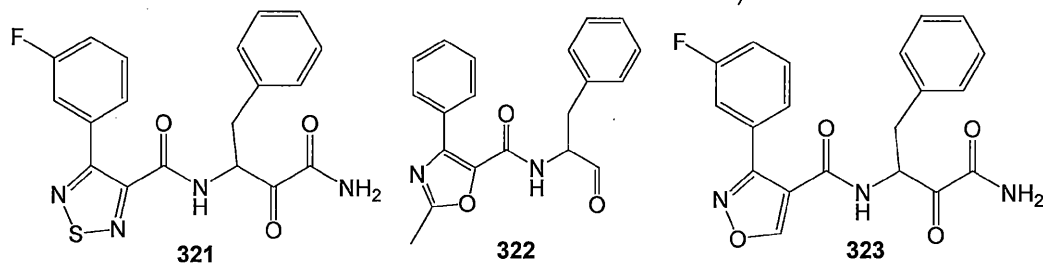
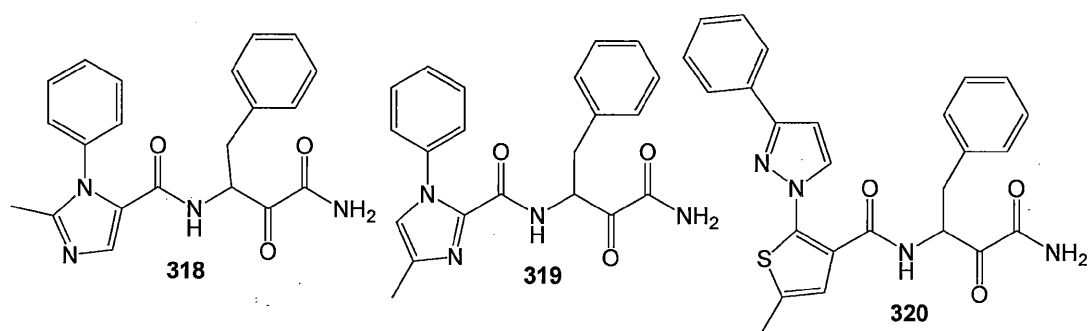
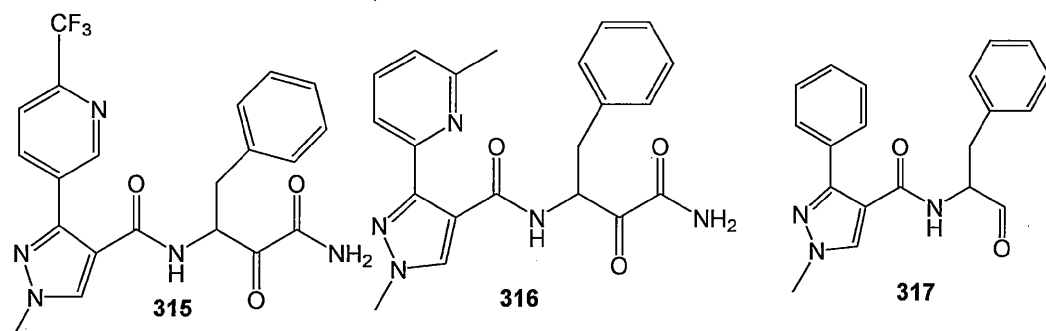
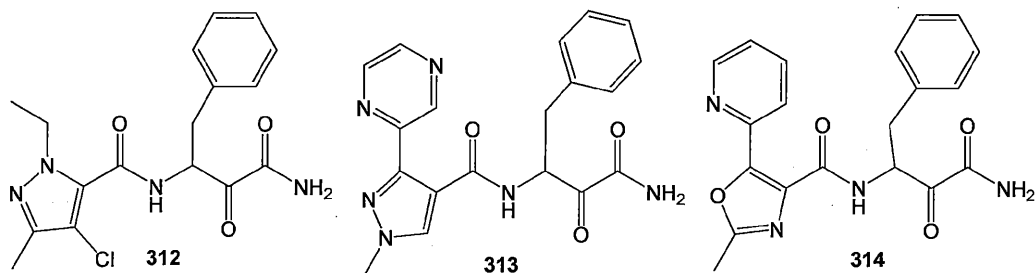


10

20

30

40

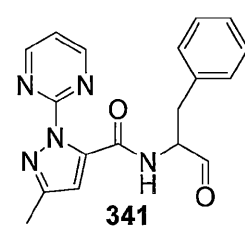
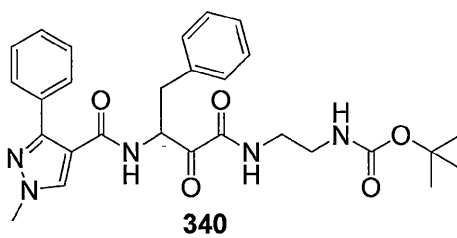
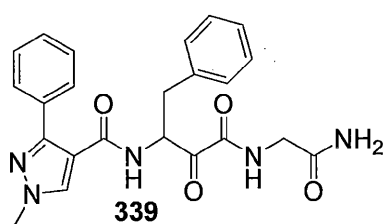
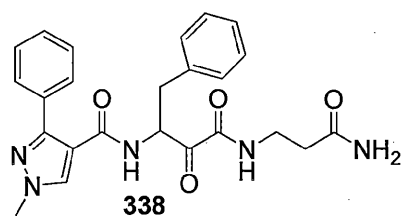
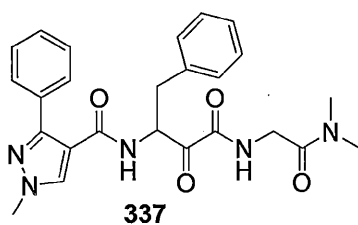
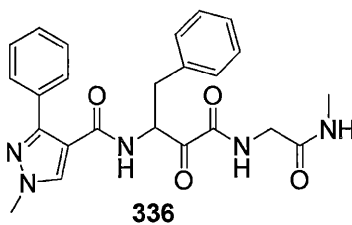
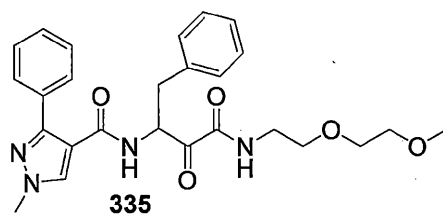
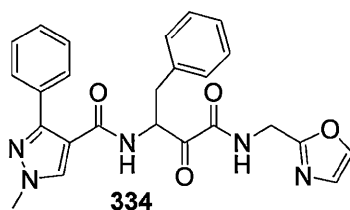
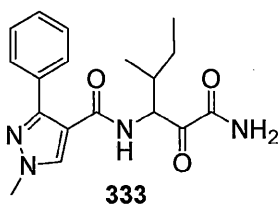
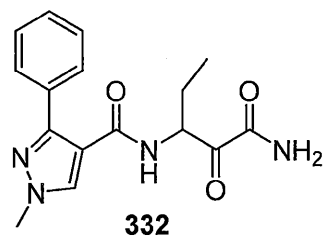
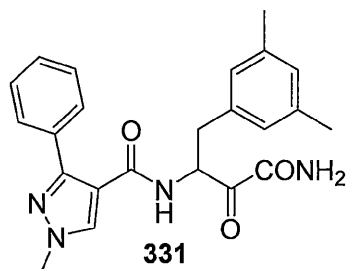
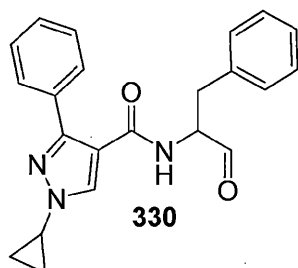
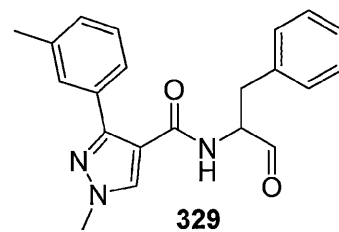
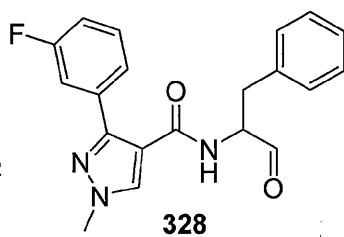
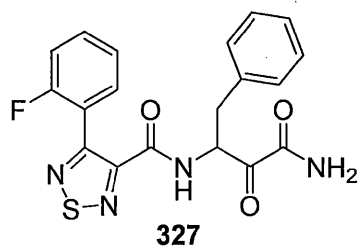


10

20

30

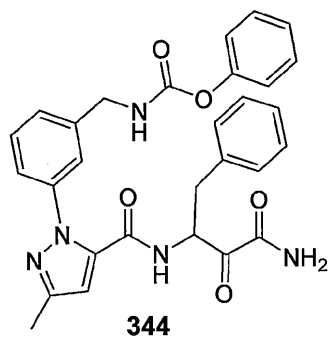
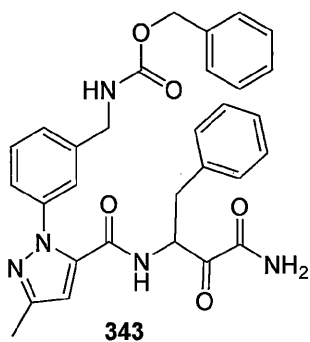
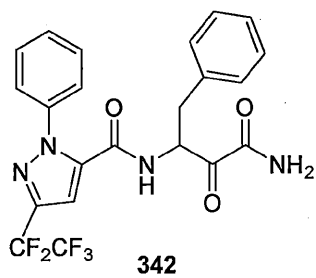
40



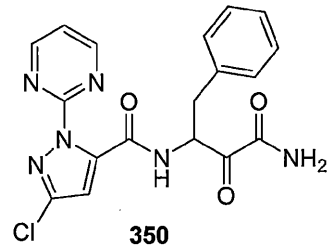
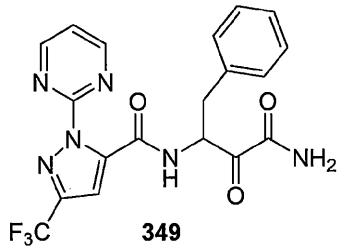
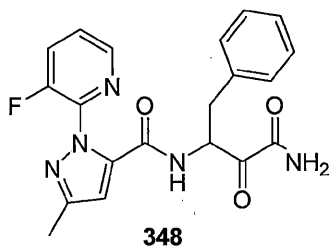
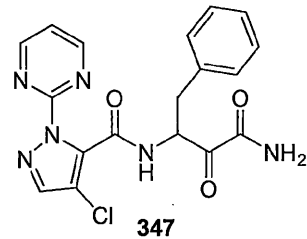
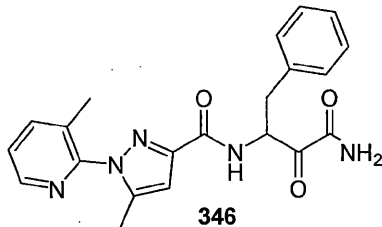
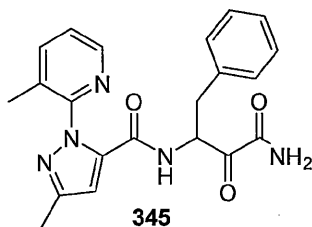
10

20

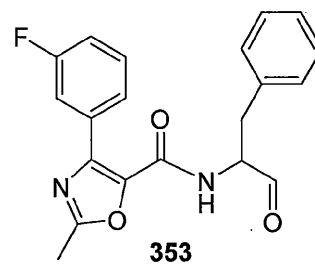
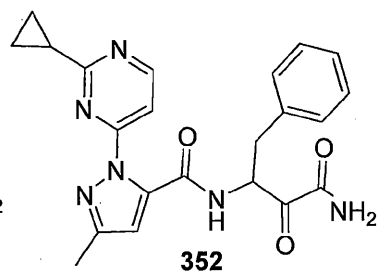
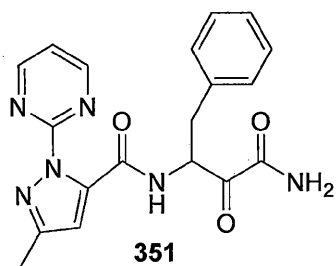
30



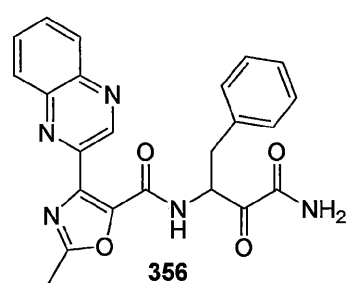
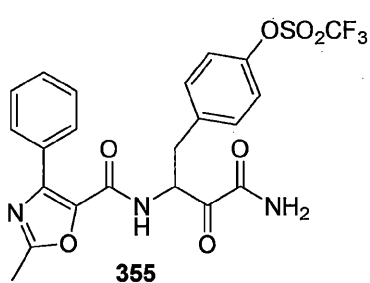
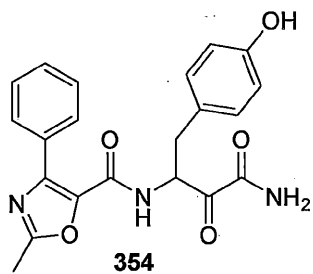
10



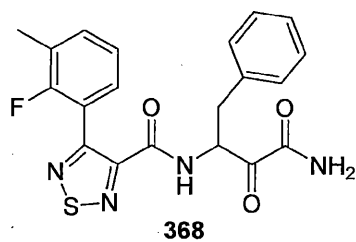
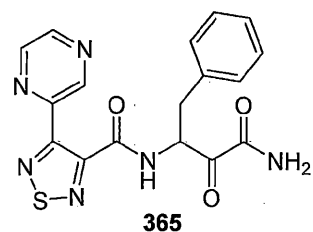
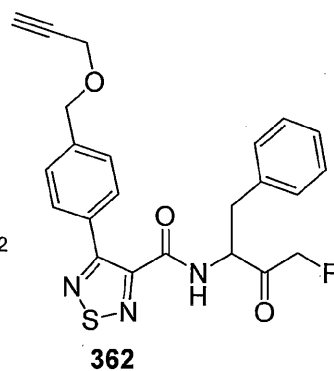
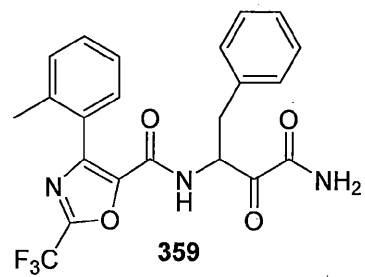
20

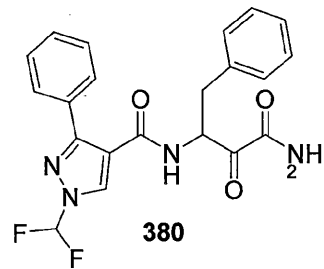
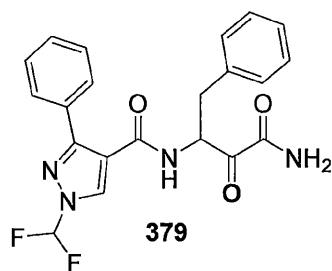
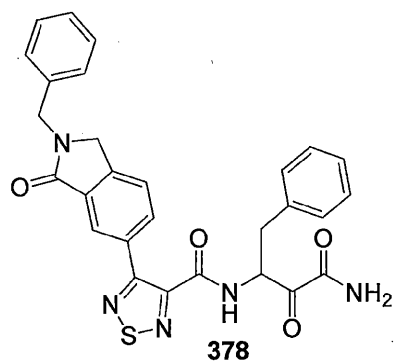
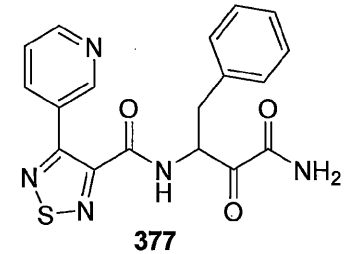
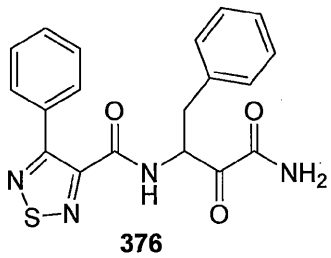
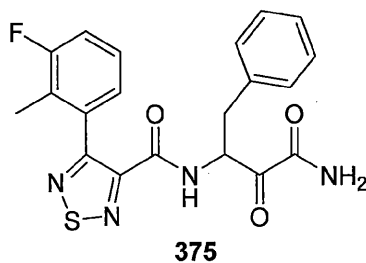
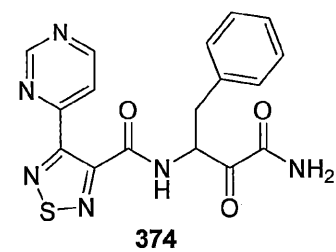
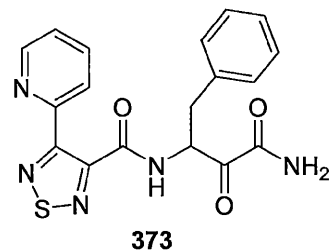
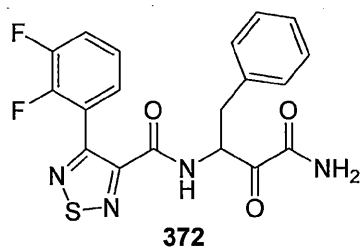
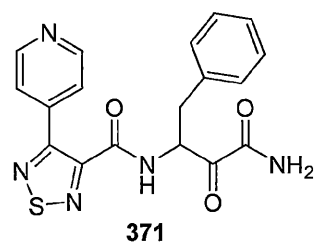
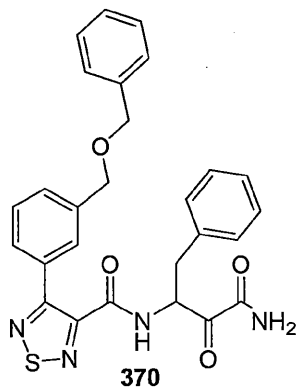
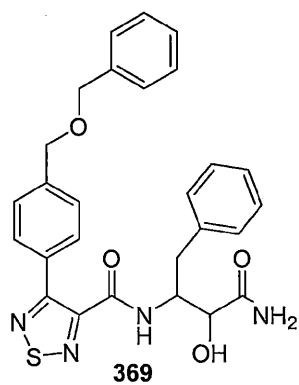


30



40

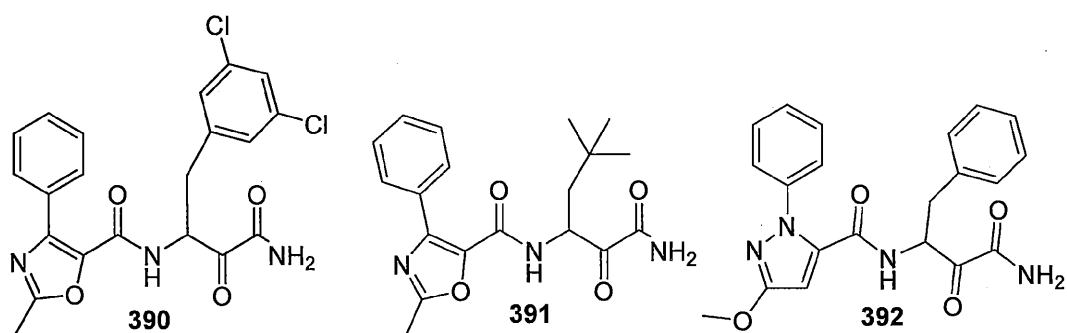
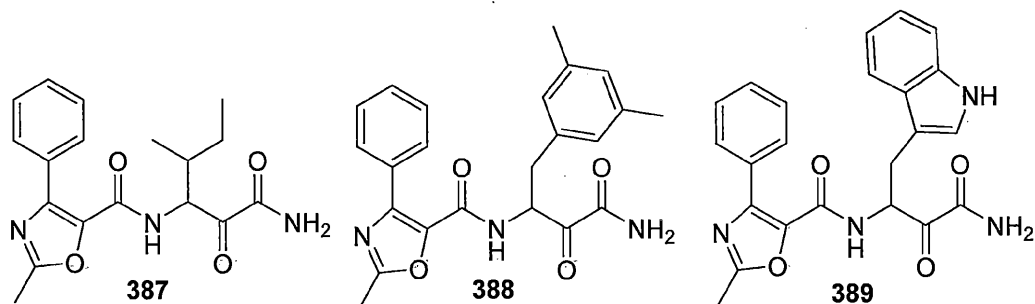
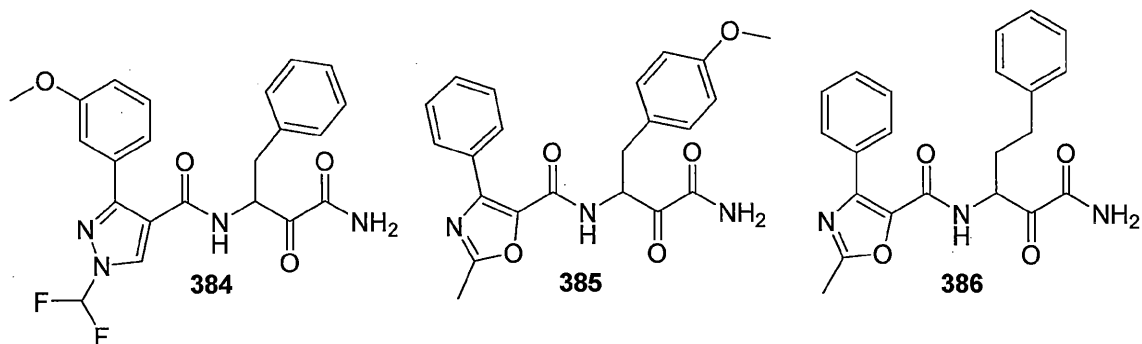
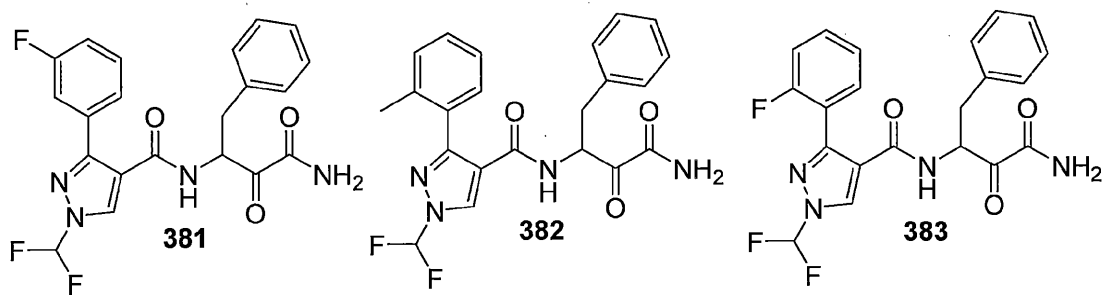


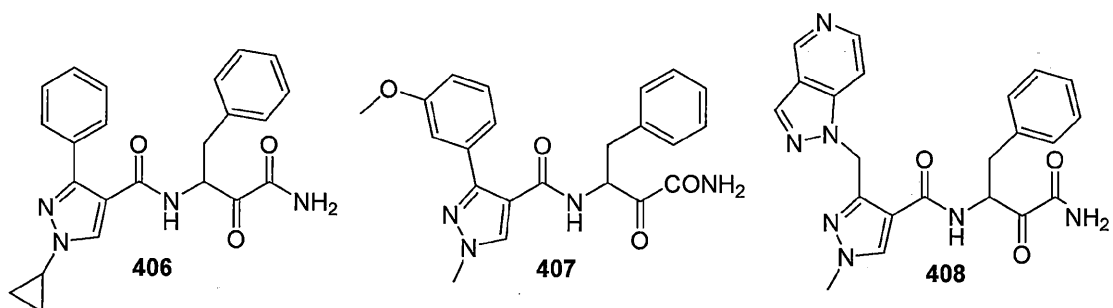
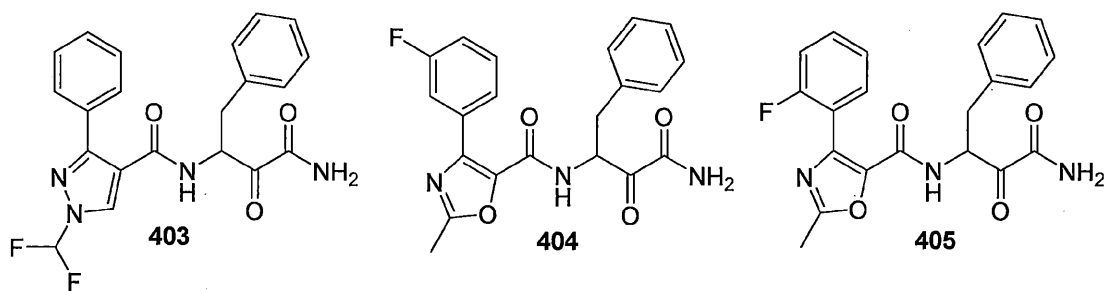
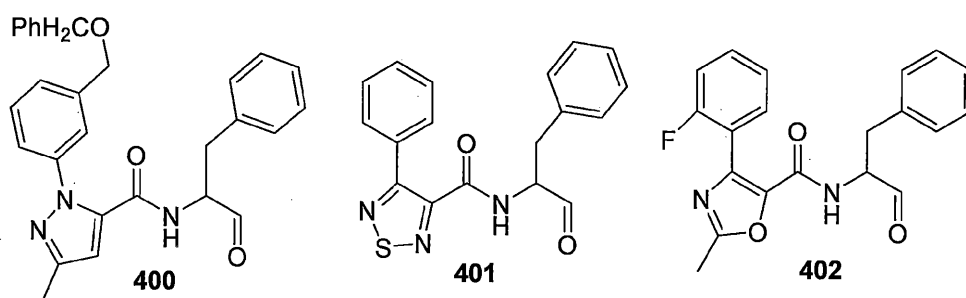
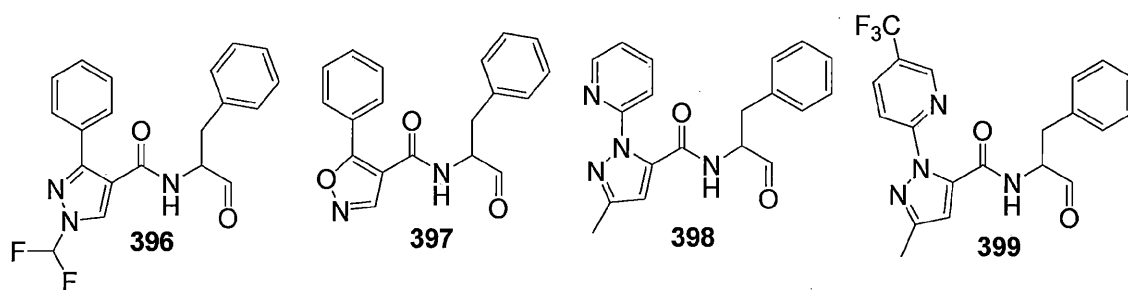
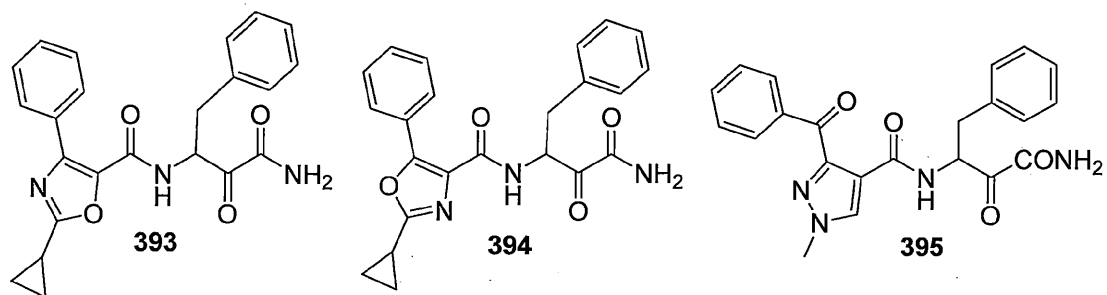


10

20

30



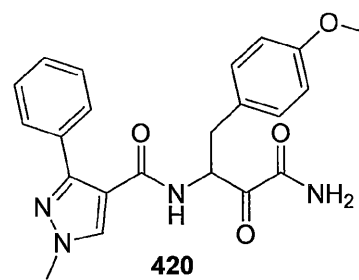
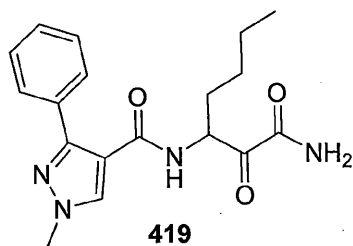
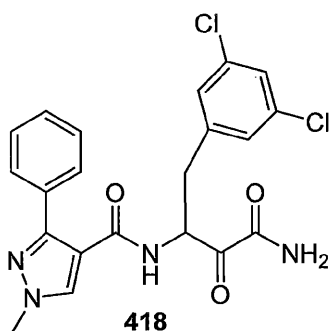
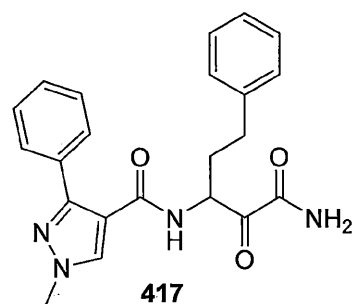
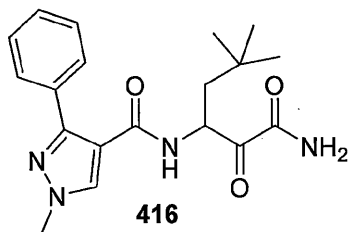
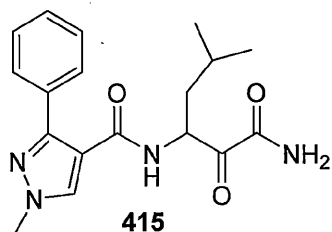
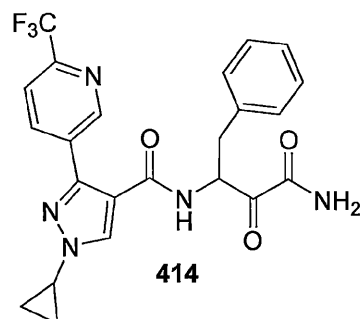
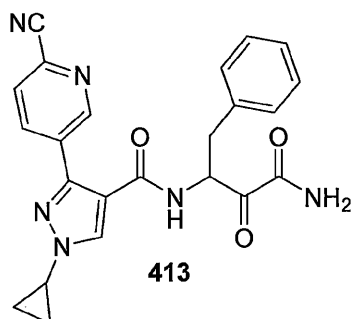
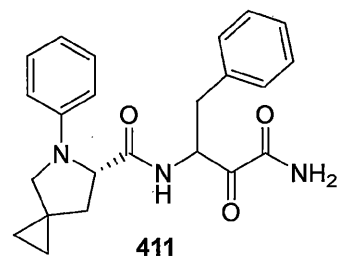
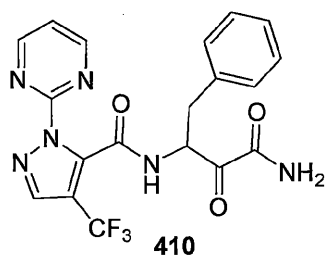
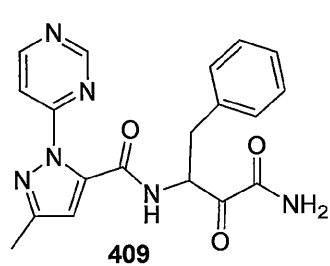


10

20

30

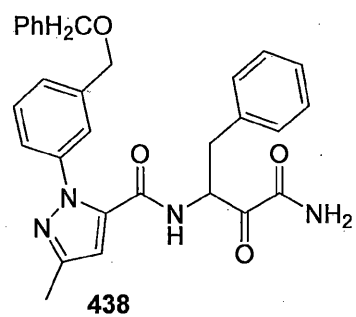
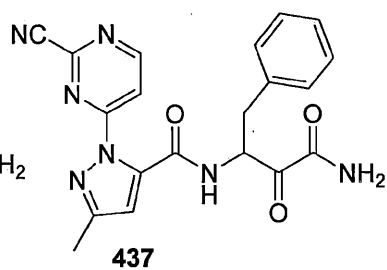
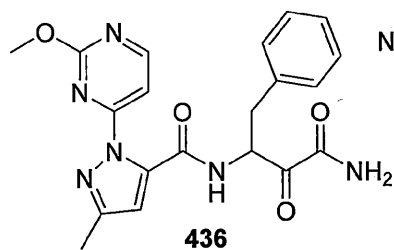
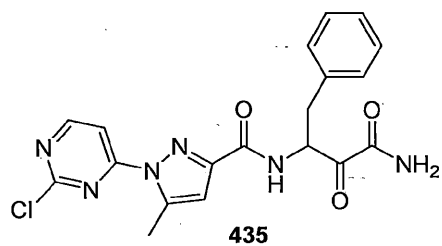
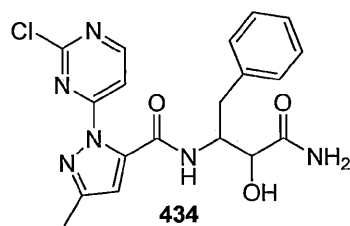
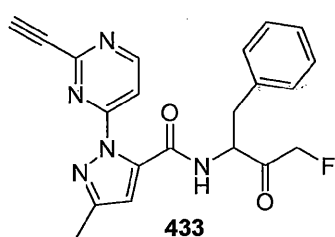
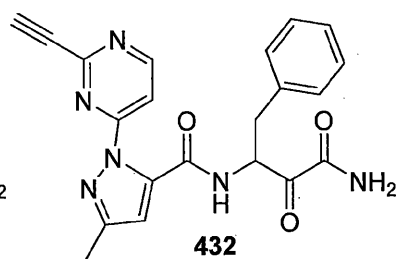
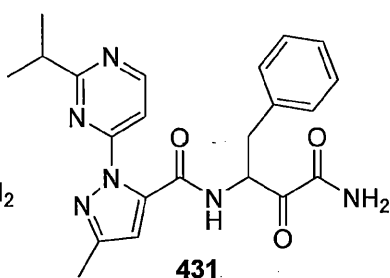
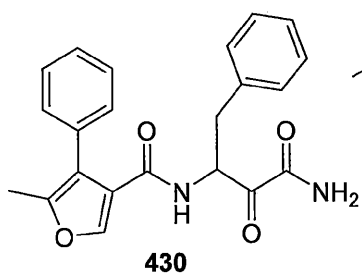
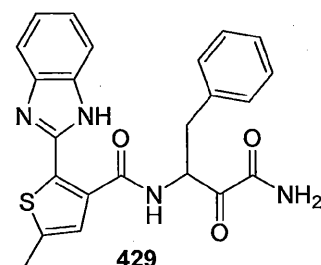
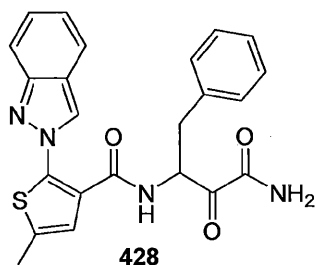
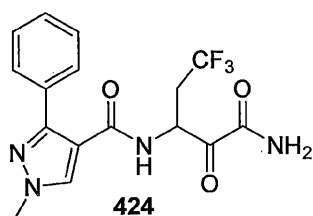
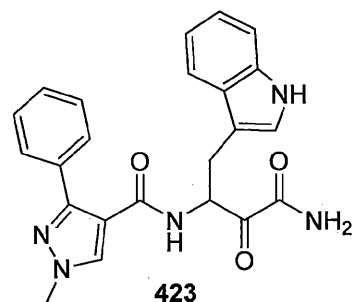
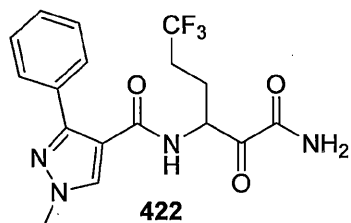
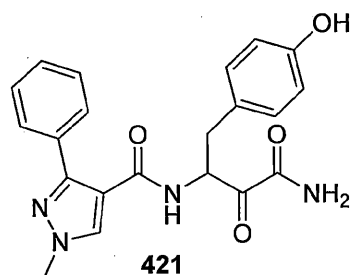
40



10

20

30

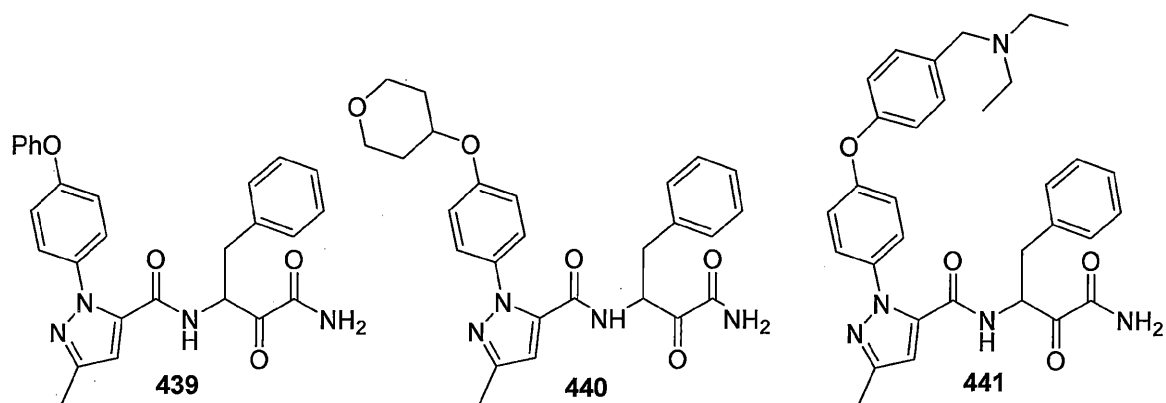


10

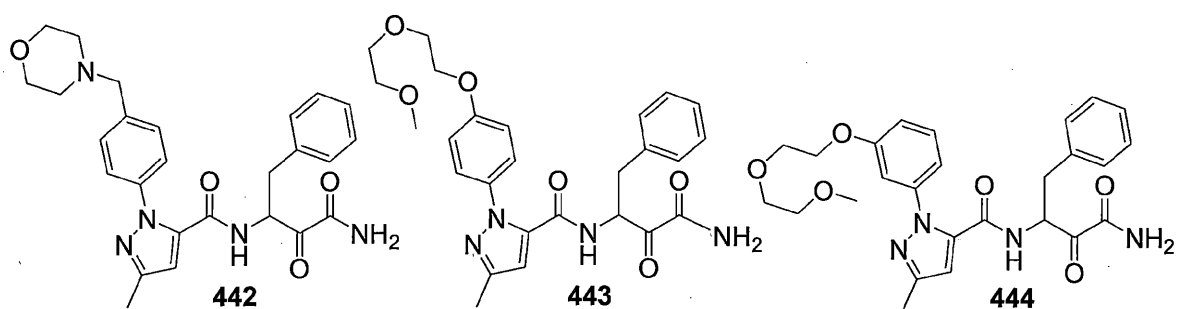
20

30

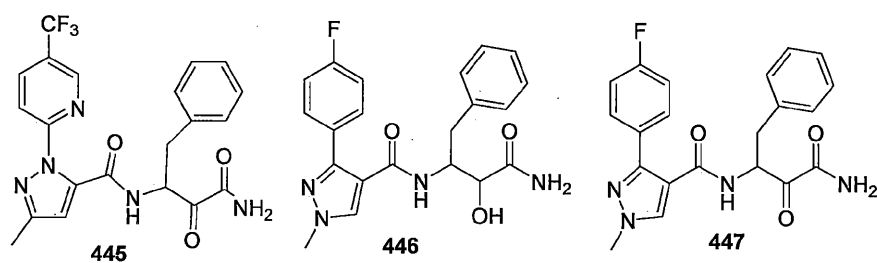
40



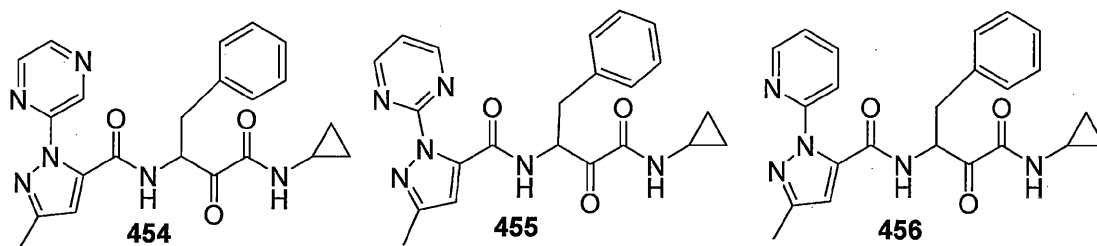
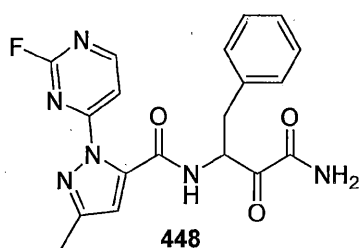
10



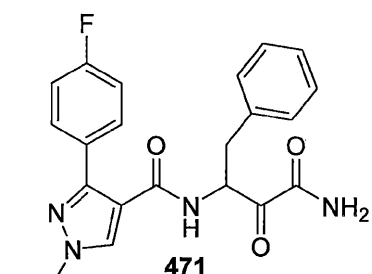
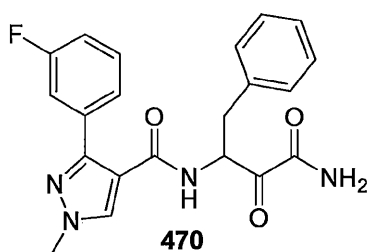
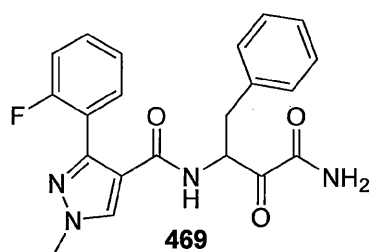
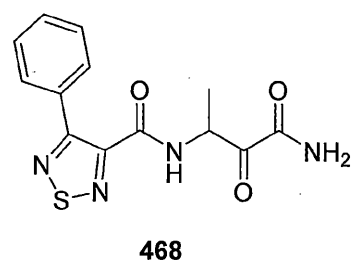
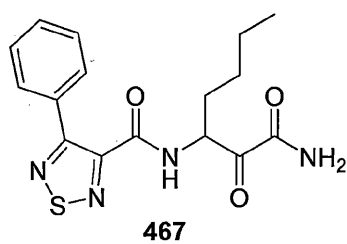
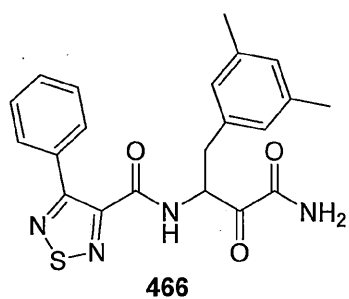
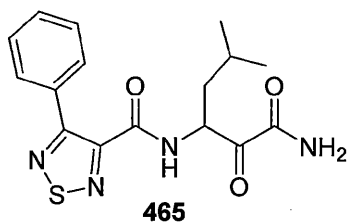
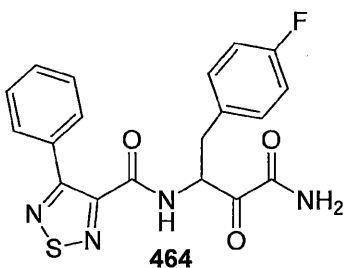
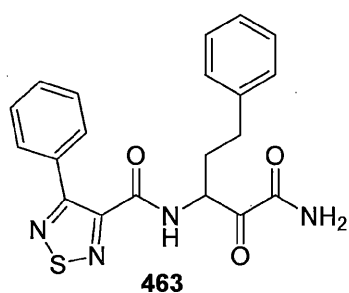
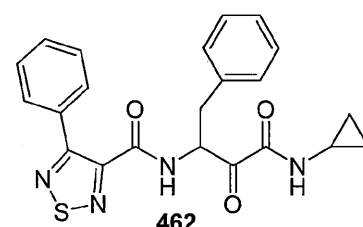
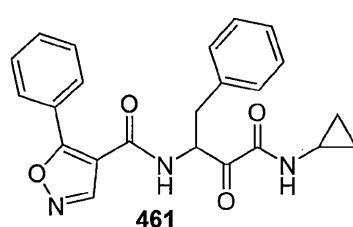
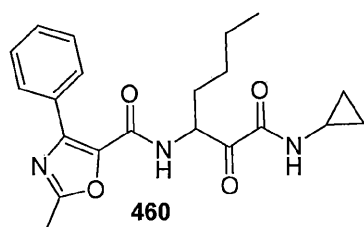
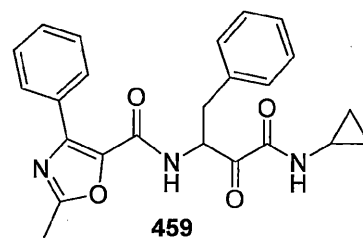
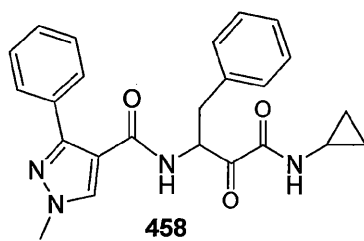
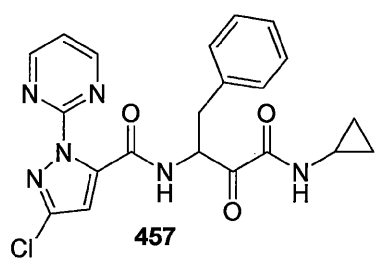
20



30



40

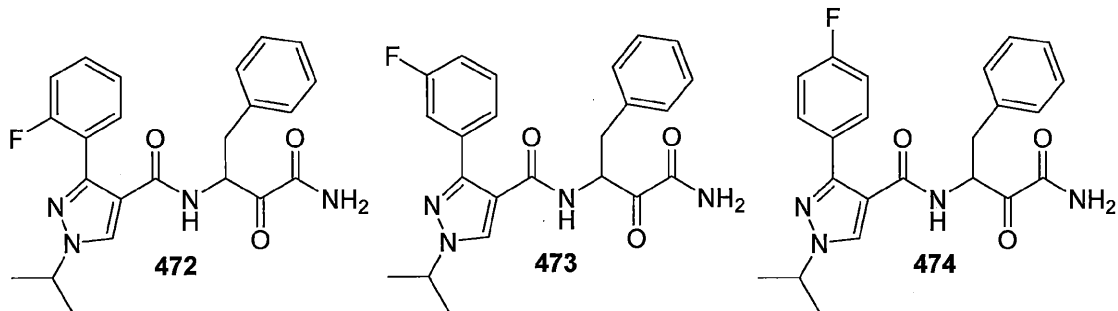


10

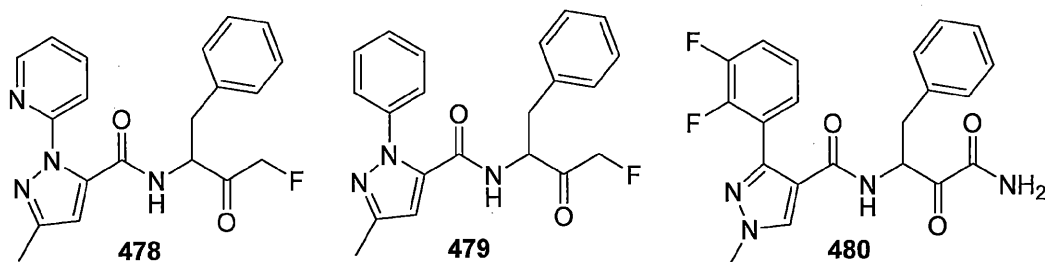
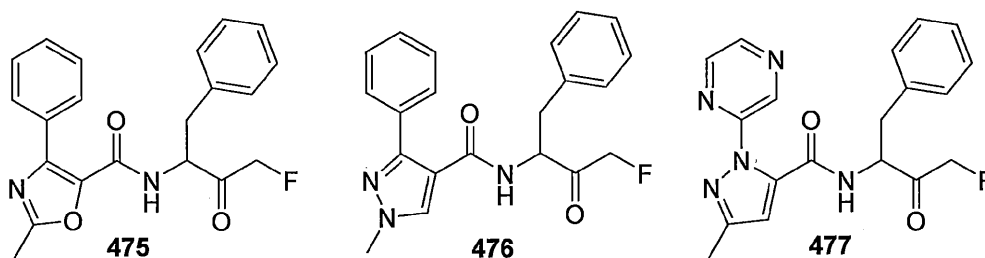
20

30

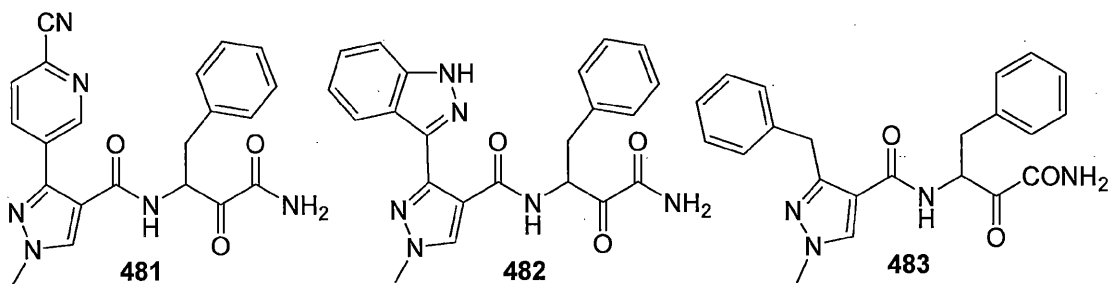
40



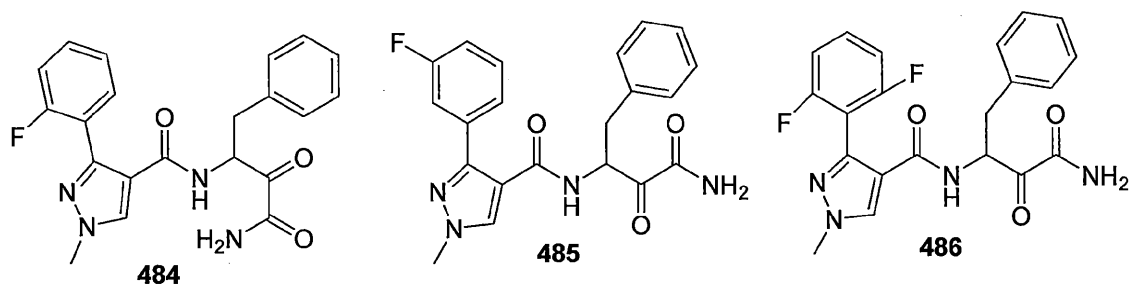
10



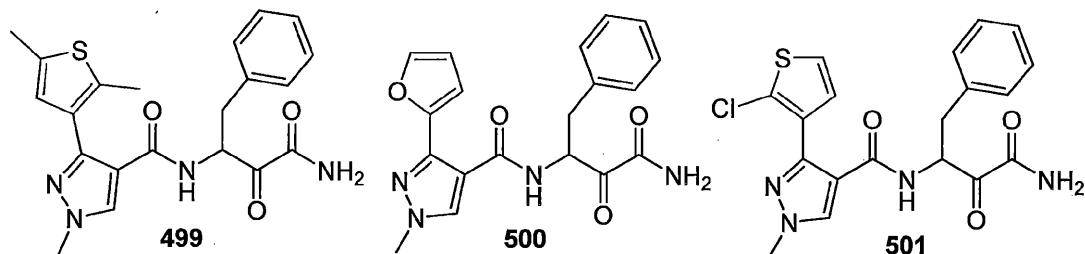
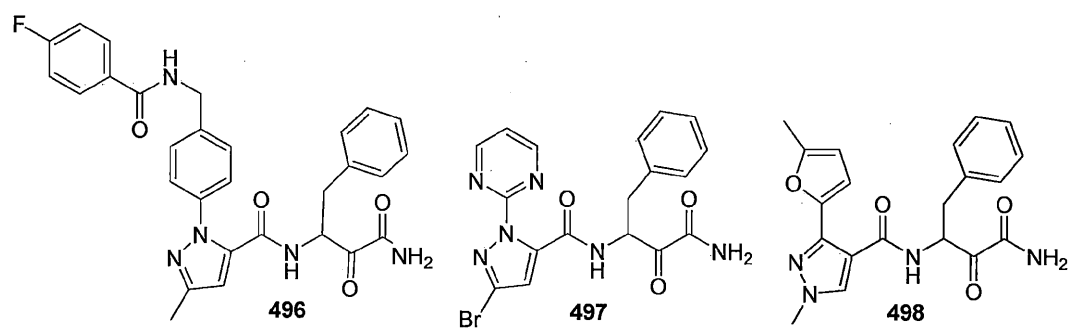
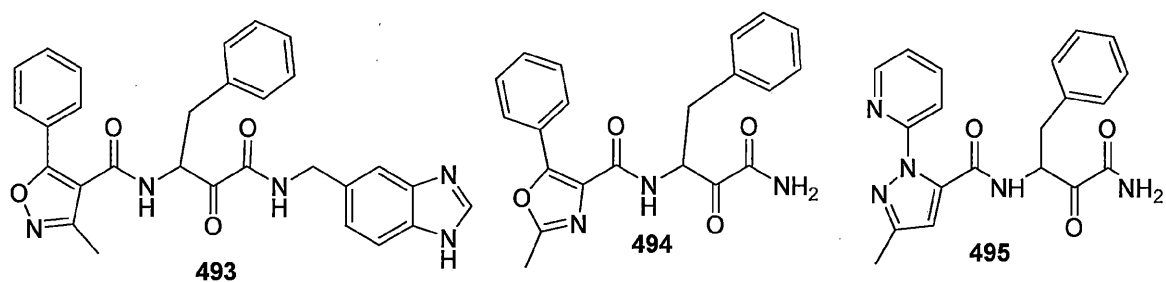
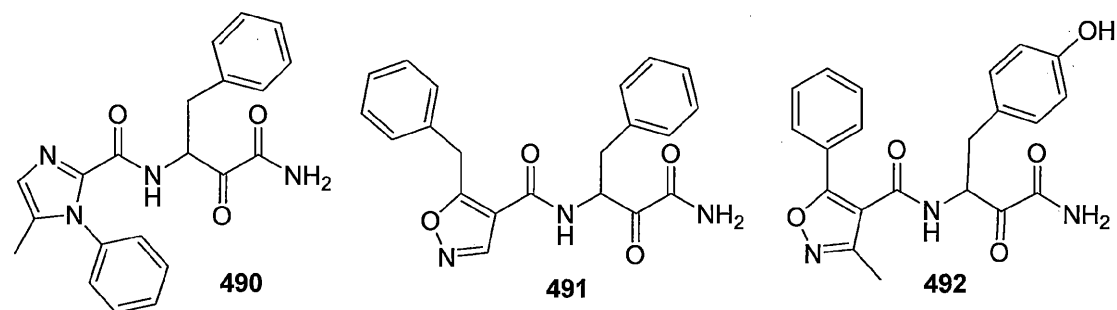
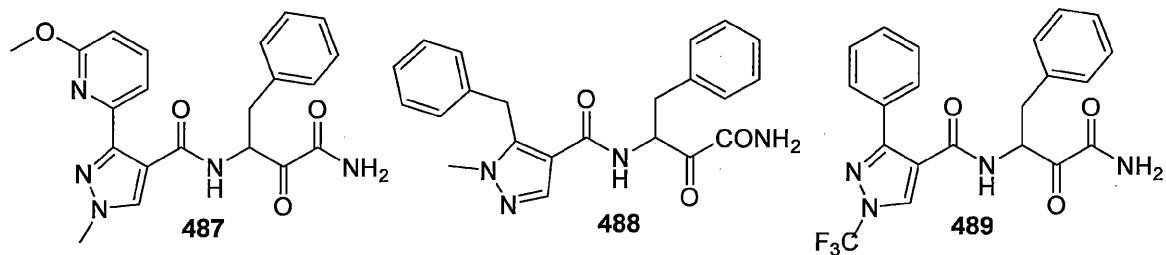
20



30



40

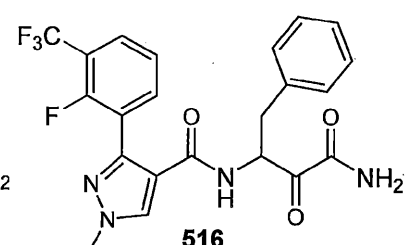
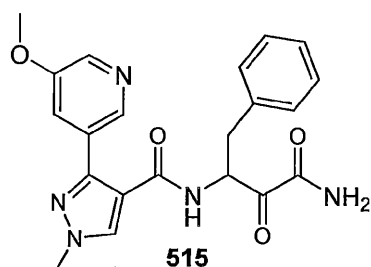
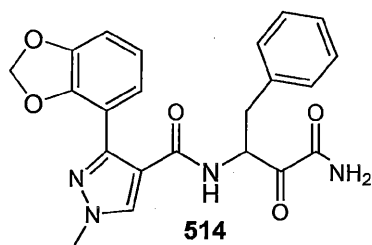
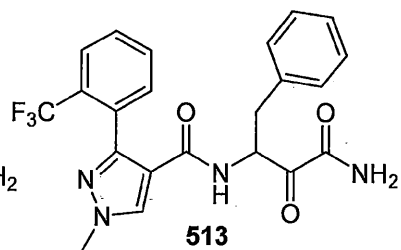
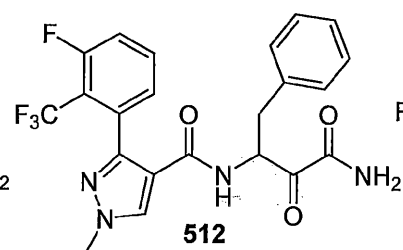
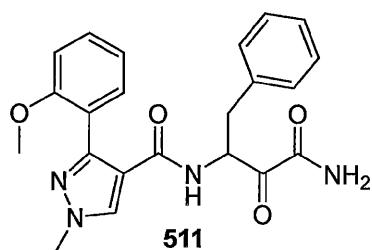
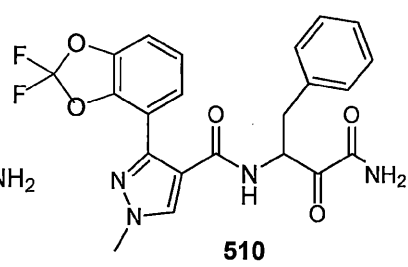
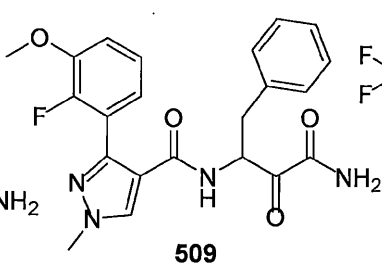
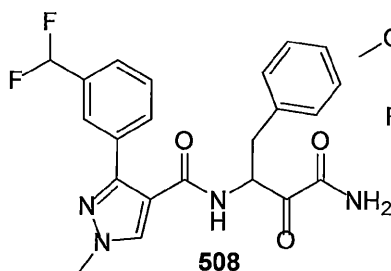
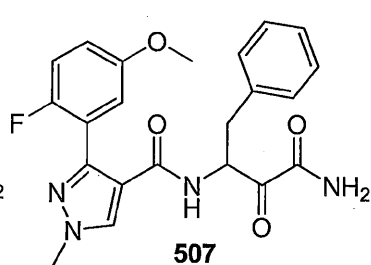
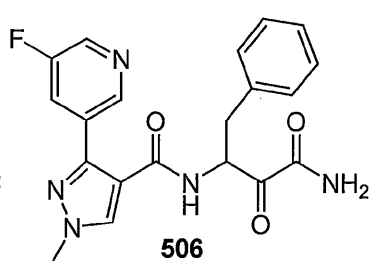
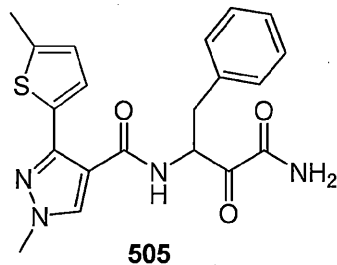
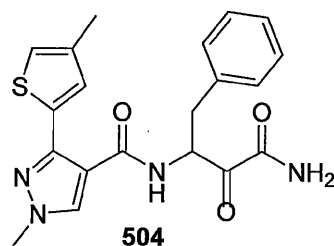
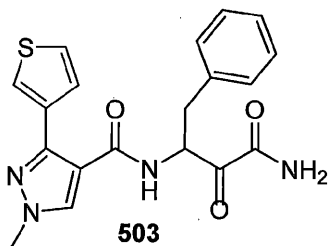
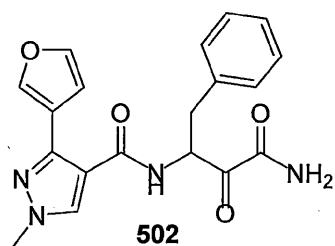


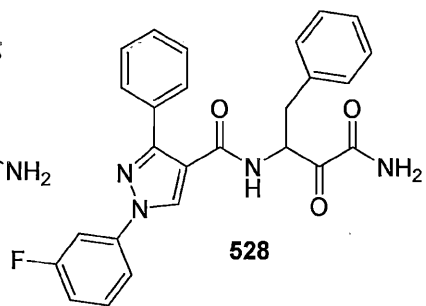
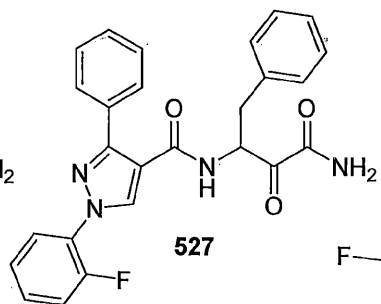
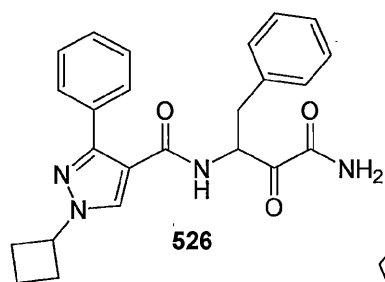
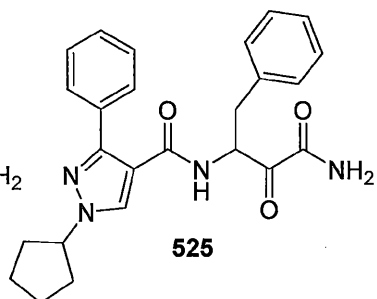
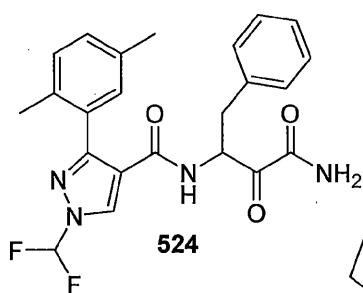
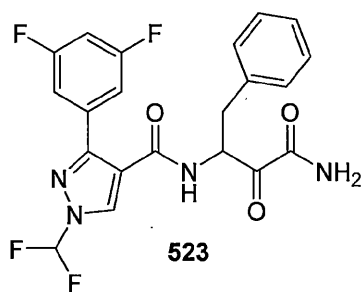
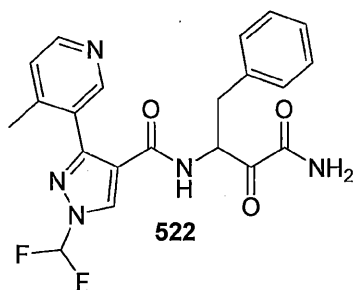
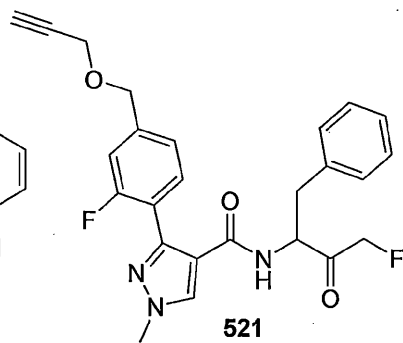
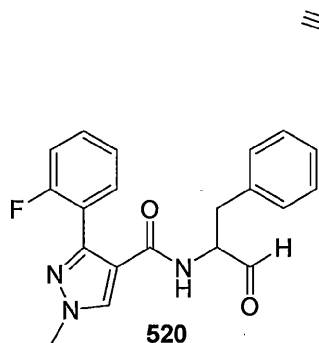
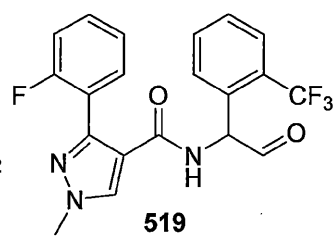
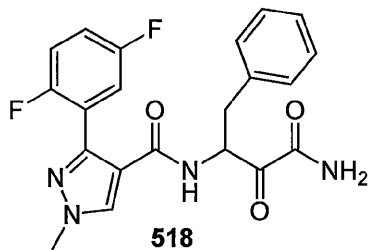
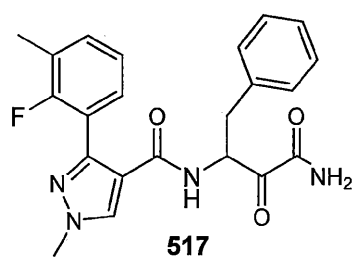
10

20

30

40

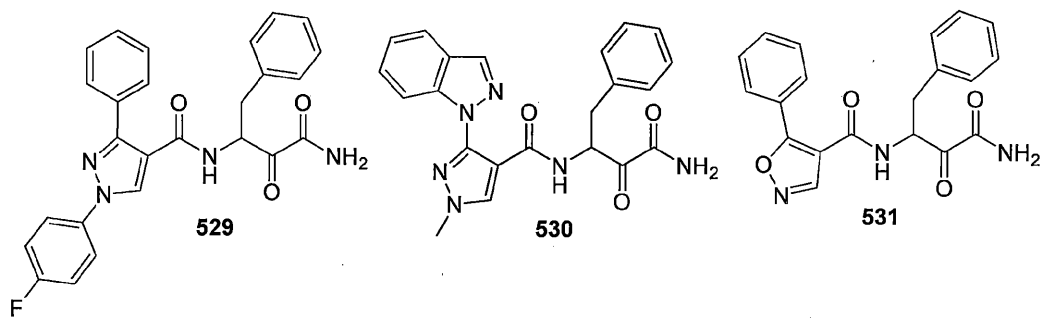




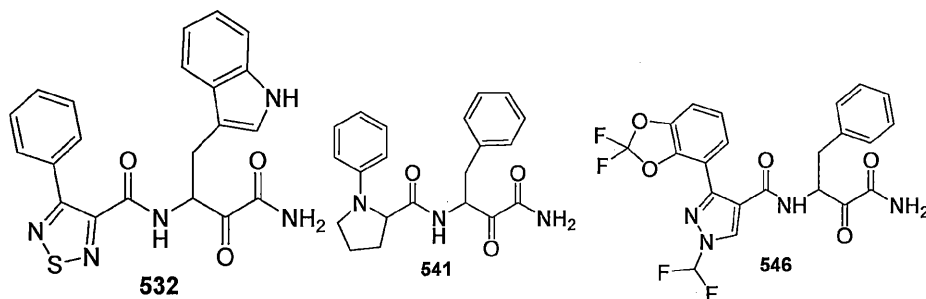
10

20

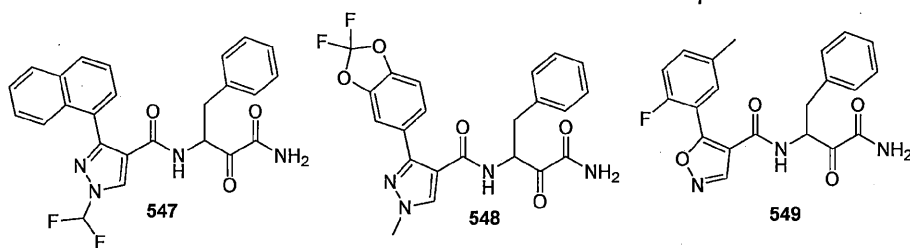
30



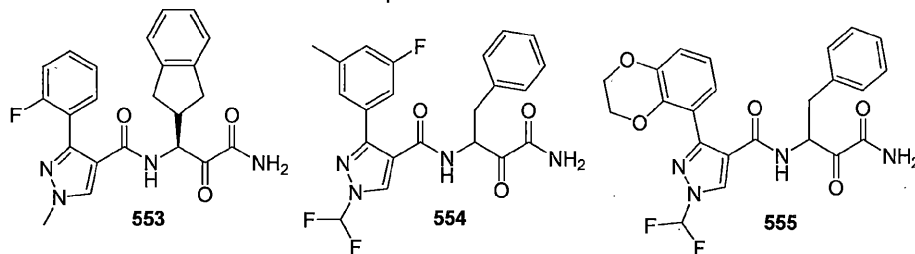
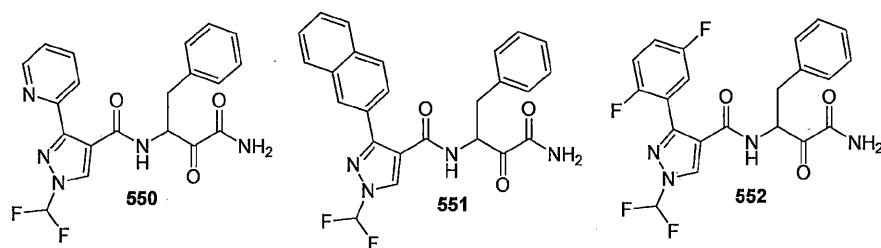
10



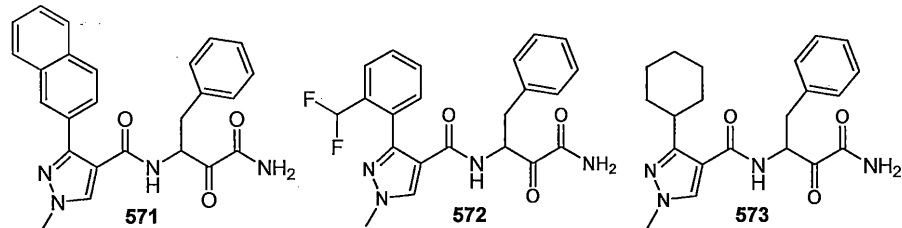
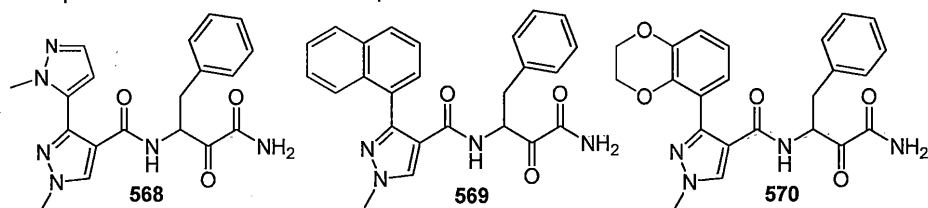
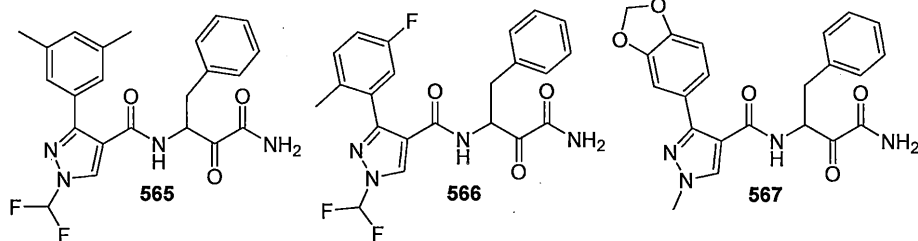
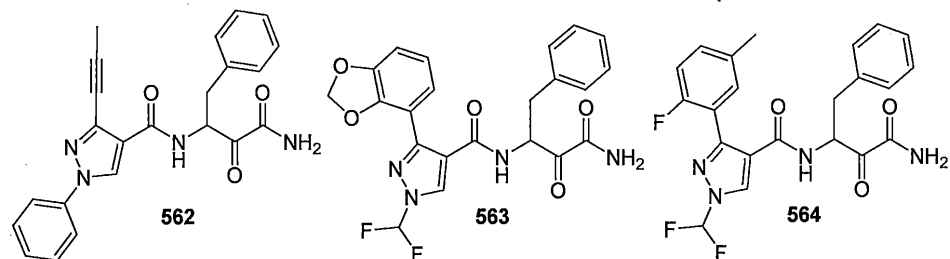
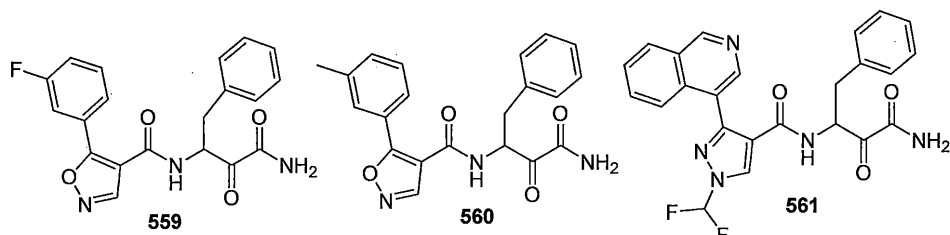
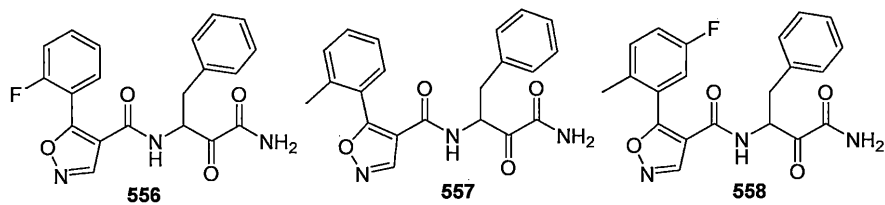
20



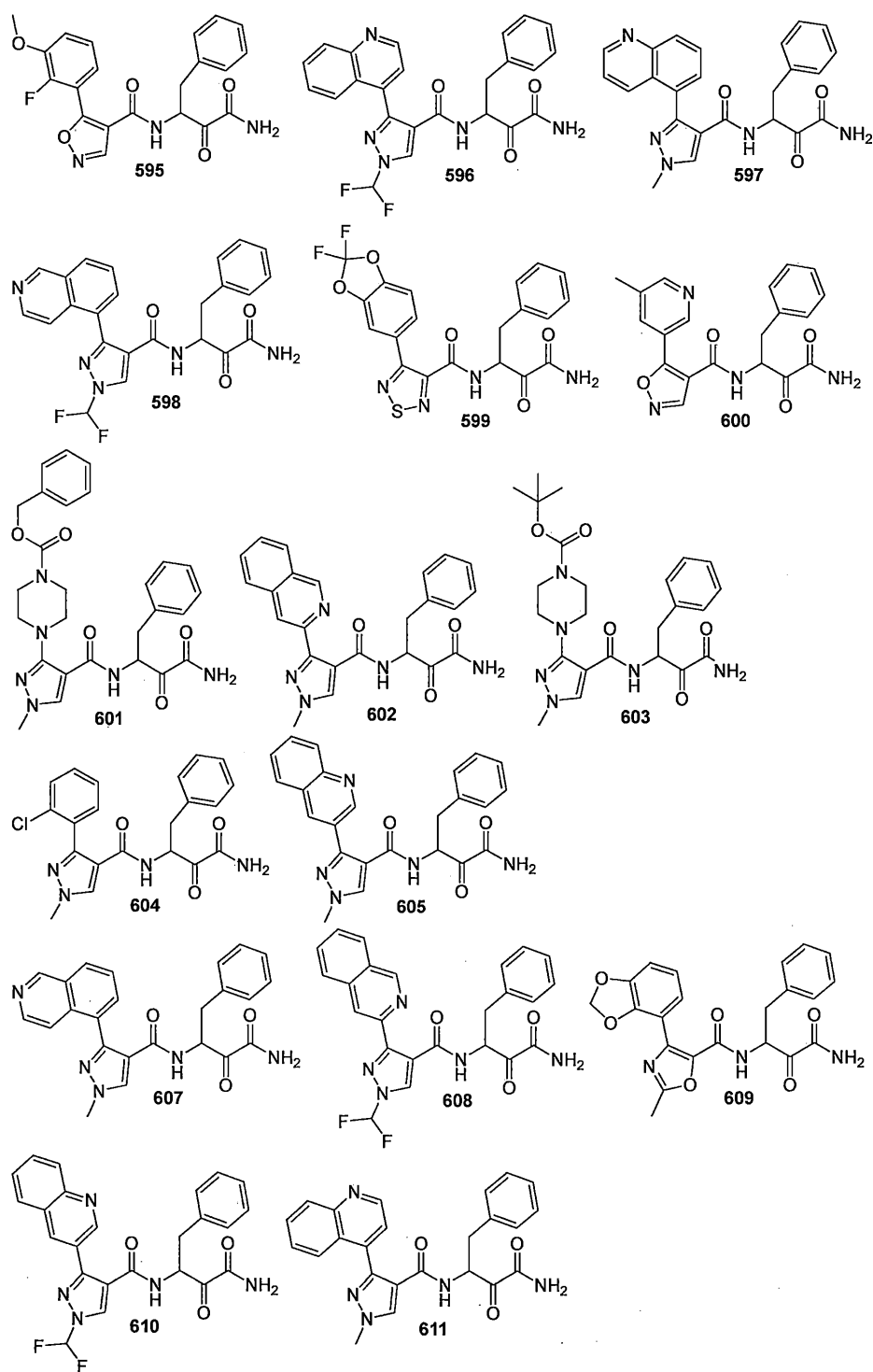
30



40





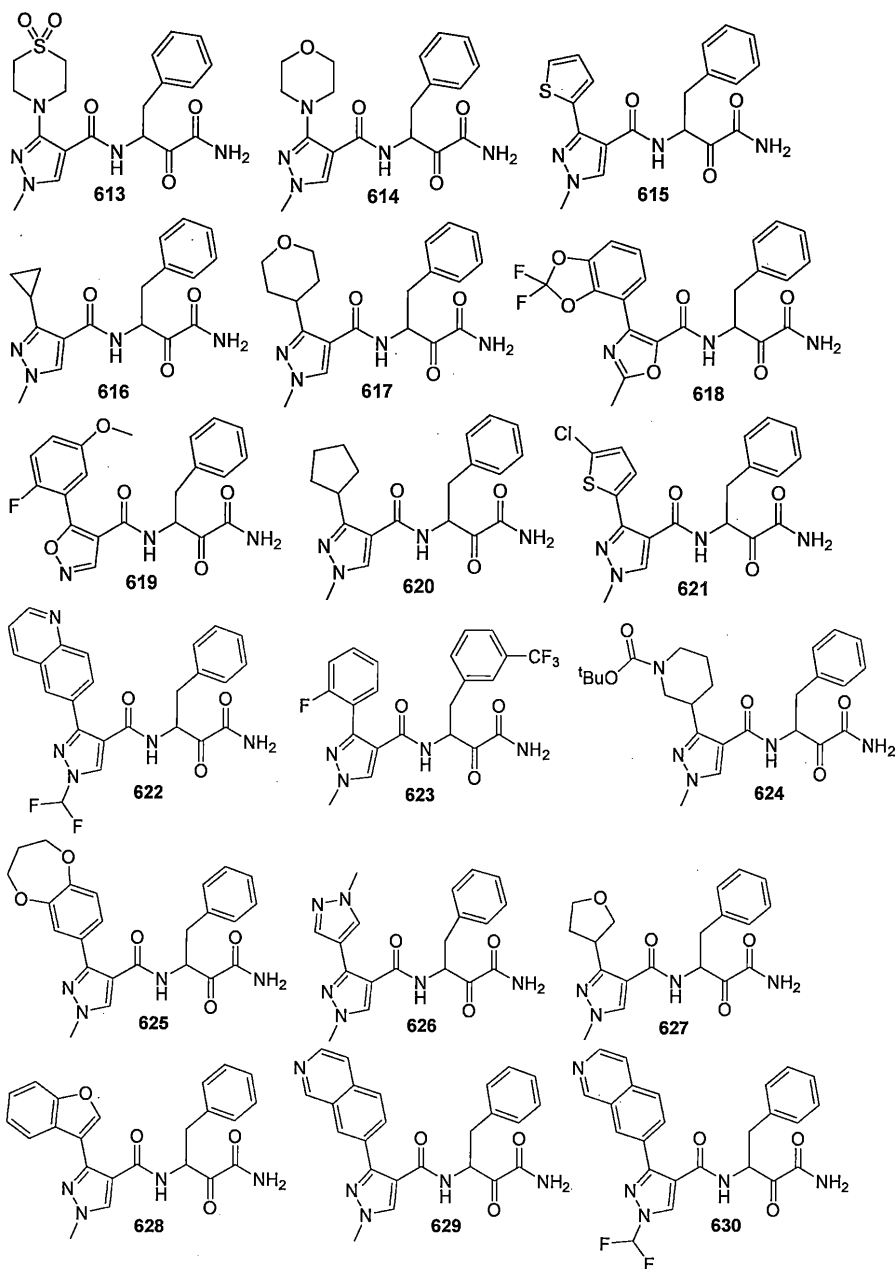


10

20

30

40



10

20

30

40

【0278】

からなる群から選択される化合物

【0279】

又はその薬学的に許容される塩を含む。各種実施形態が、上記化合物のS-エナンチオマー、R-エナンチオマー、又はラセミ体を含む。

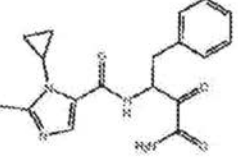
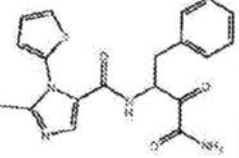
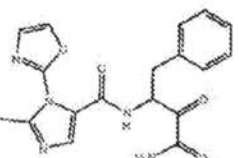
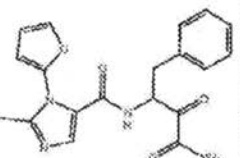
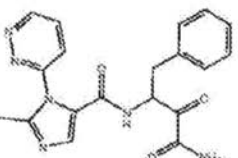
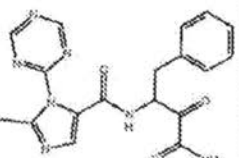
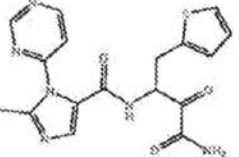
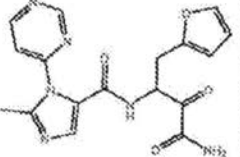
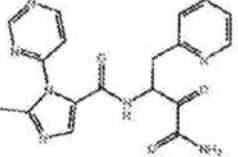
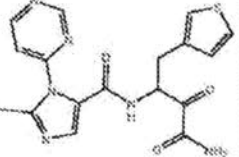
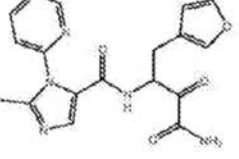
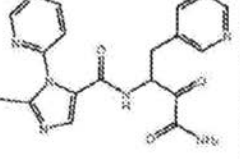
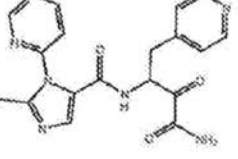
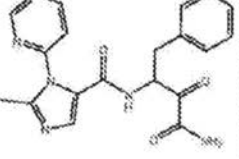
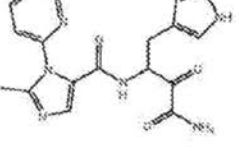
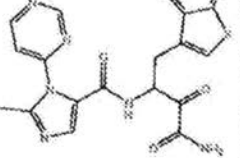
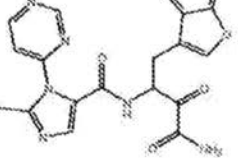
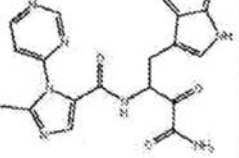
【0280】

本明細書に記載されている使用に適する追加の化合物及び本明細書に記載されている方法を使用して製造することができる追加の化合物をTable 1(表1)に示す。

【0281】

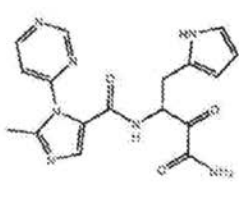
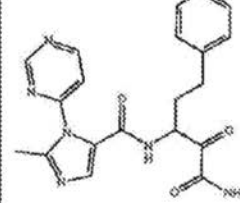
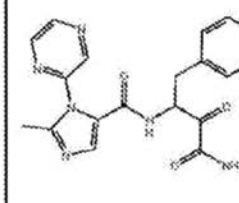
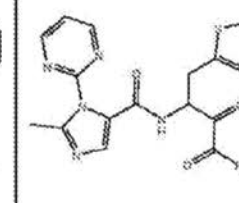
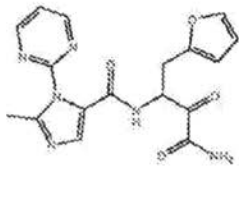
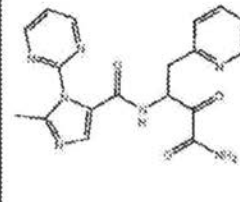
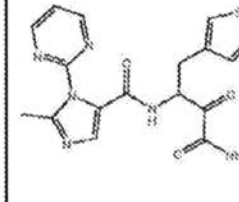
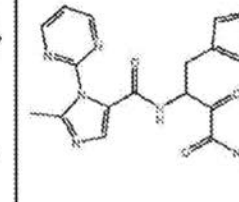
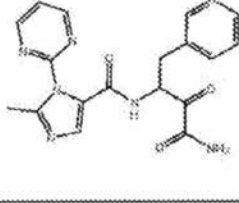
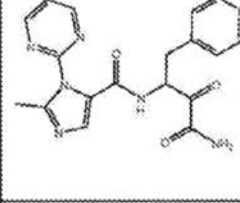
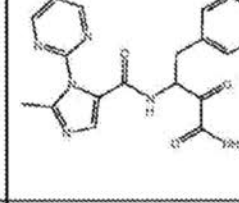
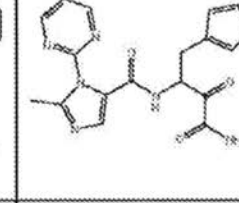
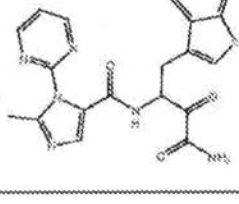
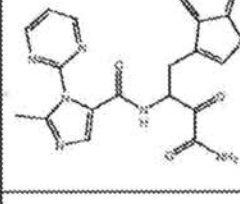
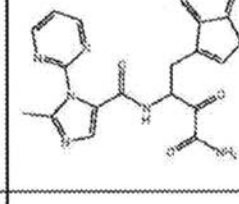
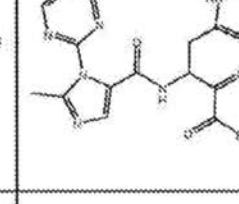
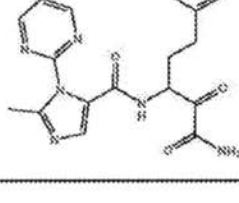
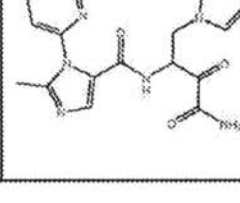
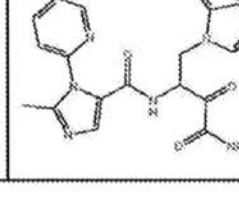
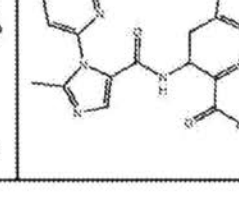
【表 1 A】

表1

		インデックス: 3 	インデックス: 4 
インデックス: 5 	インデックス: 6 	インデックス: 7 	インデックス: 8 
インデックス: 9 	インデックス: 10 	インデックス: 11 	インデックス: 12 
インデックス: 13 	インデックス: 14 	インデックス: 15 	インデックス: 16 
インデックス: 17 	インデックス: 18 	インデックス: 19 	インデックス: 20 

【 0 2 8 2 】

【表 1 B】

インデックス: 21 	インデックス: 22 	インデックス: 23 	インデックス: 24 
インデックス: 25 	インデックス: 26 	インデックス: 27 	インデックス: 28 
インデックス: 29 	インデックス: 30 	インデックス: 31 	インデックス: 32 
インデックス: 33 	インデックス: 34 	インデックス: 35 	インデックス: 36 
インデックス: 37 	インデックス: 38 	インデックス: 39 	インデックス: 40 

10

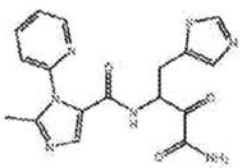
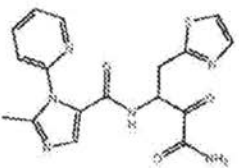
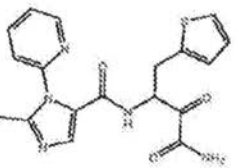
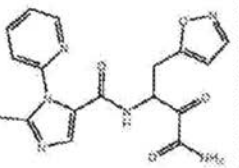
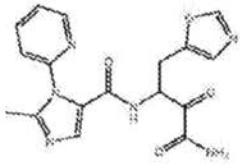
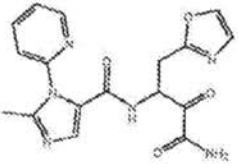
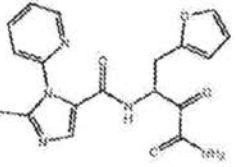
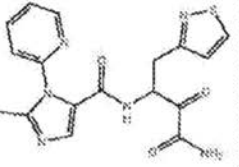
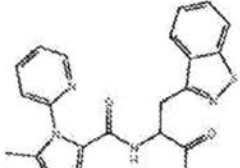
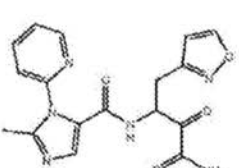
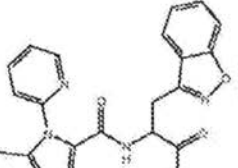
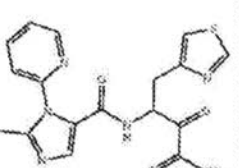
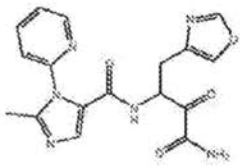
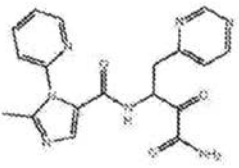
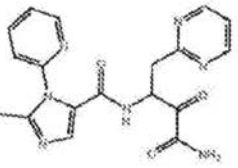
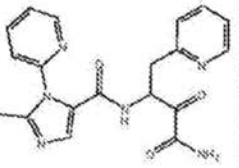
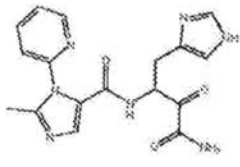
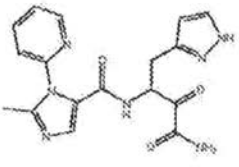
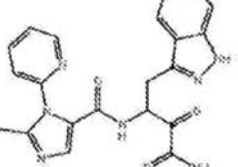
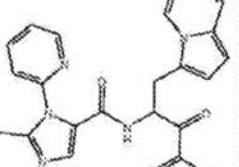
20

30

40

【 0 2 8 3 】

【表 1 C】

インデックス: 41 	インデックス: 42 	インデックス: 43 	インデックス: 44 
インデックス: 45 	インデックス: 46 	インデックス: 47 	インデックス: 48 
インデックス: 49 	インデックス: 50 	インデックス: 51 	インデックス: 52 
インデックス: 53 	インデックス: 54 	インデックス: 55 	インデックス: 56 
インデックス: 57 	インデックス: 58 	インデックス: 59 	インデックス: 60 

10

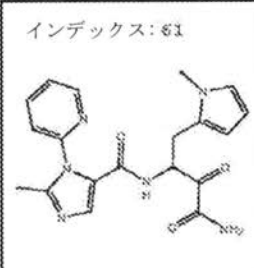
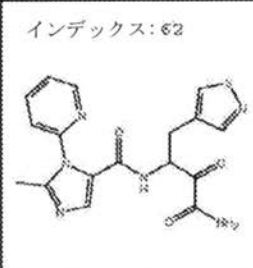
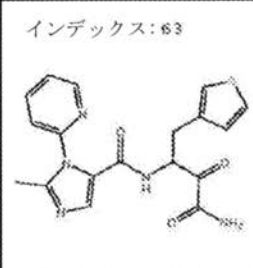
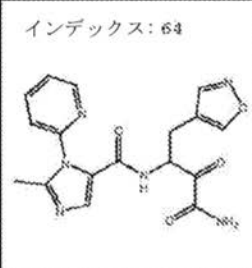
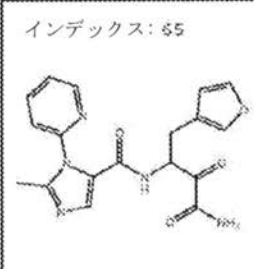
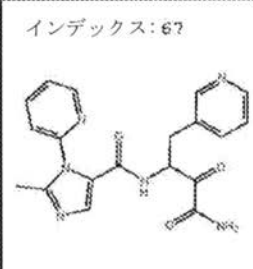
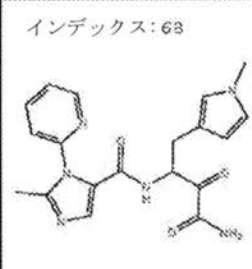
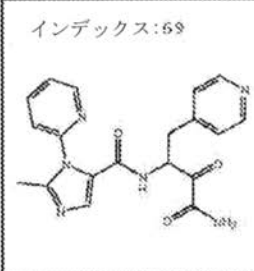
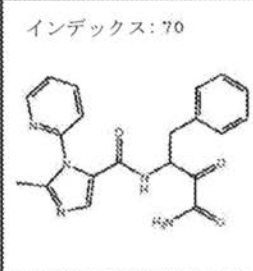
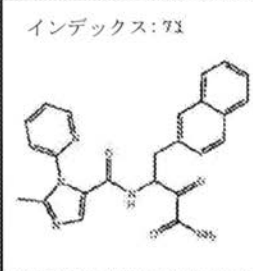
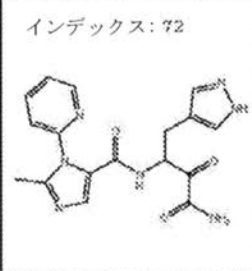
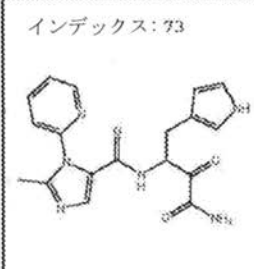
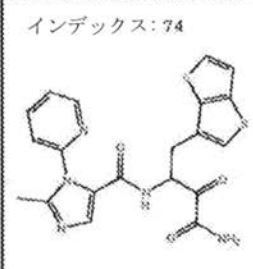
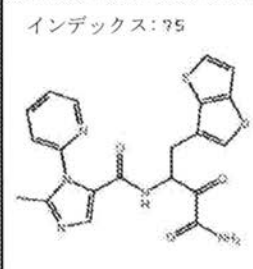
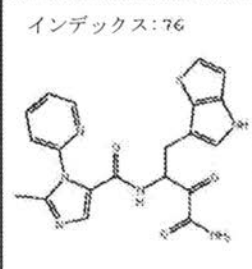
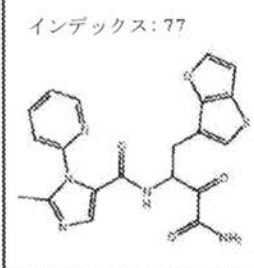
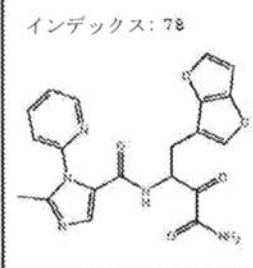
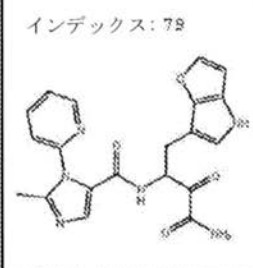
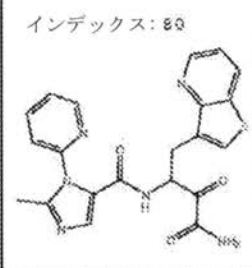
20

30

40

【 0 2 8 4 】

【表 1 D】

インデックス: 61 	インデックス: 62 	インデックス: 63 	インデックス: 64 
インデックス: 65 	インデックス: 66 	インデックス: 67 	インデックス: 68 
インデックス: 69 	インデックス: 70 	インデックス: 71 	インデックス: 72 
インデックス: 73 	インデックス: 74 	インデックス: 75 	インデックス: 76 
インデックス: 77 	インデックス: 78 	インデックス: 79 	インデックス: 80 

10

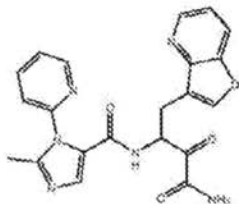
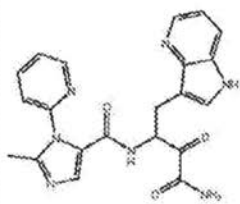
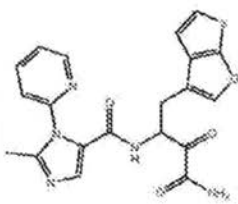
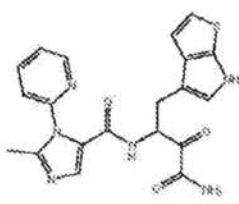
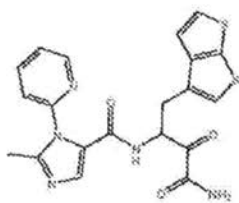
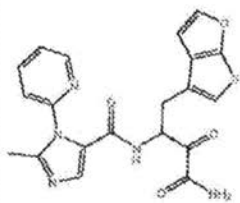
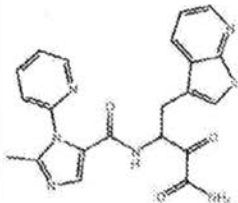
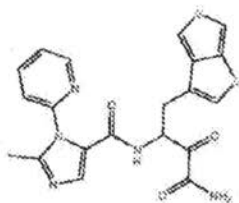
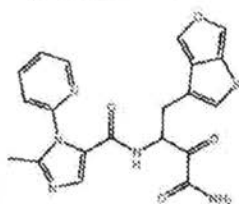
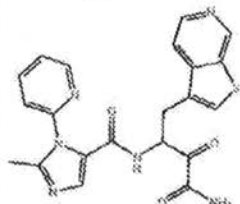
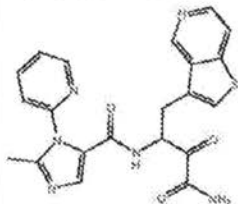
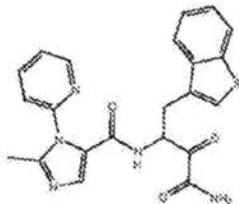
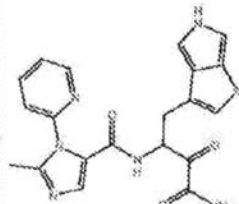
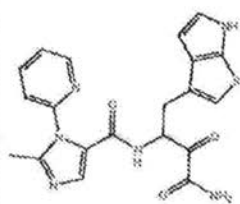
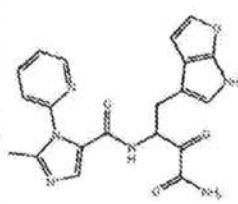
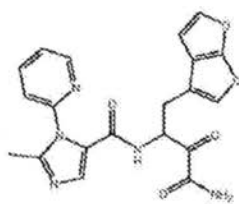
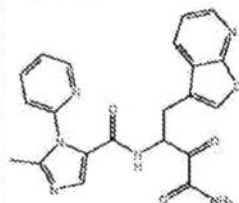
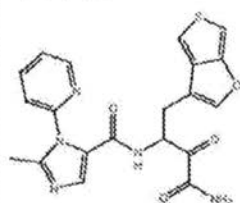
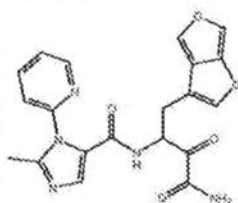
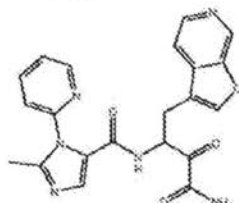
20

30

40

【 0 2 8 5 】

【表 1 E】

インデックス: 81 	インデックス: 82 	インデックス: 83 	インデックス: 84 
インデックス: 85 	インデックス: 86 	インデックス: 87 	インデックス: 88 
インデックス: 89 	インデックス: 90 	インデックス: 91 	インデックス: 92 
インデックス: 93 	インデックス: 94 	インデックス: 95 	インデックス: 96 
インデックス: 97 	インデックス: 98 	インデックス: 99 	インデックス: 100 

10

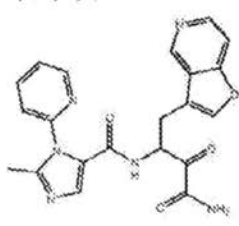
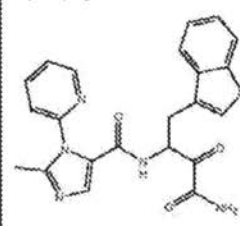
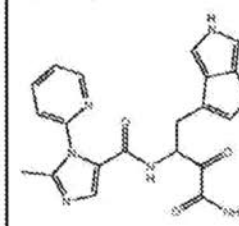
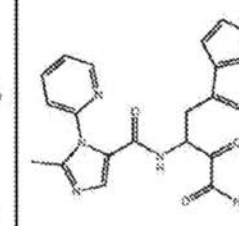
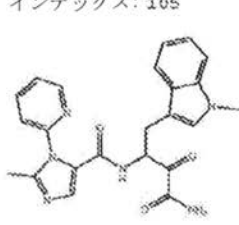
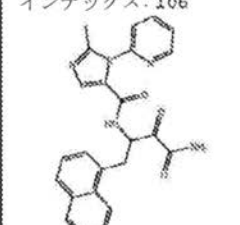
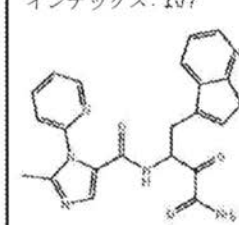
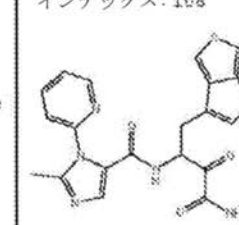
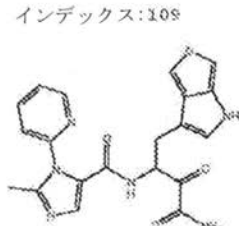
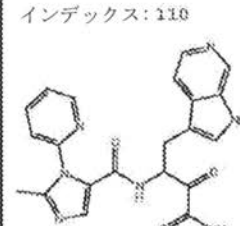
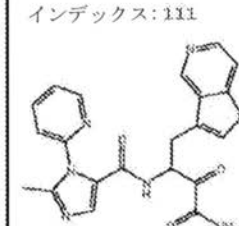
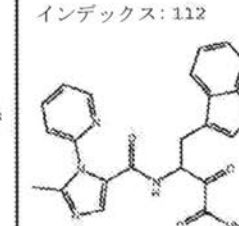
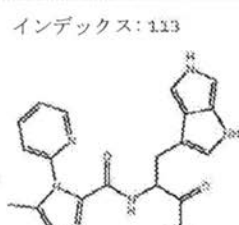
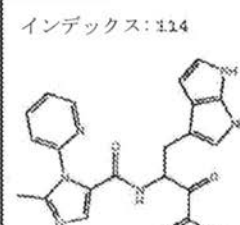
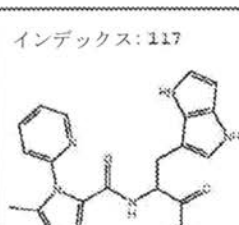
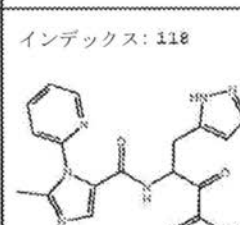
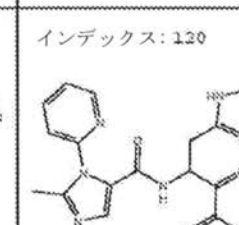
20

30

40

【 0 2 8 6 】

【表 1 F】

インデックス: 101 	インデックス: 102 	インデックス: 103 	インデックス: 104 
インデックス: 105 	インデックス: 106 	インデックス: 107 	インデックス: 108 
インデックス: 109 	インデックス: 110 	インデックス: 111 	インデックス: 112 
インデックス: 113 	インデックス: 114 	インデックス: 115 	インデックス: 116 
インデックス: 117 	インデックス: 118 	インデックス: 119 	インデックス: 120 

10

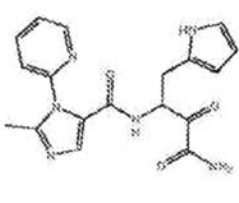
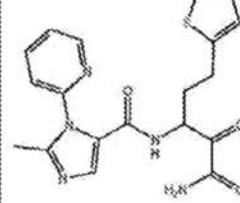
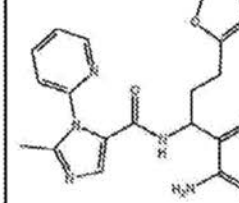
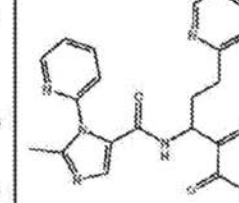
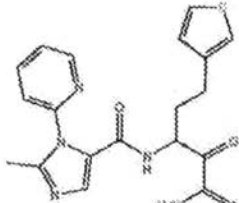
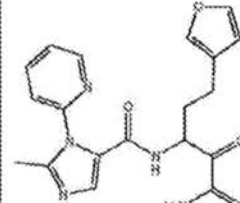
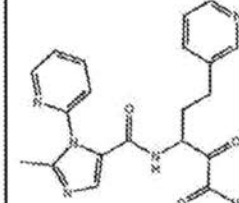
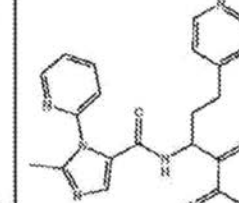
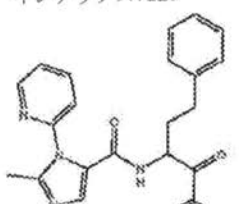
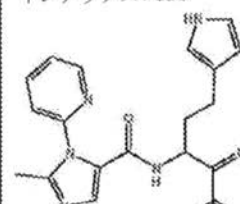
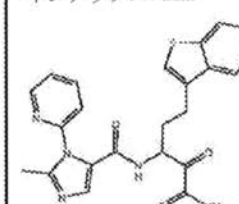
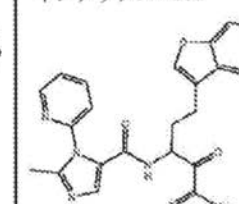
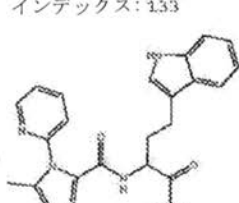
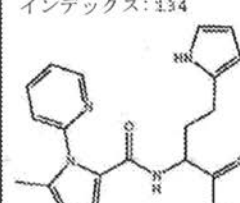
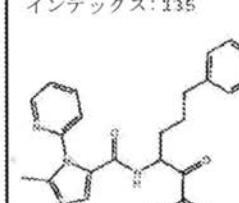
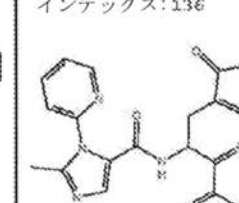
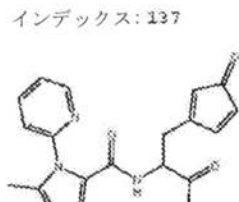
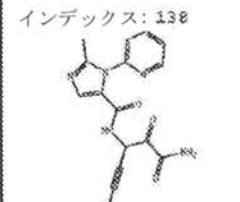
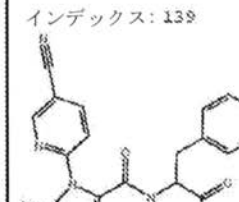
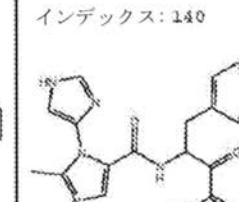
20

30

40

【 0 2 8 7 】

【表 1 G】

インデックス: 121 	インデックス: 122 	インデックス: 123 	インデックス: 124 
インデックス: 125 	インデックス: 126 	インデックス: 127 	インデックス: 128 
インデックス: 129 	インデックス: 130 	インデックス: 131 	インデックス: 132 
インデックス: 133 	インデックス: 134 	インデックス: 135 	インデックス: 136 
インデックス: 137 	インデックス: 138 	インデックス: 139 	インデックス: 140 

10

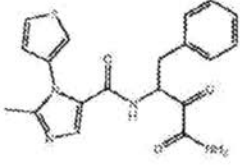
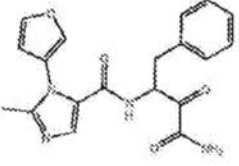
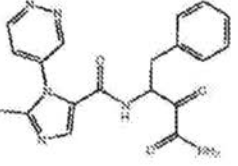
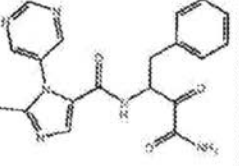
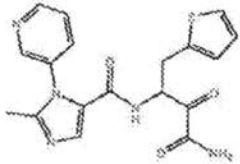
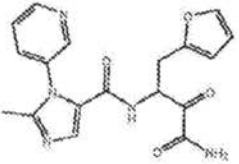
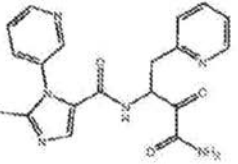
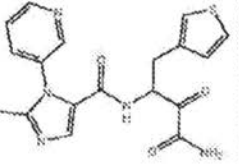
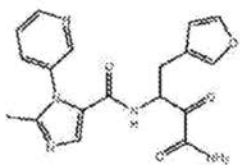
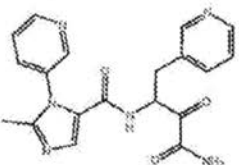
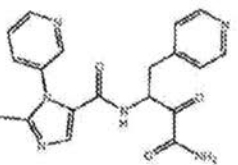
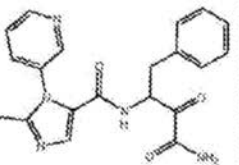
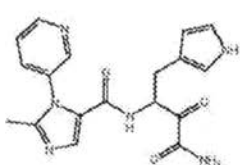
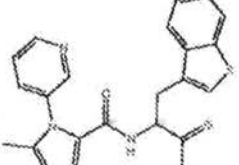
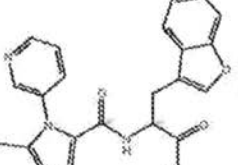
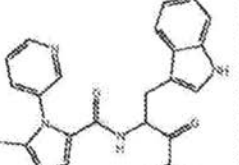
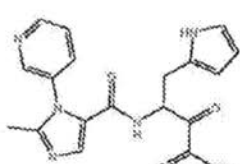
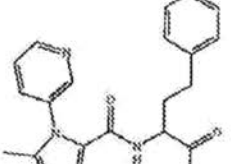
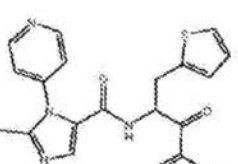
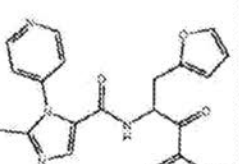
20

30

40

【 0 2 8 8 】

【表 1 H】

インデックス: 141 	インデックス: 142 	インデックス: 143 	インデックス: 144 
インデックス: 145 	インデックス: 146 	インデックス: 147 	インデックス: 148 
インデックス: 149 	インデックス: 150 	インデックス: 151 	インデックス: 152 
インデックス: 153 	インデックス: 154 	インデックス: 155 	インデックス: 156 
インデックス: 157 	インデックス: 158 	インデックス: 159 	インデックス: 160 

10

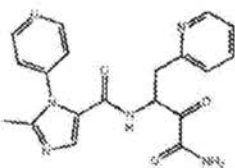
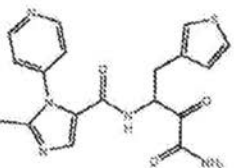
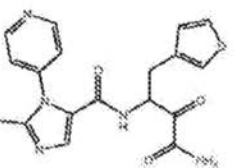
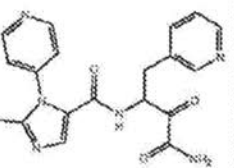
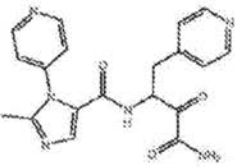
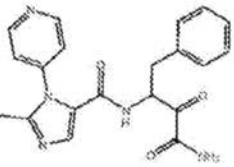
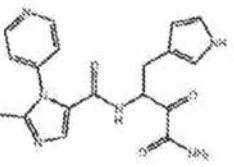
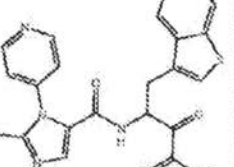
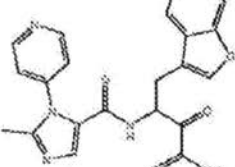
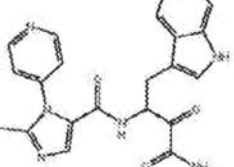
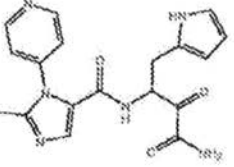
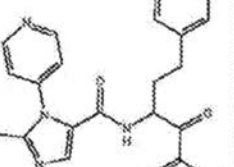
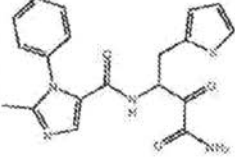
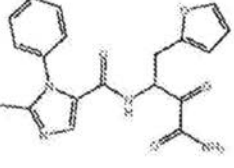
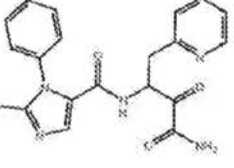
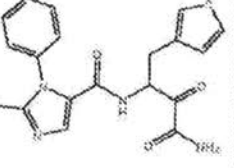
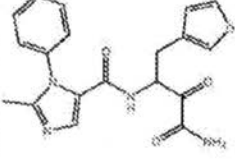
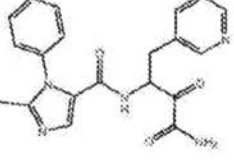
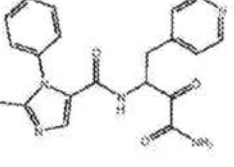
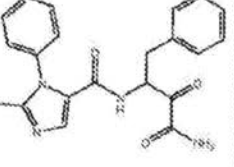
20

30

40

【 0 2 8 9 】

【表 1 I】

インデックス: 161 	インデックス: 162 	インデックス: 163 	インデックス: 164 
インデックス: 165 	インデックス: 166 	インデックス: 167 	インデックス: 168 
インデックス: 169 	インデックス: 170 	インデックス: 171 	インデックス: 172 
インデックス: 173 	インデックス: 174 	インデックス: 175 	インデックス: 176 
インデックス: 177 	インデックス: 178 	インデックス: 179 	インデックス: 180 

10

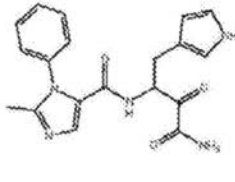
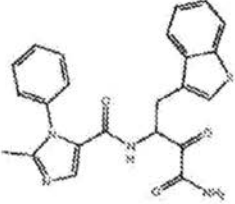
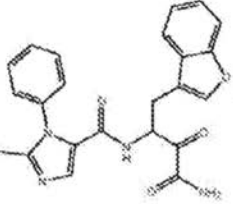
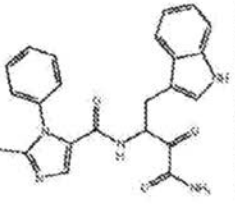
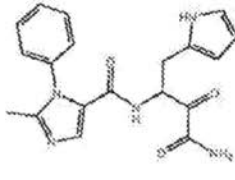
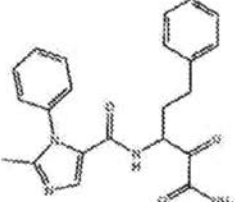
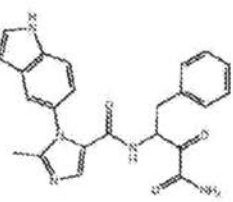
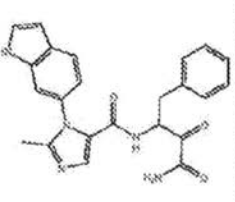
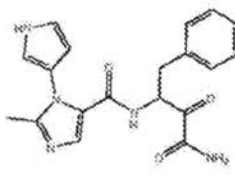
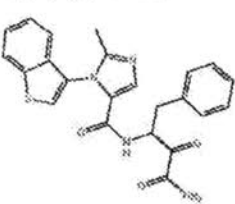
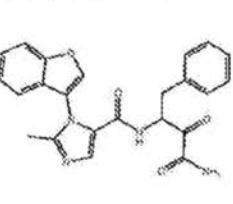
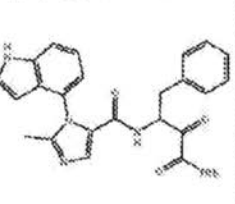
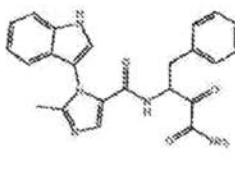
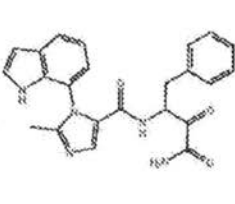
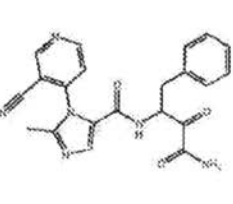
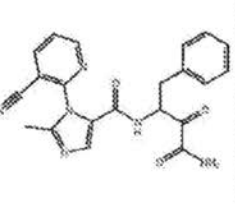
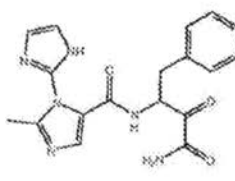
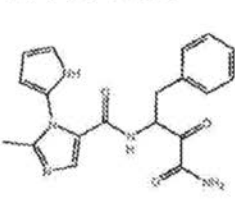
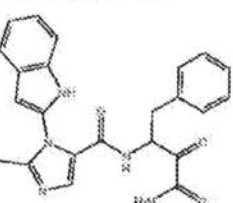
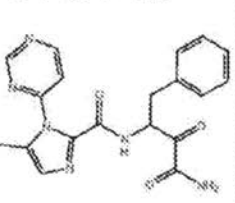
20

30

40

【 0 2 9 0 】

【表 1 J】

インデックス: 181 	インデックス: 182 	インデックス: 183 	インデックス: 184 
インデックス: 185 	インデックス: 186 	インデックス: 187 	インデックス: 188 
インデックス: 189 	インデックス: 190 	インデックス: 191 	インデックス: 192 
インデックス: 193 	インデックス: 194 	インデックス: 195 	インデックス: 196 
インデックス: 197 	インデックス: 198 	インデックス: 199 	インデックス: 200 

10

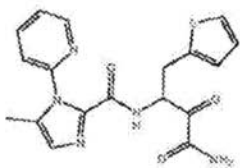
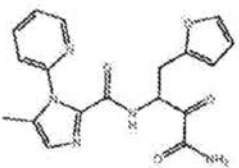
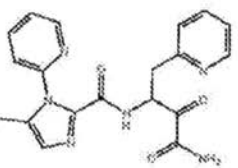
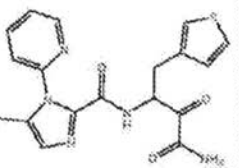
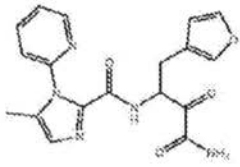
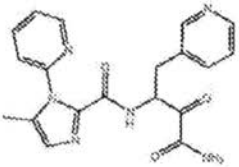
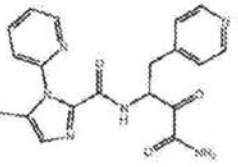
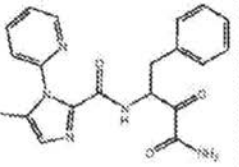
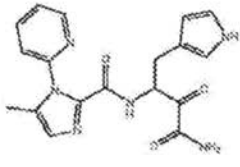
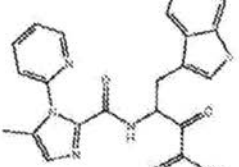
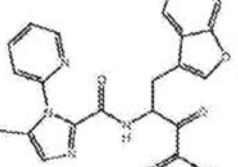
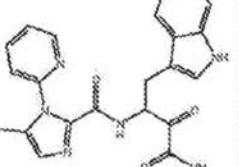
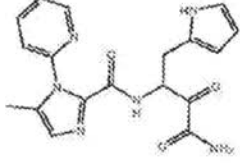
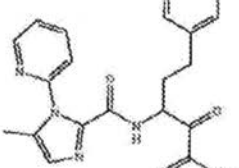
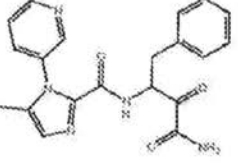
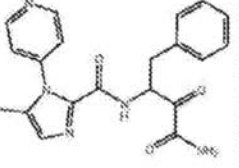
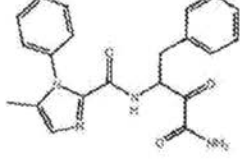
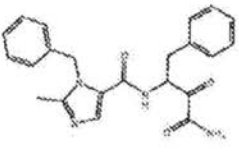
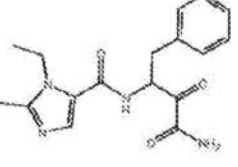
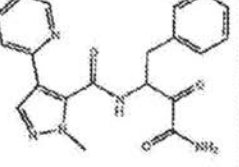
20

30

40

【 0 2 9 1 】

【表 1 K】

インデックス: 201 	インデックス: 202 	インデックス: 203 	インデックス: 204 
インデックス: 205 	インデックス: 206 	インデックス: 207 	インデックス: 208 
インデックス: 209 	インデックス: 210 	インデックス: 211 	インデックス: 212 
インデックス: 213 	インデックス: 214 	インデックス: 215 	インデックス: 216 
インデックス: 217 	インデックス: 218 	インデックス: 219 	インデックス: 220 

10

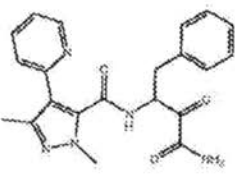
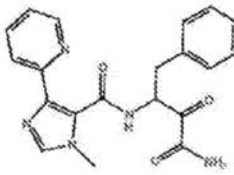
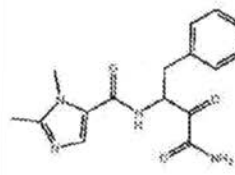
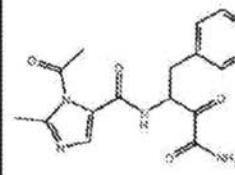
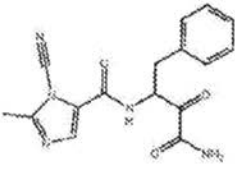
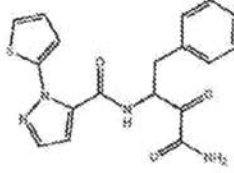
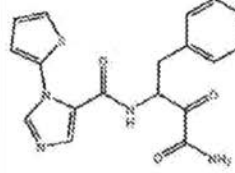
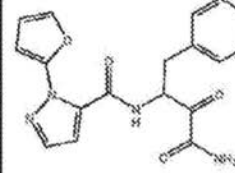
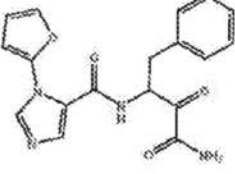
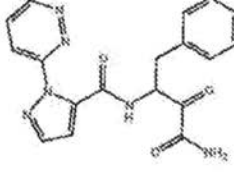
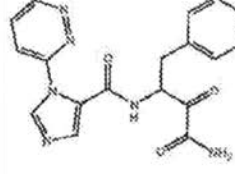
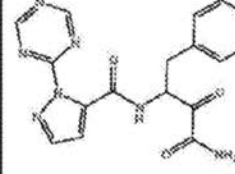
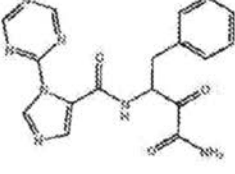
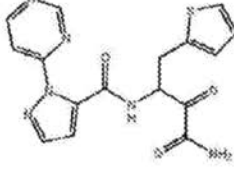
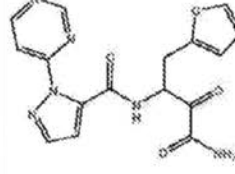
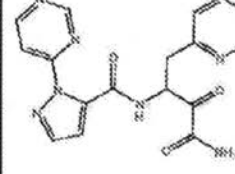
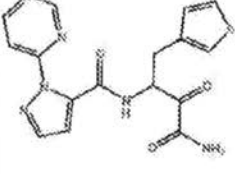
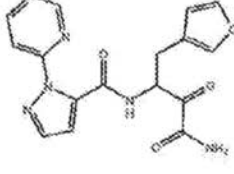
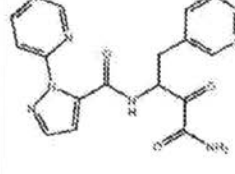
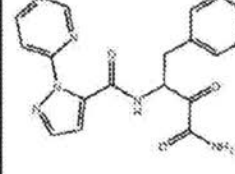
20

30

40

【 0 2 9 2 】

【表 1 L】

インデックス: 221 	インデックス: 222 	インデックス: 223 	インデックス: 224 
インデックス: 225 	インデックス: 226 	インデックス: 227 	インデックス: 228 
インデックス: 229 	インデックス: 230 	インデックス: 231 	インデックス: 232 
インデックス: 233 	インデックス: 234 	インデックス: 235 	インデックス: 236 
インデックス: 237 	インデックス: 238 	インデックス: 239 	インデックス: 240 

10

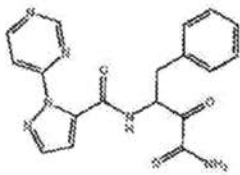
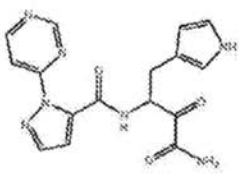
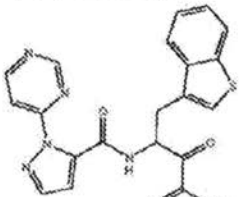
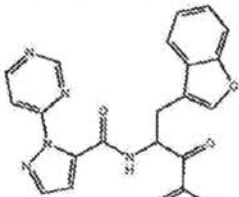
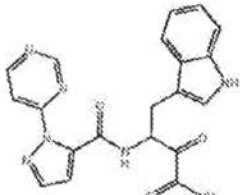
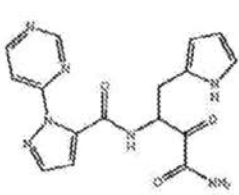
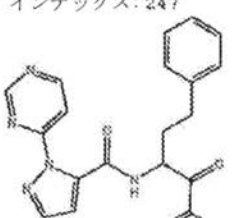
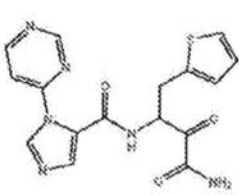
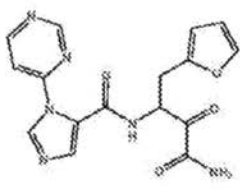
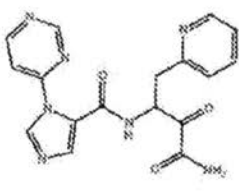
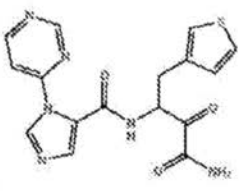
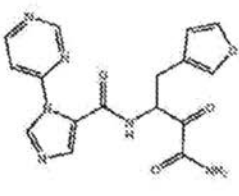
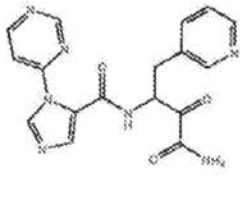
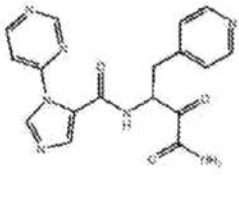
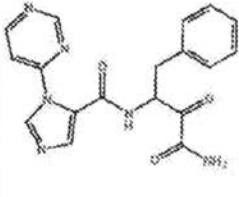
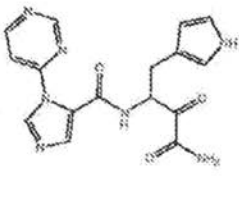
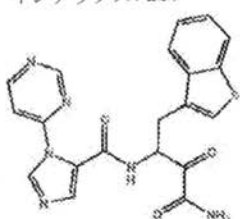
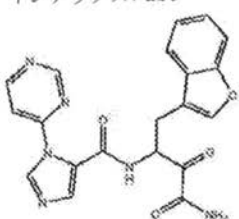
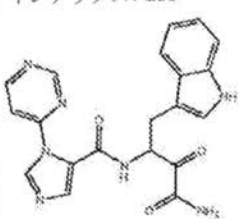
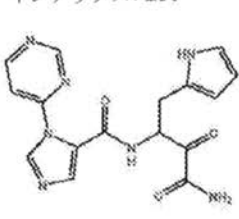
20

30

40

【 0 2 9 3 】

【表 1 M】

インデックス: 241 	インデックス: 242 	インデックス: 243 	インデックス: 244 
インデックス: 245 	インデックス: 246 	インデックス: 247 	インデックス: 248 
インデックス: 249 	インデックス: 250 	インデックス: 251 	インデックス: 252 
インデックス: 253 	インデックス: 254 	インデックス: 255 	インデックス: 256 
インデックス: 257 	インデックス: 258 	インデックス: 259 	インデックス: 260 

10

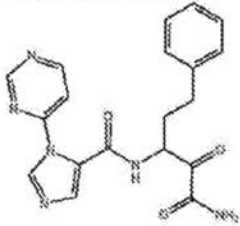
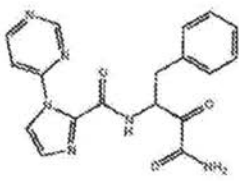
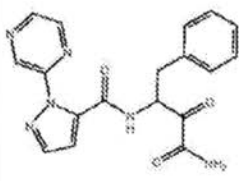
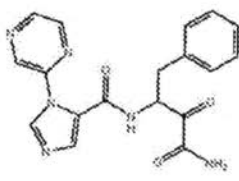
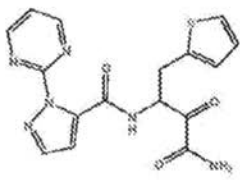
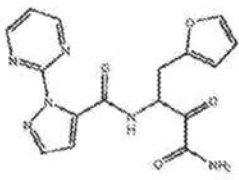
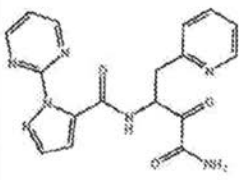
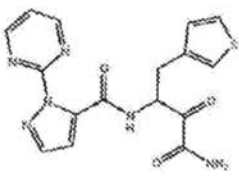
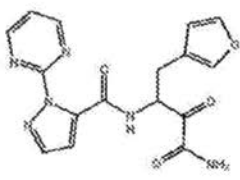
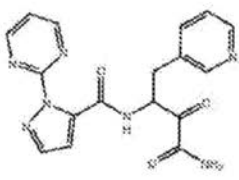
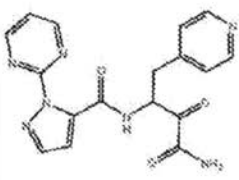
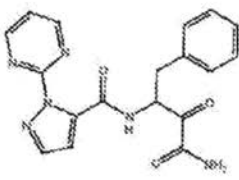
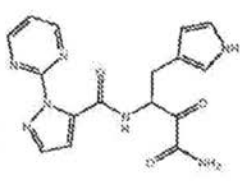
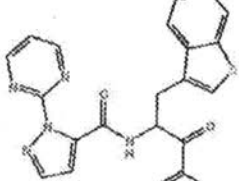
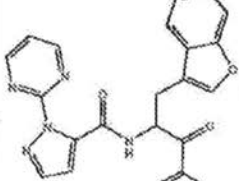
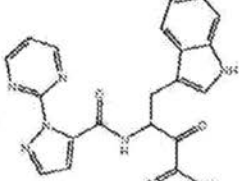
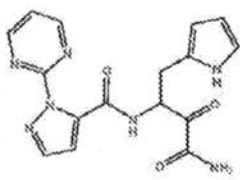
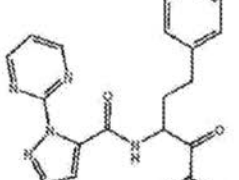
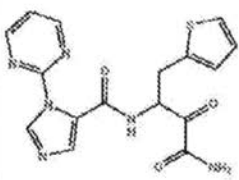
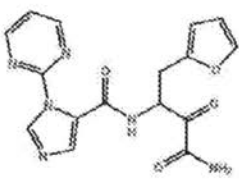
20

30

40

【 0 2 9 4 】

【表 1 N】

インデックス: 261 	インデックス: 262 	インデックス: 263 	インデックス: 264 
インデックス: 265 	インデックス: 266 	インデックス: 267 	インデックス: 268 
インデックス: 269 	インデックス: 270 	インデックス: 271 	インデックス: 272 
インデックス: 273 	インデックス: 274 	インデックス: 275 	インデックス: 276 
インデックス: 277 	インデックス: 278 	インデックス: 279 	インデックス: 280 

10

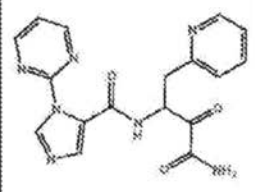
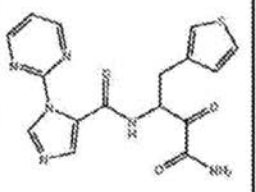
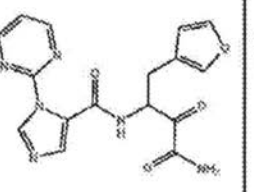
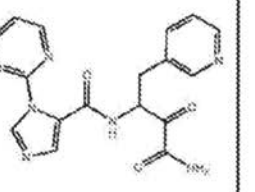
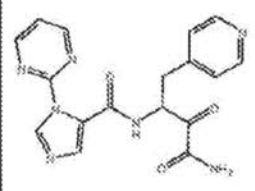
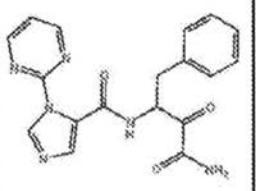
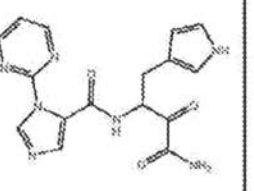
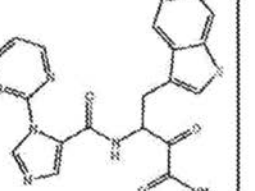
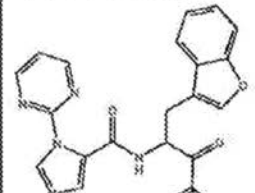
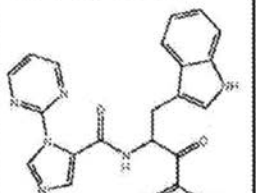
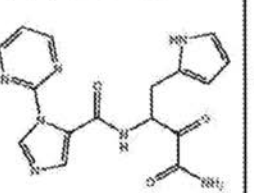
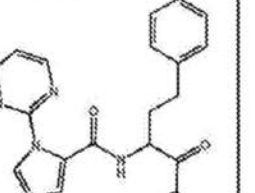
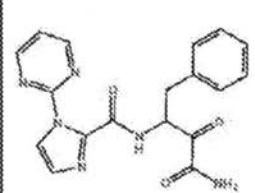
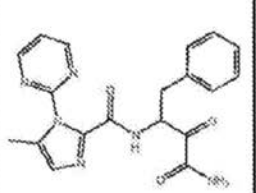
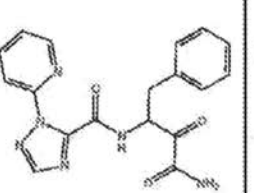
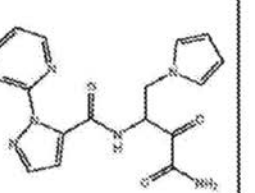
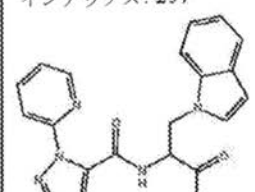
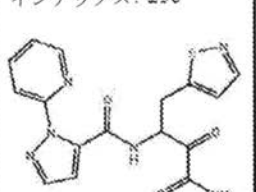
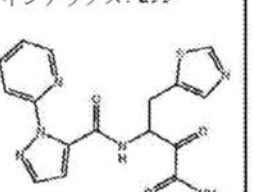
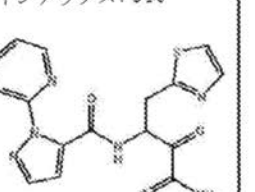
20

30

40

【 0 2 9 5 】

【表 10】

インデックス: 281 	インデックス: 282 	インデックス: 283 	インデックス: 284 
インデックス: 285 	インデックス: 286 	インデックス: 287 	インデックス: 288 
インデックス: 289 	インデックス: 290 	インデックス: 291 	インデックス: 292 
インデックス: 293 	インデックス: 294 	インデックス: 295 	インデックス: 296 
インデックス: 297 	インデックス: 298 	インデックス: 299 	インデックス: 300 

10

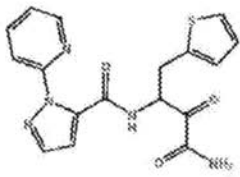
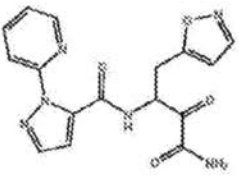
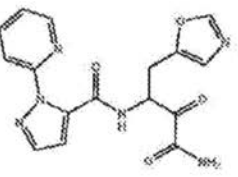
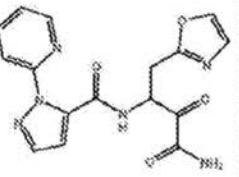
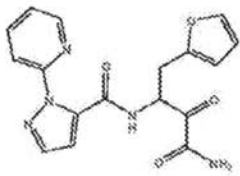
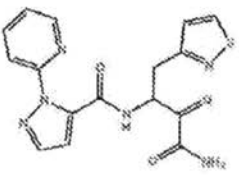
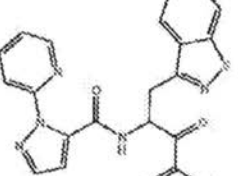
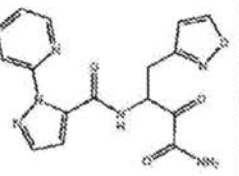
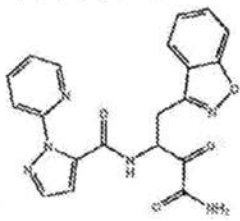
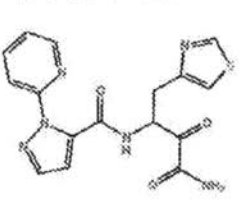
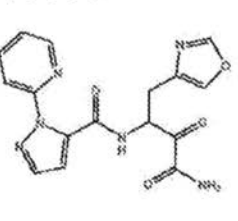
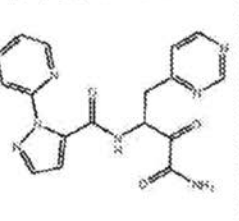
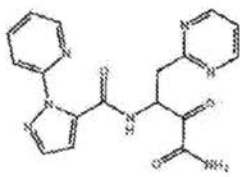
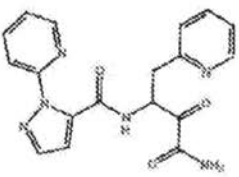
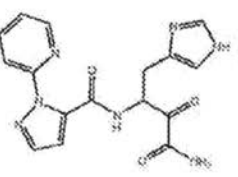
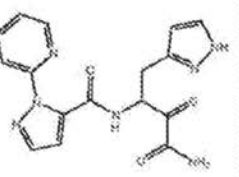
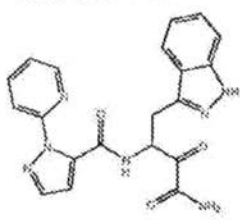
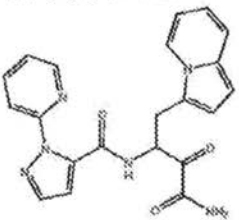
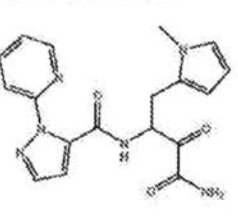
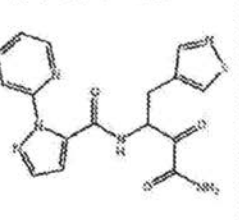
20

30

40

【0296】

【表 1 P】

インデックス: 301 	インデックス: 302 	インデックス: 303 	インデックス: 304 
インデックス: 305 	インデックス: 306 	インデックス: 307 	インデックス: 308 
インデックス: 309 	インデックス: 310 	インデックス: 311 	インデックス: 312 
インデックス: 313 	インデックス: 314 	インデックス: 315 	インデックス: 316 
インデックス: 317 	インデックス: 318 	インデックス: 319 	インデックス: 320 

10

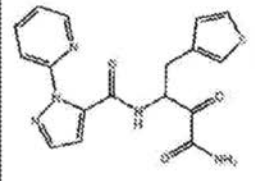
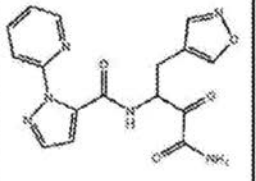
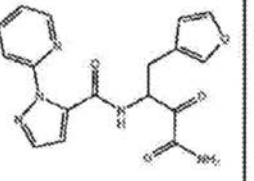
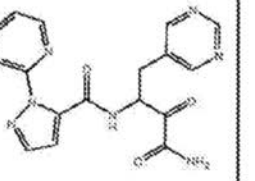
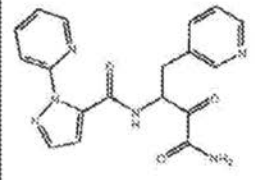
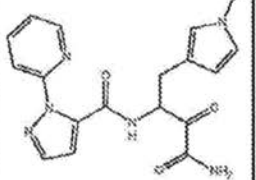
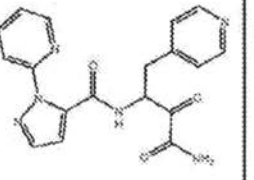
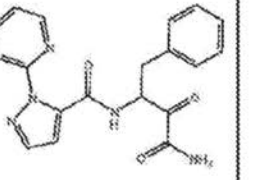
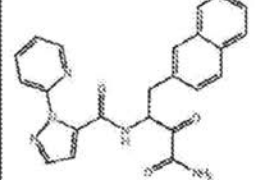
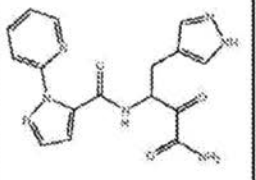
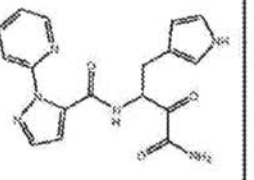
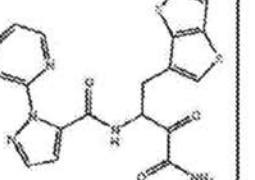
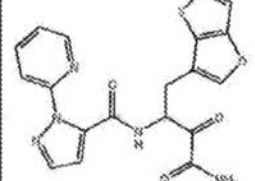
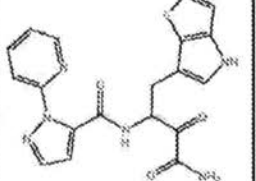
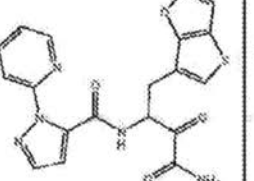
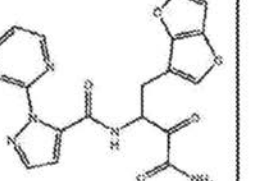
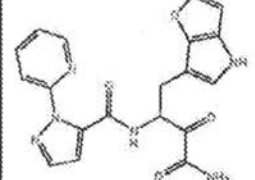
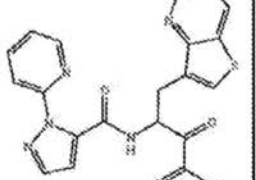
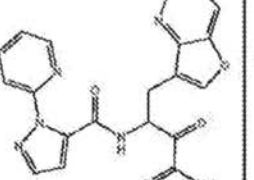
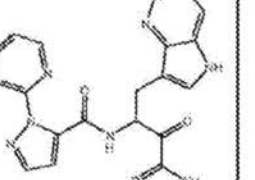
20

30

40

【 0 2 9 7 】

【表 1 Q】

インデックス: 321 	インデックス: 322 	インデックス: 323 	インデックス: 324 
インデックス: 325 	インデックス: 326 	インデックス: 327 	インデックス: 328 
インデックス: 329 	インデックス: 330 	インデックス: 331 	インデックス: 332 
インデックス: 333 	インデックス: 334 	インデックス: 335 	インデックス: 336 
インデックス: 337 	インデックス: 338 	インデックス: 339 	インデックス: 340 

10

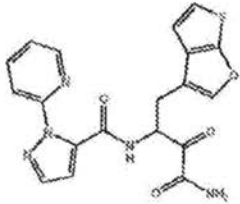
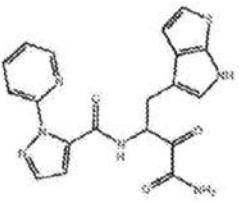
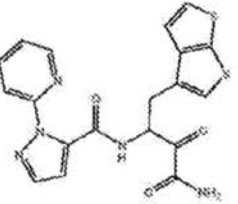
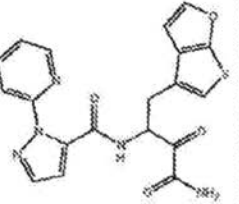
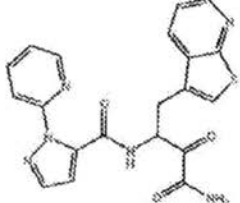
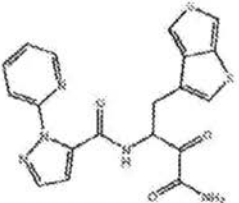
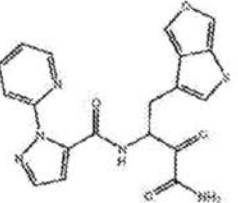
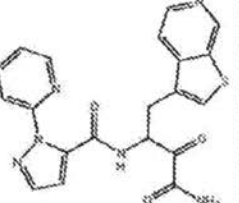
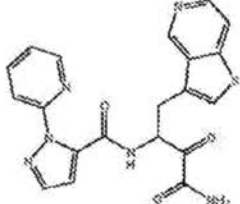
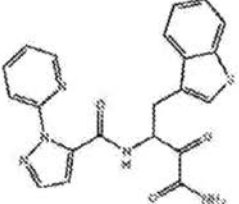
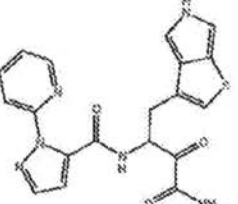
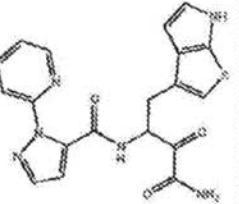
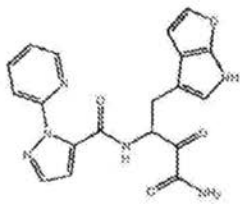
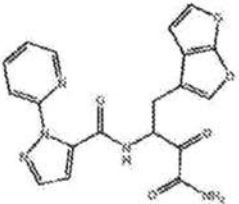
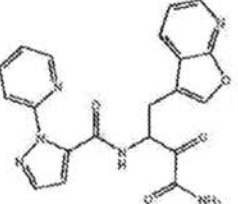
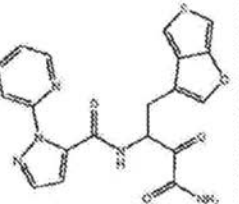
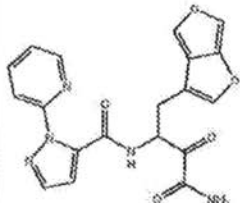
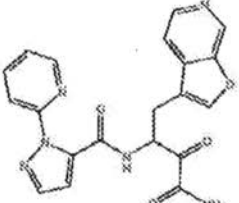
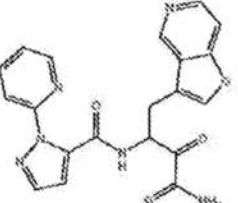
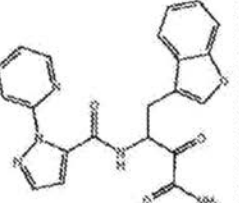
20

30

40

【 0 2 9 8 】

【表 1 R】

インデックス: 341 	インデックス: 342 	インデックス: 343 	インデックス: 344 
インデックス: 345 	インデックス: 346 	インデックス: 347 	インデックス: 348 
インデックス: 349 	インデックス: 350 	インデックス: 351 	インデックス: 352 
インデックス: 353 	インデックス: 354 	インデックス: 355 	インデックス: 356 
インデックス: 357 	インデックス: 358 	インデックス: 359 	インデックス: 360 

10

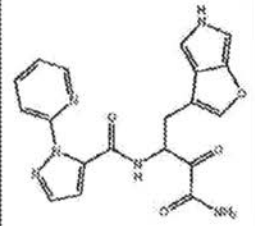
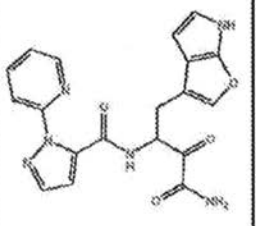
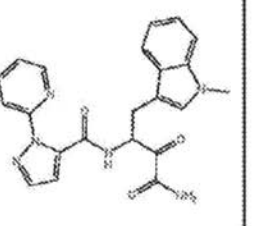
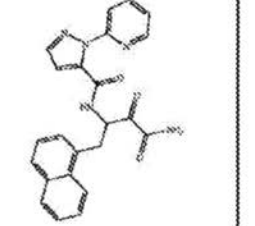
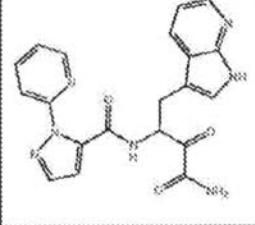
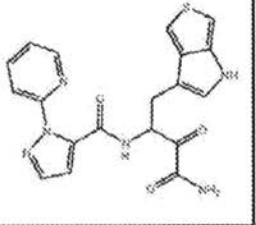
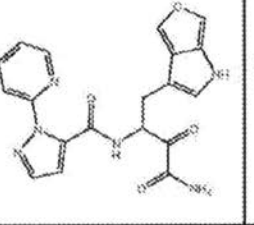
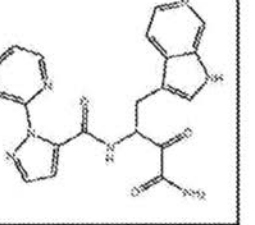
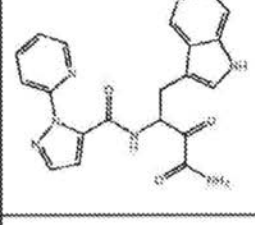
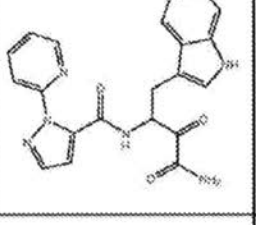
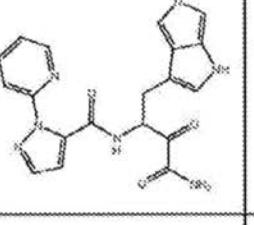
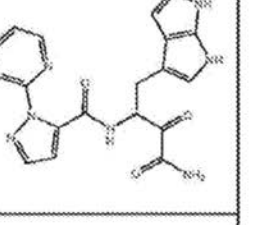
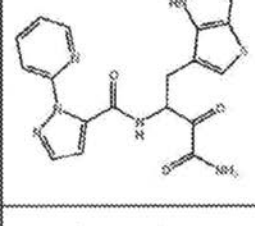
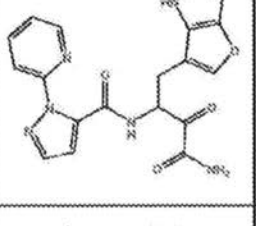
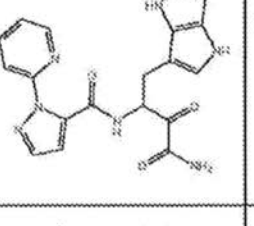
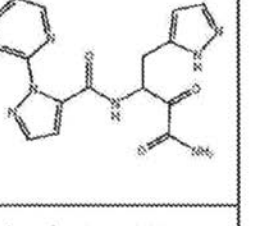
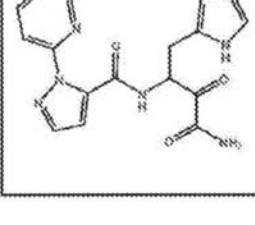
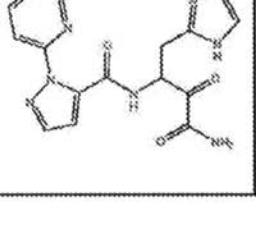
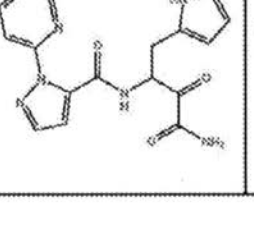
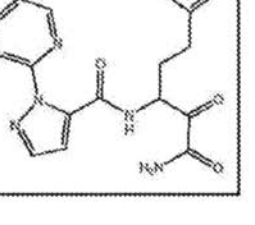
20

30

40

【 0 2 9 9 】

【表 1 S】

インデックス: 361 	インデックス: 362 	インデックス: 363 	インデックス: 364 
インデックス: 365 	インデックス: 366 	インデックス: 367 	インデックス: 368 
インデックス: 369 	インデックス: 370 	インデックス: 371 	インデックス: 372 
インデックス: 373 	インデックス: 374 	インデックス: 375 	インデックス: 376 
インデックス: 377 	インデックス: 378 	インデックス: 379 	インデックス: 380 

10

20

30

40

【 0 3 0 0 】

【表 1 T】

インデックス: 381	インデックス: 382	インデックス: 383	インデックス: 384
インデックス: 385	インデックス: 386	インデックス: 387	インデックス: 388
インデックス: 389	インデックス: 390	インデックス: 391	インデックス: 392
インデックス: 393	インデックス: 394	インデックス: 395	インデックス: 396
インデックス: 397	インデックス: 398	インデックス: 399	インデックス: 400

10

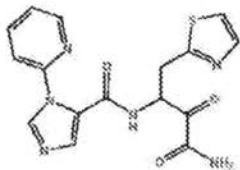
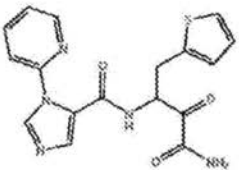
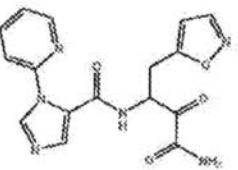
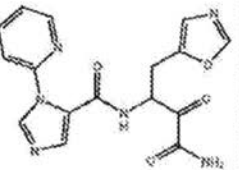
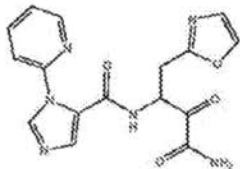
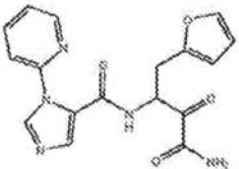
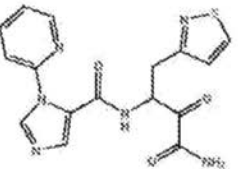
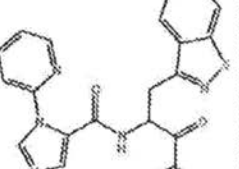
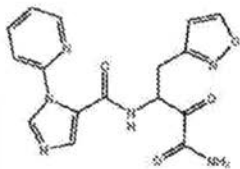
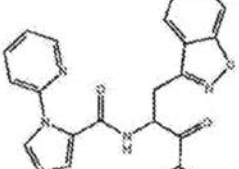
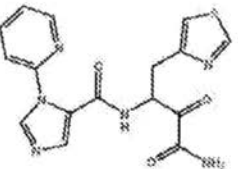
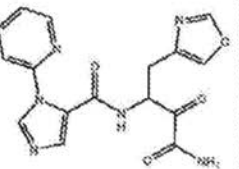
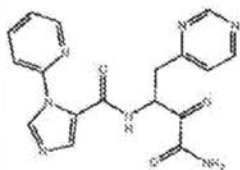
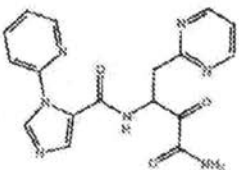
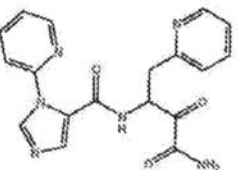
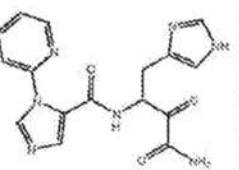
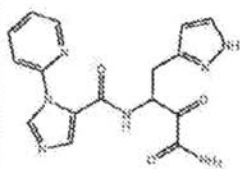
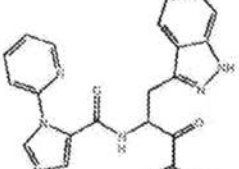
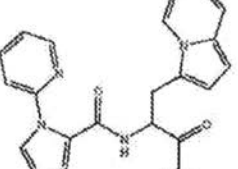
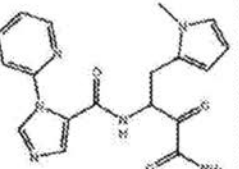
20

30

40

【 0 3 0 1 】

【表 1 U】

インデックス: 401 	インデックス: 402 	インデックス: 403 	インデックス: 404 
インデックス: 405 	インデックス: 406 	インデックス: 407 	インデックス: 408 
インデックス: 409 	インデックス: 410 	インデックス: 411 	インデックス: 412 
インデックス: 413 	インデックス: 414 	インデックス: 415 	インデックス: 416 
インデックス: 417 	インデックス: 418 	インデックス: 419 	インデックス: 420 

10

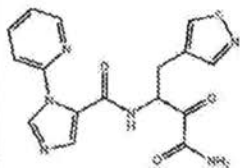
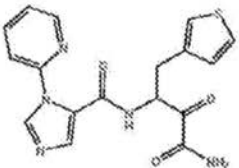
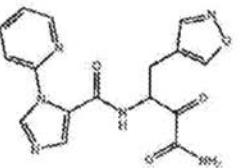
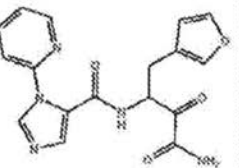
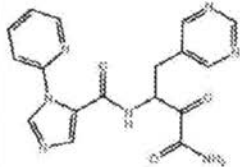
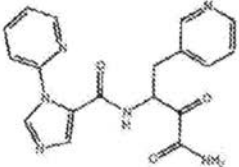
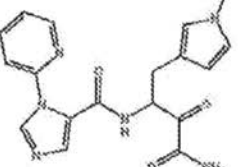
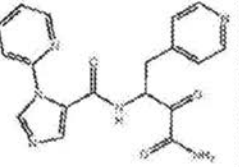
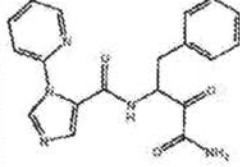
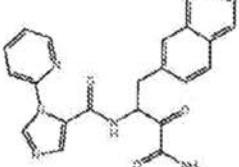
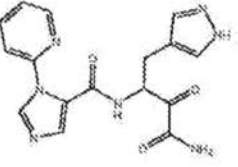
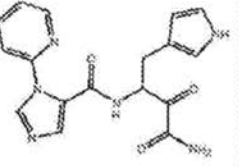
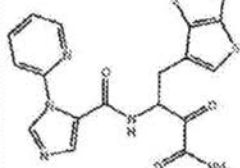
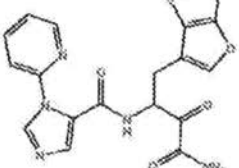
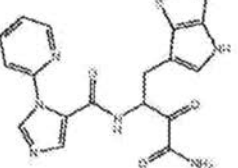
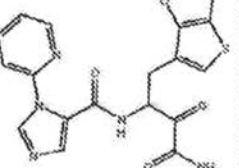
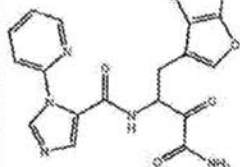
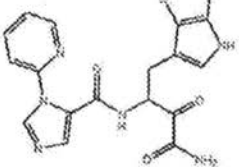
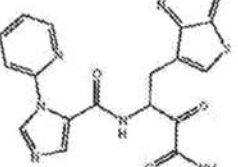
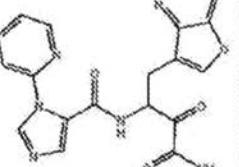
20

30

40

【 0 3 0 2 】

【表 1 V】

インデックス: 421 	インデックス: 422 	インデックス: 423 	インデックス: 424 
インデックス: 425 	インデックス: 426 	インデックス: 427 	インデックス: 428 
インデックス: 429 	インデックス: 430 	インデックス: 431 	インデックス: 432 
インデックス: 433 	インデックス: 434 	インデックス: 435 	インデックス: 436 
インデックス: 437 	インデックス: 438 	インデックス: 439 	インデックス: 440 

10

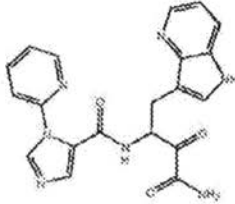
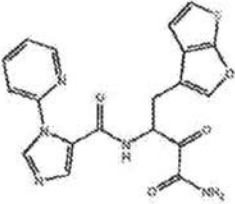
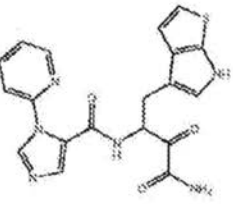
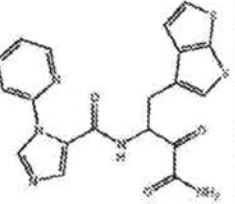
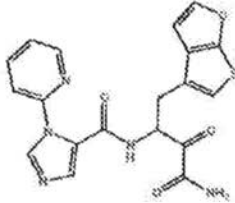
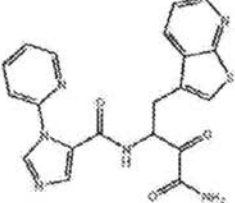
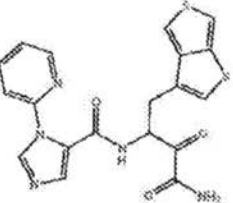
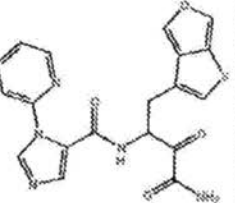
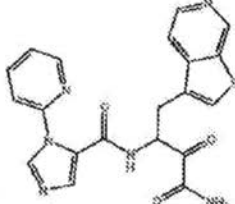
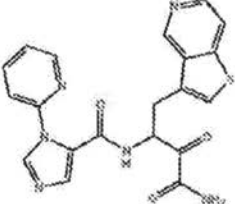
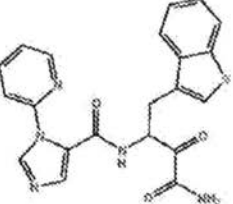
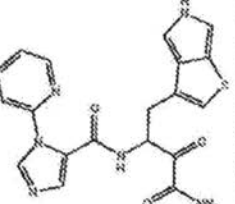
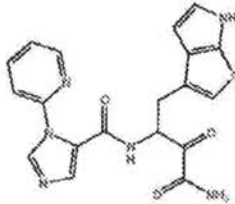
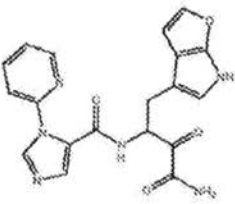
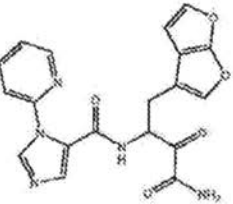
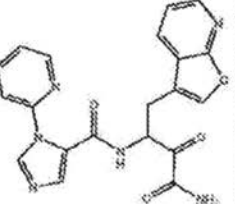
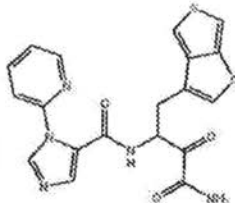
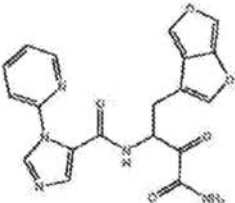
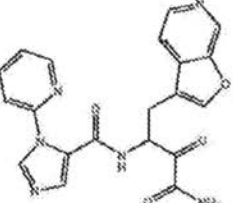
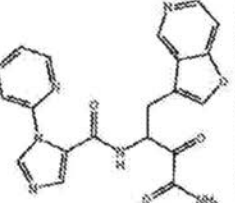
20

30

40

【 0 3 0 3 】

【表 1 W】

インデックス: 441 	インデックス: 442 	インデックス: 443 	インデックス: 444 
インデックス: 445 	インデックス: 446 	インデックス: 447 	インデックス: 448 
インデックス: 449 	インデックス: 450 	インデックス: 451 	インデックス: 452 
インデックス: 453 	インデックス: 454 	インデックス: 455 	インデックス: 456 
インデックス: 457 	インデックス: 458 	インデックス: 459 	インデックス: 460 

10

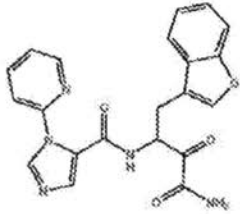
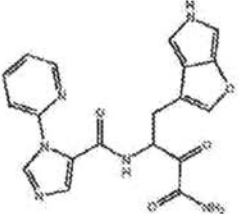
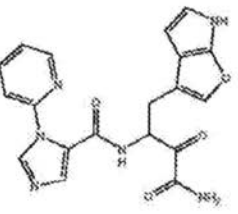
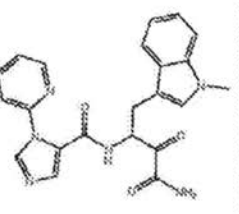
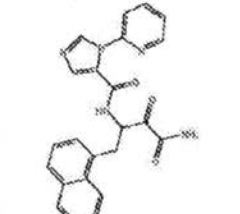
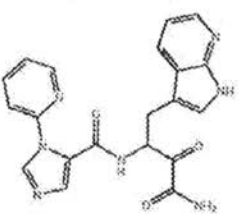
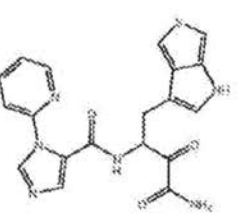
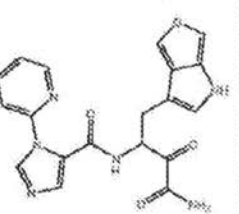
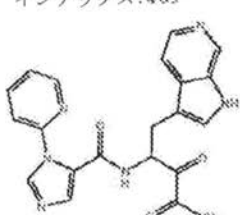
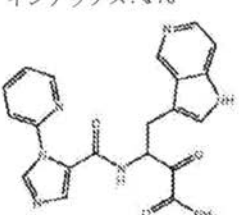
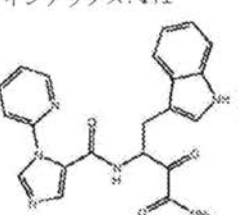
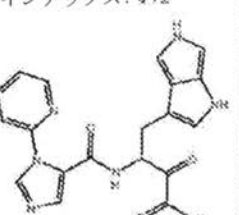
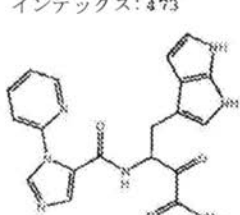
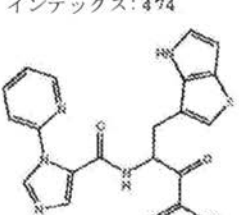
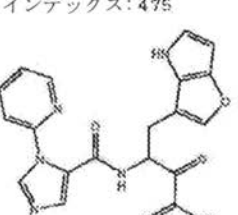
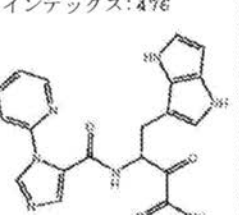
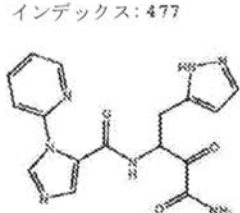
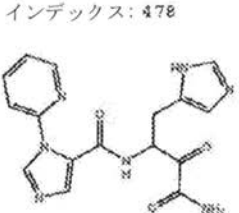
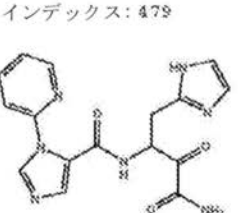
20

30

40

【 0 3 0 4 】

【表 1 X】

インデックス: 461 	インデックス: 462 	インデックス: 463 	インデックス: 464 
インデックス: 465 	インデックス: 466 	インデックス: 467 	インデックス: 468 
インデックス: 469 	インデックス: 470 	インデックス: 471 	インデックス: 472 
インデックス: 473 	インデックス: 474 	インデックス: 475 	インデックス: 476 
インデックス: 477 	インデックス: 478 	インデックス: 479 	インデックス: 480 

10

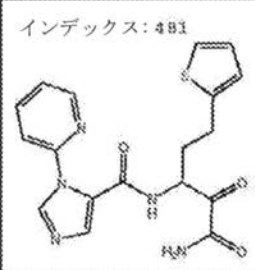
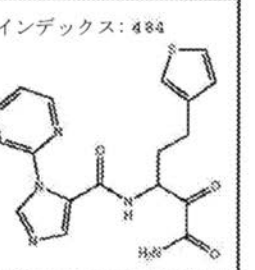
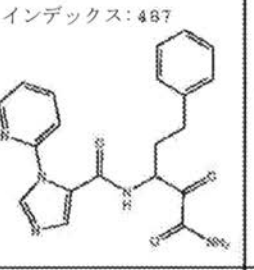
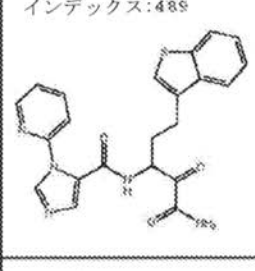
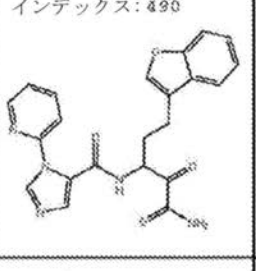
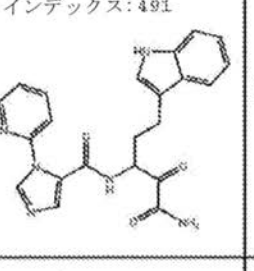
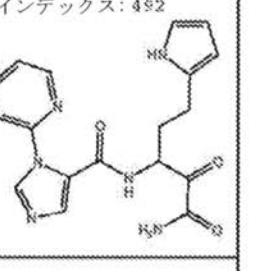
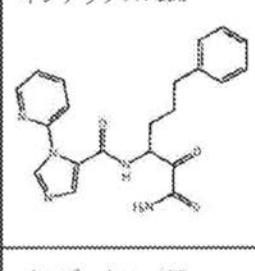
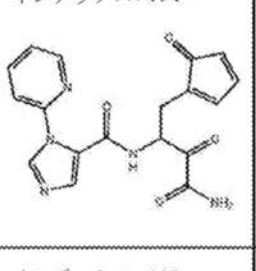
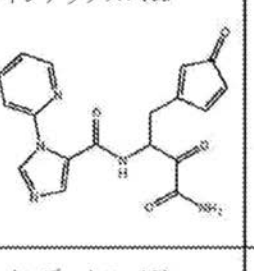
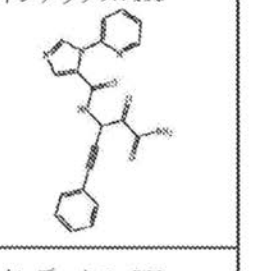
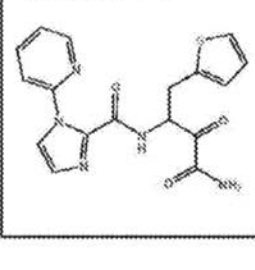
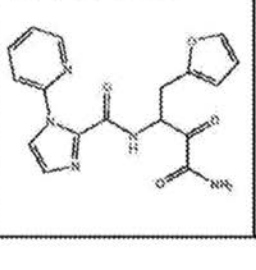
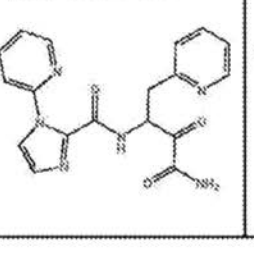
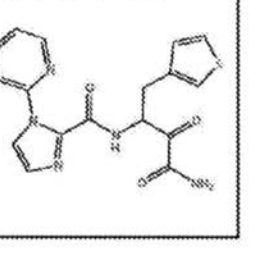
20

30

40

【 0 3 0 5 】

【表 1 Y】

インデックス: 481 	インデックス: 482 	インデックス: 483 	インデックス: 484 
インデックス: 485 	インデックス: 486 	インデックス: 487 	インデックス: 488 
インデックス: 489 	インデックス: 490 	インデックス: 491 	インデックス: 492 
インデックス: 493 	インデックス: 494 	インデックス: 495 	インデックス: 496 
インデックス: 497 	インデックス: 498 	インデックス: 499 	インデックス: 500 

10

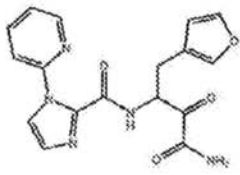
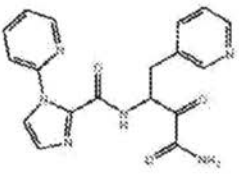
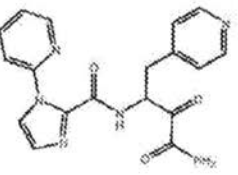
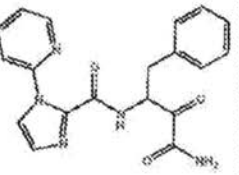
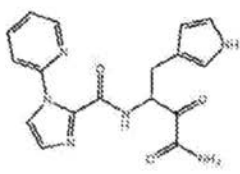
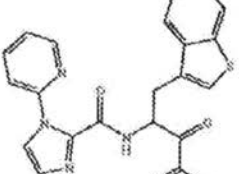
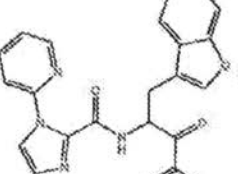
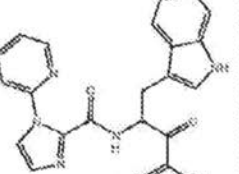
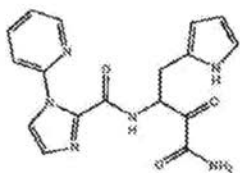
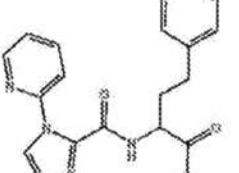
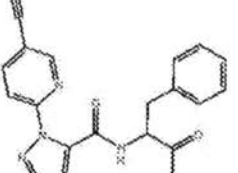
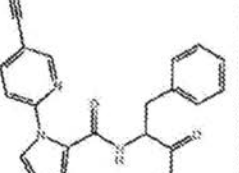
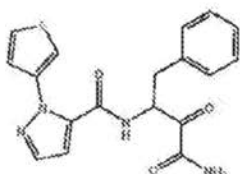
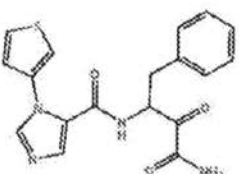
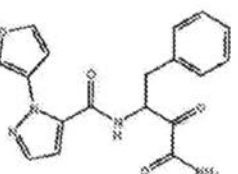
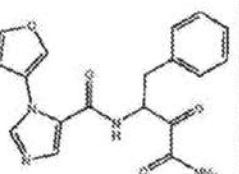
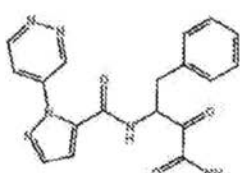
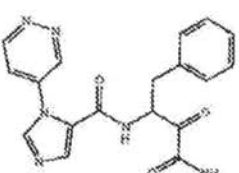
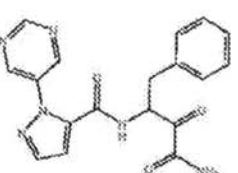
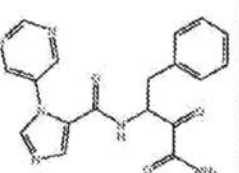
20

30

40

【 0 3 0 6 】

【表 1 Z】

インデックス: 501 	インデックス: 502 	インデックス: 503 	インデックス: 504 
インデックス: 505 	インデックス: 506 	インデックス: 507 	インデックス: 508 
インデックス: 509 	インデックス: 510 	インデックス: 511 	インデックス: 512 
インデックス: 513 	インデックス: 514 	インデックス: 515 	インデックス: 516 
インデックス: 517 	インデックス: 518 	インデックス: 519 	インデックス: 520 

10

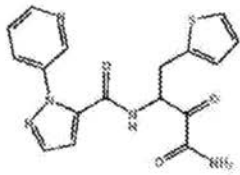
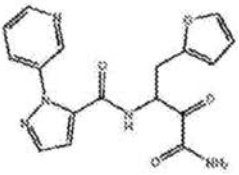
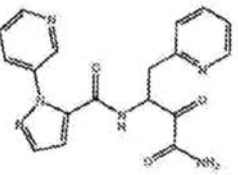
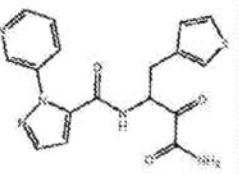
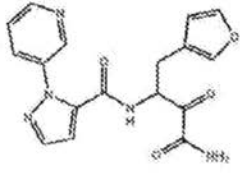
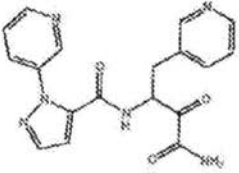
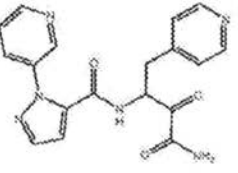
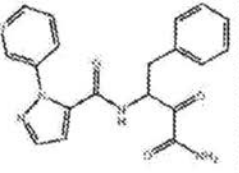
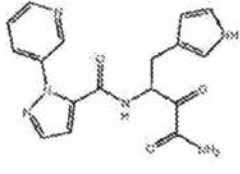
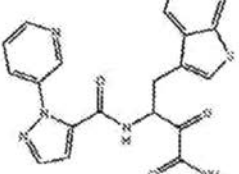
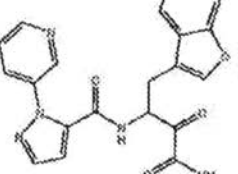
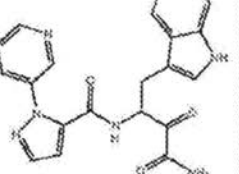
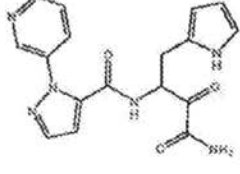
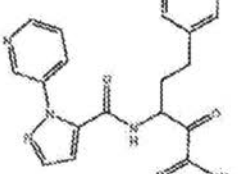
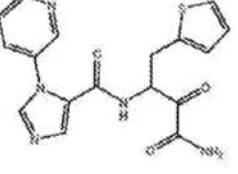
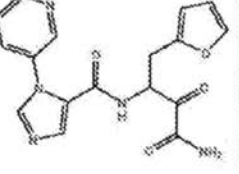
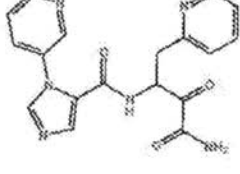
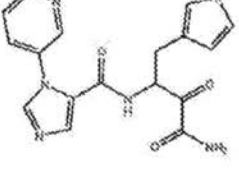
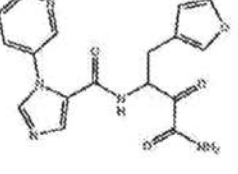
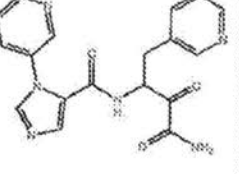
20

30

40

【 0 3 0 7 】

【表 1 A A】

インデックス: 521 	インデックス: 522 	インデックス: 523 	インデックス: 524 
インデックス: 525 	インデックス: 526 	インデックス: 527 	インデックス: 528 
インデックス: 529 	インデックス: 530 	インデックス: 531 	インデックス: 532 
インデックス: 533 	インデックス: 534 	インデックス: 535 	インデックス: 536 
インデックス: 537 	インデックス: 538 	インデックス: 539 	インデックス: 540 

10

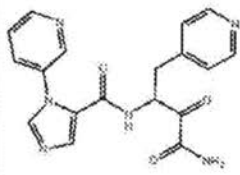
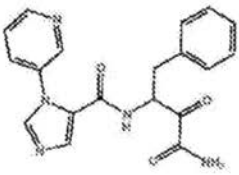
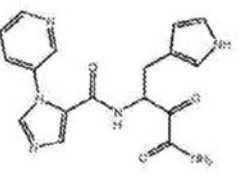
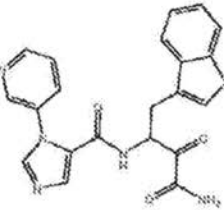
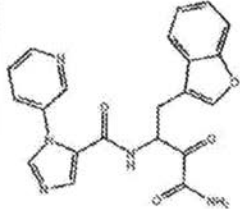
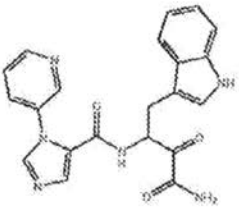
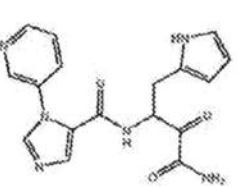
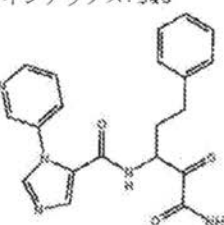
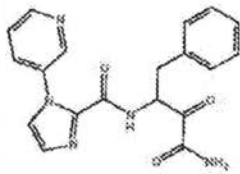
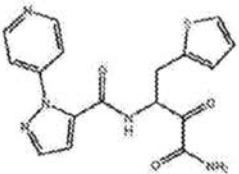
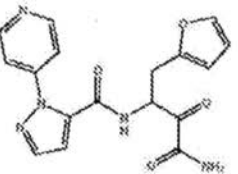
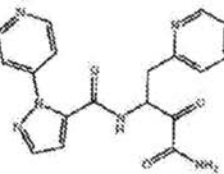
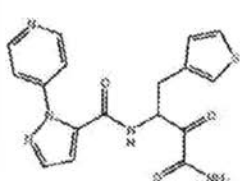
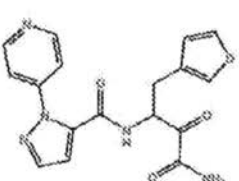
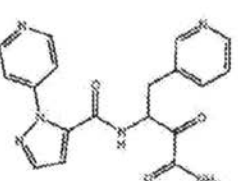
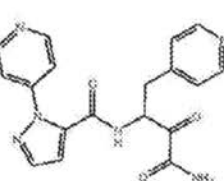
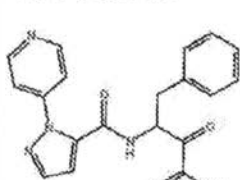
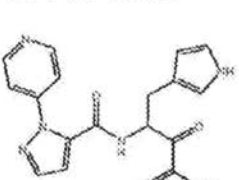
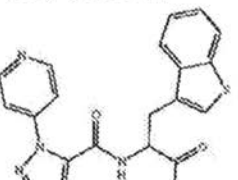
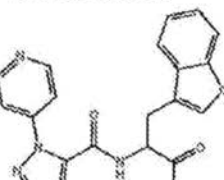
20

30

40

【 0 3 0 8 】

【表 1 B B】

インデックス: 541 	インデックス: 542 	インデックス: 543 	インデックス: 544 
インデックス: 545 	インデックス: 546 	インデックス: 547 	インデックス: 548 
インデックス: 549 	インデックス: 550 	インデックス: 551 	インデックス: 552 
インデックス: 553 	インデックス: 554 	インデックス: 555 	インデックス: 556 
インデックス: 557 	インデックス: 558 	インデックス: 559 	インデックス: 560 

10

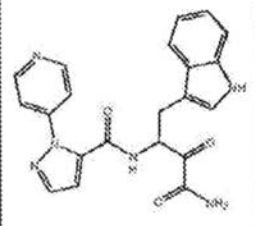
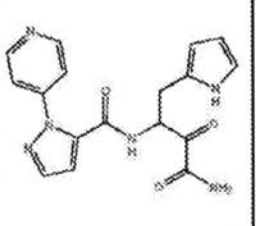
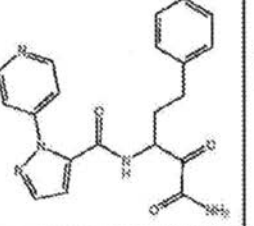
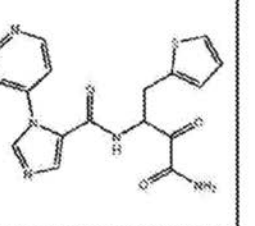
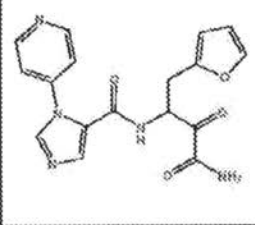
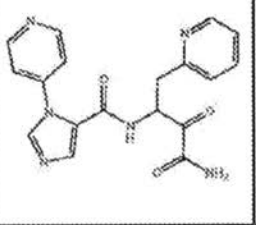
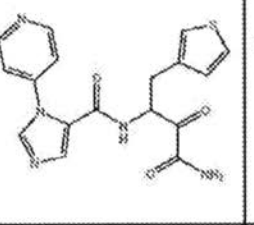
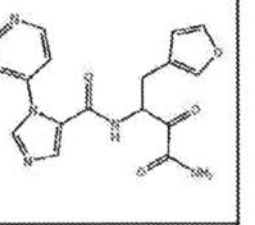
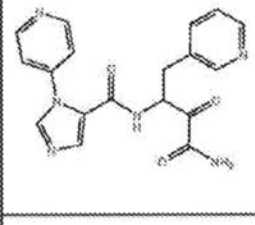
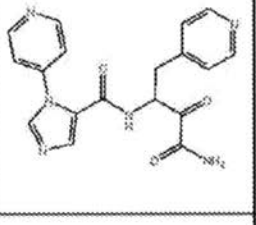
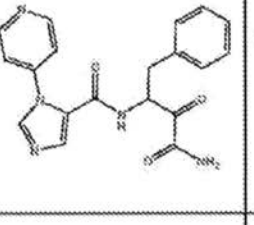
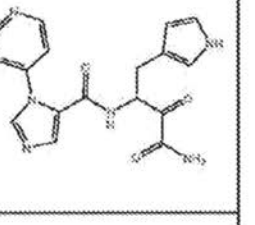
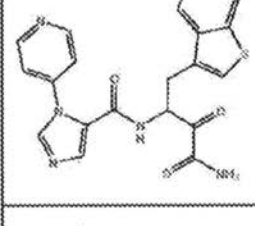
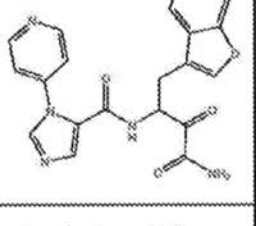
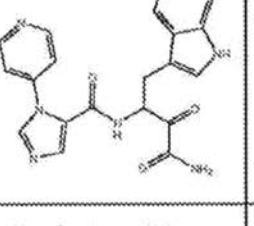
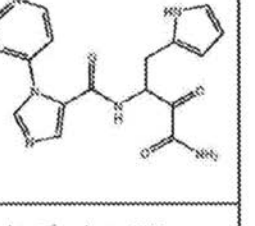
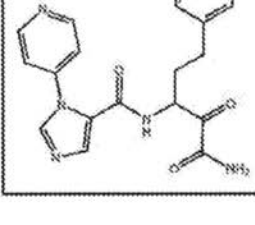
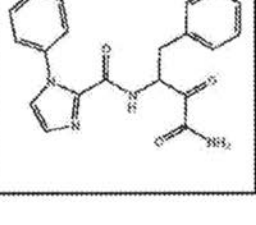
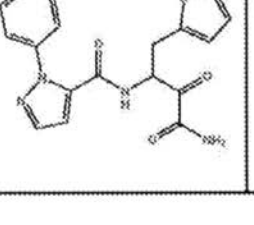
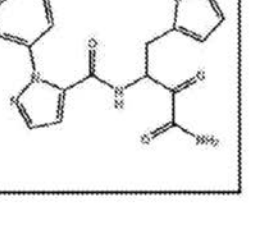
20

30

40

【 0 3 0 9 】

【表 1 C C】

インデックス: 561 	インデックス: 562 	インデックス: 563 	インデックス: 564 
インデックス: 565 	インデックス: 566 	インデックス: 567 	インデックス: 568 
インデックス: 569 	インデックス: 570 	インデックス: 571 	インデックス: 572 
インデックス: 573 	インデックス: 574 	インデックス: 575 	インデックス: 576 
インデックス: 577 	インデックス: 578 	インデックス: 579 	インデックス: 580 

10

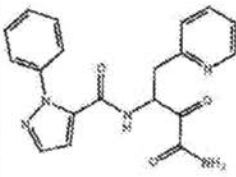
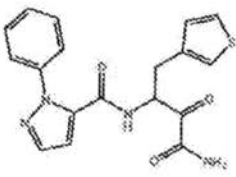
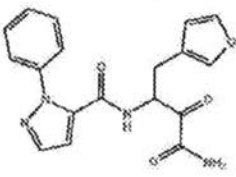
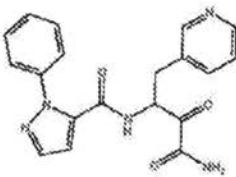
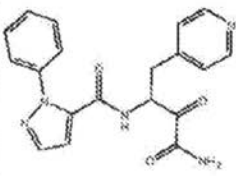
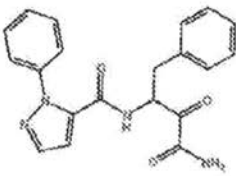
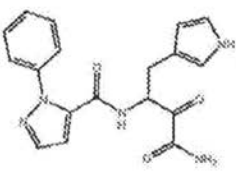
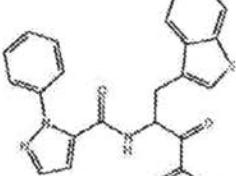
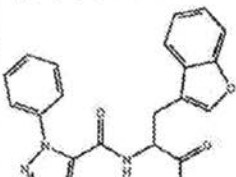
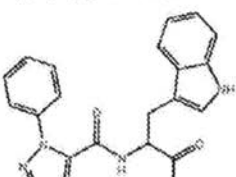
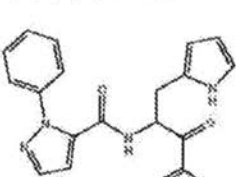
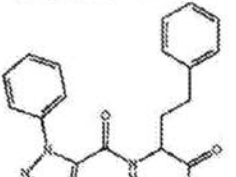
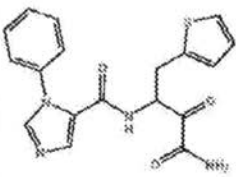
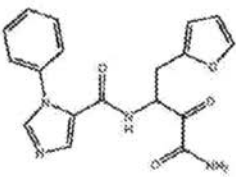
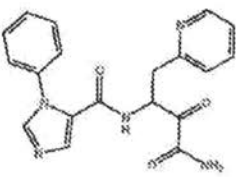
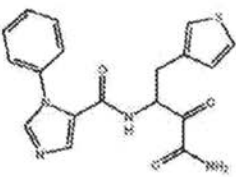
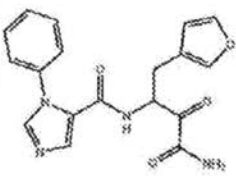
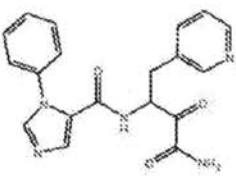
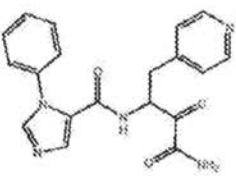
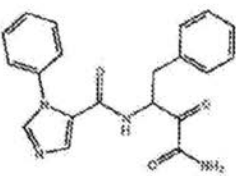
20

30

40

【 0 3 1 0 】

【表 1 D D】

インデックス: 581 	インデックス: 582 	インデックス: 583 	インデックス: 584 
インデックス: 585 	インデックス: 586 	インデックス: 587 	インデックス: 588 
インデックス: 589 	インデックス: 590 	インデックス: 591 	インデックス: 592 
インデックス: 593 	インデックス: 594 	インデックス: 595 	インデックス: 596 
インデックス: 597 	インデックス: 598 	インデックス: 599 	インデックス: 600 

10

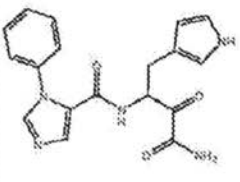
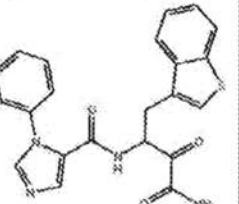
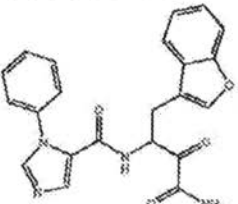
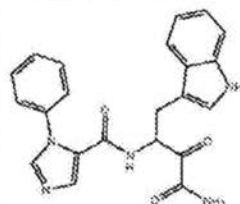
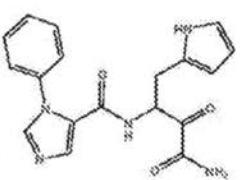
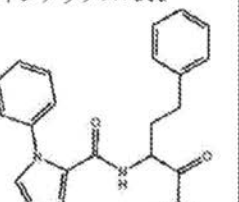
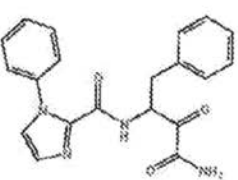
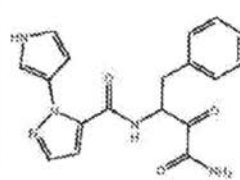
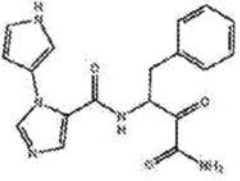
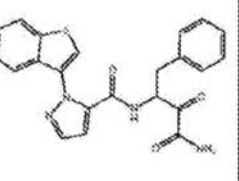
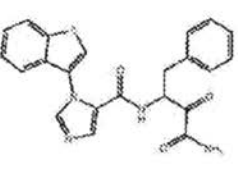
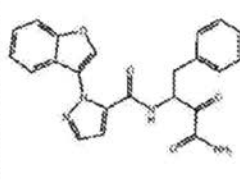
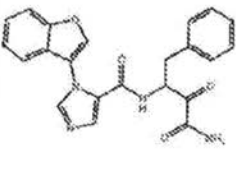
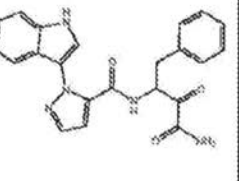
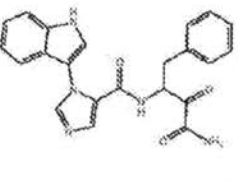
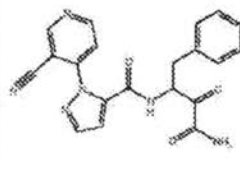
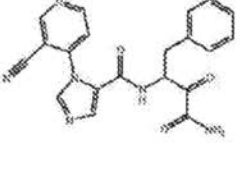
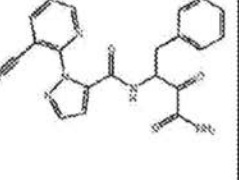
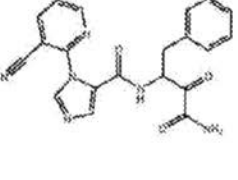
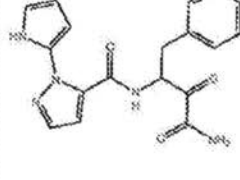
20

30

40

【 0 3 1 1 】

【表 1 E E】

インデックス: 601 	インデックス: 602 	インデックス: 603 	インデックス: 604 
インデックス: 605 	インデックス: 606 	インデックス: 607 	インデックス: 608 
インデックス: 609 	インデックス: 610 	インデックス: 611 	インデックス: 612 
インデックス: 613 	インデックス: 614 	インデックス: 615 	インデックス: 616 
インデックス: 617 	インデックス: 618 	インデックス: 619 	インデックス: 620 

10

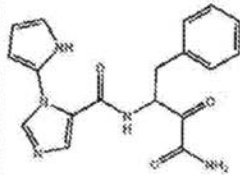
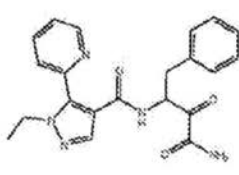
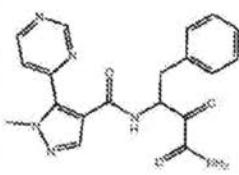
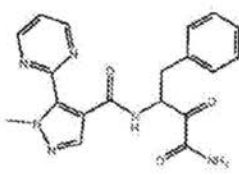
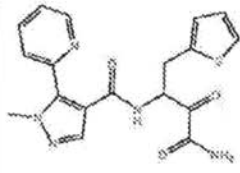
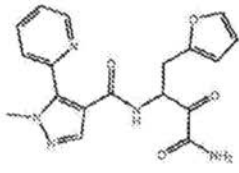
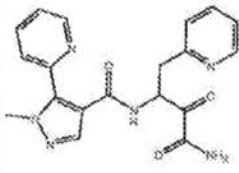
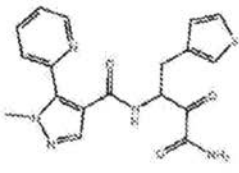
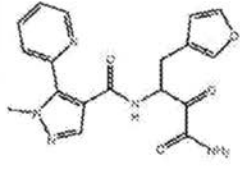
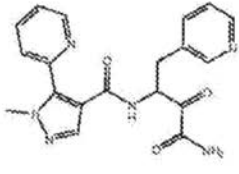
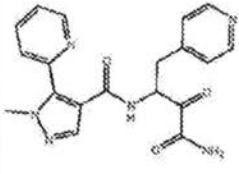
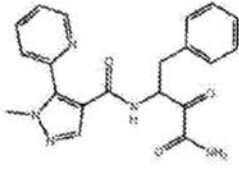
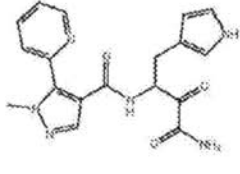
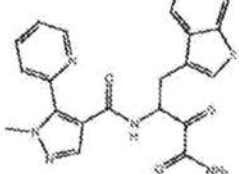
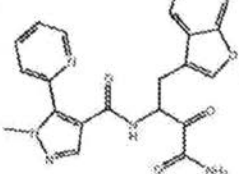
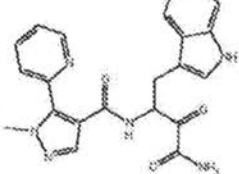
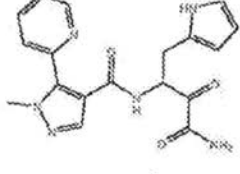
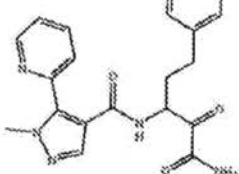
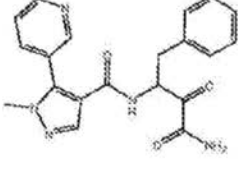
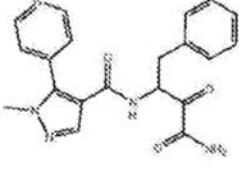
20

30

40

【 0 3 1 2 】

【表 1 F F】

インデックス: 621 	インデックス: 622 	インデックス: 623 	インデックス: 624 
インデックス: 625 	インデックス: 626 	インデックス: 627 	インデックス: 628 
インデックス: 629 	インデックス: 630 	インデックス: 631 	インデックス: 632 
インデックス: 633 	インデックス: 634 	インデックス: 635 	インデックス: 636 
インデックス: 637 	インデックス: 638 	インデックス: 639 	インデックス: 640 

10

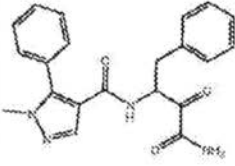
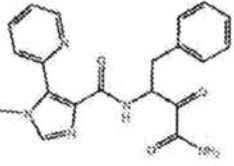
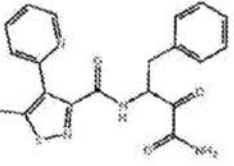
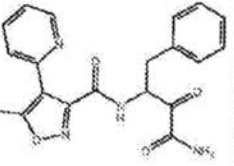
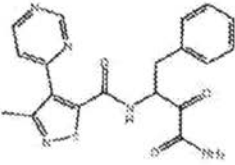
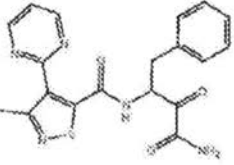
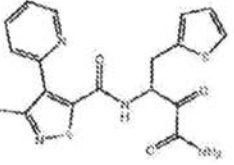
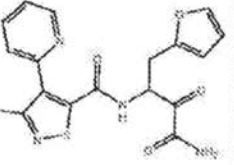
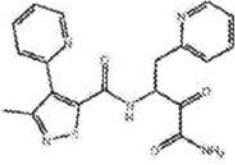
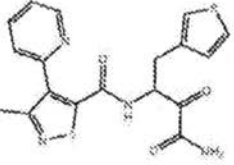
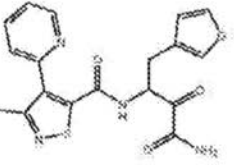
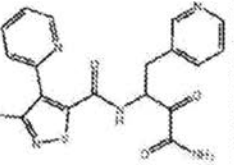
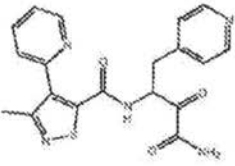
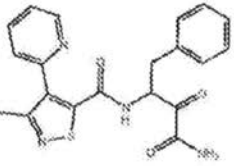
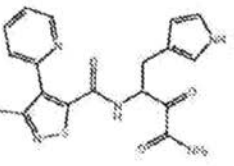
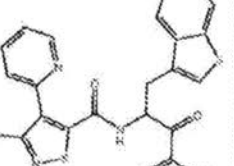
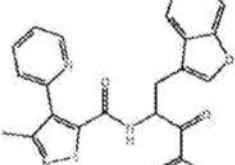
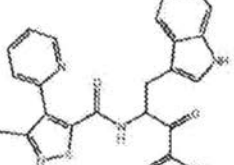
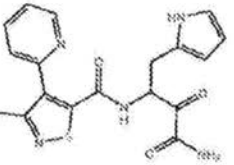
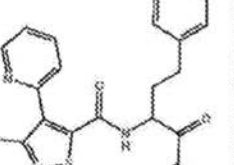
20

30

40

【 0 3 1 3 】

【表 1 G G】

インデックス: 641 	インデックス: 642 	インデックス: 643 	インデックス: 644 
インデックス: 645 	インデックス: 646 	インデックス: 647 	インデックス: 648 
インデックス: 649 	インデックス: 650 	インデックス: 651 	インデックス: 652 
インデックス: 653 	インデックス: 654 	インデックス: 655 	インデックス: 656 
インデックス: 657 	インデックス: 658 	インデックス: 659 	インデックス: 660 

10

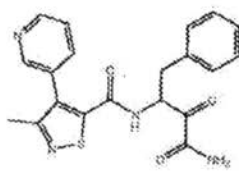
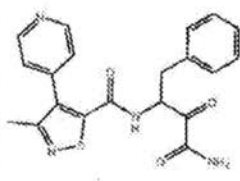
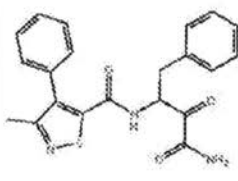
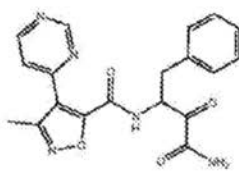
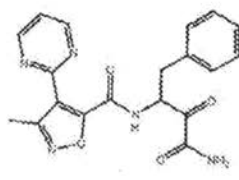
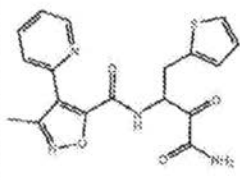
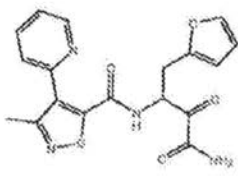
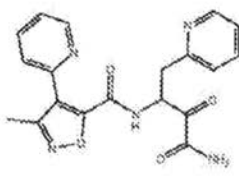
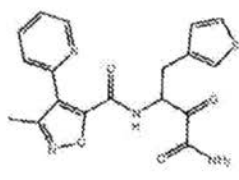
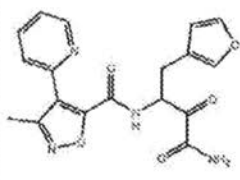
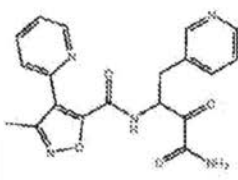
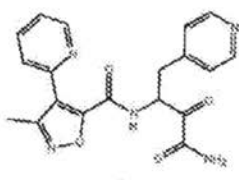
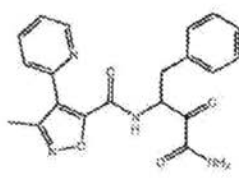
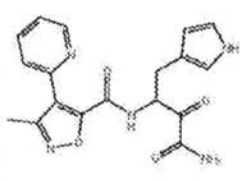
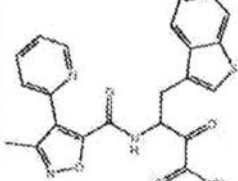
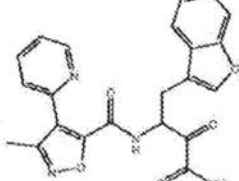
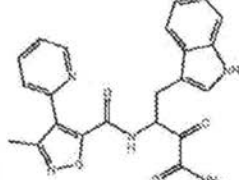
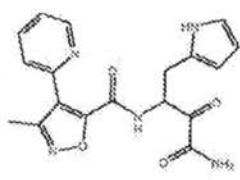
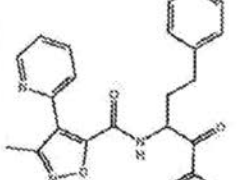
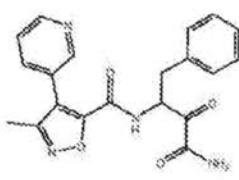
20

30

40

【 0 3 1 4 】

【表 1 H H】

インデックス: 661 	インデックス: 662 	インデックス: 663 	インデックス: 664 
インデックス: 665 	インデックス: 666 	インデックス: 667 	インデックス: 668 
インデックス: 669 	インデックス: 670 	インデックス: 671 	インデックス: 672 
インデックス: 673 	インデックス: 674 	インデックス: 675 	インデックス: 676 
インデックス: 677 	インデックス: 678 	インデックス: 679 	インデックス: 680 

10

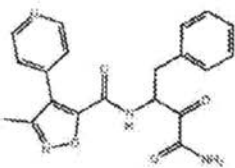
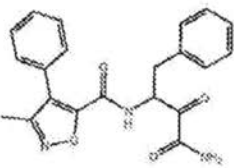
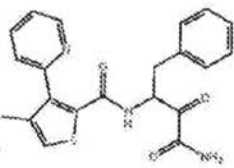
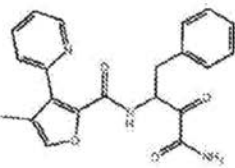
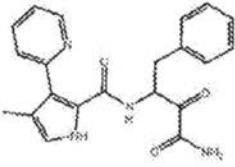
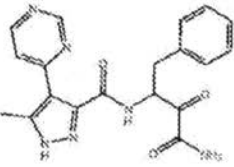
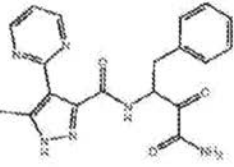
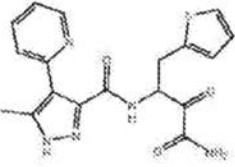
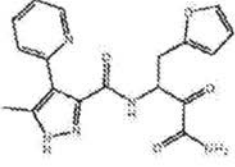
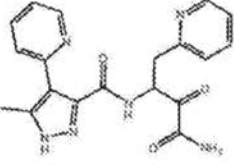
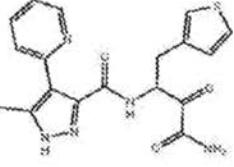
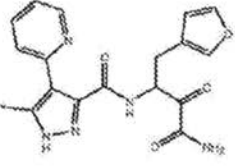
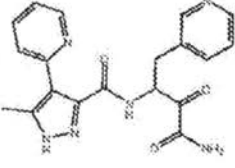
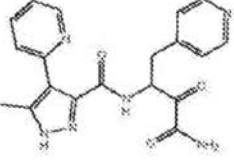
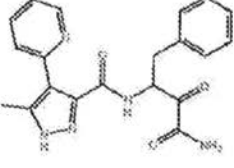
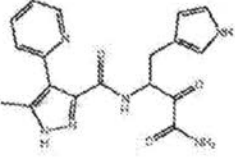
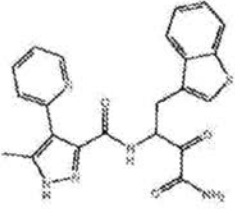
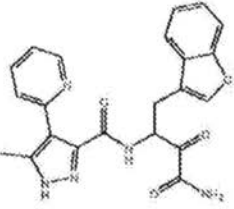
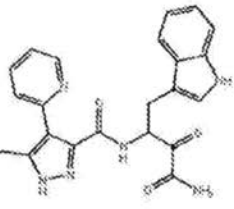
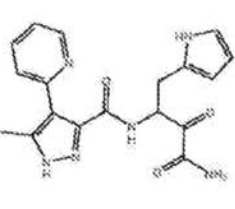
20

30

40

【 0 3 1 5 】

【表 1 I I】

インデックス: 681 	インデックス: 682 	インデックス: 683 	インデックス: 684 
インデックス: 685 	インデックス: 686 	インデックス: 687 	インデックス: 688 
インデックス: 689 	インデックス: 690 	インデックス: 691 	インデックス: 692 
インデックス: 693 	インデックス: 694 	インデックス: 695 	インデックス: 696 
インデックス: 697 	インデックス: 698 	インデックス: 699 	インデックス: 700 

10

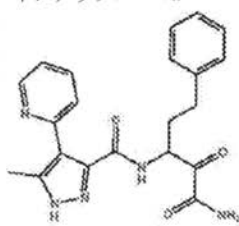
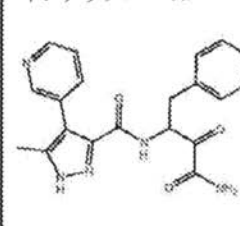
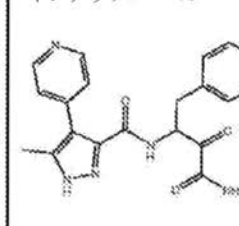
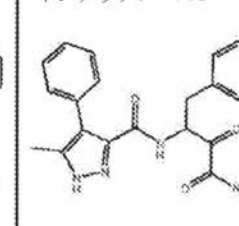
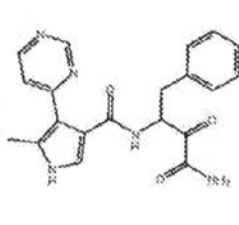
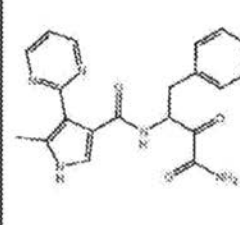
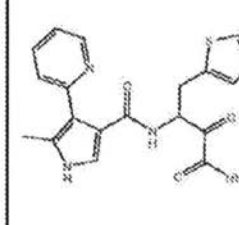
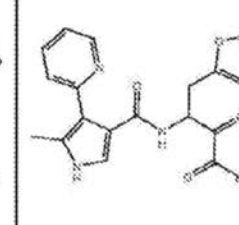
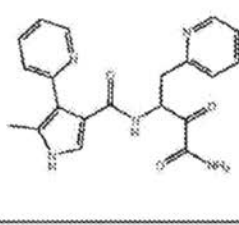
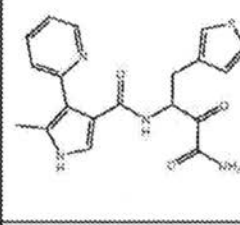
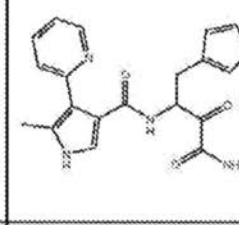
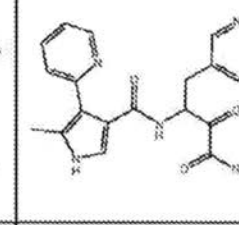
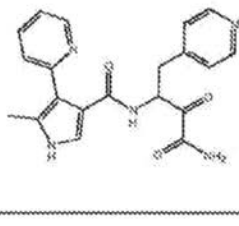
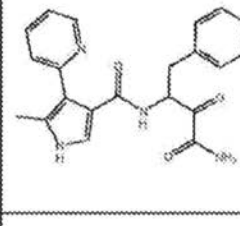
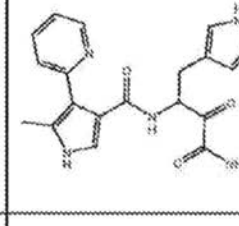
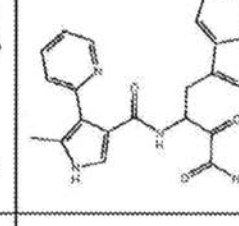
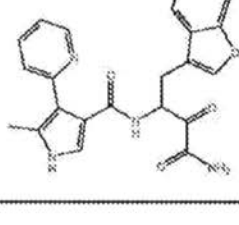
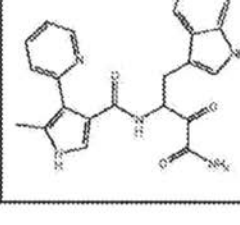
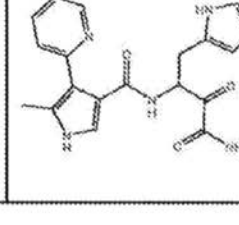
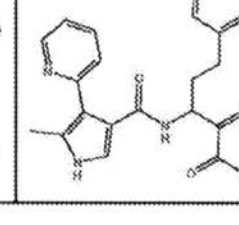
20

30

40

【 0 3 1 6 】

【表 1 J J】

インデックス: 701 	インデックス: 702 	インデックス: 703 	インデックス: 704 
インデックス: 705 	インデックス: 706 	インデックス: 707 	インデックス: 708 
インデックス: 709 	インデックス: 710 	インデックス: 711 	インデックス: 712 
インデックス: 713 	インデックス: 714 	インデックス: 715 	インデックス: 716 
インデックス: 717 	インデックス: 718 	インデックス: 719 	インデックス: 720 

10

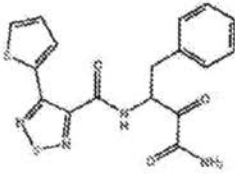
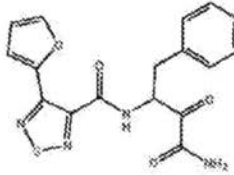
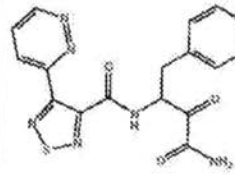
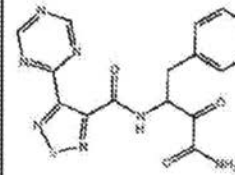
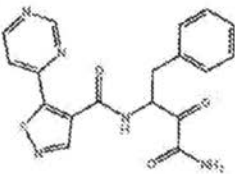
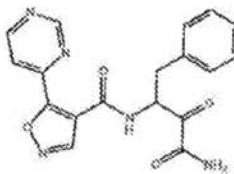
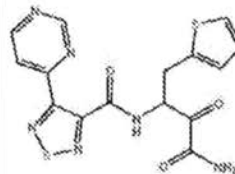
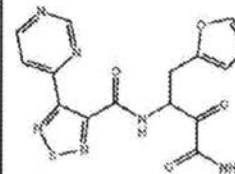
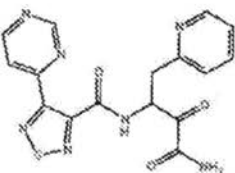
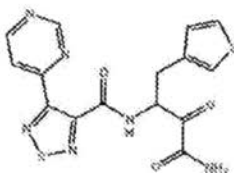
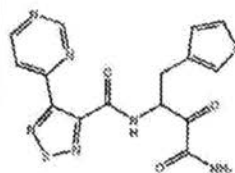
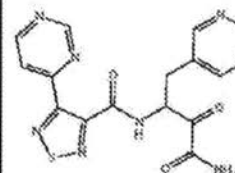
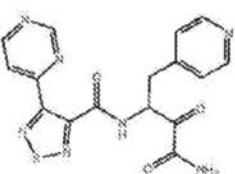
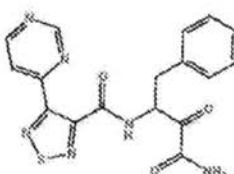
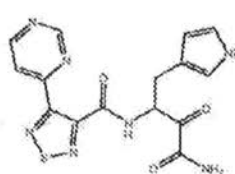
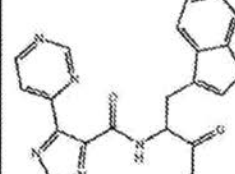
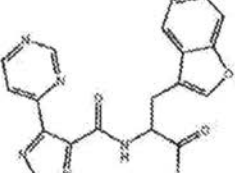
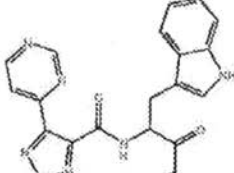
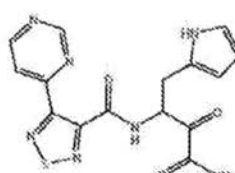
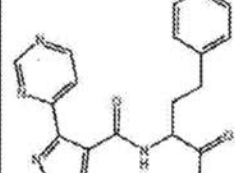
20

30

40

【 0 3 1 7 】

【表 1 K K】

インデックス: 721 	インデックス: 722 	インデックス: 723 	インデックス: 724 
インデックス: 725 	インデックス: 726 	インデックス: 727 	インデックス: 728 
インデックス: 729 	インデックス: 730 	インデックス: 731 	インデックス: 732 
インデックス: 733 	インデックス: 734 	インデックス: 735 	インデックス: 736 
インデックス: 737 	インデックス: 738 	インデックス: 739 	インデックス: 740 

10

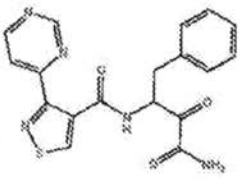
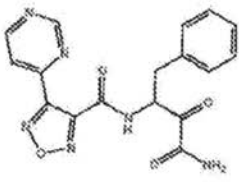
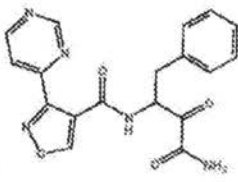
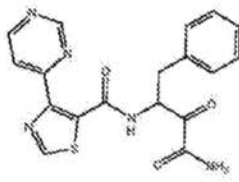
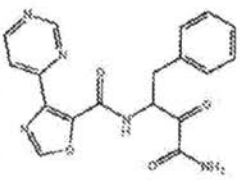
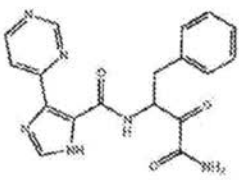
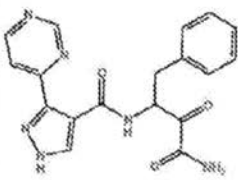
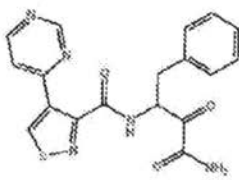
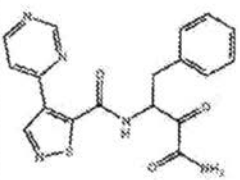
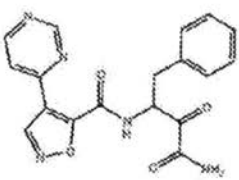
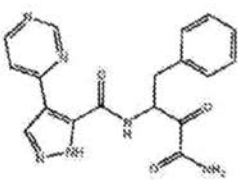
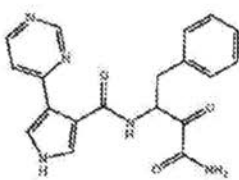
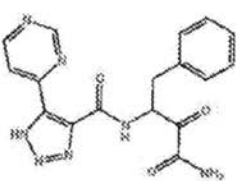
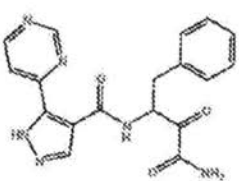
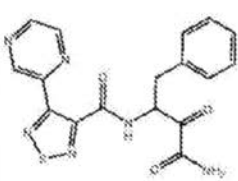
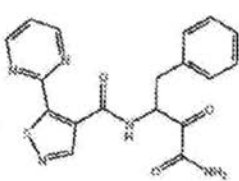
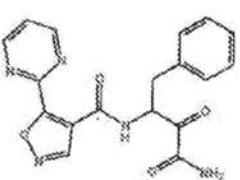
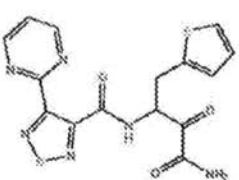
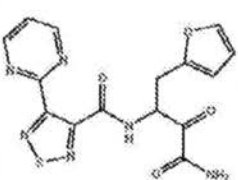
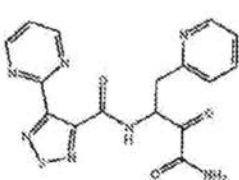
20

30

40

【 0 3 1 8 】

【表 1 L L】

インデックス: 741 	インデックス: 742 	インデックス: 743 	インデックス: 744 
インデックス: 745 	インデックス: 746 	インデックス: 747 	インデックス: 748 
インデックス: 749 	インデックス: 750 	インデックス: 751 	インデックス: 752 
インデックス: 753 	インデックス: 754 	インデックス: 755 	インデックス: 756 
インデックス: 757 	インデックス: 758 	インデックス: 759 	インデックス: 760 

10

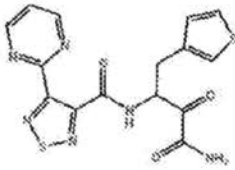
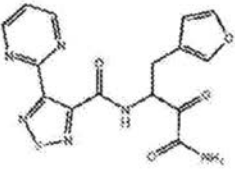
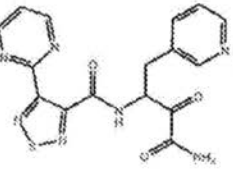
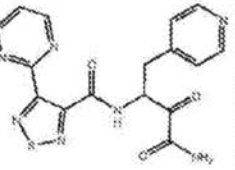
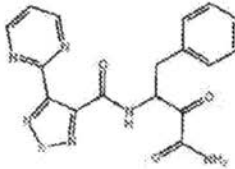
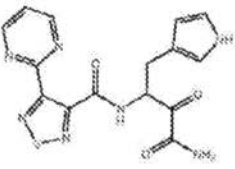
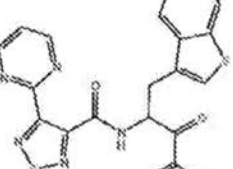
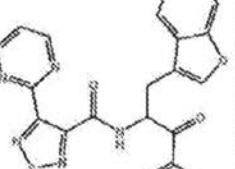
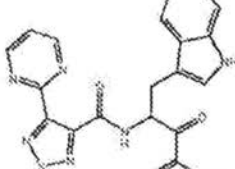
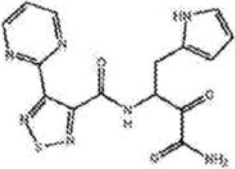
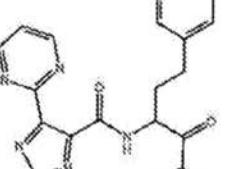
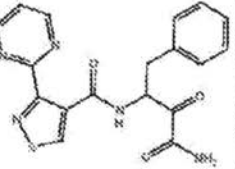
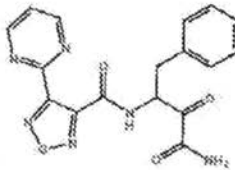
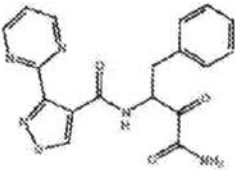
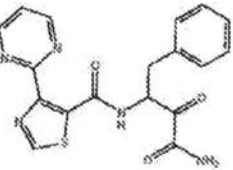
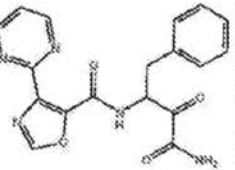
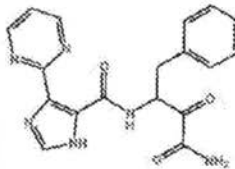
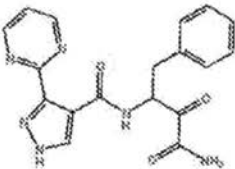
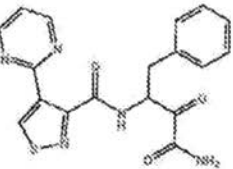
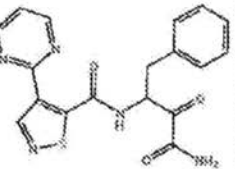
20

30

40

【 0 3 1 9 】

【表 1 MM】

インデックス: 761 	インデックス: 762 	インデックス: 763 	インデックス: 764 
インデックス: 765 	インデックス: 766 	インデックス: 767 	インデックス: 768 
インデックス: 769 	インデックス: 770 	インデックス: 771 	インデックス: 772 
インデックス: 773 	インデックス: 774 	インデックス: 775 	インデックス: 776 
インデックス: 777 	インデックス: 778 	インデックス: 779 	インデックス: 780 

10

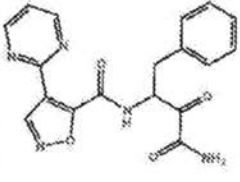
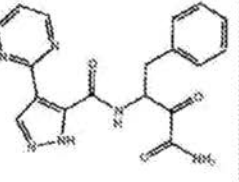
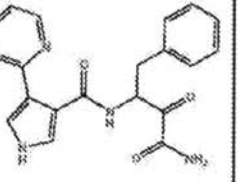
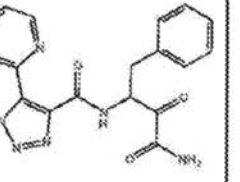
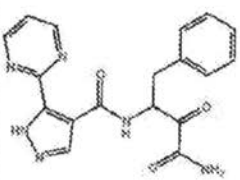
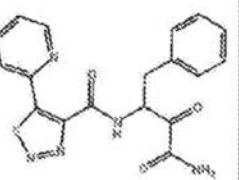
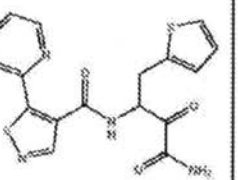
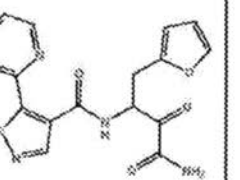
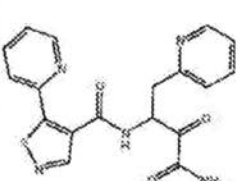
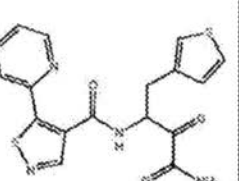
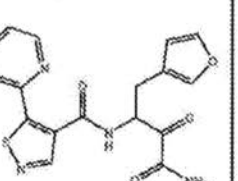
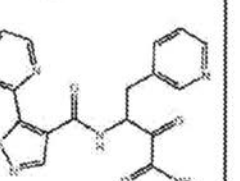
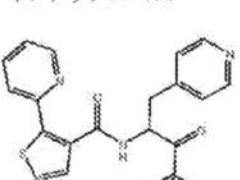
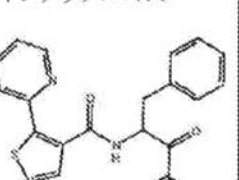
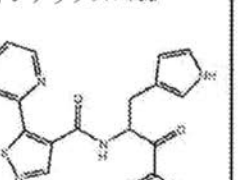
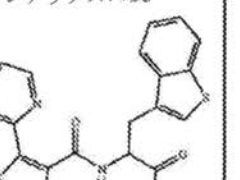
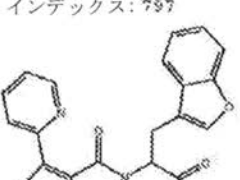
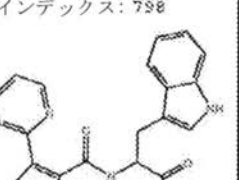
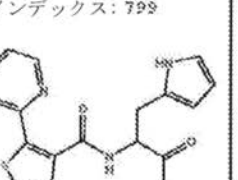
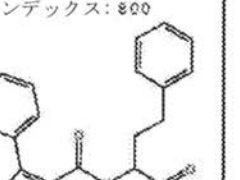
20

30

40

【 0 3 2 0 】

【表 1 N N】

インデックス: 781 	インデックス: 782 	インデックス: 783 	インデックス: 784 
インデックス: 785 	インデックス: 786 	インデックス: 787 	インデックス: 788 
インデックス: 789 	インデックス: 790 	インデックス: 791 	インデックス: 792 
インデックス: 793 	インデックス: 794 	インデックス: 795 	インデックス: 796 
インデックス: 797 	インデックス: 798 	インデックス: 799 	インデックス: 800 

10

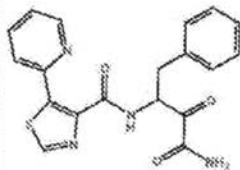
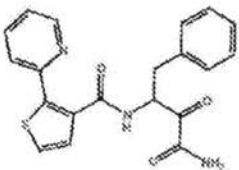
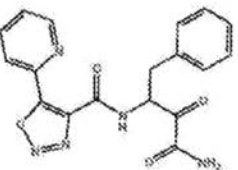
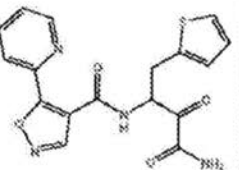
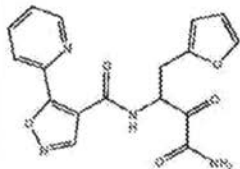
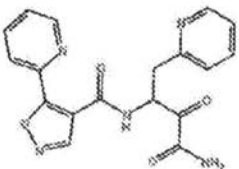
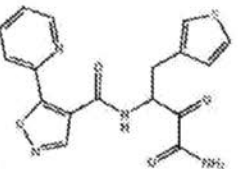
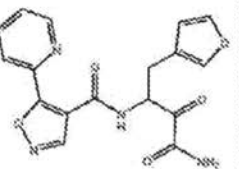
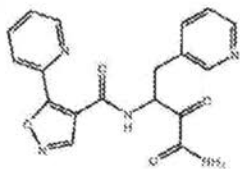
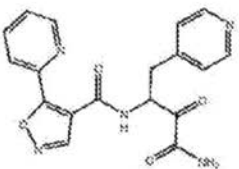
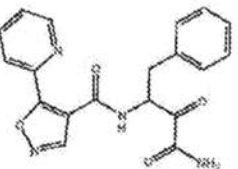
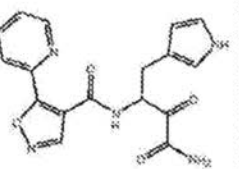
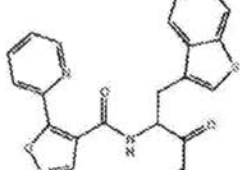
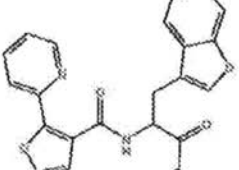
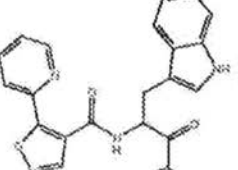
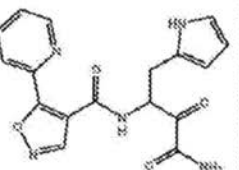
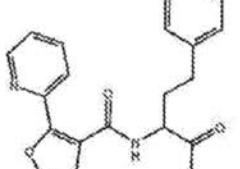
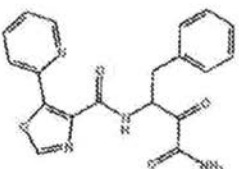
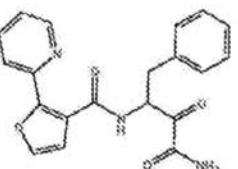
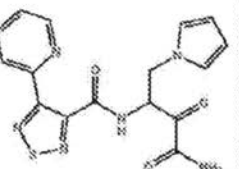
20

30

40

【 0 3 2 1 】

【表 100】

インデックス: 801 	インデックス: 802 	インデックス: 803 	インデックス: 804 
インデックス: 805 	インデックス: 806 	インデックス: 807 	インデックス: 808 
インデックス: 809 	インデックス: 810 	インデックス: 811 	インデックス: 812 
インデックス: 813 	インデックス: 814 	インデックス: 815 	インデックス: 816 
インデックス: 817 	インデックス: 818 	インデックス: 819 	インデックス: 820 

10

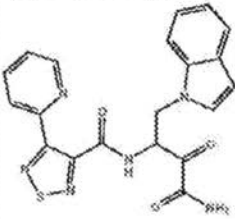
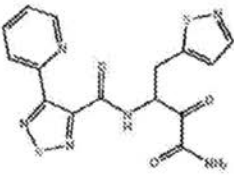
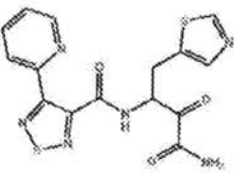
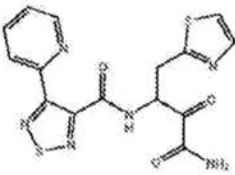
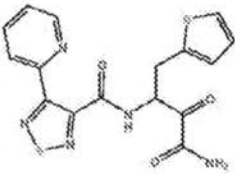
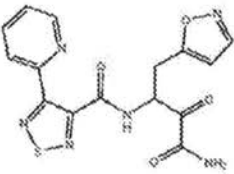
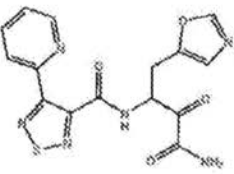
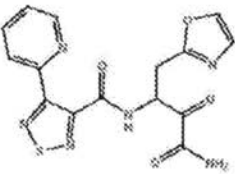
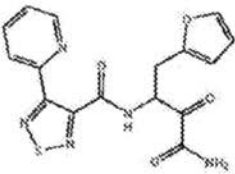
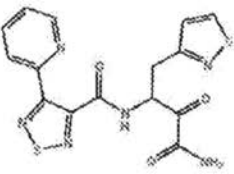
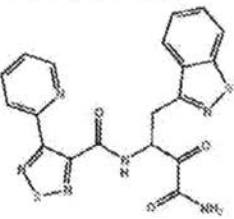
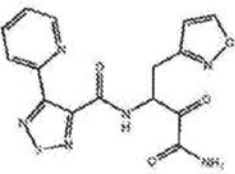
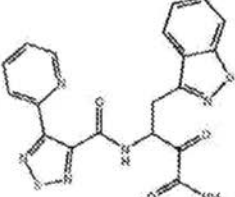
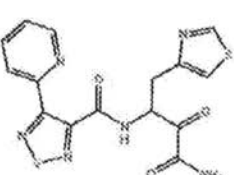
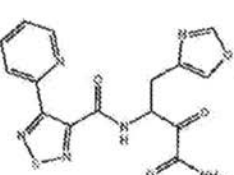
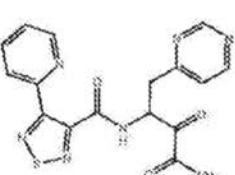
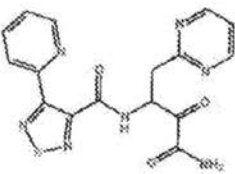
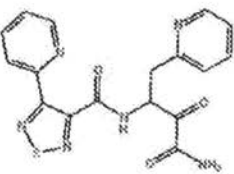
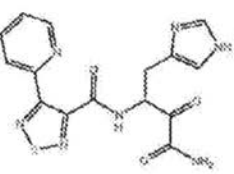
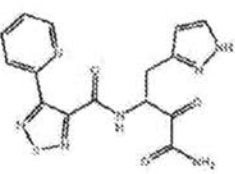
20

30

40

【0322】

【表 1 P P】

インデックス: 821 	インデックス: 822 	インデックス: 823 	インデックス: 824 
インデックス: 825 	インデックス: 826 	インデックス: 827 	インデックス: 828 
インデックス: 829 	インデックス: 830 	インデックス: 831 	インデックス: 832 
インデックス: 833 	インデックス: 834 	インデックス: 835 	インデックス: 836 
インデックス: 837 	インデックス: 838 	インデックス: 839 	インデックス: 840 

10

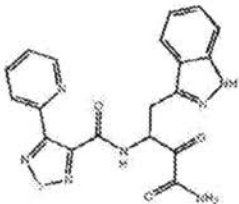
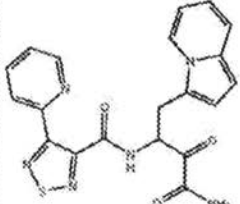
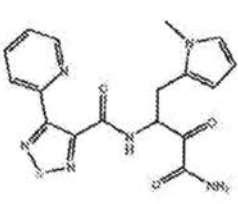
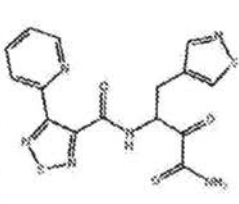
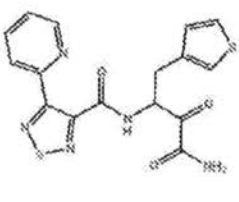
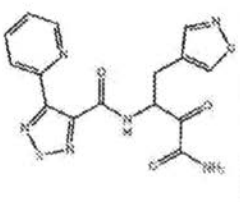
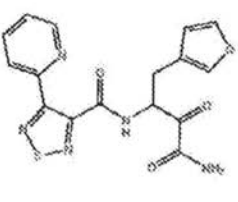
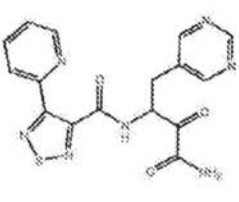
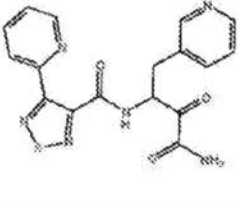
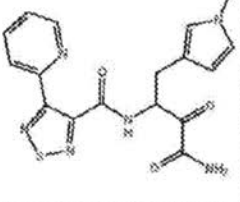
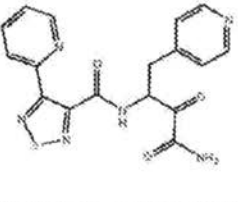
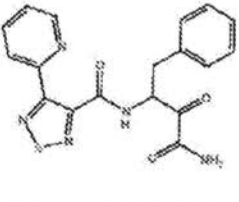
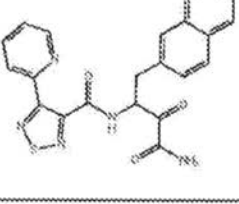
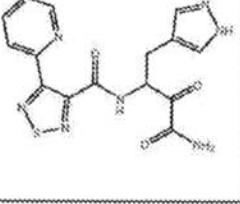
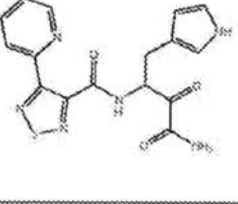
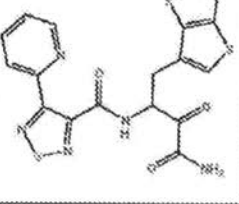
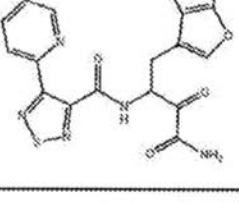
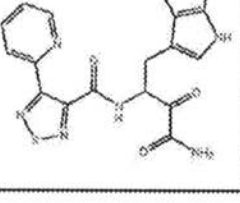
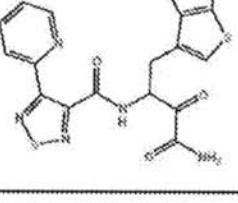
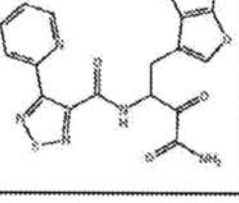
20

30

40

【 0 3 2 3 】

【表 1 Q Q】

インデックス: 841 	インデックス: 842 	インデックス: 843 	インデックス: 844 
インデックス: 845 	インデックス: 846 	インデックス: 847 	インデックス: 848 
インデックス: 849 	インデックス: 850 	インデックス: 851 	インデックス: 852 
インデックス: 853 	インデックス: 854 	インデックス: 855 	インデックス: 856 
インデックス: 857 	インデックス: 858 	インデックス: 859 	インデックス: 860 

10

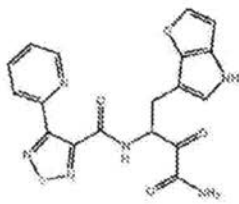
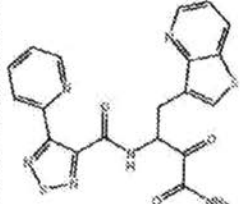
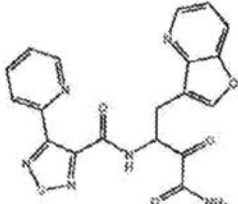
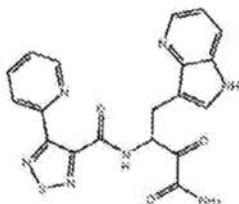
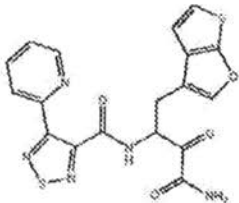
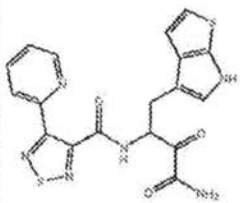
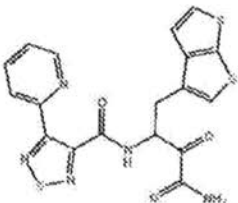
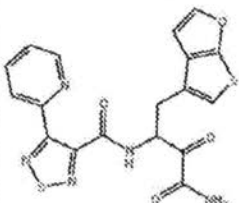
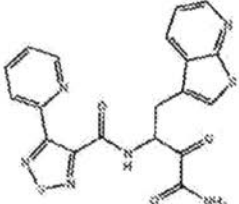
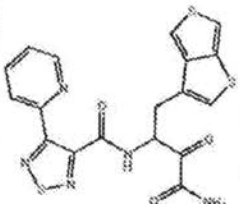
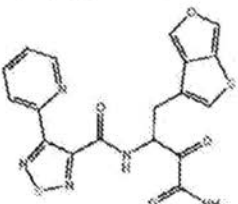
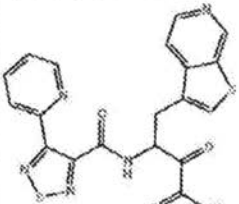
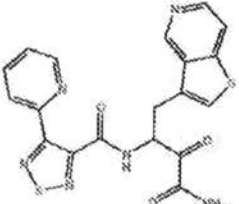
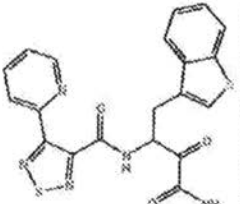
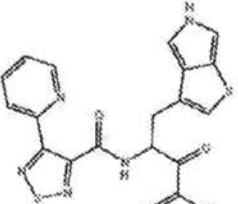
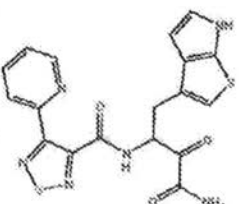
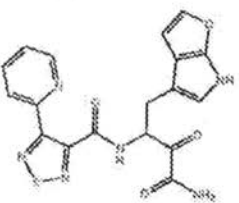
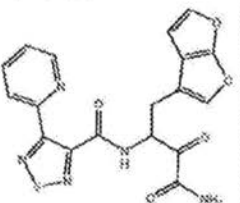
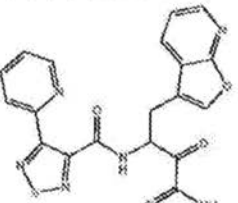
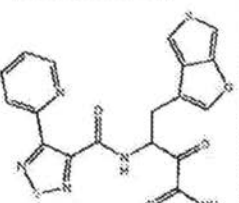
20

30

40

【 0 3 2 4 】

【表 1 R R】

インデックス: 861 	インデックス: 862 	インデックス: 863 	インデックス: 864 
インデックス: 865 	インデックス: 866 	インデックス: 867 	インデックス: 868 
インデックス: 869 	インデックス: 870 	インデックス: 871 	インデックス: 872 
インデックス: 873 	インデックス: 874 	インデックス: 875 	インデックス: 876 
インデックス: 877 	インデックス: 878 	インデックス: 879 	インデックス: 880 

10

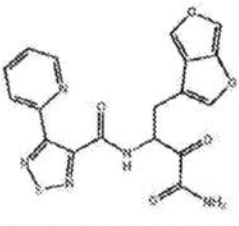
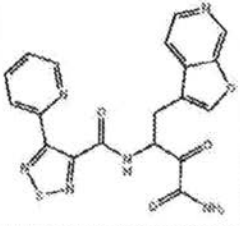
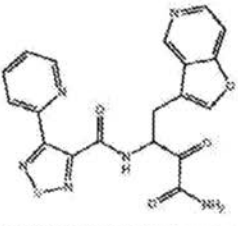
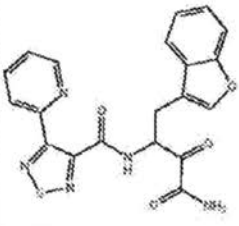
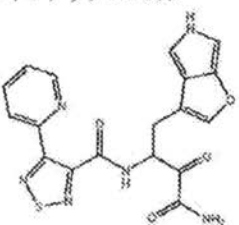
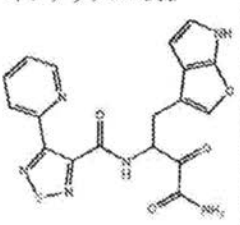
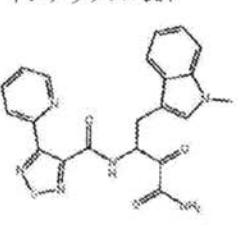
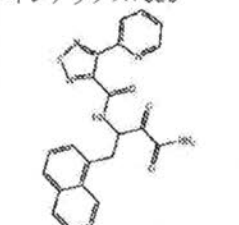
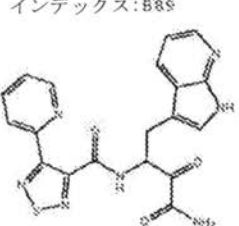
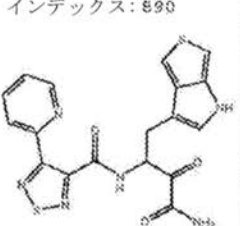
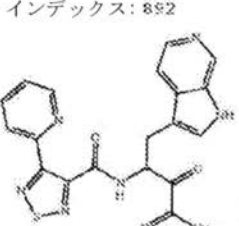
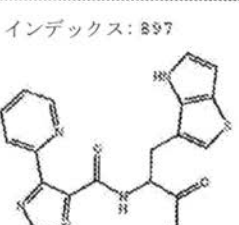
20

30

40

【 0 3 2 5 】

【表 1 S S】

インデックス: 881 	インデックス: 882 	インデックス: 883 	インデックス: 884 
インデックス: 885 	インデックス: 886 	インデックス: 887 	インデックス: 888 
インデックス: 889 	インデックス: 890 	インデックス: 891 	インデックス: 892 
インデックス: 893 	インデックス: 894 	インデックス: 895 	インデックス: 896 
インデックス: 897 	インデックス: 898 	インデックス: 899 	インデックス: 900 

10

20

30

40

【 0 3 2 6 】

【表 1 T T】

インデックス: 901	インデックス: 902	インデックス: 903	インデックス: 904
インデックス: 905	インデックス: 906	インデックス: 907	インデックス: 908
インデックス: 909	インデックス: 910	インデックス: 911	インデックス: 912
インデックス: 913	インデックス: 914	インデックス: 915	インデックス: 916
インデックス: 917	インデックス: 918	インデックス: 919	インデックス: 920

10

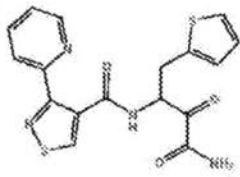
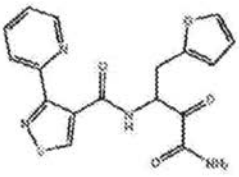
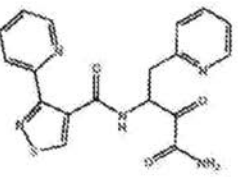
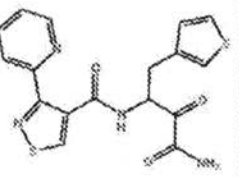
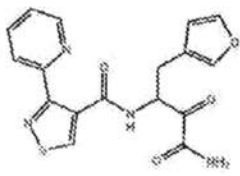
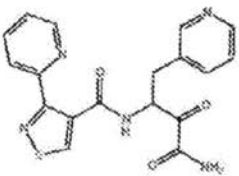
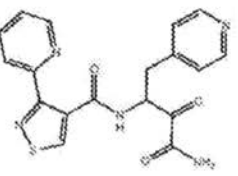
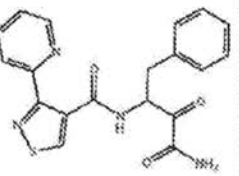
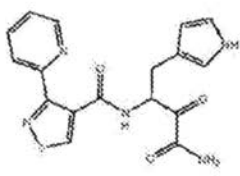
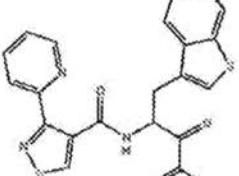
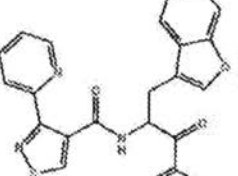
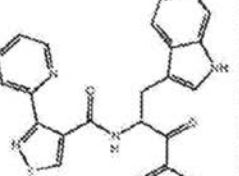
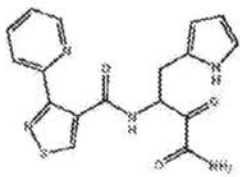
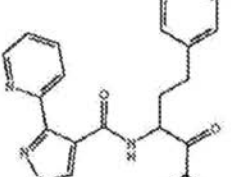
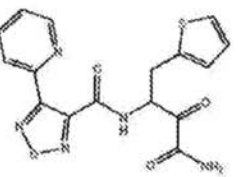
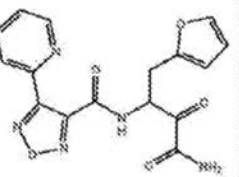
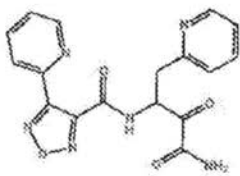
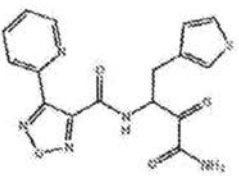
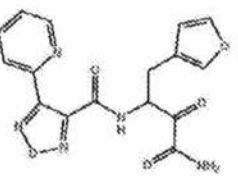
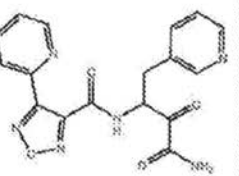
20

30

40

【 0 3 2 7 】

【表 1 U U】

インデックス: 921 	インデックス: 922 	インデックス: 923 	インデックス: 924 
インデックス: 925 	インデックス: 926 	インデックス: 927 	インデックス: 928 
インデックス: 929 	インデックス: 930 	インデックス: 931 	インデックス: 932 
インデックス: 933 	インデックス: 934 	インデックス: 935 	インデックス: 936 
インデックス: 937 	インデックス: 938 	インデックス: 939 	インデックス: 940 

10

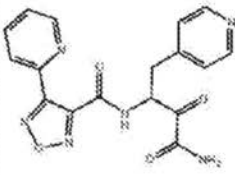
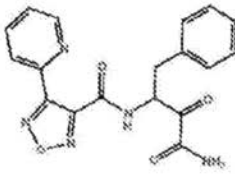
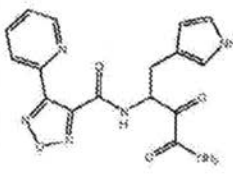
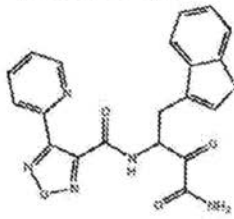
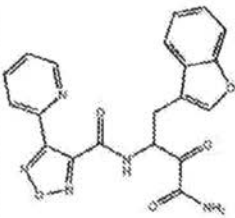
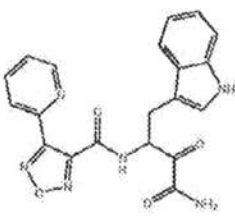
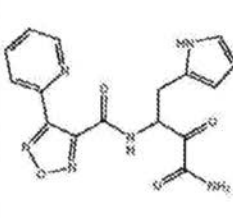
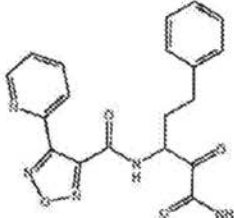
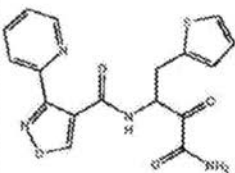
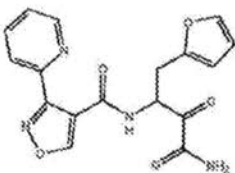
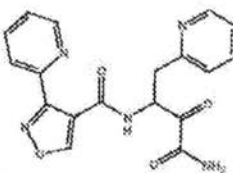
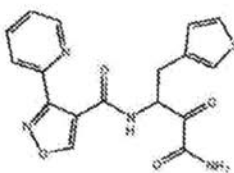
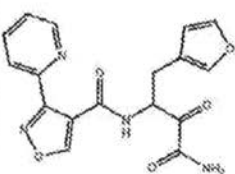
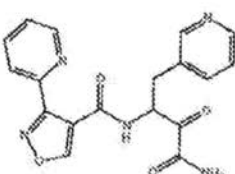
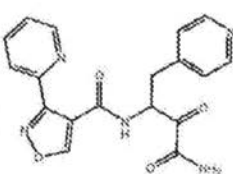
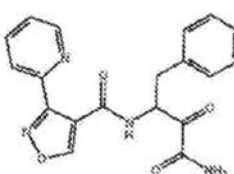
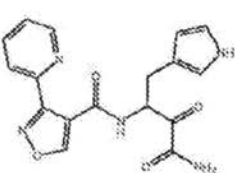
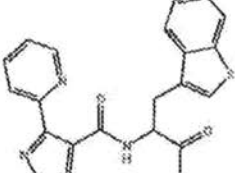
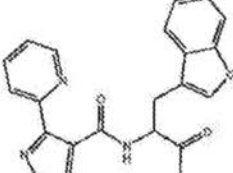
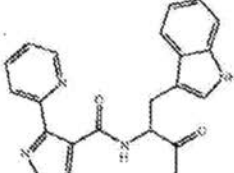
20

30

40

【 0 3 2 8 】

【表 1 V V】

インデックス: 941 	インデックス: 942 	インデックス: 943 	インデックス: 944 
インデックス: 945 	インデックス: 946 	インデックス: 947 	インデックス: 948 
インデックス: 949 	インデックス: 950 	インデックス: 951 	インデックス: 952 
インデックス: 953 	インデックス: 954 	インデックス: 955 	インデックス: 956 
インデックス: 957 	インデックス: 958 	インデックス: 959 	インデックス: 960 

10

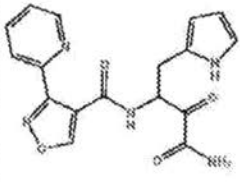
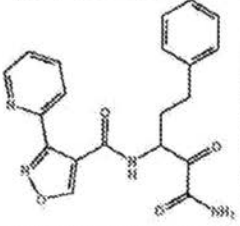
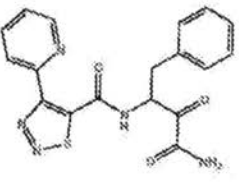
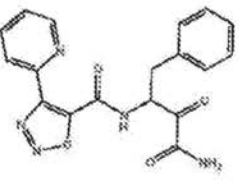
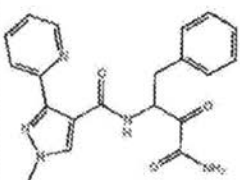
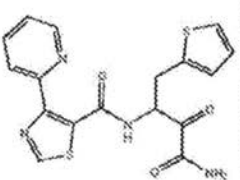
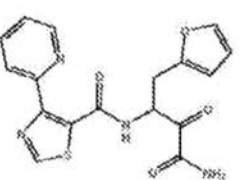
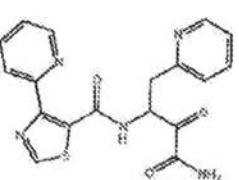
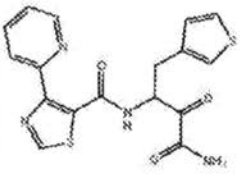
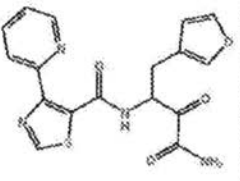
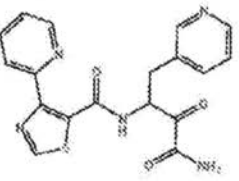
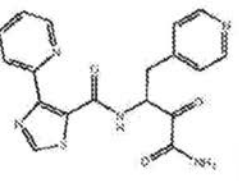
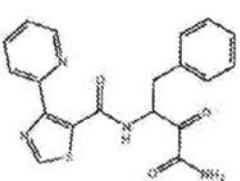
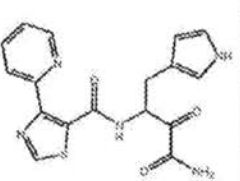
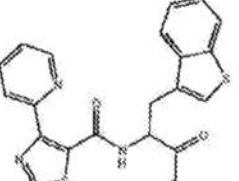
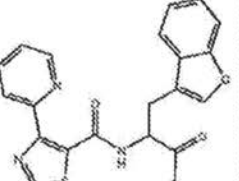
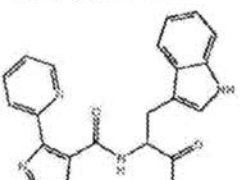
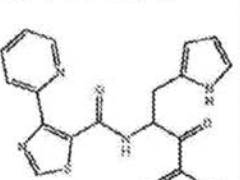
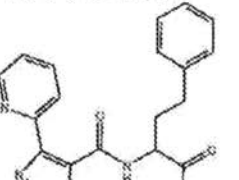
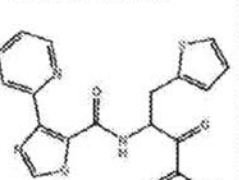
20

30

40

【 0 3 2 9 】

【表 1 WW】

インデックス: 961 	インデックス: 962 	インデックス: 963 	インデックス: 964 
インデックス: 965 	インデックス: 966 	インデックス: 967 	インデックス: 968 
インデックス: 969 	インデックス: 970 	インデックス: 971 	インデックス: 972 
インデックス: 973 	インデックス: 974 	インデックス: 975 	インデックス: 976 
インデックス: 977 	インデックス: 978 	インデックス: 979 	インデックス: 980 

10

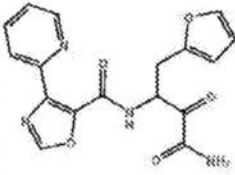
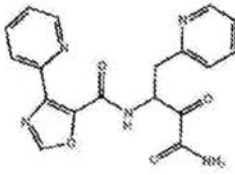
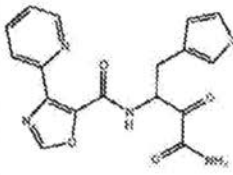
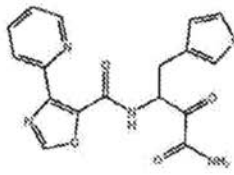
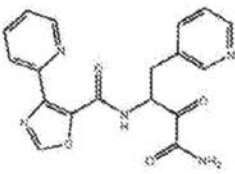
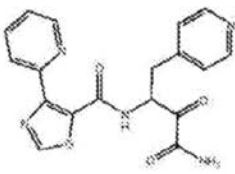
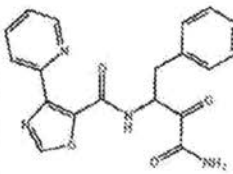
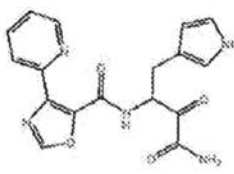
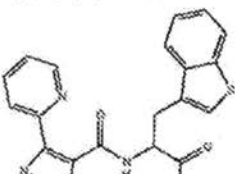
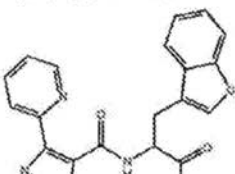
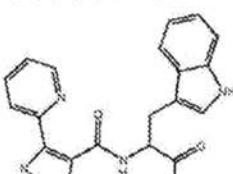
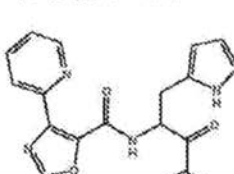
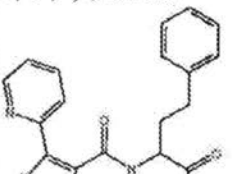
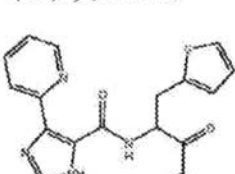
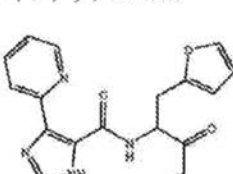
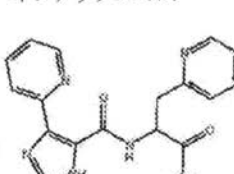
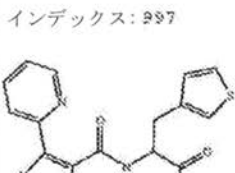
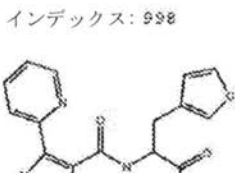
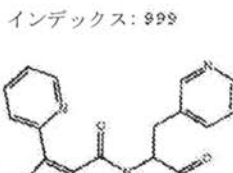
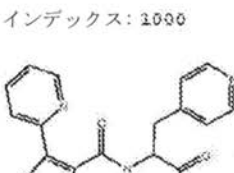
20

30

40

【 0 3 3 0 】

【表 1 X X】

インデックス: 981 	インデックス: 982 	インデックス: 983 	インデックス: 984 
インデックス: 985 	インデックス: 986 	インデックス: 987 	インデックス: 988 
インデックス: 989 	インデックス: 990 	インデックス: 991 	インデックス: 992 
インデックス: 993 	インデックス: 994 	インデックス: 995 	インデックス: 996 
インデックス: 997 	インデックス: 998 	インデックス: 999 	インデックス: 1000 

10

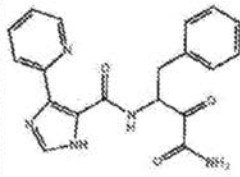
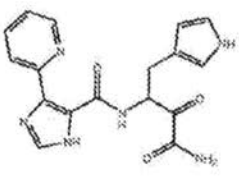
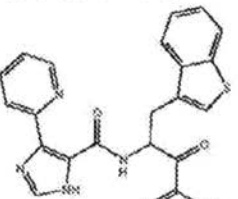
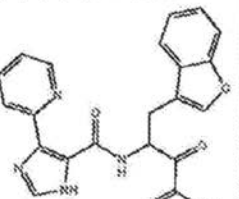
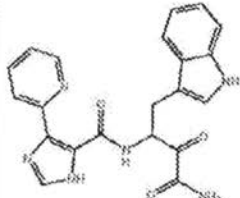
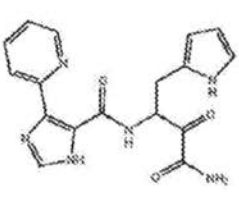
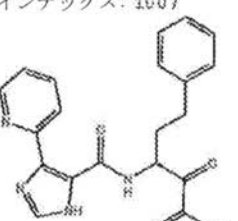
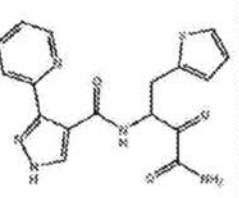
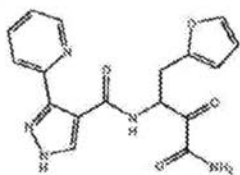
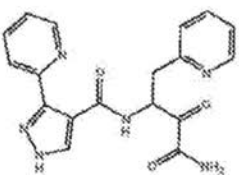
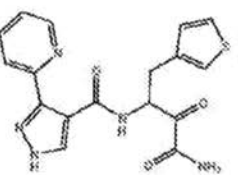
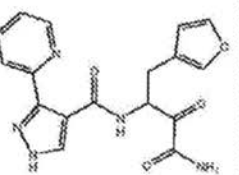
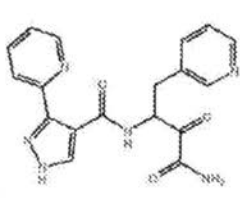
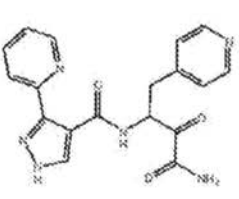
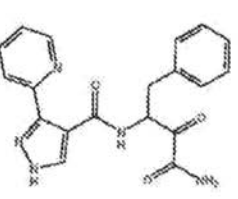
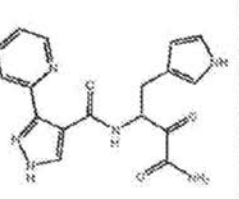
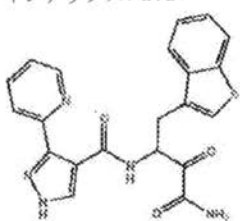
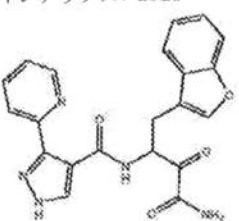
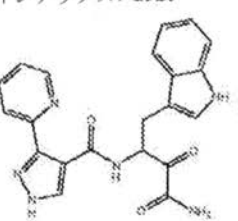
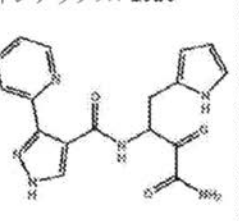
20

30

40

【 0 3 3 1 】

【表 1 Y Y】

インデックス: 1001 	インデックス: 1002 	インデックス: 1003 	インデックス: 1004 
インデックス: 1005 	インデックス: 1006 	インデックス: 1007 	インデックス: 1008 
インデックス: 1009 	インデックス: 1010 	インデックス: 1011 	インデックス: 1012 
インデックス: 1013 	インデックス: 1014 	インデックス: 1015 	インデックス: 1016 
インデックス: 1017 	インデックス: 1018 	インデックス: 1019 	インデックス: 1020 

10

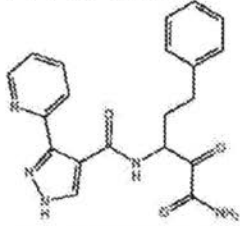
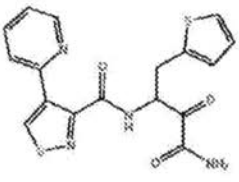
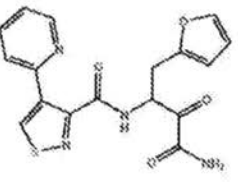
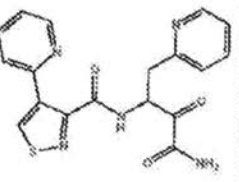
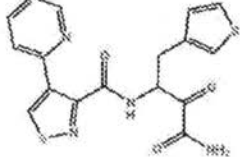
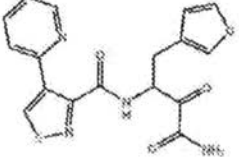
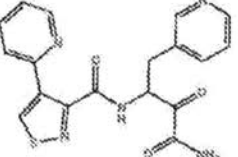
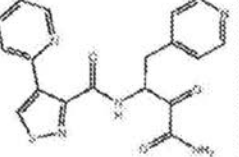
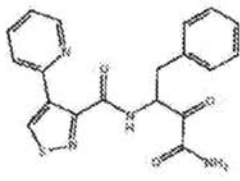
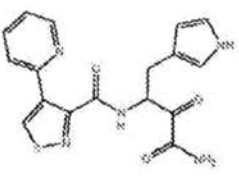
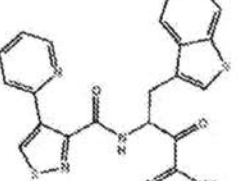
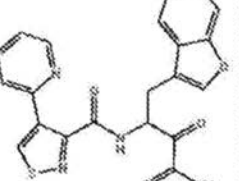
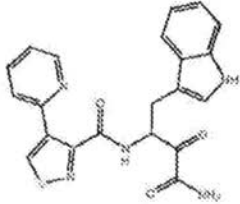
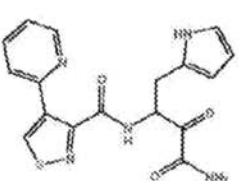
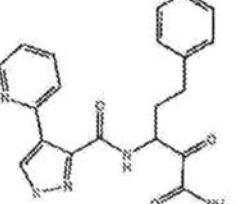
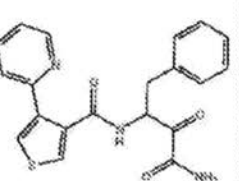
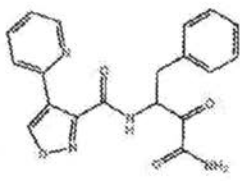
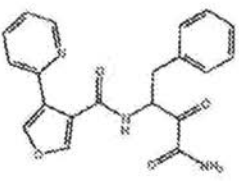
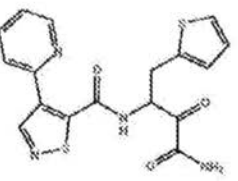
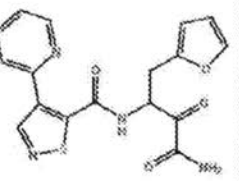
20

30

40

【 0 3 3 2 】

【表 1 Z Z】

インデックス: 1021 	インデックス: 1022 	インデックス: 1023 	インデックス: 1024 
インデックス: 1025 	インデックス: 1026 	インデックス: 1027 	インデックス: 1028 
インデックス: 1029 	インデックス: 1030 	インデックス: 1031 	インデックス: 1032 
インデックス: 1033 	インデックス: 1034 	インデックス: 1035 	インデックス: 1036 
インデックス: 1037 	インデックス: 1038 	インデックス: 1039 	インデックス: 1040 

10

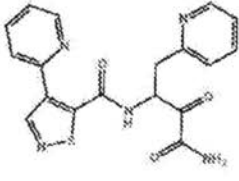
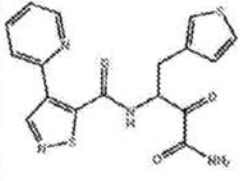
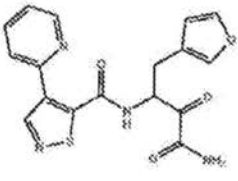
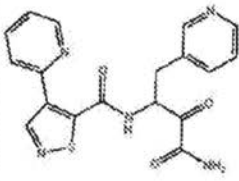
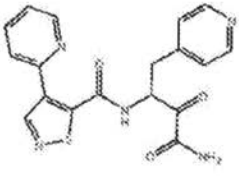
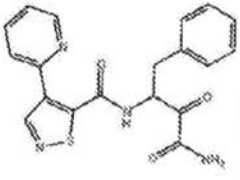
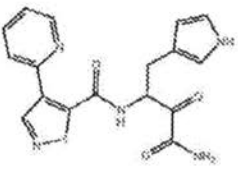
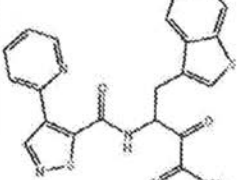
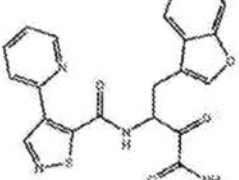
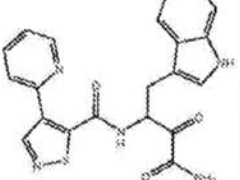
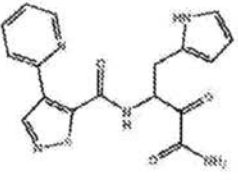
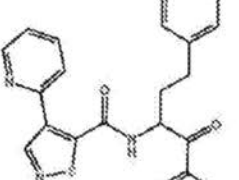
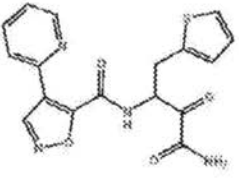
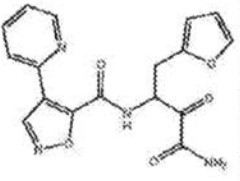
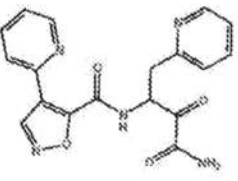
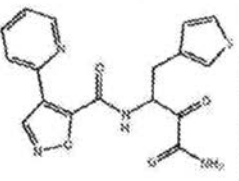
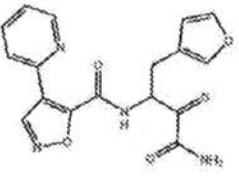
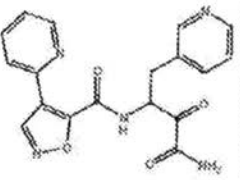
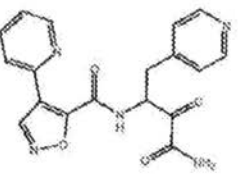
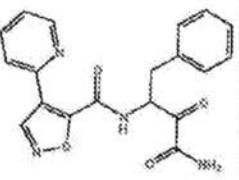
20

30

40

【 0 3 3 3 】

【表 1 A A A】

インデックス: 1041 	インデックス: 1042 	インデックス: 1043 	インデックス: 1044 
インデックス: 1045 	インデックス: 1046 	インデックス: 1047 	インデックス: 1048 
インデックス: 1049 	インデックス: 1050 	インデックス: 1051 	インデックス: 1052 
インデックス: 1053 	インデックス: 1054 	インデックス: 1055 	インデックス: 1056 
インデックス: 1057 	インデックス: 1058 	インデックス: 1059 	インデックス: 1060 

10

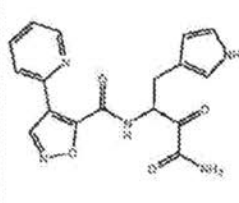
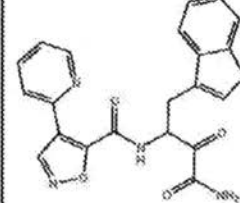
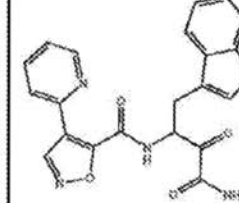
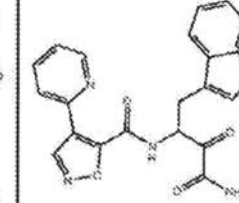
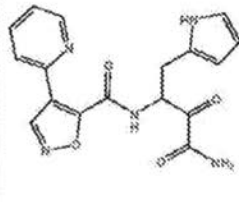
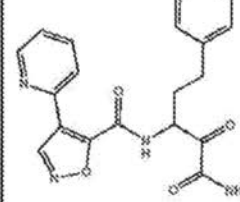
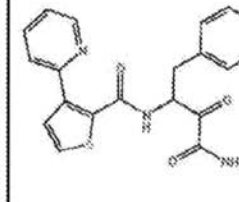
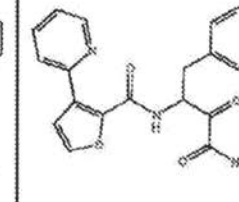
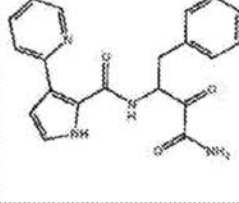
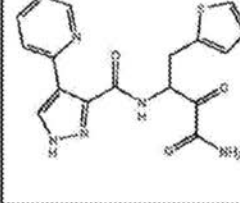
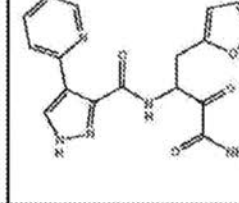
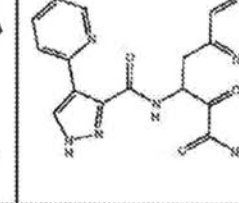
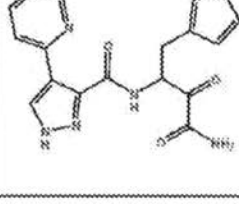
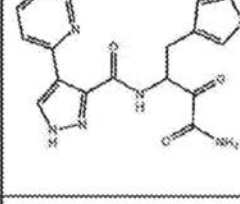
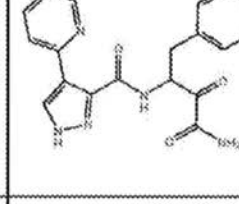
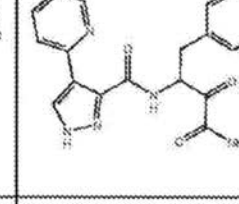
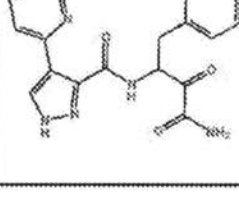
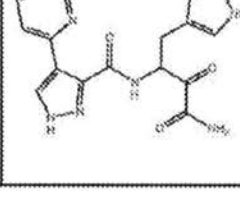
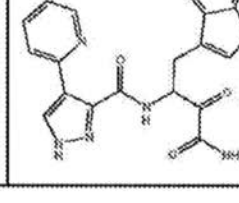
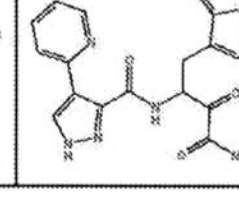
20

30

40

【 0 3 3 4 】

【表 1 B B B】

インデックス: 1061 	インデックス: 1062 	インデックス: 1063 	インデックス: 1064 
インデックス: 1065 	インデックス: 1066 	インデックス: 1067 	インデックス: 1068 
インデックス: 1069 	インデックス: 1070 	インデックス: 1071 	インデックス: 1072 
インデックス: 1073 	インデックス: 1074 	インデックス: 1075 	インデックス: 1076 
インデックス: 1077 	インデックス: 1078 	インデックス: 1079 	インデックス: 1080 

10

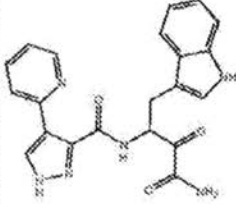
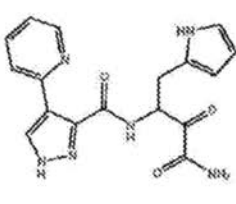
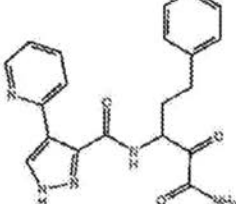
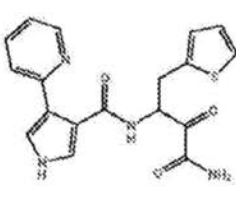
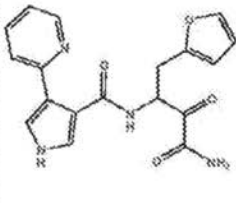
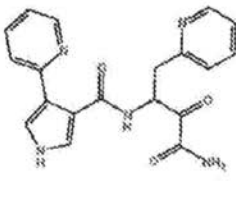
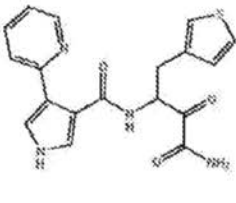
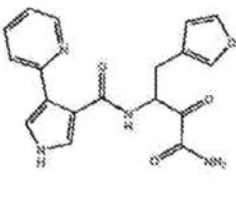
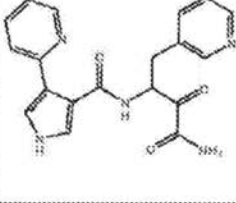
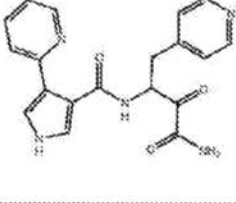
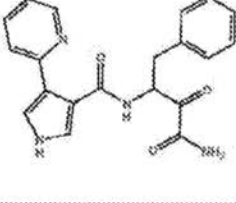
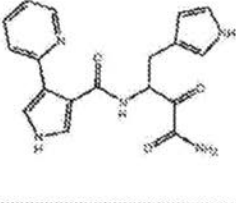
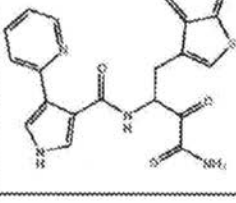
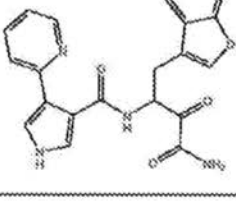
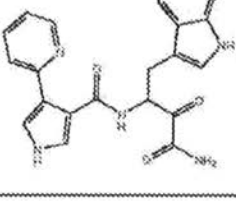
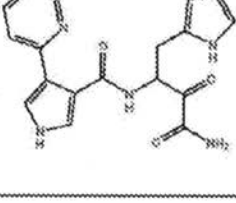
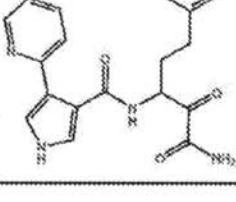
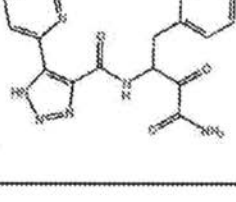
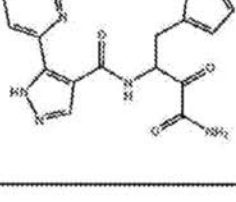
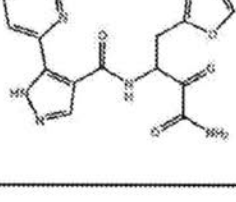
20

30

40

【 0 3 3 5 】

【表 1 C C C】

インデックス: 1081 	インデックス: 1082 	インデックス: 1083 	インデックス: 1084 
インデックス: 1085 	インデックス: 1086 	インデックス: 1087 	インデックス: 1088 
インデックス: 1089 	インデックス: 1090 	インデックス: 1091 	インデックス: 1092 
インデックス: 1093 	インデックス: 1094 	インデックス: 1095 	インデックス: 1096 
インデックス: 1097 	インデックス: 1098 	インデックス: 1099 	インデックス: 1100 

10

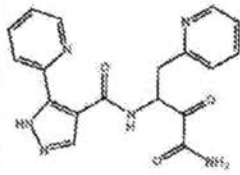
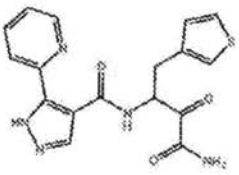
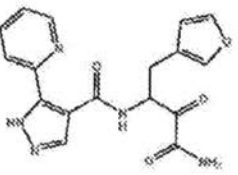
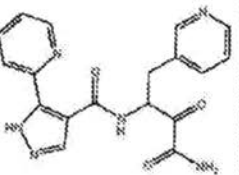
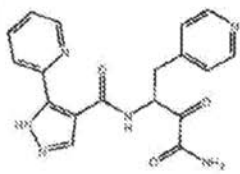
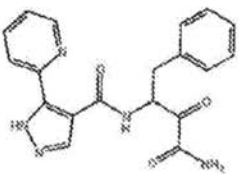
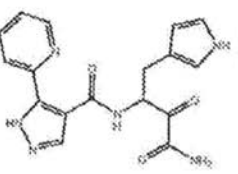
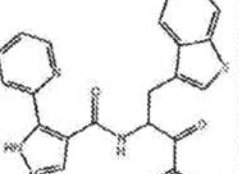
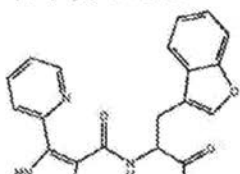
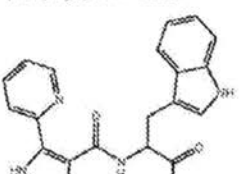
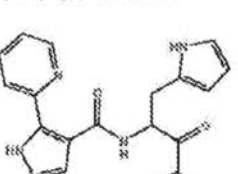
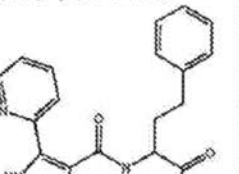
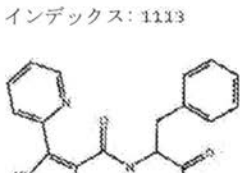
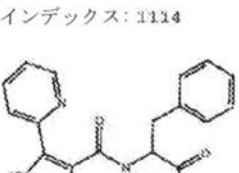
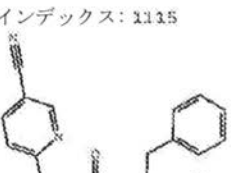
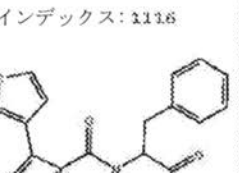
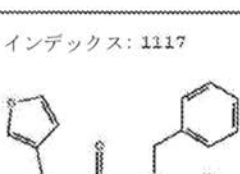
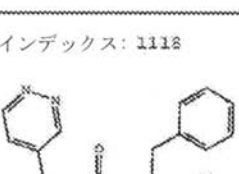
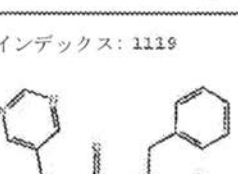
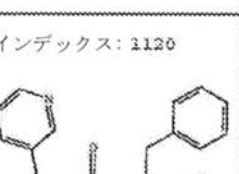
20

30

40

【 0 3 3 6 】

【表 1 D D D】

インデックス: 1101 	インデックス: 1102 	インデックス: 1103 	インデックス: 1104 
インデックス: 1105 	インデックス: 1106 	インデックス: 1107 	インデックス: 1108 
インデックス: 1109 	インデックス: 1110 	インデックス: 1111 	インデックス: 1112 
インデックス: 1113 	インデックス: 1114 	インデックス: 1115 	インデックス: 1116 
インデックス: 1117 	インデックス: 1118 	インデックス: 1119 	インデックス: 1120 

10

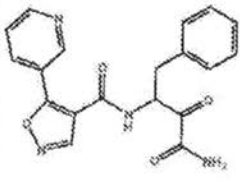
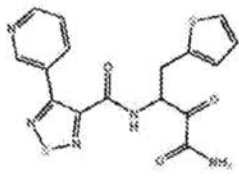
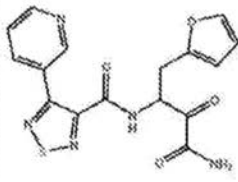
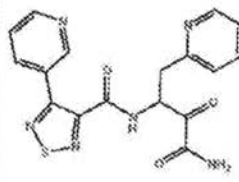
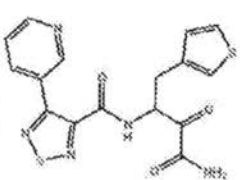
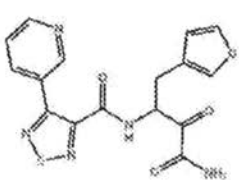
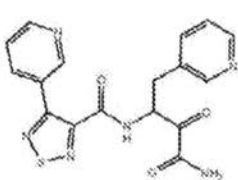
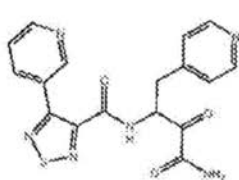
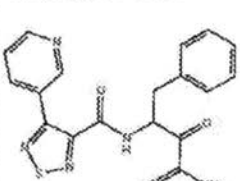
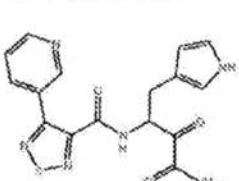
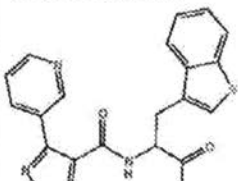
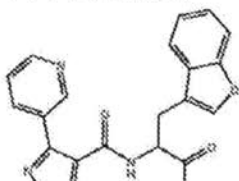
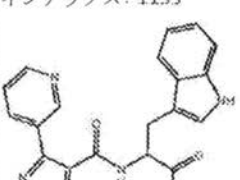
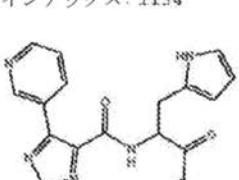
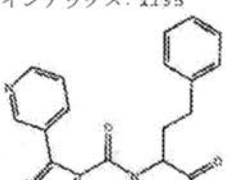
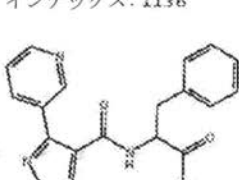
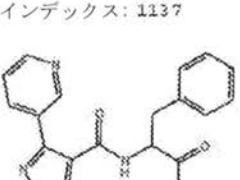
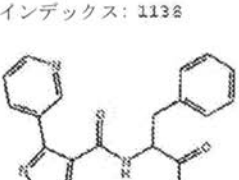
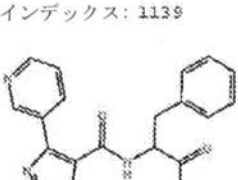
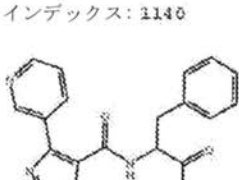
20

30

40

【 0 3 3 7 】

【表 1 E E E】

インデックス: 1121 	インデックス: 1122 	インデックス: 1123 	インデックス: 1124 
インデックス: 1125 	インデックス: 1126 	インデックス: 1127 	インデックス: 1128 
インデックス: 1129 	インデックス: 1130 	インデックス: 1131 	インデックス: 1132 
インデックス: 1133 	インデックス: 1134 	インデックス: 1135 	インデックス: 1136 
インデックス: 1137 	インデックス: 1138 	インデックス: 1139 	インデックス: 1140 

10

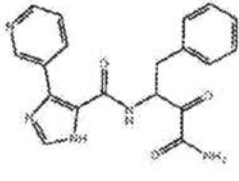
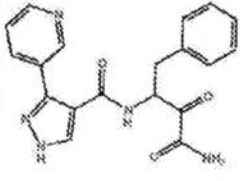
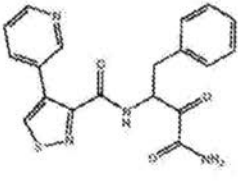
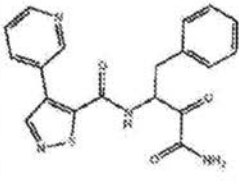
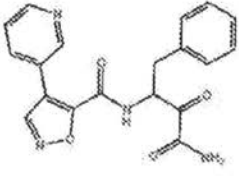
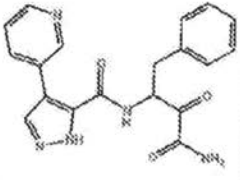
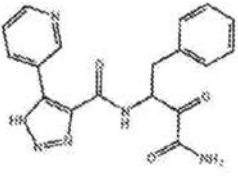
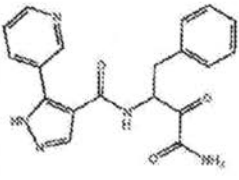
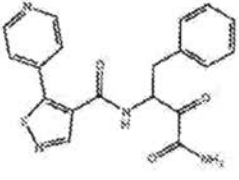
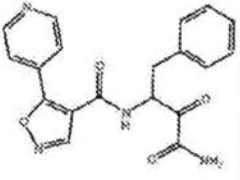
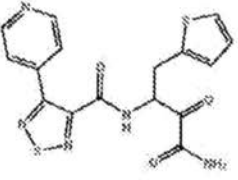
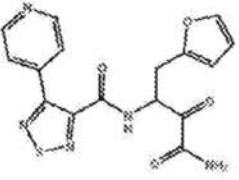
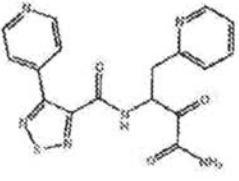
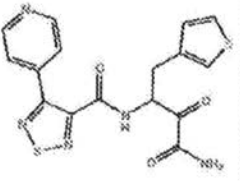
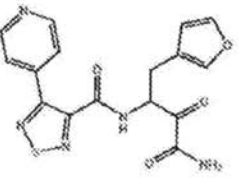
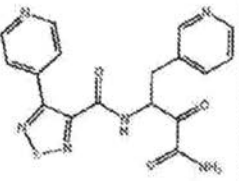
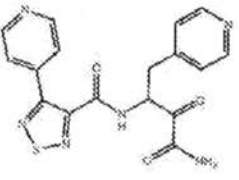
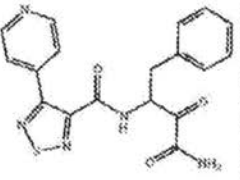
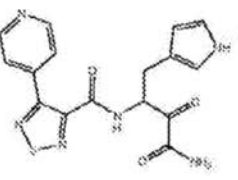
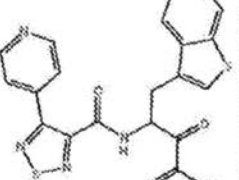
20

30

40

【 0 3 3 8 】

【表 1 F F F】

インデックス: 1141 	インデックス: 1142 	インデックス: 1143 	インデックス: 1144 
インデックス: 1145 	インデックス: 1146 	インデックス: 1147 	インデックス: 1148 
インデックス: 1149 	インデックス: 1150 	インデックス: 1151 	インデックス: 1152 
インデックス: 1153 	インデックス: 1154 	インデックス: 1155 	インデックス: 1156 
インデックス: 1157 	インデックス: 1158 	インデックス: 1159 	インデックス: 1160 

10

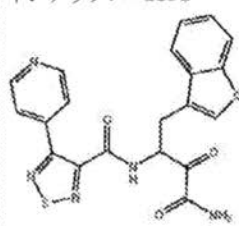
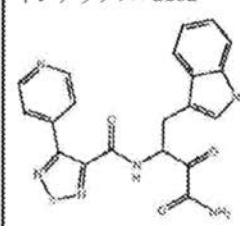
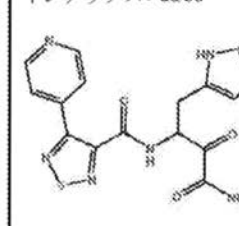
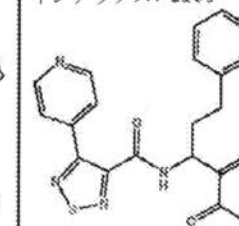
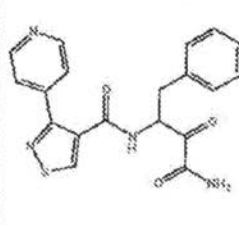
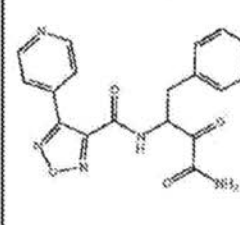
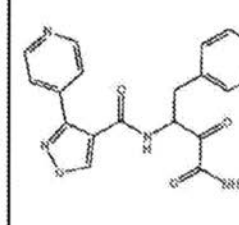
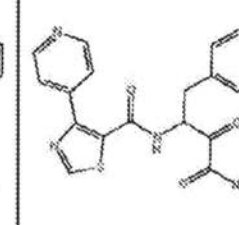
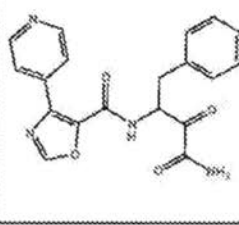
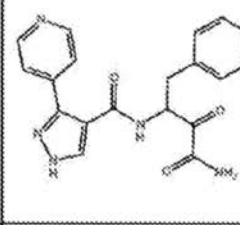
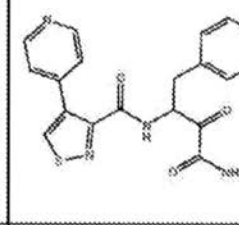
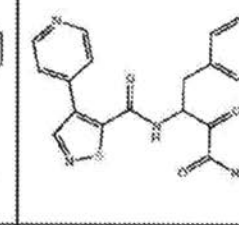
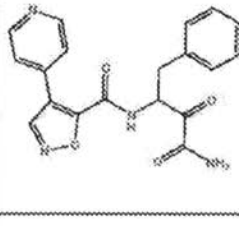
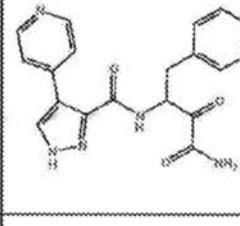
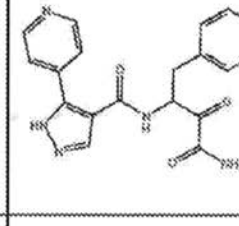
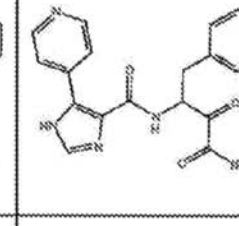
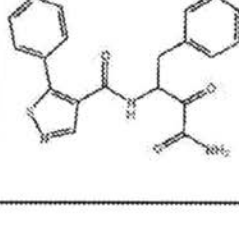
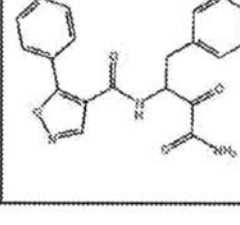
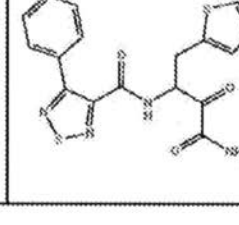
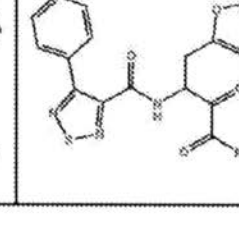
20

30

40

【 0 3 3 9 】

【表 1 G G G】

インデックス: 1161 	インデックス: 1162 	インデックス: 1163 	インデックス: 1164 
インデックス: 1165 	インデックス: 1166 	インデックス: 1167 	インデックス: 1168 
インデックス: 1169 	インデックス: 1170 	インデックス: 1171 	インデックス: 1172 
インデックス: 1173 	インデックス: 1174 	インデックス: 1175 	インデックス: 1176 
インデックス: 1177 	インデックス: 1178 	インデックス: 1179 	インデックス: 1180 

10

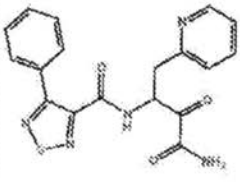
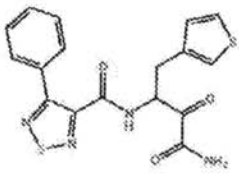
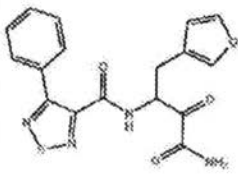
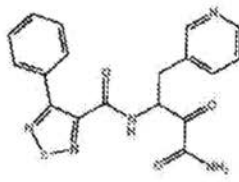
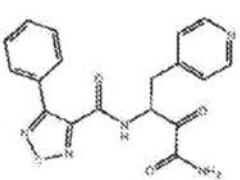
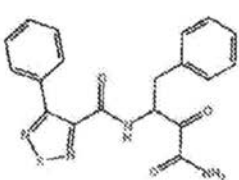
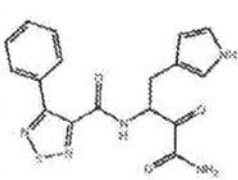
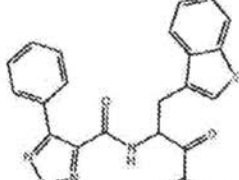
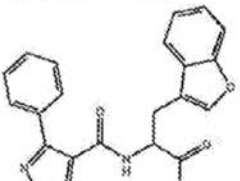
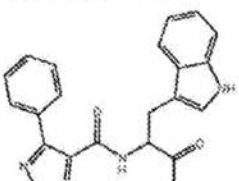
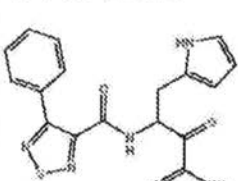
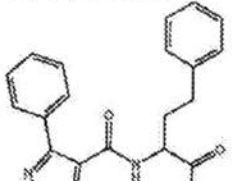
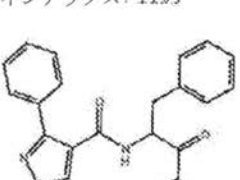
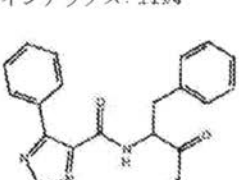
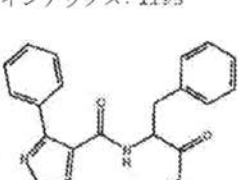
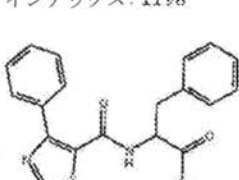
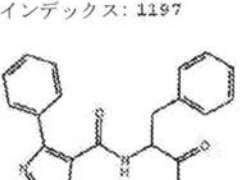
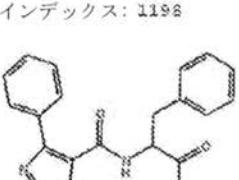
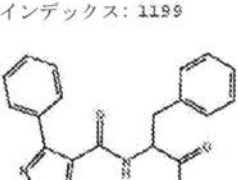
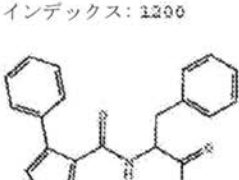
20

30

40

【 0 3 4 0 】

【表 1 H H H】

インデックス: 1181 	インデックス: 1182 	インデックス: 1183 	インデックス: 1184 
インデックス: 1185 	インデックス: 1186 	インデックス: 1187 	インデックス: 1188 
インデックス: 1189 	インデックス: 1190 	インデックス: 1191 	インデックス: 1192 
インデックス: 1193 	インデックス: 1194 	インデックス: 1195 	インデックス: 1196 
インデックス: 1197 	インデックス: 1198 	インデックス: 1199 	インデックス: 1200 

10

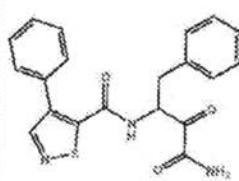
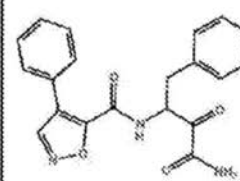
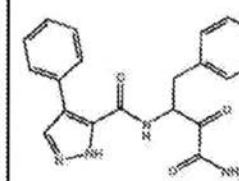
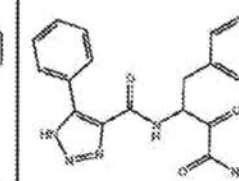
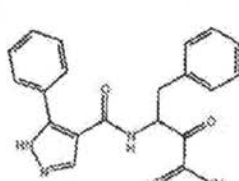
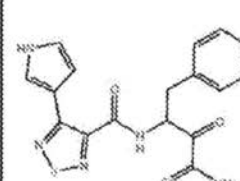
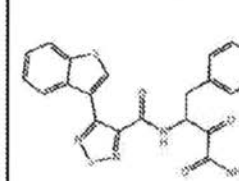
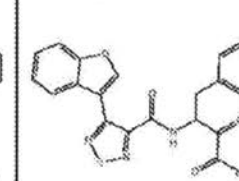
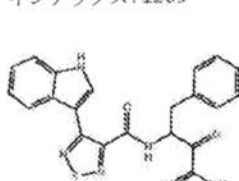
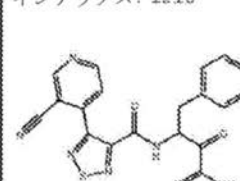
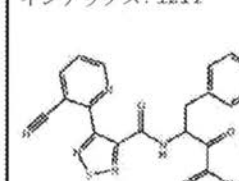
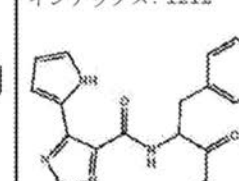
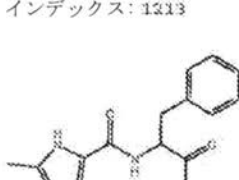
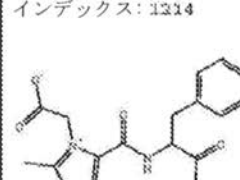
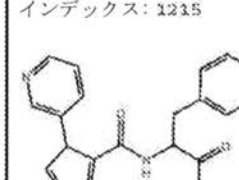
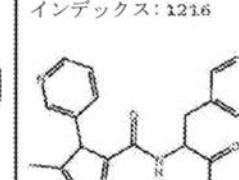
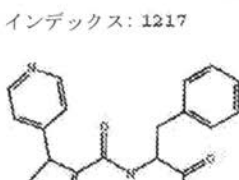
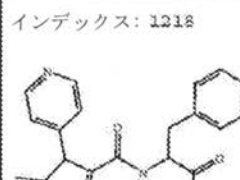
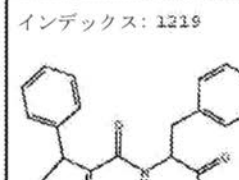
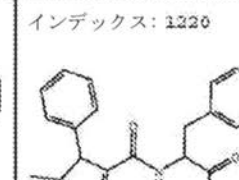
20

30

40

【 0 3 4 1】

【表 1 I I I】

インデックス: 1201 	インデックス: 1202 	インデックス: 1203 	インデックス: 1204 
インデックス: 1205 	インデックス: 1206 	インデックス: 1207 	インデックス: 1208 
インデックス: 1209 	インデックス: 1210 	インデックス: 1211 	インデックス: 1212 
インデックス: 1213 	インデックス: 1214 	インデックス: 1215 	インデックス: 1216 
インデックス: 1217 	インデックス: 1218 	インデックス: 1219 	インデックス: 1220 

10

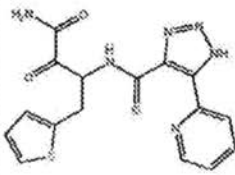
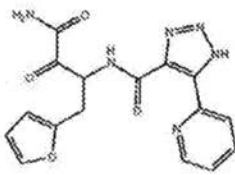
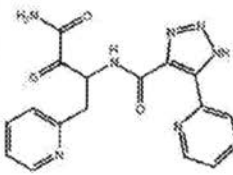
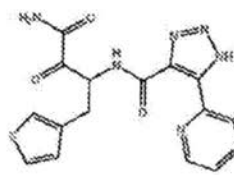
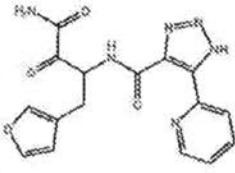
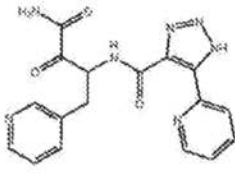
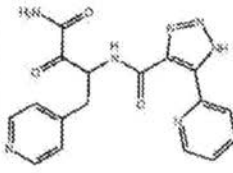
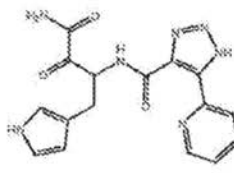
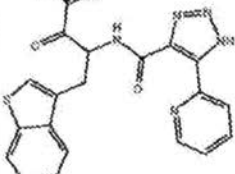
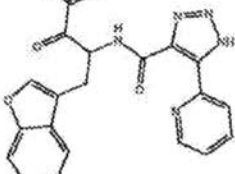
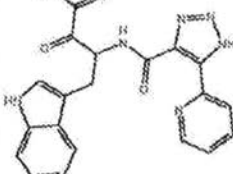
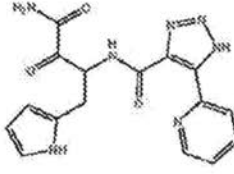
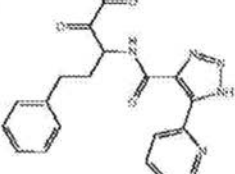
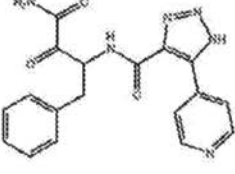
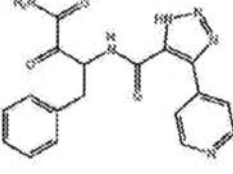
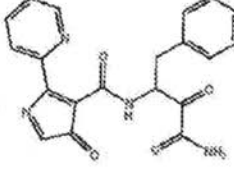
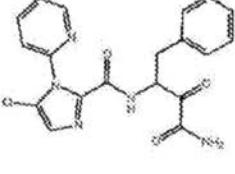
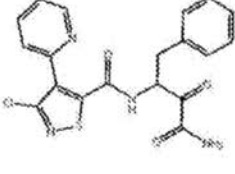
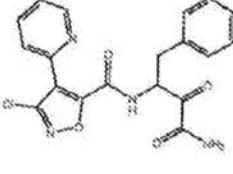
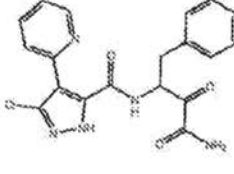
20

30

40

【 0 3 4 2】

【表 1 J J J】

インデックス: 1221 	インデックス: 1222 	インデックス: 1223 	インデックス: 1224 
インデックス: 1225 	インデックス: 1226 	インデックス: 1227 	インデックス: 1228 
インデックス: 1229 	インデックス: 1230 	インデックス: 1231 	インデックス: 1232 
インデックス: 1233 	インデックス: 1234 	インデックス: 1235 	インデックス: 1236 
インデックス: 1237 	インデックス: 1238 	インデックス: 1239 	インデックス: 1240 

10

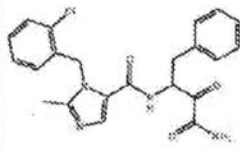
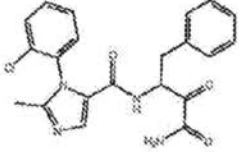
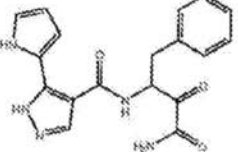
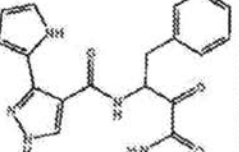
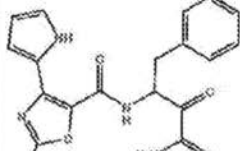
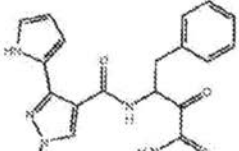
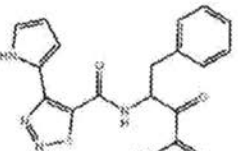
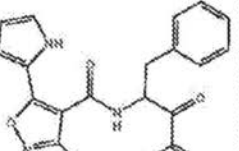
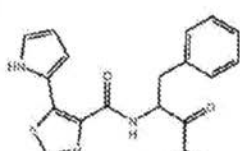
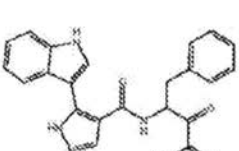
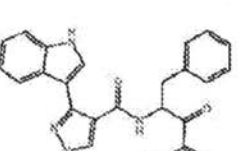
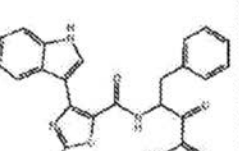
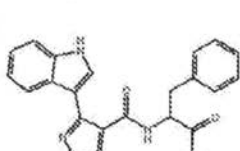
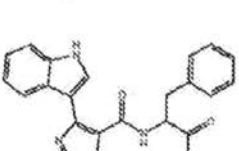
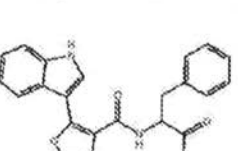
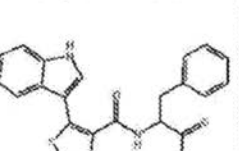
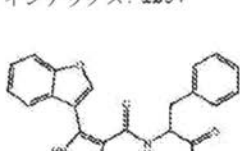
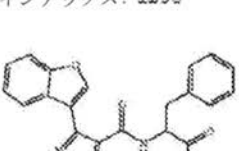
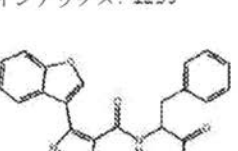
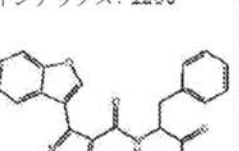
20

30

40

【 0 3 4 3】

【表 1 K K K】

インデックス: 1241 	インデックス: 1242 	インデックス: 1243 	インデックス: 1244 
インデックス: 1245 	インデックス: 1246 	インデックス: 1247 	インデックス: 1248 
インデックス: 1249 	インデックス: 1250 	インデックス: 1251 	インデックス: 1252 
インデックス: 1253 	インデックス: 1254 	インデックス: 1255 	インデックス: 1256 
インデックス: 1257 	インデックス: 1258 	インデックス: 1259 	インデックス: 1260 

10

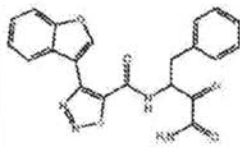
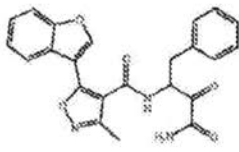
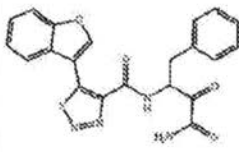
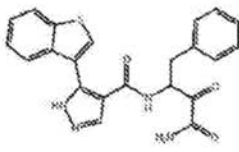
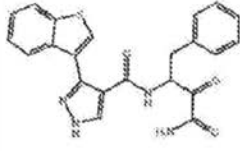
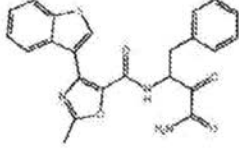
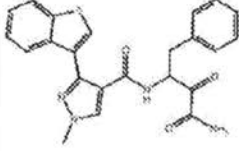
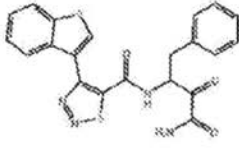
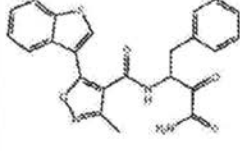
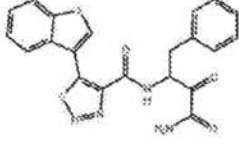
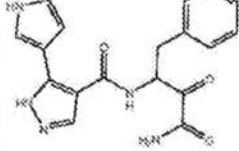
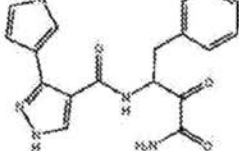
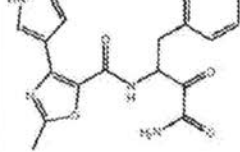
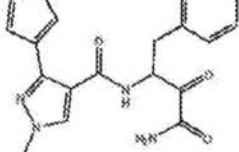
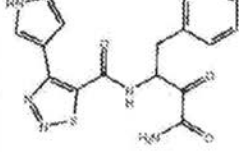
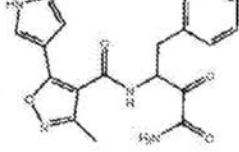
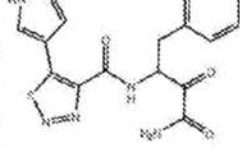
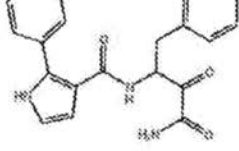
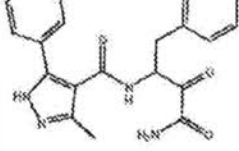
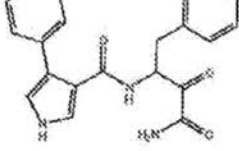
20

30

40

【 0 3 4 4 】

【表 1 L L L】

インデックス: 1261 	インデックス: 1262 	インデックス: 1263 	インデックス: 1264 
インデックス: 1265 	インデックス: 1266 	インデックス: 1267 	インデックス: 1268 
インデックス: 1269 	インデックス: 1270 	インデックス: 1271 	インデックス: 1272 
インデックス: 1273 	インデックス: 1274 	インデックス: 1275 	インデックス: 1276 
インデックス: 1277 	インデックス: 1278 	インデックス: 1279 	インデックス: 1280 

10

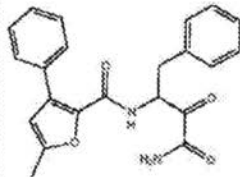
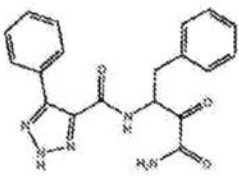
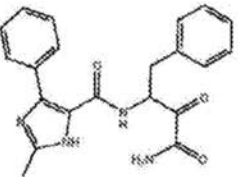
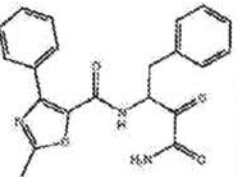
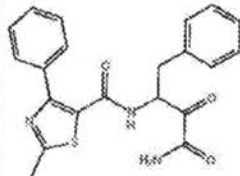
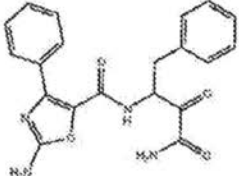
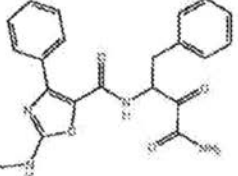
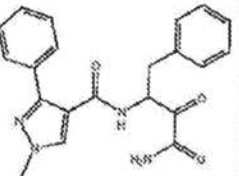
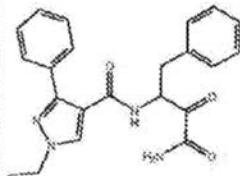
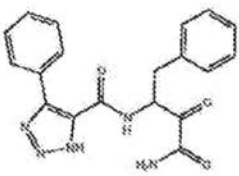
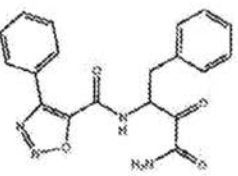
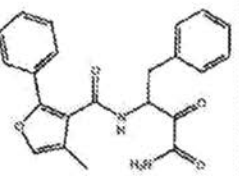
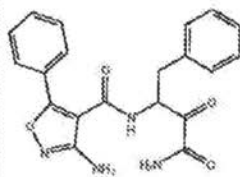
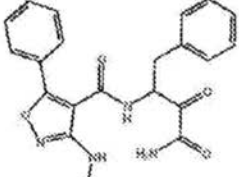
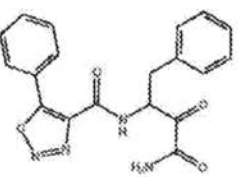
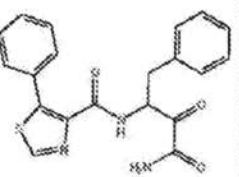
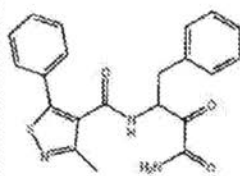
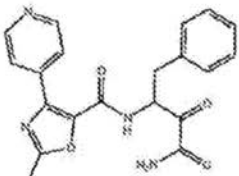
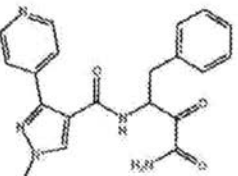
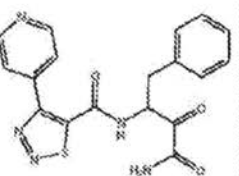
20

30

40

【 0 3 4 5】

【表 1 MMM】

インデックス: 1281 	インデックス: 1282 	インデックス: 1283 	インデックス: 1284 
インデックス: 1285 	インデックス: 1286 	インデックス: 1287 	インデックス: 1288 
インデックス: 1289 	インデックス: 1290 	インデックス: 1291 	インデックス: 1292 
インデックス: 1293 	インデックス: 1294 	インデックス: 1295 	インデックス: 1296 
インデックス: 1297 	インデックス: 1298 	インデックス: 1299 	インデックス: 1300 

10

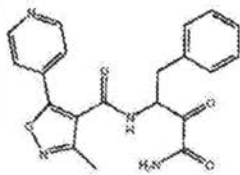
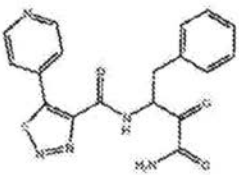
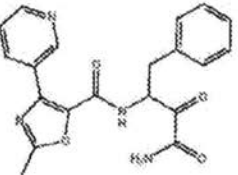
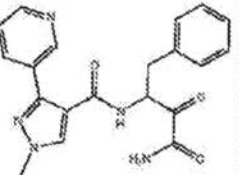
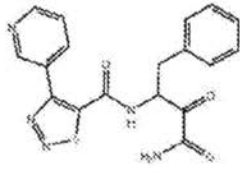
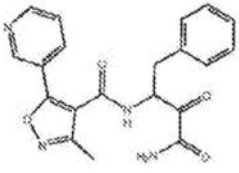
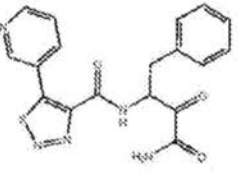
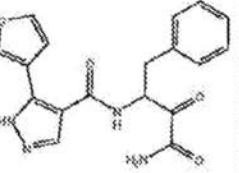
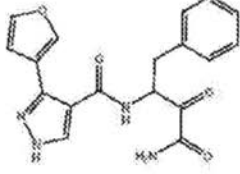
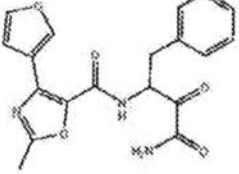
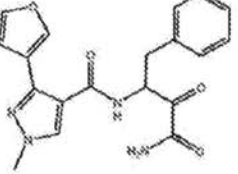
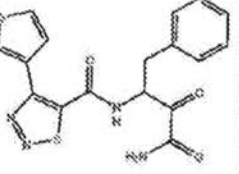
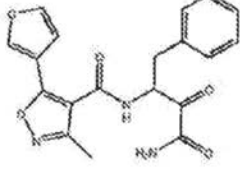
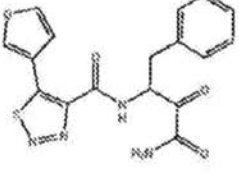
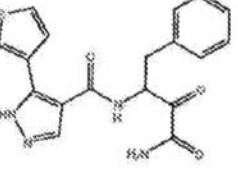
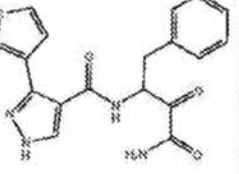
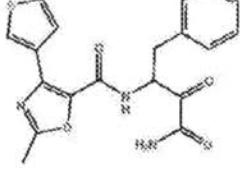
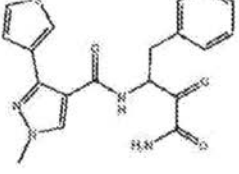
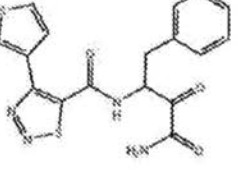
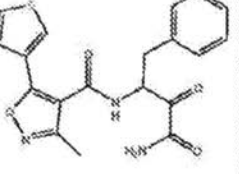
20

30

40

【 0 3 4 6 】

【表 1 N N N】

インデックス: 1301 	インデックス: 1302 	インデックス: 1303 	インデックス: 1304 
インデックス: 1305 	インデックス: 1306 	インデックス: 1307 	インデックス: 1308 
インデックス: 1309 	インデックス: 1310 	インデックス: 1311 	インデックス: 1312 
インデックス: 1313 	インデックス: 1314 	インデックス: 1315 	インデックス: 1316 
インデックス: 1317 	インデックス: 1318 	インデックス: 1319 	インデックス: 1320 

10

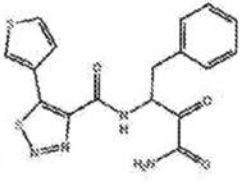
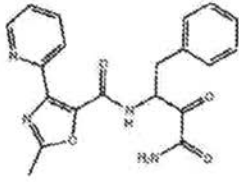
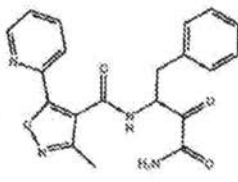
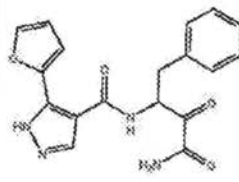
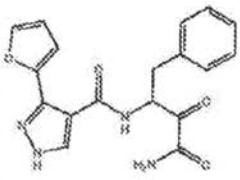
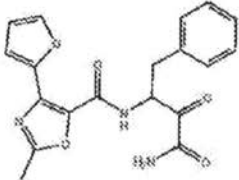
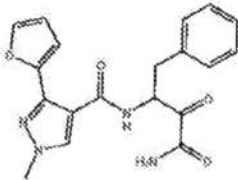
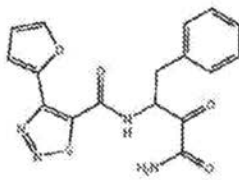
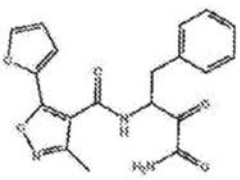
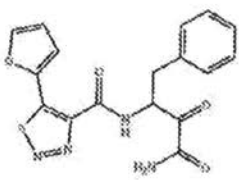
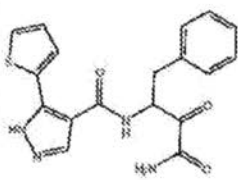
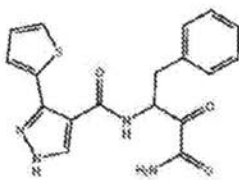
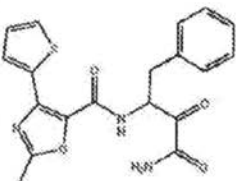
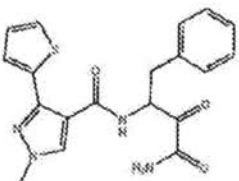
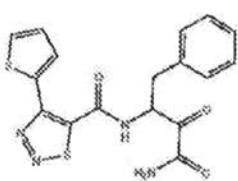
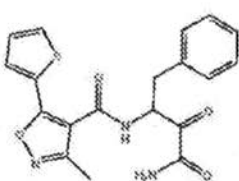
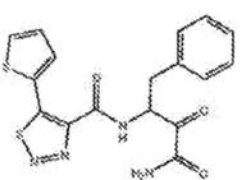
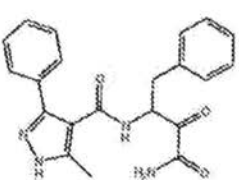
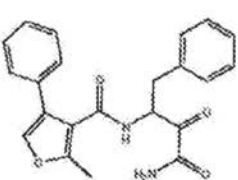
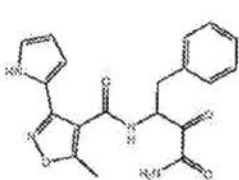
20

30

40

【 0 3 4 7 】

【表 1000】

インデックス: 1321 	インデックス: 1322 	インデックス: 1323 	インデックス: 1324 
インデックス: 1325 	インデックス: 1326 	インデックス: 1327 	インデックス: 1328 
インデックス: 1329 	インデックス: 1330 	インデックス: 1331 	インデックス: 1332 
インデックス: 1333 	インデックス: 1334 	インデックス: 1335 	インデックス: 1336 
インデックス: 1337 	インデックス: 1338 	インデックス: 1339 	インデックス: 1340 

10

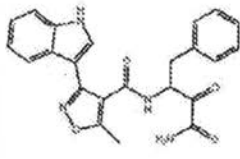
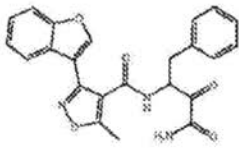
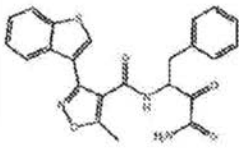
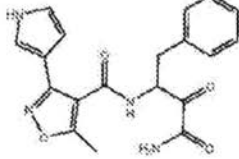
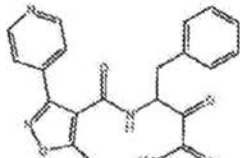
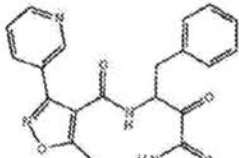
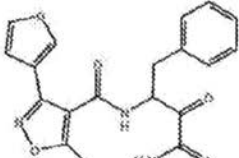
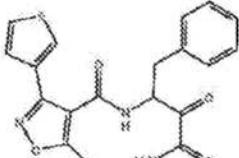
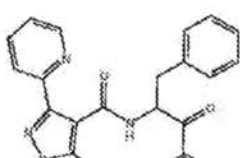
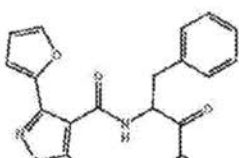
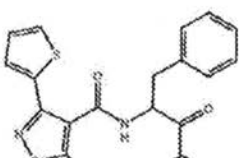
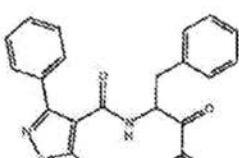
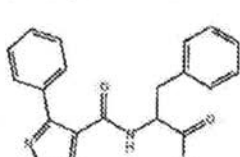
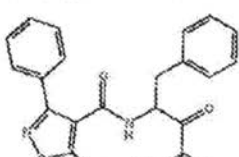
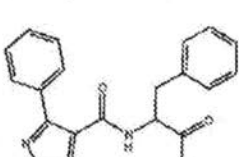
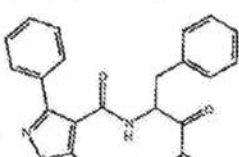
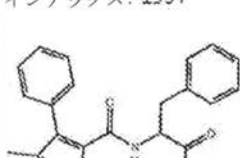
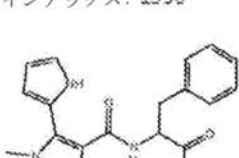
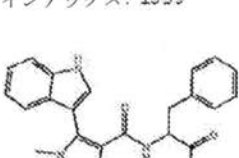
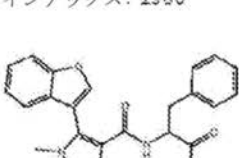
20

30

40

【 0 3 4 8 】

【表 1 P P P】

インデックス: 1341 	インデックス: 1342 	インデックス: 1343 	インデックス: 1344 
インデックス: 1345 	インデックス: 1346 	インデックス: 1347 	インデックス: 1348 
インデックス: 1349 	インデックス: 1350 	インデックス: 1351 	インデックス: 1352 
インデックス: 1353 	インデックス: 1354 	インデックス: 1355 	インデックス: 1356 
インデックス: 1357 	インデックス: 1358 	インデックス: 1359 	インデックス: 1360 

10

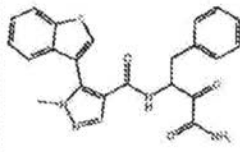
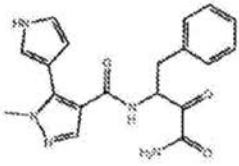
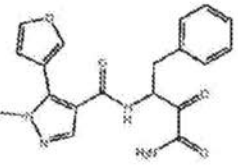
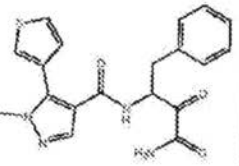
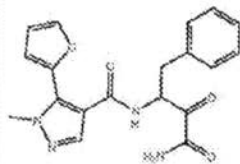
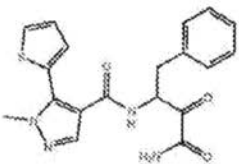
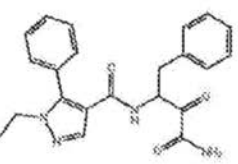
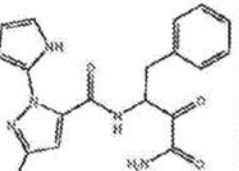
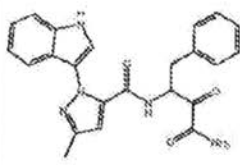
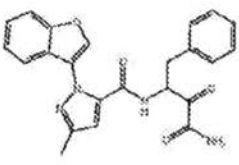
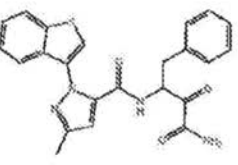
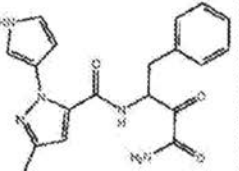
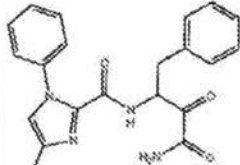
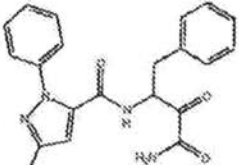
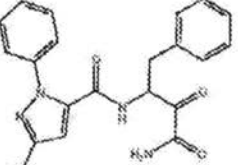
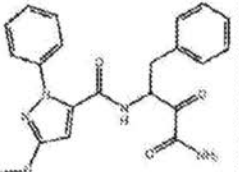
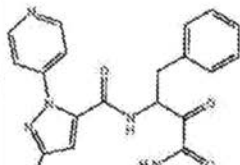
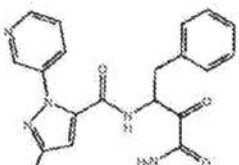
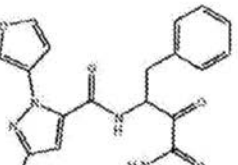
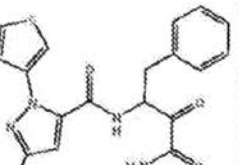
20

30

40

【 0 3 4 9 】

【表 1 Q Q Q】

インデックス: 1361 	インデックス: 1362 	インデックス: 1363 	インデックス: 1364 
インデックス: 1365 	インデックス: 1366 	インデックス: 1367 	インデックス: 1368 
インデックス: 1369 	インデックス: 1370 	インデックス: 1371 	インデックス: 1372 
インデックス: 1373 	インデックス: 1374 	インデックス: 1375 	インデックス: 1376 
インデックス: 1377 	インデックス: 1378 	インデックス: 1379 	インデックス: 1380 

10

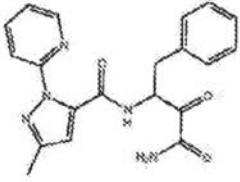
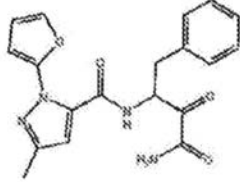
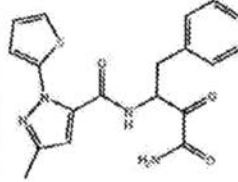
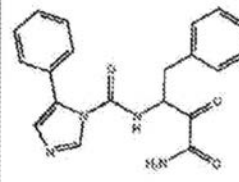
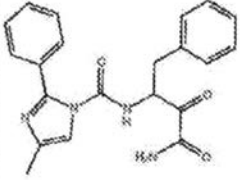
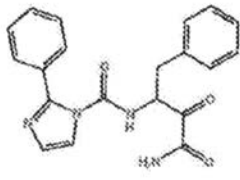
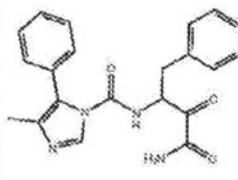
20

30

40

【 0 3 5 0 】

【表 1 R R R】

インデックス: 1381 	インデックス: 1382 	インデックス: 1383 	インデックス: 1384 
インデックス: 1385 	インデックス: 1386 	インデックス: 1387 	

10

20

【0351】

本明細書に開示された化合物は、少なくとも1つのキラル中心を有する場合、個々のエナンチオマー及びジアステレオマーとして、又はラセミ体を含むそのような異性体の混合物として存在し得る。個々の異性体の分離、又は個々の異性体の選択的合成は、当該技術分野の実施者に周知である各種方法の応用によって達成される。特に指示がない限り、すべてのそのような異性体及びそれらの混合物は、本明細書に開示された化合物の範囲内に含まれる。更に、本明細書に開示された化合物は、1種又は複数の結晶又は非晶質形態で存在し得る。特に指示がない限り、すべてのそのような形態は、任意の多形形態を含めて、本明細書中に開示された化合物の範囲内に含まれる。加えて、本明細書に開示された化合物のいくつかは、水との溶媒和物(すなわち、水和物)又は一般的な有機溶媒との溶媒和物を形成し得る。特に指示がない限り、そのような溶媒和物は本明細書に開示された化合物の範囲に含まれる。

30

【0352】

当業者は、本明細書に記載されたいくつかの構造が、動態学的にも他の化学構造で適切に表すことができる化合物の共鳴形態又は互変異性体であり得ることを理解するであろう。当業者は、そのような構造がそのような化合物の試料のごく一部を表しているにすぎない場合があることを理解している。そのような共鳴形態又は互変異性体は本明細書に表示されていないが、そのような化合物は、図示された構造の範囲内にあると考えられる。

【0353】

同位体標識化合物

記載された化合物中には、同位体が存在し得る。化合物構造中に示された各化学元素は、その元素の任意の同位体を含み得る。同位体は、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{36}Cl 、 ^{18}F 、 ^2H 、 ^3H 、 ^{123}I 、 ^{125}I 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、及び $^{99\text{m}}\text{Tc}$ を含む、炭素、塩素、フッ素、水素、ヨウ素、窒素、酸素、リン、硫黄、及びテクネチウムの同位体であり得る。例えば、ある化合物構造において、水素原子は、化合物中に存在することが明示的に開示されるか、そのように理解され得る。水素原子が存在し得る、化合物の任意の位置において、水素原子は、水素の任意の同位体(限定されないが、水素-1(プロチウム)及び水素-2(ジウテリウム)が挙げられる)であり得る。

40

したがって、本明細書における化合物への参照は、文脈上明らかに他の意味が示されている場合を除き、すべての潜在的な同位体形態を包含する。

50

本実施形態の同位体標識化合物は、薬物及び基質組織分布及び標的占有アッセイにおいて有用である。例えば、同位体標識化合物は、本明細書で更に考察するように、SPECT(単一光子放射断層撮影)及びPET(陽電子放出断層撮影)において特に有用である。

【0354】

定義

別段の規定がない限り、本明細書において用いる技術用語及び科学用語はすべて、本開示が属する技術分野の当業者によって通常理解されるものと同じ意味を有する。すべての特許、出願、公開出願、及び他の刊行物は、参照によりその全体が組み込まれている。本明細書中に1つの用語について複数の定義がある場合には、特に指示がない限り、本節の定義が優先する。

10

【0355】

「プロドラッグ」とは、*in vivo*で親薬物に変換される薬剤を指す。プロドラッグは、いくつかの状況において、親薬物よりも投与が容易であり得るため、有用である場合がある。プロドラッグは、例えば、親薬物ではないものの、経口投与によって生物学的に利用可能である場合がある。プロドラッグはまた、医薬組成物中で、親薬物よりも改善された溶解度も有し得る。プロドラッグの例には、限定されないが、水溶性が移動性にとって有害である細胞膜透過を促進するためにエステル(「プロドラッグ」)として投与されるが、次いで、水溶性が有益である細胞内側に入ると、活性成分であるカルボン酸に代謝的に加水分解される化合物がある。プロドラッグの更なる例は、活性部分を明らかにするためにペプチドが代謝される酸性基に結合した短いペプチド(ポリアミノ酸)であり得る。適切なプロドラッグ誘導体の選択及び調製のための従来の手順は、例えば、参照によりその全体が本明細書に組み込まれている、Design of Prodrugs、(H. Bundgaard編、Elsevier、1985)に記載されている。

20

【0356】

用語「プロドラッグエステル」は、生理学的条件下で加水分解される複数のエステル形成基のうちのいかなるものの付加によっても形成される、本明細書に開示された化合物の誘導体を指す。プロドラッグエステル基の例としては、ピボイルオキシメチル、アセトキシメチル、フタリジル、インダニル及びメトキシメチル、並びに(5-R-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチル基を含む、当該技術分野において公知の他のそのような基が挙げられる。プロドラッグエステル基の他の例は、例えば、T. Higuchi及びV. Stella、「Pro-drugs as Novel Delivery Systems」、14巻、A.C.S. Symposium Series、American Chemical Society (1975);並びに「Bioreversible Carriers in Drug Design: Theory and Application」、E. B. Roche編、Pergamon Press: New York、14~21頁(1987)(カルボキシル基を含有する化合物のためのプロドラッグとして有用なエステルの例を記載している)に見出すことができる。上記の各参照文献は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれている。

30

【0357】

本明細書に開示された化合物の「代謝産物」としては、化合物を生物学的環境に導入すると生成される活性種が挙げられる。

【0358】

「溶媒和物」とは、溶媒と本明細書に記載の化合物、その代謝産物、又はその塩との相互作用によって形成される化合物を指す。好適な溶媒和物は、水和物を含む、薬学的に許容される溶媒和物である。

40

【0359】

用語「薬学的に許容される塩」は、化合物の生物学的有効性及び特性を保持し、医薬における使用にとって生物学的に又はその他の意味で望ましくないものではない、塩を指す。

多くの場合、本明細書の化合物は、アミノ及び/若しくはカルボキシル基又はそれらと類似の基の存在によって、酸性塩及び/又は塩基性塩を形成することができる。薬学的に許容される酸付加塩は、無機酸及び有機酸を用いて形成することができる。塩が誘導され

50

得る無機酸としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等が挙げられる。塩が誘導され得る有機酸としては、例えば、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸等が挙げられる。薬学的に許容される塩基付加塩は、無機塩基及び有機塩基を用いて形成することができる。塩が誘導され得る無機塩基としては、例えば、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウム等が挙げられ、アンモニウム、カリウム、ナトリウム、カルシウム及びマグネシウム塩が特に好ましい。塩が誘導され得る有機塩基としては、例えば、一級、二級、及び三級アミン、天然に存在する置換アミンを含む置換アミン、環状アミン、塩基性イオン交換樹脂等、具体的にはイソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、及びエタノールアミン等が挙げられる。(参照によりその全体が本明細書に組み込まれている)1987年9月11日に公開されたJohnstonらのW087/05297に記載されているように、多くのそのような塩が当該技術分野において公知である。

10

【0360】

本明細書で使用する場合、「 $C_a \sim C_b$ 」又は「 $C_{a \sim b}$ 」(「a」及び「b」は整数である)は、特定の基中の炭素原子の数を指す。すなわち、この基は、「a」から「b」(両端を含む)の炭素原子を含み得る。したがって、例えば、「 $C_1 \sim C_4$ アルキル」又は「 $C_{1 \sim 4}$ アルキル」基は、1~4個の炭素を有するすべてのアルキル基、すなわち、 CH_3- 、 CH_3CH_2- 、 $CH_3CH_2CH_2-$ 、 $(CH_3)_2CH-$ 、 $CH_3CH_2CH_2CH_2-$ 、 $CH_3CH_2CH(CH_3)-$ 及び $(CH_3)_3C-$ を指す。

20

【0361】

本明細書で使用する場合、用語「ハロゲン」又は「ハロ」は、元素周期表の第7列の放射性安定原子のうちのいずれか1つ、例えば、フッ素、塩素、臭素、又はヨウ素を意味し、フッ素及び塩素が好ましい。

【0362】

本明細書で使用する場合、「アルキル」とは、完全に飽和している(すなわち、二重結合も三重結合も含まない)直鎖又は分岐状の炭化水素鎖を指す。アルキル基は、1~20個の炭素原子を有し得る(本明細書に現れる場合は常に、「1~20」等の数値範囲は所与の範囲の各整数を指し、例えば、「1~20個の炭素原子」は、そのアルキル基が、1個の炭素原子、2個の炭素原子、3個の炭素原子等の、最大20個の(20個を含む)炭素原子からなり得ることを意味するが、本定義は、数値範囲が指定されていない用語「アルキル」の存在も包含している)。アルキル基はまた、1~9個の炭素原子を有する、中程度のサイズのアルキルであってもよい。アルキル基はまた、1~4個の炭素原子を有する低級アルキルであり得る。化合物のアルキル基は、「 $C_1 \sim 4$ アルキル」又は類似の表記で表されることがある。例示にすぎないが、「 $C_{1 \sim 4}$ アルキル」とは、アルキル鎖中に1~4個の炭素原子があることを示し、すなわち、このアルキル鎖は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、及びt-ブチルからなる群から選択される。典型的なアルキル基としては、限定されないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第三級ブチル、ペンチル、及びヘキシル等が挙げられる。

30

40

【0363】

本明細書で使用する場合、「ハロアルキル」とは、鎖中に1~12個の炭素原子を有し、1個又は複数の水素をハロゲンで置換する、直鎖又は分岐鎖アルキル基を指す。ハロアルキル基の例としては、限定されないが、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 、 $-CH_2CF_2CF_3$ 、並びに当該技術分野及び本明細書中で与えられている教示に照らして、前述の例のいずれか1つと同等であると考えられる他の基が挙げられる。

【0364】

本明細書で使用する場合、「アルコキシ」とは、式-OR(式中、Rは、上記で定義されているアルキルであり、例えば、限定されないが、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、1-メチルエトキシ(イソプロポキシ)、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、及びtert

50

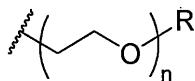
-ブトキシ等の「C₁～₉アルコキシ」である)を指す。

【0365】

本明細書で使用する場合、「ポリエチレングリコール」は、式

【0366】

【化33】



10

【0367】

(式中、nは1より大きい整数であり、Rは水素又はアルキルである)を指す。繰り返し単位の数「n」は、多数の要素を参照することによって示され得る。したがって、例えば、「2～5員のポリエチレングリコール」は、nが2～5から選択される整数であることを指す。いくつかの実施形態において、Rは、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、1-メチルエトキシ(イソプロポキシ)、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、及びtert-ブトキシから選択される。

【0368】

本明細書で使用する場合、「ヘテロアルキル」は、1個又は複数のヘテロ原子(すなわち、炭素以外の元素であり、限定されないが、窒素、酸素及び硫黄が挙げられる)を鎖の骨格中に含有する、直鎖又は分枝鎖の炭化水素鎖を指す。ヘテロアルキル基は、1～20個の炭素原子を有し得るが、本定義は、数値範囲が指定されていない用語「ヘテロアルキル」の存在も包含している。ヘテロアルキル基はまた、1個～9個の炭素原子を有する、中程度のサイズのヘテロアルキルであってもよい。ヘテロアルキル基はまた、1個～4個の炭素原子を有する、低級ヘテロアルキルであり得る。各種実施形態において、ヘテロアルキルは、1～4個のヘテロ原子、1～3個のヘテロ原子、1若しくは2個のヘテロ原子、又は1個のヘテロ原子を有し得る。化合物のヘテロアルキル基は、「C₁～₄ヘテロアルキル」又は類似の表記で表されることがある。ヘテロアルキル基は、1個又は複数のヘテロ原子を含有し得る。例示にすぎないが、「C₁～₄ヘテロアルキル」は、ヘテロアルキル鎖に1～4個の炭素原子があり、更に鎖の骨格に1個又は複数のヘテロ原子があることを示す。

20

30

【0369】

用語「芳香族」は、共役π電子系を有する環又は環系を指し、炭素環式芳香族基(例えばフェニル)及び複素環式芳香族基(例えばピリジン)の両方を含む。この用語は、環系全体が芳香族であることを条件として、単環式基又は縮合環多環式基(すなわち、隣接する原子対を共有する環)を包含する。

【0370】

本明細書で使用する場合、「アリール」とは、炭素のみを環骨格中に含有する、芳香環又は環系(すなわち、隣接する2個の炭素原子を共有する2個以上の縮合環)を指す。アリールが環系である場合、系中のすべての環が芳香族である。アリール基は、6～18個の炭素原子を有し得るが、本定義は、数値範囲が指定されていない用語「アリール」の存在も包含している。いくつかの実施形態において、アリール基は、6～10個の炭素原子を有する。アリール基は、「C₆₋₁₀アリール」、「C₆又はC₁₀アリール」、又は類似の表記で表されることがある。アリール基の例としては、限定されないが、フェニル、ナフチル、アズレニル、及びアントラセニルが挙げられる。

40

【0371】

本明細書で使用する場合、「アリールオキシ」及び「アリールチオ」は、RO-及びRS-(式中、Rは、上記で定義されたアリールであり、例えば、「C₆₋₁₀アリールオキシ」又は「C₆₋₁₀アリールチオ」等であり、限定されないが、フェニルオキシを含む)を指す。

50

【0372】

「アラルキル」又は「アリーラルキル」とは、アルキレン基を介して置換基として結合しているアリール基であり、例えば、「 $C_7 \sim 14$ アラルキル」等であり、限定されないが、ベンジル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、及びナフチルアルキルが挙げられる。いくつかの場合において、アルキレン基は、低級アルキレン基(すなわち、 $C_1 \sim 4$ アルキレン基)である。

【0373】

本明細書で使用する場合、「ヘテロアリール」は、1個又は複数のヘテロ原子(すなわち、炭素以外の元素であり、限定されないが、窒素、酸素及び硫黄が挙げられる)を環骨格中に含有する、芳香環又は環系(すなわち、隣接する2個の原子を共有する2個以上の縮合環)を指す。ヘテロアリールが環系である場合、系中のすべての環が芳香族である。ヘテロアリール基は、5~18個の環員(すなわち、炭素原子及びヘテロ原子を含む、環骨格を構成している原子の数)を有し得るが、本定義は、数値範囲が指定されていない用語「ヘテロアリール」の存在も包含している。いくつかの実施形態において、ヘテロアリール基は、5~10個の環員、又は5~7個の環員を有する。ヘテロアリール基は、「5員~7員のヘテロアリール」、「5員~10員のヘテロアリール」、又は類似の表記で表現され得る。各種実施形態において、ヘテロアリールは、1~4個のヘテロ原子、1~3個のヘテロ原子、1~2個のヘテロ原子、又は1個のヘテロ原子を含む。例えば、各種実施形態において、ヘテロアリールは、1~4個の窒素原子、1~3個の窒素原子、1~2個の窒素原子、2個の窒素原子及び1個の硫黄若しくは酸素原子、1個の窒素原子及び1個の硫黄若しくは酸素原子、又は1個の硫黄若しくは酸素原子を含む。ヘテロアリール環の例としては、限定されないが、フリル、チエニル、フタラジニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、キノリニル、イソキノリニル(isoquinlinyl)、ベンズイミダゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンズチアゾリル、インドリル、イソインドリル、及びベンゾチエニルが挙げられる。

【0374】

「ヘテロアラルキル」又は「ヘテロアリーラルキル」は、アルキレン基を介して置換基として結合しているヘテロアリール基である。例としては、限定されないが、2-チエニルメチル、3-チエニルメチル、フリルメチル、チエニルエチル、ピロリルアルキル、ピリジルアルキル、イソオキサゾリルアルキル、及びイミダゾリルアルキルが挙げられる。いくつかの場合において、アルキレン基は、低級アルキレン基(すなわち、 $C_1 \sim 4$ アルキレン基)である。

【0375】

本明細書で使用する場合、「カルボシクリル」は、環系骨格に炭素原子のみを含有する非芳香族環又は環系を意味する。カルボシクリルが環系であるとき、2つ以上の環が、縮合、架橋又はスピロ結合様式で一緒に結合されてもよい。カルボシクリルは、環系内の少なくとも1つの環が芳香族ではないことを条件として、任意の程度の飽和を有してよい。したがって、カルボシクリルとしては、シクロアルキル、シクロアルケニル、及びシクロアルキニルが挙げられる。カルボシクリル基は、3~20個の炭素原子を有し得るが、本定義は、数値範囲が指定されていない用語「カルボシクリル」の存在も包含する。カルボシクリル基はまた、3~10個の炭素原子を有する中程度のサイズのカルボシクリルであってもよい。カルボシクリル基はまた、3~6個の炭素原子を有するカルボシクリルであり得る。カルボシクリル基は、「 C_{3-6} カルボシクリル」又は類似の表記で表現され得る。

カルボシクリル環の例としては、限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、2,3-ジヒドロ-インデン、二環式[2.2]オクタニル、アダマンチル、及びスピロ[4.4]ノナニルが挙げられる。

【0376】

「(カルボシクリル)アルキル」は、「 C_{4-10} (カルボシクリル)アルキル」等のアルキレン基を介して置換基として結合したカルボシクリル基であり、「(カルボシクリル)アルキ

ル」としては、限定されないが、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロプロピルエチル、シクロプロピルブチル、シクロブチルエチル、シクロプロピルイソプロピル、シクロペンチルメチル、シクロペンチルエチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘキシルエチル、シクロヘプチルメチル等が挙げられる。いくつかの場合において、アルキレン基は、低級アルキレン基である。

【0377】

本明細書で使用する場合、「シクロアルキル」は、完全飽和カルボシクリル環又は環系を意味する。例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシルが挙げられる。

【0378】

本明細書で使用されるとき、「シクロアルケニル」は、環系内の環が芳香族ではない、少なくとも1つの二重結合を有するカルボシクリル環又は環系を意味する。一例はシクロヘキセニルである。

【0379】

本明細書で使用する場合、「ヘテロシクリル」は、環骨格中に少なくとも1個のヘテロ原子を含有する非芳香族環又は環系を意味する。ヘテロシクリルは、縮合、架橋又はスピロ結合様式で一緒になり得る。ヘテロシクリルは、環系内の少なくとも1つの環が芳香族ではないことを条件として、任意の程度の飽和を有してよい。ヘテロ原子は、環系内の非芳香環又は芳香環のいずれに存在してもよい。ヘテロシクリル基は、3~20個の環員(すなわち、炭素原子及びヘテロ原子を含む、環骨格を構成する原子の数)を有していてもよいが、本定義は、数値範囲が指定されていない用語「ヘテロシクリル」の存在も包含している。ヘテロシクリル基は、3~10個の環員を有する中程度のサイズのヘテロシクリルであってもよい。ヘテロシクリル基はまた、3~6個の環員を有するヘテロシクリルであり得る。ヘテロシクリル基は、「3~6員のヘテロシクリル」又は類似の表記で表現され得る。

【0380】

各種実施形態において、ヘテロシクリルは、1~4個のヘテロ原子、1~3個のヘテロ原子、1~2個のヘテロ原子、又は1個のヘテロ原子を含む。例えば、各種実施形態において、ヘテロシクリルは、1~4個の窒素原子、1~3個の窒素原子、1~2個の窒素原子、2個の窒素原子及び1個の硫黄若しくは酸素原子、1個の窒素原子及び1個の硫黄若しくは酸素原子、又は1個の硫黄若しくは酸素原子を含む。好ましい6員単環式ヘテロシクリルでは、ヘテロ原子は、1個から3個までのO、N又はSから選択され、好ましい5員単環式ヘテロシクリルでは、ヘテロ原子は、O、N、又はSから選択される1個又は2個のヘテロ原子から選択される。ヘテロシクリル環の例としては、限定されないが、アゼピニル、アクリジニル、カルバゾリル、シンノリニル、ジオキサニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、モルホリニル、オキシラニル、オキセパニル、チエパニル、ペペリジニル、ペペラジニル、ジオキソペペラジニル、ピロリジニル、ピロリドニル、ピロリジオニル(pyrrolidionyl)、4-ペペリドニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、1,3-ジオキシニル、1,3-ジオキサニル、1,4-ジオキシニル、1,4-ジオキサニル、1,3-オキサチアニル、1,4-オキサチイニル、1,4-オキサチアニル、2H-1,2-オキサジニル、トリオキサニル、ヘキサヒドロ-1,3,5-トリアジニル、1,3-ジオキソリル、1,3-ジオキサニル、1,3-ジチオリル、1,3-ジチオラニル、イソオキサゾリニル、イソオキサゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、オキサゾリジノニル、チアゾリニル、チアゾリジニル、1,3-オキサチオラニル、インドリニル、イソインドリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロチオピラニル、テトラヒドロ-1,4-チアジニル、チアモルホリニル、ジヒドロベンゾフラニル、ベンズイミダゾリジニル(benzimidazolidinyl)、及びテトラヒドロキノリン。が挙げられる。

【0381】

「(ヘテロシクリル)アルキル」は、アルキレン基を介して置換基として結合しているヘテロシクリル基である。例としては、限定されないが、イミダゾリニルメチル及びインドリニルエチルが挙げられる。

10

20

30

40

50

【0382】

本明細書で使用する場合、「アシル」は、 $-C(=O)R$ (式中、Rは、水素、本明細書で定義されている、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 7$ カルボシクリル、アリール、5～10員のヘテロアリール、及び5～10員のヘテロシクリルから選択される)を指す。非限定的例としては、ホルミル、アセチル、プロパノイル、ベンゾイル、及びアクリルが挙げられる。

【0383】

「O-カルボキシ」基は、「 $-OC(=O)R$ 」基 (式中、Rは、水素、本明細書で定義されている、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 7$ カルボシクリル、アリール、5～10員のヘテロアリール、及び5～10員のヘテロシクリルから選択される)を指す。

10

【0384】

「C-カルボキシ」基は、「 $-C(=O)OR$ 」基 (式中、Rは、水素、本明細書で定義されている、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 7$ カルボシクリル、アリール、5～10員のヘテロアリール、及び5～10員のヘテロシクリルから選択される)を指す。非限定的例としては、カルボキシル (すなわち、 $-C(=O)OH$) が挙げられる。

【0385】

「シアノ」基は、「 $-CN$ 」基を指す。

【0386】

「シアナト」基は、「 $-OCN$ 」基を指す。

【0387】

「イソシアナト」基は、「 $-NCO$ 」基を指す。

20

【0388】

「チオシアナト」基は、「 $-SCN$ 」基を指す。

【0389】

「イソチオシアネート」基は、「 $-NCS$ 」基を指す。

【0390】

「スルフィニル」基とは、「 $-S(=O)R$ 」基 (式中、Rは、水素、本明細書で定義されている、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 7$ カルボシクリル、 $C_6 \sim 10$ アリール、5～10員のヘテロアリール、及び5～10員のヘテロシクリルから選択される)を指す。

30

【0391】

「スルホニル」基は、「 $-SO_2R$ 」基 (式中、Rは、水素、本明細書で定義されている、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 7$ カルボシクリル、 $C_6 \sim 10$ アリール、5～10員のヘテロアリール、及び5～10員のヘテロシクリルから選択される)を指す。

【0392】

「S-スルホンアミド」基は、「 $-SO_2NR_A R_B$ 」基 (式中、 R_A 及び R_B はそれぞれ、水素、本明細書で定義されている、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 7$ カルボシクリル、 $C_6 \sim 10$ アリール、5～10員のヘテロアリール、及び5～10員のヘテロシクリルから独立して選択される)を指す。

【0393】

「N-スルホンアミド」基は、「 $-N(R_A)SO_2R_B$ 」基 (式中、 R_A 及び R_B はそれぞれ、水素、本明細書で定義されている、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 7$ カルボシクリル、 $C_6 \sim 10$ アリール、5～10員のヘテロアリール、及び5～10員のヘテロシクリルから独立して選択される)を指す。

40

【0394】

「O-カルバミル」基は、「 $-OC(=O)NR_A R_B$ 」基 (式中、 R_A 及び R_B はそれぞれ、水素、本明細書で定義されている、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 7$ カルボシクリル、 $C_6 \sim 10$ アリール、5～10員のヘテロアリール、及び5～10員のヘテロシクリルから独立して選択される)を指す。

【0395】

50

「N-カルバミル」基とは、「 $-N(R_A)OC(=O)R_B$ 」基(式中、 R_A 及び R_B はそれぞれ、水素、本明細書で定義されている、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 7$ カルボシクリル、 $C_6 \sim 10$ アリール、5～10員のヘテロアリール、及び5～10員のヘテロシクリルから独立して選択される)を指す。

【0396】

「O-チオカルバミル」基は、「 $-OC(=S)NR_AR_B$ 」基(式中、 R_A 及び R_B はそれぞれ、水素、本明細書で定義されている、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 7$ カルボシクリル、 $C_6 \sim 10$ アリール、5～10員のヘテロアリール、及び5～10員のヘテロシクリルから独立して選択される)を指す。

【0397】

「N-チオカルバミル」基は、「 $-N(R_A)OC(=S)R_B$ 」基(式中、 R_A 及び R_B はそれぞれ、水素、本明細書で定義されている、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 7$ カルボシクリル、 $C_6 \sim 10$ アリール、5～10員のヘテロアリール、及び5～10員のヘテロシクリルから独立して選択される)を指す。

【0398】

「C-アミド」基は、「 $-C(=O)NR_AR_B$ 」基(式中、 R_A 及び R_B はそれぞれ、水素、本明細書で定義されている、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 7$ カルボシクリル、 $C_6 \sim 10$ アリール、5～10員のヘテロアリール、及び5～10員のヘテロシクリルから独立して選択される)を指す。

【0399】

「N-アミド」基は、「 $-N(R_A)C(=O)R_B$ 」基(式中、 R_A 及び R_B はそれぞれ、水素、本明細書で定義されている、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 7$ カルボシクリル、 $C_6 \sim 10$ アリール、5～10員のヘテロアリール、及び5～10員のヘテロシクリルから独立して選択される)を指す。

【0400】

「アミノ」基は、「 $-NR_AR_B$ 」基(式中、 R_A 及び R_B はそれぞれ、水素、本明細書で定義されている、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 7$ カルボシクリル、 $C_6 \sim 10$ アリール、5～10員のヘテロアリール、及び5～10員のヘテロシクリルから独立して選択される)を指す。

【0401】

「アミノアルキル」基は、アルキレン基を介して結合しているアミノ基を指す。

【0402】

「アルコキシアルキル」基とは、「 C_{2-8} アルコキシアルキル」等の、アルキレン基を介して結合しているアルコキシ基を指す。

【0403】

本明細書で使用する場合、「天然アミノ酸側鎖」は、天然に存在する(naturally occurring)アミノ酸の側鎖置換基を指す。天然に存在するアミノ酸は、 α 炭素に結合した置換基を有する。天然に存在するアミノ酸としては、アルギニン、リジン、アスパラギン酸、グルタミン酸、グルタミン、アスパラギン、ヒスチジン、セリン、トレオニン、チロシン、システイン、メチオニン、トリプトファン、アラニン、イソロイシン、ロイシン、フェニルアラニン、バリン、プロリン、及びグリシンが挙げられる。

【0404】

本明細書で使用する場合、「非天然アミノ酸側鎖」とは、天然に存在しないアミノ酸の側鎖置換基を指す。非天然アミノ酸としては、 β -アミノ酸(β^3 及び β^2)、ホモアミノ酸、プロリン及びピルビン酸誘導体、3-置換アラニン誘導体、グリシン誘導体、環置換フェニルアラニン及びチロシン誘導体、直鎖コアアミノ酸及びN-メチルアミノ酸が挙げられる。例示的な非天然アミノ酸は、Sigma-Aldridge社から入手可能であり、「非天然アミノ酸及び誘導体」の下に列挙されている。参照によりその全体が本明細書に組み込まれている、Travis S. Young及びPeter G. Schultz、「Beyond the Canonical 20 Amino Acids: Expanding the Genetic Lexicon」、J. Biol. Chem. 2010、285巻：11039～11044頁も参照

10

20

30

40

50

されたい。

【0405】

本明細書で使用する場合、置換基は、1個又は複数の水素原子が別の原子又は基と交換されている、非置換親基から誘導される。特に指示がない限り、基が「置換されている」と考えられる場合、その基は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルケニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、(ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシで任意に置換される) $C_3 \sim C_7$ カルボシクリル、(ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシで任意に置換される) $C_3 \sim C_7$ -カルボシクリル- $C_1 \sim C_6$ -アルキル、(ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシで任意に置換される)5~10員のヘテロシクリル、(ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシで任意に置換される)5~10員のヘテロシクリル- $C_1 \sim C_6$ -アルキル、(ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシで任意に置換される)アリール、(ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシで任意に置換される)アリール($C_1 \sim C_6$)アルキル、(ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシで任意に置換される)5~10員のヘテロアリール、(ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシで任意に置換される)5~10員のヘテロアリール($C_1 \sim C_6$)アルキル、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ($C_1 \sim C_6$)アルキル(すなわち、エーテル)、アリールオキシ、スルフヒドリル(メルカプト)、ハロ($C_1 \sim C_6$)アルキル(例えば、 $-CF_3$)、ハロ($C_1 \sim C_6$)アルコキシ(例えば、 $-OCF_3$)、 $C_1 \sim C_6$ アルキルチオ、アリールチオ、アミノ、アミノ($C_1 \sim C_6$)アルキル、ニトロ、O-カルバミル、N-カルバミル、O-チオカルバミル、N-チオカルバミル、C-アミド、N-アミド、S-スルホンアミド、N-スルホンアミド、C-カルボキシ、O-カルボキシ、アシル、シアナト、イソシアナト、チオシアナト、イソチオシアナト、スルフィニル、スルホニル、及びオキソ(=O)から独立して選択される、1つ又は複数の置換基(substituents)で置換されていることを意味する。基が「任意に置換される」と記載されている場合は常に、その基は上記の置換基で置換され得る。

【0406】

いくつかの実施形態において、置換基は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、アミノ、ヒドロキシ、及びハロゲンから個々に且つ独立して選択される1つ又は複数の置換基で置換される。

【0407】

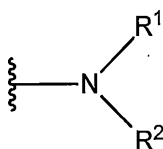
特定の基命名規則は、文脈に応じて、一価基又は二価基のいずれかを含み得ると理解すべきである。例えば、置換基が残りの分子への2つの結合点を必要とする場合、その置換基は二価基であると理解される。例えば、2つの結合点を必要とするアルキルとして同定される置換基は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$ 等の二価基を含む。他の基命名規則は、その基が「アルキレン」又は「アルケニレン」のような二価基であることを明示する。

【0408】

2つのR基が「それらが結合している原子と一緒に」環(例えば、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリール環)を形成すると述べる場合、原子及び2つのR基の集合単位が、記載された環であることを意味する。環は、個々に解釈されるとき、各R基の定義によって、その他の限定を受けることはない。例えば、以下の下位構造:

【0409】

【化 3 4】



【0 4 1 0】

10

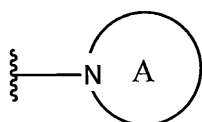
が存在し、

R¹及びR²が、水素及びアルキルからなる群から選択されると定義されるか、又はR¹及びR²が、それらが結合している窒素と一緒にヘテロシクリルを形成する場合、

R¹及びR²が、水素又はアルキルから選択され得るか、或いは、下位構造が以下の構造：

【0 4 1 1】

【化 3 5】



20

【0 4 1 2】

(式中、環Aは、図示された窒素を含有するヘテロシクリル環である)
を有することを意味する。

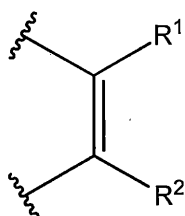
【0 4 1 3】

同様に、2つの「隣接する」R基が「それらが結合している原子と一緒に」環を形成すると述べる場合、原子、介在結合、及び2つのR基の集合単位が、記載された環であることを意味する。例えば、以下の下位構造：

30

【0 4 1 4】

【化 3 6】



40

【0 4 1 5】

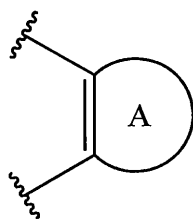
が存在し、

R¹及びR²が、水素及びアルキルからなる群から選択されると定義されるか、又はR¹及びR²が、それらが結合している原子と一緒にアリール又はカルボシクリルを形成する場合、

R¹及びR²が、水素又はアルキルから選択され得るか、或いは、下位構造が以下の構造：

【0 4 1 6】

【化 3 7】



10

【0 4 1 7】

(式中、Aは、アリール環又は図示された二重結合を含有するカルボシクリルである)
を有することを意味する。

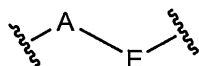
【0 4 1 8】

置換基が二価基(すなわち、残りの分子のへの2つの結合点を有する基)として図示されている場合は常に、特に指示がない限り、置換基は任意の方向構成で結合し得ると理解すべきである。したがって、例えば、-AE-又は

【0 4 1 9】

【化 3 8】

20



【0 4 2 0】

として表される置換基は、Aが分子の左端の結合点に結合するように配向している置換基を含み、Aが分子の右端の結合点に結合している場合も含む。

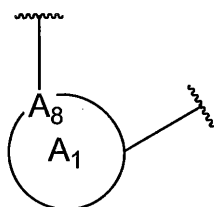
【0 4 2 1】

本明細書で使用する場合、下位構造:

30

【0 4 2 2】

【化 3 9】



40

【0 4 2 3】

は、A₈原子が、環又は環系A₁内の任意の環原子位置にあり得ることを意味する。下位構造:

【0 4 2 4】

子体の特性を保持することも考えられる。カルボン酸等配電子体が、上記で定義したRから選択される1つ又は複数の部分で任意に置換される場合、置換及び置換位置は、化合物のカルボン酸等配電子特性が排除されないように選択されることが考えられる。同様に、炭素環式又は複素環式カルボン酸等配電子体への1つ又は複数のR置換基の配置は、そのような置換基が化合物のカルボン酸等配電子特性を損なう場合、化合物のカルボン酸等配電子体特性を維持するか又はそれに不可欠である1個又は複数の原子による置換ではないということも考えられる。

【0429】

本明細書において具体的に例示されていない他のカルボン酸等配電子体も考えられている。

10

【0430】

用語「薬剤」又は「試験剤」は、任意の物質、分子、元素、化合物、実体、又はこれらの組み合わせを含む。「薬剤」又は「試験剤」としては、例えば、限定されないが、タンパク質、ポリペプチド、ペプチド又は模倣体、有機小分子、多糖、ポリヌクレオチド等が挙げられる。「薬剤」又は「試験剤」は、天然物、合成化合物、若しくは化学化合物、又は2つ以上の物質の組み合わせであり得る。特に明記しない限り、用語「薬剤」、「物質」、及び「化合物」は、本明細書では互換的に使用される。

【0431】

用語「類似体」は、構造的に参照分子に似ているが、参照分子の特定の置換基を代替的な置換基で置き換えることによって、標的化及び制御された様式で修飾された分子を指すために本明細書において使用される。参照分子と比較して、類似体は、同一の、類似の、又は改善された有用性を示すことが当業者から見て期待されるであろう。改善された特性(例えば標的分子に対するより高い結合親和性)を有する既知の化合物の変異体を同定するために類似体の合成及びスクリーニングを行うことは、製薬化学において周知の手法である。

20

【0432】

用語「哺乳動物」は、通常の意味で生物学的意味で使用される。したがって、「哺乳動物」としては、特に、サル類(チンパンジー、類人猿、サル)及びヒトを含む霊長類、ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ブタ、ウサギ、イヌ、ネコ、ラット及びマウスが挙げられこれらに限定されないが、他の多くの種も含まれる。

30

【0433】

用語「微生物感染」は、宿主生物が脊椎動物、無脊椎動物、魚、植物、鳥、又は哺乳動物のいずれであるかに関わらず、病原性微生物による宿主生物への侵入を指す。「微生物感染」は、哺乳動物又は他の生物の身体内又は身体上に通常存在する微生物の過剰増殖を含む。より一般的には、微生物感染は、微生物集団の存在が宿主哺乳動物に損害を与えている、いかなる状況でもあり得る。したがって、過剰な数の微生物集団が哺乳動物の身体内又は身体上に存在する場合、又は微生物集団の存在の影響が哺乳動物の細胞若しくは他の組織を損傷している場合、その哺乳動物は微生物感染に「罹患している」。具体的には、この説明は細菌感染症に適用される。好ましい実施形態の化合物はまた、細胞培養物若しくは他の培地又は無生物表面若しくは物体の微生物増殖又は汚染の処置にも有用であり、特許請求の範囲に明示的に記載されている場合を除き、本明細書中の記載のいずれも、好ましい実施形態を高等生物の処置のみに限定すべきではないことに留意されたい。

40

【0434】

用語「薬学的に許容される担体」又は「薬学的に許容される賦形剤」は、任意及びすべての溶媒、分散媒、被覆剤、抗菌剤及び抗真菌剤、等張剤及び吸収遅延剤等を含む。そのような媒体及び薬剤を薬学的活性物質のために使用することは、当該技術分野において周知である。任意の従来の媒体又は薬剤が活性成分と適合しない場合を除き、治療用組成物中での媒体及び薬剤の使用が考えられている。加えて、当該技術分野で一般的に使用されるような各種アジュバントが含まれていてもよい。医薬組成物中に各種成分を含めることについての考察は、例えば、参照によりその全体が本明細書に組み込まれている、Gilman

50

ら(編)(1990)、Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics、第8版、Pergamon Pressに記載されている。

【0435】

本明細書で使用される「対象」は、ヒト若しくはヒト以外の哺乳動物、例えば、イヌ、ネコ、マウス、ラット、ウシ、ヒツジ、ブタ、ヤギ、ヒト以外の霊長類、又は鳥、例えば、ニワトリ、並びに他の任意の脊椎動物又は無脊椎動物を意味する。

【0436】

本明細書で使用される「有効量」又は「治療有効量」は、疾患又は状態の症状の1つ又は複数がある程度まで軽減するか又はそれらの発症の可能性を低減するのに有効であり、疾患又は状態を治癒することを含む、有効な治療薬の量を指す。「治癒」とは、疾患又は状態の症状が除去されることを意味する。ただし、治癒が得られた後でも、特定の長期的又は恒久的な影響が存在することがある(広範囲の組織損傷等)。

10

【0437】

本明細書で使用される「処置する」、「処置」又は「処置すること」は、予防及び/又は治療目的のために医薬組成物を投与することを指す。用語「予防的処置」は、疾患又は状態の症状をまだ示していないが、特定の疾患又は状態に影響されやすくなっている、或いはそのリスクがある対象を処置し、それによって患者が疾患又は状態を発現する可能性を低減することを指す。用語「治療的処置」は、患者に処置を施すことを指す。

【0438】

調製方法

20

本明細書に開示された化合物は、以下に記載された方法によって、又はこれらの方法の改変によって、合成され得る。方法論を改変する方法は、特に、当業者に知られている、温度、溶媒、試薬等を含む。一般に、本明細書に開示された化合物の調製のためのプロセスのいずれにおいても、任意の関係する分子において高感度又は反応性の基を保護することが必要であり且つ/又は望ましい場合がある。これは、共に参照によりその全体が本明細書に組み込まれている、Protective Groups in Organic Chemistry(J.F.W. McOmie編、Plenum Press、1973);及びP.G.M. Green、T.W. Wutts、Protecting Groups in Organic Synthesis(第3版) Wiley、New York (1999)に記載されているような、従来の保護基によって達成され得る。保護基は、当該技術分野で公知の方法を用いて、その後の好都合な段階で除去することができる。適用可能な化合物を合成するのに有用な合成化学的変換は、当該技術分野で知られており、例えば、共に参照によりその全体が本明細書に組み込まれている、R. Larock、Comprehensive Organic Transformations、VCH Publishers、1989、又はL. Paquette編、Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis、John Wiley and Sons、1995に記載されたものを含む。本明細書に示され記載された経路は、単なる例示であり、いかなる意味においても、特許請求の範囲を限定することを意図したものではなく、そのように解釈されるべきでもない。当業者は、開示された合成の改変を理解し、本明細書の開示に基づいて代替経路を考案することができるであろう。そのような改変及び代替経路はすべて特許請求の範囲内にある。

30

【0439】

以下のスキームにおいて、酸素原子のための保護基は、必要な合成工程との適合性並びに導入及び脱保護工程と合成スキーム全体との適合性のために選択される(P.G.M. Green、T.W. Wutts、Protecting Groups in Organic Synthesis(第3版)Wiley、New York (1999))。

40

【0440】

本技術の化合物が1つ又は複数のキラル中心を含む場合、そのような化合物は、純粋な立体異性体として、すなわち個々のエナンチオマー若しくはD(L)立体異性体として、又は立体異性体富化された混合物として、調製又は単離することができる。特に指示がない限り、そのような立体異性体(及び富化された混合物)はすべて本技術の範囲内に含まれる。純粋な立体異性体(又は富化された混合物)は、例えば、当該技術分野において周知の光学活性出発物質又は立体選択的試薬を使用して調製することができる。或いは、そのような

50

化合物のラセミ混合物は、例えば、キラルカラムクロマトグラフィー、キラル分割剤等を使用して分離することができる。

【0441】

以下の反応のための出発物質は、一般に、既知の化合物であるか、又は既知の手順若しくはそれらの明らかな改変により調製することができる。例えば、出発物質の多くは、Aldrich Chemical社(Milwaukee、Wisconsin、USA)、Bachem社(Torrance、California、USA)、Emka-Chemce社又はSigma社(St. Louis、Missouri、USA)等の商業的供給業者から入手可能である。他の出発物質は、Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis、1～15巻(John Wiley and Sons、1991)、Roddd's Chemistry of Carbon Compounds、1～5巻、及びSupplementals(Elsevier Science Publishers、1989)、Organic Reactions、1～40 10巻(John Wiley, and Sons、1991)、March's Advanced Organic Chemistry、(John Wiley, and Sons、第5版、2001)、及びLarock's Comprehensive Organic Transformations(VCH Publishers Inc.、1989)等の標準的な参照テキストに記載されている手順又はその明らかな改変によって調製することができる。

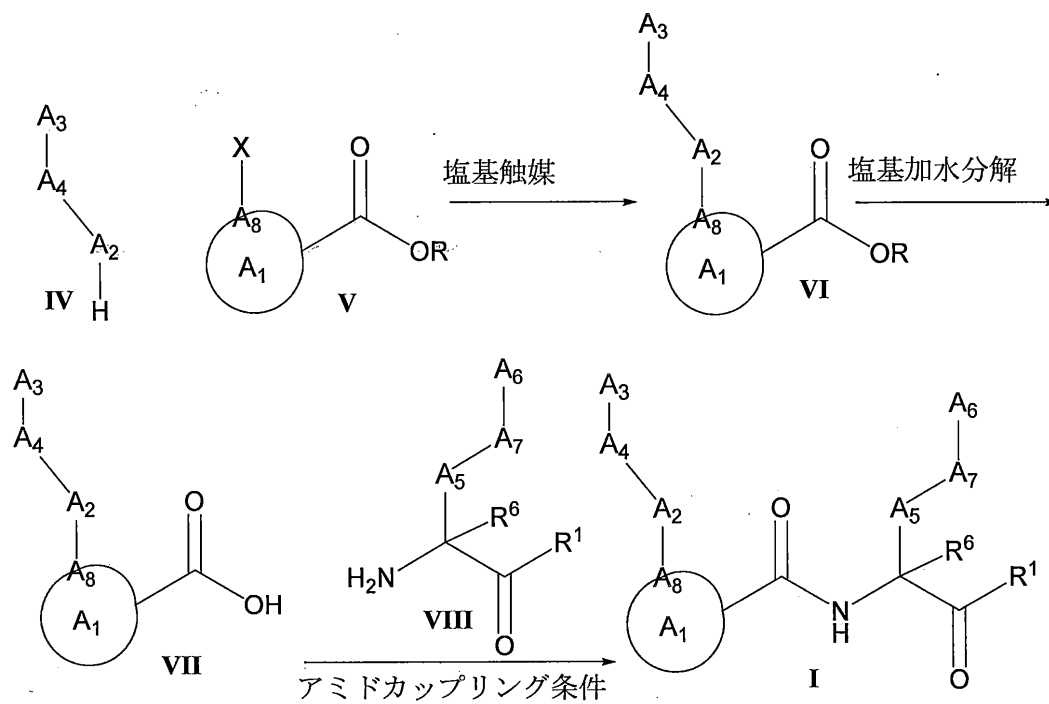
【0442】

式Iの化合物の合成

一実施形態において、方法は、塩基触媒化条件下で、酸性水素(IV)により適切に置換された中間体をエステル(V)と反応させ、エステル誘導体(VI)を得ることを含む。次いで、得られた生成物を塩基性条件下で加水分解に供してカルボン酸誘導体(VII)を得、次いで、カルボン酸誘導体(VII)をアミノ酸誘導体(VIII)とのアミドカップリング条件に供し、 20ここで、カルボン酸基をR¹基により官能化した(スキーム1)。或いは、次いで、カルボン酸生成物(VII)をアミノアルコール誘導体(VIII-a)とのアミドカップリング条件に供して、対応する付加物(IX)を得る。得られた付加物(IX)を、(超原子価ヨウ素を用いた)DMP酸化又はPCC(塩化クロム酸ピリジニウム)等の酸化剤による酸化条件に供して、 α -ケトアミド生成物(X)を得る。或いは、付加物(IX)を、酸化剤としてEDC及びジクロロ酢酸を用いるか又はIBXを用いる酸化条件に供して、 α -ケトアミド生成物(X)を得た。当業者は、ここでも、ヒドロキシル基を酸化するための、本開示の範囲内にある他の多くの酸化条件及び薬剤があることを理解するであろう。この合成経路は一般にスキーム2に示される。

【0443】

【化 4 2】

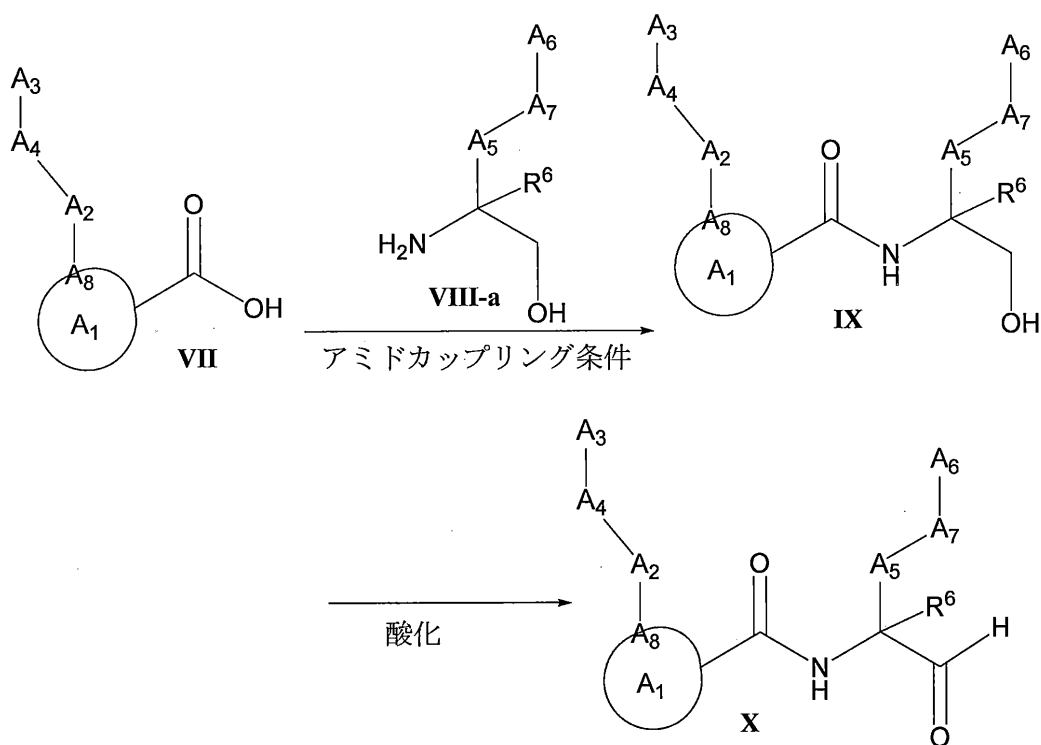
スキーム 1:

10

20

【 0 4 4 4 】

【化 4 3】

スキーム 2:

【0445】

以下の例示的スキームは、読者への案内のために提供され、本明細書に包含される化合物を製造するための例示的方法をまとめて表したものである。更に、本明細書に記載の化合物を調製するための他の方法は、以下の反応スキーム及び実施例に照らして、当業者にとって容易に明らかになるであろう。特に指示がない限り、すべての変数は、上記で定義した通りである。

【0446】

同位体標識化合物の使用

いくつかの実施形態は、(i) (好ましくは¹⁴Cを用いる) 代謝研究、(例えば²H又は³Hを用いる) 反応速度論的研究; (ii) 薬物又は基質組織分布アッセイを含む検出又は画像化技術[例えば、陽電子放出断層撮影(PET)若しくは単一光子放射断層撮影(SPECT)]; 又は(III) 患者の放射線処置において、本開示の同位体標識化合物及びプロドラッグを使用する方法を提供する。

【0447】

この実施形態における同位体標識化合物及びプロドラッグは一般に、容易に入手可能な同位体標識試薬を非同位体標識試薬の代わりに用いることにより、スキーム又は下記の実施例及び調製に開示された手順を実施することにより調製することができる。¹⁸F又は¹¹C標識化合物はPETにとって特に好ましくなり得、¹²³I標識化合物はSPECT研究にとって特に好ましくなり得る。ジュウテリウム(すなわち、²H)等の、より重い同位体で更に置換することは、より高い代謝安定性から得られる特定の治療上の利点、例えば、in vivo半減期の増加又は必要用量の減少をもたらし得る。

【0448】

同位体標識化合物の合成

¹⁸F標識化合物は、以下のスキームに示した通りに合成される。一実施形態において、

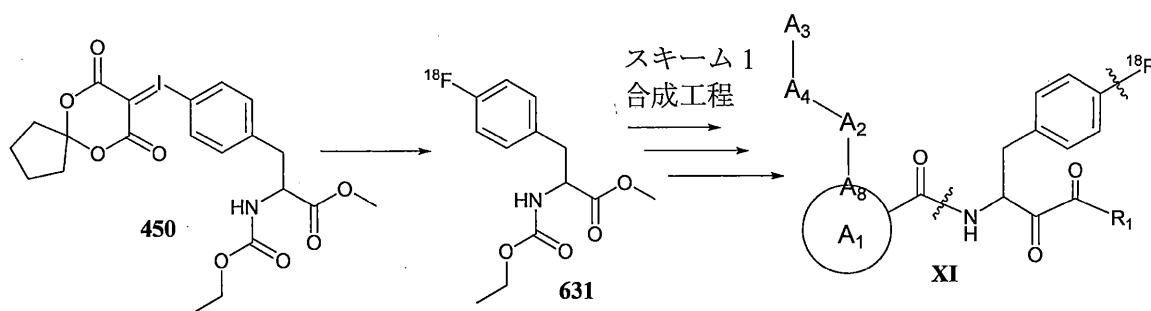
方法は、Rotsteinら、Spirocyclic hypervalent iodine(III)-mediated radiofluorination of non-activated and hindered aromatics、Nature Communications、2014、5巻、4365～4371頁、及びRotsteinら、Mechanistic Studies and Radiofluorination of Structurally Diverse Pharmaceuticals with Spirocyclic Iodonium(III) Ylides、Chemical Science、2016、7巻、4407～4417頁(いずれも参照によりその全体が本明細書に組み込まれている)に記載されている条件を用いて、中間体450を ^{18}F 標識剤と反応させ、 ^{18}F 標識中間体メチル2-((エトキシカルボニル)アミノ)-3-(4-(フルオロ- ^{18}F)フェニル)プロパノエート(631)を得て、次いで、これを一般構造式XIで表される最終 α -ケトアミド生成物に変換すること(スキーム3)を含む。

【0449】

【化44】

10

スキーム3:



20

【0450】

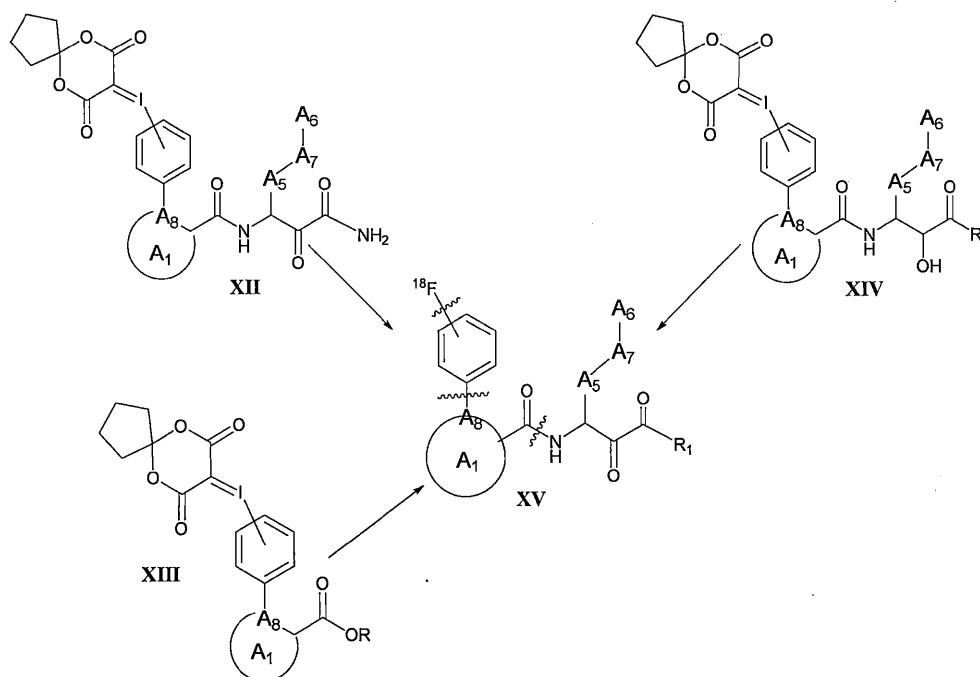
或いは、 ^{18}F 標識化合物XVを、スキーム4に示した通りに合成する。一実施形態において、Rotsteinら、Spirocyclic hypervalent iodine(III)-mediated radiofluorination of non-activated and hindered aromatics、Nature Communications、2014、5巻、4365～4371頁、及びRotsteinら、Mechanistic Studies and Radiofluorination of Structurally Diverse Pharmaceuticals with Spirocyclic Iodonium(III) Ylides、Chemical Science、2016、7巻、4407～4417頁に記載された条件を用いて、ヨードアニリデン(iodanylidene)中間体XIIを使用して ^{18}F 標識生成を導入し、標識 α -ケトアミド生成物(XV)を得る。別の実施形態では、ヨードアニリデン中間体(XIV)を、(超原子価ヨウ素を用いた)DMP酸化による酸化条件又はPCC(塩化クロム酸ピリジニウム)等の酸化剤による酸化条件に供して、 α -ケトアミド生成物(XV)を得る(スキーム4)。更に別の実施形態では、ヨードアニリデン中間体(XIII)(スキーム4)を、上記に記載したように ^{18}F 標識反応条件に供し、続いて、塩基性条件下でエステルを加水分解してカルボン酸誘導体を得、次いで、カルボン酸誘導体をアミノ酸誘導体とのアミドカップリング条件に供し、ここで、カルボン酸基を R^1 基により官能化して、標識 α -ケトアミド生成物(XV)を得る。

【0451】

30

40

【化 4 5】

スキーム 4:

【0 4 5 2】

投与及び医薬組成物

化合物は治療上有効な投与量で投与される。ヒト投与量レベルは本明細書に記載の化合物に対して未だ最適化されていないが、一般に、1日量は、約0.25mg/kg～約120mg/kg体重以上、約0.5mg/kg以下～約70mg/kg体重、約1.0mg/kg～約50mg/kg体重、又は約1.5mg/kg～約10mg/kg体重であってよい。したがって、70kgの人への投与の場合、投与量範囲は、1日当たり約17mg～1日当たり約8000mg、1日当たり約35mg以下～1日当たり約7000mg以上、1日当たり約70mg～1日当たり約6000mg、1日当たり約100mg～1日当たり約5000mg、又は1日当たり約200mg～1日当たり約3000mgとなる場合がある。投与される活性化合物の量は、当然ながら、処置される対象及び疾患の状態、苦痛の大きさ、投与様式及びスケジュール、並びに処方医の判断に依存する。

【0 4 5 3】

本明細書に開示された化合物又はその薬学的に許容される塩の投与は、限定されないが、経口、皮下、静脈内、鼻腔内、局所、経皮、腹腔内、筋肉内、肺内、膈内、直腸内、又は眼内を含む、類似の用途に使用できる、薬剤の許容される投与様式のいずれによるものであってよい。好ましい実施形態の対象である適応症を処置する際には、経口投与及び腸管外投与が通例である。

【0 4 5 4】

上記のように有用な化合物は、これらの状態の処置に使用するための医薬組成物に製剤化することができる。参照によりその全体が組み込まれている、Remington's、The Science and Practice of Pharmacy、第21版、Lippincott Williams & Wilkins (2005)に記載されている医薬製剤技術等の、標準的な薬学的製剤技術が使用される。したがって、いくつかの実施形態は、(a)本明細書に記載された、安全且つ治療上有効な量の化合物(そのエナンチオマー、ジアステレオ異性体、互変異性体、多形体、及び溶媒和物を含む)、又はその薬学的に許容される塩;並びに(b)薬学的に許容される担体、希釈剤、賦形剤又はこれ

らの組み合わせを含む医薬組成物を含む。

【0455】

上記のように有用な選択された化合物に加えて、いくつかの実施形態は、薬学的に許容される担体を含む組成物を含む。用語「薬学的に許容される担体」又は「薬学的に許容される賦形剤」は、任意及びすべての溶媒、分散媒、被覆剤、抗菌剤及び抗真菌剤、等張剤及び吸収遅延剤等を含む。そのような媒体及び薬剤を薬学的活性物質のために使用することは、当該技術分野において周知である。任意の従来の媒体又は薬剤が活性成分と適合しない場合を除き、治療用組成物中での媒体及び薬剤の使用が考えられている。加えて、当該技術分野で一般的に使用される各種アジュバントが含まれていてもよい。医薬組成物中に各種成分を含めることについての考察は、例えば、参照によりその全体が本明細書に組み込まれている、Gilmanら(編)(1990)、Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics、第8版、Pergamon Pressに記載されている。

10

【0456】

薬学的に許容される担体又はその成分として機能し得る物質のいくつかの例は、ラクトース、グルコース及びスクロース等の糖;トウモロコシデンプン及びジャガイモデンプン等のデンプン;カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、及びメチルセルロース等の、セルロース及びその誘導体;粉末状トラガカント;麦芽;ゼラチン;タルク;ステアリン酸及びステアリン酸マグネシウム等の固体滑沢剤;硫酸カルシウム;ラッカセイ油、綿実油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油及びテオブロマ油等の植物油;プロピレングリコール、グリセリン、ソルビトール、マンニトール、及びポリエチレングリコール等のポリオール類;アルギン酸;TWEENS等の乳化剤;ラウリル硫酸ナトリウム等の湿潤剤;着色剤;着香剤;錠剤化剤;安定剤;酸化防止剤;防腐剤;パイロジェンフリー水;等張食塩水;及びリン酸緩衝液である。

20

【0457】

本化合物と組み合わせて使用される薬学的に許容される担体の選択は、基本的に、化合物が投与される方法によって決定される。

【0458】

本明細書に記載の組成物は、好ましくは単位剤形で提供される。本明細書で使用する場合、「単位剤形」とは、優良医療規範(good medical practice)に従う、動物、好ましくは哺乳動物対象への単回投与での投与に適した量の化合物を含む組成物である。しかしながら、単一剤形又は単位剤形の調製は、剤形が1日に1回又は治療過程で1回投与されることを意味しない。そのような剤形は、1日当たり1回、2回、3回又はそれ以上の回数で投与されると考えられ、ある期間(例えば、約30分から約2~6時間)にわたる点滴として投与され得るか、又は連続注入として投与され得、治療過程の間に一回より多く与えられ得るが、単回投与が特に排除されるわけではない。当業者は、製剤が治療過程全体を具体的に考慮するものではなく、そのような決定は、製剤ではなく処置の当業者に委ねられることを

30

理解するであろう。

【0459】

上記の有用な組成物は、例えば、経口、経鼻、直腸、局所(経皮を含む)、眼内、脳内、頭蓋内、鞘内、動脈内、静脈内、筋肉内、又は他の非経口投与経路等の各種投与経路に適した、適切な各種形態のいずれでもよい。当業者は、経口及び鼻用組成物が吸入により投与され入手可能な方法論を用いて製造される組成物を含むことを理解するであろう。所望される特定の投与経路に応じて、当該技術分野において周知の薬学的に許容される各種担体を使用することができる。薬学的に許容される担体としては、例えば、固体又は液体充填剤、希釈剤、ヒドロトロピー、界面活性剤、及び封入物質が含まれる。化合物の阻害活性を実質的に妨げない、任意の薬学的に活性な物質が含まれてもよい。化合物と共に使用される担体の量は、化合物の単位用量当たりの投与が実際的な物質質量を得るのに十分な量である。本明細書に記載の方法において有用な剤形を作製するための技術及び組成物は、参照によりそのすべてが本明細書に組み込まれている、以下の参考文献:Modern Pharmace

40

50

utics、第4版、9及び10章(Banker & Rhodes編、2002);Liebermanら、Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (1989);並びにAnsel、Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms、第8版(2004)に記載されている。

【0460】

錠剤、カプセル剤、顆粒剤及バルク末粉剤等の固体形態を含む、各種経口剤形を使用することができる。錠剤は、適切な結合剤、潤滑剤、希釈剤、崩壊剤、着色剤、香味剤、流動化剤、及び融解剤を含有する、圧縮錠剤、錠剤粉薬、腸溶錠、糖衣錠、フィルムコーティング錠剤、又は多重圧縮錠剤であり得る。液体経口剤形としては、適切な溶媒、防腐剤、乳化剤、懸濁剤、希釈剤、甘味料、融解剤、着色剤及び香味剤を含有する、水溶液、エマルジョン、懸濁液、非発泡顆粒から復元された溶液及び/又は懸濁液、並びに発泡顆粒から復元された発泡調剤が挙げられる。

10

【0461】

経口投与用の単位剤形の調製に適した薬学的に許容される担体は、当該技術分野において周知である。錠剤は典型的に、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、マンニトール、ラクトース及びセルロース等の、不活性希釈剤としての従来の薬学的に適合したアジュバント;デンプン、ゼラチン、及び白糖等の結合剤;デンプン、アルギン酸、クロスカルメロース等の崩壊剤;ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、及びタルク等の滑沢剤を含む。二酸化ケイ素等の流動促進剤を使用して、粉末混合物の流動特性を改善することができる。FD&C染料等の着色剤を外観のために添加することができる。アスパルテーム、サッカリン、メントール、ペパーミント、及びフルーツフレーバー等の甘味料及び香味料は、チュ

20

【0462】

経口組成物としては、溶液、エマルジョン、懸濁液等も挙げられる。そのような組成物の調製に適した薬学的に許容される担体は、当該技術分野において周知である。シロップ剤、エリキシル剤、エマルジョン及び懸濁剤用の担体の典型的な成分としては、エタノール、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、液体スクロース、ソルビトール及び水が挙げられる。懸濁剤の場合、典型的な懸濁剤として、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、AVICEL RC-591、トラガカント及びアルギン酸ナトリウムが挙げられ、典型的な湿潤剤として、レシチン及びポリソルベート80が挙げられ、典型的な防腐剤として、メチルパラベン及び安息香酸ナトリウムが挙げられる。経口液体組成物はまた、上記に開示された甘味料、着色料及び着色料等の、1種又は複数の成分を含有してよい。

30

【0463】

このような組成物はまた、本化合物が所望の局所適用の近傍で胃腸管内に放出されるように、又は所望の作用を延長するために様々な時点において、従来の方法によって、典型的にはpH又は時間依存性コーティングでコーティングされてよい。そのような剤形としては、典型的に、限定されないが、セルロースアセテートフタレート、ポリビニルアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、エチルセルロース、Eu dragitコーティング、ワックス及びセラックのうちの1つ又は複数が挙げられる。

40

【0464】

本明細書に記載の組成物は、他の薬物活性物質を任意に含み得る。

【0465】

本化合物の全身送達を達成するのに有用な他の組成物としては、舌下剤形、口腔内剤形及び経鼻剤形が含まれる。そのような組成物は、典型的には、スクロース、ソルビトール及びマンニトール等の可溶性充填剤物質;アラビアゴム、微結晶セルロース、カルボキシメチルセルロース、及びヒドロキシプロピルメチルセルロース等のバインダーのうちの1種又は複数を含む。上記に開示された流動促進剤、滑沢剤、甘味料、着色剤、酸化防止剤

50

及び香味剤が含まれてもよい。

【0466】

局所的な眼科使用のために製剤化される液体組成物は、眼に局所投与できるように製剤化される。快適さは可能な限り高められるべきであるが、場合によっては製剤に関する考慮事項(例えば、薬物安定性)により、最適な快適さが得られないことがある。快適さを最大にすることができない場合には、液体は、局所的な眼科使用のために患者に許容されるように製剤化されるべきである。更に、眼科的に許容される液体は、単回使用のためにパッケージ化されるか、又は複数回の使用での汚染を防ぐために防腐剤を含有すべきである。

【0467】

眼科用途の場合、溶液又は医薬は、主なビヒクルとして生理食塩水を使用して調製されることが多い。眼科用溶液は、好ましくは適切な緩衝系を用いて快適なpHに維持されるべきである。製剤はまた、従来の薬学的に許容される防腐剤、安定剤及び界面活性剤を含んでよい。

【0468】

本明細書に開示される医薬組成物に使用され得る防腐剤としては、限定されないが、塩化ベンザルコニウム、PHMB、クロロブタノール、チメロサル、フェニル水銀、酢酸塩及びフェニル水銀硝酸塩が挙げられる。有用な界面活性剤は、例えば、Tween 80である。同様に、有用な各種ビヒクルを本明細書に開示された眼科用調剤に使用することができる。これらのビヒクルとしては、限定されないが、ポリビニルアルコール、ポビドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポロキサマー、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース及び精製水が挙げられる。

【0469】

必要に応じて又は都合に合わせて張度調整剤を添加してもよい。張度調整剤としては、限定されないが、塩、特に塩化ナトリウム、塩化カリウム、マンニトール及びグリセリン、又は他の任意の好適な眼科的に許容される張度調整剤が挙げられる。

【0470】

得られる調剤が眼科的に許容される限り、pHを調整するための各種緩衝剤及び手段を使用してよい。多くの組成物について、pHは4~9になる。したがって、緩衝剤としては、酢酸緩衝剤、クエン酸緩衝剤、リン酸緩衝剤及びホウ酸緩衝剤が挙げられる。必要に応じて、酸又は塩基を使用して、これらの製剤のpHを調整することができる。

【0471】

同様に、眼科的に許容される抗酸化剤としては、限定されないが、メタ重亜硫酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、アセチルシステイン、ブチル化ヒドロキシアニソール及びブチル化ヒドロキシトルエンが挙げられる。

【0472】

眼科用調剤に含まれ得る他の賦形剤成分は、キレート剤である。有用なキレート剤はエデト酸二ナトリウムであるが、その代わりに又はそれと共に他のキレート剤を使用してもよい。

【0473】

局所使用の場合、本明細書に開示された化合物を含有するクリーム、軟膏、ゲル、溶液又は懸濁液等が用いられる。局所製剤は、一般に、薬学的担体、共溶媒、乳化剤、浸透促進剤、防腐剤系、及び皮膚軟化剤からなっていてよい。

【0474】

静脈内投与の場合、本明細書に記載の化合物及び組成物は、生理食塩水又はデキストロース溶液等の、薬学的に許容される希釈剤に溶解又は分散させることができる。所望のpHを得るために、限定されないが、NaOH、炭酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、HCl、及びクエン酸を含む、好適な賦形剤を含めることができる。各種実施形態において、最終組成物のpHは、2~8、又は好ましくは4~7の範囲である。抗酸化賦形剤としては、亜硫酸水素ナトリウム、アセトン亜硫酸水素ナトリウム、ホルムアルデヒドナトリウム、スルホキシル

10

20

30

40

50

酸塩、チオ尿素、及びEDTAが挙げられる。最終静脈内組成物中に見出される好適な賦形剤の他の非限定的例としては、リン酸ナトリウム又はリン酸カリウム、クエン酸、酒石酸、ゼラチン、並びに炭水化物、例えばデキストロース、マンニトール、及びデキストランが挙げられる。更なる許容される賦形剤は、Powellら、Compendium of Excipients for Parenteral Formulations, PDA J Pharm Sci and Tech 1998、52巻、238～311頁、及びNemaら、Excipients and Their Role in Approved Injectable Products: Current Usage and Future Directions, PDA J Pharm Sci and Tech 2011、65巻、287～332頁に記載されており、いずれも参照によりその全体が本明細書に組み込まれている。細菌発育阻止又は静菌溶液を得るために、限定されないが、硝酸フェニル水銀、チメロサル、塩化ベンゼトニウム、塩化ベンザルコニウム、フェノール、クレゾール、及びクロロブタノールを含む、抗菌剤が含まれてもよい。

10

【0475】

静脈内投与用の組成物は、投与直前に滅菌水、食塩水又は水中のデキストロース等の好適な希釈液で復元されるもう1つの固体の形態で、処置者に提供されてもよい。他の実施形態において、組成物は、非経口投与する準備ができている溶液で提供される。更に他の実施形態において、組成物は、投与前に更に希釈される溶液中に提供される。本明細書に記載の化合物と別の薬剤との組み合わせを投与することを含む実施形態において、その組み合わせが混合物として処置者に提供されてもよく、投与前に処置者が2種の薬剤を混合してもよく、2種の薬剤が別個に投与されてもよい。

【0476】

本明細書に記載された活性化合物の実際の用量は、特定の化合物及び処置されるべき状態に依存し、適切な用量の選択は、当業者の知見の範囲内に十分に含まれる。

20

【0477】

本明細書に記載の化合物及び組成物は、所望であれば、活性成分を含有する1種又は複数の単位剤形を収容したパック又はディスペンサー装置として提供することができる。そのようなパック又は装置は、例えば、ブリストアパック等の金属又はプラスチックホイル、又はガラス、及びバイアル内等で用いられるゴム栓を含んでよい。パック又はディスペンサー装置には投与のための説明書を添付することができる。本明細書に記載の化合物及び組成物は、適合性のある薬学的担体中に製剤化され、また調製されてもよく、適切な容器に入れられ、表示された状態を処置するためにラベル付けされてもよい。

30

【0478】

製剤中の化合物の量は、当業者によって用いられる全範囲内で変わり得る。典型的には、製剤は、質量パーセント(質量%)基準で、本技術の化合物を製剤全体に対して約0.01～99.99質量%含有し、残部は1種又は複数の好適な薬学的賦形剤である。好ましくは、化合物は約1～80重量%のレベルで存在する。代表的な薬学的製剤を以下に記載する。

【0479】

製剤例

以下は、式Iの化合物を含有する代表的な薬学的製剤である。

【0480】

製剤例1--錠剤製剤

以下の成分を完全に混合し、圧縮して単一割線入り錠剤にする。

40

【0481】

【表 2】

成分	錠剤 1 個当たりの 量、mg
本明細書に開示された化合物	400
コーンスターチ	50
クロスカメロースナトリウム	25
ラクトース	120
ステアリン酸マグネシウム	5

10

【0482】

製剤例2--カプセル製剤

以下の成分を完全に混合して硬質シェルゼラチンカプセルに充填する。

【0483】

【表 3】

成分	カプセル 1 個当たりの 量、mg
本明細書に開示された化合物	200
ラクトース、噴霧乾燥	148
ステアリン酸マグネシウム	2

20

【0484】

製剤例3--懸濁液製剤

以下の成分を混合して経口投与用の懸濁液を形成する。

【0485】

【表 4】

成分	量
本明細書に開示された化合物	1.0 g
フマル酸	0.5 g
塩化ナトリウム	2.0 g
メチルパラベン	0.15 g
プロピルパラベン	0.05 g
顆粒糖	25.0 g
ソルビトール(70%溶液)	13.00 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1.0 g
香味料	0.035 mL
着色料	0.5 mg
蒸留水	100mL まで適量

40

50

【0486】

製剤例4--注射可能製剤

【0487】

以下の成分を混合して注射用製剤を形成する。

【0488】

【表5】

成分	量
本明細書に開示された化合物	0.2 mg-20 mg
酢酸ナトリウム緩衝液、0.4M	2.0 mL
HCl(1N)又はNaOH(1N)	好適な pH まで適量
水(蒸留、滅菌)	20mL まで適量

10

【0489】

製剤例5--座薬製剤

総質量2.5gの座薬は、本技術の化合物を、Witepsol(登録商標)H-15(飽和植物性脂肪酸のトリグリセリド;Riches-Nelson, Inc., New York)と混合することにより調製され、以下の組成を有する。

20

【0490】

【表6】

成分	量
本明細書に開示された化合物	500 mg
Witepsol(登録商標) H-15	残部

30

【0491】

処置方法

本明細書に開示される化合物若しくはそれらの互変異性体及び/又は薬学的に許容される塩は、CAPN1、CAPN2、及び/又はCAPN9阻害剤として有効に作用し、CAPN1、CAPN2及び/又はCAPN9によって少なくとも部分的に影響を受ける状態を処置し得る。いくつかの実施形態は、本明細書に開示された1種又は複数の化合物及び薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態は、本明細書に開示された1種又は複数の有効量の化合物で線維性疾患を処置するための方法を提供する。

【0492】

いくつかの実施形態において、対象はヒトである。

40

【0493】

更なる実施形態は、それを必要とする対象に化合物の組み合わせを投与することを含む。組み合わせは、本明細書に記載の化合物、組成物、医薬組成物と追加の医薬との組み合わせを含み得る。

【0494】

いくつかの実施形態は、本明細書に記載の化合物、組成物、及び/又は医薬組成物と追加の薬剤とを同時投与することを含む。「同時投与」とは、薬剤が実際にいつ又はどのように投与されるかにかかわらず、2種以上の薬剤が患者の血流中に同時に見出され得ることを意味する。一実施形態において、薬剤は同時に投与される。そのような一実施形態において、組み合わせによる投与は、単回剤形で薬剤を組み合わせることによって達成され

50

る。別の実施形態において、薬剤は逐次的に投与される。一実施形態において、薬剤は経口等の同一経路で投与される。別の実施形態において、薬剤は、一方が経口投与され、他方が静脈内投与されるというように、異なる経路を介して投与される。

【0495】

いくつかの実施形態は、本明細書に記載の化合物、組成物又は医薬組成物と、線維性又は筋線維芽細胞分化関連疾患又は障害の処置に関して承認された他の任意の医薬化合物との組み合わせを含む。

【0496】

いくつかの実施形態は、CAPN1、CAPN2、及び/若しくはCAPN9を阻害するための方法、並びに/又はCAPN1、CAPN2、及び/若しくはCAPN9によって少なくとも部分的に影響を受ける疾患を、本明細書に開示された有効量の1種又は複数の化合物で処置する方法を提供する。

10

【0497】

本明細書に開示された化合物は、CAPN1、CAPN2、及び/若しくはCAPN9酵素を阻害すること、並びに/又は線維症若しくは筋線維芽細胞分化に関連する障害を処置することにおいて有用である。

【0498】

いくつかの実施形態は、CAPN1、CAPN2、及び/又はCAPN9を阻害する方法であって、細胞(神経細胞/小グリア細胞/浸潤マクロファージを含む)を、本明細書に開示された1種又は複数の有効量の化合物と接触させる工程を含む方法を提供する。

20

【0499】

いくつかの実施形態は、線維性疾患を処置する方法であって、薬学的に許容される賦形剤を含む、本明細書に開示された有効量の1種又は複数の化合物又は医薬組成物を、対象に投与する工程を含む方法を提供する。

【0500】

いくつかの実施形態は、CAPN1、CAPN2、及び/又はCAPN9によって少なくとも部分的に影響を受ける疾患を処置する方法であって、薬学的に許容される賦形剤を含む、本明細書に開示された有効量の1種又は複数の化合物又は医薬組成物を、対象に投与する工程を含む方法を提供する。

【0501】

いくつかの実施形態は、CAPN1、CAPN2、及び/又はCAPN9を阻害する方法であって、細胞を、本明細書に開示された有効量の1種又は複数の化合物と接触させる工程を含む方法を提供する。いくつかの実施形態において、CAPN1、CAPN2、及び/又はCAPN9を阻害するための方法は、in vitro又はin vivoで行われる。

30

【0502】

カルパインはまた、神経細胞、小グリア細胞及び浸潤マクロファージ以外の細胞においても発現される。特に、それらは骨格筋において重要であり、本明細書において、カルパインの阻害は、これらの細胞における阻害も指す。

【0503】

選択的阻害

40

いくつかの実施形態は、本明細書に記載の化合物を、対象内部に存在するCAPN1、CAPN2、及び/又はCAPN9酵素と接触させる工程を含む、カルパスタチン(CAST)との競合結合方法を提供する。そのような方法において、化合物は、特に、CAPN1、CAPN2、及び/又はCAPN9からなる群から選択される酵素の1種若しくは複数を、少なくとも2倍、少なくとも3倍、少なくとも4倍、少なくとも4倍、少なくとも5倍、少なくとも10倍、少なくとも15倍、少なくとも20倍、少なくとも50倍、少なくとも100倍、少なくとも150倍、少なくとも200倍、少なくとも400倍、又は少なくとも500倍阻害する。

【0504】

いくつかの実施形態は、CAPN2及びCAPN9の存在下でCAPN1を選択的に阻害する方法であって、細胞(神経細胞/小グリア細胞/浸潤マクロファージを含む)を、本明細書に開示され

50

た1種又は複数の有効量の化合物と接触させる工程を含む方法を提供する。

【0505】

いくつかの実施形態は、CAPN1及びCAPN9の存在下でCAPN2を選択的に阻害する方法であって、細胞(神経細胞/小グリア細胞/浸潤マクロファージを含む)を、本明細書に開示された1種又は複数の有効量の化合物と接触させる工程を含む方法を提供する。

【0506】

いくつかの実施形態は、CAPN2及びCAPN1の存在下でCAPN9を選択的に阻害するための方法であって、細胞(神経細胞/小グリア細胞/浸潤マクロファージを含む)を、本明細書に開示された1種又は複数の有効量の化合物と接触させる工程を含む方法を提供する。

【0507】

いくつかの実施形態は、CAPN9の存在下でCAPN1及びCAPN2を選択的に阻害するための方法であって、細胞(神経細胞/小グリア細胞/浸潤マクロファージを含む)を、本明細書に開示された1種又は複数の有効量の化合物と接触させる工程を含む方法を提供する。

【0508】

いくつかの実施形態は、CAPN2の存在下でCAPN1及びCAPN9を選択的に阻害するための方法であって、細胞(神経細胞/小グリア細胞/浸潤マクロファージを含む)を、本明細書に開示された1種又は複数の有効量の化合物と接触させる工程を含む方法を提供する。

【0509】

いくつかの実施形態は、CAPN1の存在下でCAPN2及びCAPN9を選択的に阻害するための方法であって、細胞(神経細胞/小グリア細胞/浸潤マクロファージを含む)を、本明細書に開示された1種又は複数の有効量の化合物と接触させる工程を含む方法を提供する。

【0510】

いくつかの実施形態は、線維性疾患を処置するための方法であって、対象に、CAPN1、CAPN2、及び/又はCAPN9を特異的に阻害する1種若しくは複数の有効量の化合物を投与する工程を含み、前記化合物又は医薬組成物は、本明細書に開示された1種又は複数の化合物及び薬学的に許容される賦形剤を含む、方法を提供する。

【0511】

いくつかの実施形態は、CAPN1、CAPN2、及び/又はCAPN9によって少なくとも部分的に影響を受ける疾患を処置するための方法であって、対象に、CAPN1、CAPN2、及び/又はCAPN9を特異的に阻害する1種若しくは複数の有効量の化合物を投与する工程を含み、前記化合物は、本明細書に開示された化合物、又は本明細書に開示された1種若しくは複数の化合物及び薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物から選択される、方法を提供する。

【0512】

いくつかの実施形態は、線維性疾患を処置するための方法であって、対象に、CAPN1、CAPN2、及び/又はCAPN9を選択的に阻害する1種若しくは複数の有効量の化合物を投与する工程を含み、前記化合物は、本明細書に開示された化合物、又は本明細書に開示された1種若しくは複数の化合物及び薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物から選択される、線維性疾患を処置するための方法を提供する。

【0513】

いくつかの実施形態は、CAPN1、CAPN2、及び/又はCAPN9によって少なくとも部分的に影響を受ける疾患を処置するための方法であって、対象に、CAPN1、CAPN2、及び/又はCAPN9を選択的に阻害する1種若しくは複数の有効量の化合物を投与する工程を含み、前記化合物は、本明細書に開示された化合物、又は本明細書に開示された1種若しくは複数の化合物及び薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物から選択される、方法を提供する。

【0514】

いくつかの実施形態は、線維性疾患を処置するための方法であって、対象に、少なくとも1:1:5の比のCAPN1、CAPN2、及びCAPN9からなる群から選択される2種以上の酵素を特異的に阻害する1種又は複数の有効量の化合物を投与する工程を含む方法を提供する。

【0515】

いくつかの実施形態は、線維性疾患を処置するための方法であって、対象に、少なくと

10

20

30

40

50

も1:1:10の比のCAPN1、CAPN2、及びCAPN9からなる群から選択される2種以上の酵素を特異的に阻害する1種又は複数の有効量の化合物を投与する工程を含む方法を提供する。

【0516】

いくつかの実施形態は、線維性疾患を処置するための方法であって、対象に、少なくとも1:1:20の比のCAPN1、CAPN2、及びCAPN9からなる群から選択される2種以上の酵素を特異的に阻害する1種又は複数の有効量の化合物を投与する工程を含む方法を提供する。

【0517】

いくつかの実施形態は、線維性疾患を処置するための方法であって、対象に、少なくとも1:1:50の比のCAPN1、CAPN2、及びCAPN9からなる群から選択される2種以上の酵素を特異的に阻害する1種又は複数の有効量の化合物を投与する工程を含む方法を提供する。

10

【0518】

いくつかの実施形態は、線維性疾患を処置するための方法であって、対象に、少なくとも1:1:100の比のCAPN1、CAPN2、及びCAPN9からなる群から選択される2種以上の酵素を特異的に阻害する1種又は複数の有効量の化合物を投与する工程を含む方法を提供する。

【0519】

いくつかの実施形態は、線維性疾患を処置するための方法であって、対象に、少なくとも1:1:200の比のCAPN1、CAPN2、及びCAPN9からなる群から選択される2種以上の酵素を特異的に阻害する1種又は複数の有効量の化合物を投与する工程を含む方法を提供する。

【0520】

いくつかの実施形態は、線維性疾患を処置するための方法であって、対象に、少なくとも1:1:250の比のCAPN1、CAPN2、及びCAPN9からなる群から選択される2種以上の酵素を特異的に阻害する1種又は複数の有効量の化合物を投与する工程を含む方法を提供する。

20

【0521】

いくつかの実施形態は、線維性疾患を処置するための方法であって、対象に、少なくとも1:1:500の比のCAPN1、CAPN2、及びCAPN9からなる群から選択される2種以上の酵素を特異的に阻害する1種又は複数の有効量の化合物を投与する工程を含む方法を提供する。

【0522】

いくつかの実施形態は、線維性疾患を処置するための方法であって、対象に、少なくとも1:1:5の比のCAPN1、CAPN2、及びCAPN9からなる群から選択される2種以上の酵素を選択的に阻害する1種又は複数の有効量の化合物を投与する工程を含む方法を提供する。

30

【0523】

いくつかの実施形態は、線維性疾患を処置するための方法であって、対象に、少なくとも1:1:10の比のCAPN1、CAPN2、及びCAPN9からなる群から選択される2種以上の酵素を選択的に阻害する1種又は複数の有効量の化合物を投与する工程を含む方法を提供する。

【0524】

いくつかの実施形態は、線維性疾患を処置するための方法であって、対象に、少なくとも1:1:20の比のCAPN1、CAPN2、及びCAPN9からなる群から選択される2種以上の酵素を選択的に阻害する1種又は複数の有効量の化合物を投与する工程を含む方法を提供する。

【0525】

いくつかの実施形態は、線維性疾患を処置するための方法であって、対象に、少なくとも1:1:50の比のCAPN1、CAPN2、及びCAPN9からなる群から選択される2種以上の酵素を選択的に阻害する1種又は複数の有効量の化合物を投与する工程を含む方法を提供する。

40

【0526】

いくつかの実施形態は、線維性疾患を処置するための方法であって、対象に、少なくとも1:1:100の比のCAPN1、CAPN2、及びCAPN9からなる群から選択される2種以上の酵素を選択的に阻害する1種又は複数の有効量の化合物を投与する工程を含む方法を提供する。

【0527】

いくつかの実施形態は、線維性疾患を処置するための方法であって、対象に、少なくとも1:1:200の比のCAPN1、CAPN2、及びCAPN9からなる群から選択される2種以上の酵素を選択的に阻害する1種又は複数の有効量の化合物を投与する工程を含む方法を提供する。

50

【0528】

いくつかの実施形態は、線維性疾患を処置するための方法であって、対象に、少なくとも1:1:250の比のCAPN1、CAPN2、及びCAPN9からなる群から選択される2種以上の酵素を選択的に阻害する1種又は複数の有効量の化合物を投与する工程を含む方法を提供する。

【0529】

いくつかの実施形態は、線維性疾患を処置するための方法であって、対象に、少なくとも1:1:500の比のCAPN1、CAPN2、及びCAPN9からなる群から選択される2種以上の酵素を選択的に阻害する1種又は複数の有効量の化合物を投与する工程を含む方法を提供する。

【0530】

いくつかの実施形態は、CAPN1、CAPN2、及び/又はCAPN9によって少なくとも部分的に影響を受ける疾患を処置するための方法であって、対象に、少なくとも1:1:5の比のCAPN1、CAPN2、及びCAPN9からなる群から選択される2種以上の酵素を特異的に阻害する1種又は複数の有効量の化合物を投与する工程を含む方法を提供する。

10

【0531】

いくつかの実施形態は、CAPN1、CAPN2、及び/又はCAPN9によって少なくとも部分的に影響を受ける疾患を処置するための方法であって、対象に、少なくとも1:1:10の比のCAPN1、CAPN2、及びCAPN9からなる群から選択される2種以上の酵素を特異的に阻害する1種又は複数の有効量の化合物を投与する工程を含む方法を提供する。

【0532】

いくつかの実施形態は、CAPN1、CAPN2、及び/又はCAPN9によって少なくとも部分的に影響を受ける疾患を処置するための方法であって、対象に、少なくとも1:1:20の比のCAPN1、CAPN2、及びCAPN9からなる群から選択される2種以上の酵素を特異的に阻害する1種又は複数の有効量の化合物を投与する工程を含む方法を提供する。

20

【0533】

いくつかの実施形態は、CAPN1、CAPN2、及び/又はCAPN9によって少なくとも部分的に影響を受ける疾患を処置するための方法であって、対象に、少なくとも1:1:50の比のCAPN1、CAPN2、及びCAPN9からなる群から選択される2種以上の酵素を特異的に阻害する1種又は複数の有効量の化合物を投与する工程を含む方法を提供する。

【0534】

いくつかの実施形態は、CAPN1、CAPN2、及び/又はCAPN9によって少なくとも部分的に影響を受ける疾患を処置するための方法であって、対象に、少なくとも1:1:100の比のCAPN1、CAPN2、及びCAPN9からなる群から選択される2種以上の酵素を特異的に阻害する1種又は複数の有効量の化合物を投与する工程を含む方法を提供する。

30

【0535】

いくつかの実施形態は、CAPN1、CAPN2、及び/又はCAPN9によって少なくとも部分的に影響を受ける疾患を処置するための方法であって、対象に、少なくとも1:1:200の比のCAPN1、CAPN2、及びCAPN9からなる群から選択される2種以上の酵素を特異的に阻害する1種又は複数の有効量の化合物を投与する工程を含む方法を提供する。

【0536】

いくつかの実施形態は、CAPN1、CAPN2、及び/又はCAPN9によって少なくとも部分的に影響を受ける疾患を処置するための方法であって、対象に、少なくとも1:1:250の比のCAPN1、CAPN2、及びCAPN9からなる群から選択される2種以上の酵素を特異的に阻害する1種又は複数の有効量の化合物を投与する工程を含む方法を提供する。

40

【0537】

いくつかの実施形態は、CAPN1、CAPN2、及び/又はCAPN9によって少なくとも部分的に影響を受ける疾患を処置するための方法であって、対象に、少なくとも1:1:500の比のCAPN1、CAPN2、及びCAPN9からなる群から選択される2種以上の酵素を特異的に阻害する1種又は複数の有効量の化合物を投与する工程を含む方法を提供する。

【0538】

いくつかの実施形態は、CAPN1、CAPN2、及び/又はCAPN9によって少なくとも部分的に影響を受ける疾患を処置するための方法であって、対象に、少なくとも1:1:1000の比のCAPN1、CAPN2、及びCAPN9からなる群から選択される2種以上の酵素を特異的に阻害する1種又は複数の有効量の化合物を投与する工程を含む方法を提供する。

50

響を受ける疾患を処置するための方法であって、対象に、少なくとも1:1:5の比のCAPN1、CAPN2、及びCAPN9からなる群から選択される2種以上の酵素を選択的に阻害する1種又は複数の有効量の化合物を投与する工程を含む方法を提供する。

【0539】

いくつかの実施形態は、CAPN1、CAPN2、及び/又はCAPN9によって少なくとも部分的に影響を受ける疾患を処置するための方法であって、対象に、少なくとも1:1:10の比のCAPN1、CAPN2、及びCAPN9からなる群から選択される2種以上の酵素を選択的に阻害する1種又は複数の有効量の化合物を投与する工程を含む方法を提供する。

【0540】

いくつかの実施形態は、CAPN1、CAPN2、及び/又はCAPN9によって少なくとも部分的に影響を受ける疾患を処置するための方法であって、対象に、少なくとも1:1:20の比のCAPN1、CAPN2、及びCAPN9からなる群から選択される2種以上の酵素を選択的に阻害する1種又は複数の有効量の化合物を投与する工程を含む方法を提供する。

【0541】

いくつかの実施形態は、CAPN1、CAPN2、及び/又はCAPN9によって少なくとも部分的に影響を受ける疾患を処置するための方法であって、対象に、少なくとも1:1:50の比のCAPN1、CAPN2、及びCAPN9からなる群から選択される2種以上の酵素を選択的に阻害する1種又は複数の有効量の化合物を投与する工程を含む方法を提供する。

【0542】

いくつかの実施形態は、CAPN1、CAPN2、及び/又はCAPN9によって少なくとも部分的に影響を受ける疾患を処置するための方法であって、対象に、少なくとも1:1:100の比のCAPN1、CAPN2、及びCAPN9からなる群から選択される2種以上の酵素を選択的に阻害する1種又は複数の有効量の化合物を投与する工程を含む方法を提供する。

【0543】

いくつかの実施形態は、CAPN1、CAPN2、及び/又はCAPN9によって少なくとも部分的に影響を受ける疾患を処置するための方法であって、対象に、少なくとも1:1:200の比のCAPN1、CAPN2、及びCAPN9からなる群から選択される2種以上の酵素を選択的に阻害する1種又は複数の有効量の化合物を投与する工程を含む方法を提供する。

【0544】

いくつかの実施形態は、CAPN1、CAPN2、及び/又はCAPN9によって少なくとも部分的に影響を受ける疾患を処置するための方法であって、対象に、少なくとも1:1:250の比のCAPN1、CAPN2、及びCAPN9からなる群から選択される2種以上の酵素を選択的に阻害する1種又は複数の有効量の化合物を投与する工程を含む方法を提供する。

【0545】

いくつかの実施形態は、CAPN1、CAPN2、及び/又はCAPN9によって少なくとも部分的に影響を受ける疾患を処置するための方法であって、対象に、少なくとも1:1:500の比のCAPN1、CAPN2、及びCAPN9からなる群から選択される2種以上の酵素を選択的に阻害する1種又は複数の有効量の化合物を投与する工程を含む方法を提供する。

【0546】

いくつかの実施形態は、線維性障害を有する対象の予防的治療又は処置方法であって、それを必要とする対象に本明細書に開示された1種又は複数の有効量の化合物を投与する工程を含む方法を提供する。

【0547】

いくつかの実施形態は、CAPN1、CAPN2、及び/又はCAPN9によって影響を受ける障害を有する対象の予防的治療又は処置方法であって、それを必要とする対象に本明細書に開示された1種又は複数の有効量の化合物を投与する工程を含む方法を提供する。

【0548】

いくつかの実施形態は、筋線維芽細胞分化(例えば、上皮間葉転換/内皮間葉転換(EpMT/EnMT))を阻害する方法であって、細胞を、本明細書に開示された1種又は複数の有効量の化合物と接触させる工程を含む方法を提供する。一態様において、筋線維芽細胞分化(例

10

20

30

40

50

えば、上皮間葉転換/内皮間葉転換(EpMT/EnMT))を阻害する方法は、in vitro又はin vivoで実施される。

【0549】

いくつかの実施形態は、肝線維症、腎線維症、肺線維症、過敏性肺炎、間質性線維症、全身性強皮症、黄斑変性症、膵線維症、脾臓線維症、心線維症、縦隔線維症、骨髄線維症、心内膜心筋線維症、後腹膜線維症、進行性塊状線維症、腎性全身性線維症、手術の繊維性合併症、移植臓器の慢性同種移植血管障害及び/又は慢性拒絶、虚血再灌流傷害に関連する線維症、注射線維症、肝硬変症、びまん性実質性肺疾患、精管切除後疼痛症候群、並びに関節リウマチ疾患からなる群から選択される疾患若しくは状態、又はこれらからなる群から選択される症状を生じる疾患若しくは状態を処置するための方法であって、それを

10

【0550】

いくつかの実施形態は、肝線維症を処置するための方法を提供する。

【0551】

いくつかの実施形態は、心線維症を処置するための方法を提供する。

【0552】

いくつかの実施形態は、関節リウマチ疾患における線維症を処置するための方法を提供する。

【0553】

いくつかの実施形態は、対象に対する治療的状況及び予防的状況の両方において、CAPN1、CAPN2、及び/又はCAPN9によって影響を受ける状態を処置するための方法を提供する。両方の方法は、それを必要とする対象に本明細書に開示された1種又は複数の化合物を投与する工程を含む。

20

【0554】

いくつかの実施形態は、皮膚硬化症候群を処置するための方法を提供する。

【0555】

好ましい実施形態は、本明細書に記載の化合物、組成物又は医薬組成物と、他のCAPN1、CAPN2、及び/若しくはCAPN9阻害剤、例えば、抗CAPN1、CAPN2、及び/若しくはCAPN9抗体若しくは抗体断片、CAPN1、CAPN2、及び/又はCAPN9アンチセンス、iRNA、又は他の小分子CAPN1、CAPN2、及び/若しくはCAPN9阻害剤との組み合わせを含む。

30

【0556】

いくつかの実施形態は、筋線維芽細胞分化(例えば、上皮間葉転換/内皮間葉転換(EpMT/EnMT))を阻害するための、本明細書に記載の化合物、組成物又は医薬組成物の組み合わせを含む。いくつかの実施形態は、CAPN1、CAPN2、及び/又はCAPN9の1つ又は複数(又は3つすべて)の阻害剤であり、単独で又は他のTGF β シグナル伝達阻害剤と組み合わせて、肝線維症、腎線維症、肺線維症、過敏性肺炎、間質性線維症、全身性強皮症、黄斑変性症、膵線維症、脾臓線維症、心線維症、縦隔線維症、骨髄線維症、心内膜心筋線維症、後腹膜線維症、進行性塊状線維症、腎性全身性線維症、手術の繊維性合併症、移植臓器の慢性同種移植血管障害及び/又は慢性拒絶、虚血再灌流傷害に関連する線維症、注射線維症、肝硬変症、びまん性実質性肺疾患、精管切除後疼痛症候群、並びに関節リウマチを含む、線維性、硬化性又は炎症後の疾患若しくは状態を処置し、それらから保護し、又はそれらの症状を低減させるために使用することができる、これらの化合物の1種又は複数の組み合わせを含む。

40

【0557】

いくつかの実施形態は、本明細書に記載の化合物、組成物及び/又は医薬組成物と、追加の薬剤、例えば、抗炎症剤、例えば、糖質コルチコイド、鎮痛剤(例えば、イブプロフェン)、アスピリン、及びTh2型免疫応答を調節する薬剤、免疫抑制剤、例えば、メトトレキサート、マイコフェノレート、シクロホスファミド、シクロスポリン、サリドマイド、ボマリドマイド、レフルノミド、ハイドロキシクロロキン、アザチオプリン、及び可溶性

50

ウシ軟骨、血管拡張剤、例えば、エンドセリン受容体アンタゴニスト、プロスタサイクリン類似体、ニフェジピン、及びシルデナフィル、IL-6受容体アンタゴニスト、選択的及び非選択的チロシinkinase阻害剤、Wnt経路モジュレーター、PPAR活性剤、カスパーゼ-3阻害剤、LPA受容体アンタゴニスト、B細胞枯渇剤、CCR2アンタゴニスト、ピルフェニドン、カンナビノイド受容体アゴニスト、ROCK阻害剤、miRNA標的化剤、toll様受容体アンタゴニスト、CTGF標的化剤、NADPHオキシダーゼ阻害剤、トリプターゼ阻害剤、TGFD阻害剤、リラキシン受容体アゴニスト、並びに自己由来脂肪誘導再生細胞との組み合わせを含む。

【0558】

適応症

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の化合物及びその化合物を含む組成物は、線維症又は炎症から生じる、特に筋線維芽細胞の分化に付随するものを含む、これらの状態の宿主を処置するために使用することができる。状態の例としては、肝線維症(アルコール性、ウイルス性、自己免疫性、代謝性及び遺伝性慢性疾患)、腎線維症(例えば慢性炎症、感染症又はII型糖尿病から生じるもの)、肺線維症(特発性又は環境傷害、例えば、有毒粒子、サルコイドーシス、アスベスト症、過敏性肺炎、細菌感染症、例えば結核、内服薬等から生じるもの)、間質性線維症、全身性強皮症(多くの臓器が線維化する自己免疫疾患)、黄斑変性症(眼の線維性疾患)、膵線維症(例えば、アルコール乱用及び膵臓の慢性炎症性疾患によるもの)、脾臓線維症(鎌状赤血球貧血、他の血液障害に起因するもの)、心線維症(感染、炎症及び肥大に起因するもの)、縦隔線維症、骨髄線維症、心内膜心筋線維症、後腹膜線維症、進行性塊状線維症、腎性全身性線維症、手術の繊維性合併症、移植臓器の慢性同種移植血管障害及び/又は慢性拒絶、虚血再灌流傷害に関連する線維症、注射線維症、肝硬変症、びまん性実質性肺疾患、精管切除後疼痛症候群、並びに関節リウマチ疾患又は障害が挙げられる。

【0559】

本発明を更に例示するために、以下の実施例を記載する。実施例は、当然ながら、本発明を特に限定するものと解釈されるべきではない。特許請求の範囲の範囲内におけるこれらの例の変形形態は当業者の知見の範囲内にあり、本明細書において記載及び特許請求された本発明の範囲内に入ると考えられる。読者は、本開示を読み、当該技術分野の技能を備えた当業者であれば、網羅的な実施例なしで、本発明を調製し、用いることができることを理解するであろう。以下の実施例は、本発明を更に説明するものであり、例示目的のみのために用いられており、本発明を限定するものとは考えるべきではない。

【実施例】

【0560】

一般の手順

本明細書において特許請求されている化合物に関連する前駆体及び官能基を調製するための方法が一般に文献に記載されていることは当業者に明らかであろう。これらの反応において、それら自体は当業者に知られているがより詳細には述べられていない変種を利用することも可能である。文献及び本開示を読んだ当業者は、化合物のいずれをも調製するための十分な技能を備えている。

【0561】

有機化学の技術分野の当業者は更なる指示なしに容易に操作を行うことができる、すなわち、これらの操作を行うことは十分に当業者の範囲及び実施の範囲内であると理解される。これらの操作としては、カルボニル化合物のその対応するアルコールへの還元、酸化、アシル化、求電子及び求核両方の芳香族置換、エーテル化、エステル化並びにけん化等が挙げられる。これらの操作は、March Advanced Organic Chemistry (Wiley)、Carey及びSundberg、Advanced Organic Chemistry (参照により全体が本明細書に組み込まれている)等の標準的教科書に記載されている。特に明記しない限り、本発明のすべての中間体化合物を更に精製することなく使用した。

【0562】

当業者は、分子内で他の官能基がマスキング又は保護されている場合に、特定の反応が最も適切に行われ、したがって望ましくない副反応が回避され、及び/又は反応の収率が高められることを容易に理解するであろう。多くの場合、当業者は、保護基を利用して、そのような高い収率を達成するか、又は望ましくない反応を回避する。これらの反応は文献に見出され、また十分に当業者の知見の範囲内にある。これらの操作の多くの例は、例えば、参照によりその全体が本明細書に組み込まれている、T.Greene及びP.Wuts Protecting Groups in Organic Synthesis、第4版、John Wiley&Sons(2007)に見出すことができる。

【0563】

以下の例示的スキームは、読者への案内のために提供され、本明細書中に例示された化合物を製造するための好ましい方法を表したものである。これらの方法は限定を示すものではなく、これらの化合物を調製するために他の経路が使用され得ることは明らかであろう。そのような方法は、コンビナトリアルケミストリーを含む固相ベースの化学作用を具体的に含む。当業者は、文献及び本開示に示されている方法によって、これらの化合物を調製するための十分な技能を備えている。以下に示されている合成スキームにおいて使用されている化合物の番号付けは、それらの特定のスキームのみを意味し、本出願の他の節における同一の番号付けとして解釈したり、それらと混同したりすべきではない。

【0564】

本明細書で使用されている商標は例にすぎず、本発明の時点で使用されている例示的な材料を反映している。当業者は、ロット、製造工程等における改変が予想されることを理解するであろう。したがって、実施例、及び実施例で使用されている商標は非限定的であり、それらは限定的であることを意図するものではなく、当業者が本発明の1つ又は複数の実施形態を実施するために選択し得る例示にすぎない。

【0565】

以下の略語は示された意味を有する。

DCM=ジクロロメタン

DIEA= N,N-ジイソプロピルエチルアミン

DIPEA=N,N-ジイソプロピルエチルアミン

DMF= N,N-ジメチルホルムアミド

DMP=デス・マーチン・ペルヨージナン

DNs=ジニトロスルホニル

ESBL=拡張スペクトルβ-ラクタマーゼ

EtOAc=エチルアセテート

EA=エチルアセテート

FCC=フラッシュカラムクロマトグラフィー

HATU=2-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート

MeCN=アセトニトリル

NMR=核磁気共鳴

PE=石油エーテル

Prep=予備的な

Py=ピリジン

Sat.=飽和水性

TBDMSCl=tert-ブチルジメチルシリルクロリド

TBS= tert-ブチルジメチルシリル

TFA=トリフルオロ酢酸

THF=テトラヒドロフラン

TLC=薄層クロマトグラフィー

【0566】

以下の例示的スキームは、読者への案内のために提供され、本明細書で提供される化合

10

20

30

40

50

物を製造するための例示的方法をまとめて表したものである。更に、本明細書に記載の化合物を調製するための他の方法は、以下の反応スキーム及び実施例に照らして、当業者にとって容易に明らかになるであろう。特に指示がない限り、すべての変数は、上記で定義した通りである。

【0567】

(実施例1)

化合物1~2、5~6、8、91~92

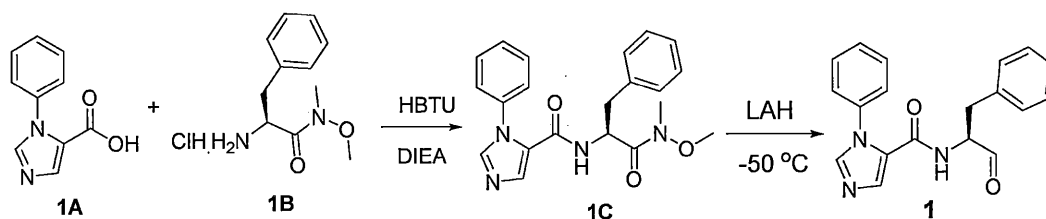
【0568】

(S)-N-(1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)-1-フェニル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド(1)

10

【0569】

【化46】



20

【0570】

DMF(8mL)中の化合物1A(102mg、1.0当量)、化合物1B(160mg、1.2当量)及びHBTU(250mg、1.25当量)の混合物を、室温で5分間攪拌し、次いでDIEA(0.3mL、3.0当量)を添加した。室温で30分間攪拌した後、反応混合物を50mLの酢酸エチル及び20mLのヘキサンで希釈し、水、飽和NaHCO₃及びブラインで洗浄し、真空中で濃縮して、中間体化合物1C(190mg、収率92%)を得た。

【0571】

30

乾燥THF(15mL)中の化合物1C(190mg、1.0当量)の溶液をN₂下で-50℃に冷却し、次いでTHF中の1N LAHの溶液(0.55mL、1.1当量)を-50℃で滴下添加した。反応混合物を-30℃~-10℃で2時間攪拌し、-20℃にて飽和NaHCO₃でクエンチし、次いで3×30mLの酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥させて、粗混合物を得、これをシリカゲルカラム上で精製した。化合物1(105mg、65%): MS (ESI) m/z (M+H)⁺: 320.3; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.64 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.46 (m, 3H), 7.26-7.33 (m, 5H), 7.09 (m, 2H), 6.29 (d, 1H), 4.81(m, 1H), 3.19 (d, 2H) ppm

【0572】

(S)-N-(1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(2)

40

((S)-5-メチル-N-(1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(5)

(S)-N-(1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)-4-フェニルチアゾール-5-カルボキサミド(6)

(S)-3-メチル-N-(1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(8)

【0573】

化合物2、5、6及び8は、対応するカルボン酸をそれぞれ使用して、実施例1の通りに調製した。化合物2: MS (ESI) m/z (M+H)⁺: 320.2; ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.6 (s, 1H), 9.15 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.4 - 7.2 (m, 10H), 6.8 (s, 1H), 4.53 (m, 1H),

50

3.25 (dd, 1H), 2.8 (dd, 1H) ppm.

【0574】

化合物5: MS (ESI) m/z (M+H)⁺: 334.3; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.67 (s, 1H), 7.54 - 7.4 (m, 6H), 7.3 - 7.2 (m, 5H), 6.73 (s, 1H), 4.82 (m, 1H), 3.21 (d, 2H), 2.33 (s, 3H) ppm.

【0575】

化合物6: MS (ESI) m/z (M+H)⁺: 337.5; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.56 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.5 - 7.34 (m, 5H), 7.27 - 7.2 (m, 3H), 6.94 (m, 2H), 6.35 (d, 1H), 4.73 (m, 1H), 3.1 (dd, 1H), 3.08 (dd, 1H) ppm.

【0576】

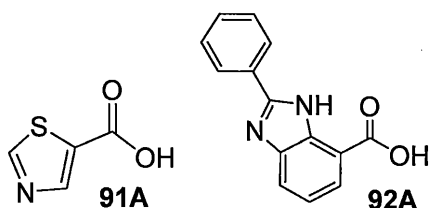
化合物8: MS (ESI) m/z (M+H)⁺: 334.3; ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.59 (s, 0.6H), 9.01 (d, 0.6 H), 8.35 (d, 0.4 H), 7.38 - 7.06 (m, 10H), 6.58 (s, 0.6H), 6.48 (s, 0.4 H), 4.82 (m, 0.2 H), 4.54 (m, 0.6 H), 3.98 (m, 0.4 H), 3.25 (dd, 0.6 H), 2.98 (dd, 0.4 H), 2.78 (dd, 0.6 H), 2.7 (dd, 0.4 H), 2.48 (s, 1.8 H), 2.21 (s, 1.2 H) ppm.

【0577】

【化47】

10

20



【0578】

(S)-N-(1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)チアゾール-5-カルボキサミド(91)

30

化合物91は、対応する出発物質、化合物91A及び1Bから、実施例1の通りに調製した。化合物91: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.69 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.32 - 7.18 (m, 8H), 4.88 (m, 1H), 3.26 (m, 2H) ppm. MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 261.3.

【0579】

(S)-N-(1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)-2-フェニル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-カルボキサミド(92)

化合物92は、対応するカルボン酸を使用して、実施例1の通りに調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 12.07 (s, 1H), 11.92 (d, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.1 - 8.0 (m, 3H), 7.5 - 7.46 (m, 10H), 7.32 - 7.18 (m, 8H), 5.04 (m, 1H), 3.34 (d, 2H) ppm. MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 370.4.

40

【0580】

(実施例2)

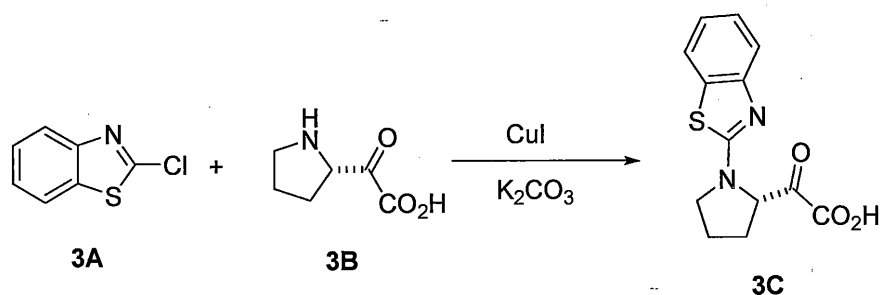
化合物3~4

【0581】

(S)-1-(ベンゾ[D]チアゾール-2-イル)-N-((S)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド(3)

【0582】

【化 4 8】



10

【0583】

DMA(15mL)中の化合物3A(500mg、1.0当量)、化合物3B(738mg、1.0当量)、CuI(124mg、0.15当量)及び K_2CO_3 (1.8g、3.0当量)の混合物を、 100°C で18時間加熱し、次いで無機物を濾過により除去した。混合物を水(50mL)で希釈し、pH約6に調整し、次いで $3 \times 50\text{mL}$ のアセテートで抽出して、中間体化合物3Cを得た。化合物3は、対応するカルボン酸、中間体化合物3Cを使用して、実施例1の通りに調製した。化合物3: MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 380.2; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.66 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.10 (t, 1H), 6.92-7.01 (m, 5H), 4.69 (m, 2H), 3.45 (m, 1H), 3.36 (m, 1H), 3.17 (dd, 1H), 2.90 (dd, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.03 (m, 3H) ppm.

20

【0584】

(S)-1-(ベンゾ[D]オキサゾール-2-イル)-N-((S)-1-オキシ-3-フェニルプロパン-2-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド(4)

化合物4は、対応する出発物質を使用して、実施例2の通りに調製した。MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 364.3; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.65 (s, 1H), 7.69 (br d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.18 (t, 1H), 6.98-7.10 (m, 6H), 4.71 (m, 2H), 4.59 (m, 1H), 3.61 (m, 2H), 3.19 (dd, 1H), 2.97 (dd, 1H), 2.41 (m, 1H), 1.91-2.12 (m, 3H) ppm.

30

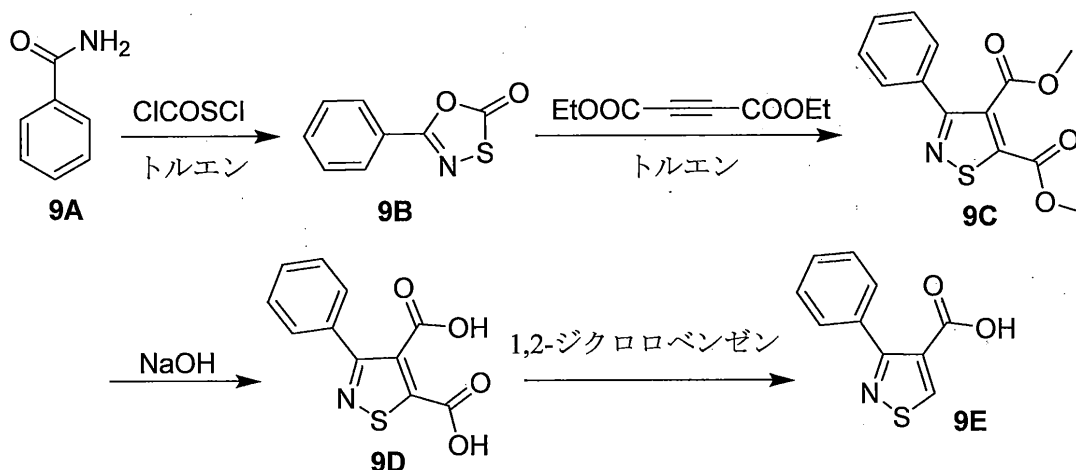
【0585】

(実施例3)

(S)-N-(1-オキシ-3-フェニルプロパン-2-イル)-3-フェニルイソチアゾール-4-カルボキサミド(9)

【0586】

【化 4 9】



10

【0587】

20

トルエン(15ml)中の化合物9A(1.2g)の懸濁液に、クロロカルボニルスルフェニルクロリド(1.3ml)を添加した。混合物を100℃で2時間加熱して、透明溶液を得た(ガス発生が観察された)。TLCが完全な変換を示したら、反応混合物を濃縮し、固体残留物をヘキサンで摩砕し、濾過し、乾燥させて、化合物9Bを得た。

【0588】

α, α, α -トリフルオロトルエン(10mL)中の化合物9B(1.4g)の溶液に、アセチレンジカルボン酸ジエチル(2.0ml)を添加した。マイクロ波中170℃で1時間加熱した後、反応混合物を濃縮し、油状残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物を含む画分を合わせ、濃縮し、残留物をヘキサンで摩砕し、濾過し、乾燥させて、化合物9Cを得た。

30

【0589】

水(20mL)中の化合物9C(2.1g)及びNaOH(1.4g)の溶液を、2.5時間還流させた。反応混合物を冷却し、水(150mL)で希釈し、濃HCl(水溶液)で酸性化した。沈殿物が形成された。水層をEtOAcで抽出した(2×200mL; 沈殿物はゆっくりと溶解した)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濃縮して、化合物9Dを得た。

【0590】

1,2-ジクロロベンゼン(20mL)中の化合物9D(1.8g)の懸濁液を、20分間還流させた(ガス形成が観察される)。反応混合物を冷却し、ヘキサン(50mL)で希釈し、濾過して、生成物を沈殿させた。水(40mL)中の粗生成物の懸濁液に、1N NaOH(10ml)を添加した。水層を酢酸エチル(2×100mL)で抽出し、濃HClでpH約3に酸性化した。生成物をEtOAc(2×100mL)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濃縮して、中間体化合物9Eを得た。

40

【0591】

化合物9は、対応するカルボン酸、中間体化合物9Eを使用して、実施例1の通りに調製した。MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺: 359.1; ¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.59 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 7.56 - 7.5 (m, 2H), 7.48 - 7.4 (m, 3H), 7.27 - 7.22 (m, 3H), 6.94 (m, 2H), 6.15 (d, 1H), 4.79 (m, 1H), 3.1 (d, 2H) ppm.

【0592】

(実施例4)

化合物7、10~11、14、18、20

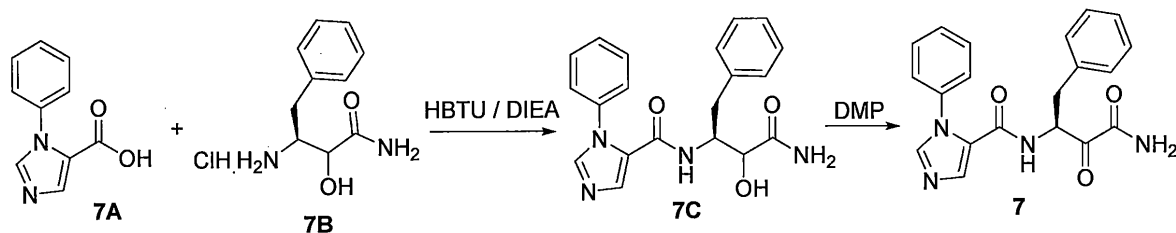
50

【0593】

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-フェニル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド(7)

【0594】

【化50】



10

【0595】

DMF(3mL)中の化合物7A(50mg、1.0当量)、化合物7B(74mg、1.2当量)及びHBTU(126mg、1.25当量)の混合物を、室温で5分間攪拌し、次いでDIEA(0.15mL、3.0当量)を添加した。室温で30分間攪拌した後、反応混合物を酢酸エチル(30mL)及びヘキサン(10mL)で希釈し、1N HCl、水、飽和NaHCO₃及びブラインで洗浄し、真空中で濃縮して、中間体化合物7C(65mg、

20

【0596】

乾燥DCM(10mL)及びDMSO(2mL)中の化合物7C(65mg、1.0当量)の溶液に、DMP(305mg、4.0当量)を添加した。室温で1時間攪拌した後、混合物をDCM(30mL)で希釈し、10%Na₂S₂O₃水溶液/飽和NaHCO₃水溶液(v/v=1/1、約10mL)を添加することによりクエンチした。有機層を、水性層をDCM(30mL×5)で抽出することにより分離した。合わせた有機層をH₂O(10mL)、ブライン(10mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、白色固体を得、次いでこれをCH₂Cl₂/ヘキサン中で摩砕して、純粋な生成物化合物7(29mg、収率45%)を得た。MS (ESI) m/z (M+H)⁺: 363.4; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.66 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.26-7.35 (m, 5H), 7.05 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.24 (d, 1H), 5.58 (m, 2H), 4.81(m, 1H), 3.38 (dd, 1H), 3.14 (dd, 1H) ppm.

30

【0597】

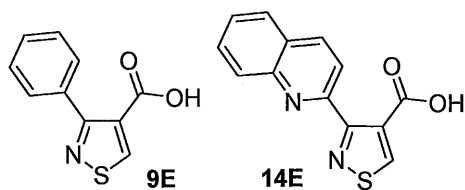
(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(10)

対応するカルボン酸を使用して、実施例4の通りに調製した。MS (ESI) m/z (M+H)⁺: 363.3; ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.15 (d, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.4 - 7.2 (m, 10H), 7.07 (d, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.26 (m, 1H), 2.81 (dd, 1H), 2.64 (dd, 1H) ppm.

【0598】

【化51】

40



50

【0599】

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-フェニルイソチアゾール-4-カルボキサミド(11)

対応するカルボン酸、中間体化合物9Eを使用して、実施例4の通りに調製した。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 380.2; ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.15 (d, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.5 -7.4 (m, 2H), 7.3 -7.2 (m, 8H), 5.34 (m, 1H), 3.2 (d, 2H) ppm.

【0600】

(S)-1-(ベンゾ[D]オキサゾール-2-イル)-N-((S)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド(14)

中間体化合物14Eは、実施例3の通りに調製した。次いで、化合物14は、対応する中間体カルボン酸、化合物14Eを使用して、実施例4の通りに調製した。化合物14: MS (ESI) m/z (M+H)⁺: 431.5; ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.14 (s, 1H), 9.05 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.62 -7.56 (m, 2H), 7.3 -7.2 (m, 8H), 5.36 (m, 1H), 3.17 (dd, 1H), 2.78 (dd, 1H) ppm.

【0601】

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-4-フェニルチアゾール-5-カルボキサミド(18)

対応するカルボン酸を使用して、実施例4の通りに調製した。MS (ESI) m/z (M+H)⁺: 380.1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 10.11(d, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.12 - 7 (m, 5H), 5.51 (m, 1H), 3.18 (dd, 1H) 2.89 (dd, 1H) ppm.

【0602】

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-(ベンゾ[D][1,3]ジオキソール-5-イル)-3-メチルイソオキサゾール-4-カルボキサミド(20)

対応するカルボン酸を使用して、実施例4の通りに調製した。MS (ESI) m/z (M+H)⁺: 422.1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.88 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.17-7.30 (m, 7H), 6.94 (d, 1H), 6.11 (s, 2H), 5.45 (m, 1H), 3.22 (dd, 1H), 2.72 (d, 1H), 2.03 (s, 3H) ppm.

【0603】

(実施例5)

化合物12~13、15~17、19、27、44、47、54、60、94、117~118、128、148、207、235、303~305、309~312、23、39、456、461、492

【0604】

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-メチル-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(12)

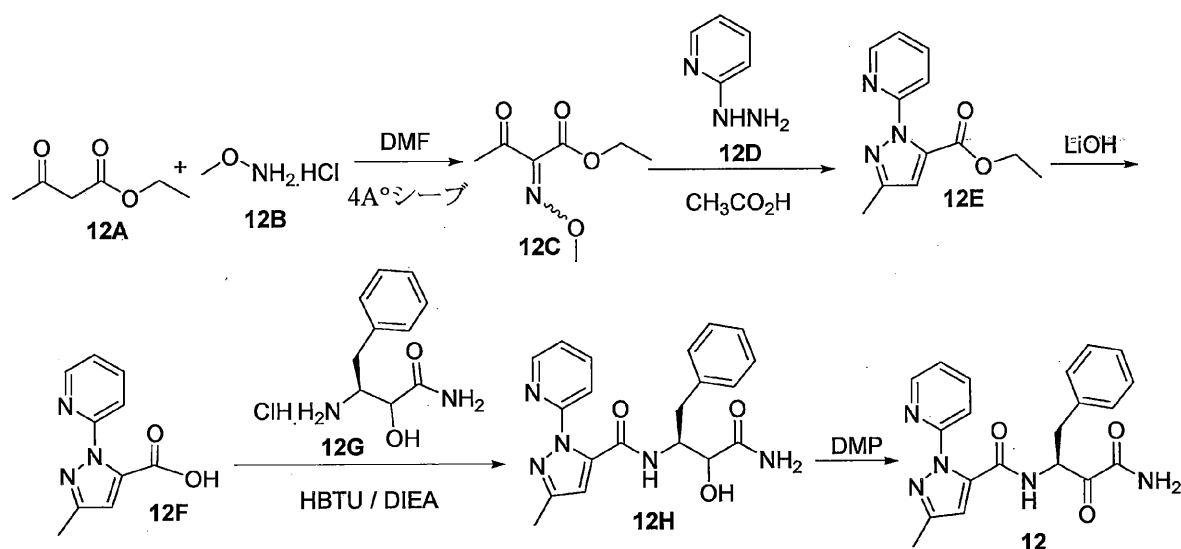
【0605】

10

20

30

【化 5 2】



10

【0606】

20

乾燥DMF(20mL)中の化合物12A(5.0g、1.0当量)及び化合物12B(2.64g、1.0当量)の溶液に、4A°モレキュラーシーブ(5.0g、粉末)を添加した。得られた混合物をN₂下、室温で20時間攪拌し、濾過してモレキュラーシーブを除去し、ヘキサン(80mL)及び酢酸エチル(80mL)で希釈し、次いで3×50mLの水、50mLの飽和NaHCO₃及びブラインで洗浄した。粗混合物をシリカゲルカラム上で精製して、化合物12C(3.2g、収率48%)を透明油状物として得た。

【0607】

酢酸(8mL)中の化合物12C(350mg、1.0当量)及び化合物12D(190mg、1.0当量)の混合物を、100℃で1時間加熱した。溶媒を真空中で除去したら、残留物を酢酸エチル(80mL)中に懸濁させ、飽和NaHCO₃及びブラインで洗浄した。粗混合物をシリカゲルカラム上で精製して、化合物12E(100mg、収率25%)を得た。化合物12E(100mg)をMeOH/水中のLiOHで処理して、化合物12F(87mg、収率100%)を得た。

30

【0608】

DMF(5mL)中の化合物12F(85mg、1.0当量)、化合物12G(116mg、1.2当量)及びHBTU(190mg、1.2当量)の混合物を、室温で5分間攪拌し、次いでDIEA(0.3mL、4.0当量)を添加した。室温で30分間攪拌した後、混合物を50mLの酢酸エチル及び20mLのヘキサンで希釈し、1N HCl、水、飽和NaHCO₃及びブラインで洗浄し、真空中で濃縮して、中間体化合物12H(150mg、収率94%)を白色固体として得た。

【0609】

乾燥DCM(20mL)及びDMSO(2.5mL)中の化合物12H(150mg、1.0当量)の溶液に、DMP(673mg、4.0当量)を添加した。室温で1時間攪拌した後、混合物をDCM(80mL)で希釈し、10%Na₂S₂O₃/飽和NaHCO₃(v/v=1/1、約20mL)を添加することによりクエンチした。有機層を分離した。水性層をDCM(30mL×2)で抽出した。合わせた有機層をH₂O(10mL)、ブライン(10mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、白色固体を得た。固体をCH₂Cl₂/ヘキサン中で摩砕して、純粋な化合物12(95mg、収率64%)を得た。MS (ESI) m/z (M+H)⁺: 378.3; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.15 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.91 (t, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.17-7.32 (m, 6H), 6.49 (s, 1H), 5.29 (m, 1H), 3.15 (dd, 1H), 2.84 (dd, 1H), 2.23 (s, 3H) ppm.

40

【0610】

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(ベンゾ[D]チアゾール-2-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(13)

50

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-メチル-1-(キノリン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(15)

(S)-1-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(16)

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-メチル-1-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(17)

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(19)

【0611】

化合物13、15~17及び19はそれぞれ、対応するヒドラジン誘導体を利用することにより実施例5の通りに調製した。

10

【0612】

化合物13: MS (ESI) m/z (M+H)⁺: 434.3; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.09 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.04-7.24 (m, 5H), 6.68 (s, 1H), 5.51 (m, 1H), 3.16 (dd, 1H), 2.95 (dd, 1H), 2.24 (s, 3H) ppm.

【0613】

化合物15: MS (ESI) m/z (M+H)⁺: 428.4; ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.28 (d, 0.5 H), 8.77 (d, 0.5 H), 8.45 (d, 1H), 8 (d, 1H), 7.9 - 7.5 (6 H), 7.2 - 7.1 (6 H), 5.4 (m, 0.5 H), 4.44 (m, 0.5 H), 3.2 - 2.7 (m, 2H) ppm.

20

【0614】

化合物16: MS (ESI) m/z (M+H)⁺: 453.3; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.10 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.35-7.62 (m, 8H), 7.19-7.29 (m, 5H), 7.09 (d, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.30 (m, 1H), 3.17 (dd, 1H), 2.81 (dd, 1H), 2.25 (s, 3H) ppm.

【0615】

化合物17: MS (ESI) m/z (M+H)⁺: 455.3; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.27 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.88 (m, 2H), 7.82 (d, 1H), 7.35-7.62 (m, 8H), 7.19-7.45 (m, 7H), 6.62 (s, 1H), 5.25 (m, 1H), 3.19 (m, 4H), 2.82 (dd, 1H), 2.25 (s, 3H) ppm.

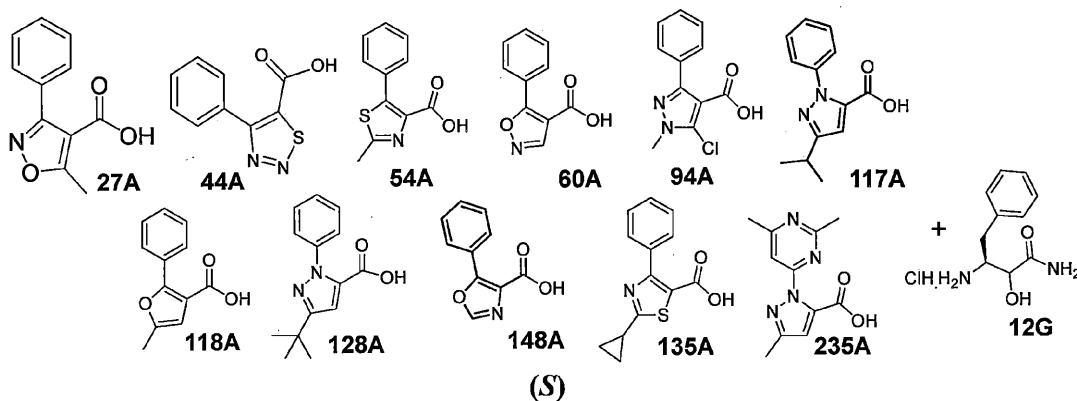
【0616】

化合物19: MS (ESI) m/z (M+H)⁺: 461.3; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.15 (d, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.21-7.35 (m, 9H), 6.61 (s, 1H), 5.23 (m, 1H), 3.20 (dd, 1H), 2.82 (dd, 1H), 2.24 (s, 3H) ppm.

30

【0617】

【化53】



40

【0618】

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-メチル-3-フェニルイソオ

50

キサゾール-4-カルボキサミド(27)

化合物27(30.0mg、収率43.0%、白色固体)は、対応するカルボン酸、化合物27Aから、実施例12の通りに調製した。化合物27: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.94 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 3H), 7.41 - 7.34 (m, 2H), 7.33 - 7.21 (m, 5H), 5.42 - 5.35 (m, 1H), 3.29 - 3.21 (m, 1H), 2.80 - 2.70 (m, 1H), 2.35 - 2.27 (m, 3H). MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ 378.1.

【0619】

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-4-フェニル-1,2,3-チアジアゾール-5-カルボキサミド(44)

化合物44(42.4mg、収率:47.7%、白色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物44Aから、実施例12の通りに調製した。化合物44: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.60 (br d, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 7.79 - 7.67 (m, 2 H), 7.52 - 7.39 (m, 3 H), 7.34 - 7.21 (m, 5 H), 5.52 - 5.39 (m, 1 H), 3.23 (dd, $J = 14.0$, 3.5 Hz, 1 H), 2.78 (dd, $J = 13.6$, 10.5 Hz, 1 H). MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ 381.0.

【0620】

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-2-メチル-5-フェニルチアゾール-4-カルボキサミド(54)

化合物54(75mg、収率:75.4%、白色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物54Aから、実施例12の通りに調製した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.46 (br d, $J = 7.7$ Hz, 1 H) 8.05 (br s, 1 H) 7.81 (br s, 1 H) 7.43 - 7.29 (m, 1 H) 7.41 - 7.29 (m, 1 H) 7.29 - 7.29 (m, 1 H) 7.41 - 7.29 (m, 1 H) 7.30 - 7.28 (m, 1 H) 7.28 - 7.08 (m, 5 H) 5.37 (td, $J = 8.1$, 4.5 Hz, 1 H) 3.22 - 3.09 (m, 1 H) 3.17 (br dd, $J = 14.0$, 4.1 Hz, 1 H) 3.06 - 2.92 (m, 1 H) 2.72 - 2.60 (m, 3 H). MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ 394.0.

【0621】

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-フェニルイソキサゾール-4-カルボキサミド(60)

化合物60(40mg、収率36.20%、白色固体)は、対応するカルボン酸、化合物60Aから、実施例5の通りに調製した。化合物60: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.02 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.92 - 7.78 (m, 3H), 7.59 - 7.42 (m, 3H), 7.35 - 7.17 (m, 4H), 5.43 - 5.34 (m, 1H), 3.27 - 3.17 (m, 1H), 2.90 - 2.79 (m, 1H). MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ 364.1.

【0622】

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-クロロ-1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(94)

化合物94は、対応する中間体カルボン酸、化合物94Aから、実施例5の通りに調製した。化合物94: ^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.8 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.5 - 7.46 (m, 2H), 7.32 - 7.18 (m, 8H), 5.41 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.17 (dd, 1H), 2.76 (dd, 1H) ppm. MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ 410.9.

【0623】

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-イソプロピル-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(117)

化合物117(10mg、収率18.29%、白色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物117Aから、実施例5の通りに調製した。化合物117: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.36 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.63 - 7.47 (m, 5H), 7.32 - 7.14 (m, 5H), 6.66 (s, 1H), 5.50 - 5.39 (m, 1H), 3.23 - 3.13 (m, 1H), 3.09 - 2.89 (m, 2H), 1.12 (d, $J=6.8$ Hz, 6H). MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ 405.2.

【0624】

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-メチル-2-フェニルフラン-3-カルボキサミド(118)

10

20

30

40

50

化合物118(58mg、収率:55.4%、白色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物118Aから、実施例5の通りに調製した。化合物118: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.54 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.68 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.35 - 7.26 (m, 7H), 7.23 - 7.17 (m, 1H), 6.39 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 5.30 (br d, J = 0.7 Hz, 1H), 3.19 - 3.12 (m, 1H), 2.88 - 2.79 (m, 1H), 2.33 - 2.29 (m, 3H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 377.1.

【0625】

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-(TERT-ブチル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(128)

化合物128(101.7mg、収率68.04%、白色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物128Aから、実施例5の通りに調製した。化合物128: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.55 - 7.44 (m, 3H), 7.42 - 7.35 (m, 2H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 7.25 - 7.14 (m, 5H), 6.74 (br s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.73 - 5.64 (m, 1H), 5.53 (br s, 1H), 3.44 - 3.35 (m, 1H), 3.18 - 3.09 (m, 1H), 1.16 (s, 9H). MS (ESI) m/z (M+1) $^+$ 419.3.

【0626】

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-フェニルオキサゾール-4-カルボキサミド(148)

化合物148(10mg、収率:30.8%、白色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物148Aから、実施例5の通りに調製した。化合物148: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.57 (s, 1H), 8.44 (d, J =7.7 Hz, 1H), 8.14 - 8.03 (m, 3H), 7.85 (s, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 3H), 7.30 - 7.15 (m, 5H), 5.49 - 5.40 (m, 1H), 3.26 - 3.17 (m, 1H), 3.12 - 3.02 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 364.1.

【0627】

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-2-シクロプロピル-4-フェニルチアゾール-5-カルボキサミド(207)

化合物207(54.0mg、収率44.09%、白色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物135Aから、実施例5の通りに調製した。化合物207: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.52-7.45 (m, 2H), 7.43 - 7.38 (m, 3H), 7.21 - 7.17 (m, 3H), 6.79-6.77 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.19 - 6.17 (d, J = 6.0Hz, 1H), 5.53 (s, 1H), 5.50 - 5.45 (m, 1H), 3.25 - 3.21 (m, 1H), 2.90- 2.85 (m, 1H), 2.33-2.27 (m, 1H), 1.19 - 1.16 (m, 2H), 1.13 - 1.10 (m, 2H). MS (ESI) m/z (M+1) $^+$ 420.1.

【0628】

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(2,6-ジメチルピリミジン-4-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(235)

化合物235(61.6mg、収率51.11%、白色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物235Aから、実施例5の通りに調製した。化合物235: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.83 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.21 - 7.16 (m, 3H), 7.11 - 7.06 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.75 (br s, 1H), 5.84 - 5.76 (m, 1H), 5.56 (br s, 1H), 3.49 - 3.31 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.34 - 2.32 (m, 6H). MS (ESI) m/z (M+1) $^+$ 407.1.

【0629】

((S)-N-(1-アミノ-1,2-ジオキソペンタン-3-イル)-3-メチル-5-フェニルイソオキサゾール-4-カルボキサミド(47)

化合物47(90.00mg、収率60.4%、白色固体)は、対応する出発物質、23A及び47Aから、実施例5の通りに調製した。化合物47: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.98 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.12 (br s, 1H), 7.88 - 7.79 (m, 3H), 7.57 - 7.50 (m, 3H), 5.12 - 5.02 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.95 - 1.77 (m, 1H), 1.65 - 1.48 (m, 1H), 0.93 (t, J =7.4 Hz, 3H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 316.1.

【0630】

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-4-フェニルオキサゾール-5-カルボキサミド(303)

10

20

30

40

50

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-フェニルイソキサゾール-4-カルボキサミド(304)

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-フェニル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(305)

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1,3-ジフェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(309)

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(TERT-ブチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(310)

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(311)

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-4-クロロ-1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(312)

【0631】

化合物303～305及び309～312はそれぞれ、化合物12Gと共に対応するカルボン酸から、実施例5の通りに調製した。

【0632】

化合物303: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.51 (s, 1H), 7.9 - 7.85 (m, 2H), 7.81 (d, 1H), 7.4 - 7.0 (m, 10H), 4.53 (m, 1H), 2.98 (dd, 1H), 2.57 (dd, 1H) ppm. MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 364.3.

【0633】

化合物304: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.2 - 8.9 (m, 1H), 8.11 (m, 1H), 7.7 - 7.1 (m, 12H), 5.3 (m, 0.5 H), 4.4 (m, 0.5H), 2.85 - 2.55 (m, 2H) ppm. MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 364.3.

【0634】

化合物305: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.3 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.4 - 7.1 (m, 10H), 5.24 (m, 1H), 3.14 (dd, 1H), 2.74 (dd, 1H) ppm. MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 431.3.

【0635】

化合物309: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.7 (m, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.1 - 7.1 (m, 17H), 5.31 (m, 0.5 H), 4.6 - 4.4 (m, 0.5H), 3.1 - 2.7 (m, 2H) ppm. MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 439.3.

【0636】

化合物310: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.75 (d, 1H), 7.4 - 7.1 (m, 5H), 6.38 (s, 1H), 6.1 (d, 2H), 4.48 (m, 1H), 3.02 (dd, 1H), 2.52 (dd, 1H) 2.08 (s, 3H), 1.31 (s, 9H) ppm. MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 379.3.

【0637】

化合物311: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.89 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.3 - 7.1 (m, 5H), 6.8 (s, 1H), 5.38 (m, 1H), 3.99 (q, 2H), 3.21 (dd, 1H), 2.78 (dd, 1H) 1.11 (t, 3H) ppm. MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 349.2.

【0638】

化合物312: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.74 (d, 1H), 8.1 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.4 - 7.2 (m, 5H), 6.58 (s, 1H), 5.29 (m, 1H), 4.25 (q, 2H), 3.18 (dd, 1H), 2.87 (dd, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.15 (t, 3H) ppm. MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 329.1.

【0639】

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-メチル-5-フェニルイソキサゾール-4-カルボキサミド(23)

【0640】

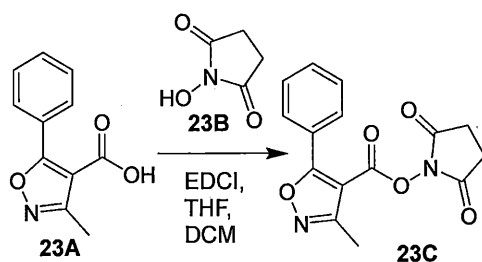
10

20

30

40

【化 5 4】



10

【0 6 4 1】

THF(10mL)中の化合物23A(500mg、2.46mmol)の溶液に、23B(311mg、2.71mmol)及びEDCI(566mg、2.95mmol)をDCM(10mL)と共に添加した。混合物を25℃で3時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、EA(20mL)で希釈した。次いで、混合物をHCl(1M、20mL)、飽和NaHCO₃水溶液(20mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。化合物23C(800mg、粗製、黄色油状物): ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.93 - 7.88 (m, 2H), 7.69 - 7.63 (m, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 2H), 2.87 (s, 4H), 2.54 - 2.51 (m, 3H).

【0 6 4 2】

化合物23(30.0mg、収率35.0%、白色固体)は、対応する中間体化合物23C及び12Gから、実施例5の通りに調製した。化合物23: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.08 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.64 (br d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.55 - 7.41 (m, 3H), 7.35 - 7.21 (m, 5H), 5.54 - 5.45 (m, 1H), 3.29 - 3.23 (m, 1H), 2.81 - 2.71 (m, 1H), 2.09 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 378.0.

20

【0 6 4 3】

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-4-(4-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-5-カルボキサミド(39)

化合物39(5.20mg、収率26.12%、白色固体)は、対応する出発物質、化合物21F及び12Gから、実施例5の通りに調製した。化合物39: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 11.75 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.73 - 8.71 (m, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.54 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.45 - 7.41 (m, 2H), 7.35 - 7.31 (m, 1H), 7.29 - 7.27 (m, 1H), 7.25 - 7.21 (m, 4H), 6.78 (br s, 1H), 5.82 - 5.74 (m, 1H), 5.48 (br s, 1H), 3.46 - 3.41 (m, 1H), 3.27 - 3.20 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 446.1.

30

【0 6 4 4】

N-(4-(シクロプロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-メチル-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(456)

化合物456(240mg、収率86.0%、白色固体)は、対応する出発物質、化合物12F及び3-アミノ-N-シクロプロピル-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタンアミド塩酸塩から、化合物12の通りに調製した。化合物456: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 9.15 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.80 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.21 - 8.17 (m, 1H), 7.92 - 7.86 (m, 1H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33 - 7.16 (m, 6H), 6.50 (s, 1H), 5.36 - 5.27 (m, 1H), 3.17 - 3.09 (m, 1H), 2.88 - 2.79 (m, 1H), 2.79 - 2.70 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 0.69 - 0.53 (m, 4H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 418.2.

40

【0 6 4 5】

N-(4-(シクロプロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-フェニルイソオキサゾール-4-カルボキサミド(461)

化合物461(270mg、収率68.77%、白色固体)は、対応する出発物質、化合物60A及び3-アミノ-N-シクロプロピル-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタンアミド塩酸塩から、化合物12の通りに調製した。化合物461: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 9.04 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.87 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.85 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.59 - 7.44 (

50

m, 3H), 7.36 - 7.19 (m, 5H), 5.37 (br.s., 1H), 3.27 - 3.17 (m, 1H), 2.90 - 2.73 (m, 2H), 0.72 - 0.51 (m, 4H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 404.1.

【0646】

(S)-N-(4-アミノ-1-(4-ヒドロキシフェニル)-3,4-ジオキソブタン-2-イル)-3-メチル-5-フェニルイソオキサゾール-4-カルボキサミド(492)

化合物492(35mg、収率60.9%、白色固体)は、対応する出発物質、化合物23A及び(3S)-3-アミノ-4-(4-(tert-ブトキシ)フェニル)-2-ヒドロキシブタンアミドから、化合物12の通りに調製し、続いてtert-ブチル基を除去して、最終化合物492を得た。化合物492: ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9.29 (s, 1H), 9.01 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.66 - 7.41 (m, 5H), 7.07 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.68 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.46 - 5.29 (m, 1H), 3.13 (br d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.63 (br d, J = 2.9 Hz, 1H), 2.13 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 394.1.

10

【0647】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-メチル-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(495)

化合物495(4.0g、収率44.68%、白色固体)は、対応する出発物質、化合物12F及び3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタンアミド塩酸塩から、化合物12の通りに調製して、最終化合物495を得た。化合物495: ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 7.74 (br d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.20 - 7.08 (m, 5H), 7.04 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.40 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.79 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 4.48 - 4.15 (m, 2H), 3.97 - 3.86 (m, 1H), 3.68 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 3.63 - 3.49 (m, 2H), 2.98 (dd, J = 3.4, 13.9 Hz, 1H), 2.70 - 2.59 (m, 1H), 1.78 (qd, J = 6.8, 13.6 Hz, 1H), 0.72 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.69 - 0.62 (m, 1H), 0.67 (d, J = 6.8 Hz, 2H). MS (ESI) m/z (M+Na)⁺ 493.1.

20

【0648】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-フェニルイソオキサゾール-4-カルボキサミド(531)

化合物531(4.0g、収率44.68%、白色固体)は、対応する出発物質、化合物60A及び3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタンアミド塩酸塩から、化合物12の通りに調製して、最終化合物531を得た。化合物531: ¹H NMR (CD₃CN, 400 MHz): δ 8.52 (s, 1H), 7.84 - 7.75 (m, 2H), 7.57 - 7.51 (m, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 2H), 7.32 - 7.23 (m, 3H), 7.23 - 7.17 (m, 2H), 7.17 - 7.07 (m, 1H), 7.06 - 6.93 (m, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.55 - 5.47 (m, 1H), 3.29 (dd, J = 4.9, 14.1 Hz, 1H), 2.92 (dd, J = 8.9, 14.0 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 364.1.

30

【0649】

(実施例6)

化合物21~22、322、29、31、75、90、279

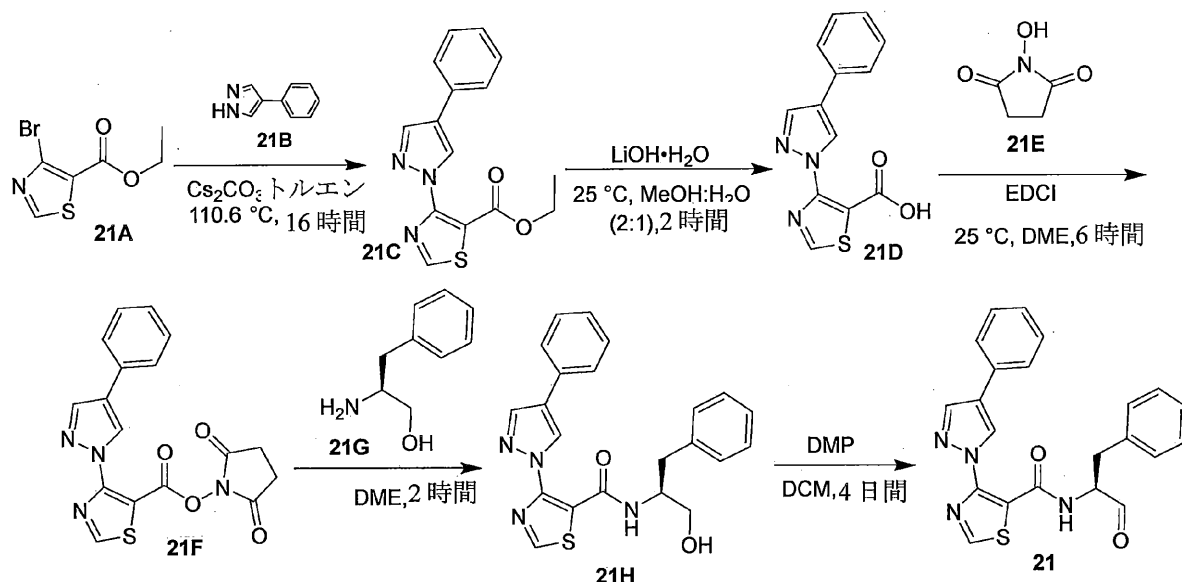
【0650】

(S)-N-(1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)-4-(4-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-5-カルボキサミド(21)

40

【0651】

【化 5 5】



10

【0 6 5 2】

20

化合物21A(500mg、2.12mmol)、化合物21B(306mg、2.12mmol)及び Cs_2CO_3 (2.07g、6.36mmol)から構成される混合物を、 110.6°C で16時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル=3:2、次いで酢酸:酢酸エチル=1:100)により精製して、化合物21C(80mg、収率12.61%)を薄黄色固体として、化合物21D(125mg、収率21.73%)を黄色固体として得た。

【0 6 5 3】

30

化合物21C: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.85 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.40 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.30 - 7.26 (m, 1H), 4.41 - 4.32 (m, 2H), 1.34 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

【0 6 5 4】

化合物21D: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 14.70 (br. s., 1H), 9.33 (s, 1H), 8.87 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.75 - 7.71 (m, 2H), 7.43 - 7.38 (m, 2H), 7.30 - 7.24 (m, 1H). MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 271.8.

【0 6 5 5】

MeOH (5mL)及び H_2O (2.5mL)中の化合物21C(80mg、 $267.25\mu\text{mol}$)の溶液に、 LiOH (19.20mg、 $801.75\mu\text{mol}$)を N_2 下、 25°C で一度に添加した。混合物を 25°C で2時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を水(10mL)で希釈し、1N HCl でpH約3に調整し、酢酸エチル90mL($30\text{mL}\times 3$)で抽出した。合わせた有機層をブライン30mLで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、中間体化合物21D(71.1mg、収率98.07%)を白色固体として得た。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.84 (s, 1H), 8.78 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.60 - 7.56 (m, 2H), 7.45 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.39 - 7.34 (m, 1H). MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 271.8.

40

【0 6 5 6】

DME(3.50mL)中の化合物21D(80mg、 $294.89\mu\text{mol}$)及び1-ヒドロキシピロリジン-2,5-ジオン(21E)(35.6mg、 $309.63\mu\text{mol}$)の溶液に、EDCI(84.8mg、 $442.34\mu\text{mol}$)を N_2 下、 25°C で一度に添加した。得られた混合物を 25°C で6時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、 EtOAc (100mL)で希釈し、1N HCl (10mL)及び飽和 NaHCO_3 水溶液($10\text{mL}\times 3$)で洗浄し、次いでブライン(20mL)で洗浄した。有機相を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、中間体化合物21F(100mg、粗製)を黄色油状物として得た。MS(ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 368.9。

50

【0657】

DME(3mL)中の化合物21F(100mg、271.47 μ mol)及び化合物21G(41.1mg、271.47 μ mol)から構成される混合物を、25℃で2時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、酢酸エチル(100mL)で希釈し、1N HCl(10mL)及び飽和NaHCO₃水溶液(10mL×3)で洗浄し、次いでブライン(20mL)で洗浄した。有機相を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、残留物を得た。残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル=3:2)により精製して、化合物21H(65mg、収率59.20%)を得た。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 10.54 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 9.21 (d, J=0.4 Hz, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.78 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.45 - 7.38 (m, 2H), 7.31 - 7.26 (m, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 4H), 7.15 - 7.10 (m, 1H), 4.96 - 4.89 (m, 1H), 4.13 - 4.02 (m, 1H), 3.52 - 3.43 (m, 2H), 2.97 - 2.91 (m, 1H), 2.82 - 2.74 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 405.0.

【0658】

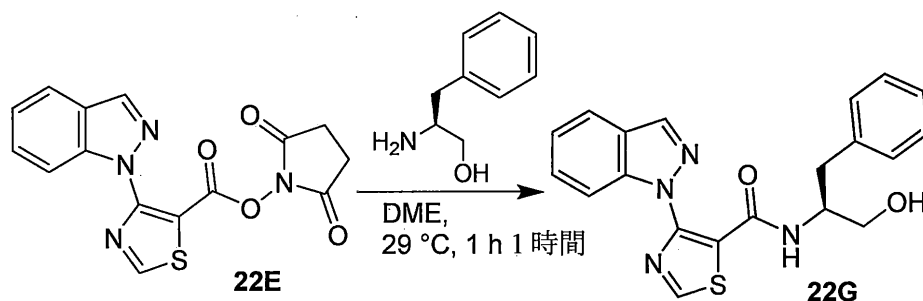
DMP(63mg、148.34 μ mol)を、ジクロロメタン(6mL)中の化合物21H(30mg、74.17 μ mol)の溶液に添加した。混合物を25℃で12時間攪拌した。追加のDMP(63mg、148.34 μ mol)を添加し、混合物を25℃で更に6時間攪拌した。追加のDMP(157mg、0.37mmol)を添加した。更に39時間攪拌した後、混合物をジクロロメタン(35mL)で希釈し、10%Na₂S₂O₃/飽和NaHCO₃水溶液(v/v=1/1、約35mL)の添加によりクエンチした。有機層を分離し、水性層をDCM(20mL×2)で抽出した。合わせた有機層をH₂O(10mL)、ブライン(10mL)で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をi-Pr₂O(3mL)で摩砕した。不溶物を収集し、真空中で乾燥させた。化合物21(20mg、収率67%、淡黄色固体): ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 11.71 (br. d, J = 6.0 Hz, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.48 - 7.46 (m, 2H), 7.36 - 7.34 (m, 3H), 7.24 - 7.22 (m, 2H), 7.20 - 7.16 (m, 3H), 4.86 - 4.81 (m, 1H), 3.21 - 3.18 (m, 2H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 403.1.

【0659】

(S)-4-(1H-インダゾール-1-イル)-N-(1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)チアゾール-5-カルボキサミド(22)

【0660】

【化56】



【0661】

化合物22(4.70mg、収率16.87%、黄色固体)は、中間体化合物22E、次いで化合物22Gまでの対応する出発物質から、実施例6の通りに調製した。化合物22: ¹H NMR (CD₃CN, 400 MHz): δ 10.41 (br. s, 1H), 9.67 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.21 - 8.19 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.91 - 7.89 (m, 1H), 7.61 - 7.58 (m, 1H), 7.40 - 7.37 (m, 1H), 7.12 - 7.10 (m, 5H), 4.77 - 4.72 (m, 1H), 3.29 - 3.24 (m, 1H), 3.11 - 3.05 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 377.0.

【0662】

(S)-2-メチル-N-(1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)-4-フェニルオキサゾール-5-カルボキサミド(322)

化合物322(102.9mg、収率36.1%、オフホワイトの固体)は、対応する中間体化合物107B

及び21G((S)-2-アミノ-3-フェニルプロパン-1-オール)から、実施例6の通りに調製した。
化合物322: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.70 (s, 1H), 8.17 - 8.09 (m, 2H), 7.47 - 7.36 (m, 3H), 7.35 - 7.26 (m, 3H), 7.19 (d, J = 6.84 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 6.00 Hz, 1H), 4.96 - 4.86 (m, 1H), 3.40 - 3.28 (m, 1H), 3.26 - 3.19 (m, 1H), 2.55 (s, 3H). MS (ESI) m/z ($M+1$)⁺ 335.1.

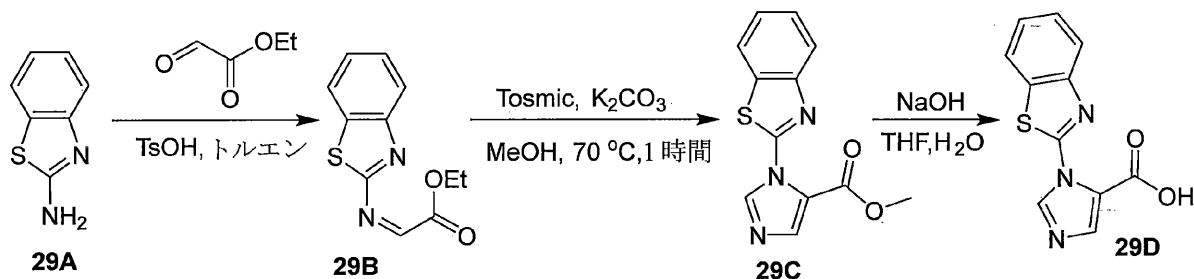
【0663】

(S)-1-(ベンゾ[D]チアゾール-2-イル)-N-(1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド(29)

【0664】

【化57】

10



20

【0665】

トルエン(200mL)中の化合物29A(20g、133mmol)、2-オキソ酢酸エチル(136g、665mmol)、TsOH·H₂O(2.5g、13.3mmol)の混合物を、120℃で1時間攪拌した。TLC(石油エーテル:酢酸エチル=3:1、 R_f =0.5)は、反応物質29Aがほとんど消費され、1つの新たなスポットが形成されたことを示した。LCMSは、所望のMSを有する1つのピークが検出されたことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル=20:1~5:1)により精製して、化合物29B(30.0g、粗製)を黄色油状物として得た。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.40 (s, 1H), 7.98 - 7.78 (m, 1H), 7.77 - 7.57 (m, 1H), 7.55 - 7.31 (m, 1H), 7.30 - 7.07 (m, 1H), 5.38 - 5.26 (m, 1H), 4.33 - 4.21 (m, 3H). MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ 234.9.

30

【0666】

MeOH(200mL)中のメチル29B(10g、45.4mmol)、Tosmic(17.7g、90.8mmol)、K₂CO₃(9.4g、68.1mmol)の混合物を、70℃で0.5時間攪拌した。TLC(石油エーテル:酢酸エチル=3:1、 R_f =0.4)は、29Bが完全に消費され、いくつかの新たなスポットが形成されたことを示した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル=20:1~3:1)により精製して、化合物29C(1.2g、収率:10.2%)を黄色固体として得た。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.22 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.93 - 7.88 (m, 3H), 7.58 (dt, J = 1.3, 7.7 Hz, 1H), 7.52 - 7.49 (m, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 1H), 4.58 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.51 (s, 1H). MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ 259.9.

40

【0667】

THF(30mL)、H₂O(5mL)中の29C(1.1g、4.24mmol)の溶液に、NaOH(339mg、8.48mmol)を添加した。反応混合物を25℃で3時間攪拌した。LCMSは、29Cが完全に消費され、所望のMSを有する1つの主ピークが検出されたことを示した。反応混合物を濃縮して、残留物を得た。残留物を水(10mL)に溶解し、HCl水溶液(2M)によりpH約5に調整し、濾過し、濾過ケーキを濃縮して、生成物29D(600mg、収率:57.7%)を灰色固体として得た。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.48 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.22 - 8.18 (m, 1H), 8.06 (dd, J = 0.8, 8.0 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.64 - 7.53 (m, 2H). MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ 245.9.

【0668】

50

化合物29(55.00mg、収率:76.12%、オフホワイトの固体)は、対応する中間体化合物29D及び21Gから、実施例21の通りに調製した。化合物29: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.75 (s, 1 H), 9.01 (d, $J = 6.2$ Hz, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.90 - 7.75 (m, 3 H), 7.57 - 7.42 (m, 2 H), 7.19 - 7.00 (m, 5 H), 5.04 - 4.94 (m, 1 H), 3.37 - 3.21 (m, 2 H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 377.2.

【0669】

(S)-N-(1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)-1-(ピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド(31)

化合物31(25mg、収率:57.86%、薄黄色固体)は、対応する中間体化合物24E及び21Gから、実施例6の通りに調製した。化合物31: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.70 (s, 1 H), 8.45 - 8.39 (m, 1 H), 7.94 (d, $J = 1.1$ Hz, 1 H), 7.89 - 7.82 (m, 1 H), 7.67 - 7.59 (m, 2 H), 7.39 - 7.32 (m, 2 H), 7.30 - 7.27 (m, 1 H), 7.26 - 7.21 (m, 2 H), 7.17 - 7.11 (m, 2 H), 4.87 (q, $J = 6.6$ Hz, 1 H), 3.25 (dd, $J = 2.5, 6.5$ Hz, 2 H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 321.1.

【0670】

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(5-フェニルピリミジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド(75)

化合物75(43.1mg、収率:66.6%、白色固体)は、対応する中間体化合物74E及び21Gから、実施例6の通りに調製した。化合物75: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9.79 (s, 1H), 9.61 (br d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.65 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.58 - 7.53 (m, 5H), 7.25 - 7.14 (m, 5H), 5.06 - 5.01 (m, 1H), 3.43 - 3.38 (m, 1H), 3.33 - 3.28 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 398.1.

【0671】

(S)-1-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-N-(1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド(90)

化合物90(20mg、収率:44.4%、白色固体)は、対応する中間体化合物70D及び21G((S)-2-アミノ-3-フェニルプロパン-1-オール)から、実施例6の通りに調製した。化合物90: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 12.77 (br s, 1H), 12.87 - 12.63 (m, 1H), 9.75 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.50 (br s, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 4H), 7.19 (br d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 6.99 (br d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.93 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.32 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 360.1.

【0672】

(S)-3-メチル-N-(1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)-1-(ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(279)

化合物279(102.0mg、304.15 μmol 、収率55.26%、白色固体)は、対応する中間体化合物245D及び21G((S)-2-アミノ-3-フェニルプロパン-1-オール)から、実施例6の通りに調製した。化合物279: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.88(d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.74 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.91 - 7.87 (m, 1H), 7.27 - 7.23 (m, 3 H), 7.19 - 7.17 (m, 2H), 8.89 (s, 1H), 5.02 - 4.97 (m, 1H), 3.40 - 3.35 (m, 1H), 3.30 - 3.25 (m, 1H), 2.34 (s, 1H). MS (ESI) m/z (M+1) $^+$ 336.1.

【0673】

(実施例7)

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(ピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド(24)

【0674】

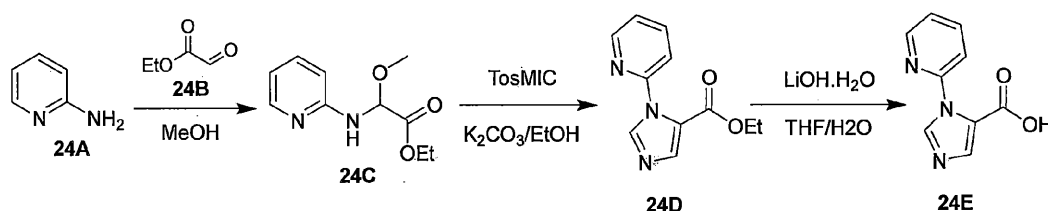
10

20

30

40

【化 5 8】



【0675】

10

MeOH(25mL)中の化合物24B(16.2g、79.7mmol)の溶液に、化合物24A(5g、53.1mmol)を添加した。混合物を80℃で6時間攪拌した。TLC(石油エーテル:酢酸エチル=2:1、 R_f =0.24)は、化合物24Aが残っており、より低極性の1つの主要な新たなスポットが検出されたことを示した。次いで、反応混合物を減圧下で濃縮して、残留物を得た。次いで、残留物をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、石油エーテル:酢酸エチル=30:1~15:1)により精製して、化合物24C(6g、収率:53.7%)を黄色油状物として得た。

【0676】

20

EtOH(15mL)中の化合物24C(6g、28.5mmol)の混合物に、TosMIC(8.3g、42.8mmol)、 K_2CO_3 (11.8g、85.6mmol)を添加した。混合物を80℃で12時間攪拌した。TLC(石油エーテル:酢酸エチル=1:1、 R_f =0.70)は、化合物24Cが残っており、より高極性の1つの主要な新たなスポットが検出されたことを示した。次いで、反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、石油エーテル:酢酸エチル=30:1~3:1)により精製して、化合物24D(1.60g、収率:25.8%)を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.61 - 8.54 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.92 - 7.83 (m, 2H), 7.45 - 7.38 (m, 2H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 4H)。

【0677】

30

THF(15mL)及び H_2O (5mL)中の化合物24D(1.6g、7.37mmol)の溶液に、 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (618mg、14.7mmol)を添加した。反応混合物を25℃で12時間攪拌した。LCMSは、化合物24Dが完全に消費され、所望のMSを有する1つの主ピークが検出されたことを示した。次いで、混合物を、HCl(1M)を添加することによりpH約5に調整し、次いで白色固体が析出した。白色固体を濾過し、乾燥させて、化合物24E(1g、収率:71.7%)を白色固体として得た。MS(ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 189.1。

【0678】

40

化合物24(20mg、収率:33.5%、黄色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物24E、及び化合物12Gから、実施例5の通りに調製した。化合物24: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.95 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.50 - 8.38 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.03 (br.s., 1H), 7.89 - 7.85 (m, 1H), 7.80 (br.s., 1H), 7.53 (s, 1H), 7.43 - 7.40 (m, 1H), 7.33 - 7.25 (m, 4H), 7.24 - 7.19 (m, 1H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.25 - 5.20 (m, 1H), 3.17 (dd, J = 4.0, 14.4 Hz, 1H), 2.83 (dd, J = 10.0, 13.6 Hz, 1H). MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 364.1。

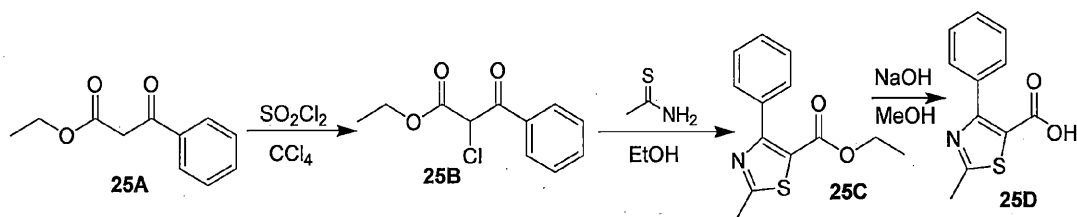
【0679】

(実施例8)

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-2-メチル-4-フェニルチアゾール-5-カルボキサミド(25)

【0680】

【化 5 9】



10

【 0 6 8 1】

CCl₄(200mL)中の化合物25A(20g、104mmol)の溶液に、SO₂Cl₂(14g、104mmol)を0.3時間かけて45~50℃で添加した。次いで、混合物を45~50℃で1時間攪拌した。反応混合物を氷水(200mL)で希釈した。有機層を分離し、H₂O(200mL×2)、ブライン(200mL)で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物25B(25g、粗製)を淡黄色油状物として得、これを次の工程に直接使用した。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz,): δ 8.03 - 7.98 (m, 2H), 7.67 - 7.62 (m, 1H), 7.54 - 7.50 (m, 2H), 5.62 (s, 1H), 4.32 - 4.26 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

【 0 6 8 2】

EtOH(75mL)中の化合物25B(6.8g、30mmol)及びチオアセトアミド(2.25g、30.0mmol)の混合物を、80℃に加熱し、6時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:石油エーテル/酢酸エチル=50/1)により精製して、化合物25C(3.0g、収率40.4%)を黄色油状物として得た。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.77 - 7.71 (m, 2H), 7.47 - 7.40 (m, 3H), 4.28 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.77 (s, 3H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

20

【 0 6 8 3】

NaOHの溶液(2N、12mL、24mmol)を、MeOH/H₂O混合物(39mL/13mL)中の化合物25C(1.24g、5.01mmol)の溶液に添加した。混合物を25℃で3時間攪拌した。混合物をH₂O(5mL)で希釈した。揮発性溶媒を蒸発により除去した。残留物をpH約3になるまでHCl(1N)で処理した。沈殿物を濾過により収集し、減圧下で乾燥させて、化合物25D(650mg、収率59.2%)を白色固体として得、これを次の工程で直接使用した。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 7.72 - 7.65 (m, 2H), 7.43 - 7.36 (m, 3H), 2.68 (s, 3H).

30

【 0 6 8 4】

化合物25(25mg、収率42%、白色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物25Dから、実施例5の通りに調製した。化合物25: ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.81 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.55 - 7.53 (m, 2H), 7.31 - 7.19 (m, 8H), 5.35 - 5.31 (m, 1H), 3.15 (dd, J = 3.6, 13.8 Hz, 1H), 2.77 (dd, J = 9.9, 13.8 Hz, 1H), 2.67 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 394.1.

【 0 6 8 5】

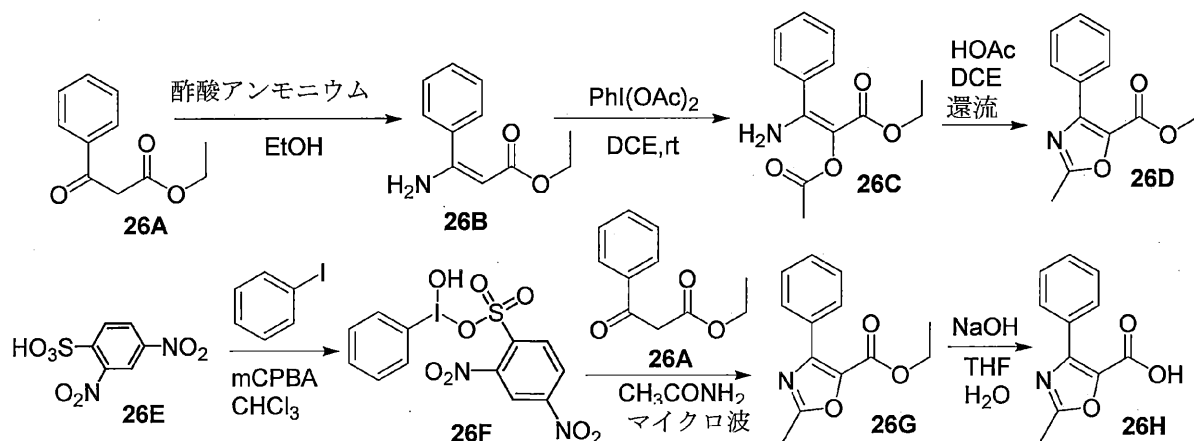
(実施例9)

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-2-メチル-4-フェニルオキサゾール-5-カルボキサミド(26)

40

【 0 6 8 6】

【化 6 0】



10

【 0 6 8 7】

化合物26A(7.2g、37.46mmol、6.5mL)及び酢酸アンモニウム(5.8g、74.92mmol)の混合物をEtOH(70mL)中で混合し、80℃で16時間還流させた。溶媒を除去した後、残留物を水(50mL)に溶解し、EtOAc(100mL×2)で抽出した。この合わせた有機相を飽和NaHCO₃(50mL×2)及びブライン(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去した。残留物をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=20:1~10:1)により精製して、化合物26B(3.5g、収率:48.9%)を黄色油状物として得た。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.57 - 7.53 (m, 2H), 7.48 - 7.37 (m, 3H), 5.07 - 4.89 (m, 1H), 4.22 - 4.11 (m, 2H), 1.33 - 1.25 (m, 3H).

20

【 0 6 8 8】

DCE(4mL)中の化合物26B(2g、10.46mmol)の混合物に、PhI(OAc)₂(4.4g、13.60mmol)をN₂下、25℃で一度に添加した。混合物を25℃で16時間攪拌した。反応混合物を飽和NaHCO₃水溶液(50mL)でクエンチし、DCM(50mL×3)で抽出した。有機層を合わせ、無水Na₂SO₄で乾燥させた。残留物をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=20:1~5:1)により精製して、化合物26C(400mg、収率:15.3%)を黄色油状物として得た。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.58 (dd, J = 1.1, 7.7 Hz, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 4H), 4.28 - 4.21 (m, 2H), 1.94 (s, 3H), 1.66 - 1.60 (m, 1H), 1.62 (br s, 1H), 1.30 - 1.26 (m, 3H).

30

【 0 6 8 9】

DCE(5mL)及びAcOH(10mL)中の化合物26C(400mg、1.60mmol)の混合物を、90℃で16時間攪拌した。溶媒を除去した。残留物をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=10:1~5:1)により精製して、化合物26D(220mg、収率:53.0%)を黄色油状物として得た。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.11 - 7.89 (m, 2H), 7.56 - 7.32 (m, 3H), 4.40 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.39 (q, J = 7.1 Hz, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 231.8.

40

【 0 6 9 0】

CHCl₃(25mL)中のヨードベンゼン(2.5g、12.25mmol、1.4mL)及び化合物26E(3.59g、13.48mmol)の混合物に、m-CPBA(2.33g、13.48mmol)を添加した。混合物をN₂雰囲気下、25℃で2時間攪拌した。反応後、MTBE(20mL)を反応混合物に添加し、得られた混合物を濾過し、固体をMTBE(30mL)で洗浄し、化合物26Fを白色固体として得た。

【 0 6 9 1】

CH₃CN(30mL)中のエチル3-オキソ-3-フェニル-プロパノエート26A(500mg、2.60mmol)及び化合物26F(1.58g、3.38mmol)を、80℃で1時間加熱還流し、アセトアミド(461mg、7.80mmol)を混合物に添加した。反応混合物をマイクロ波照射下、120℃で0.1時間加熱した。室

50

温に冷却した後、懸濁液を飽和 NaHCO_3 溶液(30mL)で希釈し、 EtOAc (10mL $\times$ 2)で抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル=10/1)により、及び分取TLC(SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル=5/1)により精製した。化合物26G(50mg、収率:8.32%)を白色固体として得た。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.06 - 7.93 (m, 2H), 7.48 - 7.39 (m, 3H), 4.38 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.37 (t, J = 7.1 Hz, 3H). MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 231.8.

【0692】

THF(2mL)及び H_2O (2mL)中の化合物26G(60mg、259.46 μmol)の混合物に、 NaOH (1M、778uL)を0℃で一度に添加した。混合物を25℃で16時間撹拌した。混合物をMTBE(2 $\times$ 30mL)で抽出し、水(3 $\times$ 30mL)で洗浄した。水層を1N HCl でpH約4に酸性化し、次いで溶液を EtOAc (3 $\times$ 30mL)で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して、化合物5(50mg、収率:86.6%)を黄色油状物として得、これを更に精製することなく次の工程に直接使用した。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.05 - 8.01 (m, 2H), 7.48 - 7.43 (m, 3H), 2.62 (s, 3H). MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 203.8.

【0693】

化合物26(15mg、収率:23.0%、白色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物26Hから、実施例5の通りに調製した。化合物26: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.08 (br d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.41 (br d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.32 - 7.24 (m, 4H), 7.13 (br d, J = 6.6 Hz, 2H), 6.77 (br s, 2H), 5.76 - 5.68 (m, 1H), 5.55 (br s, 1H), 3.45 (br d, J = 5.3, 14.3 Hz, 1H), 3.24 (br dd, J = 7.3, 14.1 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H). MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 378.1.

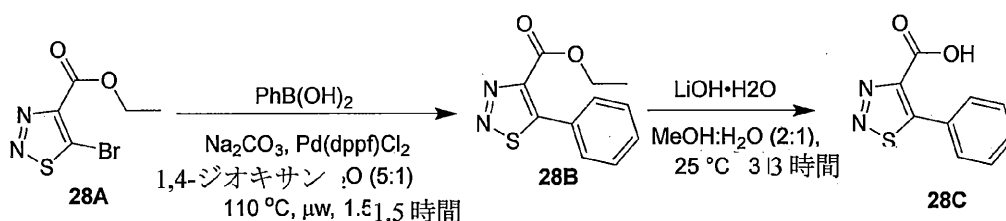
【0694】

(実施例10)

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-フェニル-1,2,3-チアジアゾール-4-カルボキサミド(28)

【0695】

【化61】



【0696】

化合物28A(200mg、843.63 μmol)、フェニルボロン酸(23mg、110.98 μmol)及び Na_2CO_3 (2.4mg、2.11mmol)から構成される混合物を、マイクロ波下、110℃で1.5時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を分取HPLC(塩基条件)により精製して、化合物28B(23mg、収率11.64%)を薄黄色油状物として得た。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.44 - 7.58 (m, 5 H), 4.44 (q, J = 7.20 Hz, 2 H), 1.32 (t, J = 7.17 Hz, 3 H).

【0697】

MeOH (3mL)及び H_2O (1.50mL)中の化合物28B(50mg、213.43 μmol)の混合物に、 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (26.9mg、640.29 μmol)を一度に添加し、混合物を25℃で3時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して MeOH を除去した。残留物を H_2O (8mL)で希釈し、1N HCl でpH約3に調整し、次いで EtOAc (30mL $\times$ 3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(20mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、中間体化合物28C(38mg、粗製)を褐色固体と

して得た。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.63 - 7.57 (m, 2H), 7.54 - 7.45 (m, 3H).
MS (ESI) m/z ($M+1$) $^+$ 206.7.

【0698】

化合物28(18.9mg、収率38.00%、白色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物28Cから、実施例5の通りに調製した。化合物28: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.07 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.59 - 7.53 (m, 2H), 7.49 - 7.41 (m, 3H), 7.33 - 7.27 (m, 3H), 7.23 - 7.19 (m, 2H), 6.77 (br s, 1H), 5.84 - 5.76 (m, 1H), 5.52 (br s, 1H), 3.51 - 3.45 (m, 1H), 3.25 - 3.18 (m, 1H). MS (ESI) m/z ($M+1$) $^+$ 381.1.

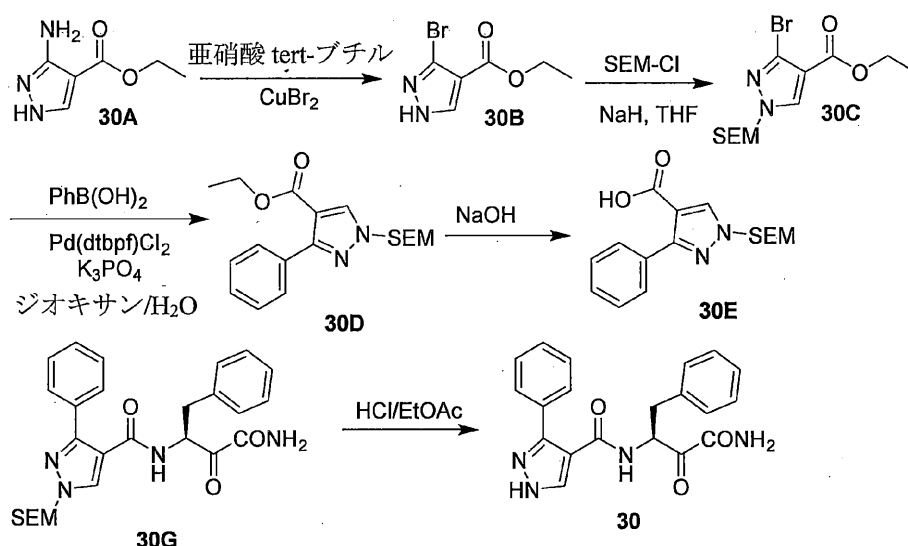
【0699】

(実施例11)

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(30)

【0700】

【化62】



【0701】

CH_3CN (60mL)中のt-BuONO(3.8mL、30.94mmol)の溶液に、CuBr₂(6.91g、30.94mmol)を添加した。混合物をN₂下、25℃で1時間攪拌した。次いで、化合物30A(4g、25.78mmol)を少量ずつ添加した。次いで、混合物を70℃に加熱し、12時間攪拌した。反応物をH₂O(100mL)で洗浄し、EtOAc(100mL×2)で抽出した。有機物を収集し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、中間体化合物30B(6g、粗製)を黒褐色油状物として得た。MS(ESI) m/z ($M+H$) $^+$ 218.9、220.9。

【0702】

0℃でTHF(80mL)中のNaH(1.64g、41.09mmol、純度60%)の溶液に、THF(20mL)中の化合物30B(6g、27.39mmol)の溶液を添加した。添加後、混合物を25℃まで加温し、2時間攪拌した。次いで、溶液を0℃に冷却し、THF(100mL)中のSEM-Cl(5.34mL、30.13mmol)の溶液を0℃で添加した。次いで、混合物を25℃まで加温し、12時間攪拌した。反応物を、H₂O(100mL)を滴下してクエンチした。混合物をEtOAc(100mL×2)で抽出した。有機物を収集し、濃縮した。残留物をカラム(石油エーテル:酢酸エチル=10:1)により精製して、化合物30C(3g、収率:31.14%)を黄色油状物として得た。

【0703】

ジオキサン(36mL)及びH₂O(12mL)中の化合物30C(2.60g、7.44mmol)及びPhB(OH)₂(1.09g、8.93mmol)の溶液に、Pd(dtbpf)Cl₂(485mg、0.74mmol)及びK₃PO₄(4.74g、22.32mmol)を添加した。混合物をN₂下、70℃で2時間攪拌した。反応物をH₂O(20mL)で希釈し、EtOAc(20mL×2)で抽出した。有機物を収集し、濃縮した。残留物をカラム(石油エーテル:酢酸エチル=10:1)により精製して、化合物30(3g、収率:31.14%)を黄色油状物として得た。

ル=10:1)により精製して、化合物30D(2.40g、収率:93.1%)を無色油状物として得た。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 347.1. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.60 (s, 1H), 7.78 - 7.72 (m, 2H), 7.56 - 7.34 (m, 3H), 5.52 (s, 2H), 4.25 - 4.16 (m, 2H), 3.70 - 3.62 (m, 2H), 1.26 (t, J=7.1 Hz, 3H), 0.94 - 0.85 (m, 2H), 0.03 - 0.02 (m, 9H).

【0704】

MeOH(4mL)中の化合物30D(200mg、577.20 μmol)の溶液を、次いでH₂O(4mL)中のNaOH(230 mg、5.77mmol)を滴下添加した。混合物を25℃で19時間攪拌した。反応混合物をH₂O(10mL)の添加により希釈し、次いでMTBE(10mL×2)で抽出した。水層を1N HClによりpH約3に中和し、EtOAc(10mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(20mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物30E(140mg、収率:76.17%)を黄色油状物として得た。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.41 (br s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.81 - 7.74 (m, 2H), 7.53 - 7.36 (m, 3H), 5.50 (s, 2H), 3.66 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 0.90 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 0.01 - 0.04 (m, 9H).

【0705】

化合物30G(140mg、収率:93.72%、白色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物30Eから、実施例5の通りに調製した。化合物30G: ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.54 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.15 - 8.00 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.66 - 7.52 (m, 2H), 7.43 - 7.23 (m, 9H), 5.46 (br d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.38 - 5.30 (m, 1H), 3.76 - 3.57 (m, 2H), 3.27 - 3.12 (m, 1H), 2.96 - 2.76 (m, 1H), 0.94 - 0.89 (m, 2H), 0.03 - 0.00 (m, 9H).

【0706】

酢酸エチル(1.00mL)中の化合物30G(18.00mg、36.54 μmol)の溶液に、4M HCl/EtOAc(5.0 mL)を添加した。次いで、反応物を30℃で4時間攪拌した。反応混合物に石油エーテル(50 mL)を添加し、混合物を3分間攪拌し、濾過し、所望の固体を真空中で乾燥させて、化合物30(6.00mg、収率:45.31%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.34 (d, J=7.5 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.99 - 7.95 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.59 - 7.53 (m, 2H), 7.35 - 7.28 (m, 4H), 7.28 - 7.23 (m, 5H), 7.23 - 7.16 (m, 2H), 5.30 - 5.21 (m, 1H), 3.19 - 3.10 (m, 1H), 2.83 (dd, J=9.8, 13.8 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 363.1.

【0707】

(実施例12)

化合物32、458、476~479、521

【0708】

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(32)

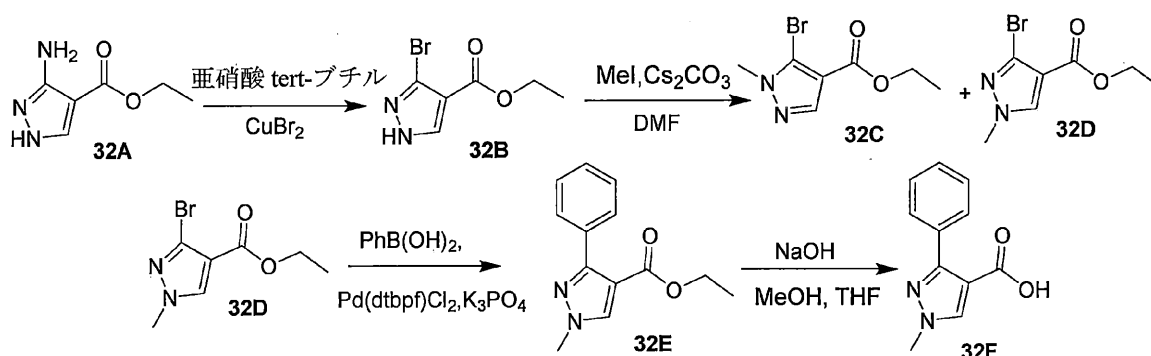
【0709】

10

20

30

【化 6 3】



10

【0710】

CH₃CN(60mL)中のt-BuONO(3.19g、30.94mmol、3.67mL)の溶液に、CuBr₂(6.91g、30.94mmol)を添加した。混合物をN₂下、25℃で1時間攪拌した。次いで、化合物32A(4.00g、25.78mmol)を少量ずつ添加した。70℃に加熱し、12時間攪拌した後、混合物を濃縮し、酢酸エチル(100mL)で希釈した。次いで、混合物をHCl(1M、100mL)、飽和NaHCO₃(100mL)、ブライ

20

【0711】

DMF(200mL)中の化合物32B(5.6g、25.57mmol)の溶液に、MeI(14.52g、102.28mmol、6.37mL)及びCs₂CO₃(33.32g、102.28mmol)を添加した。混合物を25℃で12時間攪拌した。混合物をH₂O(1000mL)で希釈し、酢酸エチル(500mL)で抽出し、次いで有機層をブライン(500mL×3)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残留物(4g)を分取HPLC(塩基性条件)により精製した。残留物をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=10/1~5:1)により精製した。化合物32C(1g、収率:16.8%)を白色固体として得た。化合物32D(2g、収率:33.6%)を白色固体として得た。

30

【0712】

化合物32C: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.93 (s, 1H), 4.24 - 4.18 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 1.28 - 1.23 (m, 3H).

【0713】

化合物32D: 化合物32D: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.33 (s, 1H), 4.22 - 4.16 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 1.26 - 1.22 (m, 3H).

【0714】

ジオキサン(30mL)及びH₂O(10mL)中のエチル化合物32D(500.0mg、2.15mmol)、フェニルボロン酸(314.6mg、2.58mmol)、Pd(dtbpf)Cl₂(140.1mg、215.00μmol)、K₃PO₄(1.37g、6.45mmol)の混合物を脱気し、N₂で3回バージした。N₂雰囲気下、70℃で1時間攪拌した後、混合物を濃縮し、酢酸エチル(30mL)で希釈した。次いで、混合物をHCl(1M、50mL)、飽和NaHCO₃水溶液(50mL)、ブライン(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、中間体化合物32E(480mg、粗製)を褐色油状物として得た。MS(ESI)m/z(M+H)⁺230.9。

40

【0715】

MeOH(5mL)及びTHF(5mL)中の化合物32E(380.0mg、1.65mmol)の溶液に、NaOH(2M、16.5mL)を添加した。混合物を60℃で1時間攪拌した。混合物を濃縮し、H₂O(10mL)で希釈し、混合物を酢酸エチル(10mL)で抽出し、水相にpH約3になるまでHCl(1M)を添加し、次いで混合物を酢酸エチル(20mL)で抽出し、有機層をブライン(10mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。化合物32F(320mg、収率:95.9%)を褐色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.03 - 11.85 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 2H), 7.40 - 7.30 (m

50

, 3H), 3.87 (s, 3H).

【0716】

化合物32(40.0mg、収率:64.7%、白色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物32Fから、実施例5の通りに調製した。化合物32: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.33 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.05 (s, 2H), 7.81 (br s, 1H), 7.63 - 7.53 (m, 2H), 7.39 - 7.20 (m, 8H), 5.33 - 5.26 (m, 1H), 3.93 - 3.86 (m, 3H), 3.21 - 3.13 (m, 1H), 2.88 - 2.79 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 377.1.

【0717】

N-(4-(シクロプロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(458)

10

化合物458(270mg、収率:67.4%、白色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物32F及び3-アミノ-N-シクロプロピル-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタンアミド塩酸塩から、化合物12の通りに調製した。化合物458: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.80 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.36 - 7.17 (m, 8H), 5.28 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.16 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.89 - 2.73 (m, 2H), 0.71 - 0.52 (m, 4H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 417.1.

【0718】

(S)-N-(4-フルオロ-3-オキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(476)

20

化合物476(36.8mg、収率:34.22%、白色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物32F及び(2S,3S)-3-アミノ-1-フルオロ-4-フェニルブタン-2-オール塩酸塩から、化合物12の通りに調製した。化合物476: ^1H NMR (400MHz, CDCl $_3$) δ 7.91 (s, 1H), 7.52 - 7.47 (m, 2H), 7.46 - 7.37 (m, 3H), 7.25 - 7.19 (m, 3H), 6.94 - 6.84 (m, 2H), 6.06 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.03 - 4.71 (m, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.09 - 3.01 (m, 1H), 2.85 - 2.76 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 366.1.

【0719】

(S)-N-(4-フルオロ-3-オキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-メチル-1-(ピラジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(477)

30

化合物477(110mg、収率:90.33%、白色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物85B及び(2S,3S)-3-アミノ-1-フルオロ-4-フェニルブタン-2-オール塩酸塩から、化合物12の通りに調製した。化合物477: ^1H NMR (400MHz, CDCl $_3$) δ 9.20 (s, 1H), 9.08 - 9.00 (m, 1H), 8.50 - 8.48 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.27 - 7.24 (m, 3H), 7.17 - 7.12 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 5.33 - 5.24 (m, 1H), 5.11 - 4.79 (m, 2H), 3.45 - 3.33 (m, 1H), 3.15 - 3.11 (m, 1H), 2.38 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 368.1.

【0720】

(S)-N-(4-フルオロ-3-オキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-メチル-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(478)

40

化合物478(82mg、収率:54.97%、白色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物12F及び(2S,3S)-3-アミノ-1-フルオロ-4-フェニルブタン-2-オール塩酸塩から、化合物12の通りに調製した。化合物478: ^1H NMR (400MHz, CDCl $_3$) δ 10.70 (d, J = 6.40 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 4.40 Hz, 1H), 7.92 - 7.83 (m, 2H), 7.26 - 7.14 (m, 6H), 6.88 (s, 1H), 5.24 - 5.20 (m, 1H), 5.05 - 4.74 (m, 2H), 3.29 - 3.18 (m, 2H), 2.35 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 367.2.

【0721】

(S)-N-(4-フルオロ-3-オキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-メチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(479)

50

化合物479(100mg、収率:82.06%、白色固体)は、対応する中間体カルボン酸、3-メチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸及び(2S,3S)-3-アミノ-1-フルオロ-4-フェニルブタン-2-オール塩酸塩から、化合物12の通りに調製した。化合物479: ^1H NMR (400MHz, CDCl $_3$) δ 7.46 - 7.28 (m, 8H), 7.08 - 7.03 (m, 2H), 6.51 (s, 1H), 6.28 (br d, J

= 7.0 Hz, 1H), 5.20 - 5.13 (m, 1H), 5.03 - 4.73 (m, 2H), 3.22 - 3.15 (m, 1H), 3.02 - 2.95 (m, 1H), 2.35 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 366.1.

【0722】

(S)-N-(4-フルオロ-3-オキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-(2-フルオロ-4-((プロパ-2-イン-1-イルオキシ)メチル)フェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(521)

化合物521(250mg、収率:78.40%、白色固体)は、対応する中間体エチル3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート及び(2-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル)フェニル)ボロン酸から、化合物476の通りのカップリング条件を使用して調製し、続いて3-ブromoプロパ-1-インでアルキル化し、次いで、得られた中間体を化合物12の通り加水分解及び(2S,3S)-3-アミノ-1-フルオロ-4-フェニルブタン-2-オール塩酸塩とのカップリングに供して、化合物521を得た。化合物521: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.89 (s, 1H), 7.40 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.24 - 7.13 (m, 5H), 6.94-6.92 (m, 2H), 5.97 (d, J=6.4 Hz, 1H), 5.09 - 5.01 (m, 1H), 4.96 - 4.83 (m, 1H), 4.83 - 4.70 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.19 (d, J=2.4 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.03 (d, J=6.4 Hz, 1H), 2.95 - 2.88 (m, 1H), 2.49 (t, J=2.3 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 452.2.

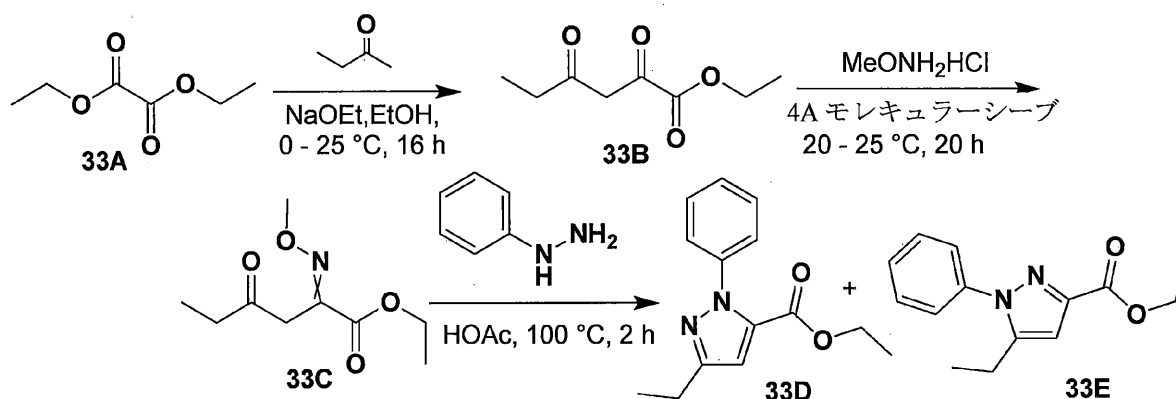
【0723】

(実施例13)

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-エチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(33)

【0724】

【化64】



【0725】

化合物33A(46.73mL、342.14mmol)及びブタン-2-オン(30.46mL、342.14mmol)の混合物を、NaOEtの溶液(EtOH(200mL)中のNa(9.5g)により調製した)に0℃で滴下添加した。次いで、反応物を20~25℃で16時間攪拌した。反応物をHCl(2M)でpH約6~7に調整し、次いで溶媒を除去して、残留物を得、これを酢酸エチル(500mL)で希釈し、ブライン(150mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、粗生成物を得、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル=1:0~10:1)により精製して、化合物33B(23.0g、収率:39.0%)を黄色油状物として得た。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 14.34 (br s, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.28 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.47 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.34 - 1.27 (m, 3H), 1.11 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

【0726】

DMF(100mL)中の化合物33B(10g、58.08mmol)、O-メチルヒドロキシルアミン(4.85g、58.08mmol、HCl)及び4A°モレキュラーシーブ(10g)の混合物を、20~25℃で20時間攪拌した。濾過して4A°モレキュラーシーブを除去し、濾液をH₂O(800mL)で希釈し、酢酸エチル(300mL×3)で抽出した。有機相を合わせ、ブライン(300mL×3)で洗浄し、濃縮して、粗生成

物を得、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル=1:0~5:1)により精製して、化合物33C(3.5g、収率:29.95%)を黄色油状物として得た。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 4.41 - 4.29 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 2.60 - 2.46 (m, 2H), 1.42 - 1.32 (m, 3H), 1.08 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

【0727】

AcOH(20mL)中の化合物33C(3.5g、17.39mmol)及びフェニルヒドラジン(1.88g、17.39mmol)の混合物を、100℃で2時間攪拌した。溶媒を除去し、残留物を飽和NaHCO₃水溶液でpH約7~8に調整し、酢酸エチル(60mL×2)で抽出した。有機相を合わせ、ブライン(50mL)で洗浄し、濃縮して、残留物を得、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル=1:0~5:1)により精製して、化合物33D(0.3g、1.23mmol、収率7.05%)を黄色固体として、化合物33E(3.0g、12.21mmol、収率70.19%)を黄色油状物として得た。

10

【0728】

化合物33D: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.50 - 7.37 (m, 5H), 6.87 (s, 1H), 4.24 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.76 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.32 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 245.0.

化合物33E: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.46 - 7.31 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.35 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 2.58 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 1.33 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 1.16 (t, J = 7.5 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 245.0.

【0729】

MeOH(10mL)及びH₂O(3mL)中の化合物33D(3.0g、12.28mmol)及びLiOH·H₂O(3.09g、73.68mmol)の混合物を、25℃で16時間攪拌した。反応物をHCl(2M)でpH約3~4に調整し、溶媒を除去した。残留物を酢酸エチル(100mL×3)で抽出し、合わせ、ブライン(100mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。濾過し、濾液を濃縮して、化合物33F(2.7g、粗製)を黄色固体として得た。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.58 (br s, 1H), 7.46 - 7.34 (m, 5H), 6.89 (s, 1H), 2.73 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.28 (t, J = 7.6 Hz, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 216.9.

20

【0730】

THF(20mL)中の化合物33F(2.7g、12.49mmol)及び1-ヒドロキシピロリジン-2,5-ジオン(1.44g、12.49mmol)の混合物を0℃で15分間攪拌し、次いでTHF(10mL)中のDCC(2.6g、12.61mmol、2.55mL)の溶液を0℃で滴下添加し、25~30℃で16時間攪拌した。濾過した後、濾液を濃縮して、化合物33G(4.0g、粗製)を黄色固体として得た。生成物を次の工程で直接使用した。

30

【0731】

DMF(10mL)中の化合物33G(0.2g、638.35 μmol)、化合物12G(147.3mg、638.35 μmol、HCl)及びDIEA(0.25mL、1.28mmol)の混合物を、20~25℃で16時間攪拌した。反応物をH₂O(60mL)及び酢酸エチル(30mL)で希釈し、20~25℃で0.5時間攪拌した。白色固体が析出し、これを濾過し、濾過ケーキをH₂O(10mL×2)で洗浄し、減圧下で乾燥させて、化合物33H(100.0mg、収率:39.24%)を白色固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.53 - 8.11 (m, 1H), 7.40 - 7.20 (m, 10H), 7.16 - 7.01 (m, 2H), 6.59 (s, 1H), 5.96 - 5.69 (m, 1H), 4.49 - 4.36 (m, 1H), 4.03 - 3.90 (m, 1H), 2.96 - 2.70 (m, 2H), 2.62 (q, J = 7.7 Hz, 2H), 1.22 (t, J = 7.5 Hz, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 393.0.

40

【0732】

DMSO(5.0mL)中の化合物33H(100mg、254.81 μmol)及びDMP(540.4mg、1.27mmol、394.44 μL)の混合物を、25~30℃で16時間攪拌した。反応物をDCM(20mL)で希釈し、飽和NaHCO₃水溶液及びNa₂S₂O₃水溶液(10%)の混合物(80mL、1:1)でクエンチし、20~25℃で0.5時間攪拌した。白色固体が析出し、これを濾過し、濾過ケーキをH₂O(3mL×2)で洗浄し、減圧下で乾燥させて、化合物33(20.0mg、収率:20%)を白色固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.10 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.36 - 7.20 (m, 8H), 7.18 - 7.10 (m, 2H), 6.58 (s, 1H), 5.30 - 5.21 (m, 1H), 3.18 (dd, J = 3.5, 13.9 Hz, 1H), 2.80 (dd, J = 10.6, 13.7 Hz, 1H), 2.60 (q, J = 7.7 Hz, 2H), 1.20 (t,

50

$J = 7.6 \text{ Hz}$, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 391.1.

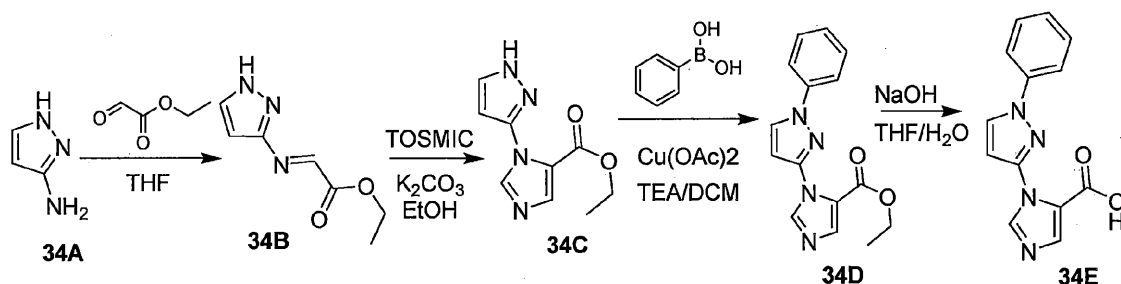
【0733】

(実施例14)

(S)-N-(1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)-1-(1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド(34)

【0734】

【化65】



10

【0735】

THF(200mL)中の34A(15g、180.53mmol)の溶液に、2-オキソ酢酸エチル(47.9g、234.69mmol)を添加した。混合物を25℃で0.5時間攪拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、中間体化合物34B(55.3g、粗製)を褐色固体として得た。MS(ESI) m/z (M+H)⁺167.8。

20

【0736】

EtOH(400mL)中の34B(40g、239mmol)の溶液に、K₂CO₃(50g、362mmol)及び1-(イソシアノメチルスルホニル)-4-メチル-ベンゼン(40g、204.88mmol)を添加した。混合物を90℃で0.5時間攪拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル:酢酸エチル=1:0~5:2)により精製して、化合物34C(12g、収率:24.3%)を褐色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.80 - 11.35 (m, 1H), 7.87 (d, $J = 1.10 \text{ Hz}$, 1H), 7.84 (d, $J = 1.10 \text{ Hz}$, 1H), 7.58 (d, $J = 2.43 \text{ Hz}$, 1H), 6.45 (d, $J = 2.43 \text{ Hz}$, 1H), 4.25 (q, $J = 7.06 \text{ Hz}$, 2H), 1.29 (t, $J = 7.17 \text{ Hz}$, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 207.0.

30

【0737】

DCM(200mL)中の34C(5g、24.3mmol)、フェニルボロン酸(4.4g、36.4mmol)、Cu(OAc)₂(4.4g、24.3mmol)、トリエチルアミン(7.4g、72.8mmol)の混合物を脱気し、O₂で3回パージし、次いで混合物をO₂雰囲気下、25℃で10時間攪拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル:酢酸エチル=1:0~2:1)により精製した。化合物34D(2.3g、収率:33.6%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.04 - 7.94 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.71 (br d, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 2H), 7.49 (br t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 2H), 7.36 (br d, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 1H), 7.27 (d, $J = 2.0 \text{ Hz}$, 2H), 6.70 - 6.61 (m, 1H), 4.29 (dd, $J = 2.1, 7.2 \text{ Hz}$, 2H), 1.38 - 1.22 (m, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 282.9.

40

【0738】

THF(30mL)及びH₂O(6mL)中の34D(2.5g、8.86mmol)の溶液に、NaOH(708mg、17.7mmol)を添加した。混合物を80℃で1.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮してTHFを除去し、次いでEtOAc(20mL)で洗浄した。水性層を1M HClで(pH約5に)酸性化し、次いでEtOAc(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層をH₂O(40mL)、ブライン(40mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、中間体化合物34E(1.90g、収率:84.31%)を黄色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.62 (d, $J = 2.6 \text{ Hz}$, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.53 (t, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 2H), 7.39 - 7.31 (m, 1H), 6.77 (d, $J = 2.6 \text{ Hz}$, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 254.9.

50

【0739】

化合物34(50mg、収率:62.8%、白色固体)は、対応する中間体化合物34E及び21Gから、実施例6の通りに調製した。化合物34: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.66 (s, 1H), 7.95 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.45 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.36 - 7.31 (m, 1H), 7.26 - 7.19 (m, 4H), 7.08 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 6.55 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.84 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.21 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H). MS (ESI) m/z ($M + \text{H}_2\text{O} + \text{H}$) $^+$ 404.1.

【0740】

(実施例15)

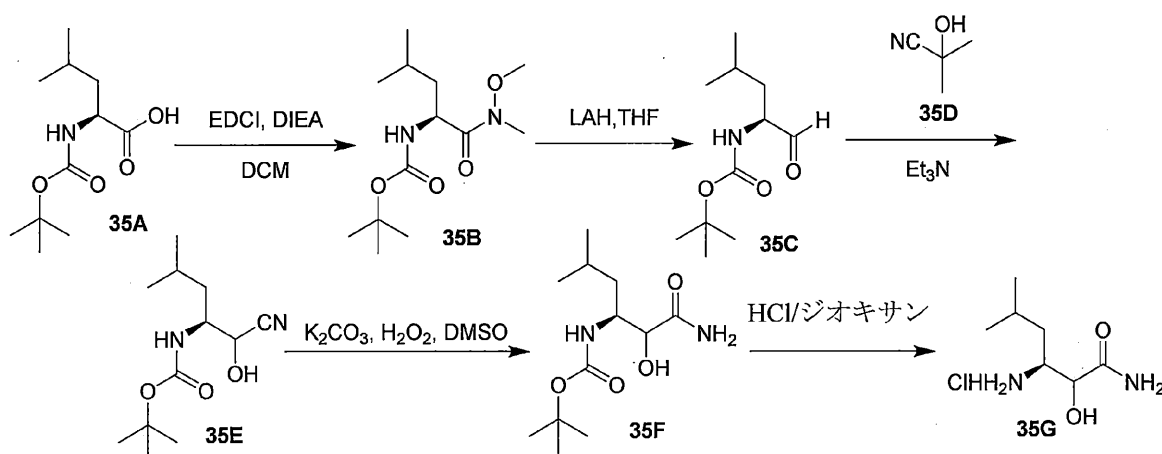
化合物35、205

【0741】

(S)-N-(1-アミノ-5-メチル-1,2-ジオキソヘキサン-3-イル)-3-メチル-5-フェニルイソオキサゾール-4-カルボキサミド(35)

【0742】

【化66】



【0743】

DCM(400mL)中の化合物35A(20g、86.47mmol)、N-メトキシメタンアミン(12.65g、129.71mmol、HCl)、HOBt(11.68g、86.47mmol)の溶液に、DIEA(33.53g、259.41mmol、45.31mL)を0℃で添加した。その後、反応混合物を0℃で0.1時間攪拌し、次いでEDCI(19.89g、103.76mmol)を添加し、添加後、反応混合物を25℃で16時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、残留物を得、残留物をEtOAc(400mL)に溶解し、1N HCl(400mL×2)、飽和 NaHCO_3 (400mL×2)及びブライン(400mL)で洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、石油エーテル～石油エーテル:EtOAc=10:1)により精製した。化合物35B(40.32g、収率:84.98%)を無色油状物として得た。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 5.04 (br d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.71 (br s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 1.80 - 1.63 (m, 2H), 1.42 (s, 10H), 0.93 (dd, $J = 6.5, 14.2$ Hz, 6H).

【0744】

THF(200mL)中のLAH(1.53g、40.41mmol)の混合物に、THF(100mL)中の化合物35B(10.08g、36.74mmol)の溶液を N_2 雰囲気下、0℃で滴下添加した。添加後、反応混合物を0℃で2時間攪拌した。EtOAc(150mL)を反応混合物中に0℃で滴下添加し、1N HClでpH約1~2に酸性化し、次いで飽和 NaHCO_3 水溶液(150mL×3)及びブライン(150mL)を添加した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。化合物35C(27.89g、収率:88.15%)を黄色油状物として得、これを精製することなく次の工程に直接使用した。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 9.71 - 9.32 (m, 1H), 4.99 (br s, 1H), 4.20 (br d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 1.79 - 1.69 (m, 1H), 1.67 - 1.57 (m, 1H), 1.43 - 1.40 (m, 10H), 0.93 (dd, $J = 1.4, 6.5$ Hz, 6H).

【0745】

乾燥DCM(40mL)中の化合物35C(4g、18.58mmol)、化合物35D(3.16g、37.16mmol、3.40mL)及びEt₃N(2.26g、22.30mmol、3.09mL)の溶液を、25℃で16時間撹拌した。反応混合物を50mLのDCMで希釈し、0.5N HCl(100mL)、水(100mL)及びブライン(100mL)で洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。次いで、残留物をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル:EtOAc=10:1)により精製した。化合物35E(3.9g、収率:86.63%)を黄色油状物として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 4.80 (br s, 1H), 4.58 - 4.36 (m, 1H), 4.02 - 3.91 (m, 0.5H), 3.77 (br s, 0.5H), 1.75 - 1.60 (m, 2H), 1.51 - 1.33 (m, 10H), 1.03 - 0.89 (m, 6H)

【0746】

DMSO(300mL)中の化合物35E(15g、61.90mmol)及びK₂CO₃(17.11g、123.80mmol)の溶液に、H₂O₂(70.17g、2.15mol、60mL)をN₂下、0℃で添加した。添加後、反応混合物を0℃で1時間撹拌した。次いで、反応混合物を水(150mL)で希釈し、氷水にて飽和Na₂S₂O₃水溶液(300mL)でゆっくりとクエンチした。混合物をEtOAc(300mL×3)で抽出し、合わせた抽出物を飽和Na₂S₂O₃水溶液(300mL×3)で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残留物をEtOAc(20mL)及びMTBE(200mL)で希釈し、固体を収集し、真空中で乾燥させた。化合物35F(15.15g、収率:47.01%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.31 - 6.96 (m, 2H), 6.33 (br d, J = 9.0 Hz, 0.6H), 5.95 (d, J = 9.5 Hz, 0.4H), 5.44 (br d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.93 - 3.65 (m, 2H), 1.57 - 1.47 (m, 1H), 1.41 - 1.23 (m, 10H), 0.95 - 0.70 (m, 7H).

【0747】

ジオキサン(10mL)中の化合物35F(5.42g、20.82mmol)の溶液に、HCl/ジオキサン(4M、55mL)を25℃で添加した。添加後、反応混合物を25℃で2時間撹拌した。反応物を濃縮し、40mLのMTBEを反応混合物中に撹拌し、混合物を5分間添加した。次いで、混合物を濾過して、所望の化合物を得た。化合物35G(3.8g、収率:92.80%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.12 (br s, 1.5H), 7.87 (br s, 0.5H), 7.57 - 7.35 (m, 2H), 4.22 (d, J = 2.5 Hz, 0.7H), 4.02 (d, J = 3.8 Hz, 0.3H), 3.57 (s, 1H), 3.45 (br d, J = 3.5 Hz, 1H), 1.81 - 1.58 (m, 1H), 1.54 - 1.33 (m, 1.3H), 1.21 (ddd, J = 4.3, 9.5, 14.1 Hz, 0.7H), 0.93 - 0.67 (m, 6H).

【0748】

化合物35(48mg、収率:44.55%、白色固体)は、対応する中間体化合物23A及び35Gから、実施例5の通りに調製した。化合物35: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.99 (br d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.89 - 7.77 (m, 3H), 7.54 - 7.48 (m, 3H), 5.20 (ddd, J = 3.3, 7.0, 10.6 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.74 - 1.62 (m, 1H), 1.56 - 1.36 (m, 2H), 0.92 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.89 - 0.84 (m, 3H).

【0749】

(S)-N-(1-アミノ-1,2-ジオキソ-5-フェニルペンタン-3-イル)-3-メチル-5-フェニルイソオキサゾール-4-カルボキサミド(205)

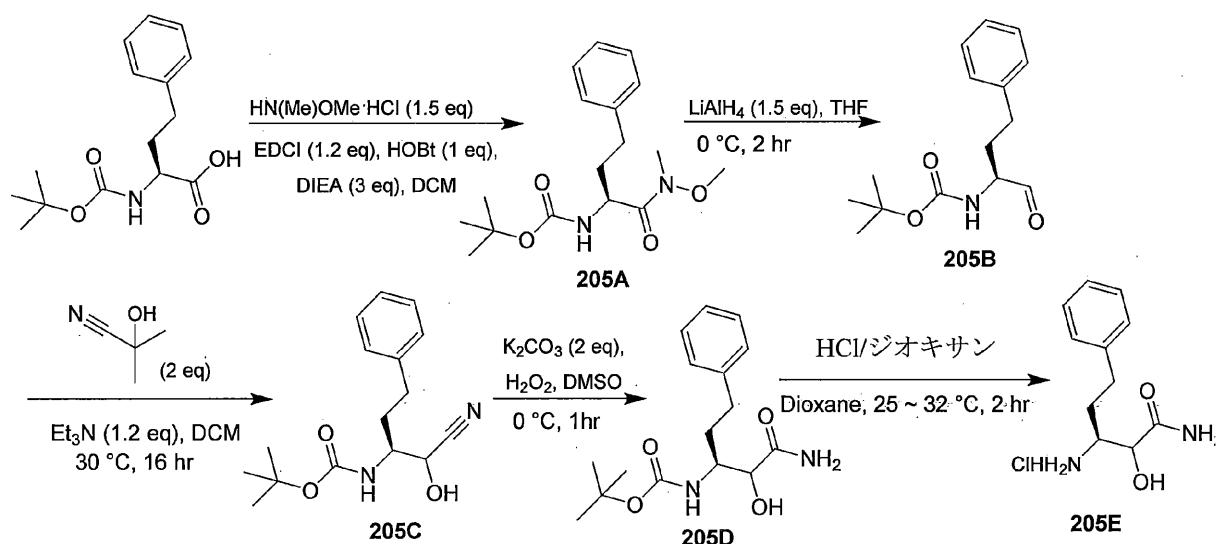
【0750】

10

20

30

【化 6 7】



10

【0751】

DCM(100.00mL)中の(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-フェニルブタン酸(5g、17.90mmol)及びN-メトキシメタンアミン(2.76g、28.26mmol、HCl)、HOBT(2.55g、18.84mmol)の混合物に、DIEA(9.88mL、56.53mmol)及びEDCI(4.33g、22.61mmol)を N_2 下、 0°C で少量ずつ滴下添加した。混合物を 0°C で30分間攪拌し、次いで混合物を 25°C で16時間攪拌した。反応混合物を H_2O (200mL)で希釈した。2つの層を分離し、水性相を酢酸エチル($2 \times 150\text{mL}$)で抽出した。合わせた有機層を0.5N HCl($2 \times 150\text{mL}$)及び NaHCO_3 ($2 \times 150\text{mL}$)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル=10:1~3:1)により精製して、化合物205A(4.15g、収率68.32%)を白色固体として得た。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.35 - 7.23 (m, 2H), 7.22 - 7.04 (m, 4H), 4.45 - 4.21 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.81 - 2.68 (m, 1H), 2.61 - 2.54 (m, 1H), 1.86 - 1.65 (m, 2H), 1.45 - 1.29 (s, 9H).

20

30

【0752】

THF(15mL)中の LiAlH_4 (88.3mg、2.32mmol)の溶液に、THF(15mL)中の化合物205A(500mg、1.55mmol)の溶液を N_2 雰囲気下、 0°C で滴下添加した。添加後、反応混合物を 0°C で2時間攪拌した。混合物を酢酸エチル(100mL)で希釈し、1N HCl(20mL)、飽和 NaHCO_3 ($2 \times 20\text{mL}$)、ブライン(15mL)で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して、化合物205B(400mg、1.52mmol)を黄色油状物として得た。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.4 (s, 1H), 7.33 - 7.05 (m, 5H), 3.82 - 3.72 (m, 1H), 2.71 - 2.51 (m, 2H), 1.97 - 1.9 (m, 1H), 1.81 - 1.66 (m, 1H), 1.51 - 1.25 (m, 10H).

40

【0753】

乾燥DCM(60mL)中の化合物205B(1.86g、7.06mmol)、2-ヒドロキシ-2-メチルプロパンニトリル(1.29mL、14.12mmol)及び Et_3N (1.17mL、8.47mmol)の溶液を、 30°C で16時間攪拌した。反応混合物をDCM(50mL)で希釈し、0.5N HCl(20mL)、水(20mL)及びブライン(20mL)で洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル=5:1~3:1)により精製して、化合物205C(900mg、収率43.90%)を白色固体として得た。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.44 - 7.21 (m, 5H), 6.75 - 6.58 (m, 1H), 4.70 - 4.29 (m, 1H), 3.80 - 3.51 (m, 1H), 2.86 - 2.68 (m, 1H), 2.62 - 2.59 (m, 1H), 2.04 - 1.64 (m, 2H), 1.53 - 1.43 (m, 9H).

【0754】

DMSO(18mL)中の化合物205C(900mg、3.1mmol)及び K_2CO_3 (856.9mg、6.2mmol)の溶液に、H

50

H_2O_2 (3.06mL、106.14mmol) を 0°C で添加した。添加後、反応混合物を 0°C で1時間攪拌した。反応混合物を水 (200mL) で希釈し、氷水にて飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液 (500mL) でゆっくりとクエンチした。混合物を EtOAc (3×500mL) で抽出し、合わせた抽出物を飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液 (2×300mL) で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。混合物を MTBE で処理し、次いでこれを濾過して、化合物 205D (500mg、収率 52.30%) を白色固体として得た。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.34 - 7.11 (m, 1H), 6.81 - 6.67 (m, 1H), 5.54 - 5.35 (m, 1H), 5.19 - 5.05 (m, 2H), 4.28 - 4.12 (m, 1H), 3.85 - 3.72 (s, 1H), 2.81 - 2.54 (m, 2H), 2.24 - 1.99 (m, 2H), 2.98 - 2.78 (m, 1H), 1.65 - 1.41 (m, 9H).

【0755】

ジオキサン (2mL) 中の化合物 205D (250mg、810.71 μmol) の溶液に、HCl/ジオキサン (4M、1.06mL) を 25°C で添加した。添加後、反応物を 32°C で2時間攪拌し、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル=10:1~1:2) により精製して、化合物 205E (180mg、収率 90.64%) を白色固体として得た。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.15 - 8.02 (m, 1H), 8.01 - 7.75 (m, 1H), 7.65 - 7.48 (m, 2H), 7.37 - 7.26 (m, 2H), 7.25 - 7.05 (m, 5H), 6.52 - 6.24 (s, 1H), 4.16 - 4.05 (m, 1H), 3.45 - 3.39 (m, 1H), 1.95 - 1.61 (m, 2H), 1.41 - 1.28 (m, 2H).

【0756】

化合物 205 (23.5mg、収率 31.69%、黄色固体) は、対応する中間体化合物 23A 及び 205E から、実施例 5 の通りに調製した。化合物 205: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.84 - 7.72 (m, 2H), 7.60 - 7.50 (m, 3H), 7.26 - 7.12 (m, 4H), 7.07 - 7.00 (m, 2H), 6.66 (br s, 1H), 6.19 (br s, 1H), 5.51 - 5.34 (m, 2H), 2.66 - 2.54 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.38 - 2.25 (m, 1H), 1.99 - 1.85 (m, 1H). MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 392.1.

【0757】

(実施例 16)

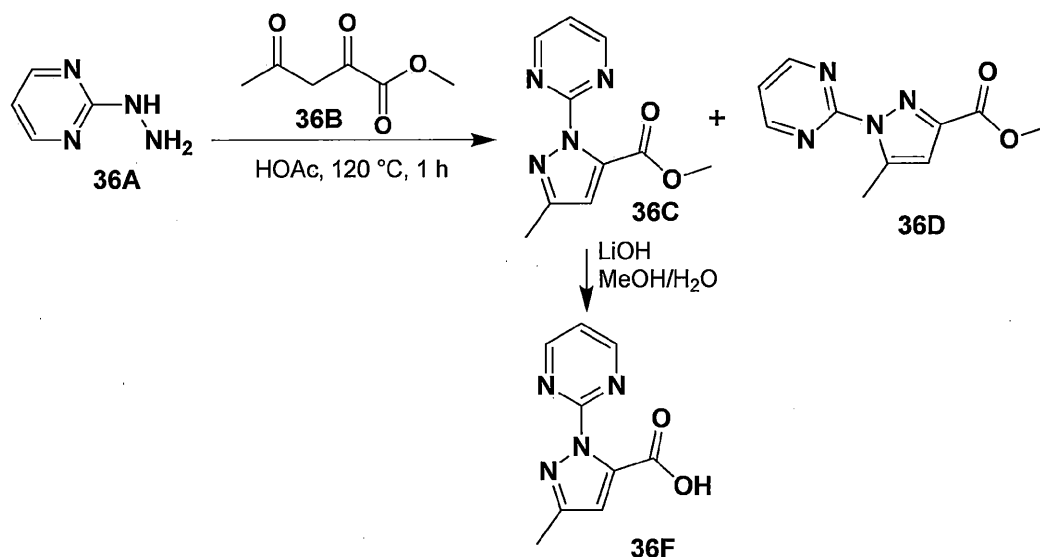
化合物 36、49、409、455

【0758】

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-メチル-1-(ピリミジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド (36)

【0759】

【化 68】



【0760】

AcOH(50mL)中の化合物36B(1.31g、9.08mmol)の溶液に、化合物36A(1g、9.08mmol)を添加した。混合物を120℃で1時間攪拌した。混合物をDCM(50mL)に入れた。有機層を水(10mL)、NaHCO₃で洗浄してpH約8~9にし、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=10:1~5:1)により精製して、化合物36C及び36Dを得た。化合物36C(500mg、2.29mmol、収率25.24%、白色固体): ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.03 - 8.79 (m, 2H), 7.67 - 7.45 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).

化合物36D(1g、収率50.47%、白色固体): ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.03 - 8.89 (m, J=4.9 Hz, 2H), 7.67 - 7.55 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.60 (s, 3H).

10

【0761】

中間体化合物36F(39.6mg、収率90%、白色固体)は、化合物36Cから、実施例85の通りに調製した。MS(ESI)m/z(M+1)⁺205。化合物36(15.5mg、収率43.77%、褐色固体)は、対応する中間体化合物36Fから、実施例5の通りに調製した。化合物36: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.99 - 8.95 (m, 2H), 8.50 - 8.39 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.65 - 7.57 (m, 1H), 7.31 - 7.17 (m, 5H), 6.68 (s, 1H), 5.51 - 5.45 (m, 1H), 3.26 - 3.18 (m, 1H), 3.13 - 3.03 (m, 1H), 2.58 (s, 3H).

【0762】

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-メチル-1-(ピリミジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(49)

20

化合物36に使用した通りの手順に従って、化合物49(21mg、収率38.4%、白色固体)を、対応する中間体化合物36Dから調製した。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.08 - 8.98 (m, 1H), 8.76 - 8.70 (m, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.49 - 7.44 (m, 1H), 7.35 - 7.26 (m, 4H), 7.26 - 7.19 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.31 - 5.25 (m, 1H), 3.19 - 3.09 (m, 1H), 2.90 - 2.78 (m, 1H), 2.27 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+Na)⁺ 379.

【0763】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-メチル-1-(ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(409)

化合物36に使用した通りの手順に従って、化合物409(4225.7mg、収率80.2%、白色固体)を、対応する出発物質、すなわち4-ヒドラジニルピリミジン及び中間体化合物274Dから調製した。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.22 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.78 - 7.74 (m, 1H), 7.31 - 7.21 (m, 5H), 6.52 (s, 1H), 5.41 - 5.33 (m, 1H), 3.22 - 3.12 (m, 1H), 2.90 - 2.78 (m, 1H), 2.28 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+1)⁺ 379.0.

30

【0764】

N-(4-(シクロプロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-メチル-1-(ピリミジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(455)

【0765】

化合物36に使用した通りの手順に従って、化合物455(180mg、収率71.6%、白色固体)を、対応する出発物質、すなわち36F及び3-アミノ-N-シクロプロピル-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタンアミドから調製した。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.05 - 9.00 (m, 1H), 9.03 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 7.44 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 7.29 - 7.18 (m, 5H), 6.56 (s, 1H), 5.31 - 5.24 (m, 1H), 3.12 (dd, J = 3.7, 13.9 Hz, 1H), 2.84 - 2.71 (m, 2H), 2.24 (s, 2H), 2.27 - 2.19 (m, 1H), 0.67 - 0.54 (m, 4H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 419.2.

40

【0766】

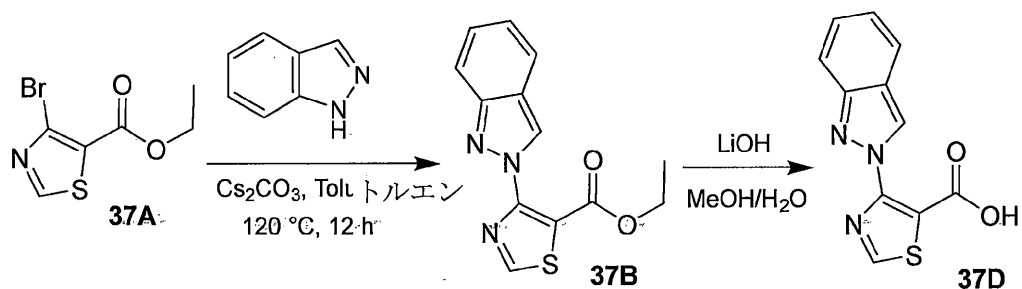
(実施例17)

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-4-(2H-インダゾール-2-イル)チアゾール-5-カルボキサミド(37)

【0767】

50

【化 6 9】



10

【0768】

トルエン(40mL)中の化合物37A(250mg、2.12mmol)、 Cs_2CO_3 (2.07g、6.36mmol)の混合物を、110℃で13時間撹拌した。混合物を濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル=10/1~5:1)により精製して、化合物37B(43.75mg、収率7.55%)を白色固体として得た。MS (ESI) m/z ($M+1$)⁺ 274. ¹H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.93 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.85 - 7.65 (m, 2H), 7.39 - 7.30 (m, 1H), 7.17 - 7.05 (m, 1H), 4.44 - 4.24 (m, 2H), 1.28 (m, 3H).

【0769】

水(1mL)及びMeOH(5mL)中の化合物37B(35mg、128.06 μmol)、LiOH(9.2mg、384.18 μmol)の混合物を、27℃で2時間撹拌した。MeOHを蒸発させた。残留物に、水(10mL)を添加した。混合物をMTBE(5mL)で抽出し、分離した。水性層を1N HClでpH約3に酸性化し、酢酸エチル(3×20mL)で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濃縮して、化合物37D(25.3mg、収率80.55%)を褐色固体として得た。

20

【0770】

化合物37(4mg、8.47 μmol 、収率5.95%、黄色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物37Dから、実施例5の通りに調製した。化合物37: ¹H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 12.72 - 12.49 (m, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.80 - 7.64 (m, 1H), 7.46 - 7.29 (m, 2H), 7.20 - 6.98 (m, 6H), 6.83 - 6.72 (m, 1H), 5.97 - 5.84 (m, 1H), 5.52 - 5.40 (m, 1H), 3.56 - 3.33 (m, 2H).

30

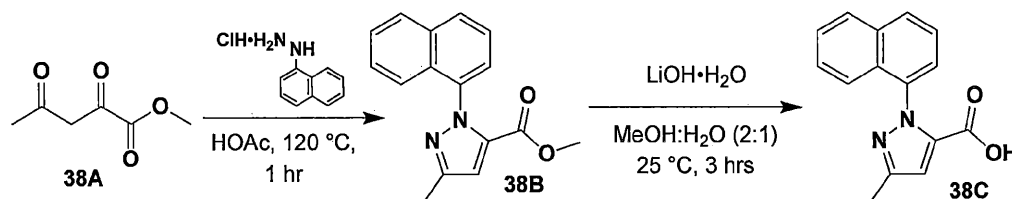
【0771】

(実施例18)

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-メチル-1-(ナフタレン-1-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(38)

【0772】

【化 7 0】



40

【0773】

AcOH(30mL)中の化合物ナフタレン-1-イルヒドラジン塩酸塩(4.05g、20.81mmol)及び化合物38A(3.0g、20.81mmol)から構成される混合物を、120℃で1時間撹拌した。反応混合物を25℃に冷却し、減圧下で濃縮し、 CH_2Cl_2 (100mL)で希釈した。有機相を飽和 NaHCO_3 (20mL

50

×2)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、残留物を得、これをフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル=4:1)により精製して、化合物38B(154.3mg、収率2.79%)を褐色固体として得た。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.57 - 7.52 (m, 1H), 7.51 - 7.47 (m, 2H), 7.46 - 7.41 (m, 1H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.43 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+1)⁺ 267.1.

【0774】

MeOH(10mL)及びH₂O(5mL)中の化合物38B(160mg、570.78 μmol)の混合物に、LiOH·H₂O(71.9mg、1.71mmol)を一度に添加し、混合物を25℃で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮してMeOHを除去した。残留物をH₂O(10mL)で希釈し、1N HClでpH約3に調整し、次いでEtOAc(40mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(30mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、中間体化合物38C(140mg、収率97.23%)を白色固体として得た。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.96 - 7.83 (m, 2H), 7.52 - 7.44 (m, 2H), 7.44 - 7.36 (m, 2H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 2.37 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+1)⁺ 252.9.

【0775】

化合物38(10.6mg、収率13.31%、白色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物38Cから、実施例5の通りに調製した。化合物38: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00 - 7.89 (m, 2H), 7.57 - 7.43 (m, 4H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.22 - 7.10 (m, 3H), 6.82 - 6.72 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.54 (br s, 1H), 6.16 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.48 - 5.33 (m, 2H), 3.19 - 3.09 (m, 1H), 2.94 - 2.84 (m, 1H), 2.40 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+1)⁺ 427.2.

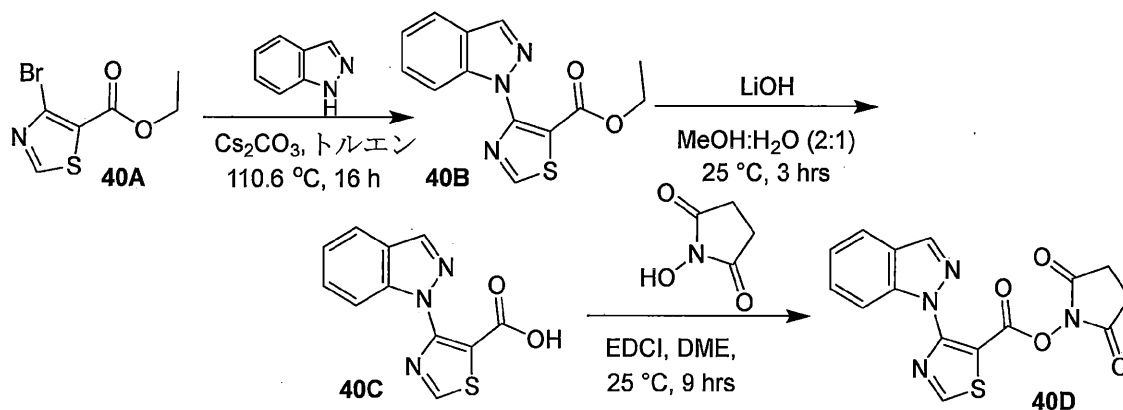
【0776】

(実施例19)

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-4-(1H-インダゾール-1-イル)チアゾール-5-カルボキサミド(40)

【0777】

【化71】



【0778】

トルエン(40mL)中の化合物40A(500mg、2.12mmol)、インダゾール(250.5mg、2.12mmol)、Cs₂CO₃(2.07g、6.36mmol)から構成される混合物を、110.6℃で16時間攪拌した。反応混合物を25℃に冷却し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物を分取HPLC(HCl条件)により精製して、化合物40B(56mg、収率9.67%)を薄黄色固体として得た。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.94 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 1H), 7.28 - 7.24 (m, 1H), 4.24 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.17 - 1.12 (m, 1H), 1.14 (t, J = 7.2 Hz, 2H).

【0779】

MeOH(2mL)中の化合物40B(50mg、182.94 μmol)の混合物に、LiOH(13.1mg、548.83 μmol)を一度に添加し、混合物を25℃で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮してMeOHを除去した。残留物をH₂O(8mL)で希釈し、1N HClでpH約3に調整し、次いでEtOAc(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(20mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、中間体化合物40C(42mg、収率93.61%)を白色固体として得た。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.95 (s, 1H), 8.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 7.6 Hz, 1H).

【0780】

DME(5mL)中の化合物40C(42mg、171.25 μmol)及び1-ヒドロキシピロリジン-2,5-ジオン(20.7mg、179.81 μmol)から構成される溶液に、EDCI(49.24mg、256.87 μmol)をN₂下、25℃で一度に添加した。混合物を25℃で9時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮してDMEを除去した。残留物をEtOAc(60mL)で希釈し、1N HCl(10mL)及び飽和NaHCO₃水溶液(10mL×3)で洗浄した。有機層をブライン(20mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、中間体化合物40D(60mg、粗製)を薄黄色油状物として得た。MS(ESI)m/z(M+1)⁺342.8。

【0781】

化合物40(15.10mg、収率50.57%、白色固体)は、対応する出発物質、化合物40D及び12Gから、実施例6の通りに調製した。化合物40: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 11.07 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.33 - 8.28 (m, 1H), 7.86 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57 - 7.52 (m, 1H), 7.35 - 7.31 (m, 1H), 7.16 - 7.08 (m, 5H), 6.77 (br s, 1H), 5.81 - 5.75 (m, 1H), 5.55 (br s, 1H), 3.43 - 3.37 (m, 1H), 3.26 - 3.19 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+1)⁺ 420.1.

【0782】

(実施例20)

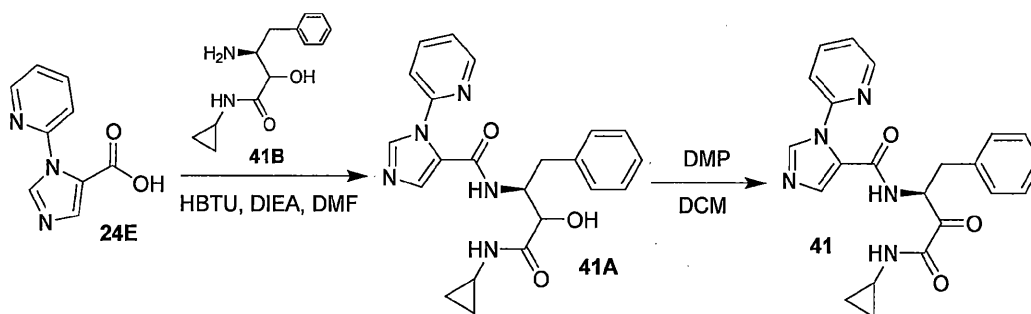
化合物41~43、64~65、67、71、76、87、100、116、132、134~135、137、203~204

【0783】

(S)-N-(4-(シクロプロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(ピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド(41)

【0784】

【化72】



【0785】

DMF(1.5mL)中の化合物24E(100mg、528 μmol)及び化合物41B(148mg、634 μmol)の混合物に、HBTU(240mg、634 μmol)を25℃で一度に添加し、5分間攪拌し、次いでDIEA(273mg、2.1mmol)を添加した。混合物を25℃で30分間攪拌した。LCMSは、化合物24Eが残っており、所望のMSが検出されたことを示した。次いで、残留物を分取HPLC(TFA条件)により精製し

て、化合物41A(130mg、収率:60.6%)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 9.12 (br s, 1H), 8.49 (br d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.95 - 7.74 (m, 2H), 7.50 (br s, 1H), 7.37 - 7.16 (m, 5H), 7.13 - 7.01 (m, 1H), 4.69 - 4.52 (m, 1H), 4.22 - 4.03 (m, 1H), 3.29 (br s, 1H), 3.11 - 2.74 (m, 2H), 2.69 - 2.51 (m, 1H), 0.77 - 0.59 (m, 2H), 0.56 - 0.38 (m, 2H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 405.2.

【0786】

DCM(10mL)中の化合物41A(130mg、320 μmol)の溶液に、DMP(543mg、1.3mmol、397uL)を0℃で一度に添加した。混合物を25℃で10分間攪拌した。LCMSは、化合物41Aが完全に消費され、所望のMSを有する1つの主ピークが検出されたことを示した。次いで、混合物をDCM(80mL)で希釈し、10%Na₂S₂O₃/飽和NaHCO₃水溶液(v/v=1/1、20mL)を添加することによりクエンチした。有機層を分離し、水性層をDCM(30mL×2)で抽出した。合わせた有機層をH₂O(10mL)、ブライン(10mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、白色固体を得た。次いで、残留物をイソプロピルエーテル(20mL)からの再結晶により精製して、化合物41(20.6mg、収率:30.9%)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.79 (br d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.45 (br d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.88 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.44 (dd, J = 7.0, 5.2 Hz, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 4H), 7.24 (br d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.32 - 5.22 (m, 1H), 3.31 (s, 1H), 3.19 (dd, J = 13.8, 3.6 Hz, 1H), 2.89 - 2.71 (m, 2H), 0.70 - 0.64 (m, 2H), 0.60 - 0.55 (m, 2H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 403.2.

【0787】

(S)-N-(4-(シクロプロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド(42)

化合物42(19.3mg、収率:55.2%、黄色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物34Eから、実施例20の通りに調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.91 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.83 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.53 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 4.4 Hz, 4H), 7.27 - 7.20 (m, 1H), 6.48 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.34 - 5.26 (m, 1H), 3.21 (dd, J = 13.8, 3.6 Hz, 1H), 2.86 (dd, J = 13.8, 10.3 Hz, 1H), 2.81 - 2.72 (m, 1H), 0.71 - 0.63 (m, 2H), 0.62 - 0.53 (m, 2H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 469.1.

【0788】

(S)-1-(ベンゾ[D]チアゾール-2-イル)-N-(4-(シクロプロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド(43)

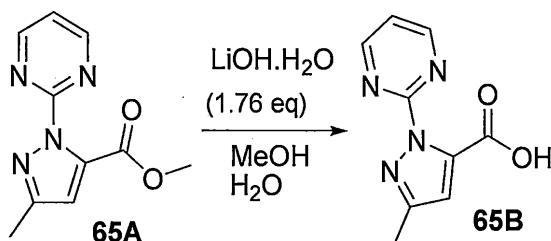
化合物43(24.4mg、収率:43%、白色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物29Dから、実施例20の通りに調製した。化合物43: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.13 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.77 (br d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.08 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.59 - 7.43 (m, 2H), 7.27 (d, J = 4.0 Hz, 4H), 7.22 - 7.12 (m, 1H), 5.34 - 5.16 (m, 1H), 3.18 (dd, J = 13.9, 3.3 Hz, 1H), 2.83 (dd, J = 13.7, 10.1 Hz, 1H), 2.72 (br d, J = 4.2 Hz, 1H), 0.69 - 0.58 (m, 2H), 0.54 (br d, J = 2.9 Hz, 2H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 460.1

【0789】

(S)-N-(4-(シクロプロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-メチル-1-(ピリミジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(65)

【0790】

【化 7 3】



10

【0 7 9 1】

MeOH(5mL)及びH₂O(1mL)中の化合物65A(80mg、366.62 μmol)の混合物に、LiOH·H₂O(27.1 mg、645.87 μmol)を添加した。混合物を31℃で1時間撹拌した。混合物を蒸発させてMeOHを除去し、次いでこれを水(3×50mL)で洗浄し、MTBE(2×50mL)で抽出した。水層を1N HClでpH約4に酸性化し、次いで溶液を酢酸エチル(3×100mL)で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、化合物65B(50mg、収率66.79%)を白色固体として得た。

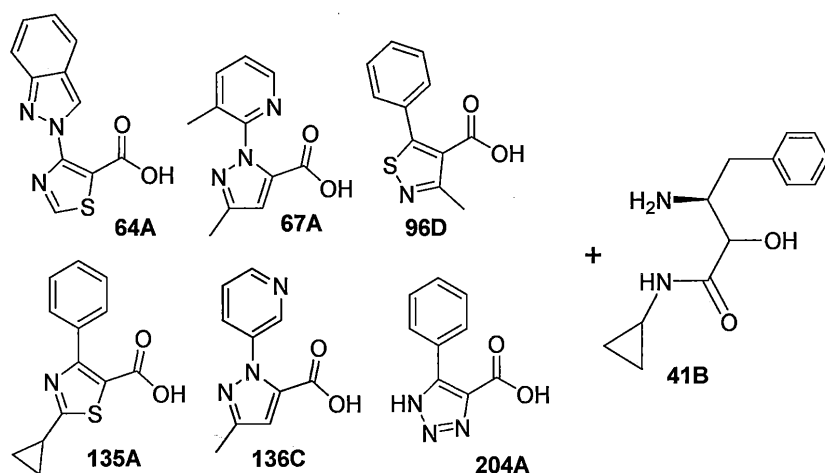
【0 7 9 2】

化合物65(11.8mg、収率87.93%、白色固体)は、対応する中間体化合物65B及び41Bから、実施例20の通りに調製した。化合物65: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.94 (s, 2H), 8.87 - 8.79(m, 1 H), 8.51 - 8.44 (m, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 1H), 7.34 - 7.09 (m, 5H), 6.65 (s, 1H), 5.53 - 5.39 (m, 1H), 3.26 - 3.12 (m, 4H), 3.10 - 3.00 (m, 1H), 2.81 - 2.71 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 0.71 - 0.54 (m, 4H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 419.2.

20

【0 7 9 3】

【化 7 4】



30

【0 7 9 4】

(S)-N-(4-(シクロプロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-4-(2H-インダゾール-2-イル)チアゾール-5-カルボキサミド(64)

化合物64(48.2mg、収率87.93%、白色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物64Aから、実施例20の通りに調製した。化合物64: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.99 - 11.83 (m, 1H), 9.33 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.95 - 8.84 (m, 1H), 7.93 - 7.80 (m, 1H), 7.56 - 7.50 (m, 1H), 7.44 - 7.33 (m, 1H), 7.27 - 7.15 (m, 1H), 7.12 - 6.99 (m, 5H), 5.71 - 5.60 (m, 1H), 3.34 - 3.24 (m, 3H), 3.19 - 3.10 (m, 1H), 2.84 - 2.74 (m, 1H), 0.73 - 0.54 (m, 4H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 460.1.

50

【0795】

(S)-N-(4-(シクロプロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-メチル-1-(3-メチルピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(67)

化合物67(30.8mg、収率38.6%、白色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物67Aから、実施例20の通りに調製した。化合物67: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.24 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.2 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 2H), 7.25 - 7.20 (m, 3H), 6.99 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.66 - 5.58 (m, 1H), 3.38 - 3.29 (m, 1H), 3.21 - 3.13 (m, 1H), 2.82 - 2.74 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 0.91 - 0.84 (m, 2H), 0.64 - 0.57 (m, 2H). MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 432.1.

10

【0796】

(S)-1-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-N-(4-(シクロプロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド(71)

化合物71(75mg、収率:78.1%、白色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物70Dから、実施例20の通りに調製した。化合物71: ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.93 (br s, 1H), 9.25 (br s, 1H), 8.74 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.52 (br s, 2H), 7.30 - 7.18 (m, 6H), 7.18 - 7.13 (m, 1H), 5.42 - 5.25 (m, 1H), 3.17 (dd, J = 3.5, 13.7 Hz, 1H), 2.83 (dd, J = 10.0, 13.8 Hz, 1H), 2.74 - 2.64 (m, 1H), 0.70 - 0.42 (m, 4H). MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 443.0.

20

【0797】

(S)-N-(4-(シクロプロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(5-フェニルピリミジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド(76)

化合物76(24.7mg、収率:44.7%、白色固体)は、対応する中間体化合物74Eから、実施例20の通りに調製した。化合物76: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9.46 (br d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.66 (s, 2H), 8.62 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.57 - 7.49 (m, 5H), 7.22 - 7.16 (m, 2H), 7.16 - 7.07 (m, 3H), 6.93 (br s, 1H), 5.86 - 5.82 (m, 1H), 3.53 - 3.46 (m, 1H), 3.41 - 3.32 (m, 1H), 2.86 - 2.82 (m, 1H), 0.92 - 0.86 (m, 2H), 0.64 - 0.62 (m, 2H). MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 481.0.

【0798】

(S)-N-(4-(シクロプロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-4-(4-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-5-カルボキサミド(87)

化合物87(60.0mg、収率75.3%、白色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物21Dから、実施例20の通りに調製した。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 11.72 (br. d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.68 - 8.64 (m, 1H), 7.76 - 7.72 (m, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 2H), 7.48 - 7.40 (m, 2H), 7.37 - 7.30 (m, 1H), 7.29 - 7.21 (m, 5H), 6.97 - 6.91 (m, 1H), 5.86 - 5.74 (m, 1H), 3.53 - 3.41 (m, 1H), 3.29 - 3.17 (m, 1H), 2.88 - 2.75 (m, 1H), 0.93 - 0.82 (m, 2H), 0.68 - 0.58 (m, 2H). MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 486.1.

30

【0799】

(S)-N-(4-(シクロプロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-メチル-5-フェニルイソオキサゾール-4-カルボキサミド(100)

化合物100(85mg、収率:83.27%、白色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物23Aから、実施例20の通りに調製した。化合物100: ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.09 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.94 (br d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.53 - 7.46 (m, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 2H), 7.32 - 7.20 (m, 5H), 5.48 (ddd, J = 3.3, 7.6, 10.7 Hz, 1H), 3.25 (br dd, J = 3.2, 14.0 Hz, 1H), 2.85 - 2.67 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 0.73 - 0.56 (m, 4H). MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 418.1.

40

【0800】

(S)-N-(4-(シクロプロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-メチル-5-フェニルイソチアゾール-4-カルボキサミド(116)

50

化合物116(88.00mg、収率87.41%、オフホワイトの固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物96Dから、実施例20の通りに調製した。化合物116: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.44 (s, 5H), 7.20 - 7.09 (m, 3H), 6.86 (br s, 1H), 6.77 - 6.68 (m, 2H), 5.93 (br d, $J=6.6$ Hz, 1H), 5.68 - 5.57 (m, 1H), 3.24 - 3.14 (m, 1H), 2.99 - 2.89 (m, 1H), 2.83 - 2.73 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 0.93 - 0.81 (m, 2H), 0.69 - 0.53 (m, 2H).

MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ 434.1.

【0801】

(S)-N-(4-(シクロプロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-メチル-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(132)

化合物132(72.8mg、収率60.40%、白色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物136Cから、実施例20の通りに調製した。化合物132: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.61 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.57 - 8.54 (m, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 4H), 7.10 - 7.05 (m, 2H), 7.03 - 6.94 (m, 1H), 6.64 - 6.56 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.62 - 5.54 (m, 1H), 3.44 - 3.36 (m, 1H), 3.18 - 3.10 (m, 1H), 2.85 - 2.76 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 0.92 - 0.85 (m, 2H), 0.66 - 0.59 (m, 2H). MS (ESI) m/z ($M+1$) $^+$ 418.1.

【0802】

(S)-N-(4-(シクロプロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(イソキノリン-4-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(134)

化合物134(57.4mg、収率62.9%、黄色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物133Dから、実施例20の通りに調製した。化合物134: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.31 (br s, 1H), 8.47 (br s, 1H), 8.06 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.74 - 7.61 (m, 2H), 7.43 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 3H), 6.92 (br s, 2H), 6.84 (br s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.46 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.50 - 5.41 (m, 1H), 3.30 - 3.22 (m, 1H), 3.14 - 3.04 (m, 1H), 2.79 - 2.70 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 0.87 - 0.82 (m, 2H), 0.63 - 0.53 (m, 2H). MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ 468.1.

【0803】

(S)-2-シクロプロピル-N-(4-(シクロプロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-4-フェニルチアゾール-5-カルボキサミド(135)

化合物135(52.8mg、収率53.03%、白色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物135Aから、実施例20の通りに調製した。化合物135: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.53 - 7.45 (m, 2H), 7.45 - 7.35 (m, 3H), 7.22 - 7.11 (m, 3H), 6.85 (br s, 1H), 6.80 - 6.70 (m, 2H), 6.17 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.54 - 5.45 (m, 1H), 3.27 - 3.22 (m, 1H), 2.89 - 2.84 (m, 1H), 2.80 - 2.75 (m, 1H), 2.33 - 2.26 (m, 1H), 1.20 - 1.14 (m, 2H), 1.13 - 1.08 (m, 2H), 0.91 - 0.79 (m, 2H), 0.64 - 0.54 (m, 2H). MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ 460.1.

【0804】

(S)-3-(tert-ブチル)-N-(4-(シクロプロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(137)

化合物137(96.70mg、収率64.74%、白色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物128Aから、実施例20の通りに調製した。化合物137: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.54 - 7.45 (m, 3H), 7.41 - 7.36 (m, 2H), 7.31 - 7.27 (m, 1H), 7.25 - 7.13 (m, 5H), 6.87 (br s, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.77 - 5.68 (m, 1H), 3.44 - 3.36 (m, 1H), 3.17 - 3.09 (m, 1H), 2.82 - 2.74 (m, 1H), 1.16 (s, 9H), 0.89 - 0.81 (m, 2H), 0.64 - 0.54 (m, 2H). MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ 459.2.

【0805】

(S)-N-(4-(シクロプロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-メチル-1-(4-フェニルチアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(203)

化合物203(30mg、収率60.18%、白色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物82Dから、実施例20の通りに調製した。化合物203: ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 7.69 - 7.64 (

10

20

30

40

50

m, 2H), 7.41 - 7.33 (m, 3H), 7.22 (s, 1H), 7.12 - 7.06 (m, 3H), 7.01 - 6.94 (m, 3H), 6.84 (br s, 1H), 5.65 - 5.58 (m, 1H), 3.41 - 3.34 (m, 1H), 2.97 - 2.89 (m, 1H), 2.79 - 2.71 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 0.86 - 0.80 (m, 2H), 0.61 - 0.53 (m, 2H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 500.1.

【0806】

(S)-N-(4-(シクロプロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-フェニル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド(204)

化合物204(4mg、収率8.9%、白色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物204Aから、実施例20の通りに調製した。化合物204: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) T = 80 : δ 8.55 (br s, 1H), 8.41 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.82 - 7.78 (m, 2H), 7.50 - 7.35 (m, 4H), 7.32 - 7.20 (m, 5H), 5.51 - 5.45 (m, 1H), 3.30 - 3.22 (m, 1H), 3.05 (br s, 1H), 2.81 - 2.74 (m, 1H), 0.71 - 0.66 (m, 2H), 0.64 - 0.59 (m, 2H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 404.1.

10

【0807】

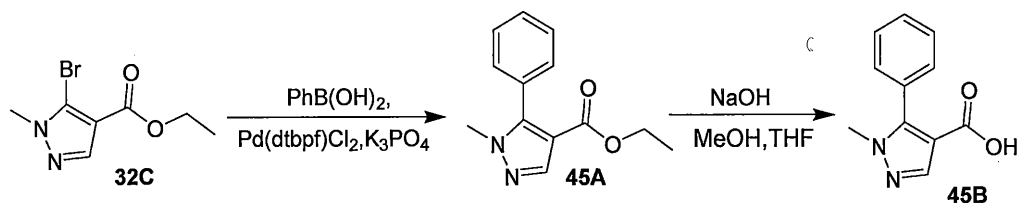
(実施例21)

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-メチル-5-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(45)

【0808】

【化75】

20



【0809】

ジオキサン(30mL)及びH₂O(10mL)中のエチル化合物32C(500.0mg、2.15mmol)、フェニルボロン酸(262.1mg、2.15mmol)、Pd(dtbpf)Cl₂(140.1mg、215.00 μmol)、K₃PO₄(1.37g、6.45mmol)の混合物を脱気し、N₂で3回パージし、次いで混合物をN₂雰囲気下、70℃で1時間攪拌した。混合物を濃縮し、酢酸エチル(30mL)で希釈し、HCl(1M、50mL)、飽和NaHCO₃水溶液(50mL)、ブライン(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、中間体化合物45A(490mg、粗製)を褐色油状物として得た。MS(ESI)m/z(M+H)⁺230.9.

30

【0810】

MeOH(5mL)及びTHF(5mL)中の化合物45A(490.0mg、2.13mmol)の溶液に、NaOH(2M、21.28mL)を添加した。混合物を60℃で1時間攪拌した。混合物を濃縮し、H₂O(10mL)で希釈し、混合物を酢酸エチル(10mL)で抽出し、水相にpH約3になるまでHCl(1M)を添加し、次いで混合物を酢酸エチル(20mL)で抽出し、有機層をブライン(10mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。化合物45B(400mg、収率:93.0%)を褐色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.09 (br s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 5H), 3.63 (s, 3H).

40

【0811】

化合物45(50.0mg、収率:71.4%、白色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物45Bから、実施例5の通りに調製した。化合物45: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.97 (s, 1H), 7.55 - 7.43 (m, 3H), 7.32 - 7.27 (m, 2H), 7.23 - 7.15 (m, 3H), 6.85 - 6.65 (m, 3H), 5.80 - 5.71 (m, 1H), 5.55 - 5.40 (m, 2H), 3.71 - 3.60 (m, 3H), 3.29 - 3.19 (m, 1H), 2.94 - 2.84 (m, 1H), 2.94 - 2.84 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 377.1.

【0812】

(実施例22)

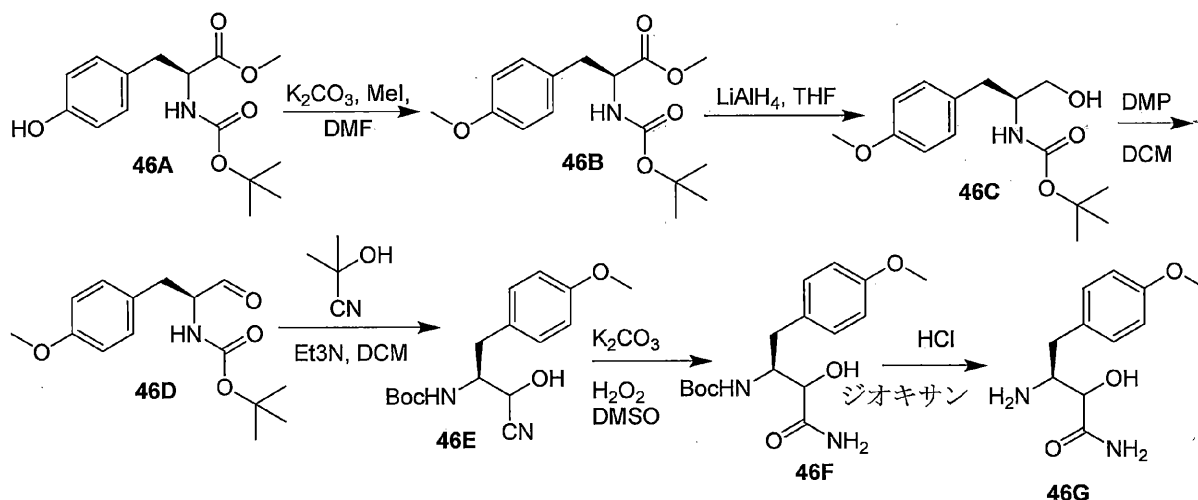
(S)-N-(4-アミノ-1-(4-メトキシフェニル)-3,4-ジオキソブタン-2-イル)-3-メチル-5-フ

50

エニルイソオキサゾール-4-カルボキサミド(46)

【0813】

【化76】



10

【0814】

20

DMF(150mL)中の化合物46A(13g、44.02mmol、1当量)の溶液に、 K_2CO_3 (12.17g、88.04mmol、2当量)を0℃で添加した。添加後、混合物をこの温度で0.2時間攪拌し、次いで CH_3I (8.97g、63.20mmol、3.93mL)を0℃で滴下添加した。得られた混合物を25℃で18.8時間攪拌した。反応混合物をEtOAc(50mL)で希釈した。合わせた有機層をブライン(100mL×2)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物46B(13.4g、収率:98.4%)を無色油状物として得た。 ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.04 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 4.96 (br d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.55 (br d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.09 - 2.94 (m, 2H), 1.43 (s, 9H).

【0815】

30

THF(10mL)中のLAH(490mg、12.92mmol、2当量)の溶液を脱気し、0℃にて N_2 で3回パージし、THF(30mL)中の化合物46B(2g、6.46mmol、1当量)の混合物を滴下添加し、次いで混合物を N_2 雰囲気下、0℃で2時間攪拌した。反応混合物を H_2O (0.5mL)の添加によりクエンチし、次いでNaOH(H_2O 中15%、0.5mL)、 H_2O (1.5mL)を添加し、次いでEtOAc(20mL)で希釈し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、30分間攪拌し、次いで濾過して、有機層を得た。合わせた有機層をブライン(20mL×2)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物46C(1.48g、収率:81.4%)を無色油状物として得た。 ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.89 - 6.78 (m, 2H), 4.69 (br s, 1H), 3.88 - 3.80 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.69 - 3.48 (m, 2H), 2.77 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 1.41 (s, 9H).

【0816】

40

DCM(10mL)中のDMP(1.51g、3.56mmol)の溶液を脱気し、 N_2 で3回パージし、次いでDCM(10mL)中の化合物46C(500mg、1.78mmol)を滴下添加し、次いで混合物を N_2 雰囲気下、25℃で20時間攪拌した。反応混合物を飽和 $Na_2S_2O_3$ 水溶液(15mL)及び飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(15mL)の添加によりクエンチし、次いでDCM(10mL)で希釈し、 H_2O (20mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(20mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物46D(430mg、収率:86.48%)を黄色固体として得た。 ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.62 (s, 1H), 7.13 - 7.02 (m, 2H), 6.84 (br d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.05 (br d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.46 - 4.32 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.06 (br d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.43 (s, 9H).

【0817】

50

DCM(20mL)中の化合物46D(1.53g、5.48mmol)の溶液に、化合物2-ヒドロキシ-2-メチルプロパンニトリル(3.30g、38.78mmol、3.55mL)及び Et_3N (832mg、8.22mmol、1.14mL)を添加

した。混合物を25℃で2時間攪拌した。反応混合物を1N HCl(20mL)の添加によりクエンチし、次いでH₂O(20mL)で希釈し、DCM(20mL×2)で抽出した。合わせた有機層をブライン(20mL×3)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=10/1~4:1)により精製して、化合物46E(980mg、収率:58.37%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.16 - 6.97 (m, 2H), 6.90 - 6.71 (m, 2H), 4.96 - 4.72 (m, 1H), 4.52 - 4.37 (m, 1H), 3.74 - 3.72 (m, 3H), 3.07 - 2.66 (m, 2H), 1.37 (s, 9H).

【0818】

DMSO(15mL)中の化合物46E(980mg、3.20mmol)及びK₂CO₃(885mg、6.40mmol)の溶液に、H₂O₂(9.3mL、純度:30%)を添加した。混合物を0℃で2時間攪拌した。反応混合物をH₂O(100mL)で希釈し、EtOAc(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50mL×2)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物46F(560mg、収率:53.95%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.16 - 6.97 (m, 2H), 6.90 - 6.71 (m, 2H), 4.96 - 4.72 (m, 1H), 4.52 - 4.37 (m, 1H), 3.74 - 3.72 (m, 3H), 3.07 - 2.66 (m, 2H), 1.37 (s, 9H).

【0819】

EtOAc(5mL)中の化合物46F(500mg、1.54mmol)の溶液に、HCl/EtOAc(4M、5mL)を添加した。混合物を25℃で1時間攪拌した。反応混合物をMTBE(20mL)で希釈し、濾過して、化合物46G(300mg、収率:73.97%、HCl)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.06 - 7.81 (m, 3H), 7.51 (br s, 2H), 7.26 - 7.07 (m, 2H), 6.95 - 6.79 (m, 2H), 6.65 - 6.35 (m, 1H), 4.21 - 3.78 (m, 1H), 3.71 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 3.53 (br s, 1H), 2.87 - 2.62 (m, 2H).

【0820】

化合物46(65mg、収率:65.3%、白色固体)は、対応する中間体化合物、23A及び46Gから、実施例15の通りに調製した。化合物46: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.05 - 8.64 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.67 - 7.55 (m, 2H), 7.53 - 7.32 (m, 3H), 7.24 - 7.10 (m, 2H), 6.89 - 6.76 (m, 2H), 5.48 - 5.36 (m, 1H), 3.74 - 3.65 (m, 3H), 3.23 - 2.95 (m, 1H), 2.76 - 2.58 (m, 1H), 2.17 - 2.00 (m, 3H). MS (ESI) m/z (M + H)⁺ 408.1.

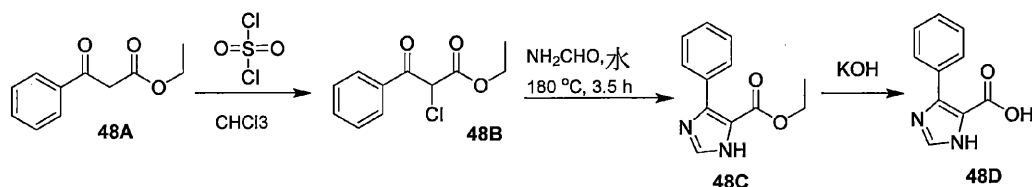
【0821】

(実施例23)

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-4-フェニル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド(48)

【0822】

【化77】



【0823】

0℃に冷却したCHCl₃(200mL)中の化合物48A(40g)の溶液に、二塩化スルフリル(34g)を滴下添加した。混合物を30℃に0.5時間加温し、70℃で5時間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物をクロロホルム(40mL)で希釈し、NaHCO₃水溶液(40mL×2)、水(20mL)、次いでブライン(30mL)で連続的に洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、蒸発させて、化合物48

B(47g、粗製)を黄色固体として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.06 - 7.87 (m, 2H), 7.67 - 7.56 (m, 1H), 7.52 - 7.42 (m, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 1H), 7.67 - 7.38 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 5.29 - 5.26 (m, 1H), 4.39 - 4.21 (m, 2H), 1.70 (s, 1H), 1.40 - 1.14 (m, 3H).

【0824】

NH₂CHO(40g、882.40mmol、35mL)及び水(3.2g、176.48mmol)中の化合物48B(20g)の溶液を、180℃で3.5時間加熱した。混合物を室温に冷却し、次いで水(50mL)を添加し、混合物をDCM(100mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(100mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(40mL/分で0~100%酢酸エチル/石油エーテル勾配の溶離液)により精製して、化合物48C(1.3g)を黄色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.09 (d, J=7.3 Hz, 7H), 4.28 - 4.08 (m, 2H), 1.24 (br t, J=6.8 Hz, 1H), 1.29 - 1.10 (m, 1H).

【0825】

EtOH(20mL)中のエチル化合物48C(800mg、3.70mmol)の溶液に、H₂O(20mL)中のKOH(2.1g、37.00mmol)の溶液を0℃で添加した。添加後、反応混合物を70℃で16時間攪拌し、20mLの水を反応混合物中に添加し、混合物をMTBE(20mL)で抽出した。水性層を1N HClでpH約4に酸性化し、濾過して、所望の化合物を得た。濾液をEtOAc(50mL×3)で抽出した。合わせた抽出物をブライン(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、混合物を真空中で濃縮して、所望の化合物48D(500mg、収率71.81%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.42 - 12.33 (m, 1H), 7.97 - 7.67 (m, 3H), 7.48 - 7.21 (m, 3H).

【0826】

化合物48(10mg、収率25.1%、薄黄色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物48Dから、実施例5の通りに調製した。化合物48: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.30 - 8.17 (m, 1H), 8.00-7.53 (m, 5H), 7.46 - 7.13 (m, 8H), 5.50 - 5.30 (m, 1H), 4.31 - 4.05 (m, 1H), 3.32 - 3.21 (m, 1H), 2.71-2.61 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M + H)⁺ 363.2.

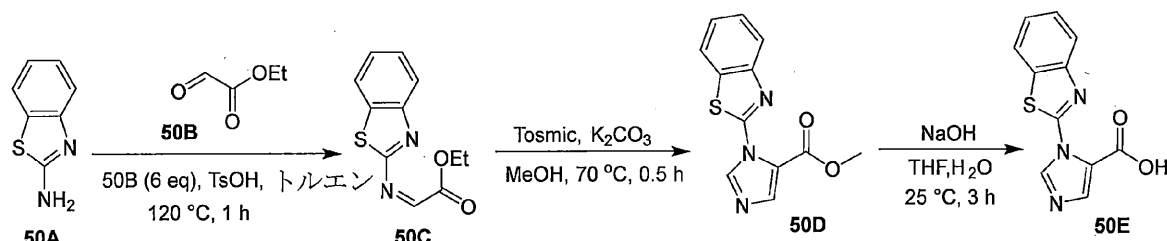
【0827】

(実施例24)

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド(50)

【0828】

【化78】



【0829】

トルエン(200mL)中の化合物50A(20g、133mmol)、化合物50B(136g、665mmol)、TsOH·H₂O(2.5g、13.3mmol)の混合物を、120℃で1時間攪拌した。TLC(石油エーテル:酢酸エチル=3:1、R_f約0.5)は、50Aがほとんど消費され、1つの新たなスポットが形成されたことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル=20:1~5:1)により精製して、化合物50C(30g、粗製)を黄色油状物として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.40 (s, 1H), 7.98 - 7.78 (m, 1H), 7.77 - 7.57 (m, 1H), 7.55 - 7.31 (m, 1H), 7.30 - 7.07 (m, 1H), 5.38 - 5.26 (m, 1H), 4.33 - 4.21 (m, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 234.9.

【0830】

MeOH(200mL)中のメチル50C(10g、45.4mmol)、TosMIC(17.7g、90.8mmol)、 K_2CO_3 (9.4g、68.1mmol)の混合物を、70℃で0.5時間攪拌した。TLC(石油エーテル:酢酸エチル=3:1、 R_f =0.4)は、50Cが完全に消費され、いくつかの新たなスポットが形成されたことを示した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル=20:1~3:1)により精製して、化合物50D(1.2g、収率:10.2%)を黄色固体として得た。 ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.22 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.93 - 7.88 (m, 3H), 7.58 (dt, J = 1.3, 7.7 Hz, 1H), 7.52 - 7.49 (m, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 1H), 4.58 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.51 (s, 1H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 259.9.

10

【0831】

THF(30mL)、 H_2O (5mL)中の50D(1.1g、4.24mmol)の溶液に、NaOH(339mg、8.48mmol)を添加した。反応混合物を25℃で3時間攪拌した。LCMSは、50Dが完全に消費され、所望のMSを有する1つの主ピークが検出されたことを示した。反応混合物を濃縮して、残留物を得た。残留物を水(10mL)に溶解し、HCl水溶液によりpH約5に調整し、濾過し、濾過ケーキを濃縮して、生成物50E(0.6g、収率:57.7%)を灰色固体として得た。 ^1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.48 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.22 - 8.18 (m, 1H), 8.06 (dd, J = 0.8, 8.0 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.64 - 7.53 (m, 2H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 245.9.

【0832】

化合物50(12.9mg、収率:18.8%、白色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物50Eから、実施例5の通りに調製した。化合物50: ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.11 (br d, J = 7.7 Hz, 1 H) 8.39 (s, 1 H) 8.12 - 8.03 (m, 2 H) 7.96 (d, J = 8.2 Hz, 1 H) 7.81 (s, 1 H) 7.66 (s, 1 H) 7.57 - 7.45 (m, 2 H) 7.26 (d, J = 4.2 Hz, 4 H) 7.20 - 7.16 (m, 1 H) 5.33 - 5.20 (m, 1 H) 3.18 (br dd, J = 13.9, 3.5 Hz, 1 H) 2.90 - 2.76 (m, 1 H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 420.0.

20

【0833】

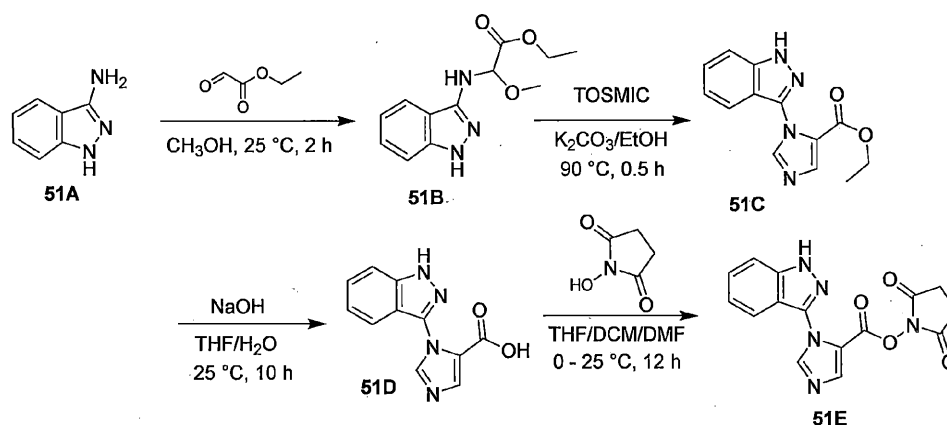
(実施例25)

(S)-N-(4-(シクロプロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(1H-インダゾール-3-イル)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド(51)

【0834】

30

【化79】



40

【0835】

MeOH(90mL)中の51A(8.7g、65.3mmol)の溶液に、2-オキソ酢酸エチル(20g、98.01mmol)を添加した。25℃で2時間攪拌した後、混合物を濾過し、濃縮して、粗生成物51B(15g、粗製)を褐色固体として得、これを精製することなく次の工程に使用した。

50

【0836】

EtOH(400mL)中の51B(15g、69.1mmol)の溶液に、 K_2CO_3 (14.5g、104mmol)及びTosMIC(11.6g、59.4mmol)を添加した。90℃で0.5時間攪拌した後、反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル=1:0~1:1)により精製して、化合物51C(2.9g、収率:16.4%)を黄色固体として得た。¹H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 11.04 (br s, 1H), 7.98 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 3H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 4.24 - 4.14 (m, 2H), 1.14 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【0837】

THF(40mL)及び H_2O (8mL)中の51C(2.9g、11.3mmol)の溶液に、NaOH(905mg、22.6mmol)を添加した。混合物を25℃で10時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して有機溶媒を除去し、EtOAc(20mL)で抽出した。水性層を1M HClでpH約5に酸性化し、次いでEtOAc(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層を H_2O (40mL)、ブライン(40mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、51D(1.5g、収率:58.1%)を黄色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 13.35 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 7.20 - 7.15 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 228.9.

【0838】

THF(10mL)、DCM(5mL)及びDMF(10mL)中の51D(500mg、2.19mmol)及び1-ヒドロキシピロリジン-2,5-ジオン(252mg、2.19mmol)の溶液に、EDCI(420mg、2.19mmol)を0℃で添加した。添加後、混合物を25℃で12時間攪拌した。溶媒を真空下で除去した。残留物をEtOAc(50mL)で希釈し、1N HCl(20mL)、飽和 $NaHCO_3$ (20mL)及びブライン(20mL)で洗浄した。有機物を合わせ、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗製の51E(476mg、収率:66.8%)を黄色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 13.52 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 2H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 2.77 (s, 5H).

【0839】

化合物51(28.5mg、収率:29.1%、黄色固体)は、対応する中間体化合物51E及び41Bから、実施例20の通りに調製した。化合物51: ¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.66 (br s, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.49 - 7.34 (m, 3 H), 7.34 - 7.28 (m, 1 H), 7.23 - 7.10 (m, 4 H), 7.09 - 6.90 (m, 3 H), 5.65 - 5.53 (m, 1 H), 3.33 (dd, J = 14.1, 5.1 Hz, 1 H), 3.15 (dd, J = 14.1, 7.3 Hz, 1 H), 2.75 (td, J = 7.2, 3.6 Hz, 1 H), 0.76 - 0.86 (m, 2 H), 0.55 (br d, J = 2.6 Hz, 2 H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 443.1.

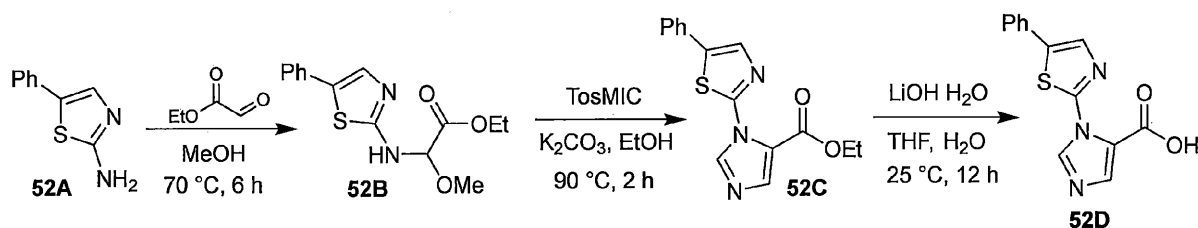
【0840】

(実施例26)

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(5-フェニルチアゾール-2-イル)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド(52)

【0841】

【化80】



【0842】

MeOH(40mL)中の化合物52A(4.2g、23.8mmol)及び2-オキソ酢酸エチル(14.6g、71.4mmol)

10

20

30

40

50

の混合物を、70℃で6時間攪拌した。TLC(石油エーテル:酢酸エチル=2:1、 R_f 約0.7)は、化合物52Aが完全に消費され、より低極性の1つの主要な新たなスポットが検出されたことを示した。反応混合物を濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、石油エーテル:酢酸エチル=20:1~10:1)により精製して、化合物52B(7g、粗製)を黄色油状物として得た。

【0843】

EtOH(15mL)中の化合物52B(7g、23.9mmol)及び K_2CO_3 (6.6g、47.8mmol)の混合物に、TosMIC(6.9g、35.9mmol)を添加した。混合物を90℃で2時間攪拌した。TLC(石油エーテル:酢酸エチル=2:1、 R_f 約0.55)は、化合物52Bが完全に消費され、より大きな極性の1つの主要な新たなスポットが検出されたことを示した。反応混合物を濃縮して、残留物を得た。粗生成物を、石油エーテル:酢酸エチル=15:1~5:1で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、化合物52C(6g、粗製)を黄色固体として得た。MS(ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 299.9。

【0844】

THF(20mL)及び H_2O (6mL)中の化合物52C(3.5g、11.69mmol)の溶液に、 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (981mg、23.3mmol)を一度に添加した。混合物を25℃で12時間攪拌した。TLC(石油エーテル:酢酸エチル=1:1、 R_f 約0.25)は、化合物52Cが完全に消費され、1つの新たなスポットが形成されたことを示した。混合物を、HCl(2M)を添加することによりpH約5に調整し、次いで白色固体が析出し、濾過し、減圧下で乾燥させて、化合物52D(1.5g、収率:47.3%)を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.37 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.76 - 7.70 (m, 3H), 7.53 - 7.46 (m, 2H), 7.45 - 7.38 (m, 1H).

【0845】

化合物52(50.9mg、収率:43%、白色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物52Dから、実施例5の通りに調製した。化合物52: ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.05 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.11 (s, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.71 - 7.66 (m, 3H), 7.48 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.44 - 7.39 (m, 1H), 7.30 (d, J = 4.4 Hz, 4H), 7.23 - 7.19 (m, 1H), 5.35 - 5.25 (m, 1H), 3.21 (dd, J = 3.7, 13.8 Hz, 1H), 2.85 (dd, J = 10.3, 13.8 Hz, 1H). MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 446.0.

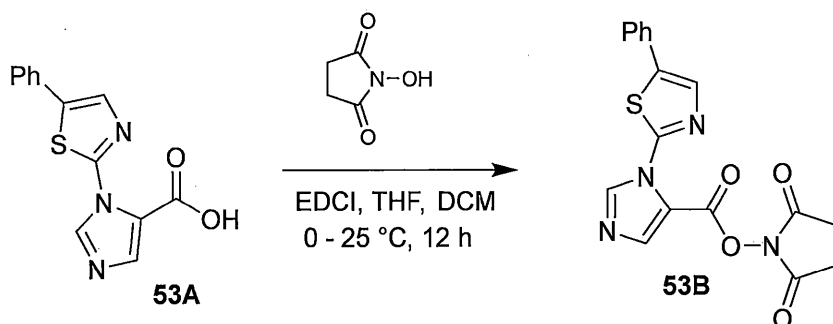
【0846】

(実施例27)

(S)-N-(4-(シクロプロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(5-フェニルチアゾール-2-イル)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド(53)

【0847】

【化81】



【0848】

0℃でTHF(10mL)中の化合物53A(600mg、2.21mmol)及び化合物1-ヒドロキシピロリジン-2,5-ジオン(254mg、2.21mmol)の混合物に、DCM(5mL)中のEDCI(423mg、2.21mmol)の溶液を滴下添加した。混合物を25℃で12時間攪拌した。TLC(石油エーテル:酢酸エチル=1:1、 R_f 約0.4)は、化合物53Aが完全に消費され、より低極性の1つの主要な新たなスポットが検出

されたことを示した。反応混合物を濃縮して溶媒を除去した。残留物をEtOAc(50mL)で希釈し、H₂O(20mL)、飽和NaHCO₃(20mL)、ブライン(20mL)で洗浄した。有機物を収集し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、所望の中間体化合物53B(700mg、収率:85.9%)を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.29 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.57 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 7.48 - 7.36 (m, 3H), 7.27 (s, 1H), 2.88 (s, 4H).

【0849】

化合物53(41mg、収率:34.3%、白色固体)は、対応する中間体化合物53Bから、実施例20の通りに調製した。化合物53: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.08 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.72 - 7.64 (m, 3H), 7.52 - 7.46 (m, 2H), 7.44 - 7.39 (m, 1H), 7.30 (d, J = 4.4 Hz, 4H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 5.31 - 5.22 (m, 1H), 3.21 (dd, J = 13.7, 3.6 Hz, 1H), 2.90 - 2.70 (m, 2H), 0.66 - 0.54 (m, 4H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 486.1.

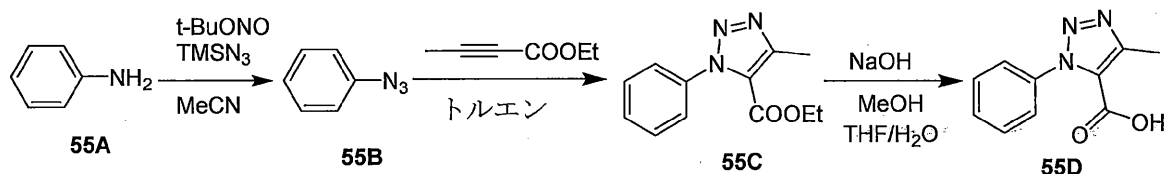
【0850】

(実施例28)

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-4-メチル-1-フェニル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-カルボキサミド(55)

【0851】

【化82】



【0852】

MeCN(50mL)中の化合物55A(2.5g、26.8mmol)の溶液に、t-BuONO(4.15g、40.3mmol)を0℃で添加し、続いてTMSN₃(4.64g、40.3mmol)を添加した。反応混合物を20℃で1時間攪拌した。溶媒を蒸発させて、中間体化合物55B(4g、粗製)を黄色油状物として得た。

【0853】

トルエン(20mL)中の化合物55B(4g、粗製)及び化合物エチルブタ-2-イノエート(1g、8.9mmol)の混合物を、110℃で5時間攪拌した。溶媒を蒸発させた。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル=20:1~5:1)により精製して、化合物55C(150mg、収率:7.27%)を黄色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.54 - 7.49 (m, 2H), 7.44 - 7.40 (m, 2H), 7.37 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【0854】

THF(2mL)及びH₂O(2mL)中の化合物55C(150mg、649 μmol)の溶液に、NaOH(51.9mg)を添加した。反応混合物を20℃で30分間攪拌した。TLCは、より高極性の新たなピークが生成されたことを示した。溶媒を蒸発させ、pH約6になるまで1M HClを添加した。混合物を濾過し、ケーキを乾燥させて、化合物55D(120mg、収率:91.0%)を黄色固体として得た。

【0855】

化合物55(46mg、121 μmol、収率:42.0%、黄色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物55Dから、実施例5の通りに調製した。化合物55: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.36 (br d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 3H), 7.36 - 7.28 (m, 7H), 5.38 (br t, J = 7.7 Hz, 1H), 3.26 (br s, 1H), 2.82 - 2.73 (m, 1H), 2.21 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 378.1.

【0856】

10

20

30

40

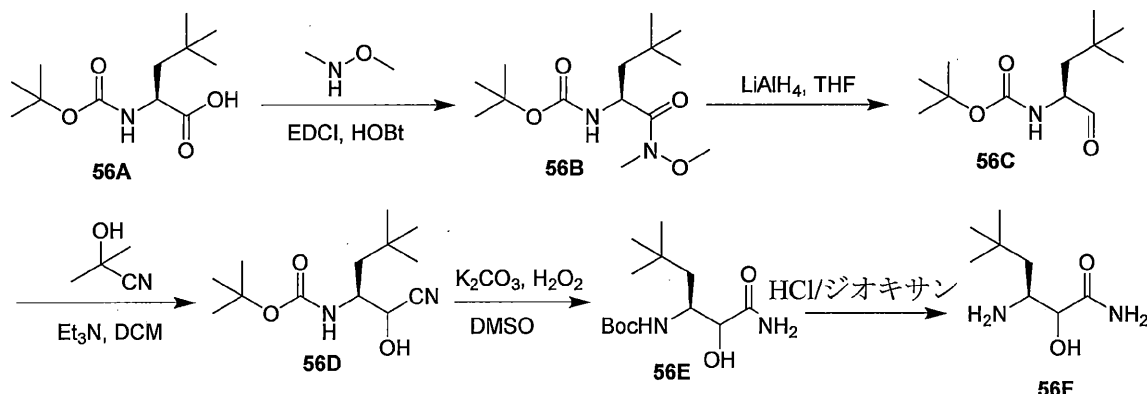
50

(実施例29)

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-4-メチル-1-フェニル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-カルボキサミド (56)

【0857】

【化83】



10

【0858】

20

CHCl₃ (20mL) 中の化合物56A (1.0g、4.08mmol)、化合物N,0-ジメチルヒドロキシルアミン (478mg、4.90mmol、HCl)、HOBT (552mg、4.08mmol) 及びNMM (1.24g、12.24mmol、1.35mL) の混合物を脱気し、0℃にてN₂で3回ページし、次いでEDCI (1.17g、6.12mmol) を少量ずつ添加した。混合物をN₂雰囲気下、25℃で20時間攪拌した。反応混合物をH₂O (20mL) の添加によりクエンチし、次いでDCM (10mL) で希釈した。合わせた有機層を1N HCl (15mL×2)、飽和NaHCO₃水溶液 (15mL×2) 及びブライン (20mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物56B (1.15g、収率:97.7%) を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 6.97 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.47 (br t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.73 - 3.64 (m, 3H), 3.06 (s, 3H), 1.51 - 1.27 (m, 11H), 0.87 (s, 9H).

【0859】

30

THF (10mL) 中のLAH (303mg、7.98mmol) の溶液を脱気し、0℃にてN₂で3回ページし、THF (20mL) 中の化合物56B (1.15g、3.99mmol) の混合物を滴下添加し、次いで混合物をN₂雰囲気下、0℃で2時間攪拌した。反応混合物をEtOAc (10mL) の添加によりクエンチし、次いで1N HCl (50mL) を添加し、次いでEtOAc (20mL) で希釈し、Na₂SO₄で乾燥させ、30分間攪拌し、次いで濾過して、有機層を得た。合わせた有機層をブライン (20mL×2) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物56C (900mg、収率:98.4%) を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.55 (s, 1H), 4.83 (br s, 1H), 4.24 (br s, 1H), 1.86 - 1.55 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.03 - 0.91 (m, 9H).

【0860】

40

DCM (20mL) 中の化合物56C (900mg、3.92mmol) の溶液に、化合物2-ヒドロキシ-2-メチルプロパンニトリル (2.33g、27.32mmol、2.50mL) 及びEt₃N (595mg、5.88mmol、815μL) を添加した。混合物を25℃で2時間攪拌した。反応混合物を1N HCl (20mL) の添加によりクエンチし、次いでH₂O (20mL) で希釈し、DCM (20mL×2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20mL×3) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物56D (930mg、収率:92.55%) を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 5.06 - 4.66 (m, 1H), 4.55 - 4.35 (m, 1H), 4.05 - 3.73 (m, 1H), 1.80 - 1.65 (m, 2H), 1.45 (br d, J = 6.8 Hz, 9H), 1.10 - 0.80 (m, 9H).

【0861】

DMSO (15mL) 中の化合物56D (930mg、3.63mmol) 及びK₂CO₃ (1.00g、7.26mmol) の溶液に、H₂O₂ (4.12g、36.30mmol、3.49mL、純度:30%) を添加した。混合物を0℃で2時間攪拌した。反

50

応混合物をH₂O(50mL)で希釈し、EtOAc(20mL×2)で抽出した。合わせた有機層をブライン(30mL×2)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をDCM(0.1mL)及びPE(5mL)中で30分間攪拌し、濾過して、化合物56E(480mg、収率:48.20%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 6.83 (br s, 1H), 5.65 (br s, 1H), 5.27 - 5.06 (m, 1H), 4.99 - 4.82 (m, 1H), 4.23 - 4.00 (m, 1H), 3.88 (br t, J = 8.6 Hz, 1H), 1.77 (br s, 1H), 1.60 - 1.51 (m, 1H), 1.42 (d, J = 9.3 Hz, 9H), 0.94 (d, J = 10.1 Hz, 9H).

【0862】

EtOAc(5mL)中の化合物56E(480mg、1.75mmol)の溶液に、HCl/EtOAc(4M、5mL)を添加した。混合物を25℃で1時間攪拌した。反応混合物をPE(20mL)で希釈し、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物56F(360mg、収率:97.63%、HCl)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.00 (br s, 1H), 7.92 - 7.70 (m, 1H), 7.58 - 7.41 (m, 2H), 4.21 - 3.93 (m, 1H), 3.33 (br d, J = 3.5 Hz, 2H), 1.76 - 1.24 (m, 2H), 0.86 (s, 9H).

【0863】

化合物56(94.20mg、収率:85.26%、白色固体)は、対応する中間体化合物、23A及び56Fから、実施例35の通りに調製した。化合物56: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.98 - 8.61 (m, 1H), 8.20 - 7.95 (m, 1H), 7.85 - 7.71 (m, 2H), 7.57 - 7.37 (m, 3H), 5.25 (br t, J = 6.8 Hz, 1H), 2.35 - 2.20 (m, 3H), 1.63 - 1.28 (m, 2H), 0.98 - 0.76 (m, 9H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 358.2.

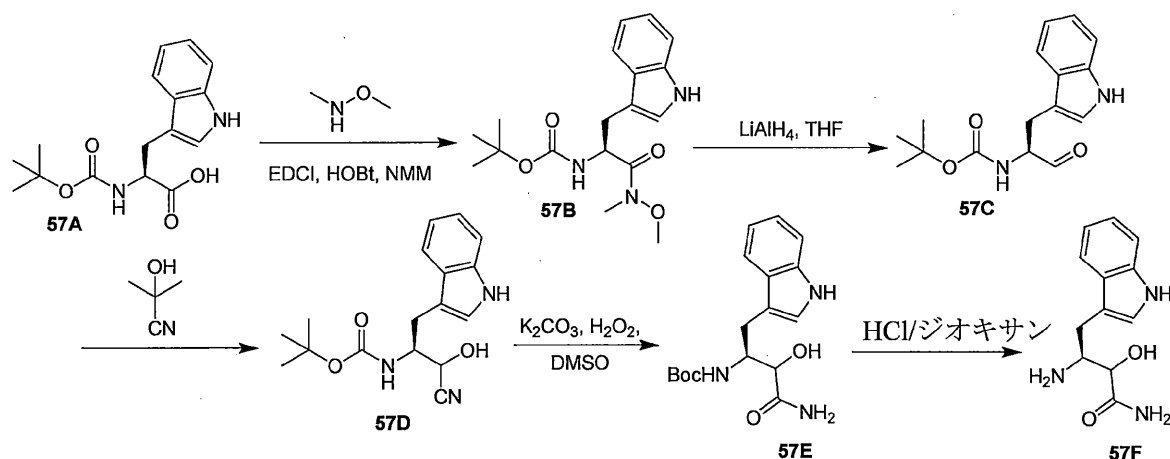
【0864】

(実施例30)

(S)-N-(4-アミノ-1-(1H-インドール-3-イル)-3,4-ジオキソブタン-2-イル)-3-メチル-5-フェニルイソオキサゾール-4-カルボキサミド(57)

【0865】

【化84】



【0866】

CHCl₃(150mL)中の化合物57A(5.00g、16.43mmol)、化合物N,O-ジメチルヒドロキシルアミン(1.76g、18.07mmol、HCl)、HOBT(2.22g、16.43mmol)及びNMM(4.99g、49.29mmol、5.42mL)の混合物を脱気し、0℃にてN₂で3回ページし、次いでEDCI(4.72g、24.65mmol)を少量ずつ添加し、次いで混合物をN₂雰囲気下、25℃で23時間攪拌した。反応混合物をH₂O(100mL)の添加によりクエンチし、次いで1N HCl(200mL)で希釈し、NaHCO₃(50mL×2)で抽出した。合わせた有機層をブライン(200mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=6/1~1/1)により精製して、化合物57B(5.94g)を黄色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.79 (br s, 1H), 7.50 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.2 Hz,

1H), 7.19 - 7.11 (m, 1H), 7.07 - 6.96 (m, 3H), 4.59 (br s, 1H), 3.70 (br s, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.03 - 2.94 (m, 1H), 2.89 - 2.77 (m, 1H), 1.29 (s, 9H).

【0867】

THF(10mL)中のLAH(330mg、8.64mmol)の溶液に、次いでTHF(20mL)中の化合物57B(2.00g、5.76mmol)を滴下添加した。混合物を0℃で2時間攪拌した。反応混合物を0℃でのEtOAc(10mL)の添加によりクエンチし、次いで1N HCl(40mL)で希釈し、EtOAc(20mL×2)で抽出した。合わせた有機層を1N HCl(40mL)及びNaHCO₃(30mL×2)及びブライン(100mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物57C(1.55g、収率:93.33%)を黄色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.02 - 10.75 (m, 1H), 9.52 (s, 1H), 7.50 (br d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.25 (br d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.00 - 6.92 (m, 1H), 4.14 - 4.05 (m, 1H), 3.19 - 3.10 (m, 1H), 2.95 - 2.85 (m, 1H), 2.52 - 2.45 (m, 4H), 1.39 - 1.23 (m, 9H).

【0868】

DCM(30.00mL)中の化合物57C(1.50g、5.20mmol)の溶液に、化合物N,0-ジメチルヒドロキシルアミン(885mg、10.40mmol、960μL)及びEt₃N(790mg、7.80mmol、1.08mL)を添加した。25℃で20時間攪拌した後、反応混合物を0.5N HCl30mLの添加によりクエンチし、次いでDCM(30mL×2)で抽出した。合わせた有機層をブライン(30mL×2)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。化合物57D(1.74g、黄色固体): ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.64 (s, 1H), 8.14 (br s, 1H), 7.60 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 7.17 - 7.11 (m, 1H), 7.03 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.14 (br s, 1H), 4.51 (br d, J = 6.6 Hz, 1H), 3.41 - 3.16 (m, 2H), 1.44 (s, 9H).

【0869】

DMSO(25.00mL)中の化合物57D(1.74g、5.52mmol)及びK₂CO₃(1.53g、11.04mmol)の溶液に、H₂O₂(6.43g、189.00mmol、5.45mL)を0℃で添加した。混合物を0℃で1時間攪拌した。反応混合物をH₂O(50mL)で希釈し、次いでNa₂S₂O₃(50mL)の添加によりクエンチし、EtOAc(50mL×3)及びNa₂S₂O₃(50mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=1/2~0:1)により精製して、化合物57E(689.60mg、収率:37.47%)を黄色固体として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.06 (br s, 1H), 7.70 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.25 - 7.06 (m, 4H), 5.42 (br s, 1H), 5.19 - 5.04 (m, 1H), 4.21 - 4.08 (m, 3H), 3.30 - 3.12 (m, 2H), 1.41 (s, 9H).

【0870】

EtOAc(5.00mL)中の化合物57E(680.00mg、2.04mmol)の溶液に、HCl/EtOAc(5.00mL)を添加した。混合物を25℃で2.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去して、化合物57F(400.00mg、収率:72.69%、HCl)を褐色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.01 (br s, 1H), 7.92 (br s, 2H), 7.70 - 7.46 (m, 3H), 7.39 - 7.26 (m, 2H), 7.12 - 6.95 (m, 2H), 4.01 - 3.89 (m, 1H), 3.81 - 3.64 (m, 1H), 3.14 (s, 2H), 3.08 - 2.80 (m, 2H).

【0871】

化合物57(11.20mg、収率:29.41%、白色固体)は、対応する中間体化合物、23A及び57Fから、実施例15の通りに調製した。化合物57: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.89 (br s, 1H), 9.03 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.48 (br d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 7.17 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.13 - 6.96 (m, 2H), 5.56 (br s, 1H), 2.97 - 2.87 (m, 1H), 2.70 - 2.54 (m, 1H), 2.11 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 417.1.

【0872】

(実施例31)

(S)-N-(4-アミノ-1-(1H-インドール-3-イル)-3,4-ジオキソブタン-2-イル)-3-メチル-5-

10

20

30

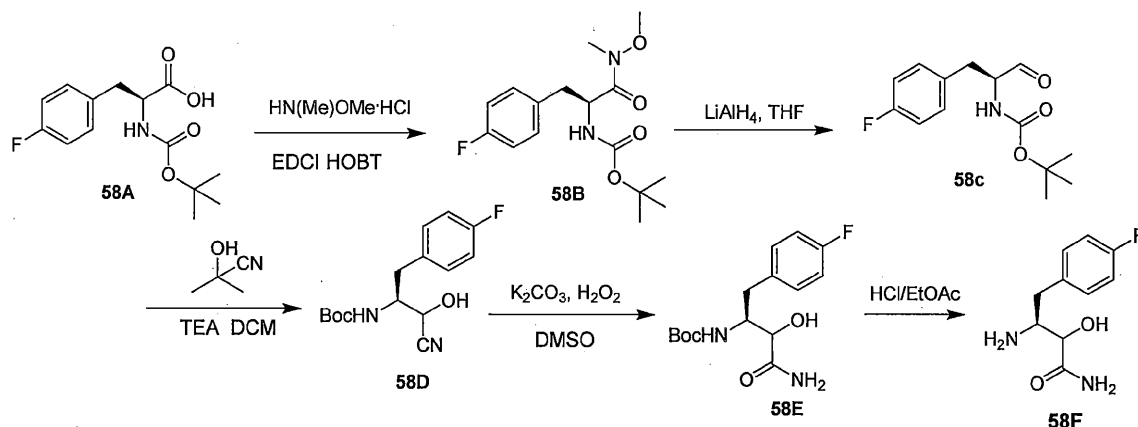
40

50

フェニルイソオキサゾール-4-カルボキサミド (58)

【0873】

【化85】



10

【0874】

CHCl₃ (100mL) 中の N-メトキシメタンアミン (1.89g、19.42mmol)、化合物 58A (5.0g、17.65mmol)、HOBT (2.38g、17.65mmol) 及び NMM (52.95mmol、5.8mL) の溶液を脱気し、0℃にて N₂ で 3 回パージし、次いで EDCI (5.1g、26.48mmol) を少量ずつ添加した。混合物を N₂ 雰囲気下、25℃で 16 時間撹拌した。反応混合物を H₂O (100mL) で洗浄した。有機層を 1mol/L HCl (100mL × 2)、飽和 NaHCO₃ (100mL × 2) 及び飽和 ブライン (100mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商標); 80g SepaFlash (登録商標) シリカフラッシュカラム、40mL/分で 0~30% 酢酸エチル/石油エーテル勾配の溶離液) により精製して、化合物 58B (4.00g、収率 69.4%) を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.11 (dd, J=5.6, 8.3 Hz, 2H), 6.94 (t, J=8.7 Hz, 2H), 5.18 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 4.98 - 4.80 (m, 1H), 4.13 - 4.07 (m, 2H), 3.72 - 3.64 (m, 4H), 3.14 (s, 3H), 3.08 - 2.94 (m, 1H), 2.91 - 2.70 (m, 1H), 2.02 (s, 2H), 1.78 (br s, 1H), 1.37 (s, 10H), 1.28 - 1.20 (m, 3H).

20

30

【0875】

100mL の乾燥フラスコ内の LiAlH₄ (128mg、3.37mmol) に、THF (15mL) を 0℃で滴下添加した。添加後、混合物をこの温度で撹拌し、次いで THF (15mL) 中の化合物 58B (1.0g、3.06mmol) の溶液を上記混合物に 0℃で滴下添加した。得られた混合物を 0℃で 1.5 時間撹拌した。反応混合物を、ゆっくりと添加した EtOAc (20mL) により 0℃でクエンチし、次いで 1N HCl (20mL) を添加し、EtOAc (30mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を NaHCO₃ (30mL × 2) 及びブライン (20mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物 58C (810mg、収率 99.0%) を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.65 (br s, 1H), 9.63 (br s, 1H), 7.21 - 7.08 (m, 2H), 7.00 (br d, J=8.6 Hz, 2H), 5.05 (br s, 1H), 4.42 (br s, 1H), 3.09 - 3.02 (m, 1H), 3.11 (br d, J=6.2 Hz, 1H), 1.51 - 1.38 (m, 9H).

40

【0876】

DCM (30mL) 中の化合物 58C (3.2g、11.86mmol) 及び 2-ヒドロキシ-2-メチル-プロパンニトリル (2.2mL、23.72mmol) の溶液に、TEA (2mL、14.23mmol) を添加した。添加後、反応混合物を 28℃で 14 時間撹拌した。反応混合物を 30mL の DCM で希釈し、混合物を 0.5N HCl 30mL の添加によりクエンチした。有機層を H₂O (30mL) 及びブライン (50mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物 58D (3.4g、収率 89.2%) を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.15 - 7.07 (m, 2H), 7.01 - 6.90 (m, 2H), 4.94 - 4.70 (m, 1H), 4.52 - 4.36 (m, 1H), 4.16 - 3.67 (m, 1H), 3.11 - 2.78 (m, 2H), 1.57 - 1.47 (m, 2H).

50

【0877】

DMSO(30mL)中の化合物58D(3.42g、11.62mmol)及び K_2CO_3 (3.21g、23.24mmol)の溶液に、 H_2O_2 (395.08mmol、12mL)を0℃で添加した。添加後、反応混合物を0℃で1.5時間攪拌した。反応混合物を水(100mL)で希釈し、ゆっくりと氷水中に入れて飽和 $Na_2S_2O_3$ 水溶液でクエンチした。混合物をEtOAc(200mL×3)で抽出し、合わせた抽出物を飽和 $Na_2S_2O_3$ 水溶液(100mL×3)で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して、残留物を得た。残留物をEtOAc(10mL)で希釈し、濾過して、化合物58E(2.25g、収率61.99%)を白色固体として得た。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.25 (br s, 6H), 6.62 - 6.03 (m, 1H), 5.75 - 5.55 (m, 1H), 4.02 - 3.67 (m, 2H), 2.80 - 2.52 (m, 2H), 2.52 - 2.51 (m, 1H), 1.26 (d, J=3.7 Hz, 9H). MS (ESI) m/z (M +Na⁺) 334.9.

10

【0878】

EtOAc(10mL)中の化合物58E(1g、3.20mmol)の溶液に、HCl/EtOAc(4mmol、20mL)を添加した。混合物を28℃で2時間攪拌した。反応混合物をMTBEで希釈し、濾過して、化合物58F(750mg、収率94.25%)を白色固体として得た。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.25 - 7.94 (m, 3H), 7.58 - 7.43 (m, 2H), 7.41 - 7.33 (m, 1H), 7.30 - 7.23 (m, 1H), 7.41 - 7.23 (m, 1H), 7.20 - 7.05 (m, 2H), 6.90 - 6.37 (m, 1H), 6.80 - 6.25 (m, 1H), 4.24 (br s, 1H), 3.88 - 3.81 (m, 1H), 3.85 (br s, 1H), 3.68 - 3.50 (m, 1H), 2.96 - 2.76 (m, 2H). MS (ESI) m/z (M +H)⁺ 213.1.

【0879】

化合物58(130mg、収率78.40%、薄黄色固体)は、対応する中間体化合物、23A及び58Fから、実施例15の通りに調製した。化合物58: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.05 (d, J=7.7 Hz, 1H), 8.20 (br s, 1H), 7.93 (brs, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 2H), 7.55 - 7.49 (m, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 2H), 7.35 - 7.26 (m, 2H), 7.17 - 7.06 (m, 2H), 5.51 - 5.40 (m, 1H), 3.28 - 3.19 (m, 1H), 2.81 - 2.69 (m, 1H), 2.11 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M +H)⁺ 396.1.

20

【0880】

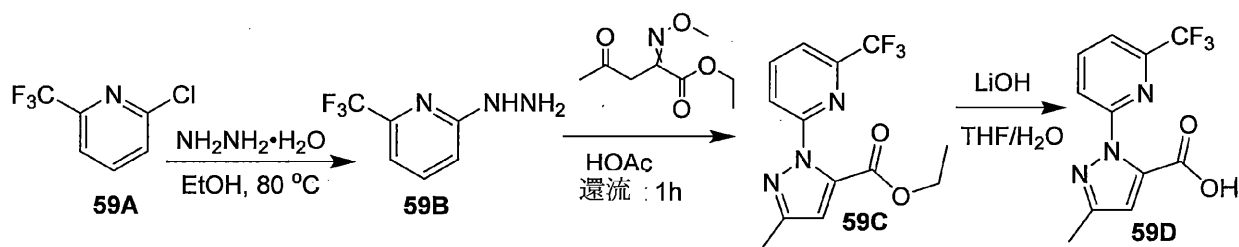
(実施例32)

(S)-N-(4-アミノ-1-(1H-インドール-3-イル)-3,4-ジオキソブタン-2-イル)-3-メチル-5-フェニルイソオキサゾール-4-カルボキサミド(59)

【0881】

【化86】

30



40

【0882】

EtOH(30mL)中の化合物59A(10g、55.08mmol)の溶液に、 $NH_2NH_2 \cdot H_2O$ (32mL、550.80mmol)を添加した。添加後、反応混合物を80℃で14時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残留物を150mLのEtOAc中に溶解し、混合物を水(50mL)及びブライン(50mL)で洗浄し、次いで Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮して、化合物59B(9.7g、収率99.4%)を白色固体として得た。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.02 (s, 1H), 7.71 - 7.53 (m, 1H), 7.03 - 6.79 (m, 2H), 4.23 (s, 2H).

【0883】

50

AcOH(10mL)中の化合物59B(1g、5.65mmol)の溶液に、エチル2-メトキシイミノ-4-オキソ-ペンタノエート(1.1g、5.65mmol)を添加した。添加後、反応混合物を120℃で14時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮し、残留物を80mLのEtOAc中に溶解し、混合物を30mLの飽和NaHCO₃水溶液及びブライン(30mL)で洗浄した。混合物をNa₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=20/1~10:1)により精製して、所望の化合物59C(1.2g、収率:71%)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.34 - 8.25 (m, 1H), 8.05 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.18 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.11 (t, J = 7.1 Hz, 3H). MS (ESI) m/z (M + H)⁺ 299.9.

【0884】

10

THF(10mL)中の化合物59C(700mg、2.34mmol)の溶液に、H₂O(10mL)中のLiOH·H₂O(393mg、9.36mmol)の溶液を0℃で添加した。添加後、反応混合物を28℃で16時間撹拌し、20mLのMTBEを反応混合物中に添加し、次いで混合物を分離し、水性層を1N HClによりpH約4に酸性化し、混合物を濾過して、白色固体を得、これを乾燥させて、化合物59D(330mg、収率51.95%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.48 (br s, 1H), 8.31 - 8.22 (m, 1H), 8.02 - 7.89 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 2.27 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M + H)⁺ 271.8.

【0885】

化合物59(50mg、収率:37.9%、白色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物59Dから、実施例5の通りに調製した。化合物59: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.07 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.27 - 8.16 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.89 - 7.77 (m, 3H), 7.30 - 7.19 (m, 5H), 6.59 (s, 1H), 5.40 - 5.28 (m, 1H), 3.15 (dd, J = 4.0, 13.8 Hz, 1H), 2.82 (dd, J = 9.5, 13.8 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M + H)⁺ 446.1.

20

【0886】

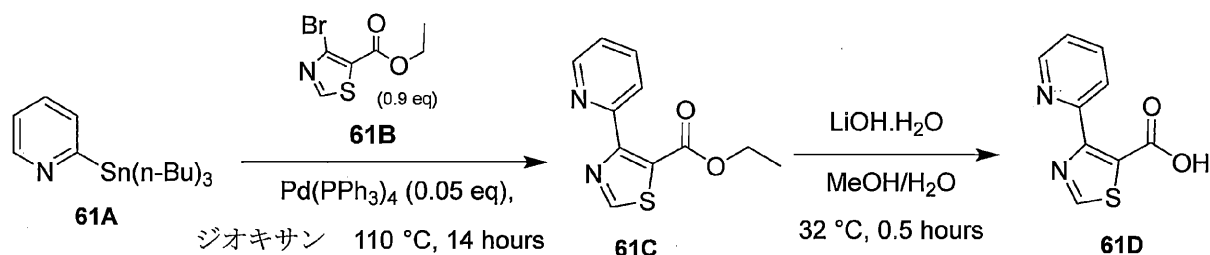
(実施例33)

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-フェニルイソオキサゾール-4-カルボキサミド(61)

【0887】

【化87】

30



【0888】

化合物61B(500mg、2.12mmol)、化合物61A(859mg、2.33mmol)、Pd(PPh₃)₄(122mg、106 μmol)の混合物を、105℃で14時間撹拌した。混合物を濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=3/1~1/1)により精製して、化合物61C(376mg、収率74.95%)を黄色油状物として得た。MS(ESI)m/z(M+H)⁺234.9.

40

【0889】

MeOH(20mL)中の化合物61C(320mg、1.37mmol)の溶液に、LiOH·H₂O(144mg、3.43mmol)を添加した。混合物を32℃で0.5時間撹拌した。MeOHを蒸発させた。残留物に、水(20mL)を添加した。混合物をMTBE(5mL)で抽出し、分離した。水性層を1N HClでpH約3に酸性化し、酢酸エチル(3×20mL)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、化合物61D(220mg、収率77.9%)を白色固体として得た。

【0890】

50

化合物61(21.8mg、収率21.78%、白色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物61Dから、実施例20の通りに調製した。化合物61: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 13.06 - 12.79 (m, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.95 - 8.84 (m, 1H), 8.42 - 8.32 (m, 1H), 8.32 - 8.24 (m, 1H), 8.13 - 8.00 (m, 1H), 7.55 - 7.45 (m, 1H), 7.21 - 7.10 (m, 3H), 7.22 - 7.03 (m, 2H), 5.70 - 5.59 (m, 1H), 3.32 - 3.25 (m, 1H), 3.20 - 3.12 (m, 1H), 2.85 - 2.74 (m, 1H), 0.72 - 0.63 (m, 2H), 0.63 - 0.54 (m, 2H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 421.1.

【0891】

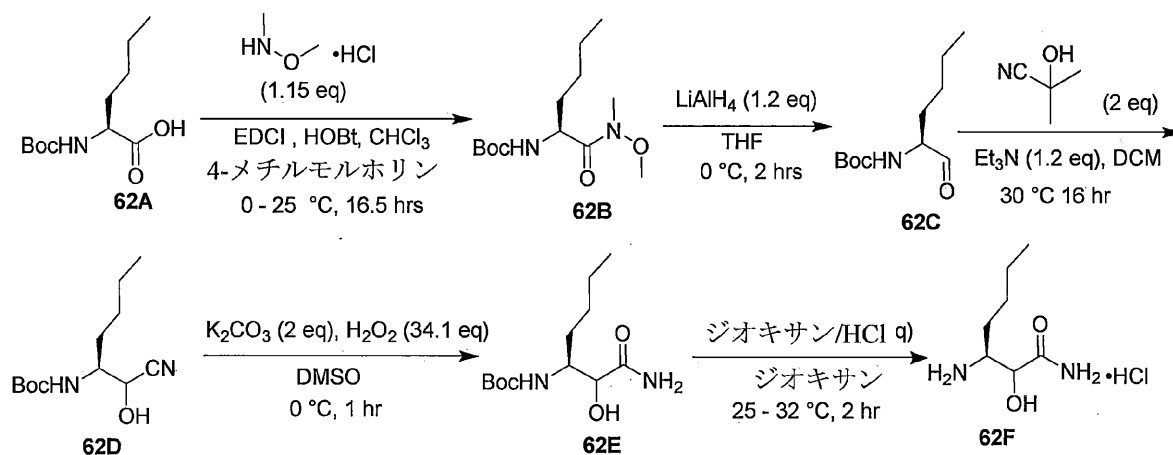
(実施例34)

(S)-N-(1-アミノ-1,2-ジオキソヘプタン-3-イル)-3-メチル-5-フェニルイソオキサゾール-4-カルボキサミド(62)

10

【0892】

【化88】



20

【0893】

30

CHCl_3 (40mL) 中の化合物62A(2g、8.65mmol)及び化合物N,0-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(970.3mg、9.95mmol)、HOBt(1.34g、9.95mmol)の混合物に、4-メチルモルホリン(2.62g、25.95mmol)及びEDCI(2.32g、12.11mmol)を N_2 雰囲気下、0°Cで少量ずつ滴下添加した。混合物を0°Cで30分間攪拌し、次いで混合物を25°Cで16時間攪拌した。反応混合物を H_2O (5mL)で希釈した。2つの層を分離し、水性相をEA(5mL×2)で抽出した。合わせた有機層を0.5N HCl(5mL×2)及び NaHCO_3 (5mL×2)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物62B(1.7g、収率71.7%)を無色油状物として得た。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 5.19 - 5.06 (m, 1H), 4.66 (br s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 1.76 - 1.66 (m, 1H), 1.55 - 1.39 (m, 10H), 1.37 - 1.28 (m, 4H), 0.93 - 0.83 (m, 3H). MS (ESI) m/z (M - Boc + H) $^+$ 175.0.

40

【0894】

THF(36mL)中の LiAlH_4 (258.7mg、6.82mmol)の溶液に、THF(18mL)中の化合物62B(1.7g、6.2mmol)の溶液を N_2 雰囲気下、0°Cで滴下添加した。添加後、反応混合物を0°Cで2時間攪拌した。混合物を酢酸エチル(100mL)で希釈し、1N HCl(20mL)、飽和 NaHCO_3 (20mL×2)、ブライン(15mL)で洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して、化合物62C(1.5g、粗製)を黄色油状物として得た。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9.58 (s, 1H), 5.03 (br s, 1H), 4.28 - 4.16 (m, 1H), 1.58 - 1.19 (m, 15H), 1.01 - 0.80 (m, 3H).

【0895】

乾燥DCM(30mL)中の化合物62C(1.5g、6.97mmol)、化合物2-ヒドロキシ-2-メチルプロパンニトリル(1.3mL、13.94mmol)及び Et_3N (1.16mL、8.36mmol)の溶液を、30°Cで16時間攪拌

50

した。反応混合物をDCM(50mL)で希釈し、0.5N HCl(20mL)、水(20mL)及びブライン(20mL)で洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル=5/1~3:1)により精製して、化合物62D(1.12g、収率66.32%)を白色固体として得た。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 5.44 - 4.34 (m, 3H), 3.94 - 3.83 (m, 1H), 3.74 - 3.61 (m, 1H), 3.98 - 3.55 (m, 1H), 1.66 - 1.28 (m, 14H), 0.99 - 0.90 (m, 3H).

【0896】

DMSO(18mL)中の化合物62D(1.12g、4.62mmol)及び K_2CO_3 (1.28g、9.24mmol)の混合物に、 H_2O_2 (4.6mL、158.19mmol)を0℃で添加した。添加後、反応混合物を0℃で1時間撹拌した。反応後、MTBE(20mL)を反応混合物に添加し、得られた混合物を濾過し、固体をMTBE(30mL)で洗浄して、化合物62E(1.1g、収率91.46%)を白色固体として得た。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.32 - 7.08 (m, 2H), 6.42 - 5.86 (m, 1H), 5.54 - 5.30 (m, 1H), 3.88 - 3.59 (m, 2H), 1.42 - 1.21 (m, 15H), 0.92 - 0.78 (m, 3H).

【0897】

ジオキサン(10mL)中の化合物62E(600mg、20.82mmol)の溶液に、HCl/ジオキサン(3mL、4M)を25℃で添加した。反応混合物を25℃で2時間撹拌した。混合物を濾過して、化合物62F(320mg、収率70.7%、HCl)を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.90 (br s, 2H), 7.54 - 7.35 (m, 2H), 6.26 - 6.17 (m, 1H), 4.09 (br s, 1H), 1.66 - 1.37 (m, 2H), 1.37 - 1.12 (m, 5H), 0.93 - 0.72 (m, 3H).

【0898】

化合物62(9.1mg、収率:38.6%、白色固体)は、対応する中間体化合物、23A及び62Fから、実施例15の通りに調製した。化合物62: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.84-7.67 (m, 2H), 7.57 - 7.43 (m, 3H), 6.73 (s, 1H), 6.17-6.03 (m, 1H), 5.52 - 5.29 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.99 - 1.84 (m, 1H), 1.41-1.04 (m, 5H), 0.90-0.78 (m, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 344.1.

【0899】

(実施例35)

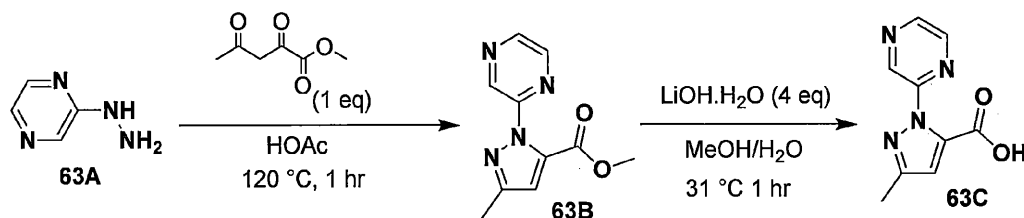
化合物63、454

【0900】

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-メチル-1-(ピラジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(63)

【0901】

【化89】



【0902】

AcOH(20mL)中の化合物2,4-ジオキソペンタン酸メチル(100mg、693.82 μmol)の溶液に、化合物63A(76.4mg、693.82 μmol)を添加した。混合物を120℃で1時間撹拌した。混合物をDCM(5mL)に入れた。有機層を水(10mL)、 NaHCO_3 で洗浄してpH約8~9にし、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して、化合物63B(500mg、収率25.24%)を白色固体として得た。

【0903】

10

20

30

40

50

MeOH(6mL)及びH₂O(1mL)中の化合物63B(61mg、279.55 μmol)の溶液に、LiOH・H₂O(46.9mg、1.12mmol)を添加した。混合物を31℃で1時間攪拌した。MeOHを蒸発させた。残留物に水(10mL)を添加し、混合物をMTBE(5mL)で抽出し、分離した。水性層を1N HClでpH約3に酸性化し、酢酸エチル(3×20mL)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、生成物(50mg、収率87.59%)を白色固体として得た。

【0904】

化合物63(25.1mg、収率63.1%、白色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物63Cから、実施例5の通りに調製した。化合物63: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.16 (s, 2 H), 9.08- 8.97 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.20 (s, 3 H), 7.08 (s, 2H), 5.78 (m, 1H), 5.54 (s, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.38 - 3.24 (m, 1H), 2.36 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 379.1.

10

【0905】

N-(4-(シクロプロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-メチル-1-(ピラジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(454)

化合物454(210mg、収率91.7%、白色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物63C及び3-アミノ-N-シクロプロピル-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタンアミド塩酸塩から、化合物12の通りに調製した。化合物454: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.07 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.84 - 8.77 (m, 2H), 8.57 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.31 - 8.27 (m, 1H), 7.30 - 7.17 (m, 5H), 6.64 (s, 1H), 5.33 - 5.25 (m, 1H), 3.17 - 3.09 (m, 1H), 2.83 - 2.70 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 0.69 - 0.53 (m, 4H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 419.2.

20

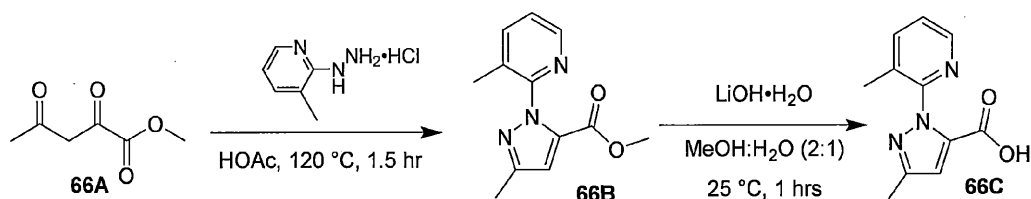
【0906】

(実施例36)

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-メチル-1-(3-メチルピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(66)

【0907】

【化90】



30

【0908】

AcOH(30mL)中の化合物2-ヒドラジニル-3-メチルピリジン塩酸塩(2g、12.53mmol)及び化合物66A(1.81g、12.53mmol)の混合物を脱気し、N₂で3回パージし、次いでN₂雰囲気下、120℃で1.5時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮してAcOHを除去し、DCM(10mL)で希釈し、飽和NaHCO₃水溶液で中和した。混合物をDCM(20mL×3)で抽出し、合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得、これをフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル=1:0~0:1)により精製して、白色固体としての化合物66B(800.0mg、収率27.6%)、白色固体としての化合物66B-1(110.0mg、収率4.04%)、及び粗製の66B-1(約800.0mg)を得た。

40

【0909】

化合物66B: メチル3-メチル-1-(3-メチルピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.42 - 8.37 (m, 1H), 7.70 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.14 (s, 3H).

【0910】

化合物66B-1: メチル5-メチル-1-(3-メチルピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボ

50

キシレート: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.42 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.20 (s, 3H).

【0911】

MeOH(10mL)及び H_2O (5mL)中の化合物66B(200.0mg、864.86 μmol)の混合物に、 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (145.2mg、3.46mmol)を一度に添加した。25℃で1時間攪拌した後、反応混合物を減圧下で濃縮してMeOHを除去した。残留物を H_2O (10mL)で希釈し、1N HClでpH約3に調整し、次いでEtOAc(40mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(30mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物66C(150mg、収率79.84%、白色固体)を得た。化合物66C: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 13.11 (br s, 1H), 8.31 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.47 - 7.40 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.03 (s, 3H). MS (ESI) m/z ($M+1$) $^+$ 218.1.

10

【0912】

化合物66(24.5mg、収率54.7%、白色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物66Cから、実施例5の通りに調製した。化合物66: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.23 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.27 (br s, 1H), 7.25 - 7.21 (m, 3H), 7.04 - 6.99 (m, 2H), 6.70 (br s, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.65 - 5.6 (m, 1H), 5.57 (br s, 1H), 3.37 - 3.29 (m, 1H), 3.2 - 3.14 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.17 (s, 3H). MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ 392.2.

20

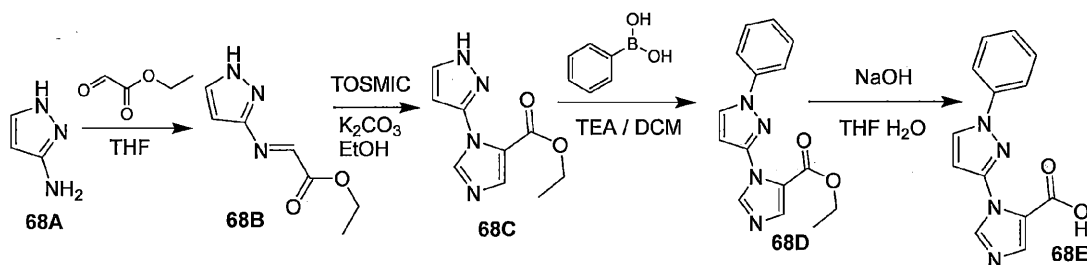
【0913】

(実施例37)

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド(68)

【0914】

【化91】



30

【0915】

THF(200mL)中の68A(15g、181mmol)の溶液に、2-オキソ酢酸エチル(47.9g、235mmol)を添加した。混合物を25℃で0.5時間攪拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、中間体化合物68B(55.3g、粗製)を褐色固体として得た。MS(ESI) m/z ($M+H$) $^+$ 167.8.

【0916】

EtOH(400mL)中の68B(40g、239mmol)の溶液に、 K_2CO_3 (50g、362mmol)及びTosMIC(40g、204.88mmol)を添加した。混合物を90℃で0.5時間攪拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、石油エーテル:酢酸エチル=1:0~5:2)により精製して、化合物68C(12g、収率:24.3%)を褐色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11.80 - 11.35 (m, 1H), 7.87 (d, $J = 1.10$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 1.10$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 2.43$ Hz, 1H), 6.45 (d, $J = 2.43$ Hz, 1H), 4.25 (q, $J = 7.06$ Hz, 2H), 1.29 (t, $J = 7.17$ Hz, 3H). MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ 207.0.

40

【0917】

DCM(200mL)中の68C(5g、24.3mmol)、フェニル硼酸(4.4g、36.4mmol)、 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (4.4g、24.3mmol)、TEA(7.4g、72.8mmol)の混合物を脱気し、 O_2 で3回パージし、次いで混合

50

物をO₂雰囲気下、25℃で10時間攪拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル:酢酸エチル=1:0~2:1)により精製した。化合物68D(2.3g、収率:33.6%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.04 - 7.94 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.71 (br d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.49 (br t, J = 7.1 Hz, 2H), 7.36 (br d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 6.70 - 6.61 (m, 1H), 4.29 (dd, J = 2.1, 7.2 Hz, 2H), 1.38 - 1.22 (m, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 282.9.

【0918】

THF(30mL)及びH₂O(6mL)中の68D(2.5g、8.86mmol)の溶液に、NaOH(708mg、17.7mmol)を添加した。混合物を80℃で1.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮してTHFを除去し、次いでEtOAc(20mL)で洗浄した。水性層を1M HClでpH約5に酸性化し、次いでEtOAc(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層をH₂O(40mL)、ブライン(40mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗中間体化合物68E(1.90g、収率:84.3%)を黄色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.62 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.86 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.53 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.39 - 7.31 (m, 1H), 6.77 (d, J = 2.6 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 254.9.

【0919】

化合物68(33.5mg、収率:42.1%、白色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物68Eから、実施例5の通りに調製した。化合物68: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.86 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 8.51 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 8.10 (d, J = 0.9 Hz, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.79 (dd, J = 8.7, 1.0 Hz, 3 H), 7.60 (d, J = 0.9 Hz, 1 H), 7.46 - 7.53 (m, 2 H), 7.30 - 7.36 (m, 1 H), 7.24 - 7.29 (m, 4 H), 7.16 - 7.23 (m, 1 H), 6.44 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 5.23 - 5.32 (m, 1 H), 3.17 (dd, J = 13.8, 3.9 Hz, 1 H), 2.83 (dd, J = 13.9, 10.4 Hz, 1 H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 429.1.

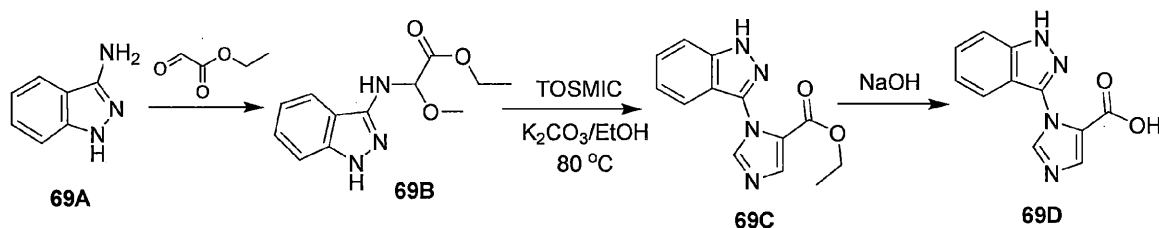
【0920】

(実施例38)

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(1H-インダゾール-3-イル)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド(69)

【0921】

【化92】



【0922】

MeOH(90mL)中の69A(8.7g、65.3mmol)の溶液に、2-オキソ酢酸エチル(20g、98.01mmol)を添加した。混合物を25℃で2時間攪拌した。混合物を濾過し、濃縮して、中間体化合物69B(15g、粗製)を褐色固体として得た。

【0923】

EtOH(400mL)中の69B(15g、69.1mmol)の溶液に、K₂CO₃(14.5g、104mmol)及びTosMIC(11.6g、59.4mmol)を添加した。混合物を90℃で0.5時間攪拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル:酢酸エチル=1:0~1:1)により精製して、化合物69C(2.9g、収率:16.4%)を黄色固体として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 11.04 (br s, 1H), 7.98 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.91

(s, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 3H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 4.24 - 4.14 (m, 2H), 1.14 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【0924】

THF(40mL)及びH₂O(8mL)中の69C(2.9g、11.3mmol)の溶液に、NaOH(905mg、22.6mmol)を添加した。混合物を25℃で10時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して有機溶媒を除去し、EtOAc(20mL)で抽出した。水性層を1M HClでpH約5に酸性化し、次いでEtOAc(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層をH₂O(40mL)、ブライン(40mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、69D(1.5g、収率:58.1%)を黄色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.35 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 7.20 - 7.15 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 228.9.

10

【0925】

化合物69(16.7mg、収率:20.9%、黄色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物69Dから、実施例5の通りに調製した。化合物69: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.16 (br s, 1H), 8.84 (br d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.08 - 7.95 (m, 2H), 7.80 - 7.70 (m, 2H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.36 (br t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.30 - 7.23 (m, 4H), 7.22 - 7.13 (m, 3H), 7.08 - 7.01 (m, 1H), 5.21 - 5.12 (m, 1H), 3.17 - 3.09 (m, 1H), 2.84 - 2.75 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 403.1.

【0926】

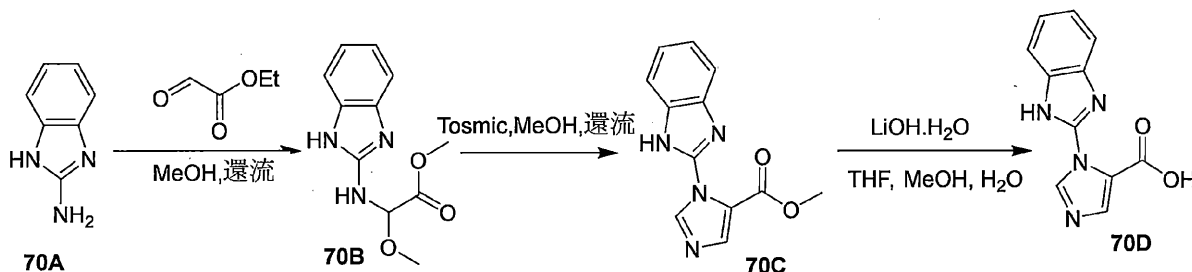
(実施例39)

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド(70)

20

【0927】

【化93】



30

【0928】

MeOH(300mL)中の70A(10g、75.1mmol)、2-オキソ酢酸エチル(30.6g、150mmol)の混合物を、N₂雰囲気下、70℃で12時間攪拌した。LCMSは、70Aが完全に消費され、所望のMSを有する1つのピークが検出されたことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮して、粗生成物70B(15g、粗製)を黄色油状物として得た。MS(ESI)m/z(M+H)⁺235.9。

【0929】

MeOH(300mL)中の70B(15g、63.7mmol)、K₂CO₃(13.2g、95.6mmol)、TosMIC(24.9g、127mmol)の混合物を、70℃で1時間攪拌した。LCMSは、70Bが完全に消費され、所望のMSを有する1つの小さなピークが検出されたことを示した。TLC(石油エーテル:酢酸エチル=1:1、R_f約0.3)は、70Bが完全に消費され、1つの新たなスポットが形成されたことを示した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=10/1~1:1)により精製して、70C(350mg、収率:2.3%)を黄色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12.52 (br s, 1 H) 8.96 (s, 1 H) 7.98 (s, 1 H) 7.69 (br d, J = 4.4 Hz, 1 H) 7.48 (br s, 1 H) 7.28 (br dd, J = 5.8, 2.8 Hz, 2 H) 3.99 (s, 3 H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 243.1.

40

【0930】

THF(5mL)、H₂O(2mL)中の70C(350mg、1.44mmol)、LiOH·H₂O(120mg、2.88mmol)の混合物

50

を、25℃で4時間攪拌した。LCMSは、70Cが完全に消費され、所望のMSを有する1つのピークが検出されたことを示した。反応混合物にHCl水溶液(1M)を添加してpH約5に調整し、濾過し、濾過ケーキを減圧下で濃縮した。濾過ケーキを水で洗浄した。化合物70D(230mg、収率:70.1%)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.57 (d, J = 1.3 Hz, 1 H) 7.38 - 7.63 (m, 3 H) 7.03 - 7.22 (m, 1 H) 7.03 - 7.17 (m, 1 H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 229.0.

【0931】

化合物70(40mg、収率:46.7%、白色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物70Dから、実施例5の通りに調製した。化合物70: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.94 (br s, 1 H), 9.31 (br s, 1H), 8.38 - 8.23 (m, 1H), 8.04 (br s, 1H), 7.87 - 7.74 (m, 2H), 7.60 - 7.43 (m, 2H), 7.29 - 7.10 (m, 6H), 5.33 (br t, J = 6.6 Hz, 1H), 3.17 (br dd, J = 3.1, 13.9 Hz, 1H), 3.22 - 3.09 (m, 1H), 2.84 (br dd, J = 10.3, 13.8 Hz, 1H), 2.91 - 2.74 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 403.1.

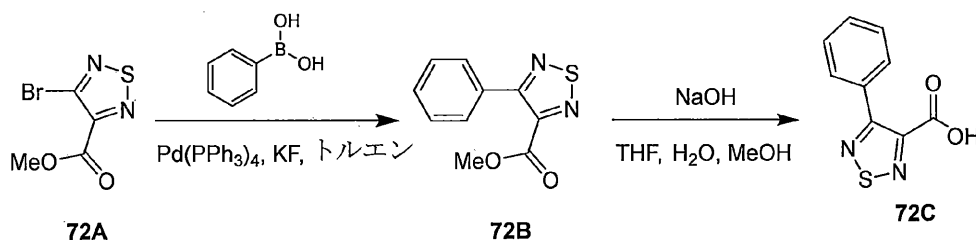
【0932】

(実施例40)

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-4-フェニル-1,2,5-チアジアゾール-3-カルボキサミド(72)

【0933】

【化94】



【0934】

トルエン(10mL)及びH₂O(500uL)中の化合物72A(800mg、3.59mmol)及びフェニルボロン酸(1.31g、10.8mmol)の混合物に、KF(417mg、7.18mmol)及びPd(PPh₃)₄(414mg、359 μmol)をN₂下で添加した。次いで、反応混合物をN₂下、100℃で16時間攪拌した。溶媒を蒸発させた。粗生成物をシリカゲルカラム(石油エーテル:酢酸エチル=20:1~5:1)により精製して、化合物72B(400mg、粗製)を油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.70 - 7.68 (m, 2H), 7.48 - 7.46 (m, 3H), 3.94 (s, 3H).

【0935】

THF(5mL)、H₂O(5mL)及びMeOH(5mL)中の化合物72B(500mg、2.27mmol)の溶液に、NaOH(182mg、4.54mmol)を添加した。反応混合物を20℃で1時間攪拌した。pH約4になるまで1M HClを反応混合物に添加した。溶媒を蒸発させて、粗生成物72C(500mg、粗製)を白色固体として得た。粗生成物を精製することなく次の工程で使用した。

【0936】

化合物72(50.5mg、収率:43.9%、白色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物72Cから、実施例5の通りに調製した。化合物72: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.42 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.60 - 7.55 (m, 2H), 7.48 - 7.43 (m, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 2H), 7.31 - 7.22 (m, 5H), 5.51 (ddd, J = 3.6, 7.7, 10.0 Hz, 1H), 3.23 (dd, J = 3.6, 14.0 Hz, 1H), 2.87 (dd, J = 10.1, 14.1 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 381.0.

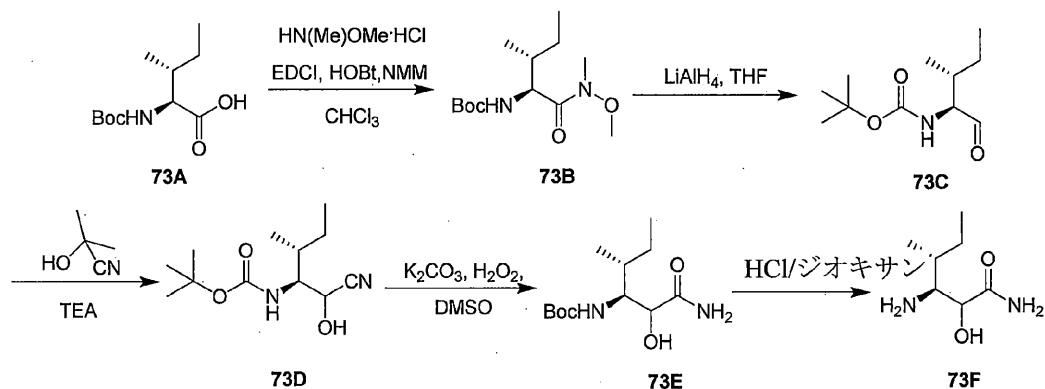
【0937】

(実施例41)

N-((3S,4R)-1-アミノ-4-メチル-1,2-ジオキソヘキサン-3-イル)-3-メチル-5-フェニルイソオキサゾール-4-カルボキサミド(73)

【0938】

【化95】



10

【0939】

CHCl₃(100mL)中のN-メトキシメタンアミン(2.32g、23.78mmol)、化合物73A(5.00g、21.62mmol)、HOBT(2.92g、21.62mmol)及びNMM(6.56g、64.86mmol)の混合物を脱気し、0℃にてN₂で3回バージし、次いでEDCI(6.22g、32.43mmol)を少量ずつ添加した。混合物をN₂雰囲気下、25℃で16時間攪拌した。反応混合物をH₂O(100mL)の添加によりクエンチした。有機層をHCl(1N、100mL×2)、及び飽和NaHCO₃(100mL×2)、及び飽和ブライン(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(0~10%酢酸エチル/石油エーテル勾配の溶離液)により精製して、化合物73B(5.0g、収率:84.3%)を無色油状物として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 5.10 (d, J=9.5 Hz, 1H), 4.67 - 4.53 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 1.70 (qt, J = 6.8, 9.9 Hz, 1H), 1.54 - 1.51 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.15 - 1.07 (m, 1H), 0.91 - 0.85 (m, 6H). MS (ESI) m/z (M + Na⁺) 296.9.

20

30

【0940】

THF(30mL)中のLiAlH₄(350mg、9.22mmol)の溶液に、THF(30mL)中の化合物73B(2.30g、8.38mmol)の溶液を0℃で添加した。添加後、反応混合物を5℃で1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル(10mL)及びHCl(1N、10mL)の添加によりクエンチし、EtOAc(100mL×2)で抽出した。合わせた有機層をHCl(1N、30mL×2)、飽和NaHCO₃(30mL×3)、及びブライン(30mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物73C(1.50g、収率:83.2%)を無色油状物として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.45 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.22 (br d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.79 (br t, J = 6.4 Hz, 1H), 1.89 - 1.75 (m, 1H), 1.42 - 1.32 (m, 10H), 1.25 - 1.10 (m, 1H), 0.86 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.81 (t, J=7.4 Hz, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 216.0.

40

【0941】

DCM(10mL)中の化合物73C(1.5g、6.97mmol)の溶液に、2-ヒドロキシ-2-メチルプロパンニトリル(1.28mL、13.93mmol)及びTEA(1.16mL、8.36mmol)を添加し、次いで25℃で14時間攪拌した。反応混合物をDCM(25mL)で希釈し、HCl(1N、20mL×2)、H₂O(30mL)、及びブライン(30mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物73D(1.5g、収率:88.8%)を無色液体として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 5.24 - 5.08 (m, 1H), 4.92 - 4.56 (m, 1H), 3.90 - 3.25 (m, 1H), 2.04 - 1.80 (m, 1H), 1.66 - 1.52 (m, 1H), 1.50 - 1.40 (m, 9H), 1.33 - 1.09 (m, 2H), 1.02 - 0.75 (m, 6H).

【0942】

DMSO(15mL)中の化合物73D(1.50g、6.19mmol)及びK₂CO₃(1.71g、12.38mmol)の溶液に、H

50

O_2 (7.21g、211.95mmol) を 0°C で添加した。添加後、反応混合物を 0°C で1時間攪拌した。反応混合物を水 (20mL) で希釈し、氷水にて飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液でゆっくりとクエンチした。混合物を EtOAc (50mL $\times$ 3) で抽出し、合わせた抽出物を飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液 (30mL $\times$ 3) で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (0~20% 酢酸エチル/石油エーテル勾配の溶離液) により精製して、化合物 73E (870mg、収率: 54.0%) を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.31 - 6.97 (m, 2H), 6.29 - 5.87 (m, 1H), 5.44 - 5.12 (m, 1H), 3.99 - 3.80 (m, 1H), 3.71 - 3.50 (m, 1H), 1.67 - 1.41 (m, 2H), 1.39 - 1.30 (m, 9H), 1.11 - 0.92 (m, 1H), 0.89 - 0.75 (m, 6H). MS (ESI) m/z ($M + \text{Na}$) $^+$ 282.9.

【0943】

10

EtOAc (10mL) 中の化合物 73E (870mg、3.34mmol) の溶液に、HCl/EtOAc (4M、16.70mL) を 0°C で添加した。添加後、反応混合物を 25°C で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去した。残留物を MTBE (30mL) で洗浄し、濾過して、化合物 73F (620mg、収率: 94.4%) を白色固体として得た。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.14 - 7.71 (m, 3H), 7.64 - 7.37 (m, 2H), 6.57 - 6.28 (m, 1H), 4.32 - 3.99 (m, 1H), 3.21 (br s, 1H), 1.82 - 1.43 (m, 2H), 1.30 - 1.03 (m, 1H), 0.99 - 0.71 (m, 6H). MS (ESI) m/z ($M + \text{H}$) $^+$ 161.1.

【0944】

20

化合物 73 (100mg、収率: 63.6%、白色固体) は、対応する中間体化合物、23A 及び 73F から、実施例 15 の通りに調製した。化合物 73: ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.92 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.96 - 7.65 (m, 3H), 7.62 - 7.44 (m, 3H), 5.19 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.33 (br s, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.10 - 1.94 (m, 1H), 1.36 - 1.13 (m, 2H), 0.92 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.81 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). MS (ESI) m/z ($M + \text{H}$) $^+$ 344.1.

【0945】

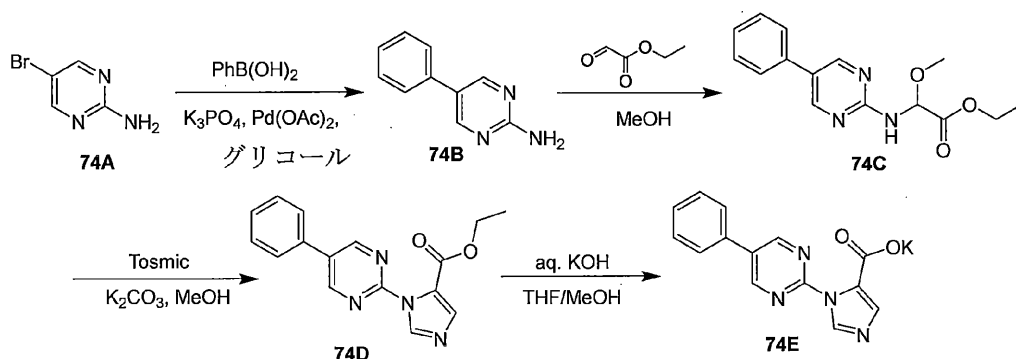
(実施例 42)

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(5-フェニルピリミジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド (74)

【0946】

【化 96】

30



40

【0947】

エチレングリコール (200mL) 中の化合物 74A (10.0g、57.47mmol)、フェニルボロン酸 (10.5g、86.21mmol)、 K_3PO_4 (24.4g、114.94mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1.3g、5.75mmol) の混合物を、 80°C で12時間攪拌した。反応混合物を H_2O (200mL) に添加し、不溶物を濾過により除去し、濾液を酢酸エチル (200mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和 NaHCO_3 水溶液 (150mL $\times$ 3)、飽和 NaCl 水溶液 (150mL $\times$ 3) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。得られた固体を酢酸エチル (10mL) で処理した。沈殿物を濾過し、真空中で乾燥させて、化合物 74B (4.

50

97g、収率:50.5%)を薄黄色固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.55 (s, 2H), 7.62 - 7.58 (m, 2H), 7.43 - 7.40 (m, 2H), 7.33 - 7.27 (m, 1H), 6.76 (br.s., 2H).

【0948】

MeOH(50mL)中の化合物74B(3.0g、17.35mmol)及び化合物2-オキソ酢酸エチル(2.3g、22.55mmol)の混合物を、80℃で12時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、固体を濾過した。得られた固体をMeOH(10mL)で処理し、濾過し、真空中で乾燥させて、化合物74C(3.23g、収率:64.8%)を薄黄色固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.71 (s, 2H), 8.24 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.67 - 7.63 (m, 2H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 7.37 - 7.31 (m, 1H), 5.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.19 - 4.10 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

10

【0949】

無水EtOH(50mL)中の化合物74C(500mg、1.74mmol)、Tosmic(680mg、3.48mmol)、K₂CO₃(720mg、5.22mmol)の混合物を、65℃で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残留物を水(30mL)中に添加し、酢酸エチル(30mL×3)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。残留物をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=15:1~8:1)により精製して、化合物4(293mg、収率:52.2%)を白色固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.30 (s, 2H), 8.46 (s, 1H), 7.89 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.59 - 7.49 (m, 3H), 4.23 - 4.13 (m, 2H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 295.1.

20

【0950】

THF(10mL)及びMeOH(10mL)中の化合物74D(1.15g、3.91mmol)の混合物に、KOH(2M、1.96mL、3.92mmol)を25℃で滴下添加した。混合物を25℃で23時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮して、中間体化合物74E(2g、粗製)を得た。

【0951】

化合物74(14.9mg、収率28.2%、白色固体)は、対応する中間体化合物74E及び12Gから、実施例5の通りに調製した。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.60 (br d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.64 (br s, 3H), 7.82 (s, 1H), 7.59 - 7.50 (m, 6H), 7.22 - 7.11 (m, 5H), 5.83 (m, 1H), 5.61 (br s, 1H), 3.52 - 3.44 (m, 1H), 3.40 - 3.31 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 441.0.

30

【0952】

(実施例43)

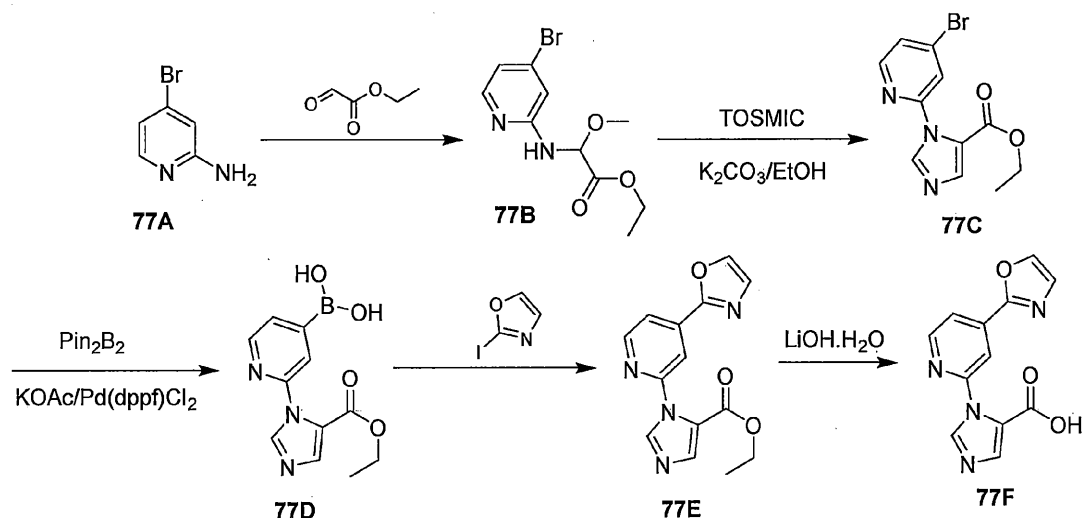
化合物77、88

【0953】

(S)-N-(4-(シクロプロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(4-(オキサゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド(77)

【0954】

【化 9 7】



10

【0 9 5 5】

MeOH(300mL)中の77A(20g、115.60mmol)及び2-オキソ酢酸エチル(30.7g、150.28mmol)の混合物を、80℃に3時間加熱した。LCMSは、所望のMSを示した。TLC(石油エーテル:酢酸エチル=3:1、 R_f 約0.8)は新たなポイントを示し、混合物を濃縮し、残留物をシリカゲルカラム(石油エーテル:酢酸エチル=20:1)により精製した。化合物77B(28.9g、収率86.5%、黄色固体): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.96 (d, $J = 5.2$ Hz, 1 H), 6.86 (dd, $J = 5.2$, 1.75 Hz, 1 H), 6.77 (d, $J = 1.3$ Hz, 1 H), 5.75 (br s, 1 H), 5.61 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 4.29 (q, $J = 7.0$ Hz, 2 H), 3.41 (s, 3 H), 1.37 - 1.31 (m, 3 H).

20

【0 9 5 6】

EtOH(300mL)中の77B(15g、51.9mmol)及び K_2CO_3 (21.5g、156mmol)の混合物を、80℃で0.5時間攪拌し、次いでTosMIC(15.2g、77.82mmol)を添加し、得られた混合物を80℃で更に2時間攪拌した。LCMSは所望のMSを示し、エタノールの大部分を除去すると、沈殿物が形成され、固体を濾過し、水(100mL×2)で洗浄し、固体を乾燥させ、濃縮して、77C(6.4g、収率:41.7%)を黄色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.38 (d, $J = 5.2$ Hz, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.56 (dd, $J = 5.26$ 1.3 Hz, 1 H), 4.27 (q, $J = 7.02$ Hz, 2 H), 1.29 (t, $J = 7.02$ Hz, 3 H).

30

【0 9 5 7】

ジオキサン(100mL)中の化合物77C(3g、10.13mmol)、 Pin_2B_2 (2.57g、10.13mmol)、KOAc(2.98g、30.4mmol)及びPd(dppf) Cl_2 (741mg、1.01mmol)を脱気し、次いで N_2 下、70℃で4時間加熱した。LCMSは所望のMSを示し、TLC(酢酸エチル:メタノール=10:1、 R_f 約0)、混合物を濾過し、濾液を濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(DCM:メタノール=5:1)により精製して、77D(1.70g、粗製)を黒色固体として得た。

【0 9 5 8】

トルエン(2mL)、EtOH(2mL)、 H_2O (1mL)中の化合物77D(300mg、1.15mmol)、2-ヨードオキサゾール(157mg、805.00 μmol)、Pd(dppf) Cl_2 (84.1mg、115.00 μmol)及び Na_2CO_3 (244mg、2.30mmol)を脱気し、次いでマイクロ波条件下で120℃に1時間加熱した。LCMSは所望のMSを示し、混合物を水(5mL)に添加し、酢酸エチル(10mL×2)で抽出し、有機相を乾燥させ、濃縮し、残留物を分取TLC(石油エーテル:酢酸エチル=1:1)により精製して、77E(80mg、収率:24.5%)を黄色固体として得た。

40

【0 9 5 9】

THF(5mL)、 H_2O (1mL)中の77E(80mg、281.42 μmol)及びLiOH $\cdot\text{H}_2\text{O}$ (17.7mg、422.13 μmol)の混合物を、25℃で12時間攪拌した。LCMSは所望のMSを示し、THFを真空下で除去し、水層を酢酸エチル(10mL×2)で抽出し、水層を1N HClでpH約6に調整し、凍結乾燥し、残留物を分取HPLC(TFA)により精製して、77F(35mg、収率:48.5%)を白色固体として得た。 ^1H NMR

50

(400MHz, メタノール- d_4) δ 8.70 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.46 (s, 1H).

【0960】

化合物77(38.4mg、収率:64.3%、白色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物77Fから、実施例41の通りに調製した。化合物77: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.93 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.74 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.60 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 7.94 (dd, $J = 1.4, 5.2$ Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 4.4$ Hz, 4H), 7.20 (qd, $J = 4.2, 8.5$ Hz, 1H), 5.30 - 5.22 (m, 1H), 3.16 (dd, $J = 3.9, 13.8$ Hz, 1H), 2.85 (dd, $J = 10.1, 13.9$ Hz, 1H), 2.77 - 2.68 (m, 1H), 0.67 - 0.59 (m, 2H), 0.58 - 0.50 (m, 2H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 471.1.

10

【0961】

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(4-(オキサゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド(88)

化合物88(18.5mg、収率:46.5%、白色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物77Fから、実施例5の通りに調製した。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.93 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.58 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.01 (br s, 1H), 7.91 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.79 (s, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.25 (d, $J = 4.2$ Hz, 4H), 7.18 (br dd, $J = 4.5, 8.7$ Hz, 1H), 5.25 - 5.17 (m, 1H), 3.14 (dd, $J = 3.6, 14.0$ Hz, 1H), 2.83 (dd, $J = 10.5, 13.8$ Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 431.1.

20

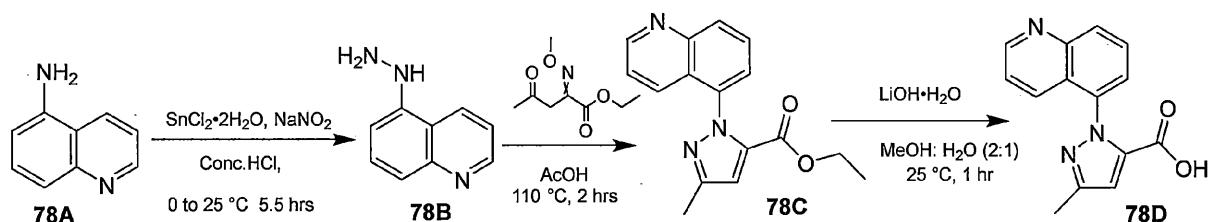
【0962】

(実施例44)

(S)-N-(4-(シクロプロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-メチル-1-(キノリン-5-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(78)

【0963】

【化98】



30

【0964】

0°Cで濃HCl(4.00mL)中の化合物78A(1.0g、6.94mmol)から構成される混合物に、NaNO₂(526.8mg、7.63mmol)を滴下添加し、得られた混合物を0°Cで0.5時間攪拌した。反応混合物を0.5時間かけて25°Cに加温し、次いで0°Cに冷却した。SnCl₂·2H₂O(3.13g、13.88mmol、濃HCl1.2mL中)を反応混合物に滴下添加し、0°Cで0.5時間攪拌した。得られた混合物を激しく攪拌しながら4時間かけて室温に加温し、次いで減圧下で濃縮して溶媒を除去した。残留物を濾過し、ケーキをエタノール(30mL×3)で洗浄し、次いで減圧下で乾燥させて、化合物78B(700.0mg、収率51.55%)を黄色固体として得た。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.95 (br s, 1H), 9.25 - 9.13 (m, 2H), 8.04 - 7.95 (m, 2H), 7.88 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 1H).

40

【0965】

AcOH(1mL)中の化合物78B(500mg、3.14mmol)及び化合物エチル2-(メトキシイミノ)-4-オキソペンタノエート(588mg、3.14mmol)の混合物を脱気し、N₂で3回パージし、次いで混合物をN₂雰囲気下、110°Cで2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮してAcOHを除去した

50

。残留物をCH₂Cl₂(100mL)で希釈し、飽和NaHCO₃水溶液でpH約7~8に調整し、次いでCH₂Cl₂(40mL×2)で抽出した。有機相を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得、これをカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=1:0~1:0)により精製して、化合物78C(200mg、収率22.6%)を黄色固体として得た。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.93 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.78 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.05 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.00 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI) m/z (M+1)⁺ 282.0.

【0966】

中間体化合物78D(135mg、収率74.98%、白色固体)は、化合物78Cから、実施例85の通りに調製した。化合物78D: ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.97 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.89 - 7.82 (m, 1H), 7.67 - 7.52 (m, 3H), 6.97 (s, 1H), 2.32 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+1)⁺ 253.9.

【0967】

化合物78(8.8mg、収率16.77%、黄色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物78Dから、実施例20の通りに調製した。化合物78: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.95 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.76 - 7.66 (m, 2H), 7.49 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 3H), 6.87 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.79 (br s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.33 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.49 - 5.42 (m, 1H), 3.27 - 3.19 (m, 1H), 3.08 - 2.98 (m, 1H), 2.78 - 2.69 (m, 1H), 0.90 - 0.83 (m, 2H), 0.61 - 0.50 (m, 2H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 468.1.

【0968】

(実施例45)

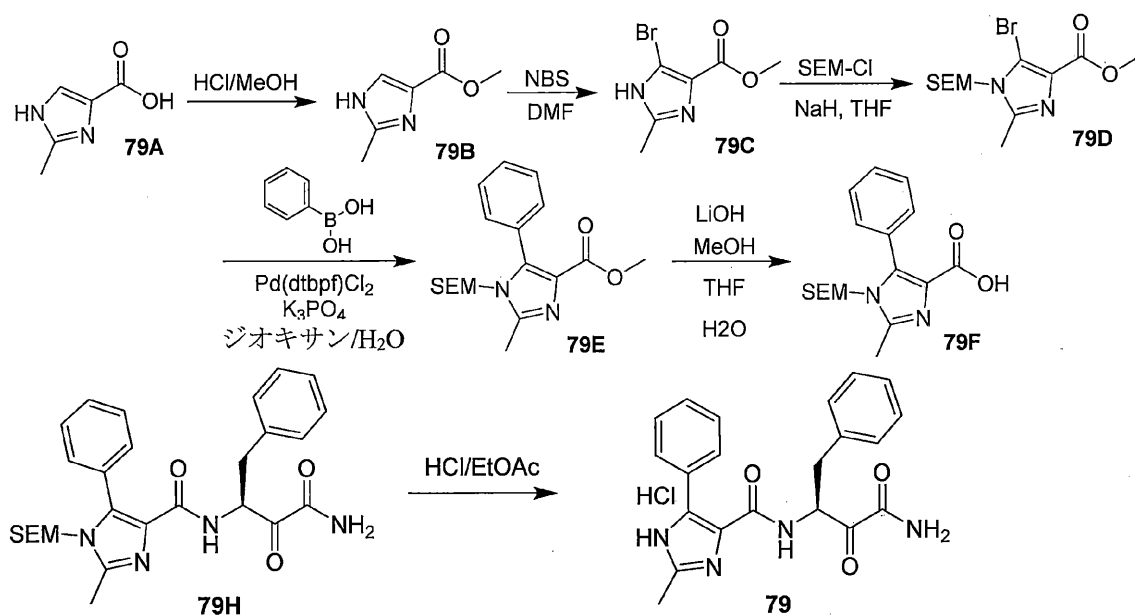
化合物79、146、160、264

【0969】

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-2-メチル-5-フェニル-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド(79)

【0970】

【化99】



【0971】

HCl/MeOH(4M、50mL)中の化合物79A(500mg、3.96mmol)の溶液を、80℃で12時間攪拌した。溶媒を真空中で除去した。残留物を飽和NaHCO₃水溶液でpH約8に調整した。溶液をEtOAc

(100mL×3)で抽出した。有機物を収集し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。化合物79B(360mg、収率:64.87%、薄黄色固体): ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.90 - 7.88 (m, 1H), 7.34 - 7.31 (m, 1H), 7.15 - 7.09 (m, 2H), 5.72 - 5.63 (m, 1H), 4.87 - 4.76 (m, 2H), 2.90 - 2.86 (m, 2H), 1.92 - 1.87 (m, 2H), 1.50 - 1.47 (m, 2H), 1.26 - 1.14 (m, 8H).

【0972】

0℃でDMF(5mL)中の化合物79B(360mg、2.57mmol)の溶液に、NBS(550mg、3.08mmol)を添加した。次いで、混合物を25℃まで加温し、12時間攪拌した。反応物を H_2O (10mL)で洗浄し、DCM(20mL)で抽出した。有機物を収集し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、中間体化合物79C(550mg、粗製)を黄色固体として得た。MS(ESI)m/z(M+2)⁺220.7。

10

【0973】

0℃でTHF(8mL)中のNaH(151mg、3.76mmol、純度60%)の溶液に、THF(2mL)中の化合物79C(550mg、2.51mmol)の溶液を滴下添加した。添加後、混合物を25℃まで加温し、1時間攪拌した。次いで、SEM-Cl(0.5mL、2.76mmol)を添加した。混合物を25℃で12時間攪拌した。反応物を H_2O (10mL)でクエンチし、EtOAc(20mL×2)で抽出した。有機物を収集し、濃縮した。残留物をカラム(石油エーテル:酢酸エチル=5:1)により精製して、化合物79D(180mg、収率:20.51%)を無色油状物として得た。MS(ESI)m/z(M+2)⁺350.9。

【0974】

ジオキサン(12mL)及び H_2O (4mL)中の化合物79D(180mg、0.52mmol)及びフェニルボロン酸(76mg、0.62mmol)の溶液に、Pd(dtbpf) Cl_2 (34mg、0.052mmol)及び K_3PO_4 (330mg、1.55mmol)を添加した。混合物を N_2 下、80℃で2時間攪拌した。反応物を H_2O (10mL)で洗浄し、EtOAc(15mL×2)で抽出した。有機物を収集し、濃縮した。残留物をカラム(石油エーテル:酢酸エチル=5:1)により精製して、化合物79E(150mg、収率:84.0%)を黄色油状物として得た。MS(ESI)m/z(M+H)⁺347.0。

20

【0975】

THF(5mL)、MeOH(5mL)及び H_2O (5mL)中の化合物79E(180mg、0.52mmol)の溶液に、 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (110mg、2.60mmol)を添加した。混合物を25℃で12時間攪拌した。反応物を1N HClでpH約3に酸性化した。混合物をEtOAc(10mL×2)で抽出した。有機物を収集し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、化合物79F(130mg、粗製)を黄色油状物として得た。MS(ESI)m/z(M+H)⁺333.0。中間体化合物79H(65mg、粗製、黄色油状物)は、対応するカルボン酸、化合物79Fから、実施例5の通りに調製した。化合物79H:MS(ESI)m/z(M+H)⁺507.2。

30

【0976】

EtOAc(5mL)中の化合物79H(65mg、0.13mmol)の溶液に、HCl/EtOAc(4M、10mL)を滴下添加した。添加後、混合物を25℃で12時間攪拌した。溶媒を真空中で除去した。残留物を分取HPLC(HCl)により精製して、化合物79(10.00mg、収率:18.7%)を白色固体として得た。 ^1H NMR (400MHz, D_2O) δ 7.45 - 7.28 (m, 3H), 7.23 - 6.97 (m, 7H), 4.46 - 4.38 (m, 1H), 3.02 - 2.93 (m, 1H), 2.48 - 2.41 (m, 3H), 2.39 - 2.29 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 377.1.

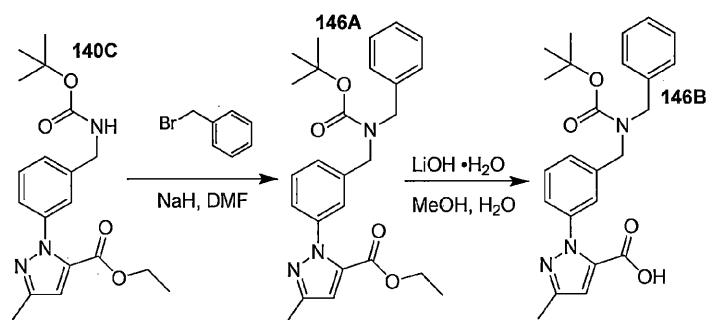
【0977】

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(3-((ベンジルアミノ)メチル)フェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(146)

40

【0978】

【化 1 0 0】



10

【0 9 7 9】

DMF(10mL)中の化合物140C(250mg、0.72mmol)及び臭化ベンジル(310mg、1.8mmol)の混合物に、NaH(87mg、2.2mmol、純度60%)をN₂下、0℃にてバッチで添加した。混合物を25℃で3時間攪拌した。混合物をNH₄Cl(10mL)でクエンチし、H₂O(30mL)で希釈し、酢酸エチル(20mL×3)で抽出した。有機相を合わせ、ブライン(30mL×2)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、残留物を得た。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=1/0～5/1)により精製して、化合物146A(182mg、収率:57.7%)を無色透明液体として得た。

20

【0 9 8 0】

MeOH(10mL)及びH₂O(2mL)中の化合物146A(180mg、0.41mmol)の混合物に、LiOH·H₂O(52mg、1.24mmol)を25℃で一度に添加した。混合物を25℃で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮してMeOHを移した。次いで、残留物を水(15mL)で希釈し、MTBE(20mL)で抽出し、水性相をpH約5～6になるまでHCl水溶液(1M)で酸性化し、酢酸エチル(20mL×2)で抽出した。合わせた有機層をブライン(40mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、化合物146B(158mg、収率:90.8%)を無色液体として得、これを精製することなく次の工程に直接使用した。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 7.44 - 7.39 (m, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 3H), 7.26 (q, J = 6.9 Hz, 5H), 6.81 (s, 1H), 4.48 - 4.26 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 1.39 (s, 9H).

30

【0 9 8 1】

化合物146は、中間体化合物146Bから、実施例45の通りに調製した。化合物146(40.0mg、収率74.6%、白色固体): ¹H NMR (D₂O, 400 MHz): δ 7.51 - 7.42 (m, 6H), 7.41 - 7.36 (m, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 5H), 7.25 (s, 1H), 6.78 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.52 - 4.43 (m, 1H), 4.30 - 4.18 (m, 4H), 3.24 - 3.15 (m, 1H), 2.82 - 2.71 (m, 1H), 2.29 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M-HCl+H)⁺ 496.2.

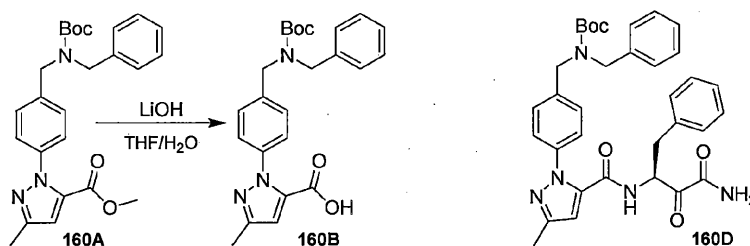
【0 9 8 2】

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(4-((ベンジルアミノ)メチル)フェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド塩酸塩(160)

40

【0 9 8 3】

【化 1 0 1】



10

【 0 9 8 4】

DMF(10mL)中の化合物153E(350mg、1.01mmol)及び臭化ベンジル(432mg、2.53mmol、0.3mL)の溶液に、NaH(121mg、3.03mmol、純度60%)を0℃で添加した。混合物を25℃で1時間攪拌した。混合物をNH₄Cl(5mL)でクエンチし、H₂O(20mL)で希釈し、酢酸エチル(20mL×3)で抽出し、有機相を合わせ、NaCl(30mL×2)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、残留物を得た。残留物をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=20/1~5/1)により精製して、化合物160A(400mg、収率:41.47%)を黄色油状物として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.02 (dd, J = 1.1 Hz, 1H), 7.37 - 7.25 (m, 9H), 6.88 - 6.75 (m, 1H), 4.49 - 4.28 (m, 4H), 2.98 - 2.88 (m, 4H), 2.46 - 2.30 (m, 3H), 1.57 - 1.41 (m, 8H). MS (ESI) m/z (M-56)⁺380.0.

20

【 0 9 8 5】

THF(10mL)及びH₂O(10mL)中の化合物160A(400mg、918.46 μmol)の混合物に、LiOH·H₂O(16mg、2.76mmol)を25℃で少量ずつ添加し、2.5時間攪拌した。混合物をH₂O(10mL)で希釈し、濃縮してTHFを除去し、次いで水をMTBE(30mL×2)で抽出した。水層を1N HClでpH約2に酸性化し、次いで、溶液を酢酸エチル(30mL×3)で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、中間体化合物160B(350mg、収率:86.82%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.40 - 7.20 (m, 9H), 6.85 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.33 (dd, J = 13.9 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.47 (s, 8H). MS (ESI) m/z (M-56)⁺366.1.

【 0 9 8 6】

化合物160は、対応するカルボン酸、化合物160B、次いで中間体化合物160Dまでから、実施例79の通りに調製した。化合物160(30mg、収率:53.02%、薄黄色固体): ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.62 - 9.57 (m, 1H), 9.15 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.58 - 7.49 (m, 4H), 7.44 (dd, J = 6.8 Hz, 3H), 7.36 - 7.27 (m, 5H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.61 (s, 1H), 5.35 - 5.28 (m, 1H), 4.18 (s, 4H), 3.25 - 3.18 (m, 1H), 2.83 (dd, J = 10.6, 13.9 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺496.2.

30

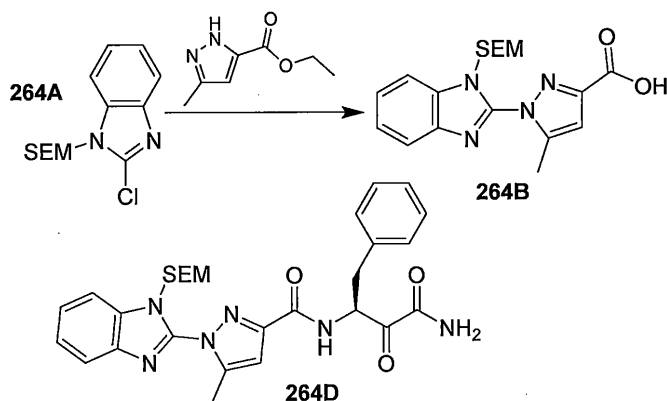
【 0 9 8 7】

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-5-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(264)

【 0 9 8 8】

40

【化 1 0 2】



10

【0989】

2-クロロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール(5g、32.8mmol)を、DMF(50mL)中のNaH(1.31g、32.8mmol、60%)の溶液に10℃未満で添加した。添加後、反応混合物を20℃で2時間攪拌した。次いで、SEM-Cl(5.46g、32.8mmol)を反応混合物に添加した。反応混合物を20℃で16時間攪拌した。水(150mL)及びEtOAc(150mL)を添加した。有機層を分離し、ブライン(100mL)により洗浄し、濃縮して、残留物を得た。粗生成物をシリカゲルカラム(石油エーテル:酢酸エチル=20:1~4:1)により精製して、化合物264A(3.50g、収率:37.8%)を油状物として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.78 - 7.71 (m, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 2H), 5.62 (s, 2H), 3.66 - 3.59 (m, 2H), 0.99 - 0.93 (m, 2H), 0.07 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 0.00 (s, 9H).

20

【0990】

化合物264は、対応する中間体化合物264B、次いで中間体化合物264Dまでから、実施例79の通りに調製した。化合物264(31.8mg、収率:28.0%、オフホワイトの固体): ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 13.04 (br s, 1H), 8.39 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.13 (br s, 1H), 7.88 (br s, 1H), 7.67 (br d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.53 (br d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.34 - 7.19 (m, 7H), 6.79 (s, 1H), 5.51 (dt, J = 4.0, 8.2 Hz, 1H), 3.27 (br d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.02 (dd, J = 9.3, 13.9 Hz, 1H), 2.73 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 417.2.

30

【0991】

(実施例46)

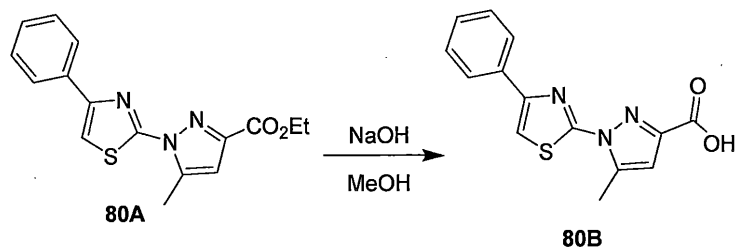
(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-メチル-1-(4-フェニルチアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(80)

(S)-N-(4-(シクロプロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-メチル-1-(4-フェニルチアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(125)

40

【0992】

【化 1 0 3】



10

【0 9 9 3】

中間体化合物80B(182.00mg、収率99.95%、白色固体): ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.02 (s, 1H), 7.96 (br d, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.47 (br t, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.41 - 7.32 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 2.78 (s, 3H).

【0 9 9 4】

化合物80(44mg、収率64.6%、白色固体)は、対応する中間体化合物80B及び12Gから、実施例5の通りに調製した。化合物80: ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.53 (br d, $J=7.3$ Hz, 1H), 8.12 (br s, 1H), 8.04 - 7.94 (m, 3H), 7.86 (br s, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 2H), 7.39 (br d, $J=6.4$ Hz, 1H), 7.32 - 7.17 (m, 5H), 6.76 (s, 1H), 5.43 (br s, 1H), 3.24 (br d, $J=12.1$ Hz, 1H), 3.12 - 3.03 (m, 1H), 2.78 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 460.1.

20

【0 9 9 5】

化合物125(118mg、収率77.6%、白色固体)は、対応する中間体カルボン酸化合物80B及び41Bから、実施例20の通りに調製した。化合物125: ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.84 (br s, 1H), 8.60 - 8.53 (m, 1H), 8.06 - 7.94 (m, 3H), 7.52 - 7.44 (m, 2H), 7.42 - 7.35 (m, 1H), 7.29 (br s, 4H), 7.21 (br s, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.44 (br s, 1H), 3.27 - 3.19 (m, 1H), 3.11 - 3.02 (m, 1H), 2.78 (br s, 4H), 0.72 - 0.57 (m, 4H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 500.1.

30

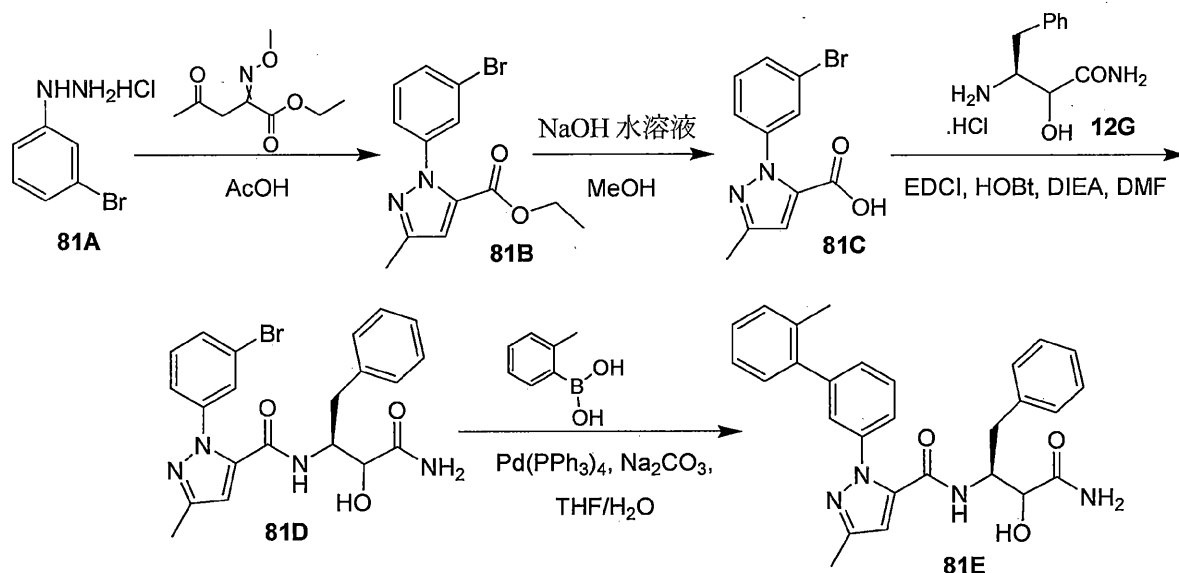
【0 9 9 6】

(実施例47)

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-メチル-1-(2'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(81)

【0 9 9 7】

【化 104】



10

【0998】

AcOH(150mL)中の化合物81A(25g、111.86mmol)及び化合物エチル2-(メトキシイミノ)-4-オキソペンタノエート(22g、117.45mmol)の混合物を、110℃で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して大量のAcOHを除去した。残留物をpH約7~8になるまで飽和NaHCO₃水溶液で酸性化した。沈殿物を濾過により収集し、ケーキを石油エーテル(20mL)で摩砕し、濾過し、真空中で乾燥させて、化合物81B(26.41g、収率:74.0%)を灰色固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7.71 - 7.68 (m, 1H), 7.65 (td, J = 1.5, 7.7 Hz, 1H), 7.50 - 7.38 (m, 2H), 6.95 - 6.84 (m, 1H), 4.18 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.17 (t, J = 7.0 Hz, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 310.8.

20

【0999】

MeOH(20.00mL)中の化合物81B(5g、16.17mmol)の混合物に、NaOH(2M、40mL)を25℃で一度に添加した。混合物を25℃で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮してMeOHを除去した。残留物にH₂O(10mL)及び酢酸エチル(20mL)を添加し、次いで混合物を水性相pH約5~6になるまで1M HClで酸性化した。分離した水性層を酢酸エチル(30×3mL)で抽出し、合わせた有機層をブライン(60mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濾過して、粗生成物を得た。粗生成物をイソプロピルエーテル(15mL)で処理し、沈殿物を濾過し、真空中で乾燥させて、化合物81C(4.21g、収率:80.67%)を白色固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7.65 - 7.58 (m, 2H), 7.45 - 7.36 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 2.23 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 282.8.

30

【1000】

DMF(50mL)中の化合物81C(1g、3.56mmol)の溶液に、HOBT(144mg、1.07mmol)、化合物12G(903mg、3.92mmol、HCl)及びDIEA(1.38g、10.68mmol)を添加した。5分間攪拌した後、EDCI(682mg、3.56mmol)を0℃で添加した。次いで、反応混合物を25℃で9時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮してDMFを移し、残留物に酢酸エチル(100mL)を添加し、H₂O(80mL)、飽和NaHCO₃水溶液(80mL×2)、ブライン(80mL×3)でそれぞれ洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗生成物をi-プロピルエーテルで処理した。固体を収集し、真空中で乾燥させて、化合物81D(1.3g、収率:79.85%)を白色固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.55 - 8.18 (m, 1H), 7.54 - 7.45 (m, 2H), 7.34 (br d, J=18.5 Hz, 1H), 7.30 - 7.14 (m, 7H), 7.00 - 6.89 (m, 1H), 6.58 (d, J=1.5 Hz, 1H), 5.98 - 5.73 (m, 1H), 4.44 - 4.33 (m, 1H), 4.00 - 3.89 (m, 1H), 2.93 - 2.87 (m, 0.5 H), 2.84 - 2.73 (m, 1H), 2.71 (br s, 0.6 H), 2.22 (s, 3H).

40

【1001】

50

THF(50mL)及びH₂O(10mL)中の化合物81D(150mg、328.00 μmol)及び化合物o-トリルボロン酸(89.2mg、656.00 μmol)の混合物に、Na₂CO₃(70mg、656.00 μmol)及びPd(PPh₃)₄(38mg、32.80 μmol)をN₂下、25℃で一度に添加した。混合物を80℃で12時間撹拌した。次いで、反応混合物にH₂O(100mL)を添加し、酢酸エチル(100mL×3)で抽出した。合わせた有機層を飽和NaHCO₃水溶液(150mL×3)、ブライン(150mL×3)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、化合物81E(110mg、収率:71.58%)を白色固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.50 - 8.11 (m, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 7.31 - 7.22 (m, 6H), 7.18 (br s, 5H), 7.10 (br d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.00 (br.dd, J = 8.0, 16.4 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.96 - 5.69 (m, 1H), 4.51 - 4.30 (m, 1H), 4.03 - 3.85 (m, 1H), 2.92 - 2.63 (m, 2H), 2.27 - 2.12 (m, 6H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 469.2.

10

【1002】

DCM(10mL)及びDMSO(0.5mL)中の化合物81E(70mg、149.4 μmol)の混合物に、DMP(190mg、448.2 μmol)を0℃で一度に添加した。混合物を0℃で5分間撹拌し、次いで25℃に加熱し、1.5時間撹拌した。反応物を20mLの10%Na₂S₂O₃水溶液及び20mLの飽和NaHCO₃水溶液によりクエンチし、次いでDCM(30mL×3)で抽出した。合わせた有機相をブライン(40mL×3)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をi-プロピルエーテル/CH₃CN(v/v=10/1、10mL)で処理した。固体を収集し、真空中で乾燥させて、化合物81(48.3mg、収率:66.3%)を白色固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.11 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.18 - 7.79 (m, 2H), 7.49 - 7.37 (m, 1H), 7.29 - 7.26 (m, 8H), 7.21 - 7.12 (m, 4H), 6.60 (s, 1H), 5.32 (br.s., 1H), 3.21 - 3.18 (m, 1H), 2.86 - 2.76 (m, 1H), 2.25 (br.s., 3H), 2.18 (br.s., 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 467.1.

20

【1003】

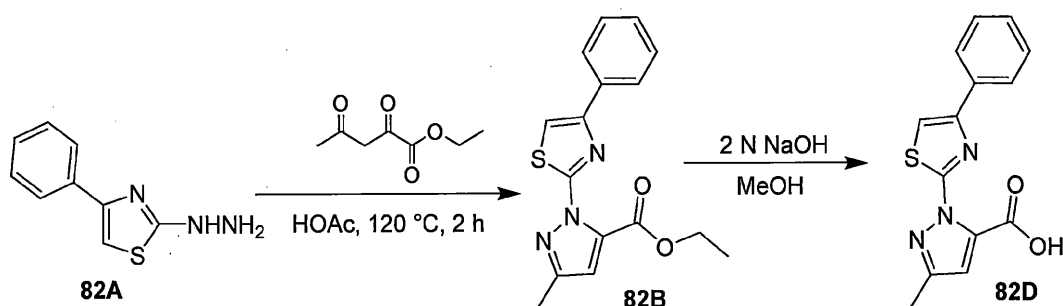
(実施例48)

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-メチル-1-(4-フェニルチアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(82)

【1004】

【化105】

30



40

【1005】

CH₃COOH(30.0mL)中の化合物82A(2.0g、10.46mmol)の溶液に、化合物2,4-ジオキソペンタン酸エチル(1.65g、10.46mmol、1.48mL)を滴下添加し、次いで混合物を120℃に加熱し、2時間撹拌し、溶媒を減圧下で除去した。残留物を酢酸エチル(20mL)に溶解し、pH約8になるまでNaHCO₃で処理し、次いで有機層を収集し、減圧下で蒸発させた。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル:0~10/1)により精製した。

【1006】

化合物82B(660.0mg、2.11mmol、収率20.14%)を白色固体として得た。化合物82B(低極性): ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz,) δ 7.88 - 7.83 (m, 2H), 7.43 - 7.38 (m, 3H), 7.36 -

50

7.31 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.33 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

【1007】

MeOH(10.00mL)中の化合物82B(650.0mg、2.07mmol)の溶液に、NaOH(2M、6.00mL)を滴下添加し、混合物を25℃で2時間撹拌した。反応物をH₂O(10mL)で希釈し、MBTE(10mL×2)で抽出した。水相をpH約4になるまでHCl(1M)で処理し、次いで沈殿物を濾過し、減圧下で乾燥させた。化合物82D(540.0mg、収率91.3%)を白色固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.04 (s, 1H), 7.88 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 7.38 - 7.33 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 2.27 (s, 3H)

【1008】

化合物82(20.0mg、収率42.74%、白色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物82Dから、実施例5の通りに調製した。化合物82: ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 9.49 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.88 (br s, 1H), 7.78 (br d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.42 - 7.37 (m, 2H), 7.35 - 7.29 (m, 1H), 7.22 - 7.12 (m, 5H), 6.55 (s, 1H), 5.55 - 5.47 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.27 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 403.1.

【1009】

(実施例49)

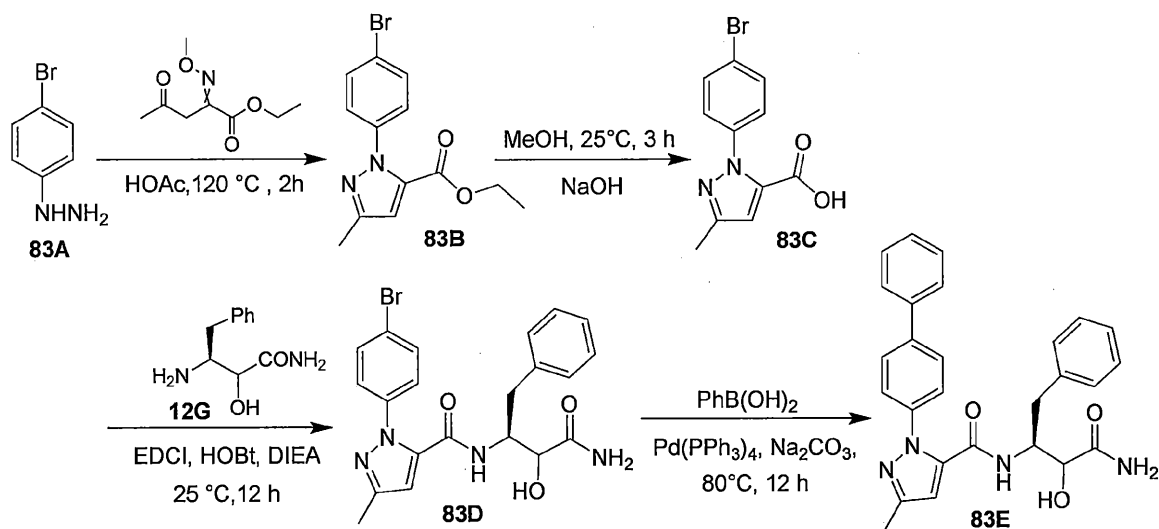
化合物83、126、130

【1010】

(S)-1-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(83)

【1011】

【化106】



【1012】

CH₃COOH(150.0mL)中の化合物83A(20.0g、89.49mmol、HCl)の溶液に、化合物エチル2-(メトキシイミノ)-4-オキソペンタノエート(14.0g、89.49mmol)を添加し、次いで混合物を120℃に加熱し、2時間撹拌し、溶媒を減圧下で除去した。残留物を酢酸エチル(150mL)に溶解し、pH約7になるまでNaHCO₃で処理し、濾過した。固体を石油エーテルで処理した。化合物83B(22.0g、71.16mmol、収率79.52%)を黄色固体として得た。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.31 - 7.24 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 4.23 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

【1013】

MeOH(40.0mL)中の化合物83B(5.0g、16.17mmol)の溶液に、NaOH(2M、45.0mL)を滴下添加し、混合物を25℃で3時間攪拌し、溶媒を減圧下で除去し、次いで混合物をH₂O(30mL)で希釈し、MTBE(60mL×2)で抽出した。水相をpH約4になるまでHCl(1M)で処理し、次いで沈殿物を濾過し、減圧下で乾燥させた。水相を酢酸エチル(50mL×2)で抽出し、有機層(酢酸エチルで抽出した)を減圧下で蒸発させた。収集した固体が化合物83C(3.75g、収率82.5%)であり、白色固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 2.23 (s, 3H).

【1014】

化合物83(25.0mg、収率61.24%、白色固体)は、対応する中間体化合物83C、12G及びフェニル硼酸から、実施例47の通りに調製した。化合物83: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.49 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.88 (br s, 1H), 7.78 (br d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.48 - 7.27 (m, 4H), 7.26 - 6.96 (m, 7H), 6.55 (s, 1H), 5.5 - 5.47 (m, 1H), 3.16 (br dd, J = 4.2, 14.1 Hz, 1H), 2.80 (br dd, J = 9.7, 13.9 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.06 (s, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 453.1.

【1015】

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(126)

化合物126(32mg、収率25.5%、薄黄色固体)は、対応する出発物質、化合物83D及び(4-フルオロフェニル)硼酸から、実施例63の通りに調製した。化合物126: ¹H NMR (CD₃CN, 400MHz) δ 7.73 - 7.67 (m, 2H), 7.63 - 7.59 (m, 2H), 7.37 - 7.22 (m, 10H), 7.02 (br s, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.27 (br s, 1H), 5.42 (ddd, J = 4.5, 7.8, 9.5 Hz, 1H), 3.32 (dd, J=4.5, 13.8 Hz, 1H), 2.93 (dd, J = 9.6, 14.0 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 471.1.

【1016】

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(130)

化合物130(30mg、収率34.7%、薄黄色固体)は、対応する出発物質、化合物83D及びp-トリル硼酸から、実施例105の通りに調製した。化合物130: ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 9.14 (br d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.11 (br s, 1H), 7.87 (br s, 1H), 7.60 - 7.55 (m, 3H), 7.33 - 7.22 (m, 10H), 6.56 - 6.50 (m, 1H), 5.24 (br s, 1H), 3.20 (br d, J = 13.5 Hz, 1H), 2.87 - 2.78 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.24 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 467.1.

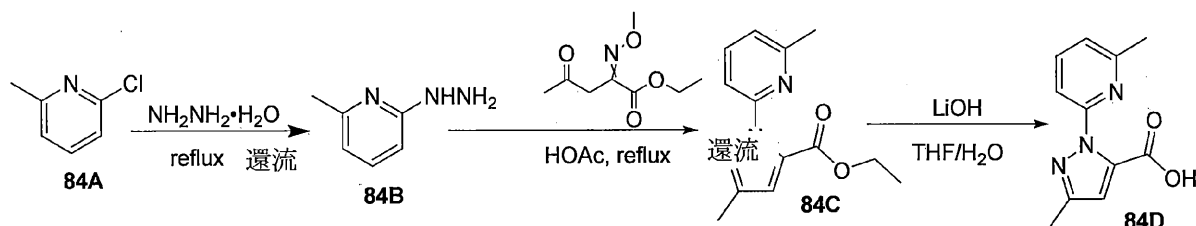
【1017】

(実施例50)

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-メチル-1-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(84)

【1018】

【化107】



【1019】

化合物84A(5g、39.19mmol)及び $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (20g、391.94mmol)の混合物を、還流(119℃)下で36時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮して未反応ヒドラジン水和物を除去した。残留物を H_2O (30mL)で希釈し、DCM(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(30mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を-10℃での石油エーテル(15mL)からの再結晶により精製して、化合物84B(2.40g、収率:49.35%)を黒褐色固体として得た。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.39 - 7.29 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 2.26 (s, 3H). MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ 127.8.

【1020】

AcOH(20mL)中の化合物84B(970mg、7.88mmol)の溶液に、化合物エチル2-(メトキシイミノ)-4-オキソペンタノエート(1.36g、7.88mmol)を添加した。混合物を120℃で20時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去した。残留物を H_2O (30mL)で希釈し、酢酸エチル(10mL×3)で抽出した。合わせた有機層を飽和 NaHCO_3 水溶液(15mL×3)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにより、次いで分取HPLC(HCl条件)により精製して、化合物84C(160mg、収率:8.22%)を白色固体として得た。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.88 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.20 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.14 (t, J = 7.0 Hz, 3H). MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ 246.0.

【1021】

THF(5mL)中の化合物84C(100mg、432.43 μmol)の溶液に、 H_2O (5mL)中の $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (91mg、2.16mmol)の溶液を0℃で添加した。添加後、反応混合物を25℃で14時間撹拌した。反応混合物を H_2O (10mL)で希釈し、MTBE(30mL)で抽出した。水性相を1N HClによりpH約4に中和し、次いでEtOAc(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(30mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物84D(50mg、収率:53.2%)を赤色固体として得た。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 - 7.14 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.36 (s, 3H). MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ 217.9.

【1022】

化合物84(70mg、収率:54.12%、白色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物84Dから、実施例5の通りに調製した。化合物84: ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.09 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.76 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.29 - 7.17 (m, 5H), 7.15 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.37 - 5.25 (m, 1H), 3.13 (dd, J = 4.0, 13.9 Hz, 1H), 2.82 (dd, J = 9.7, 13.9 Hz, 1H), 2.24 (s, 6H). MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ 392.1.

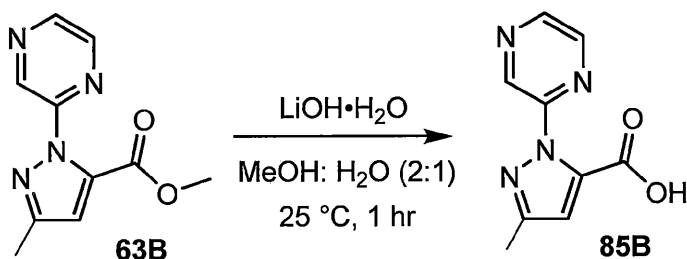
【1023】

(実施例51)

(S)-N-(4-(シクロプロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-メチル-1-(ピラジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(85)

【1024】

【化 108】



10

【1025】

MeOH(10mL) 及び H₂O(5mL) 中の化合物 63B(200mg、916.55 μmol) の混合物に、LiOH · H₂O(153.8mg、3.67mmol) を一度に添加し、混合物を 25℃ で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して MeOH を除去した。残留物を H₂O(10mL) で希釈し、1N HCl で pH 約 3 に調整し、次いで EtOAc(40mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン(30mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、中間体化合物 85B(160mg、収率 85.49%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.60 (br s, 1H), 8.67 (br s, 1H), 8.32 (br s, 1H), 7.25 (br s, 1H), 2.41 (br s, 3H). MS (ESI) m/z (M+1)⁺ 205.0.

20

【1026】

化合物 85(30.7mg、収率 59.7%、白色固体) は、対応する中間体カルボン酸、化合物 85B から、実施例 20 の通りに調製した。化合物 85: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.95 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.76 - 7.66 (m, 2H), 7.49 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 3H), 6.87 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.79 (br s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.33 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.49 - 5.42 (m, 1H), 3.27 - 3.19 (m, 1H), 3.08 - 2.98 (m, 1H), 2.78 - 2.69 (m, 1H), 0.90 - 0.83 (m, 2H), 0.61 - 0.50 (m, 2H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 419.1.

【1027】

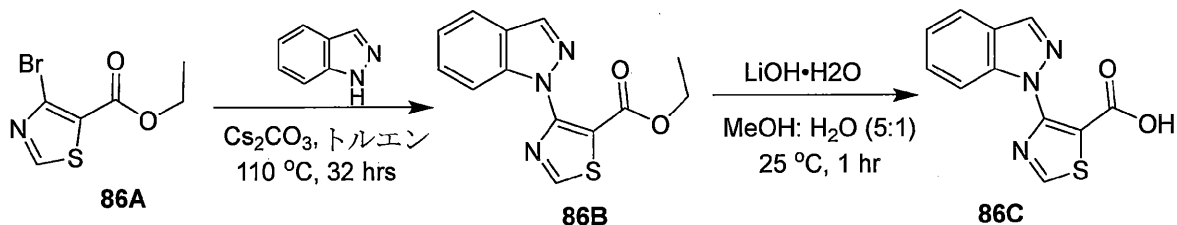
(実施例 52)

30

(S)-N-(4-(シクロプロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-4-(1H-インダゾール-1-イル)チアゾール-5-カルボキサミド(86)

【1028】

【化 109】



40

【1029】

トルエン(15mL) 中の化合物 86A(250mg、1.06mmol)、1H-インダゾール(125.2mg、1.06mmol) 及び Cs₂CO₃(1.04g、3.18mmol) から構成される混合物を、110℃ で 32 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得、これを分取 HPLC(HCl 条件) により精製して、化合物 86B(20mg、収率 6.90%) を白色固体として得た。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.87 (s, 1H), 8.19 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.75 - 7.70 (m, 1H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 1H), 7.22 - 7.17 (m, 2H), 4.17 (q, J = 7.2

50

Hz, 2H), 1.07 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

【1030】

MeOH(5mL)及びH₂O(1mL)中の86B(40mg、146.35 μmol)の混合物に、LiOH・H₂O(24.6mg、585.40 μmol)を一度に添加し、混合物を25℃で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮してMeOHを除去し、残留物をH₂O(10mL)で希釈し、1N HClでpH約3に調整し、次いでEtOAc(40mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(30mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、中間体化合物86C(30mg、収率83.58%)を白色固体として得た。MS(ESI)m/z(M+1)⁺245.8。

【1031】

化合物86(5.4mg、収率10.0%、白色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物86Cから、実施例20の通りに調製した。化合物86: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.97 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.23 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.71 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.54 - 7.44 (m, 1H), 7.32 - 7.23 (m, 1H), 7.11 - 6.96 (m, 5H), 6.85 (br s, 1H), 5.79 - 5.66 (m, 1H), 3.40 - 3.29 (m, 1H), 3.21 - 3.09 (m, 1H), 2.78 - 2.69 (m, 1H), 0.80 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 0.55 (br s, 2H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 460.1.

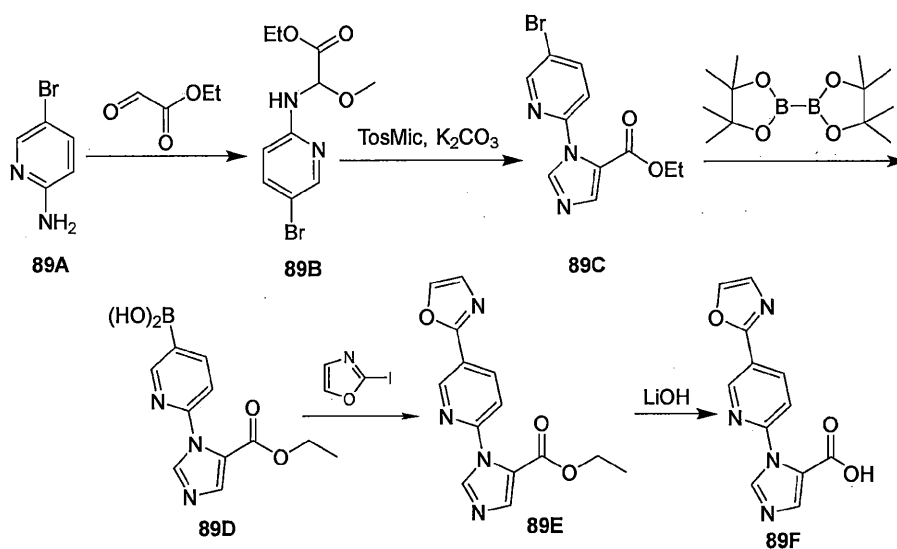
【1032】

(実施例53)

(S)-N-(4-(シクロプロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(5-(オキサゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド(89)

【1033】

【化110】



【1034】

MeOH(500mL)中の化合物89A(40g、231mmol)の溶液に、2-オキソ酢酸エチル(188g、924mmol)を25℃で添加した。反応混合物を70℃で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、残留物を得た。残留物をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル:酢酸エチル=50:1~30:1)により精製した。化合物89B(70g、粗製)を黄色油状物として得た。MS(ESI)m/z(M+H)⁺ 258.8。

【1035】

EtOH(300mL)中の化合物89B(35g、136mmol)の溶液に、TosMIC(66.4g、340mmol)及びK₂CO₃(28.2g、204mmol)を25℃で添加した。反応混合物を70℃で1時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮して、残留物を得た。残留物をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石

油エーテル:酢酸エチル=20:1~3:1)により精製した。化合物89C(17g)を黄色固体として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.62 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.00 - 7.96 (m, 2H), 7.86 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.36 - 7.32 (m, 1H), 4.27 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 297.0.

【1036】

ジオキサン(100mL)中の化合物89C(5g、16.8mmol)の溶液に、ビス(ピナコラト)ジボロン(8.58g、33.7mmol)、KOAc(16.5g、168mmol)を25℃で添加した。混合物を脱気し、N₂で3回パージし、続いてPd(dppf)Cl₂(617mg、844 μmol)を添加した。反応混合物を脱気し、N₂で3回パージし、75℃で4時間撹拌した。反応混合物を濃縮して、残留物を得た。残留物をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル:酢酸エチル=20:1~ジクロロメタン:メタノール=5:1)により精製した。化合物89D(2.7g、収率:61.2%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ 8.63 (br s, 1H), 8.06 (s, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.36 (br d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.14 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.14 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 261.9.

【1037】

ジオキサン(4mL)中の化合物89D(500mg、1.92mmol)の溶液に、2-ヨードオキサゾール(561.48mg、2.88mmol)、K₂CO₃(796.09mg、5.76mmol)、H₂O(1mL)を25℃で添加した。反応混合物を脱気し、N₂でパージした。次いで、Pd(dppf)Cl₂(140mg、192 μmol)を添加した。混合物を脱気し、N₂でパージし、マイクロ波条件下、150℃で1時間撹拌した。反応混合物を濃縮して、残留物を得た。残留物をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル:酢酸エチル=10:1~1.5:1)により精製した。化合物89E(300mg、粗製)を灰色固体として得た。MS(ESI)m/z(M+H)⁺285.0.

【1038】

THF(2mL)、H₂O(500uL)中の化合物89E(200mg、703 μmol)の溶液に、LiOH·H₂O(59mg、1.41mmol)を添加し、25℃で12時間撹拌した。反応混合物をHCl(1N)によりpH約5に酸性化し、沈殿物を濾過して、粗生成物を得た。化合物89F(60mg、粗製)を灰色固体として得た。MS(ESI)m/z(M+H)⁺257.0.

【1039】

化合物89(35mg、収率:65.4%、白色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物89Fから、実施例20の通りに調製した。化合物89: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.04 - 8.93 (m, 2H), 8.77 (br d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.38 - 8.28 (m, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.29 - 7.22 (m, 4H), 5.32 - 5.14 (m, 1H), 3.28 (br s, 1H), 3.20 - 3.10 (m, 1H), 2.81 (br dd, J = 10.1, 13.7 Hz, 1H), 2.77 - 2.69 (m, 1H), 0.73 - 0.42 (m, 4H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 471.1.

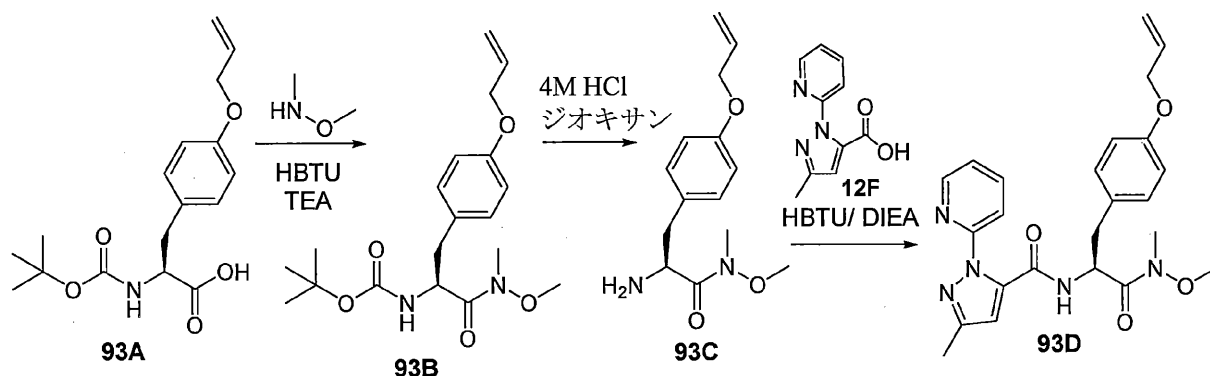
【1040】

(実施例54)

(S)-N-(1-(4-(アリルオキシ)フェニル)-3-オキソプロパン-2-イル)-3-メチル-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(93)

【1041】

【化 1 1 1】



10

【1 0 4 2】

化合物93A(1g、1.0当量)、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン(607mg、2当量)及びHBTU(1.36g、1.15当量)を、10mLのDMF中で合わせ、混合物を室温で5分間攪拌し、次いでTEA(1.3 mL、3.0当量)を添加した。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を100mLの酢酸エチル及び20mLのヘキサンで希釈し、0.25N HCl、水、飽和 NaHCO_3 水溶液、及びブラインで洗浄し、真空中で濃縮して、中間体化合物93B(1g、収率88%)を白色固体として得た。

【1 0 4 3】

6mLの乾燥DCM中の化合物93B(1g、1.0当量)の溶液に、3mLのジオキサン中4M HClを添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。DCM及びジオキサンを真空下で除去し、残留物をEtOAcで希釈し、飽和 NaHCO_3 水溶液及びブラインで洗浄し、真空中で濃縮して、中間体化合物93C(650mg、収率90%)を白色固体として得た。

20

【1 0 4 4】

化合物93C(125mg、1.0当量)、化合物12F(115mg、1.2当量)及びHBTU(226mg、1.25当量)を、5mLのDMF中で合わせ、混合物を室温で5分間攪拌し、次いでDIEA(0.23mL、3.0当量)を添加した。得られた混合物を室温で30分間攪拌した。混合物を50mLの酢酸エチル及び20mLのヘキサンで希釈し、水、飽和 NaHCO_3 水溶液及びブラインで洗浄し、真空中で濃縮して、中間体化合物93D(180mg、収率85%)を得た。

30

【1 0 4 5】

化合物6(90mg、1.0当量)を8mLの乾燥THFに溶解し、 N_2 下で -50°C に冷却した。THF中1N LAHの溶液(0.22mL、1.1当量)を -50°C で滴下添加した。得られた混合物を $-30\sim-10^\circ\text{C}$ で2時間攪拌した。反応物を -20°C にて飽和 NaHCO_3 水溶液でクエンチし、次いで $3\times 15\text{mL}$ のアセテートで抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 で乾燥させた。粗混合物をシリカゲルカラム上で精製して、化合物93(40mg、51%)を得た。

【1 0 4 6】

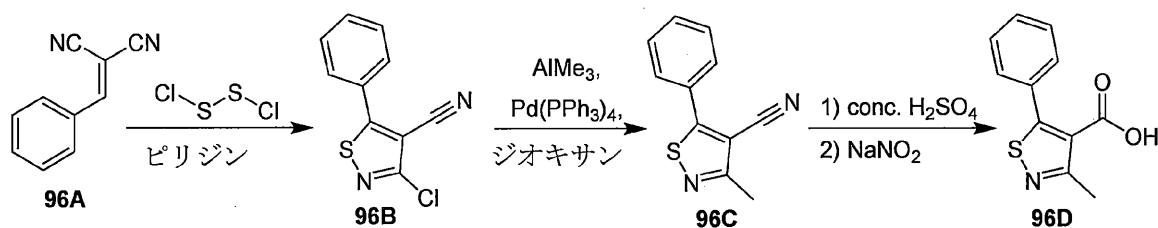
(実施例55)

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-メチル-5-フェニルイソチアゾール-4-カルボキサミド(96)

40

【1 0 4 7】

【化 1 1 2】



10

【1048】

EtOH(75.00mL)中のベンズアルデヒド(10.00g、94.23mmol)及びマロノニトリル(6.54g、98.94mmol)の溶液に、触媒ピペリジン(80.24mg、942.30 μ mol)を添加した。次いで、反応物を90℃で2時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却すると、黄色固体が析出し、混合物を濾過し、所望の黄色固体をEtOH(20mL)で洗浄し、真空中で乾燥させて、中間体化合物96A(23.00g、収率79.2%)を黄色固体として得た。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ 7.91 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 1H), 7.58 - 7.50 (m, 2H).

20

【1049】

化合物96A(17.50g、113.51mmol)及びチオ次亜塩素酸クロロスルファニル(70.00g、518.36mmol、41.42mL)の混合物に、ピリジン(900.00mg、11.38mmol)を添加した。次いで、反応物を140℃で16時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、氷/H₂O(200mL)及びEtOAc(500mL)でクエンチし、黄色固体が析出し、濾過し、濾液をEtOAc(100mL×2)で抽出し、合わせた有機物をブライン(100mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(ISCO(登録商標);120g SepaFlash(登録商標)シリカフラッシュカラム、50mL/分で0~10%酢酸エチル/石油エーテル勾配の溶離液)により精製して、化合物96B(21.00g、収率70.4%)を薄黄色固体として得た。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ 7.77 (br d, J=7.1 Hz, 2H), 7.65 - 7.53 (m, 3H).

30

【1050】

ジオキサン(150.00mL)中の化合物96B(2.00g、9.06mmol)の混合物に、AlMe₃(2M、20.00mL)及びPd(PPh₃)₄(1.05g、906.00 μ mol)をN₂下で添加し、次いで反応物を110℃で3時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、氷/H₂O(100mL)及びEtOAc(150mL)でクエンチし、黄色固体が析出し、濾過し、濾液をEtOAc(60mL×2)で抽出し、合わせた有機物をブライン(70mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(ISCO(登録商標);40g SepaFlash(登録商標)シリカフラッシュカラム、40mL/分で0~10%酢酸エチル/石油エーテル勾配の溶離液)により精製して、化合物96C(700.00mg、収率16.59%、純度43%)を薄黄色固体として得た。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ 7.79 - 7.75 (m, 2H), 7.56 - 7.51 (m, 3H), 2.67 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 200.9.

40

【1051】

化合物96C(490.00mg、2.45mmol)に、H₂SO₄(9.20g、93.81mmol、5.00mL)を添加し、反応物を135℃で1.5時間攪拌した。次いで、反応物を0℃に冷却し、H₂O(2.00mL)中のNaNO₂(339.79mg、4.92mmol)の溶液を上記混合物に添加し、反応混合物を70℃で1時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、氷/H₂O(40mL)及びEtOAc(40mL)に注ぎ入れ、EtOAc(50mL×2)で抽出し、合わせた有機物を0.1N NaOH(40mL×2)で抽出し、次いで所望の塩基性水相にpH<4まで1N HClを添加し、次いでEtOAc(40mL×3)で抽出し、ブライン(40mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮して、化合物96D(410.00mg、収率76.25%)を薄黄色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.49 (s, 5H), 2.57 (s, 3H). MS (

50

ESI) m/z (M+H)⁺ 219.9.

【1052】

化合物96(35mg、収率:65.86%、白色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物96Dから、実施例5の通りに調製した。化合物96: ¹H NMR (400MHz, CD₃CN) δ 7.48 - 7.33 (m, 5H), 7.29 - 7.17 (m, 3H), 7.15 - 7.06 (m, 3H), 7.01 (br s, 1H), 6.26 (br s, 1H), 5.56 (ddd, J=4.4, 7.5, 9.5 Hz, 1H), 3.23 (dd, J=4.3, 14.2 Hz, 1H), 2.77 (dd, J=9.5, 14.3 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 394.1.

【1053】

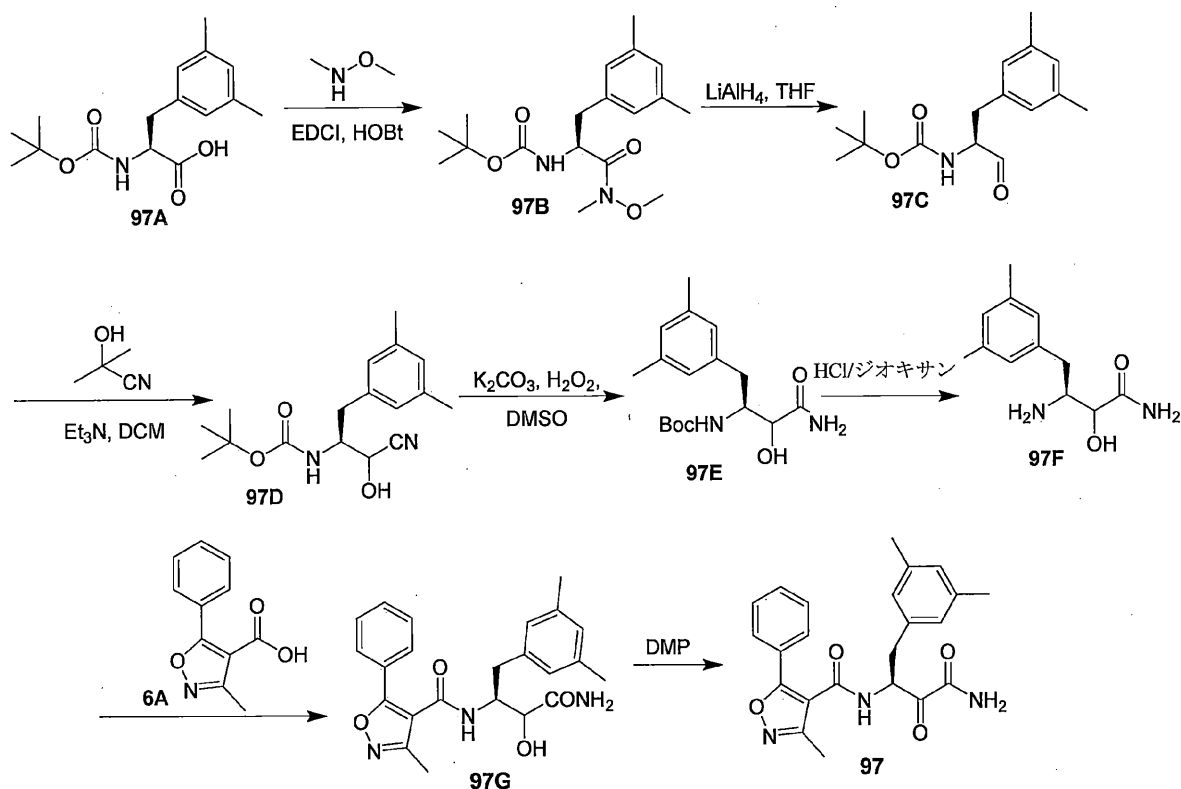
(実施例56)

(S)-N-(4-アミノ-1-(3,5-ジメチルフェニル)-3,4-ジオキソブタン-2-イル)-3-メチル-5-フェニルイソキサゾール-4-カルボキサミド(97)

10

【1054】

【化113】



20

30

【1055】

CHCl₃(20mL)中の化合物97A(1.0g、3.41mmol)、化合物N,O-ジメチルヒドロキシルアミン(400mg、4.09mmol、HCl)、HOBt(460mg、3.41mmol)及びNMM(1.03g、10.23mmol、1.12mL)の混合物を脱気し、0℃にてN₂で3回バージし、次いでEDCI(980mg、5.12mmol)を少量ずつ添加した。混合物をN₂雰囲気下、25℃で20時間攪拌した。反応混合物をH₂O(20mL)の添加によりクエンチし、次いでDCM(10mL)で希釈した。合わせた有機層を1N HCl(15mL×2)、飽和NaHCO₃水溶液(15mL×2)及びブライン(20mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物97B(1.13g、収率:98.5%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.08 (br d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.82 (s, 3H), 4.55 (br s, 1H), 3.71 (br s, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.82 - 2.72 (m, 1H), 2.68 - 2.58 (m, 1H), 2.22 (s, 6H), 1.32 (s, 9H).

40

【1056】

THF(10mL)中のLAH(255mg、6.72mmol)の溶液を脱気し、0℃にてN₂で3回バージし、THF(20mL)中の化合物97B(1.13g、3.36mmol)の混合物を滴下添加し、次いで混合物をN₂雰囲気下、0℃で2時間攪拌した。反応混合物をEtOAc(10mL)の添加によりクエンチし、次いで1N HC

50

l (50mL) を添加し、次いで EtOAc (20mL) で希釈し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、30 分間攪拌し、次いで濾過して、有機層を得た。合わせた有機層をブライン (20mL $\times$ 2) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物 97C (860mg、収率: 92.3%) を白色固体として得た。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.48 (s, 1H), 7.24 (br d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.85 - 6.73 (m, 3H), 4.08 - 3.94 (m, 1H), 3.04 - 2.91 (m, 1H), 2.70 - 2.57 (m, 1H), 2.20 (s, 6H), 1.39 - 1.19 (m, 9H).

【1057】

DCM (10mL) 中の化合物 97C (860mg、3.10mmol) の溶液に、化合物 2-ヒドロキシ-2-メチルプロパンニトリル (530mg、6.20mmol、570 μL) 及び Et_3N (470mg、4.65mmol、650 μL) を添加した。混合物を 25 $^\circ\text{C}$ で 22 時間攪拌した。反応混合物を 1N HCl (20mL) の添加によりクエンチし、次いで H_2O (20mL) で希釈し、DCM (20mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20mL $\times$ 3) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物 97D (930.00mg、収率: 98.6%) を黄色固体として得た。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.19 - 6.99 (m, 1H), 6.91 - 6.78 (m, 3H), 6.77 - 6.51 (m, 1H), 4.66 - 4.34 (m, 1H), 3.84 (br s, 1H), 2.99 - 2.81 (m, 1H), 2.75 - 2.60 (m, 1H), 2.27 (br s, 6H), 1.40 - 1.20 (m, 9H).

【1058】

DMSO (10mL) 中の化合物 97D (930mg、3.63mmol) 及び K_2CO_3 (850mg、6.11mmol) の溶液に、 H_2O_2 (3.46g、30.55mmol、2.94mL、純度: 30%) を添加した。混合物を 0 $^\circ\text{C}$ で 2 時間攪拌した。反応混合物を H_2O (100mL) で希釈し、EtOAc (30mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50mL $\times$ 2) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を DCM (3mL) 及び PE (25mL) 中で 30 分間攪拌し、濾過して、化合物 5 (970mg、収率: 98.32%) を白色固体として得た。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.42 - 7.08 (m, 1H), 6.86 - 6.45 (m, 3H), 6.21 - 5.49 (m, 1H), 4.06 - 3.82 (m, 1H), 3.31 (s, 1H), 2.72 - 2.52 (m, 2H), 2.26 - 2.13 (m, 6H), 1.40 - 1.18 (m, 9H).

【1059】

EtOAc (5mL) 中の化合物 97E (970mg、3.01mmol) の溶液に、HCl/EtOAc (4M、5mL) を添加した。混合物を 25 $^\circ\text{C}$ で 3 時間攪拌した。反応混合物を PE (20mL) で希釈し、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物 97F (370mg、収率: 43.7%、HCl) を白色固体として得た。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.09 - 7.89 (m, 3H), 7.58 (br s, 2H), 6.96 (br s, 2H), 6.89 (s, 1H), 4.26 (br s, 1H), 3.89 (br s, 1H), 3.69 - 3.57 (m, 1H), 2.91 - 2.73 (m, 2H), 2.30 (br s, 6H). MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 223.1.

【1060】

DCM (15mL) 中の化合物 97F (310mg、1.18mmol、HCl)、化合物 6A (200mg、984.30 μmol)、HOBT (133mg、984.30 μmol) 及び DIEA (520 μL 、2.95mmol) の混合物に、EDCI (285mg、1.48mmol) を添加し、次いで混合物を 25 $^\circ\text{C}$ で 18 時間攪拌した。反応混合物を H_2O (20mL $\times$ 2) で洗浄した。合わせた有機層を HCl (1N、30mL)、飽和 NaHCO_3 水溶液 (30mL) 及びブライン (50mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を石油エーテル (5mL) 及び DCM (1mL) 中で 30 分間攪拌し、濾過して、化合物 97G (270mg、収率: 61.9%) を白色固体として得た。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.59 - 8.24 (m, 1H), 7.64 - 7.51 (m, 2H), 7.49 - 7.28 (m, 5H), 6.89 - 6.77 (m, 3H), 5.98 - 5.63 (m, 1H), 4.61 - 4.49 (m, 1H), 4.11 - 3.86 (m, 1H), 2.86 - 2.59 (m, 2H), 2.21 - 2.03 (m, 9H). MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 408.1.

【1061】

DCM (10mL) 中の化合物 97G (100mg、245.42 μmol) の溶液に、DMP (320mg、736.26 μmol) を 0 $^\circ\text{C}$ で添加した。混合物を 25 $^\circ\text{C}$ で 7 時間攪拌した。反応混合物を飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液 (15mL) 及び飽和 NaHCO_3 水溶液 (15mL) の添加によりクエンチし、混合物を 0.2 時間攪拌し、次いで DCM (10mL) で希釈し、 H_2O (20mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を石油エーテル (15mL) 及び EtOAc (1mL) 中で 30 分間攪拌し、濾過して、化合物 97 (60mg、収率: 60.3%) を白色固体として得た。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.01 (br d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.18 (br

s, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.64 (br d, J=7.3 Hz, 2H), 7.53 - 7.46 (m, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 2H), 6.92 - 6.81 (m, 3H), 5.40 (br t, J = 7.3 Hz, 1H), 3.15 (br d, J=10.6 Hz, 1H), 2.72 - 2.58 (m, 1H), 2.18 (s, 6H), 2.11 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 406.1.

【1062】

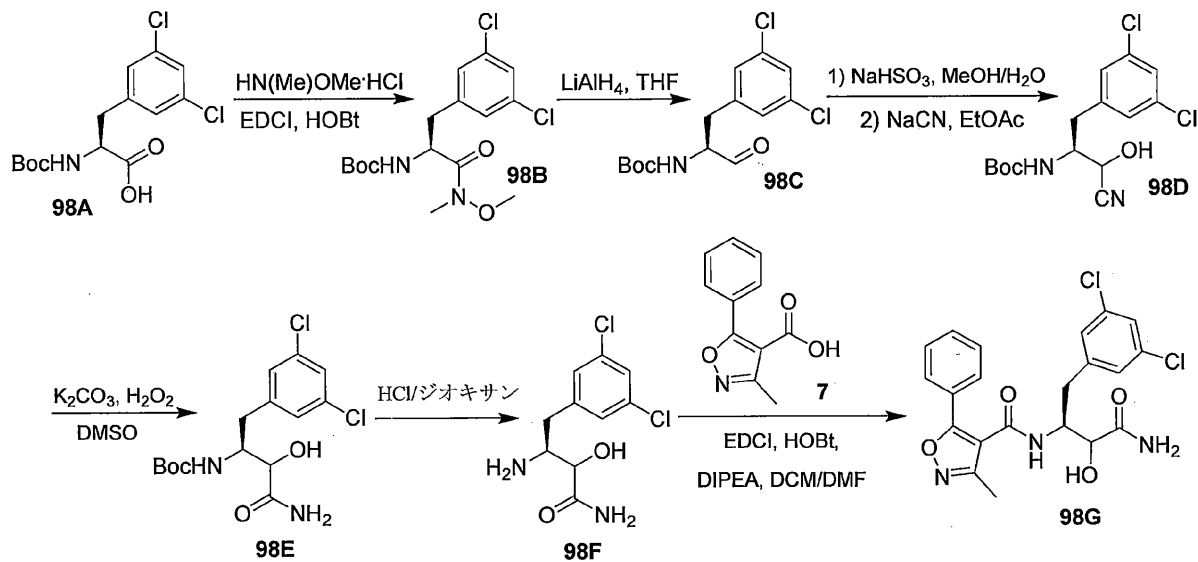
(実施例57)

(S)-N-(4-アミノ-1-(3,5-ジメチルフェニル)-3,4-ジオキソブタン-2-イル)-3-メチル-5-フェニルイソオキサゾール-4-カルボキサミド (98)

【1063】

【化114】

10



20

【1064】

CHCl₃ (30mL) 中の化合物 98A (1.0g、2.99mmol) 及び N-メトキシメタンアミン (321mg、3.29mmol、HCl) の溶液に、HOBT (404mg、2.99mmol) 及び EDCI (803mg、4.19mmol) を添加した。次いで、NMM (1.3mL、11.96mmol) を反応混合物中に添加した。添加後、反応混合物を 28℃ で 14 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残留物を 80mL の EtOAc 中に溶解した。混合物を 1N HCl (30mL×2) 及び飽和 NaHCO₃ 水溶液 (30mL×2)、次いでブライン (30mL) で洗浄した。混合物を Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮して、化合物 98B (1.1g、収率 82.9%) を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.44 (s, 1H), 7.34 - 7.19 (m, 3H), 4.55 (br s, 1H), 3.71 (br s, 3H), 3.17 - 3.00 (m, 3H), 2.90 - 2.80 (m, 1H), 2.76 - 2.67 (m, 1H), 1.29 (s, 8H). MS (ESI) m/z (M-56)⁺ 320.9.

30

【1065】

THF (10mL) 中の LiAlH₄ (122mg、3.21mmol) の溶液に、THF (20mL) 中の化合物 98B (1.1g、2.92mmol) の溶液を N₂ 雰囲気下、0℃ で添加した。添加後、反応混合物を 0℃ で 1 時間攪拌した。2mL の EtOAc を反応混合物中に 0℃ で添加し、混合物を 10 分間攪拌した。次いで、2mL の 1N HCl を反応混合物中にゆっくりと添加した。添加後、混合物を 80mL の EtOAc で希釈し、混合物を 1N HCl (30mL×2)、ブライン (30mL) で洗浄した。次いで、混合物を Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮して、化合物 98C (800mg、収率 80.9%) を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.52 (s, 1H), 7.53 - 7.17 (m, 4H), 4.20 - 4.08 (m, 1H), 3.19 - 3.08 (m, 1H), 2.72 - 2.63 (m, 1H), 1.37 - 1.27 (m, 9H).

40

【1066】

MeOH (10mL) 中の化合物 98C (800mg、2.51mmol) の溶液に、H₂O (15mL) 中の NaHSO₃ (261mg、2.51mmol) の溶液を 0~5℃ で滴下添加した。その後、反応混合物を 25℃ で 5 時間攪拌した。H₂O (20mL) 中の NaCN (129mg、2.64mmol) を反応混合物中に添加し、続いて EtOAc (40mL) を添加

50

した。その後、反応混合物を25℃で14時間攪拌した。有機層を分離し、ブライン(30mL)で洗浄し、次いでNa₂SO₄で乾燥させた。混合物を濃縮して、化合物98D(800mg、収率92.33%)を薄黄色ガム状物として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.46 - 7.22 (m, 3H), 7.16 - 7.02 (m, 1H), 6.89 - 6.70 (m, 1H), 4.65 - 4.30 (m, 1H), 3.95 - 3.76 (m, 1H), 3.07 - 2.87 (m, 1H), 2.76 - 2.55 (m, 1H), 1.32 - 1.20 (m, 8H).

【1067】

DMSO(8mL)中の化合物98D(800mg、2.32mmol)及びK₂CO₃(641mg、4.64mmol)の溶液に、H₂O₂(2mL、22.25mmol、純度30%)を0℃で添加した。添加後、反応混合物を0℃で1時間攪拌した。反応混合物を氷水(20mL)及び50mLの飽和Na₂SO₃水溶液で希釈した。混合物をEtOAc(50mL×3)で抽出し、合わせた抽出物を飽和Na₂SO₃水溶液(50mL×2)で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、粗化合物を得た。粗化合物をMTBE(5mL)で希釈し、濾過して、化合物98E(800mg、収率94.9%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.48 - 7.12 (m, 5H), 6.73 - 6.20 (m, 1H), 5.86 - 5.63 (m, 1H), 4.04 - 3.71 (m, 2H), 2.86 - 2.54 (m, 1H), 1.34 - 1.19 (m, 9H). MS (ESI) m/z (M +23)⁺ 384.9.

【1068】

EtOAc(10mL)中の化合物98E(800mg、2.20mmol)の溶液に、HCl/EtOAc(4M、55mL)を添加した。添加後、反応混合物を26℃で1時間攪拌した。20mLの石油エーテルを反応混合物中に添加し、混合物を濾過して、化合物98F(400mg、収率58.87%、HCl)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.35 (br s, 1H), 8.14 (br s, 1H), 7.62 - 7.41 (m, 3H), 7.33 (d, J=1.8 Hz, 1H), 6.90 - 6.50 (m, 1H), 4.28 (br s, 1H), 3.94 - 3.84 (m, 1H), 3.77 - 3.56 (m, 1H), 3.03 - 2.80 (m, 2H).

【1069】

DMF(10mL)中の化合物7(100mg、492.15 μmol)及び化合物98F(162mg、541.37 μmol、HCl)の溶液に、HOBT(67mg、492.15 μmol)及びDIEA(340 μL、1.97mmol)を添加し、次いでEDCI(133mg、689.01 μmol)を添加した。添加後、反応混合物を26℃で14時間攪拌した。混合物を30mLのEtOAcで希釈した。混合物を1N HCl(15mL×2)及び飽和NaHCO₃水溶液(15mL×3)、次いでブライン(20mL)で洗浄した。残留物をNa₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物を4mLのEtOAcで希釈し、濾過して、化合物98G(110mg、収率45.87%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.65 - 8.26 (m, 1H), 7.60 - 7.30 (m, 9H), 7.28 - 7.17 (m, 1H), 6.04 - 5.65 (m, 1H), 4.73 - 4.56 (m, 1H), 4.11 - 4.06 (m, 0.5H), 4.01 - 3.95 (m, 0.5H), 3.01 - 2.70 (m, 2H), 2.18 - 2.09 (m, 3H). MS (ESI) m/z (M + H)⁺ 448.1.

【1070】

DCM(30mL)及びDMSO(4mL)中の化合物98G(110mg、245.37 μmol)の溶液に、DMP(416mg、981.48 μmol)を添加した。添加後、反応混合物を26℃で2時間攪拌した。10mLの飽和Na₂S₂O₃水溶液及び10mLの飽和NaHCO₃水溶液を反応混合物中に添加し、混合物を20分間攪拌した。次いで、混合物を分離し、有機層を10mLの飽和Na₂S₂O₃水溶液及び10mLの飽和NaHCO₃水溶液、次いで水(20mL)及びブライン(20mL)で洗浄した。混合物をNa₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮して、化合物98(30mg、収率24.66%)を薄黄色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.08 (d, J=7.5 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.68 - 7.58 (m, 2H), 7.54 - 7.42 (m, 4H), 7.34 (d, J=1.8 Hz, 2H), 5.45 - 5.33 (m, 1H), 3.28 - 3.19 (m, 1H), 2.83 - 2.73 (m, 1H), 2.12 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M +H)⁺ 446.0.

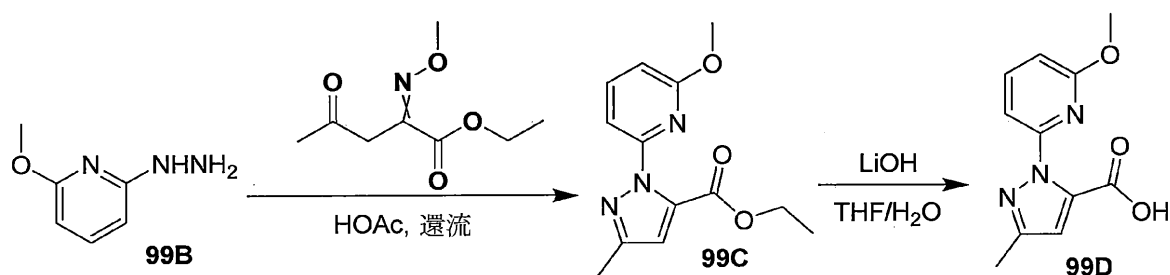
【1071】

(実施例58)

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(6-メトキシピリジン-2-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(99)

【1072】

【化 1 1 5】



10

【1 0 7 3】

$\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (17.44g、348.30mmol、16.93mL) 中の化合物2-クロロ-6-メトキシピリジン (5.0g、34.83mmol) の混合物を、 120°C で16時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残留物を得、次いで H_2O (30mL) で希釈し、酢酸エチル (40mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル=5:1~1:1) により精製して、化合物99B (1.06g、収率21.87%) を黄色油状物として得た。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.41 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.24 - 6.08 (m, 2H), 5.73 (br s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.83 - 2.75 (m, 2H). MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 140.1.

20

【1 0 7 4】

HOAc (20.00mL) 中の化合物99B (1.00g、7.19mmol) 及びエチル2-(メトキシイミノ)-4-オキソペンタノエート (1.35g、7.19mmol) の混合物を、 120°C で16時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して HOAc を除去した。残留物を H_2O (20mL) で希釈し、酢酸エチル (20mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル=1:0~5:1) により精製し、分取HPLC (TFA条件) により更に精製して、化合物99C (487.00mg、収率25.87%) を黄色油状物として得た。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.70 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.27 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.25 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 261.9.

30

【1 0 7 5】

THF (15.00mL) 中の化合物99C (487.00mg、1.99mmol) の溶液に、 H_2O (5.00mL) 中の $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (417.50mg、9.95mmol) を添加した。混合物を 28°C で16時間撹拌した。反応混合物を H_2O (10 mL) で希釈し、MTBE (15mL $\times$ 2) で抽出し、水相に $\text{pH}=3\sim4$ まで1N HCl を添加し、EA (15mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (15mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、中間体化合物99D (396mg、収率91.61%) を白色固体として得た。化合物99D: ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.86 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.26 (s, 3H). MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 234.1.

40

【1 0 7 6】

化合物99 (10.00mg、収率13.78%、白色固体) は、対応する中間体カルボン酸、化合物99D から、実施例5の通りに調製した。化合物99: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.68 (br t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.26 - 7.18 (m, 4H), 7.12 - 7.01 (m, 3H), 6.73 (br s, 1H), 6.68 - 6.60 (m, 1H), 6.65 (br d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.73 - 5.64 (m, 1H), 5.50 (br s, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.45 - 3.35 (m, 1H), 3.25 - 3.11 (m, 1H), 2.33 (s, 3H). MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 408.1.

【1 0 7 7】

(実施例59)

化合物101、493

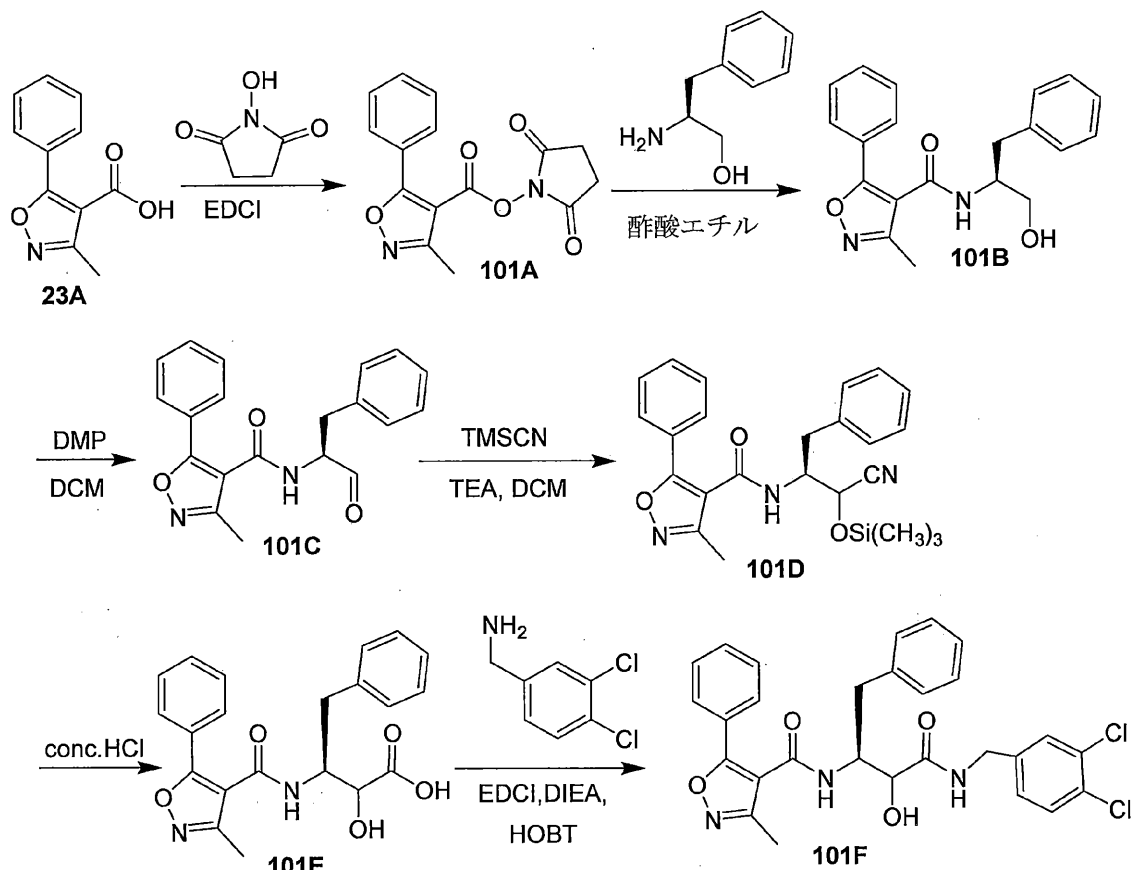
50

【1078】

(S)-N-(4-((3,4-ジクロロベンジル)アミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-メチル-5-フェニルイソオキサゾール-4-カルボキサミド(101)

【1079】

【化116】



10

20

30

【1080】

THF(300mL)中の化合物23A(20.00g、98.43mmol)の溶液に、1-ヒドロキシピロリジン-2,5-ジオン(12.46g、108.27mmol)及びEDCI(22.64g、118.12mmol)をDCM(200mL)と共に添加した。混合物を25℃で12時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、酢酸エチル(200mL)で希釈した。次いで、混合物をHCl(1M、200mL)、飽和NaHCO₃水溶液(200mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。化合物101A(28.00g、粗製)を黄色油状物として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.94 - 7.88 (m, 2H), 7.69 - 7.63 (m, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 2H), 2.87 (br s, 4H), 2.50 - 2.48 (m, 3H).

40

【1081】

DMF(200mL)中の化合物101A(28.00g、93.25mmol)の溶液に、(2S)-2-アミノ-3-フェニルプロパン-1-オール(15.51g、102.57mmol)を添加した。混合物を25℃で12時間攪拌した。混合物をH₂O(1000mL)で希釈し、酢酸エチル(1000mL)で抽出し、有機層をHCl(1000mL水溶液)、NaHCO₃(1000mL水溶液)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。化合物3(20.00g、収率63.8%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.45 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.66 - 7.61 (m, 2H), 7.53 - 7.40 (m, 3H), 7.32 - 7.18 (m, 5H), 4.97 - 4.92 (m, 1H), 4.33 - 4.23 (m, 1H), 3.54 - 3.41 (m, 2H), 3.01 - 2.97 (m, 1H), 2.69

50

- 2.57 (m, 1H), 2.06 (s, 3H).

【1082】

DCM(100mL)中の化合物101B(3.00g、8.92mmol)の溶液に、DMP(5.67g、13.38mmol)を添加した。混合物を25℃で3時間攪拌した。混合物を10%Na₂S₂O₃(水溶液):飽和NaHCO₃(水溶液)(1:1、200mL)でクエンチし、DCM(200mL)で抽出し、ブライン(200mL×3)で洗浄した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。化合物101C(2.70g、収率90.5%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.66 (s, 1H), 8.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.67 - 7.63 (m, 2H), 7.53 - 7.47 (m, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 2H), 7.29 - 7.19 (m, 5H), 4.79 - 4.72 (m, 1H), 3.37 - 3.32 (m, 1H), 2.81 - 2.72 (m, 1H), 2.09 (s, 3H).

【1083】

DCM(20mL)中の化合物101C(500.0mg、1.50mmol)の溶液に、TMSCN(223.2mg、2.25mmol、280uL)及びTEA(15.2mg、150.00 μmol、20uL)を添加した。混合物を0℃で3時間攪拌した。混合物を濃縮し、酢酸エチル(20mL)で希釈し、水(20mL)、ブライン(20mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、化合物101D(600.0mg、粗製)を無色油状物として得た。

【1084】

THF(10mL)中の化合物101D(600.0mg、1.41mmol)の溶液に、HCl(10mL)を添加した。混合物を60℃で12時間攪拌した。混合物をH₂O(200mL)で希釈し、酢酸エチル(100mL)で抽出し、有機層をNaHCO₃(100mL水溶液)で洗浄し、水相にpH約1になるまでHCl(1M)を添加し、次いで酢酸エチル(100mL)で抽出し、有機層をブライン(100mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。化合物101E(240.0mg、粗製)を無色油状物として得、次の工程で直接使用した。

【1085】

THF(10.00mL)中の化合物101E(200.0mg、526 μmol)の溶液に、(3,4-ジクロロフェニル)メタンアミン(92.6mg、525.78 μmol、70uL)、DIEA(203.85mg、1.58mmol、275.48uL)、HOBt(71.04mg、525.78 μmol)及びEDCI(120.95mg、630.93 μmol)を添加した。混合物を25℃で4時間攪拌した。混合物を濃縮し、酢酸エチル(50mL)で希釈し、HCl(1M、50mL)、飽和NaHCO₃(50mL水溶液)、ブライン(50mL×3)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。混合物をCH₃CN(5mL)で摩砕し、濾過した。化合物101F(70.0mg、収率24.7%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.63 - 8.53 (m, 1H), 8.30 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.58 - 7.10 (m, 13H), 6.20 - 5.94 (m, 1H), 4.68 - 4.57 (m, 1H), 4.32 - 4.16 (m, 2H), 4.08 - 3.99 (m, 1H), 2.97 - 2.67 (m, 2H), 2.07 - 1.96 (m, 1H), 2.07 - 1.96 (m, 2H).

【1086】

DCM(10mL)及びDMSO(1.00mL)中の化合物101F(60.0mg、111.44 μmol)の溶液に、DMP(141.8mg、334.32 μmol)を添加した。混合物を25℃で3時間攪拌した。混合物を10%Na₂S₂O₃(水溶液):飽和NaHCO₃(水溶液)(1:1、20mL)でクエンチし、DCM(10mL)で抽出し、ブライン(20mL×3)で洗浄した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。化合物101(33.2mg、収率55.5%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.52 - 9.43 (m, 1H), 9.12 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.69 - 7.38 (m, 7H), 7.35 - 7.20 (m, 6H), 5.53 - 5.42 (m, 1H), 4.40 - 4.32 (m, 2H), 3.31 - 3.19 (m, 1H), 2.93 - 2.71 (m, 1H), 2.12 - 2.00 (m, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 536.1.

【1087】

(S)-N-(4-(((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メチル)アミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-メチル-5-フェニルイソオキサゾール-4-カルボキサミド(493)

化合物493(20mg、収率23.4%、黄色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物101E及び(1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メタンアミンから、化合物101の通りに調製し、続いて2-(トリメチルシリル)エトキシメチル基を除去して、化合物493を得た。化合物493: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.07 (s, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 3H), 7.56 (br s, 1H), 7.52 - 7.38 (m, 4H), 7.30 (br s, 1H), 7.25 - 7.14 (m, 4H), 6.89 (br d, J = 6.2 Hz, 2H), 6.12 (br d, J = 6.8 Hz, 1H), 5

10

20

30

40

50

.72 - 5.63 (m, 1H), 4.62 (br d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.37 (br dd, $J = 4.7, 14.0$ Hz, 1H), 2.99 (br dd, $J = 7.9, 14.3$ Hz, 1H), 2.33 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 378.1.

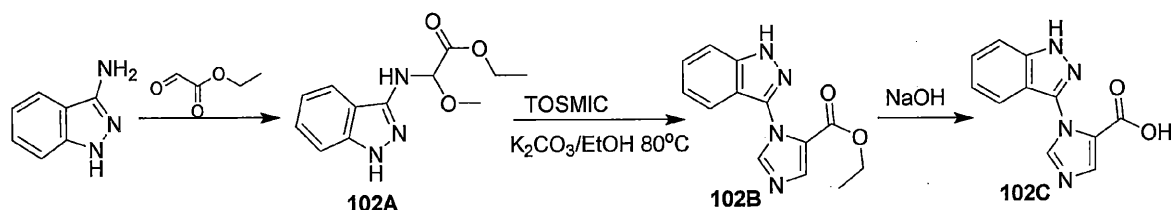
【1088】

(実施例60)

(S)-1-(1H-インダゾール-3-イル)-N-(1-オキシ-3-フェニルプロパン-2-イル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド(102)

【1089】

【化117】



10

【1090】

MeOH(90mL)中の1H-インダゾール-3-アミン(8.7g、65.3mmol)の溶液に、2-オキシ酢酸エチル(20g、98.01mmol)を添加した。混合物を25℃で2時間攪拌した。混合物を濾過し、濃縮して、粗生成物102A(15g、粗製)を褐色固体として得、これを精製することなく次の工程に使用した。

20

【1091】

EtOH(400mL)中の102A(15g、69.1mmol)の溶液に、K₂CO₃(14.5g、104mmol)及びTosMIC(11.6g、59.4mmol)を添加した。混合物を90℃で0.5時間攪拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=1:0~1:1)により精製して、化合物102B(2.9g、収率:16.4%)を黄色固体として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 11.04 (br s, 1H), 7.98 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 3H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 4.24 - 4.14 (m, 2H), 1.14 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

30

【1092】

THF(40mL)及びH₂O(8mL)中の102B(2.9g、11.3mmol)の溶液に、NaOH(905mg、22.6mmol)を添加した。混合物を25℃で10時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して有機溶媒を除去し、EtOAc(20mL)で抽出した。水性層を1M HClでpH約5に酸性化し、次いでEtOAc(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層をH₂O(40mL)、ブライン(40mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、102C(1.5g、収率:58.1%)を黄色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.35 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 7.20 - 7.15 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 228.9.

【1093】

化合物102(20mg、収率52.9%、淡黄色固体)は、対応する中間体化合物102C及び21G((S)-2-アミノ-3-フェニルプロパン-1-オール)から、実施例6の通りに調製した。化合物102: ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 13.22 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.95 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.59 - 7.51 (m, 1H), 7.42 - 7.40 (m, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 2H), 7.24 - 7.18 (m, 4H), 7.12 - 7.06 (m, 1H), 7.06 - 7.06 (m, 1H), 4.34 - 4.23 (m, 1H), 3.19 - 3.15 (m, 1H), 2.77 - 2.74 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 360.1.

40

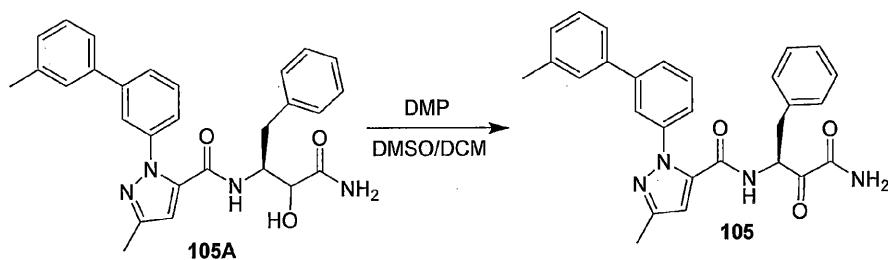
【1094】

(実施例61)

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキシ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-メチル-1-(3'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(105)

50

【化 1 1 8】



10

【 1 0 9 6 】

THF(50mL)中の化合物103A(150mg、0.33mmol)及びm-トリルボロン酸(89mg、0.66mmol)の混合物に、H₂O(10mL)、Na₂CO₃(70mg、0.66mmol)及びPd(PPh₃)₄(38mg、0.033mmol)をN₂下、25℃で一度に添加した。混合物を80℃で12時間攪拌した。反応混合物にH₂O(100mL)を添加し、EA(100mL×3)で抽出した。合わせた有機層を飽和NaHCO₃水溶液(150mL×3)、ブライン(150mL×3)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗生成物をi-プロピルエーテル/C₆H₅CN(10/1、10mL)で処理した。固体を収集し、真空中で乾燥させて、化合物2A(72.7mg、収率42.70%)を灰色固体として得た。化合物105A: ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.51 - 8.10 (m, 1H), 7.60 - 7.52 (m, 2H), 7.47 - 7.38 (m, 2H), 7.36 - 7.28 (m, 3H), 7.26 - 7.12 (m, 7H), 7.03 - 6.93 (m, 1H), 6.57 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 5.93 - 5.73 (m, 1H), 4.49 - 4.29 (m, 1H), 4.04 - 3.86 (m, 1H), 2.90 - 2.81 (m, 1H), 2.81 - 2.72 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.24 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 469.2.

20

【 1 0 9 7 】

DCM(10mL)及びDMSO(1mL)中の化合物105A(65mg、0.14mmol)の混合物に、DMP(177mg、0.42mmol)を0℃で一度に添加した。混合物を0℃で10分間攪拌し、次いで温度を25℃にし、2時間攪拌した。反応物を20mLの10%Na₂S₂O₃水溶液及び20mLの飽和NaHCO₃水溶液によりクエンチし、次いでDCM(30mL×3)で抽出した。合わせた有機相をブライン(40mL×3)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を分取HPLC(塩基性条件)により精製して、化合物105(35.0mg、収率53.6%)を白色固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.08 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.08 - 8.00 (m, 1H), 7.84 (br s, 1H), 7.60 - 7.52 (m, 2H), 7.45 - 7.37 (m, 3H), 7.36 - 7.30 (m, 1H), 7.28 - 7.25 (m, 3H), 7.23 - 7.16 (m, 3H), 7.12 - 7.06 (m, 1H), 6.60 (br s, 1H), 5.29 (br s, 1H), 3.22 - 3.14 (m, 1H), 2.86 - 2.76 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.28 - 2.22 (m, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 467.2.

30

【 1 0 9 8 】

(实施例62)

化合物103、106、216~218、214

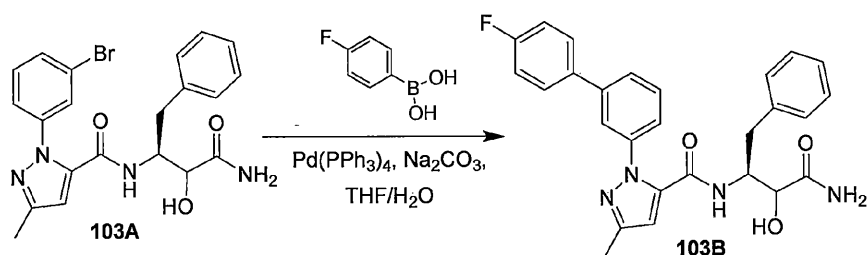
【 1 0 9 9 】

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド (103)

40

【 1 1 0 0 】

【化 1 1 9】



10

【 1 1 0 1】

化合物103B(110mg、収率70.98%、オフホワイトの固体)は、対応する中間体化合物103A及び(4-フルオロフェニル)ボロン酸から、実施例49の通りに調製した。化合物103B: ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.45 (d, $J = 9.0$ Hz, 0.5H), 8.15 (d, $J = 9.0$ Hz, 0.5H), 7.68 - 7.52 (m, 4H), 7.40 - 7.13 (m, 10H), 7.02 (br d, $J = 8.4$ Hz, 0.5H), 6.94 (br d, $J = 7.9$ Hz, 0.5H), 6.59 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.93 - 5.74 (m, 1H), 4.49 - 4.32 (m, 1H), 4.02 - 3.88 (m, 1H), 2.95 - 2.66 (m, 2H), 2.26 - 2.19 (m, 3H).

【 1 1 0 2】

化合物103(78mg、収率68.93%、淡黄色固体)は、対応する中間体化合物103Bから、実施例61の通りに調製した。化合物103: ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.09 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.65 (dd, $J = 5.4, 8.7$ Hz, 2H), 7.58 (br d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.41 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 6H), 7.23 - 7.19 (m, 1H), 7.11 (br d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.35 - 5.25 (m, 1H), 3.18 (dd, $J = 3.5, 13.7$ Hz, 1H), 2.81 (dd, $J = 10.4, 13.7$ Hz, 1H), 2.25 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 471.1.

20

【 1 1 0 3】

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(3'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(106)

化合物106(18.7mg、収率46.2%、薄黄色固体)は、対応する出発物質、化合物103A及び(3-フルオロフェニル)ボロン酸から、実施例61の通りに調製した。化合物106: ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.08 (br d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.05 (br s, 1H), 7.85 (br s, 1H), 7.69 - 7.62 (m, 1H), 7.60 - 7.56 (m, 1H), 7.52 - 7.43 (m, 3H), 7.43 - 7.37 (m, 1H), 7.33 - 7.24 (m, 4H), 7.24 - 7.15 (m, 2H), 7.13 - 7.05 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.35 - 5.25 (m, 1H), 3.20 - 3.15 (m, 1H), 2.86 - 2.76 (m, 1H), 2.28 - 2.21 (m, 3H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 471.1.

30

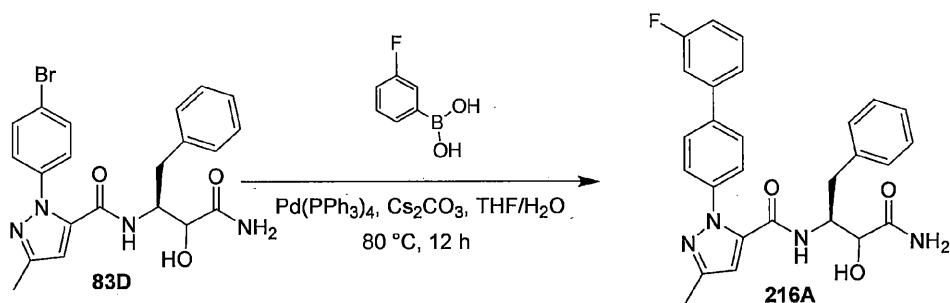
【 1 1 0 4】

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(3'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(216)

【 1 1 0 5】

40

【化 1 2 0】



10

【1 1 0 6】

化合物216(26mg、収率16.7%、黄色固体)は、対応する出発物質、化合物83D及び(3-フルオロフェニル)ボロン酸から、実施例62の通りに調製した。化合物216: ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 7.59 (br d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.47 - 7.35 (m, 4H), 7.33 - 7.27 (m, 4H), 7.05 (br d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 6.75 (br s, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.42 - 6.33 (m, 1H), 5.66 - 5.50 (m, 2H), 3.39 (br dd, $J = 5.0, 13.8$ Hz, 1H), 3.16 (br dd, $J = 7.4, 14.0$ Hz, 1H), 2.40 - 2.29 (m, 3H). MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ 471.1.

20

【1 1 0 7】

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(2'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(217)

化合物217は、対応する出発物質、化合物83D及び(2-フルオロフェニル)ボロン酸から、実施例62の通りに調製した。化合物217(13mg、収率14.49%、黄色固体): ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 7.59 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.49 - 7.39 (m, 3H), 7.37 - 7.26 (m, 3H), 7.24 - 7.13 (m, 3H), 7.02 (br d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 6.72 (br s, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.37 - 6.29 (m, 1H), 5.62 - 5.49 (m, 2H), 3.36 (dd, $J = 5.3, 14.1$ Hz, 1H), 3.11 (dd, $J = 7.4, 14.0$ Hz, 1H), 2.38 - 2.29 (m, 3H). MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ 471.2.

30

【1 1 0 8】

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-メチル-1-(3'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(218)

化合物218は、対応する出発物質、化合物83D及びm-トリルボロン酸から、実施例62の通りに調製した。化合物218(収率36.1%、黄色固体): ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 9.16 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.50 - 7.43 (m, 2H), 7.38 - 7.28 (m, 5H), 7.26 - 7.21 (m, 3H), 7.18 (br d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.28 - 5.18 (m, 1H), 3.20 (br dd, $J = 3.6, 13.8$ Hz, 1H), 2.83 (dd, $J = 10.6, 13.7$ Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).

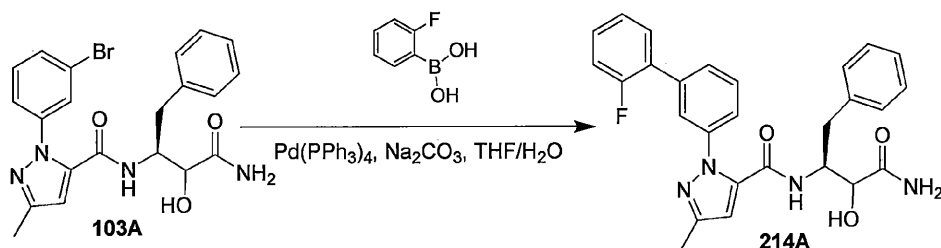
【1 1 0 9】

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(2'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(214)

40

【1 1 1 0】

【化 1 2 1】



10

【1 1 1 1】

化合物214は、対応する出発物質、化合物103A及び(2-フルオロフェニル)ボロン酸から、実施例62の通りに調製した。化合物214(20mg、収率29.5%、白色固体)： ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.62 - 7.55 (m, 2H), 7.52 - 7.43 (m, 2H), 7.41 - 7.30 (m, 2H), 7.26 - 7.22 (m, 3H), 7.21 - 7.13 (m, 2H), 7.03 - 6.94 (m, 2H), 6.65 (br s, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.33 - 6.26 (m, 1H), 5.56 - 5.52 (m, 1H), 5.37 (br s, 1H), 3.38 - 3.31 (m, 1H), 3.17 - 3.09 (m, 1H), 2.36 - 2.30 (m, 3H). MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ 471.1.

【1 1 1 2】

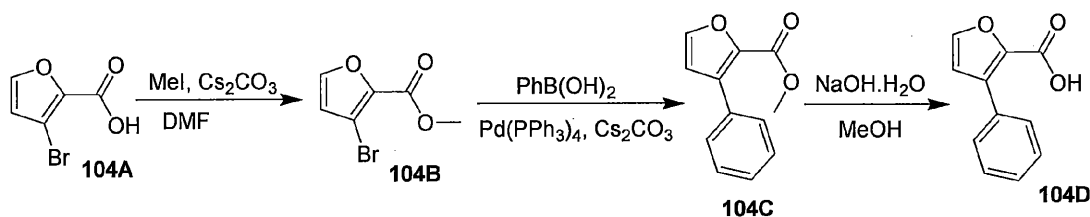
(実施例63)

20

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-フェニルフラン-2-カルボキサミド(104)

【1 1 1 3】

【化 1 2 2】



30

【1 1 1 4】

無水THF(13mL)中の*i*-Pr₂NH(3mL、18.71mmol)の溶液に、*n*-BuLi(7mL、18.71mmol)を-78℃で滴下添加し、0℃で30分間攪拌した。次いで、THF(13mL)中の3-ブロモフラン(2.5g、17.01mmol)の溶液を混合物に-78℃で滴下添加し、混合物を-78℃で30分間攪拌した。無水C₂O₂を溶液に-78℃で30分間注ぎ入れた。反応物をH₂O(20mL)でクエンチし、酢酸エチル(20mL)で抽出し、次いで水相をpH約3になるまでHClで処理した。沈殿物を濾過し、減圧下で乾燥させた。化合物104A(1.8g、粗製)を黄色固体として得た。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ 7.96 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.8 Hz, 1H).

40

【1 1 1 5】

Cs₂CO₃(2.13g、6.55mmol)を、DMF(10mL)中の化合物104A(500mg、2.62mmol)の溶液に添加した。次いで、MeI(652.43uL、10.48mmol)を混合物に添加した。混合物を25℃で13時間攪拌した。混合物を酢酸エチル(35mL)及びH₂O(30mL)で希釈した。有機層を分離し、水性層を洗浄し、酢酸エチル(20mL×2)で抽出した。合わせた有機層をブライン(30mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=15/1)により精製した。化合物104B(250mg、収率46.54%)を白色固体として得た。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 7.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.94 - 3.92 (m, 3H)

50

【1116】

THF(4mL)及びH₂O(2mL)中の化合物104B(221mg、1.08mmol)の溶液に、フェニルボロン酸(263mg、2.16mmol)及びCs₂CO₃(553mg、1.70mmol)、続いてPd(PPh₃)₄(125mg、108.00 μmol)を添加し、次いで混合物を80℃に加熱し、12時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、H₂O(6mL)を添加して反応物をクエンチした。混合物を酢酸エチル(10mL×2)で抽出した。合わせた有機層をH₂O(10mL)、ブライン(10mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。残留物をFCC(PE/EA:0~10/1)により精製した。化合物104C(180mg、収率82.42%)を黄色油状物として得た。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.61 - 7.55 (m, 3H), 7.45 - 7.35 (m, 3H), 6.64 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H)

【1117】

10

MeOH(5mL)中の化合物104C(170mg、840.71 μmol)の溶液に、NaOH(2M、2mL)を滴下添加し、次いで混合物を25℃で2時間撹拌した。反応物をH₂O(5mL)で希釈し、溶媒を減圧下で除去し、次いで混合物をMTBE(5mL)で抽出した。水相をpH約3になるまでHCl(1M)で処理し、次いで水相を酢酸エチル(5mL×3)で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。化合物104D(120mg、収率75.85%)を白色固体として得、これを次の工程で直接使用した。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 7.90 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.59 - 7.53 (m, 2H), 7.39 - 7.28 (m, 3H), 6.80 (d, J = 1.8 Hz, 1H)

【1118】

化合物104(35mg、収率44.0%、黄色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物104Dから、実施例5の通りに調製した。化合物104: ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8.56 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.88 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.61 - 7.54 (m, 2H), 7.36 - 7.29 (m, 3H), 7.29 - 7.25 (m, 4H), 7.21 - 7.17 (m, 1H), 6.90 - 6.83 (m, 1H), 5.39 - 5.29 (m, 1H), 3.21 - 3.12 (m, 1H), 3.01 - 2.92 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 363.1

20

【1119】

(実施例64)

化合物107、243、253、265、168、459、460、475

【1120】

(S)-N-(4-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3,4-ジオキソブタン-2-イル)-2-メチル-4-フェニルオキサゾール-5-カルボキサミド(107)

30

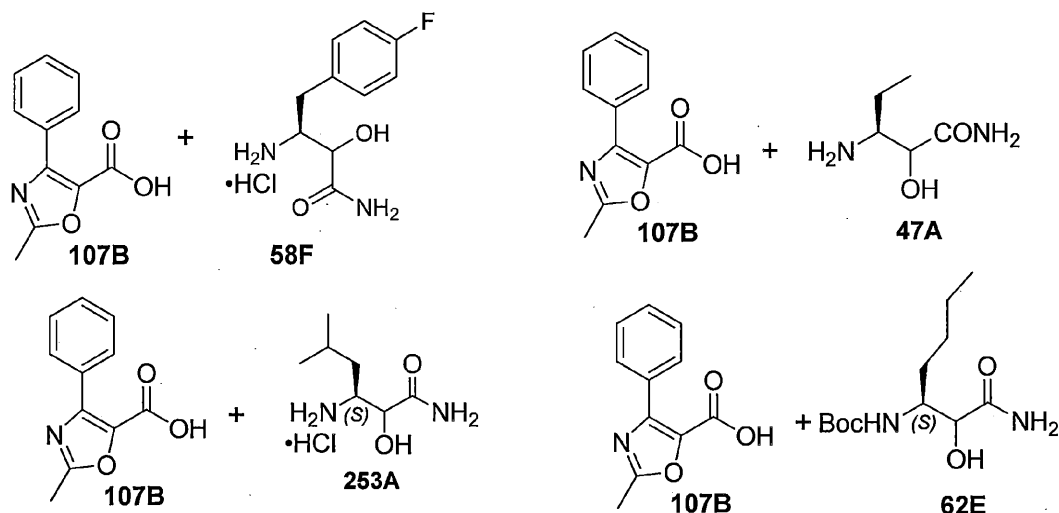
(S)-N-(1-アミノ-1,2-ジオキソペンタン-3-イル)-2-メチル-4-フェニルオキサゾール-5-カルボキサミド(243)

(S)-N-(1-アミノ-5-メチル-1,2-ジオキソヘキサン-3-イル)-2-メチル-4-フェニルオキサゾール-5-カルボキサミド(253)

(S)-N-(1-アミノ-1,2-ジオキソヘプタン-3-イル)-2-メチル-4-フェニルオキサゾール-5-カルボキサミド(265)

【1121】

【化 1 2 3】



10

【 1 1 2 2】

化合物107、243、253及び265は、対応する出発物質、それぞれ-化合物107B及び化合物58F、47A、253A又は62Eから、実施例5の通りに調製した。 20

【 1 1 2 3】

化合物107(77.3mg、収率51.80%、白色固体): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.12 - 8.05 (m, 2H), 7.46 - 7.36 (m, 3H), 7.12 - 7.05 (m, 2H), 7.00 - 6.94 (m, 2H), 6.79 - 6.70 (m, 2H), 5.72 - 5.64 (m, 1H), 5.53 (br s, 1H), 5.57 - 5.47 (m, 1H), 3.46 - 3.38 (m, 1H), 3.24 - 3.16 (m, 1H), 2.56 (s, 3H). MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 396.1.

【 1 1 2 4】

化合物243(52.8mg、収率42.87%、黄色固体): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.13 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.47 - 7.33 (m, 3H), 6.91 - 6.81 (m, 1H), 6.75 (br s, 1H), 5.53 - 5.36 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.20 - 2.08 (m, 1H), 1.88 - 1.76 (m, 1H), 0.99 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 316.1. 30

【 1 1 2 5】

化合物253(6.5mg、収率6.42%、白色固体): ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.19 - 8.09 (m, 2H), 7.50 - 7.34 (m, 3H), 6.84 - 6.68 (m, 2H), 5.55 - 5.38 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.87 - 1.74 (m, 2H), 1.63 - 1.58 (m, 1H), 1.04 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.4 Hz, 3H). MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 344.1.

【 1 1 2 6】

化合物265(79.7mg、純度94.04%、白色固体): ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.73 (d, J =6.8 Hz, 1H), 8.13 - 8.03 (m, 3H), 7.79 (s, 1H), 7.45 - 7.35 (m, 3H), 5.17 - 5.10 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.87 - 1.76 (m, 1H), 1.73 - 1.60 (m, 1H), 1.45 - 1.26 (m, 4H), 0.93 - 0.83 (m, 3H). MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 344.1. 40

【 1 1 2 7】

(S)-N-(4-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3,4-ジオキソブタン-2-イル)-1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(168)

対応する出発物質、化合物32F及び58Fから、実施例64の通りに調製した。化合物168(21.3mg、収率:45.1%、薄黄色固体): ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.38 (br d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.12 - 7.99 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.54 (br d, J = 3.7 Hz, 2H), 7.36 - 7.24 (m, 5H), 7.12 (br t, J = 8.7 Hz, 2H), 5.30 - 5.20 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.19 - 3.09 (m, 1H), 2.87 - 2.74 (m, 1H). MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 395.1.

【 1 1 2 8】

50

N-(4-(シクロプロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-2-メチル-4-フェニルオキサゾール-5-カルボキサミド(459)

対応する出発物質、化合物107B及び3-アミノ-N-シクロプロピル-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタンアミド塩酸塩から、化合物107の通りに調製した。化合物459(210mg、収率:65.2%、白色固体): ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.88 - 8.79 (m, 2H), 8.06 - 7.99 (m, 2H), 7.43 - 7.34 (m, 3H), 7.33 - 7.26 (m, 4H), 7.25 - 7.18 (m, 1H), 5.48 - 5.35 (m, 1H), 3.26 - 3.17 (m, 1H), 3.05 - 2.94 (m, 1H), 2.82 - 2.71 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 0.70 - 0.52 (m, 4H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 418.2.

【1129】

N-(1-(シクロプロピルアミノ)-1,2-ジオキソヘプタン-3-イル)-2-メチル-4-フェニルオキサゾール-5-カルボキサミド(460)

対応する出発物質、化合物107B及び3-アミノ-N-シクロプロピル-2-ヒドロキシヘプタンアミド塩酸塩から、化合物107の通りに調製した。化合物460(180mg、収率:53.3%、白色固体): ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.76 (br s, 2H), 8.10 (br s, 2H), 7.40 (br s, 3H), 5.12 (br s, 1H), 2.77 (br s, 1H), 2.56 (br s, 3H), 1.81 (br s, 1H), 1.68 (br s, 1H), 1.32 (br s, 4H), 0.88 (br s, 3H), 0.70 - 0.52 (m, 4H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 384.2.

【1130】

(S)-N-(4-フルオロ-3-オキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-2-メチル-4-フェニルオキサゾール-5-カルボキサミド(475)

対応する出発物質、化合物107B及び(2S,3S)-3-アミノ-1-フルオロ-4-フェニルブタン-2-オール塩酸塩から、化合物107の通りに調製した。化合物475(75mg、収率:50.28%、白色固体): ^1H NMR (400MHz, CDCl $_3$) δ 8.13 - 8.08 (m, 2H), 7.47 - 7.38 (m, 3H), 7.36 - 7.28 (m, 3H), 7.18 (d, J=6.6 Hz, 2H), 6.81 - 6.76 (m, 1H), 5.31 - 5.22 (m, 1H), 5.05 - 4.89 (m, 1H), 4.88 - 4.72 (m, 1H), 3.29 - 3.22 (m, 1H), 3.17 - 3.10 (m, 1H), 2.57 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 367.1.

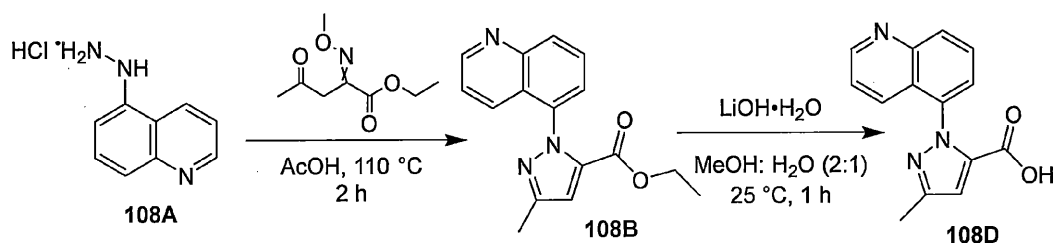
【1131】

(実施例65)

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-メチル-1-(キノリン-5-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(108)

【1132】

【化124】



【1133】

0℃で濃HCl(20mL)中のキノリン-5-アミン(5g、34.68mmol)から構成される混合物に、NaNO $_2$ (2.63g、38.15mmol)を滴下添加し、得られた混合物を0℃で0.5時間攪拌した。反応混合物を0.5時間かけて25℃に加温し、次いで0℃に冷却した。SnCl $_2$ ·2H $_2$ O(15.65g、68.36mmol、濃HCl20mL中)を反応混合物に滴下添加し、0℃で0.5時間攪拌した。得られた混合物を激しく攪拌しながら4時間かけて25℃に加温した。反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去した。残留物をエタノール90mL(30mL×3)で希釈し、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物108A(5.2g、収率76.64%、HCl)を黄色固体として得た。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9.98 (br s, 1H), 9.26 - 9.15 (m, 2H), 8.07 - 7.97 (m, 2H), 7.89 (d, J = 8.8

10

20

30

40

50

Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.8 Hz, 1H).

【1134】

AcOH(20mL)中の化合物108A(2g、12.56mmol、HCl)及びエチル2-(メトキシイミノ)-4-オキソペンタノエート(1.91g、10.22mmol)の混合物を脱気し、N₂で3回パージし、次いで混合物をN₂雰囲気下、110℃で2時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮してAcOHを除去した。残留物をCH₂Cl₂(100mL)で希釈し、飽和NaHCO₃水溶液でpH約7~8に調整し、次いでCH₂Cl₂(40mL×2)で抽出した。有機相を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得、これをカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=1:0~0:1)により精製して、化合物108B(1.2g、収率41.78%)を黄色固体として、化合物108C(150mg、収率5.22%)を黄色固体として得た。化合物108B: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.93 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.78 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.05 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.00 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

10

【1135】

化合物108C: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.98 - 8.87 (m, 1H), 8.27 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.83 - 8.77(m, 1H), 7.68 - 7.56 (m, 2H), 7.45 - 7.40 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.42 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

【1136】

MeOH(10mL)及びH₂O(5mL)中の108B(250mg、888.7 μmol)の混合物に、LiOH・H₂O(149.2mg、3.55mmol)を一度に添加し、混合物を25℃で1時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮してMeOHを除去した。残留物をH₂O(10mL)で希釈し、1N HClでpH約3に調整し、次いでDCM(40mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(30mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、中間体化合物108D(200mg、収率88.03%)を白色固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.97 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.89 - 7.79 (m, 1H), 7.67 - 7.62 (m, 1H), 7.61 - 7.52 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 2.32 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+1)⁺ 253.9.

20

【1137】

化合物108(21.2mg、収率23.11%、白色固体)は、対応する中間体化合物108D及び12Gから、実施例107の通りに調製した。化合物108: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.95 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.77 - 7.66 (m, 2H), 7.50 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 3H), 6.89 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 6.63 (s, 2H), 6.28 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.53 - 5.39 (m, 2H), 3.24 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.03 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 428.1.

30

【1138】

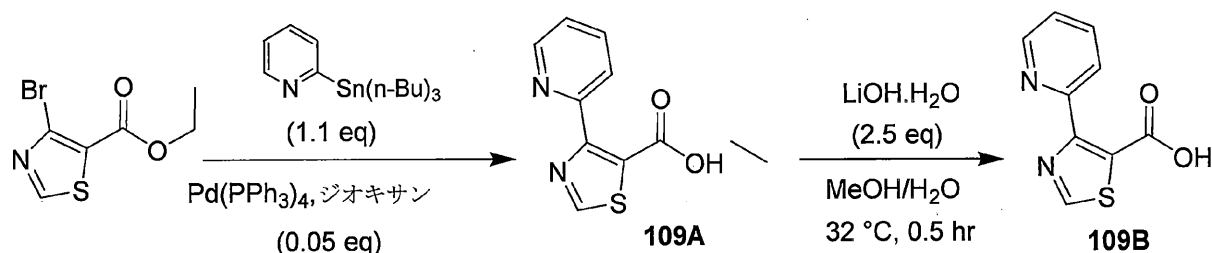
(実施例66)

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-4-(ピリジン-2-イル)チアゾール-5-カルボキサミド(109)

【1139】

【化125】

40



【1140】

50

ジオキサン(15mL)中のエチル4-ブロモチアゾール-5-カルボキシレート(500mg、2.12mmol)、2-(トリブチルスタンニル)ピリジン(858.5mg、2.33mmol)、Pd(PPh₃)₄(122.5mg、106 μmol)の混合物を、105℃で14時間撹拌した。混合物を濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=3:1~1:1)により精製して、化合物109A(21mg、収率44.05%)を黄色油状物として得た。MS(ESI)m/z(M+H)⁺235.0。

【1141】

MeOH(10mL)及び水(2mL)中の化合物109A(221mg、943.36 μmol)の溶液に、LiOH·H₂O(99mg、2.36mmol、2.5当量)を添加した。混合物を32℃で0.5時間撹拌した。MeOHを蒸発させた。残留物に、水(20mL)を添加した。混合物をMTBE(5mL)で抽出し、分離した。水性層を1N HClでpH約3に酸性化し、酢酸エチル(3×20mL)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、化合物109B(155mg、収率79.68%)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.37 (s, 1H), 8.84 (br d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.34 (br t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.78 (t, J = 6.2 Hz, 1H).

【1142】

化合物109(5.7mg、収率13.91%、黄色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物109Bから、実施例5の通りに調製した。化合物109: MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 381.0. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 13.47 - 13.34 (m, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.96 - 7.79 (m, 1H), 7.26 - 7.22 (m, 1H), 7.20 - 7.06 (m, 5H), 6.81 (br s, 1H), 5.94 - 5.86 (m, 1H), 5.68 (br s, 1H), 3.49 - 3.33 (m, 2H).

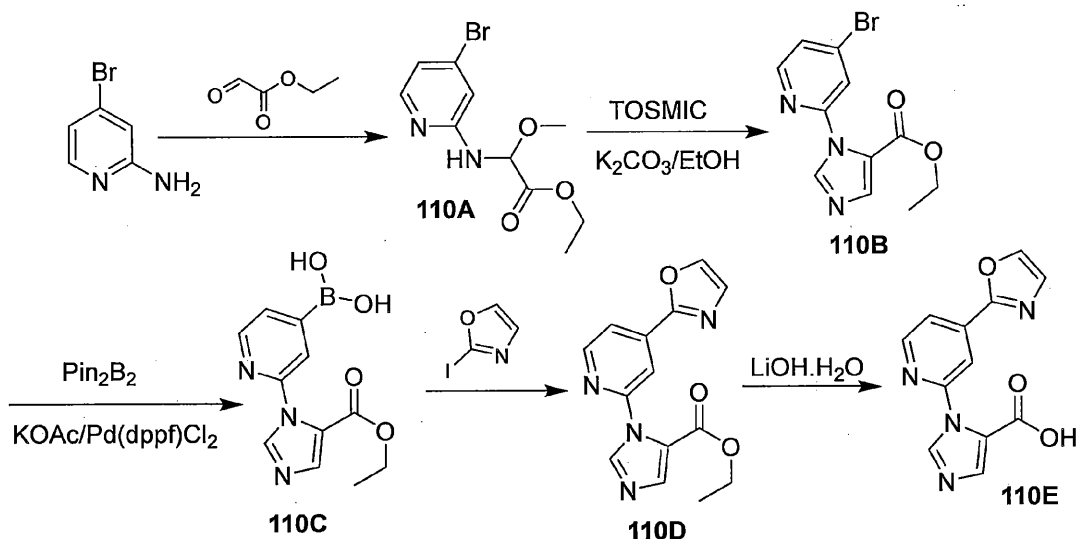
【1143】

(実施例67)

(S)-1-(4-(オキサゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)-N-(1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド(110)

【1144】

【化126】



【1145】

MeOH(300mL)中の4-ブロモピリジン-2-アミン(20g、115.60mmol)及び2-オキソ酢酸エチル(30.7g、150.28mmol)の混合物を、80℃に3時間加熱した。混合物を濃縮し、残留物をシリカゲルカラム(石油エーテル:酢酸エチル=20:1)により精製した。化合物110A(28.9g、収率:86.5%、黄色固体): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.96 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 5.2, 1.75 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.75 (br s, 1H), 5.61 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.29 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.41 (s, 3H), 1.37 - 1.31 (m, 3H).

【1146】

EtOH(300mL)中の110A(15g、51.9mmol)及びK₂CO₃(21.5g、156mmol)の混合物を、80℃で0.5時間攪拌し、次いで1-(イソシアノメチルスルホニル)-4-メチル-ベンゼン(15.2g、77.8mmol)を添加し、得られた混合物を80℃で更に2時間攪拌した。エタノールの大部分を除去すると、沈殿物が形成され、固体を濾過し、水(100mL×2)で洗浄し、固体を乾燥させ、濃縮して、110B(6.4g、収率:41.7%)を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.56 (d, J = 5.26, 1.3 Hz, 1 H), 4.27 (q, J = 7.02 Hz, 2 H), 1.29 (t, J = 7.02 Hz, 3 H).

【1147】

10

ジオキサン(100mL)中の110B(3g、10.13mmol)、Pin₂B₂(2.57g、10.13mmol)、KOAc(2.98g、30.4mmol)及びPd(dppf)Cl₂(741mg、1.01mmol)を脱気し、次いでN₂下、70℃で4時間加熱した。混合物を濾過し、濾液を濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(DCM:メタノール=5:1)により精製して、110C(1.70g、粗製)を黒色固体として得た。

【1148】

トルエン(2mL)、EtOH(2mL)、H₂O(1mL)中の110C(300mg、1.15mmol)、2-ヨードオキサゾール(157mg、805.00 μmol)、Pd(dppf)Cl₂(84.1mg、115.00 μmol)及びNa₂CO₃(244mg、2.30mmol)を脱気し、次いでマイクロ波条件下で120℃に1時間加熱した。LCMSは所望のMSを示し、混合物を水(5mL)に添加し、酢酸エチル(10mL×2)で抽出し、有機相を乾燥させ、濃縮し、残留物を分取TLC(石油エーテル:酢酸エチル=1:1)により精製して、110D(80mg、収率:24.5%)を黄色固体として得た。

20

【1149】

THF(5mL)、H₂O(1mL)中の110D(80mg、281.42 μmol)及びLiOH·H₂O(17.7mg、422.13 μmol)の混合物を、25℃で12時間攪拌した。LCMSは所望のMSを示し、THFを真空下で除去し、水層を酢酸エチル(10mL×2)で抽出し、水層を1N HClでpH約6に調整し、凍結乾燥し、残留物を分取HPLC(FA)により精製して、110E(35mg、収率:48.5%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ 8.70 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.08 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.46 (s, 1H).

【1150】

化合物110(38mg、収率:58.8%、白色固体)は、対応する中間体化合物110E及び21G((S)-2-アミノ-3-フェニルプロパン-1-オール)から、実施例6の通りに調製した。化合物110: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.69 (s, 1H), 8.52 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.98 (br d, J = 9.9 Hz, 2H), 7.92 (br d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.52 (br d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.31 - 7.17 (m, 4H), 7.13 (br d, J = 7.1 Hz, 2H), 4.84 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 3.33 - 3.18 (m, 2H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 388.1.

30

【1151】

(実施例68)

化合物111~112

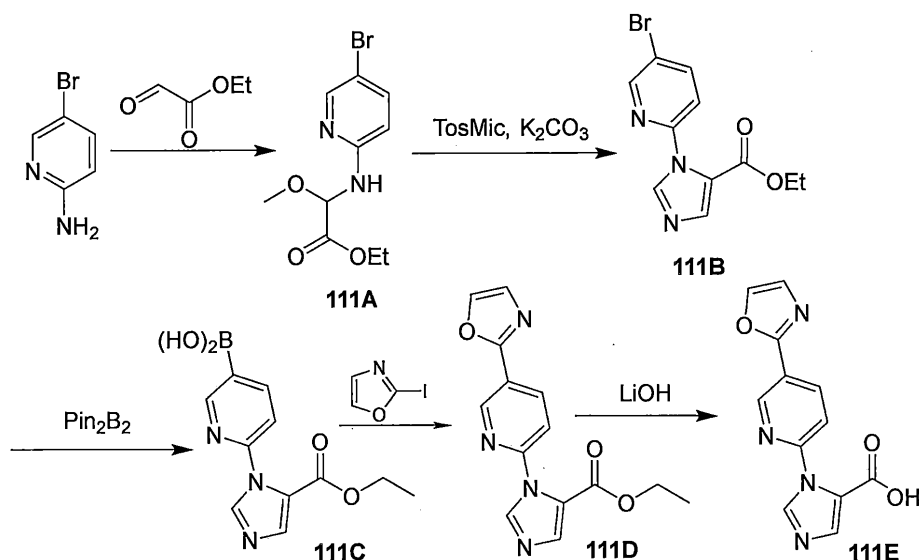
【1152】

(S)-1-(5-(オキサゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)-N-(1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド(111)

40

【1153】

【化 1 2 7】



10

20

【 1 1 5 4】

化合物111E(60mg、粗製、灰色固体)は、対応する出発物質、5-ブロモピリジン-2-アミンから、実施例110の通りに調製した。化合物111E:MS(ESI) m/z ($M+H$)⁺257.0。化合物111(5mg、収率:76.9%、白色固体)は、対応する中間体化合物111E及び21G((S)-2-アミノ-3-フェニルプロパン-1-オール)から、実施例21の通りに調製した。化合物111: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.71 (s, 1H), 9.05 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.42 (dd, J = 2.2, 8.4 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (br d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.28 - 7.24 (m, 2H), 7.22 - 7.17 (m, 1H), 7.14 (br d, J = 7.1 Hz, 2H), 4.87 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 3.24 (d, J = 6.4 Hz, 2H). MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ 388.1.

30

【 1 1 5 5】

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(5-(オキサゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド(112)

化合物112(20mg、収率:48.2%、白色固体)は、対応する出発物質、化合物111E及び12Gから、実施例5の通りに調製した。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.06 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.99 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.39 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.26 - 8.21 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.31 - 7.25 (m, 4H), 7.24 - 7.16 (m, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 1H), 5.28 - 5.13 (m, 1H), 3.18 (dd, J = 3.7, 13.9 Hz, 1H), 2.85 (dd, J = 10.3, 13.8 Hz, 1H). MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ 431.1.

40

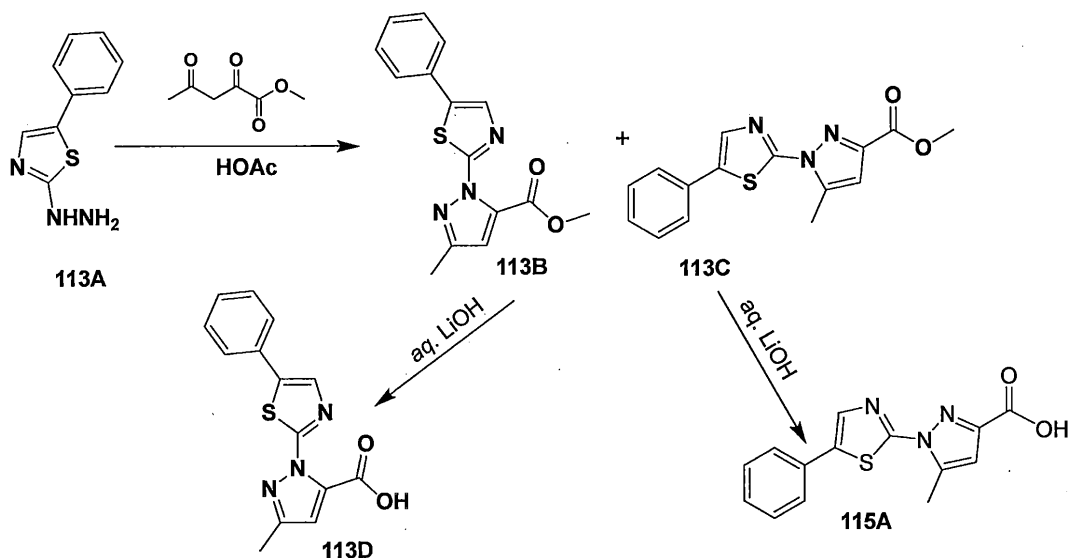
【 1 1 5 6】

(実施例69)

化合物113、115

【 1 1 5 7】

【化 1 2 8】



10

20

【 1 1 5 8】

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-メチル-1-(5-フェニルチアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(113)

【 1 1 5 9】

5-フェニルチアゾール-2-アミン(850mg、4.82mmol)を濃塩酸(5mL)に添加した。0℃で攪拌しながら、H₂O(3mL)中のNaNO₂(998mg、14.5mmol)の水溶液を混合物中にゆっくりと滴下し、混合物を1時間攪拌した。次いで、SnCl₂·2H₂O(3.26g、14.4mmol)の塩酸溶液をゆっくりと滴下添加し、混合物を25℃で3時間攪拌した。LCMSは、5-フェニルチアゾール-2-アミンが完全に消費され、所望のMSを有する1つのピークが検出されたことを示した。反応混合物を濾過した。濾過ケーキを水(20mL)で洗浄し、減圧下で濃縮して、生成物113A(1g、粗製)を黄色固体として得た。MS(ESI)m/z(M+H)⁺191.9。

30

【 1 1 6 0】

HOAc(15mL)中の化合物113A(1g、5.23mmol)、2,4-ジオキソペンタン酸メチル(754mg、5.23mmol)の混合物を、120℃で1時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して溶媒を除去し、飽和NaHCO₃水溶液でpHを8~9に調整した。次いで、混合物を酢酸エチル(60mL×3)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。最初に、残留物をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル=50:1~10:1)により精製して、純粋な化合物113C(300mg)、及び113Bと113Cとの混合物(300mg)を得た。次いで、113Bと113Cとの混合物(300mg)を分取HPLC(TFA条件)により精製して、113B(30mg)及び113C(120mg)の両方を黄色固体として得た。

40

【 1 1 6 1】

化合物113B: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.79 (br s, 1H), 7.60 - 7.51 (m, 2H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 7.38 - 7.29 (m, 1H), 6.75 (br s, 1H), 4.05 - 3.71 (m, 3H), 2.54 - 2.16 (m, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 300.0.

【 1 1 6 2】

化合物113C: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.74 (s, 1H), 7.58 - 7.53 (m, 2H), 7.46 - 7.40 (m, 2H), 7.38 - 7.32 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.72 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.75 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 300.0.

【 1 1 6 3】

THF(5mL)、H₂O(1mL)中の113B(30mg、100 μmol)の溶液に、LiOH·H₂O(6.31mg、150 μmol)

50

を添加した。混合物を25℃で12時間攪拌した。反応混合物にHCl水溶液を添加して、pHを約5に調整した。次いで、混合物を凍結させた。化合物113D(35mg、粗製)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.07 (s, 1H), 7.68 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.49 - 7.41 (m, 2H), 7.40 - 7.32 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 2.25 (s, 3H).

【1164】

化合物113(20mg、収率:66.4%、白色固体)は、対応する中間体化合物113D及び12Gから、実施例5の通りに調製した。化合物113: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 11.73 (br d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.55 - 7.45 (m, 2H), 7.42 (br t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.38 - 7.31 (m, 1H), 7.23 (br dd, J = 3.9, 8.0 Hz, 6H), 7.03 (s, 1H), 6.80 (br s, 1H), 5.87 - 5.70 (m, 1H), 5.58 (br s, 1H), 3.43 (br dd, J = 4.5, 14.2 Hz, 1H), 3.22 (br dd, J = 8.2, 14.3 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 460.1.

10

【1165】

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-メチル-1-(5-フェニルチアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(115)

化合物113に使用した通りの手順に従って、化合物115(62.0mg、収率:68.3%、白色固体)を、対応する中間体カルボン酸、化合物115Aから調製した。化合物115: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.71 (s, 1H), 7.56 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.48 - 7.40 (m, 2H), 7.39 - 7.33 (m, 2H), 7.33 - 7.27 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.19 (br d, J = 6.8 Hz, 2H), 6.76 (br s, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.77 - 5.62 (m, 1H), 5.52 (br s, 1H), 3.43 (dd, J = 5.5, 13.9 Hz, 1H), 3.26 (dd, J = 7.1, 13.9 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+23)⁺ 460.1.

20

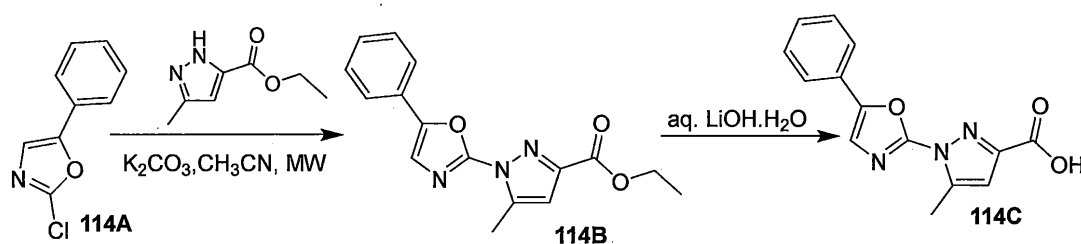
【1166】

(実施例70)

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-メチル-1-(5-フェニルオキサゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(114)

【1167】

【化129】



30

【1168】

THF(10mL)中の5-フェニルオキサゾール(800mg、5.51mmol)の溶液に、n-BuLi(2.5M、2.76mL)を-78℃で滴下添加し、30分間攪拌し、次いでTHF(2mL)中のヘキサクロロエタン(1.96g、8.27mmol)を添加し、反応混合物をゆっくりと25℃に加温し、12時間攪拌した。混合物を氷水(20mL)に注ぎ入れ、酢酸エチル(10mL×2)で抽出し、有機相をブライン(10mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、残留物をシリカゲルカラム(石油エーテル:酢酸エチル=10:1)により精製して、114A(900mg、収率:90.9%)を黄色油状物として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃-d) δ 7.58 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.45 - 7.38 (m, 2H), 7.38 - 7.31 (m, 1H), 7.27 (s, 1H).

40

【1169】

CH₃CN(3mL)中の114A(90mg、501 μmol)、エチル3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(92.7mg、601 μmol)及びK₂CO₃(103mg、752 μmol)の混合物を、マイクロ波条件下、

50

120℃で2時間攪拌した。混合物を酢酸エチル(20mL)及び水(20mL)で希釈し、有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、残留物を分取TLC(石油エーテル:酢酸エチル=5:1)により精製して、114B(0.14g、収率:60.4%)を黄色油状物として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.76 - 7.67 (m, 2H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 6.75 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 4.44 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.67 (d, J = 0.7 Hz, 3H), 1.43 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

【1170】

THF(5mL)、H₂O(1mL)中の114B(140mg、471 μmol)及びLiOH・H₂O(39.5mg、942 μmol)の混合物を、25℃で2時間攪拌した。有機溶媒を真空下で除去し、水層を1N HClでpH約5に調整し、濾過し、水層をDCM(10mL×3)で抽出し、有機相をブライン(10mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、残留物を濾過ケーキと合わせて、114C(120mg、粗製)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.88 (s, 1H), 7.81 - 7.71 (m, 2H), 7.52 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.46 - 7.40 (m, 1H), 6.81 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 2.62 (s, 3H).

【1171】

化合物114(53mg、収率:66.5%、白色固体)は、対応するカルボン酸、化合物114Cから、実施例5の通りに調製した。化合物114: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.59 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.76 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.52 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.45 - 7.38 (m, 1H), 7.31 - 7.22 (m, 4H), 7.19 (qd, J = 4.3, 8.8 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 5.49 - 5.40 (m, 1H), 3.25 - 3.17 (m, 1H), 3.06 (dd, J = 9.4, 14.0 Hz, 1H), 2.57 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 444.1.

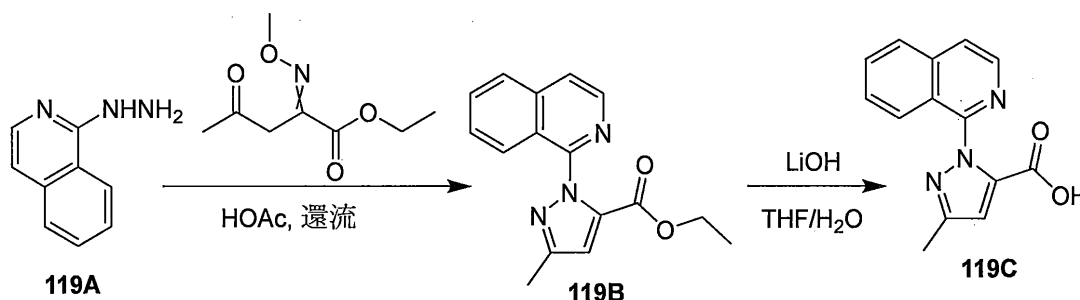
【1172】

(実施例71)

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(イソキノリン-1-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(119)

【1173】

【化130】



【1174】

ジオキサン(10.00mL)中の1-クロロイソキノリン(5.0g、30.56mmol)の混合物に、NH₂NH₂・H₂O(305.62mmol、15mL)を添加した。混合物を80℃で16時間攪拌した。反応混合物をH₂O(100mL)で洗浄した。反応混合物をMTBEで希釈し、濾過して、化合物119A(4.27g、収率87.77%)を黄色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.16 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.87 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 1H), 6.90 (d, J=5.8 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 160.1.

【1175】

HOAc(40.00mL)中の化合物119A(4.20g、26.38mmol)及びエチル2-(メトキシイミノ)-4-オキソペンタノエート(4.94g、26.38mmol)の混合物を、120℃で48時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮してHOAcを除去した。残留物をH₂O(20mL)で希釈し、酢酸エチル(40mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(40mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃

縮して、残留物を得た。残留物をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル=10/1~0:1)により精製して、化合物119B(238.00mg、収率3.08%)を黄色油状物として得た。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.46 (br d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.72 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.67 - 7.53 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 4.06 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 0.99 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 282.

【1176】

THF(6.00mL)中の化合物119B(238.00mg、846.04 μmol)の溶液に、 H_2O (2.00mL)中の $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (177.50mg、4.23mmol)を添加した。混合物を28°Cで16時間撹拌した。反応混合物を H_2O (10mL)で希釈し、MTBE(15mL $\times$ 2)で抽出し、水相にpH約3~4まで1N HClを添加し、酢酸エチル(15mL $\times$ 2)で抽出した。合わせた有機層をブライン(15mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、中間体化合物119C(201.00mg、収率92.87%)を黄色固体として得た。化合物119C: ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.42 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 7.85 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.69 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 2.32 (s, 3H). MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 254.1.

【1177】

化合物119(20.00mg、収率35.64%、薄黄色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物119Cから、実施例5の通りに調製した。化合物119: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.23 (br d, $J=6.2$ Hz, 1H), 7.94 - 7.85 (m, 3H), 7.75 (br t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.69 (br d, $J=5.3$ Hz, 1H), 7.62 (br t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.12 (br d, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.09 - 7.03 (m, 2H), 6.92 (br d, $J=7.1$ Hz, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.67 (br s, 1H), 5.65 - 5.59 (m, 1H), 5.51 (br s, 1H), 3.36 - 3.28 (m, 1H), 3.21 - 3.14 (m, 1H), 2.41 (s, 3H). MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 428.1.

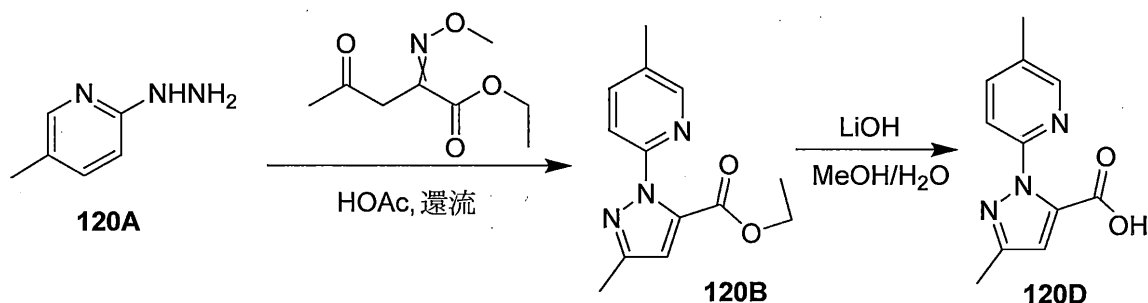
【1178】

(実施例72)

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-メチル-1-(5-メチルピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(120)

【1179】

【化131】



【1180】

$\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ (53.00g、899.93mmol、51.5mL)中の2-フルオロ-5-メチルピリジン(10.00g、89.99mmol、9.35mL)の混合物を脱気し、 N_2 で3回パージし、次いで混合物を N_2 雰囲気下、120°Cで15時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去した。残留物を H_2O (30mL)で希釈し、酢酸エチル(20mL $\times$ 2)で抽出した。合わせた有機層をブライン(20mL $\times$ 2)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物120A(6.09g、収率:54.9%)を薄桃色固体として得た。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.95 (s, 1H), 7.32 (dd, $J=2.0, 8.4$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.68 (br s, 1H), 2.20 (s, 3H).

【1181】

HOAc(20mL)中の化合物120A(2g、16.24mmol)、エチル2-(メトキシイミノ)-4-オキソペンタノエート(3.04g、16.24mmol)の混合物を、120℃で20時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去した。残留物をH₂O(15mL)で希釈し、酢酸エチル(20mL×2)で抽出した。合わせた有機層をNaHCO₃(20mL×3)で洗浄し、次いでブライン(20mL×2)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を分取HPLC(HCl条件)により精製して、化合物120B(340mg、収率:8.5%)を白色固体として得た。化合物120B: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.27 (s, 1H), 7.82 (dd, J = 1.8, 8.3 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.19 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.14 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

【1182】

10

THF(10mL)中の化合物120B(340mg、1.39mmol)の溶液に、H₂O(3mL)中のLiOH・H₂O(291mg、6.95mmol)を添加した。混合物を25℃で30時間攪拌した。反応混合物をH₂O(15mL)で希釈し、MTBE(10mL)で抽出した。合わせた水層を、1N HClを添加することによりpH約6に調整し、次いで酢酸エチル(20mL×2)で抽出した。合わせた有機層をブライン(20mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物120D(300mg、収率:99.4%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.50 (br s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 1.8, 8.2 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).

【1183】

化合物120(15mg、収率:54.1%、薄黄色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物120Dから、実施例5の通りに調製した。化合物120: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.21 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 1.6, 8.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.31 - 7.23 (m, 5H), 6.53 (s, 1H), 5.35 - 5.26 (m, 1H), 3.16 (dd, J = 4.0, 14.1 Hz, 1H), 2.87 (dd, J = 9.8, 14.1 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.26 (s, 3H).

20

【1184】

(実施例73)

化合物121~122、445

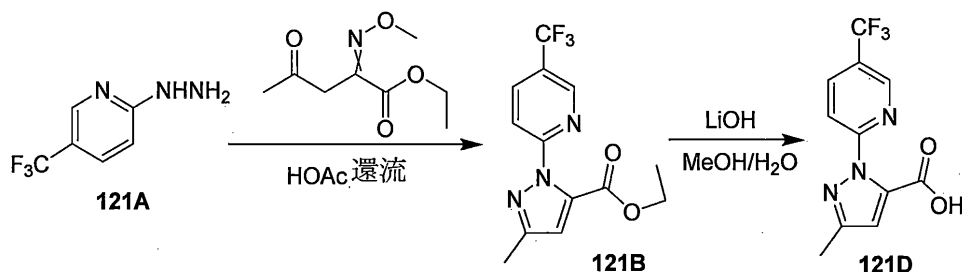
【1185】

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-メチル-1-(5-メチルピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(121)

30

【1186】

【化132】



40

【1187】

中間体化合物121D(650mg、収率:89.8%、白色固体)は、対応する出発物質、化合物121A及び2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジンから、実施例120の通りに調製した。化合物121A: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.55 (br s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.39 (dd, J = 2.3, 8.5 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 2.27 (s, 3H).

【1188】

化合物121(35.9mg、収率:55.2%、白色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物121

50

Dから、実施例12の通りに調製した。化合物121: ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.15 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.29 (dd, $J = 2.1, 8.7$ Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.88 - 7.80 (m, 2H), 7.28 - 7.24 (m, 4H), 7.22 - 7.17 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.36 - 5.28 (m, 1H), 3.14 (dd, $J = 3.6, 14.0$ Hz, 1H), 2.81 (dd, $J = 9.9, 14.1$ Hz, 1H), 2.27 (s, 3H).

【1189】

(S)-N-(4-(シクロプロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-メチル-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(122)

化合物122(54.1mg、収率:87.9%、白色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物121Dから、実施例20の通りに調製した。化合物122: ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.16 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 8.85 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.30 (dd, $J = 2.1, 8.7$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.29 - 7.23 (m, 4H), 7.22 - 7.16 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.38 - 5.30 (m, 1H), 3.14 (dd, $J = 3.7, 14.1$ Hz, 1H), 2.86 - 2.72 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 0.68 - 0.55 (m, 4H).

【1190】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-メチル-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(445)

化合物445(140mg、収率:47.4%、白色固体)は、対応する中間体121D及び274Dから、化合物121の通りに調製した。化合物445: ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.16 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.50 - 8.43 (m, 1H), 8.31 (dd, $J = 2.2, 8.8$ Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.90 - 7.81 (m, 2H), 7.29 - 7.18 (m, 4H), 6.53 (s, 1H), 5.38 - 5.29 (m, 1H), 3.16 (dd, $J = 4.0, 14.1$ Hz, 1H), 2.83 (dd, $J = 9.9, 14.1$ Hz, 1H), 2.28 (s, 3H). MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 446.1.

【1191】

(実施例74)

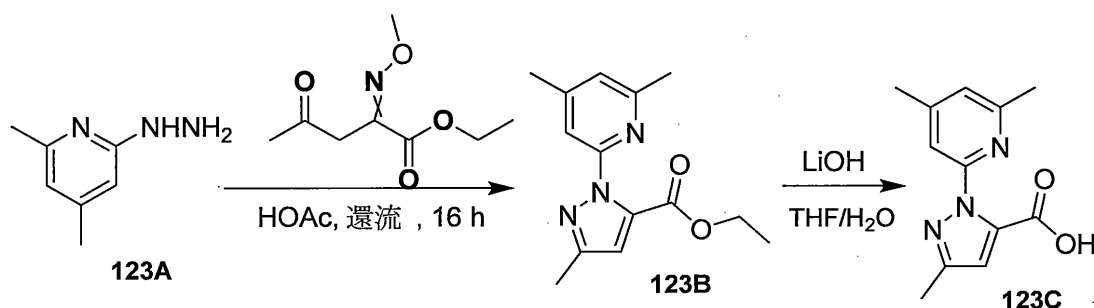
化合物123~124

【1192】

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(4,6-ジメチルピリジン-2-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(123)

【1193】

【化133】



【1194】

中間体化合物123C(210mg、収率:78.29%、白色固体)は、対応する出発物質、化合物123A及び2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジンから、実施例120の通りに調製した。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.38 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.26 (s, 3H). MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 232.0.

【1195】

化合物123(40mg、収率:38.78%、薄黄色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物12

3Cから、実施例5の通りに調製した。化合物123: ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.13 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.28 - 7.18 (m, 6H), 6.99 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.41 - 5.21 (m, 1H), 3.12 (dd, $J = 4.0, 13.9$ Hz, 1H), 2.82 (dd, $J = 9.7, 13.9$ Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.19 (s, 3H). MS (ESI) m/z ($M + \text{H}$) $^+$ 406.1.

【1196】

(S)-N-(4-(シクロプロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-2-メチル-4-フェニルチアゾール-5-カルボキサミド(124)

化合物124(40mg、収率:57.35%、白色固体)は、対応するカルボン酸、2-メチル-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸から、実施例41の通りに調製した。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.58 - 7.50 (m, 2H), 7.49 - 7.36 (m, 3H), 7.22 - 7.13 (m, 3H), 6.84 (br s, 1H), 6.80 - 6.69 (m, 2H), 6.22 (br d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 5.58 - 5.46 (m, 1H), 3.26 (dd, $J = 4.9, 14.2$ Hz, 1H), 2.89 (dd, $J = 7.5, 14.1$ Hz, 1H), 2.79 (qt, $J = 3.8, 7.4$ Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 0.94 - 0.82 (m, 2H), 0.66 - 0.55 (m, 2H). MS (ESI) m/z ($M + \text{H}$) $^+$ 434.1.

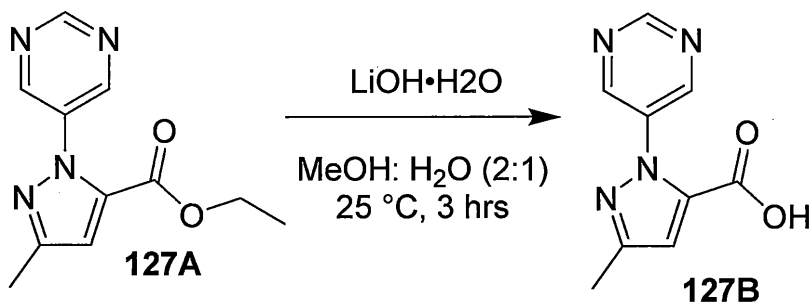
【1197】

(実施例75)

(S)-N-(4-(シクロプロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-メチル-1-(4-フェニルチアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(127)

【1198】

【化134】



【1199】

中間体化合物127B(150mg、収率94.78%、白色固体)は、化合物127Aから、実施例85の通りに調製した。化合物127B: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.20 (s, 1H), 8.99 (s, 2H), 6.94 (s, 1H), 2.27 (s, 3H).

【1200】

化合物127(55.3mg、収率45.18%、白色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物127Bから、実施例20の通りに調製した。化合物127: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.15 (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 7.35 - 7.28 (m, 3H), 7.13 - 7.09 (m, 2H), 6.95 (br s, 1H), 6.66 - 6.60 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.60 - 5.54 (m, 1H), 3.46 - 3.38 (m, 1H), 3.20 - 3.13 (m, 1H), 2.87 - 2.77 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 0.92 - 0.87 (m, 2H), 0.66 - 0.61 (m, 2H). MS (ESI) m/z ($M + 1$) $^+$ 419.1.

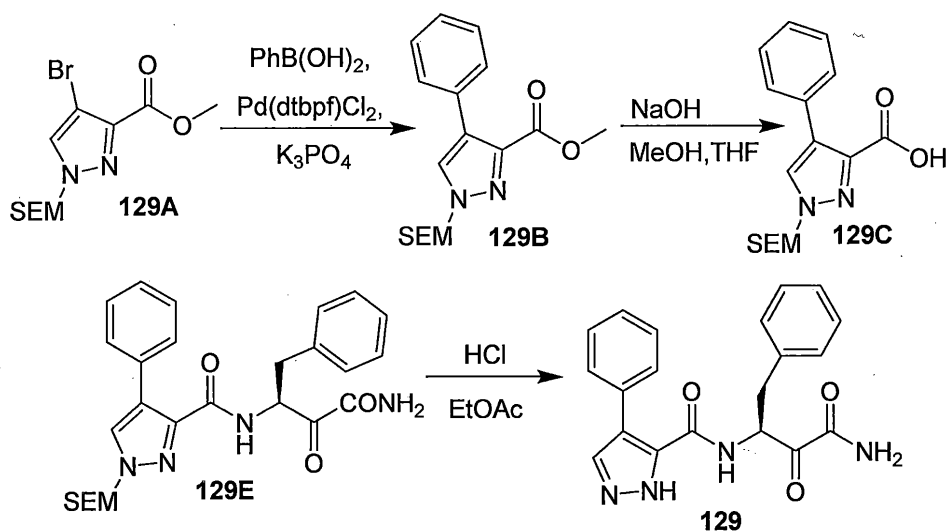
【1201】

(実施例76)

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-4-フェニル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(129)

【1202】

【化 1 3 5】



10

【 1 2 0 3】

20

THF(80mL)中のNaH(1.46g、36.59mmol、純度60%)の溶液に、メチル4-ブromo-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(5.00g、24.39mmol)をTHF(20mL)と共に0℃で添加した。添加後、混合物を25℃に加熱し、2時間攪拌した。次いで、混合物を0℃に冷却し、THF(100mL)中のSEM-Cl(4.47g、26.83mmol、4.8mL)の溶液。混合物を25℃で12時間攪拌した。混合物を H_2O (200mL)で希釈し、有機層をHCl(1M、100mL)、飽和 NaHCO_3 (100mL)、ブライン(100mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル=10/1~3:1)により精製した。化合物129A(3.40g、収率41.6%)を無色油状物として得た。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.39 (s, 1H), 5.51 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.62 - 3.56 (m, 2H), 0.95 - 0.81 (m, 2H), 0.07 - -0.07 (m, 9H).

【 1 2 0 4】

30

ジオキサン(30mL)及び H_2O (10mL)中の化合物2(3.40g、10.14mmol)、フェニルボロン酸(1.48g、12.17mmol)、ジtert-ブチル(シクロペンチル)ホスファン;ジクロロパラジウム;鉄(660.9mg、1.01mmol)、 K_3PO_4 (6.46g、30.42mmol)の混合物を脱気し、 N_2 で3回パージし、次いで混合物を N_2 雰囲気下、70℃で1時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル=10/1~3:1)により精製した。化合物129B(3.00g、粗製)を褐色油状物として得た。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.26 (s, 1H), 7.51 - 7.32 (m, 5H), 5.53 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.67 - 3.59 (m, 2H), 0.94 - 0.82 (m, 2H), 0.06 - -0.07 (m, 9H).

【 1 2 0 5】

MeOH(100mL)及びTHF(100mL)中の化合物129B(3.00g、9.02mmol)の溶液に、NaOH(2M、90mL)を添加した。混合物を60℃で1時間攪拌した。混合物を濃縮し、 H_2O (200mL)で希釈し、混合物を酢酸エチル(200mL)で抽出し、水相にpH約3になるまでHCl(1M)を添加し、次いで混合物を酢酸エチル(200mL)で抽出し、有機層をブライン(200mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。化合物129C(300.0mg、収率10.4%)を褐色油状物として得た。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.20 (s, 1H), 7.51 - 7.47 (m, 2H), 7.43 - 7.37 (m, 2H), 7.35 - 7.30 (m, 1H), 5.50 (s, 2H), 3.67 - 3.61 (m, 2H), 0.92 - 0.87 (m, 2H), 0.03 - -0.03 (m, 9H).

40

【 1 2 0 6】

中間体化合物129E(70.0mg、粗製、無色油状物)は、対応するカルボン酸、化合物129Cから、実施例5の通りに調製した。化合物129E: ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.45 (d, J

50

= 7.6 Hz, 1H), 8.25 - 8.21 (m, 1H), 8.20 - 8.13 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.44 - 7.38 (m, 2H), 7.36 - 7.19 (m, 8H), 5.51 - 5.43 (m, 3H), 3.68 - 3.60 (m, 2H), 3.26 - 3.18 (m, 1H), 3.08 - 2.99 (m, 1H), 0.95 - 0.87 (m, 2H), 0.06 - -0.05 (m, 9H).

【1207】

酢酸エチル(10mL)中の化合物129E(70.0mg、142.09 μ mol)の溶液に、HCl/EtOAc(4M、710 μ L)を添加した。混合物を25°Cで3時間攪拌した。混合物を濃縮した。残留物を分取HPLC(HCl条件)により精製した。化合物129(20.0mg、HCl、収率34.4%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, D₂O) δ 7.74 - 7.61 (m, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 2H), 7.30 - 7.09 (m, 10H), 4.54 - 4.53 (m, 1H), 3.00 - 2.92 (m, 2H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 363.1.

【1208】

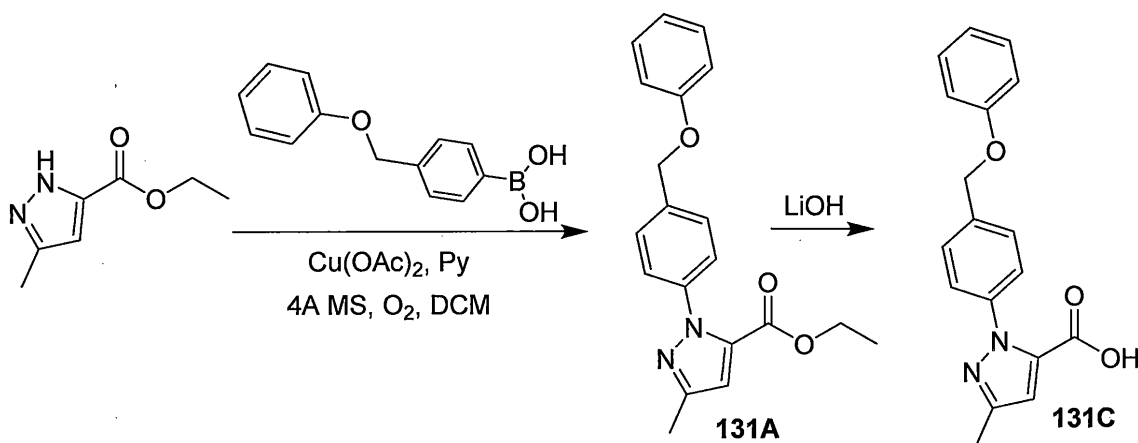
10

(実施例77)

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-メチル-1-(4-(フェノキシメチル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(131)

【1209】

【化136】



20

30

【1210】

DCM(50mL)中のエチル3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(250mg、1.62mmol)、[4-(フェノキシメチル)フェニル]ボロン酸(554.7mg、2.43mmol)、4A°MS(8g)及びピリジン(141mg、1.78mmol、0.15mL)の混合物に、Cu(OAc)₂(383mg、2.11mmol)を添加し、混合物をO₂バルーン(15psi)下、25°Cで16時間攪拌した。反応混合物を濾過して4A°MS及び触媒を取り除き、次いで濾液を濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=5/1)により、及び分取TLC(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=5/1)により精製した。

40

【1211】

化合物131A(69.3mg、収率:13.03%)を黄色油状物として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.99 - 7.93 (m, 2H), 7.91 - 7.82 (m, 2H), 7.80 - 7.68 (m, 2H), 7.46 - 7.40 (m, 3H), 5.59 (s, 2H), 4.68 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.05 (s, 1H), 1.69 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 337.1.

【1212】

THF(5mL)及びH₂O(3mL)中の化合物131A(69.3mg、206.02 μ mol)の溶液に、LiOH·H₂O(26mg、618.06 μ mol)を添加した。25°Cで3時間攪拌した後、反応混合物をH₂O(10mL)に添加し、MTBE(20mL)で抽出した。有機層をH₂O(10mL)で洗浄した。合わせた水性層を1N HClでpH約1~2に酸性化し、酢酸エチル(20mL×3)で抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。

50

化合物131C(70mg、粗製、白色固体): ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.23 (br s, 1H), 7.57 - 7.51 (m, 2H), 7.43 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.35 - 7.27 (m, 2H), 7.05 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.96 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 2.26 (s, 3H).

【1213】

化合物131(37.2mg、収率:45.9%、白色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物131Cから、実施例5の通りに調製した。化合物131: ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.12 (br d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.11 (br s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.39 (br d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.33 - 7.26 (m, 6H), 7.23 (br d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.17 (br d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.01 (br d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.93 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.31 - 5.22 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.19 (br dd, $J = 3.2, 13.8$ Hz, 1H), 2.82 (br dd, $J = 10.9, 13.6$ Hz, 1H), 2.23 (s, 3H). MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ 483.1.

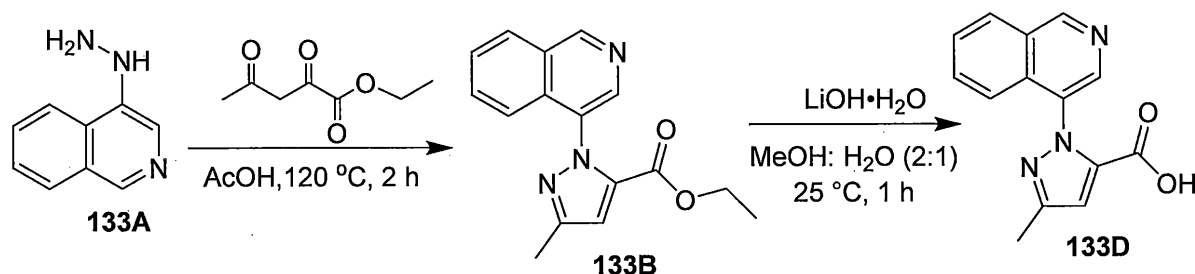
【1214】

(実施例78)

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(イソキノリン-4-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(133)

【1215】

【化137】



【1216】

0℃で5N塩酸水溶液(12mL)中のイソキノリン-4-アミン(1.4g、9.71mmol)の溶液に、脱イオン水(1mL)中の NaNO_2 (670mg、9.71mmol)の溶液を添加した。反応混合物を0℃で0.5時間攪拌し、濃塩酸(5mL)に溶解した $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (5.48g、24.28mmol)の溶液を滴下添加した。混合物を25℃で2時間攪拌した。混合物を20%NaOH水溶液でpH約12~14に調整した。混合物を2:1 $\text{CHCl}_3/\text{iPrOH}$ (200mL)で抽出した。有機層を乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル=1/0~0:1)により精製し、次いで減圧下で乾燥させて、化合物133A(720mg、収率46.55%)を褐色固体として得た。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ 9.95 (br s, 1H), 9.25 - 9.13 (m, 2H), 8.04 - 7.95 (m, 2H), 7.88 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 1H).

【1217】

AcOH(5mL)中の化合物133A(620mg、3.89mmol)及び2,4-ジオキソペンタン酸エチル(615.9mg、3.89mmol)の混合物を脱気し、 N_2 で3回バージし、次いで混合物を N_2 雰囲気下、120℃で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮してAcOHを除去した。残留物をEtOAc10mLで希釈し、飽和 NaHCO_3 で調整し、次いで最後にEtOAc(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 により乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。反応溶液をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル=1/0~0/1)により精製して、化合物133B(600.00mg、収率45.16%)を黄色油状物として得た。化合物133B: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9.34 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.72 - 7.61 (m, 2H), 7.37 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.05 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.42 (s

, 3H), 0.98 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI) m/z (M+1)⁺ 282.1.

【1218】

MeOH(10mL)及びH₂O(5mL)中の133B(200mg、711 μmol)の混合物に、LiOH・H₂O(119.3mg、2.84mmol)を一度に添加し、混合物を25℃で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮してMeOHを除去した。残留物をH₂O(5mL)で希釈し、1N HClでpH約3に調整し、次いでEtOAc(40mL×3)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、中間体化合物133D(150mg、収率75.43%)を黄色固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9.45 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.28 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.86 - 7.73 (m, 2H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 2.33 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+1)⁺ 254.0.

10

【1219】

化合物133(22.2mg、収率31.49%、白色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物133Dから、実施例5の通りに調製した。化合物133: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 9.30 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.73 - 7.63 (m, 2H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.26 - 7.24 (m, 3H), 6.97 - 6.95 (m, 2H), 6.66 (br s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.48 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.65 (br s, 1H), 5.41 - 5.36 (m, 1H), 3.28 - 3.24 (m, 1H), 3.11 - 3.06 (m, 1H), 2.40 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 428.1.

【1220】

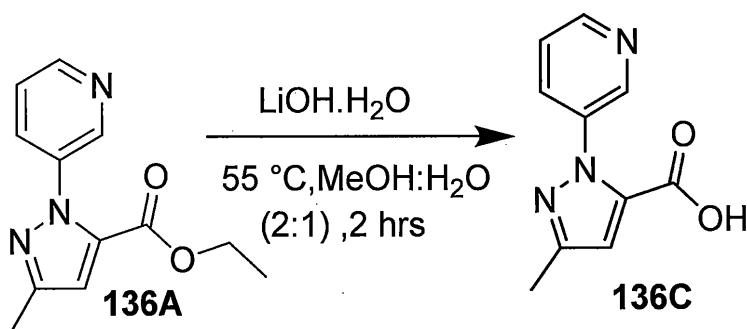
(実施例79)

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-メチル-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(136)

20

【1221】

【化138】



30

【1222】

ピリジン(30mL)中のエチル3-メチル-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(2.0g、12.97mmol)及びピリジン-3-イルボロン酸(1.59g、12.97mmol)の溶液に、Cu(OAc)₂(1.18g、6.49mmol)を添加した。混合物を55℃で18時間攪拌した。混合物を濾過し、真空中で濃縮した。残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(ISCO(登録商標);80g SepaFlash(登録商標)シリカフラッシュカラム、40mL/分で0~50%酢酸エチル/石油エーテル勾配の溶離液)により精製した。化合物136A(850mg、収率28.34%、白色固体): ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.69 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.65 - 8.62 (m, 1H), 7.80 - 7.77 (m, 1H), 7.42 - 7.38 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.27 - 4.21 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.27 - 1.23 (m, 3H).

40

【1223】

化合物136C(160mg、収率60.57%、白色固体)は、実施例85の通りに調製した。化合物136C: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.65 - 8.55 (m, 2H), 7.91 - 7.85 (m, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 2.26 (s, 3H).

【1224】

50

化合物136(46.2mg、収率54.66%、黄色固体)は、対応する中間体化合物136C及び12Gから、実施例5の通りに調製した。化合物136: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.61 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.58 - 8.55 (m, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 4H), 7.12 - 7.07 (m, 2H), 6.79 (br s, 1H), 6.55 - 6.48 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.69 (br s, 1H), 5.56 - 5.49 (m, 1H), 3.43 - 3.36 (m, 1H), 3.20 - 3.13 (m, 1H), 2.33 (s, 3H). MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ 378.1.

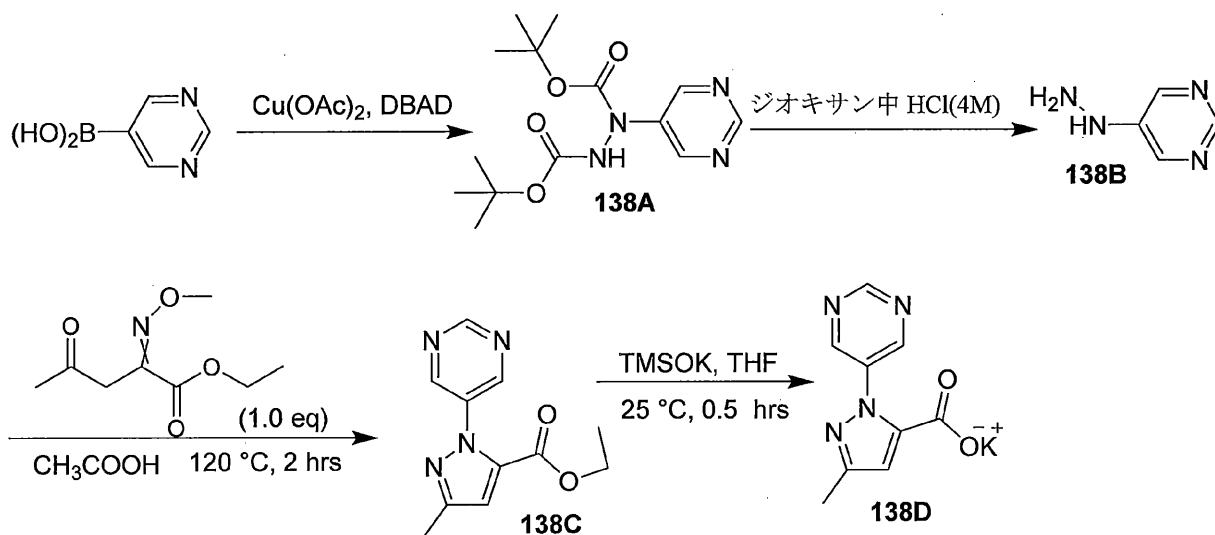
【1225】

(実施例80)

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-メチル-1-(ピリミジン-5-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド (138)

【1226】

【化139】



【1227】

MeOH(32mL)中のピリミジン-5-イルボロン酸(5.00g、40.35mmol)の溶液に、 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (732.8mg、4.04mmol)及びDBAD(9.29g、40.35mmol)を添加した。得られた混合物を 60°C で1時間攪拌した。反応混合物を 25°C に冷却し、減圧下で濃縮し、水(50mL)で希釈し、酢酸エチル(80mL $\times$ 3)で抽出した。抽出物を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して、表題化合物を黄色油状物として得、これを精製することなく次の工程で使用した。化合物138A(9.00g、収率71.87%)を黄色油状物として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.96 (s, 1H), 8.89 (br s, 1H), 1.53 - 1.50 (m, 18H).

【1228】

1,4-ジオキサン(60mL)中の化合物138A(9.00g、25.00mmol)の溶液に、4M HCl 1,4-ジオキサン(60mL)を添加し、混合物を室温で30時間攪拌した。懸濁液を濾過し、残留物を酢酸エチル(100mL $\times$ 2)で洗浄し、減圧下で乾燥させて、表題化合物(3.45g、粗製)を得、これを精製することなく次の工程で使用した。化合物138B(3.45g、収率81.17%、HCl)を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.80(s, 1H), 8.61(s, 2H).

【1229】

CH_3COOH (12mL)中の化合物138B(800.0mg、5.46mmol、HCl)の溶液に、エチル2-(メトキシイミノ)-4-オキソペンタノエート(1.02g、5.46mmol)を添加し、次いで混合物を 120°C で2時間攪拌した。混合物を CH_2Cl_2 (70mL)で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム(20mL $\times$ 2)及び飽和ブライン(20mL $\times$ 2)により洗浄し、有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、石油エーテル:酢酸エチル=10/1~3/1)により精製した。化合物138C(250.0mg、収率19.72%)を白色固体として得た。

【1230】

THF(3.00mL)中の化合物138C(50.0mg、215.29 μ mol)の溶液に、TMSOK(55.2mg、430.58 μ mol)を添加し、次いで混合物を25℃で0.5時間攪拌した。混合物を石油エチル(20mL)で希釈し、沈殿物を濾過して、中間体化合物138D(45.0mg、収率86.27%)を白色固体として得た。MS(ESI)m/z(M+1)⁺204.9。

【1231】

化合物138(10.0mg、収率14.63%)は、対応する中間体カルボン酸、化合物138Dから、実施例5の通りに調製した。化合物138: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.15(s, 1H), 8.78(s, 2H), 7.35-7.31(m, 3H), 7.13(d, J = 6.4 Hz, 2 H), 6.82(s, 1H), 6.58(d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.47(s, 1H), 5.57-5.52(m, 1H), 5.46-5.58(m, 1H), 3.45-3.40(m, 1H), 3.21-3.15(m, 1H), 2.35(s, 3H). MS (ESI) m/z (M+1)⁺ 379.1.

10

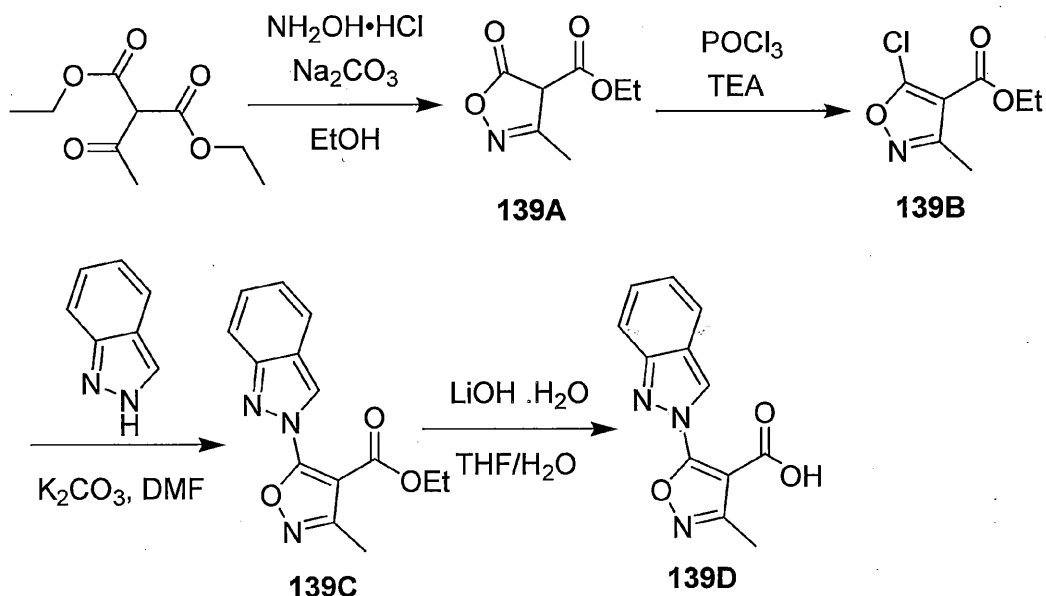
【1232】

(実施例81)

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-(2H-インダゾール-2-イル)-3-メチルイソオキサゾール-4-カルボキサミド(139)

【1233】

【化140】



20

30

【1234】

EtOH(50mL)中の2-アセチルマロン酸ジエチル(5g、24.7mmol)の溶液に、NH₂OH·HCl(1.9g、27.2mmol)及びNa₂CO₃(1.3g、12.4mmol)を一度に添加し、混合物を90℃で2時間攪拌した。次いで、内容物を氷冷水(6mL)に注ぎ入れ、次いで濾過して、中間体化合物139A(3.2g、収率:75.6%)を淡黄色固体として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 4.37 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.43 - 2.37 (m, 3H), 1.38 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 126.2

40

【1235】

化合物139A(3g、17.5mmol)に、POCl₃(21.5g、140.2mmol、13mL)を一度に添加した。次いで、TEA(1.8g、17.5mmol)を添加した。混合物をN₂下、110℃で24時間攪拌した。次いで、氷水(15mL)を混合物中に添加し、水性相をEtOAc(25mL×3)で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、中間体化合物139B(2.6g、13.7mmol、収率:78.2%)を褐色油状物として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 4.36 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.38 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

50

【1236】

DMF(3mL)中の化合物139B(400mg、2.1mmol)及び2H-インダゾール(299mg、2.5mmol)の混合物に、 K_2CO_3 (1.2g、8.4mmol)を一度に添加した。混合物を80℃で12時間撹拌した。次いで、 H_2O (9mL)を混合物中に添加し、水性相をEtOAc(15mL×3)で抽出し、合わせた有機層を濃縮して、残留物を得た。残留物をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、石油エーテル:酢酸エチル=300:1~40:1)により精製して、化合物139C(340mg、収率:59.4%)を淡黄色固体として得た。 ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.33 (s, 1H), 7.82 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.57 - 7.51 (m, 1H), 7.35 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.24 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.13 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

【1237】

10

THF(2mL)及び H_2O (500uL)中の化合物139C(100mg、368.6 μ mol)の溶液に、 $LiOH \cdot H_2O$ (15.5 mg、368.6 μ mol)を一度に添加した。混合物を25℃で12時間撹拌した。次いで、水性相のpHを、HCl(1M)を添加することにより約5に調整し、残留物をロータリーエバポレーター上で濃縮して、中間体化合物139D(83mg、収率:92.6%)を白色固体として得た。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.62 (s, 1H), 7.94 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 7.41 - 7.35 (m, 1H), 3.30 (br s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 243.9.

【1238】

化合物139(18mg、収率:24.8%、白色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物139Dから、実施例5の通りに調製した。化合物139: ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 10.32 (br d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.81 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.19 - 7.12 (m, 5H), 6.77 (br s, 1H), 5.77 - 5.69 (m, 1H), 5.49 (br s, 1H), 3.42 (dd, J = 5.1, 14.3 Hz, 1H), 3.20 (dd, J = 7.9, 14.3 Hz, 1H), 2.57 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 418.0.

20

【1239】

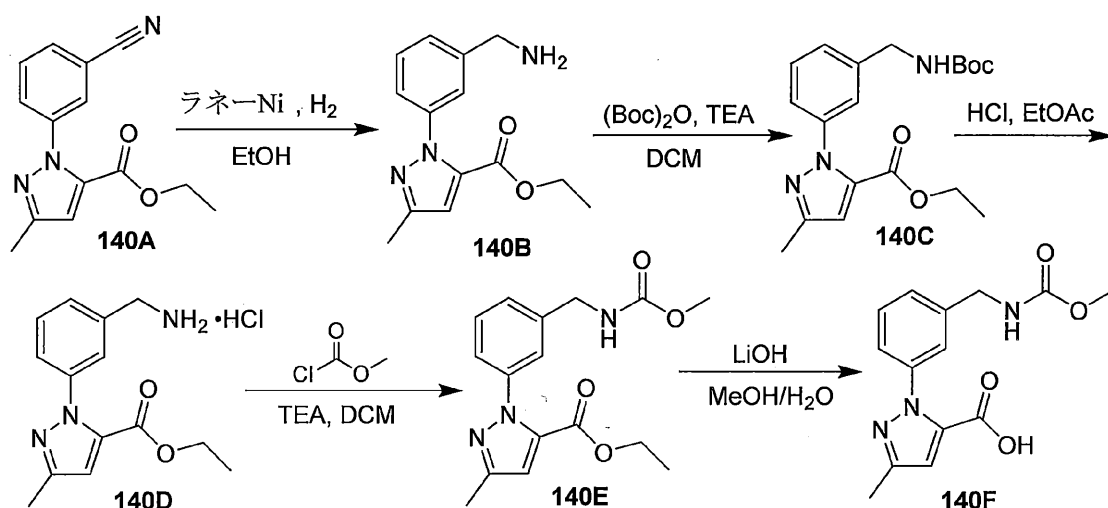
(実施例82)

メチル(S)-(3-(5-((4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)カルバモイル)-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)カルバメート(140)

【1240】

【化141】

30



40

【1241】

HOAc(500mL)中の3-ヒドラジニルベンズニトリル(30.0g、176.9mmol、HCl塩)の溶液に、エチル2-メトキシイミノ-4-オキソ-ペンタノエート(33.1g、176.9mmol)を添加した。混合

50

物を100℃で12時間攪拌した。混合物を濃縮し、酢酸エチル(200mL)で希釈し、NaHCO₃(水溶液、200mL)、ブライン(200mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=1:0~5:1)により精製した。得られた生成物を石油エーテル/酢酸エチル=10:1(100mL)で摩砕し、濾過した。化合物140A(20.0g、収率44.3%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.05 - 8.02 (m, 1H), 7.93 - 7.88 (m, 1H), 7.83 - 7.78 (m, 1H), 7.70 - 7.63 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.21 - 4.13 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.19 - 1.11 (m, 3H).

【1 2 4 2】

MeOH(500mL)中の化合物140A(9.00g、35.26mmol)の溶液に、ラネーNi(1.51g)及びNH₃・H₂O(4mL)を添加した。混合物を40psiのH₂下、25℃で12時間攪拌した。混合物を濃縮し、酢酸エチル(500mL)で希釈し、HCl(500mL)で洗浄し、水相にpH約11になるまでNaHCO₃(水溶液)を添加した。次いで、混合物を酢酸エチル(500mL)で抽出し、ブライン(500mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、中間体化合物140B(15g、粗製)を黄色油状物として得た。

【1 2 4 3】

DCM(100mL)中の化合物140B(9.6g、37.06mmol)の溶液に、TEA(7mL、55.6mmol)を添加し、次いでBoc₂O(9mL、40.77mmol)を混合物に添加し、混合物を25℃で12時間攪拌した。反応物をクエン酸(10%、100mL)で洗浄し、DCM(100mL×2)で抽出し、H₂O(100mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=5/1)により精製して、化合物140C(8.5g、収率63.8%)を黄色油状物として得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 7.50 - 7.44 (m, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 3H), 6.88 (s, 1H), 4.20 - 4.13 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 1.37 (s, 9H), 1.20 - 1.14 (m, 3H).

【1 2 4 4】

EA(350mL)中の化合物140C(4.5g、13.03mmol)の懸濁液に、HCl/EtOAc(4M、35mL)を添加し、混合物を25℃で2時間攪拌した。反応物を減圧下で蒸発させて、化合物140D(3.3g、収率89.9%、HCl)を白色固体として得、これを次の工程で直接使用した。

【1 2 4 5】

DCM(20mL)中の化合物140D(1g、3.4mmol、HCl)の溶液に、TEA(1.4mL、10.1mmol)、続いて化合物クロロギ酸メチル(1.6mL、20.1mmol)を添加し、次いで混合物を25℃で1時間攪拌した。反応物をH₂O(10mL)で希釈し、混合物をDCM(20mL×2)で抽出した。有機層を収集し、ブライン(20mL×3)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル、0~10/1)により精製して、化合物140E(400mg、収率37.3%)を白色固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 7.77 (br t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.43 - 7.38 (m, 1H), 7.33 - 7.25 (m, 3H), 6.88 (s, 1H), 4.23 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.16 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.55 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.14 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【1 2 4 6】

化合物140F(230mg、収率64.6%、白色固体)は、中間体化合物140Eから、実施例85の通りに調製した。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 7.76 (br t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 1H), 7.31 - 7.22 (m, 3H), 6.82 (s, 1H), 4.23 (br d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.55 (s, 3H), 2.25 (s, 3H).

【1 2 4 7】

化合物140(35mg、収率21.1%、白色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物140Fから、実施例5の通りに調製した。化合物140: ¹H NMR (CD₃CN, 400MHz) δ 7.40 - 7.17 (m, 10H), 7.07 (br d, J = 18.3 Hz, 2H), 6.47 (br s, 1H), 6.26 (br s, 1H), 6.09 (br s, 1H), 5.34 (br s, 1H), 4.29 (br s, 2H), 3.60 (br s, 3H), 3.27 (br d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.99 - 2.85 (m, 1H), 2.27 (br s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 464.2.

【1 2 4 8】

(実施例83)

10

20

30

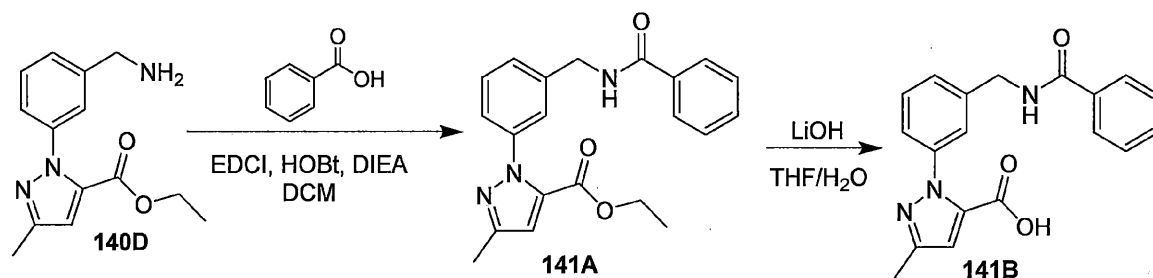
40

50

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(3-(ベンズアミドメチル)フェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(141)

【1249】

【化142】



10

【1250】

DCM(10mL)中の化合物140D(300mg、1.22mmol)及び安息香酸(150mg、1.22mmol)の溶液に、HOBt(330mg、2.44mmol)、DIEA(0.5mL、3.05mmol)及びEDCI(470mg、2.44mmol)を添加した。混合物を25℃で12時間攪拌した。溶媒を真空中で除去した。残留物をEtOAc(20mL)に溶解し、1N HCl(20mL)で洗浄した。有機物を収集し、飽和NaHCO₃(20mL)で洗浄した。有機物を収集し、ブライン(20mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、化合物141A(400mg、粗製)を黄色油状物として得た。MS(ESI)m/z(M+H)⁺364.0。

20

【1251】

THF(5mL)及びH₂O(5mL)中の化合物141A(400mg、1.14mmol)の溶液に、LiOH·H₂O(241mg、5.72mmol)を添加した。混合物を25℃で12時間攪拌した。反応物を1N HClでpH約4に酸性化し、EtOAc(15mL×2)で抽出した。有機物を収集し、濃縮した。残留物を分取HPLC(中性条件)により精製して、化合物141B(100mg、収率:26.16%)を白色固体として得た。MS(ESI)m/z(M+Na)⁺358.0。

【1252】

化合物141(4.4mg、収率:14.40%、白色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物141Bから、実施例5の通りに調製した。化合物141: MS(ESI)m/z(M+H)⁺510.0. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.86 - 8.68 (m, 2H), 7.94 - 7.88 (m, 2H), 7.84 - 7.57 (m, 2H), 7.54 - 7.20 (m, 11H), 7.11 - 6.99 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.33 - 5.24 (m, 1H), 4.56 - 4.48 (m, 2H), 3.26 - 3.18 (m, 1H), 2.95 - 2.86 (m, 1H), 2.25 (s, 3H)。

30

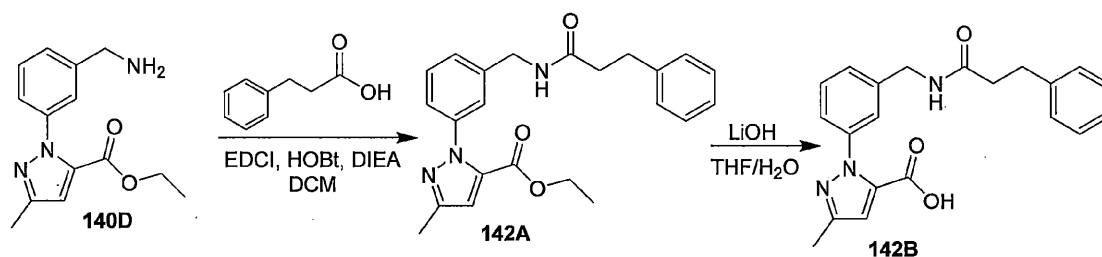
【1253】

(実施例84)

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-メチル-1-(3-((3-フェニルプロパンアミド)メチル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(142)

【1254】

【化 1 4 3】



10

【 1 2 5 5】

DCM(20mL)中の化合物140D(500mg、2.04mmol)及び3-フェニルプロパン酸(310mg、2.04mmol)の溶液に、DIEA(0.9mL、5.10mmol)、HOBT(552mg、4.08mmol)及びEDCI(783mg、4.08mmol)を添加した。混合物を25℃で12時間攪拌した。溶媒を真空中で除去した。残留物をEtOAc(30mL)に溶解し、1N HCl(30mL)で洗浄した。有機物を収集し、飽和(30mL)、ブライン(30mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、収集し、真空中で乾燥させて、中間体化合物22(700mg、粗製)を黄色油状物として得た。MS(ESI)m/z(M+Na)⁺414.0。

【 1 2 5 6】

THF(10mL)及びH₂O(10mL)中の化合物142A(700mg、1.85mmol)の溶液に、LiOH·H₂O(390mg、9.27mmol)を添加した。混合物を25℃で12時間攪拌した。残留物を1N HClでpH約4に酸性化した。溶液をEtOAc(20mL×2)で抽出した。有機物を収集し、濃縮した。残留物を分取HPLC(中性)により精製して、化合物142B(210mg、収率:31.24%)を白色固体として得た。MS(ESI)m/z(M+Na)⁺386.0。

20

【 1 2 5 7】

化合物142(49.5mg、収率:37.88%、白色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物142Bから、実施例5の通りに調製した。化合物142: MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 538.2. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.80 - 8.68 (m, 1H), 8.18 - 8.08 (m, 1H), 7.88 - 7.54 (m, 2H), 7.33 - 7.02 (m, 15H), 6.59 - 6.49 (m, 1H), 5.33 - 5.26 (m, 1H), 4.32 - 4.25 (m, 2H), 3.26 - 3.20 (m, 1H), 2.95 - 2.90 (m, 1H), 2.90 - 2.85 (m, 2H), 2.49 - 2.45 (m, 2H), 2.28 - 2.22 (m, 3H).

30

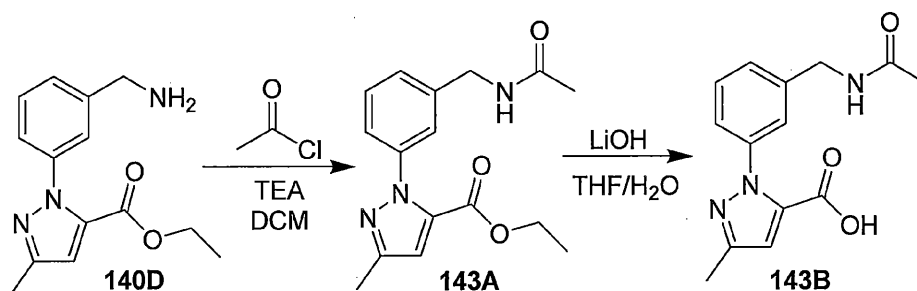
【 1 2 5 8】

(実施例85)

(S)-1-(3-(アセトアミドメチル)フェニル)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(143)

【 1 2 5 9】

【化 1 4 4】



40

【 1 2 6 0】

50

DCM(20mL)中の化合物140D(500mg、2.04mmol)及び塩化アセチル(160mg、2.04mmol)の溶液に、TEA(0.7mL、5.10mmol)を添加した。混合物を25℃で12時間攪拌した。反応物を1N HCl(10mL)で洗浄した。有機物を収集し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、中間体化合物143A(580mg、粗製)を黄色油状物として得た。MS(ESI)m/z(M+Na)⁺323.9。

【1261】

THF(10mL)及びH₂O(10mL)中の化合物143A(580mg、2.02mmol)の溶液に、LiOH・H₂O(424mg、10.09mmol)を添加した。混合物を25℃で12時間攪拌した。反応物を1N HClでpH約4に酸性化した。溶液をEtOAc(20mL×2)で抽出した。有機物を収集し、濃縮した。残留物を分取HPLC(中性)により精製して、化合物26(100mg、収率:18.11%)を白色固体として得た。MS(ESI)m/z(M+Na)⁺295.9。

【1262】

化合物143(6.2mg、収率:12.26%、白色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物143Bから、実施例5の通りに調製した。化合物143: MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 448.1. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.78 - 8.67 (m, 0.6H), 8.19 - 8.05 (m, 1H), 7.85 - 7.72 (m, 1H), 7.67 - 7.53 (m, 0.6H), 7.36 - 6.87 (m, 10H), 6.59 - 6.46 (m, 1H), 6.30 - 5.89 (m, 1H), 5.33 - 5.23 (m, 0.6H), 4.52 - 4.40 (m, 0.6H), 4.32 - 4.22 (m, 2H), 3.27 - 3.19 (m, 0.5H), 2.96 - 2.85 (m, 0.6H), 2.77 - 2.66 (m, 1H), 2.29 - 2.19 (m, 3H), 1.89 (s, 3H)。

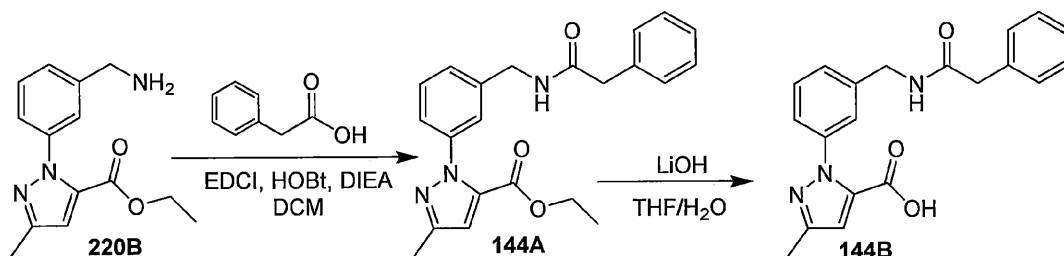
【1263】

(実施例86)

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-メチル-1-(3-((2-フェニルアセトアミド)メチル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(144)

【1264】

【化145】



【1265】

DCM(20mL)中の化合物140D(500mg、2.04mmol)及び2-フェニル酢酸(278mg、2.04mmol)の溶液に、DIEA(0.9mL、5.10mmol)、HOBT(552mg、4.08mmol)及びEDCI(783mg、4.08mmol)を添加した。混合物を25℃で12時間攪拌した。溶媒を真空中で除去した。残留物をEtOAc(30mL)に溶解し、1N HCl(30mL)で洗浄した。有機物を収集し、飽和NaHCO₃(30mL)で洗浄した。有機物を収集し、ブライン(30mL)で洗浄した。有機物を収集し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、中間体化合物144A(700.00mg、粗製)を黄色油状物として得た。MS(ESI)m/z(M+H)⁺378.0。

【1266】

THF(10mL)及びH₂O(10mL)中の化合物144A(700mg、1.93mmol)の溶液に、LiOH・H₂O(405mg、9.63mmol)を添加した。混合物を25℃で12時間攪拌した。反応物を1N HClでpH約4に酸性化した。溶液をEtOAc(15mL×2)で抽出した。有機物を収集し、濃縮した。残留物を分取HPLC(中性)により精製して、化合物144B(260mg、収率:38.56%)を黄色油状物として得た。MS(ESI)m/z(M+H)⁺349.9。

【1267】

化合物144(36mg、収率:45.17%、白色固体)は、対応する出発物質、化合物144B及び12Gから、実施例5の通りに調製した。化合物144: MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 524.2. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.07 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.66 - 8.49 (m, 1H), 8.08 (br. s, 1H), 7.84 (br. s, 1H), 7.34 - 7.10 (m, 13H), 6.94 - 6.86 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.27 - 5.16 (m, 1H), 4.32 - 4.16 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.22 - 3.10 (m, 1H), 2.85 - 2.73 (m, 1H), 2.22 (s, 3H).

【1268】

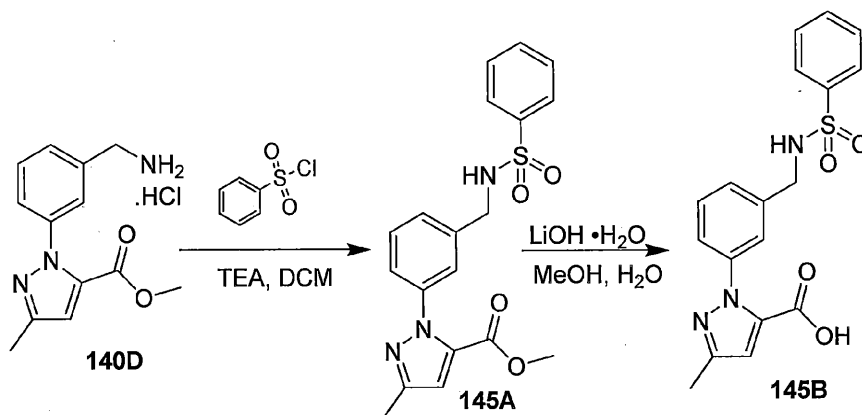
(実施例87)

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-メチル-1-(3-(フェニルスルホンアミドメチル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(145)

10

【1269】

【化146】



20

【1270】

DCM(20mL)中の化合物140D(300mg、1.1mmol、HCl塩)の混合物に、TEA(0.44mL、3.2mmol)を一度に添加した。ベンゼンスルホニルクロリド(0.15mL、1.2mmol)を混合物に0℃で30分間滴下添加し、次いで25℃で1時間攪拌した。反応混合物を0.5N HCl(10mL)、飽和NaHCO₃水溶液(10mL)及びブライン(10mL)で洗浄した。分離した有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をCH₃CN(2mL)で摩砕した。固体を収集し、真空中で乾燥させて、化合物145A(330mg、収率79.2%)を白色固体として得た。MS(ESI) m/z (M+H)⁺386.0。

30

【1271】

MeOH(10mL)及びH₂O(0.5mL)中の化合物145A(150mg、0.39mmol)の混合物に、LiOH·H₂O(81.6mg、1.9mmol)を一度に添加した。混合物を25℃で12時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮してMeOHを移した。次いで、残留物を水(15mL)で希釈し、酢酸エチル(10mL)で抽出し、水性相をpH約6~7になるまでHCl水溶液(1M)で酸性化し、酢酸エチル(20mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(40mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、中間体化合物145B(140mg、粗製)を白色固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.29 - 8.22 (m, 1H), 7.85 - 7.78 (m, 2H), 7.65 - 7.54 (m, 3H), 7.38 - 7.23 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 4.04 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H).

40

【1272】

化合物145(30mg、収率46.8%、白色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物145Bから、実施例12の通りに調製した。化合物145: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.86 - 7.81 (m, 2H), 7.58 - 7.46 (m, 3H), 7.37 - 7.26 (m, 5H), 7.15 - 7.06 (m, 5H), 6.41 (s, 1H), 6.24 - 6.18 (m, 1H), 6.16 - 6.10 (m, 2H), 5.38 - 5.31 (m, 1H), 4.20 - 4.08 (m, 2H), 3.34 - 3.27 (m, 1H), 3.10 - 3.03 (m, 1H), 2.30 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 546.1.

【1273】

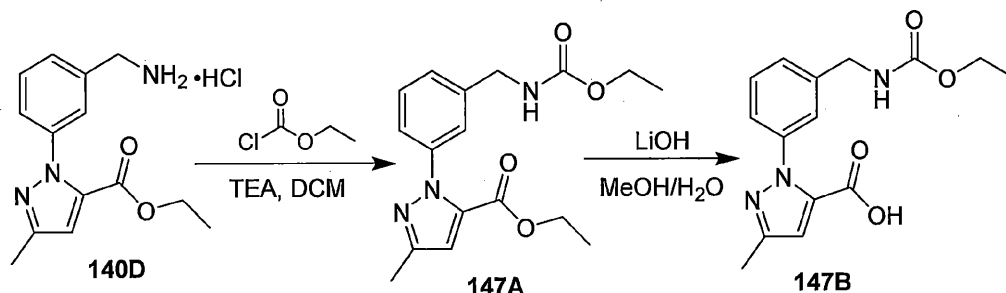
50

(実施例88)

エチル(S)-(3-(5-((4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)カルバモイル)-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)カルバメート(147)

【1274】

【化147】



10

【1275】

DCM(20mL)中の化合物140D(1g、3.38mmol、HCl塩)の溶液に、TEA(1.4mL、10.14mmol)、クロロギ酸エチル(1.9mL、20.27mmol)を滴下添加し、次いで混合物を25℃で1時間攪拌した。反応物をH₂O(10mL)で希釈し、混合物をDCM(20mL×2)で抽出した。合わせた有機層をブライン(20mL×3)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル:0~10/1)により精製して、化合物147A(570mg、収率50.9%)を白色固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 7.72 (br t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 3H), 6.88 (s, 1H), 4.23 (br d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.15 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.03 - 3.97 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.16 - 1.12 (m, 6H).

20

【1276】

MeOH(15mL)中の化合物147A(560mg、1.69mmol)の溶液に、LiOH(2M、5mL)を滴下添加し、次いで混合物を25℃で1時間攪拌した。反応物をH₂O(10mL)で希釈し、減圧下で濃縮した。混合物をTBME(10mL)で抽出し、水相をpH約5になるまでHCl(1M)で処理した。混合物を酢酸エチル(15mL×3)で抽出し、合わせた有機層をブライン(20mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物147B(420mg、収率81.9%)を白色固体として得、これを次の工程で直接使用した。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 7.69 (br t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.38 - 7.33 (m, 1H), 7.27 - 7.20 (m, 3H), 6.78 (s, 1H), 4.19 (br d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.97 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.16 - 1.10 (m, 3H).

30

【1277】

化合物147(45mg、収率27.4%、白色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物147Bから、実施例5の通りに調製した。化合物147: ¹H NMR (CD₃CN, 400MHz) δ 7.37 - 7.22 (m, 9H), 7.10 (br d, J = 7.7 Hz, 2H), 6.49 (s, 1H), 6.33 (br s, 1H), 6.10 (br s, 1H), 5.40 - 5.31 (m, 1H), 4.31 (br d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.08 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.29 (dd, J = 4.5, 14.0 Hz, 1H), 2.93 (dd, J = 9.4, 14.0 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 478.2.

40

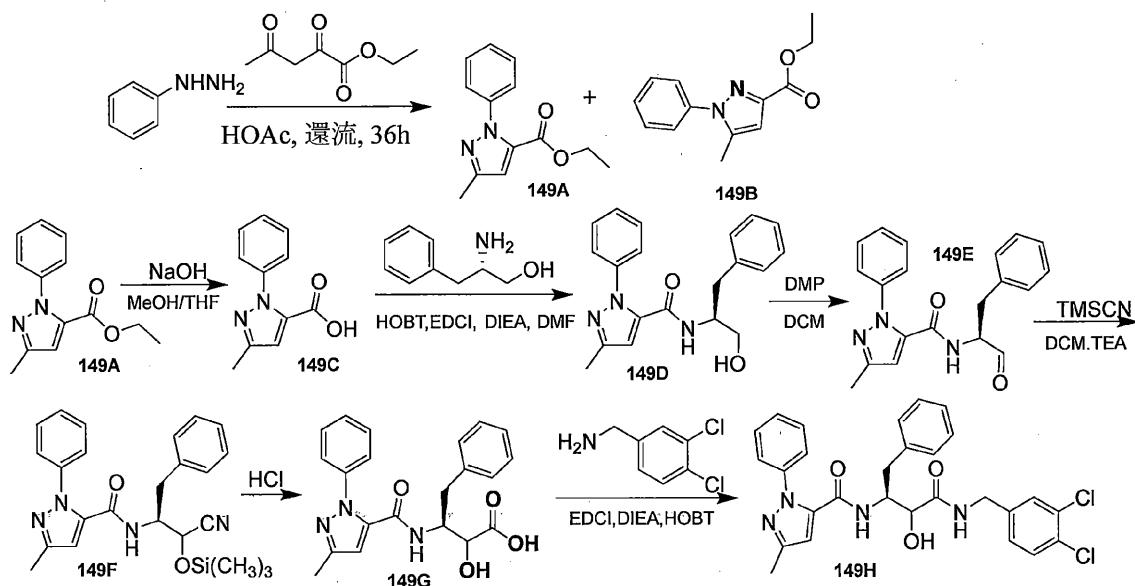
【1278】

(実施例89)

(S)-N-(4-((3,4-ジクロロベンジル)アミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-メチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(149)

【1279】

【化 1 4 8】



10

20

【1 2 8 0】

HOAc(20mL)中のフェニルヒドラジン(1.00g、9.25mmol、910uL)の溶液に、2,4-ジオキソペンタン酸エチル(1.46g、9.25mmol、1.3mL)を添加した。混合物を100℃で12時間撹拌した。混合物を濃縮し、酢酸エチル(50mL)で希釈し、NaHCO₃(水溶液、50mL×3)、ブライン(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残留物を分取HPLC(TFA条件)により精製した。化合物149A(700.0mg、収率32.9%)を黄色油状物として得た。化合物149B(1.00g、収率46.9%)を黄色油状物として得た。

【1 2 8 1】

化合物149A: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.48 - 7.36 (m, 5H), 6.87 (s, 1H), 4.18 - 4.10 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.16 - 1.11 (m, 3H).

30

【1 2 8 2】

化合物149B: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.61 - 7.44 (m, 5H), 6.75 (s, 1H), 4.31 - 4.23 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.30 - 1.24 (m, 3H).

【1 2 8 3】

THF(20mL)及びMeOH(20mL)中の化合物149A(700.0mg、3.04mmol)の溶液に、NaOH(2M、30)を添加した。混合物を25℃で12時間撹拌した。混合物を濃縮し、H₂O(20mL)で希釈し、酢酸エチル(20mL)で抽出し、水相にpH約1になるまでHCl(1M)を添加し、次いで混合物を酢酸エチル(20mL)で抽出し、有機層をブライン(20mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。化合物149C(600.0mg、収率97.6%)を無色油状物として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.21 (br s, 1H), 7.49 - 7.31 (m, 5H), 6.81 (s, 1H), 2.24 (s, 3H).

40

【1 2 8 4】

THF(20mL)中の化合物149C(600.0mg、2.97mmol)の溶液に、DIEA(1.54g、11.88mmol、2mL)、(2S)-2-アミノ-3-フェニル-プロパン-1-オール(448.7mg、2.97mmol)、HOBT(401.3mg、2.97mmol)及びEDCI(683.2mg、3.56mmol)を添加した。混合物を25℃で12時間撹拌した。混合物を濃縮し、酢酸エチル(50mL)で希釈し、HCl(1M、50mL)、飽和NaHCO₃(水溶液、50mL)、ブライン(50mL×3)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。化合物149D(600.0mg、収率60.2%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.38 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.32 - 7.17 (m, 8H), 7.12 - 7.07 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 4.89 - 4.83 (m, 1H), 4.10 - 3.99 (m, 1H), 3.48 - 3.35 (m, 2H), 2.95 - 2.87 (m, 1H), 2.68 - 2.59 (m,

50

1H), 2.21 (s, 3H).

【1285】

DCM(200mL)中の化合物149D(600.0mg、1.79mmol)の溶液に、DMP(1.14g、2.69mmol)を添加した。混合物を25℃で2時間攪拌した。混合物を10%Na₂S₂O₃(水溶液):飽和NaHCO₃(水溶液)(1:1、200mL)でクエンチし、DCM(100mL)で抽出し、ブライン(20mL×3)で洗浄した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。化合物149E(500.0mg、収率83.8%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.58 (s, 1H), 9.03 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.36 - 7.13 (m, 10H), 6.57 (s, 1H), 4.56 - 4.49 (m, 1H), 3.28 - 3.21 (m, 1H), 2.81 - 2.72 (m, 1H), 2.25 - 2.17 (m, 3H).

【1286】

DCM(10mL)中の化合物149E(500.0mg、1.50mmol)の溶液に、TEA(15.2mg、150.00 μmol、200 μL)及びTMSCN(223.2mg、2.25mmol、280 μL)を添加した。混合物を0℃で3時間攪拌した。混合物をH₂O(100mL)、ブライン(100mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、中間体化合物149F(600.0mg、粗製)を無色油状物として得た。

【1287】

THF(30mL)中の化合物149F(600.0mg、1.39mmol)の溶液に、HCl(10mL)を添加した。60℃で12時間攪拌した後、混合物をH₂O(100mL)で希釈し、酢酸エチル(50mL)で抽出した。有機層をNaHCO₃(水溶液、50mL)で洗浄した。水相にpH約1になるまでHCl(1M)を添加し、次いで酢酸エチル(500mL)で抽出した。有機層をブライン(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、中間体化合物149G(500.0mg、粗製)を無色油状物として得た。

【1288】

THF(10mL)中の化合物149G(500.0mg、1.32mmol)の溶液に、(3,4-ジクロロフェニル)メタンアミン(255.6mg、1.45mmol、190 μL)、HOBt(178.4mg、1.32mmol)、DIEA(682.4mg、5.28mmol、920 μL)及びEDCI(303.7mg、1.58mmol)をDCM(10mL)と共に添加した。混合物を25℃で12時間攪拌した。混合物を濃縮し、酢酸エチル(30mL)で希釈し、HCl(1M、30mL)、飽和NaHCO₃(水溶液、30mL)、ブライン(30mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗生成物を分取HPLC(TFA条件)により精製した。得られた生成物(70mg)をCH₃CN(5mL)で摩砕し、濾過した。化合物149H(30.0mg、4.23%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.67 - 8.50 (m, 1H), 8.11 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.50 - 7.41 (m, 1H), 7.39 - 7.34 (m, 1H), 7.32 - 7.14 (m, 9H), 7.07 - 6.96 (m, 2H), 6.47 - 6.36 (m, 1H), 4.46 - 4.36 (m, 1H), 4.34 - 4.10 (m, 2H), 4.06 - 3.99 (m, 1H), 2.95 - 2.71 (m, 2H), 2.26 - 2.13 (m, 2H), 2.26 - 2.13 (m, 1H).

【1289】

DCM(10mL)及びDMSO(1mL)中の化合物149H(30.0mg、55.82 μmol)の溶液に、DMP(47.4mg、111.64 μmol)を添加した。混合物を25℃で48時間攪拌した。混合物を10%Na₂S₂O₃(水溶液):飽和NaHCO₃(水溶液)(1:1、20mL)でクエンチし、DCM(10mL)で抽出し、ブライン(20mL×3)で洗浄した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗生成物をCH₃CN(3mL)で摩砕し、濾過した。化合物149(15.0mg、収率40.0%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.36 - 9.30 (m, 1H), 9.11 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 2H), 7.33 - 7.19 (m, 9H), 7.13 (br d, J=6.6 Hz, 2H), 6.52 (s, 1H), 5.29 - 5.22 (m, 1H), 4.34 - 4.28 (m, 2H), 3.22 - 3.15 (m, 1H), 2.89 - 2.80 (m, 1H), 2.26 - 2.18 (m, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 535.1.

【1290】

(実施例90)

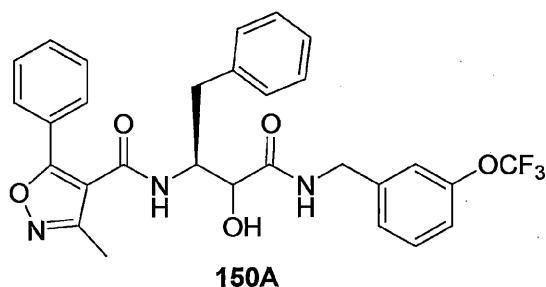
化合物150~152

【1291】

(S)-N-(3,4-ジオキソ-1-フェニル-4-((3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)アミノ)ブタン-2-イル)-3-メチル-5-フェニルイソオキサゾール-4-カルボキサミド(150)

【1292】

【化 1 4 9】



10

【1 2 9 3】

THF(10mL)中の化合物101E(500.0mg、1.31mmol)の溶液に、[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]メタンアミン(251.3mg、1.31mmol)、DIEA(509.6mg、3.94mmol、690uL)、HOBt(177.6mg、1.31mmol)及びEDCI(302.4mg、1.58mmol)をDCM(5mL)と共に添加した。25℃で12時間攪拌した後、混合物を濃縮し、酢酸エチル(50mL)で希釈し、HCl(1M、50mL)、飽和NaHCO₃水溶液(50mL)、ブライン(50mL×3)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗生成物(0.30g)をCH₃CN(5mL)で摩砕し、濾過した。化合物150A(140.0mg、収率19.3%、白色固体): ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.75 - 8.53 (m, 1H), 8.31 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.59 - 7.08 (m, 14H), 6.21 - 5.91 (m, 1H), 4.71 - 4.56 (m, 1H), 4.40 - 4.24 (m, 2H), 4.22 - 4.01 (m, 1H), 2.98 - 2.67 (m, 2H), 2.09 - 1.96 (m, 3H).

20

【1 2 9 4】

DCM(10mL)及びDMSO(1mL)中の化合物150A(60.0mg、108.40 μmol)の溶液に、DMP(137.9mg、325.20 μmol)を添加した。25℃で4時間攪拌した後、混合物を10%Na₂S₂O₃(水溶液):飽和NaHCO₃水溶液(1:1、20mL)でクエンチし、DCM(10mL)で抽出し、ブライン(20mL×3)で洗浄した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗生成物をCH₃CN(3mL)で摩砕し、濾過した。化合物150(50.0mg、収率82.8%、白色固体): ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.54 - 9.45 (m, 1H), 9.11 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.67 - 7.57 (m, 2H), 7.54 - 7.36 (m, 4H), 7.34 - 7.18 (m, 8H), 5.52 - 5.43 (m, 1H), 4.40 (br d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.27 - 3.18 (m, 1H), 2.84 - 2.72 (m, 1H), 2.04 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 552.1

30

【1 2 9 5】

(S)-3-メチル-N-(4-((4-(メチルスルホニル)ベンジル)アミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-フェニルイソオキサゾール-4-カルボキサミド(151)

(S)-3-メチル-N-(4-((3-(メチルスルホニル)ベンジル)アミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-フェニルイソオキサゾール-4-カルボキサミド(152)

【1 2 9 6】

化合物151及び152はそれぞれ、化合物101E及び対応するアミンから、実施例150の通りに調製した。化合物151(40.0mg、収率63.6%、白色固体): ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.58 - 9.51 (m, 1H), 9.12 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.65 - 7.59 (m, 2H), 7.56 - 7.38 (m, 5H), 7.31 - 7.19 (m, 5H), 5.53 - 5.44 (m, 1H), 4.48 - 4.42 (m, 2H), 3.29 - 3.21 (m, 1H), 3.20 - 3.10 (m, 3H), 2.83 - 2.73 (m, 1H), 2.08 - 1.96 (m, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 546.1.

40

【1 2 9 7】

化合物152(42.0mg、収率68.8%、白色固体): ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.59 - 9.51 (m, 1H), 9.11 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.91 - 7.78 (m, 2H), 7.67 - 7.57 (m, 4H), 7.53 - 7.37 (m, 3H), 7.34 - 7.17 (m, 5H), 5.53 - 5.45 (m, 1H), 4.46 (br d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.29 - 3.21 (m, 1H), 3.20 - 3.10 (m, 3H), 2.83 - 2.72 (m, 1H), 2.09 - 1.98 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 546.1

50

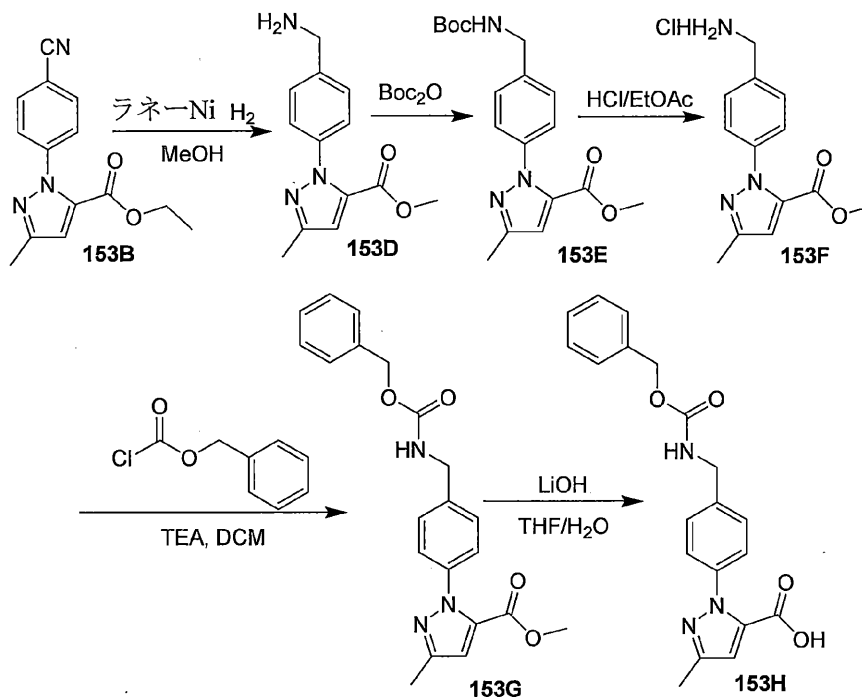
【1298】

(実施例91)

ベンジル(S)-(4-(5-((4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)カルバモイル)-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)カルバメート(153)

【1299】

【化150】



10

20

【1300】

HOAc(200mL)中の4-ヒドラジニルベンズニトリル(20g、117.92mmol、HCl)の溶液に、エチル2-メトキシイミノ-4-オキソ-ペンタノエート(23.18g、123.82mmol)を添加し、次いで混合物を110℃に加熱し、12時間攪拌し、次いで溶媒を減圧下で除去した。残留物を酢酸エチル(200mL)に溶解し、pH約8になるまでNaHCO₃で処理し、次いで有機層を収集し、減圧下で蒸発させた。残留物をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=15/1~3/1)により精製して、化合物153B(5g、収率:16.61%)を白色固体として得た。化合物153B: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.71 (dd, J = 7.9 Hz, 2H), 7.53 (br d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.84 (s, 1H), 4.23 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 255.9.

30

【1301】

MeOH(70mL)中の化合物153B(6.5g、25.46mmol)の溶液に、ラネーNi(1.09g、12.73mmol)及びNH₃・H₂O(2.68g、76.38mmol、3mL)をアルゴン下で添加した。懸濁液を真空下で脱気し、H₂で3回パージした。混合物をH₂(40psi)下、30℃で16時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、中間体化合物153D(6.6g、粗製)を黄色油状物として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.46 - 7.36 (m, 2H), 7.35 - 7.29 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.26 (s, 3H).

40

【1302】

DCM(40mL)中の化合物153D(3.3g、13.45mmol)の混合物に、Et₃N(2.04g、20.17mmol、2.8mL)及びBoc₂O(3.52g、16.14mmol、3.7mL)をN₂下、25℃で少量ずつ添加した。混合物を25℃で1.5時間攪拌した。反応混合物をDCM(20mL)で希釈し、H₂O(50mL)で洗浄した。有機層を分離し、水性層をDCM(20mL×2)で抽出した。合わせた有機層をブライン(30mL×2)で洗

50

浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=5/1~2/1)により精製して、化合物153E(3.3g、収率:64.86%)を黄色油状物として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.37 (s, 4H), 6.80 (s, 1H), 4.38 (dd, J = 5.1 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.47 (s, 9H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 346.1.

【1303】

酢酸エチル(20mL)中の化合物153E(3.3g、9.55mmol)の混合物に、HCl/EtOAc(4M、20mL)を0℃で滴下添加した。反応混合物を25℃で2時間攪拌した。混合物を濃縮して、中間体化合物153F(2.7g、粗製、HCl)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.62 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 7.9 Hz, 2H), 7.40 (dd, J = 7.5 Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).

10

【1304】

DCM(20mL)中の化合物153F(300mg、1.06mmol、HCl)の混合物に、Et₃N(268.15mg、2.65mmol、0.4mL)及びベンジルカルボノクロリデート(181mg、1.06mmol、0.2mL)を25℃で少量ずつ添加し、1.5時間攪拌した。反応混合物を、H₂O(30mL)と共に添加したDCM(20mL)で処理した。有機層を分離し、ブライン(30mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=5/1~1/1)により精製して、化合物153G(350mg、収率:87.03%)をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.42 - 7.29 (m, 9H), 6.82 - 6.78 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.45 (dd, J = 6.2 Hz, 2H), 3.80 - 3.77 (m, 3H), 2.39 - 2.34 (m, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺380.0.

20

【1305】

THF(10mL)及びH₂O(10mL)中の化合物153G(350mg、922.48 μmol)の混合物に、LiOH·H₂O(16mg、2.77mmol)を25℃で少量ずつ添加し、1.5時間攪拌した。混合物をH₂O(10mL)で希釈し、濃縮してTHFを除去し、次いで、水をMTBE(30mL×2)で抽出した。水層を1N HClでpH約2に酸性化し、次いで、溶液を酢酸エチル(30mL×3)で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、中間体化合物153H(300mg、収率:89.04%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.35 (dd, J = 5.3, 8.2 Hz, 6H), 7.30 - 7.16 (m, 2H), 7.14 - 6.98 (m, 1H), 6.90 - 6.82 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.47 - 4.30 (m, 2H), 2.46 - 2.28 (m, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺366.1.

30

【1306】

化合物153(35mg、収率:50.19%、白色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物153Hから、実施例5の通りに調製した。化合物153: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.04 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.84 (br s, 2H), 7.38 - 7.17 (m, 12H), 7.09 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.53 (s, 1H), 5.27 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.20 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.19 (dd, J = 3.3, 14.1 Hz, 1H), 2.86 - 2.75 (m, 1H), 2.22 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 540.2.

【1307】

(実施例92)

化合物154~159、496

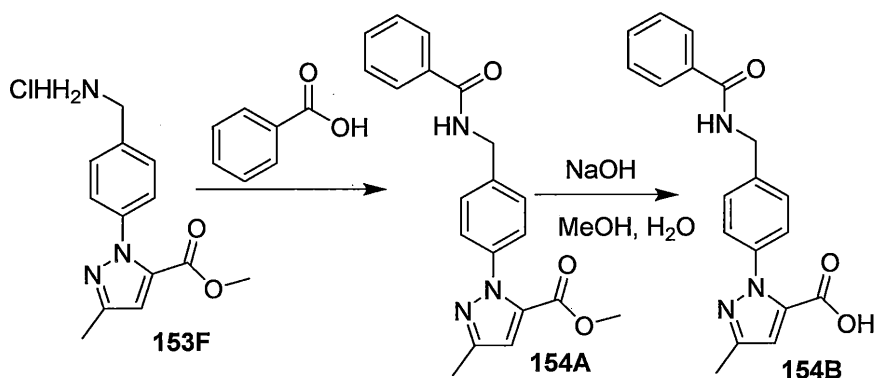
40

【1308】

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(4-(ベンズアミドメチル)フェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(154)

【1309】

【化 1 5 1】



10

【 1 3 1 0 】

DCM(20mL)中の化合物153F(300mg、1.06mmol、HCl)、安息香酸(155mg、1.27mmol、0.2mL)、HOBt(286mg、2.12mmol)及びDIEA(343mg、2.65mmol、0.5mL)の混合物に、EDCI(406mg、2.12mmol)を25℃で少量ずつ添加し、4時間攪拌した。反応混合物をDCM(10mL)で処理し、H₂O(20mL)で洗浄した。有機層を分離し、水性層をDCM(10mL×2)で抽出した。合わせた有機層を0.5N HCl(20mL×2)、NaHCO₃(20mL×2)及びブライン(30mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去した。残留物をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=5/1~1/1)により精製して、化合物154A(280mg、収率:75.61%)をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.81 (dd, J = 6.4 Hz, 2H), 7.58 - 7.40 (m, 7H), 6.85 - 6.78 (m, 1H), 6.48 (br s, 1H), 4.72 (br d, J = 5.1 Hz, 2H), 3.84 - 3.77 (m, 3H), 2.41 - 2.34 (m, 4H). MS (ESI) m/z (M+Na)⁺ 372.0.

20

【 1 3 1 1 】

MeOH(10mL)及びH₂O(10mL)中の化合物154A(280mg、801.42 μmol)の混合物に、NaOH(2M、2mL)を25℃で少量ずつ添加し、3時間攪拌した。混合物を濃縮してMeOHを除去し、次いで水をMTBE(30mL×2)で抽出した。水層を1N HClでpH約2に酸性化し、次いで溶液を酢酸エチル(20mL×2)で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、中間体化合物154B(200mg、収率:74.41%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.79 (dd, J = 8.2 Hz, 2H), 7.50 - 7.31 (m, 7H), 6.78 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 2.31 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺336.0.

30

【 1 3 1 2 】

化合物154(20mg、収率:29.53%、白色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物154Bから、実施例5の通りに調製した。化合物154: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.11 - 9.04 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.96 - 7.91 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.56 - 7.47 (m, 3H), 7.30 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 7.27 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.23 - 7.19 (m, 1H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.55 (s, 1H), 5.32 - 5.26 (m, 1H), 4.51 (br d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.21 (dd, J = 3.5, 13.9 Hz, 1H), 2.86 - 2.78 (m, 1H), 2.25 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 510.1.

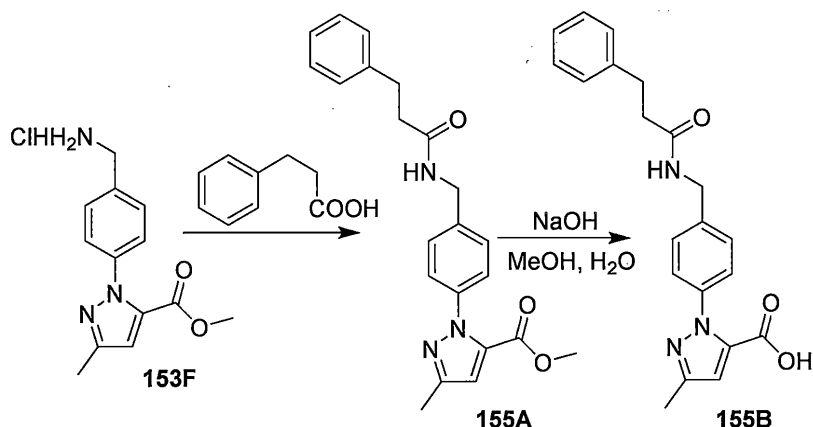
40

【 1 3 1 3 】

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-メチル-1-(4-((3-フェニルプロパンアミド)メチル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド (155)

【 1 3 1 4 】

【化 1 5 2】



10

【1 3 1 5】

化合物154Bに使用した通りの手順に従って、中間体化合物155B(200mg、収率:74.41%、白色固体)を、化合物153F~155Aから調製した。化合物155B: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.28 - 7.12 (m, 8H), 6.94 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.42 - 4.31 (m, 2H), 2.94 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.50 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.31 (s, 3H). MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 364.1.

20

【1 3 1 6】

化合物155(20mg、収率:27.16%、薄黄色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物155Bから、実施例12の通りに調製した。化合物155: ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.06 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.38 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.33 - 7.29 (m, 4H), 7.27 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.24 - 7.18 (m, 3H), 7.13 - 7.07 (m, 4H), 6.56 (s, 1H), 5.30 (dd, $J = 2.6$ Hz, 1H), 4.27 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.25 - 3.19 (m, 1H), 2.87 - 2.83 (m, 2H), 2.53 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 2.49 - 2.44 (m, 2H), 2.25 (s, 3H). MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 538.2.

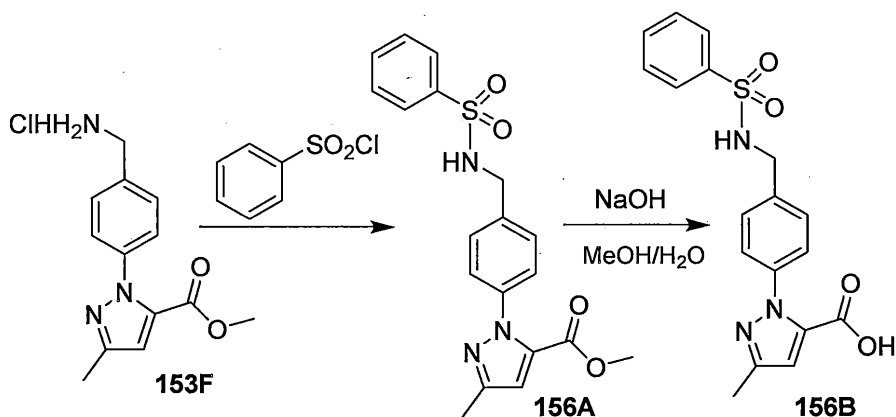
【1 3 1 7】

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-メチル-1-(4-(フェニルスルホンアミドメチル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(156)

30

【1 3 1 8】

【化 1 5 3】



40

【1 3 1 9】

化合物154Bに使用した通りの手順に従って、中間体化合物156B(250mg、収率:86.48%、

50

白色固体)を、化合物153F~156Aから調製した。化合物156B: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.85 (dd, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.61 - 7.43 (m, 3H), 7.29 - 7.20 (m, 4H), 6.78 (s, 1H), 4.09 (s, 2H), 2.30 (s, 3H). MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 372.0.

【1320】

化合物156(45mg、収率:78.05%、白色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物156Bから、実施例12の通りに調製した。化合物156: ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.10 - 9.01 (m, 1H), 8.19 (br s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.86 - 7.79 (m, 3H), 7.63 - 7.56 (m, 3H), 7.32 - 7.25 (m, 5H), 7.19 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.52 (s, 1H), 5.26 (br s, 1H), 3.97 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.23 - 3.13 (m, 1H), 2.87 - 2.75 (m, 1H), 2.22 (s, 3H). MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 546.1.

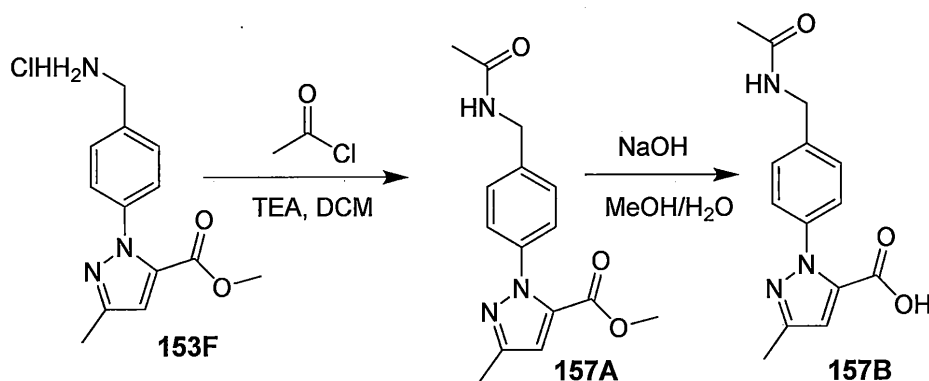
10

【1321】

(S)-1-(4-(アセトアミドメチル)フェニル)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(157)

【1322】

【化154】



20

【1323】

30

化合物154Bに使用した通りの手順に従って、中間体化合物157B(162mg、収率:94.62%、白色固体)を、化合物153F~157Aから調製した。化合物157B: ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.20 (br s, 1H), 8.43 (br t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.37 - 7.25 (m, 4H), 6.79 (s, 1H), 4.29 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.88 (s, 3H).

【1324】

化合物157(17mg、収率:33.13%、灰色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物157Bから、実施例5の通りに調製した。化合物157: ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.71 (br d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.12 (br s, 1H), 7.83 - 7.54 (m, 2H), 7.31 - 7.18 (m, 9H), 6.55 (s, 1H), 5.35 - 5.27 (m, 1H), 4.28 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.25 (d, $J = 4.3$ Hz, 0.5H), 3.21 (d, $J = 4.0$ Hz, 0.5H), 2.94 (s, 0.5H), 2.91 (d, $J = 4.3$ Hz, 0.5H), 2.25 (s, 3H), 1.91 (s, 3H). MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 448.1.

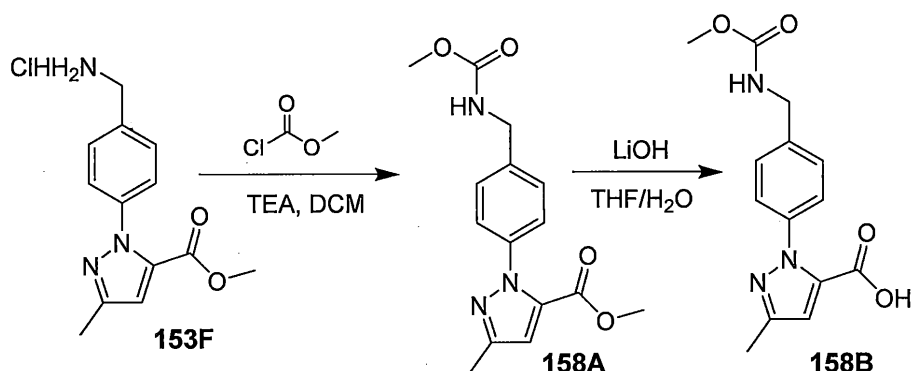
40

【1325】

メチル(S)-(4-(5-((4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)カルバモイル)-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)カルバメート(158)

【1326】

【化 1 5 5】



10

【 1 3 2 7】

化合物154Bに使用した通りの手順に従って、中間体化合物158B(150mg、収率:62.91%、白色固体)を、化合物153F~158Aから調製した。化合物158B: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.36 - 7.28 (m, 4H), 6.78 (s, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.34 - 2.30 (m, 3H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 289.9.

20

【 1 3 2 8】

化合物158(12mg、収率:22.68%、薄黄色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物158Bから、実施例5の通りに調製した。化合物158: ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.08 (dd, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.87 (br s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.35 - 7.17 (m, 7H), 7.16 - 7.07 (m, 2H), 6.54 (s, 1H), 5.34 - 5.24 (m, 1H), 4.19 (dd, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.28 - 3.18 (m, 1H), 2.82 (dd, $J = 10.9, 13.3$ Hz, 1H), 2.24 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 464.1.

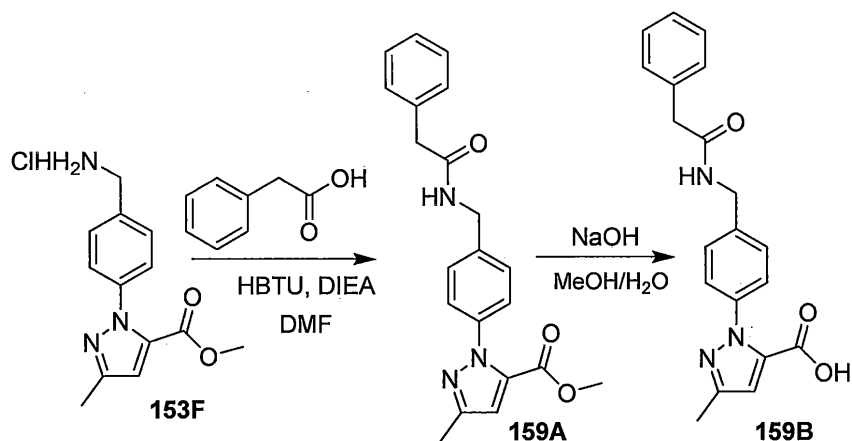
【 1 3 2 9】

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-メチル-1-(4-((2-フェニルアセトアミド)メチル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド (159)

30

【 1 3 3 0】

【化 1 5 6】



40

【 1 3 3 1】

DMF(10mL)中の化合物153F(300mg、1.06mmol、HCl)及び2-フェニル酢酸(173mg、1.27mmol、0.16mL)の混合物に、DIEA(548mg、4.24mmol、0.75mL)及びHBTU(603mg、1.59mmol)を25℃で一度に添加した。混合物を25℃で1.5時間攪拌した。混合物を30mLの酢酸エチル及び2

50

0mLのH₂Oで希釈し、有機層を分離し、1N HCl(20mL×2)、飽和NaHCO₃(20mL×2)及びブライン(20mL)で洗浄し、有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、有機層を真空中で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=4/1)により精製した。化合物159A(190mg、収率:49.32%)を黄色油状物として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.62 (br t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.36 - 7.14 (m, 9H), 6.91 - 6.78 (m, 1H), 4.31 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.48 (s, 2H), 2.24 (s, 3H).

【1332】

MeOH(8mL)及びH₂O(5mL)中の化合物159A(190mg、522.83 μmol)の溶液に、NaOH(84mg、2.09mmol)を添加した。混合物を25℃で2時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、10mLの水を添加し、混合物をMTBE(10mL×2)で抽出し、水性層を0℃で1N HClによりpH約2~3に酸性化し、EtOAc(10mL×2)で抽出し、有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、残留物を得た。化合物159B(143mg、収率:78.28%)を白色固体として得、これを次の工程に直接使用した。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.62 (br t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.34 - 7.24 (m, 8H), 7.24 - 7.19 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.30 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.48 (s, 2H), 2.22 (s, 3H).

【1333】

化合物159(25mg、収率:33.34%、白色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物159Bから、実施例5の通りに調製した。化合物159: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.31 (br s, 1H), 7.40 - 7.05 (m, 17H), 6.56 (s, 1H), 5.31 (dd, J = 4.3, 9.8 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.23 (dd, J = 4.3, 14.1 Hz, 1H), 2.91 (dd, J = 10.0, 13.8 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 524.2.

【1334】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(4-((4-フルオロベンズアミド)メチル)フェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(496)

化合物496(246.9mg、収率:80.2%、白色固体)は、中間体153F及び4-フルオロベンズイルクロリドを使用して、化合物154の通りに調製し、得られた生成物を化合物12の通りの反応に供して、化合物496を得た。化合物496: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 99.20 - 9.05 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.05 - 7.96 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.40 - 7.16 (m, 9H), 7.16 - 7.08 (m, 2H), 6.54 (s, 1H), 5.32 - 5.22 (m, 1H), 4.55 - 4.45 (m, 2H), 3.22 - 3.14 (m, 1H), 2.83 - 2.73 (m, 1H), 2.24 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 526.2.

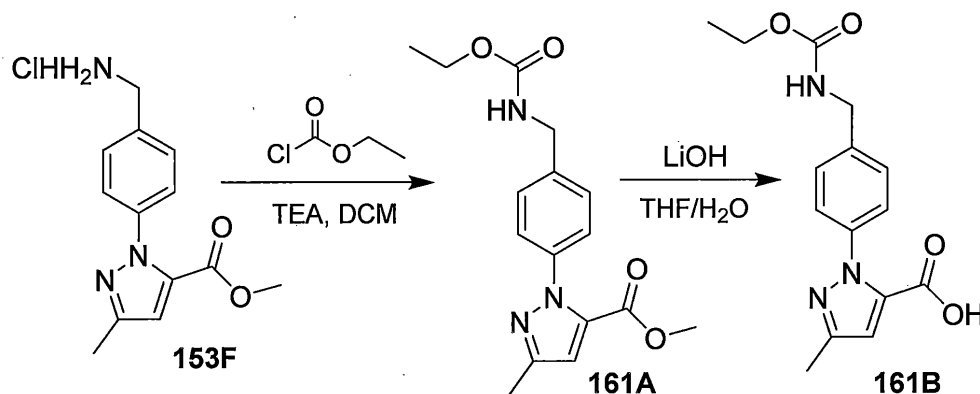
【1335】

(実施例93)

メチル(S)-(4-(5-((4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)カルバモイル)-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)カルバメート(161)

【1336】

【化157】



【1337】

DCM(15.00mL)中の化合物153F(450mg、1.60mmol、HCl)の混合物に、TEA(485mg、4.79mmol、0.7mL)及びエチルカルボノクロリデート(452mg、4.17mmol、0.4mL)を25℃で少量ずつ添加し、2時間攪拌した。反応混合物をDCM(20mL)で処理し、H₂O(30mL)で洗浄した。有機層を分離し、ブライン(30mL)で洗浄し、無水NaSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=5/1～1/1)により精製して、化合物161A(400mg、収率:52.81%)をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.37 (br s, 4H), 6.80 (dd, J = 3.5 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.20 - 4.09 (m, 2H), 3.79 (d, J = 3.7 Hz, 3H), 2.36 (dd, J = 3.5 Hz, 3H), 1.27 (td, J = 3.5, 7.1 Hz, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺318.0.

【1338】

10

THF(10mL)及びH₂O(10mL)中の化合物161A(400mg、1.26mmol)の混合物に、LiOH·H₂O(159mg、3.78mmol)を25℃で少量ずつ添加し、0.5時間攪拌した。混合物をH₂O(10mL)で希釈し、濃縮してTHFを除去し、次いで、水をMTBE(30mL×2)で抽出した。水層を1N HClでpH約2に酸性化し、次いで、溶液を酢酸エチル(30mL×3)で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、中間体化合物161B(300mg、収率:78.50%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.33 (s, 4H), 6.79 (s, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.23 - 4.03 (m, 2H), 2.38 - 2.27 (m, 3H), 1.41 - 1.19 (m, 4H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺304.0.

【1339】

化合物161(25mg、収率:22.8%、白色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物161Bから、実施例5の通りに調製した。化合物161: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.07 (dd, J = 8.2 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.42 - 7.27 (m, 5H), 7.20 (dd, J = 7.9 Hz, 2H), 7.16 - 7.06 (m, 2H), 6.54 (s, 1H), 5.34 - 5.24 (m, 1H), 4.18 (dd, J = 5.5 Hz, 2H), 4.02 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.21 (dd, J = 2.9, 13.2 Hz, 1H), 2.92 - 2.77 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.18 (br t, J = 7.1 Hz, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺478.1.

20

【1340】

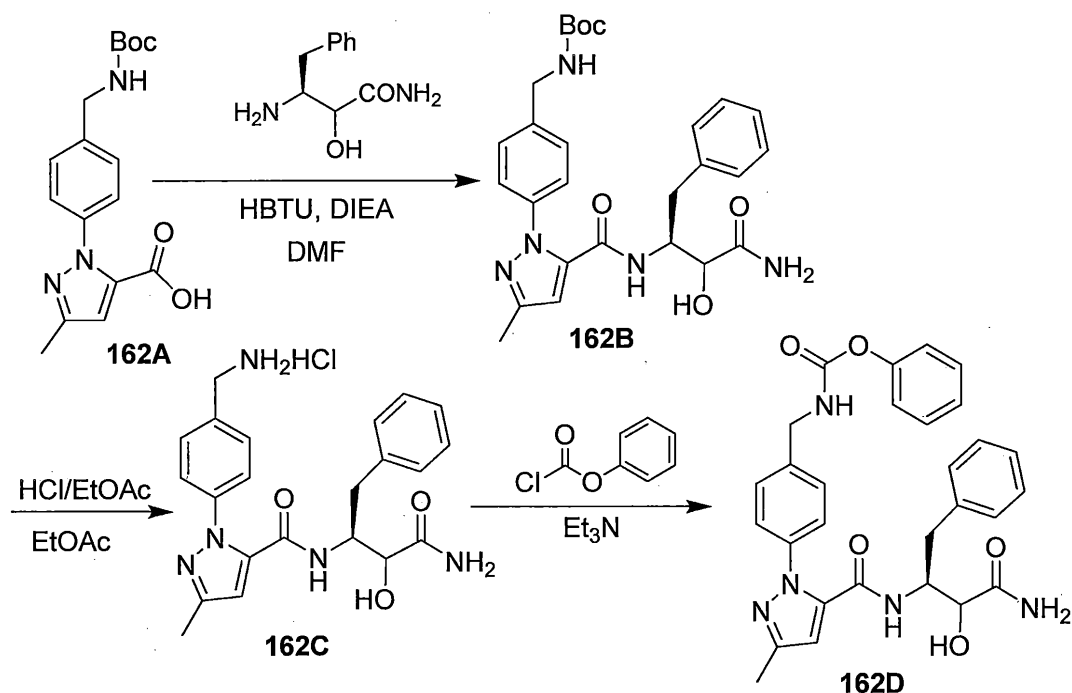
(実施例94)

フェニル(S)-(4-(5-((4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)カルバモイル)-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)カルバメート(162)

【1341】

30

【化 1 5 8】



10

20

【1 3 4 2】

THF(10mL)及びH₂O(10mL)中の化合物153E(300mg、868.58 μmol)の混合物に、LiOH·H₂O(109mg、2.61mmol)を25℃で少量ずつ添加し、12時間撹拌した。混合物をH₂O(10mL)で希釈し、濃縮してTHFを除去し、次いで、水をMTBE(30mL×2)で抽出した。水層を1N HClでpH約2に酸性化し、次いで、溶液を酢酸エチル(30mL×3)で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、中間体化合物162A(250mg、収率:86.86%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.41 - 7.30 (m, 2H), 7.27 - 7.04 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 4.43 - 4.26 (m, 2H), 2.46 - 2.32 (m, 3H), 1.60 - 1.40 (m, 9H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺332.0.

30

【1 3 4 3】

DMF(10mL)中の化合物12G(209mg、905.33 μmol、HCl)及び化合物162A(250mg、754.44 μmol)の混合物に、DIEA(244mg、1.89mmol、0.3mL)及びHBTU(343mg、905.33 μmol)を25℃で少量ずつ添加し、1.5時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル(40mL)で処理し、H₂O(50mL×2)で洗浄した。有機層をブライン(30mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去した。残留物をDCM(2mL)及び石油エーテル(10mL)中で摩砕し、固体を収集し、真空中で乾燥させて、化合物162B(300mg、収率:75.76%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.72 - 8.41 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.45 - 7.20 (m, 7H), 7.12 (dd, J = 8.4 Hz, 2H), 7.02 - 6.91 (m, 2H), 6.70 - 6.48 (m, 1H), 6.08 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.12 - 3.98 (m, 2H), 2.89 (s, 1H), 2.87 - 2.80 (m, 1H), 2.73 (s, 1H), 2.28 - 2.14 (m, 3H), 1.52 - 1.33 (m, 9H). MS (ESI) m/z (M-56)⁺452.1.

40

【1 3 4 4】

EA(10mL)中の化合物162B(300mg、591.04 μmol)の混合物に、HCl/EtOAc(4M、10mL)を0℃で滴下添加した。反応混合物を25℃で2時間撹拌した。混合物を濃縮して、中間体化合物162C(250mg、収率:95.28%、HCl)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.71 - 8.64 (m, 2H), 7.53 - 7.35 (m, 3H), 7.34 - 7.17 (m, 7H), 7.03 (dd, J = 8.4 Hz, 2H), 6.65 (s, 1H), 4.59 - 4.30 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 2.88 (s, 1H), 2.83 (dd,

50

$J = 11.9$ Hz, 1H), 2.72 (s, 1H), 2.22 (s, 3H).

【1345】

DCM(10mL)中の化合物162C(120mg、270.31 μ mol、HCl)の混合物に、Et₃N(68mg、675.78 μ mol、0.1mL)及びフェニルカルボノクロリデート(51mg、324.38 μ mol、0.1mL)を25℃で少量ずつ添加し、1時間攪拌した。反応混合物を、H₂O(30mL)と共に添加したDCM(20mL)で処理した。有機層を分離し、ブライン(30mL)で洗浄し、無水NaSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を分取HPLC(HCl条件)により精製して、化合物162D(70mg、収率:47.71%)をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.36 (s, 1H), 8.50 (dd, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.41 - 7.11 (m, 14H), 7.08 (s, 1H), 7.02 (dd, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.99 (dd, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.78 - 6.72 (m, 2H), 6.57 - 6.50 (m, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.31 - 4.22 (m, 2H), 3.99 (s, 1H), 2.87 - 2.75 (m, 2H), 2.74 - 2.65 (m, 2H), 2.27 - 2.20 (m, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺528.1.

10

【1346】

DMSO(3mL)及びDCM(15mL)中の化合物162D(40mg、75.82 μ mol)の混合物に、DMP(96mg、227.46 μ mol)をN₂下、25℃で一度に添加した。混合物を25℃で1.5時間攪拌した。反応混合物をDCM(10mL)、NaHCO₃(5mL)及びNa₂S₂O₃(10mL)で希釈し、次いで10分間攪拌し、層を分離した。有機層を水(50mL×2)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をDCM(2mL)及び石油エーテル(10mL)中で摩砕し、固体を収集し、真空中で乾燥させて、化合物162(25mg、収率:51.13%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.15 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.39 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.41 - 7.19 (m, 11H), 7.14 (dd, $J = 8.0$ Hz, 3H), 6.68 - 6.51 (m, 1H), 5.41 - 5.22 (m, 1H), 4.29 (dd, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.21 (dd, $J = 3.5$, 13.6 Hz, 1H), 2.85 (dd, $J = 10.8$, 13.8 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺526.1.

20

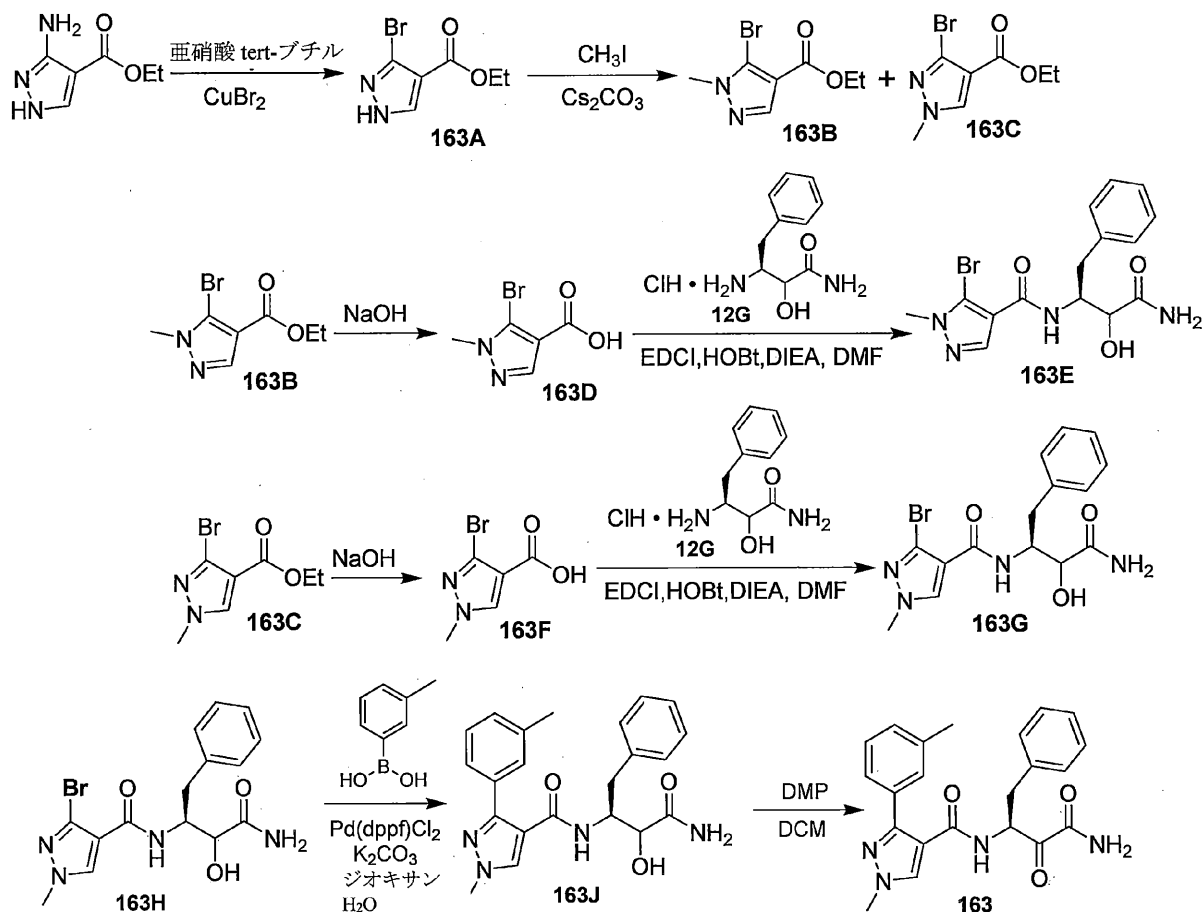
【1347】

(実施例95)

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-メチル-3-(*m*-トリル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(163)

【1348】

【化 1 5 9】



【 1 3 4 9】

CH_3CN (60mL) 中の t-BuONO (3.8mL、30.94mmol) の溶液に、 CuBr_2 (6.91g、30.94mmol) を添加した。混合物を N_2 下、 25°C で1時間攪拌した。次いで、エチル3-アミノ-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート (4g、25.78mmol) を少量ずつ添加した。次いで、混合物を 70°C に加熱し、12時間攪拌した。反応物を H_2O (100mL) で洗浄し、 EtOAc (100mL $\times$ 2) で抽出した。有機物を収集し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、中間体化合物163A (6g、粗製) を黒色油状物として得た。MS (ESI) m/z ($\text{M}+2$) $^+$ 220.9。

【 1 3 5 0】

DMF (250mL) 中の化合物163A (10g、45.65mmol) 及び Cs_2CO_3 (29.75g、91.30mmol) の溶液に、 MeI (19.44g、136.95mmol、8.53mL) を添加した。混合物を 25°C で16時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を H_2O (500mL) で希釈し、酢酸エチル (100mL $\times$ 3) で抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して、残留物を得た。残留物をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル=5/1) により精製した。化合物163B (2.5g、収率:23.50%) を黄色油状物として得、化合物163C (5.5g、収率:51.70%) を白色固体として得た。

【 1 3 5 1】

化合物163B: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.93 (s, 1H), 4.31 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.95 - 3.87 (m, 3H), 1.36 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)。

【 1 3 5 2】

化合物163C: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.82 (s, 1H), 4.30 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.99 - 3.77 (m, 3H), 1.35 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

【 1 3 5 3】

MeOH (10mL) 及び H_2O (10mL) 中の化合物163B (600mg、2.57mmol) の溶液に、 NaOH (514mg、12

.85mmol)を添加した。混合物を25℃で3時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、20mLの水を添加し、混合物をMTBE(10mL×2)で抽出し、水性層を0℃で1N HClによりpH約2～3に酸性化し、EtOAc(20mL×2)で抽出し、有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、残留物を得た。化合物163D(480mg、収率:91.05%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.65 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 3.82 (s, 3H).

【1354】

DCM(20mL)中の化合物163D(450mg、2.20mmol)、(3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル-ブタンアミド12G(761mg、3.30mmol、HCl)及びHOBt(445mg、3.30mmol)の溶液に、DIEA(1.14g、8.80mmol、1.54mL)及びEDCI(843mg、4.40mmol)を添加した。混合物を25℃で16時間攪拌した。混合物をCHCl₃:iPrOH=3:1(50mL)で希釈し、1N HCl(30mL)、飽和NaHCO₃水溶液(30mL)及びブライン(30mL)で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。固体を酢酸エチル(30mL)中で摩砕し、濾過した。化合物163E(550mg、収率:61.64%)を黄色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.09 - 7.95 (m, 1H), 7.78 (d, J = 8.8 Hz, 0.6H), 7.46 (d, J = 9.0 Hz, 0.4H), 7.38 - 7.07 (m, 6H), 6.01 - 5.86 (m, 1H), 4.54 - 4.33 (m, 1H), 4.00 (dd, J = 3.4, 5.2 Hz, 1H), 3.85 - 3.74 (m, 4H), 2.93 - 2.67 (m, 1H), 2.62 (dd, J = 2.3, 13.8 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺381.0.

【1355】

MeOH(10mL)及びH₂O(10mL)中の化合物163C(2.6g、11.16mmol)の溶液に、LiOH·H₂O(2.34g、55.80mmol)を添加した。混合物を25℃で12時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、20mLの水を添加し、混合物をMTBE(20mL×2)で抽出し、水性層を0℃で1N HClによりpH約2～3に酸性化し、EtOAc(30mL×2)で抽出し、有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、残留物を得た。化合物163F(2.2g、収率:96.16%)を灰色固体として得、これを次の工程に直接使用した。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.55 (br s, 1H), 8.24 (s, 1H), 3.81 (s, 3H).

【1356】

DMF(20mL)及びHOBt(2.17g、16.10mmol)及びDIEA(4.16g、32.19mmol、5.62mL)及びEDCI(4.11g、21.46mmol)中の化合物163F(2.2g、10.73mmol)及び化合物12G(2.97g、12.88mmol、HCl)の混合物に25℃で一度に。混合物を25℃で12時間攪拌した。反応混合物をH₂O(40mL)で希釈し、CHCl₃:イソプロパノール(v:v=3:1;30×3mL)で抽出し、次いで有機相を1N HCl(20mL×2)及び飽和NaHCO₃水溶液(20mL×2)で洗浄した。混合物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残留物をEtOAc(15mL)で希釈し、固体を収集し、真空中で乾燥させた。化合物163G(2.9g、収率:68.06%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.18 (s, 1H), 7.61 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.31 (br d, J = 2.4 Hz, 2H), 7.24 - 7.13 (m, 5H), 5.89 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.51 - 4.40 (m, 1H), 4.00 - 3.97 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.80 - 2.76 (m, 1H), 2.65 - 2.58 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺381.0.

【1357】

ジオキサン(5mL)中の化合物163G(200mg、525 μmol)、m-トリルボロン酸(85.6mg、629 μmol)、Pd(dppf)Cl₂(38.4mg、52.5 μmol)及びK₂CO₃(145mg、1.05mmol)を脱気し、次いでN₂下で100℃に12時間加熱した。混合物を濾過し、濃縮し、残留物を分取TLC(ジクロロメタン:メタノール=10:1)により精製して、化合物163H(100mg、収率:48.6%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.99 (d, J = 19.4 Hz, 1H), 7.37 (br s, 1H), 7.31 - 7.06 (m, 11H), 5.76 (br s, 1H), 4.52 - 4.31 (m, 1H), 3.98 (br s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.80 (br s, 1H), 2.87 - 2.72 (m, 1H), 2.71 - 2.56 (m, 1H), 2.26 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

【1358】

DCM(10mL)、DMSO(2mL)中の化合物163H(100mg、255 μmol)及びDMP(432mg、1.02mmol)の混合物を、25℃で1時間攪拌した。混合物をDCM(20mL)で希釈し、飽和NaHCO₃水溶液(20mL)、飽和Na₂S₂O₃水溶液(20mL)でクエンチし、20分間攪拌し、混合物をDCM(20mL×2)で抽出し、合わせた有機相を水(20mL)、ブライン(20mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、残留物をDCM及びn-ヘキサン中で20分間攪拌し、固体を濾過し、乾燥させて、163

(43.5mg、収率:43.7%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.23 (br d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.08 - 7.97 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.31 (br d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.28 - 7.13 (m, 6H), 7.11 - 7.05 (m, 1H), 5.31 - 5.21 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.12 (dd, J = 3.7, 13.9 Hz, 1H), 2.79 (dd, J = 9.7, 13.9 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 391.1.

【1359】

(実施例96)

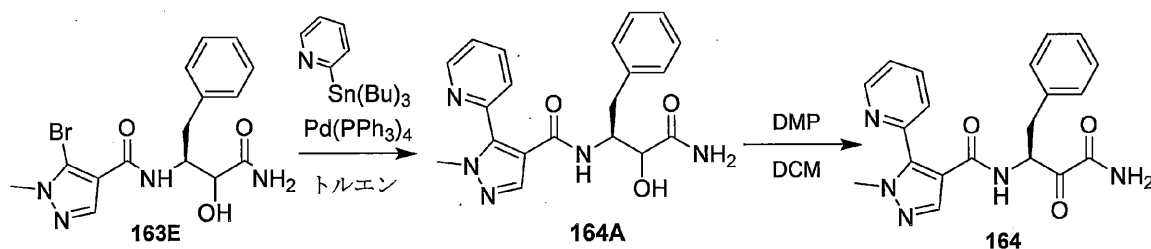
化合物164、169、480~488、498~518、530、548、567~573、585、587、591、593、597、601~605、607、611、613~617、620~621、624~629

【1360】

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-メチル-5-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(164)

【1361】

【化160】



【1362】

トルエン(5mL)中の163E(200mg、527 μmol)及びトリブチル(2-ピリジル)スタナン(388 mg、1.05mmol)の混合物に、Pd(PPh₃)₄(60.9mg、52.7 μmol)をN₂(15psi)下で添加した。110°Cで10時間攪拌した後、混合物を真空中で濃縮して、残留物を得た。残留物を分取HPLC(酸)により精製して、化合物164A(85mg、収率:42.5%)を薄黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ 8.97 (br d, J = 7.06 Hz, 1H), 8.72 (br d, J = 7.28 Hz, 1H), 8.55 (dd, J = 17.64, 4.85 Hz, 1H), 8.03 - 7.95 (m, 1H), 7.88 - 7.79 (m, 1H), 7.43 - 7.31 (m, 2H), 7.13 - 6.99 (m, 6H), 5.49 (br d, J = 10.14 Hz, 1H), 4.27 - 4.17 (m, 2H), 3.89 (d, J = 3.53 Hz, 3H), 3.26 - 2.91 (m, 2H).

【1363】

化合物164(31mg、収率:41.6%、白色固体)は、中間体化合物164Aから、実施例105の通りに調製した。化合物164: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃-d) δ 8.51 (br d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.84 (br t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 5.3, 7.1 Hz, 1H), 7.21 - 7.09 (m, 3H), 6.96 (br d, J = 5.7 Hz, 2H), 6.75 (br s, 1H), 5.70 - 5.60 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.33 (dd, J = 5.1, 14.3 Hz, 1H), 3.15 (dd, J = 7.1, 14.1 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 378.1.

【1364】

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(169)

化合物169(20mg、収率:48.2%、白色固体)は、対応する出発物質、化合物163G及びトリブチル(2-ピリジル)スタナンから、化合物163の通りに調製した。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.88 (br d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.32 (br d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.91 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.74 (br s, 1H), 7.52 (br s, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 1H), 7.20 - 7.05 (m, 5H), 5.64 - 5.47 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.27 (dd, J = 4.8, 14.5 Hz, 1H), 3.12 - 3.07 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺

378.1.

【1365】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-(2,3-ジフルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(480)

化合物480(60mg、収率:48.13%、白色固体)は、対応する出発物質、化合物163G及び(2,3-ジフルオロフェニル)ボロン酸から、化合物163の通りに調製した。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.39 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.45 - 7.34 (m, 1H), 7.33 - 7.13 (m, 7H), 5.28 - 5.22 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.13 (dd, J = 3.6, 13.8 Hz, 1H), 2.83 (dd, J = 10.1, 13.9 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 413.1.

10

【1366】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-(6-シアノピリジン-3-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(481)

化合物481(15mg、収率:37.47%、白色固体)は、対応する出発物質、化合物163G及び(6-シアノピリジン-3-イル)ボロン酸から、化合物163の通りに調製した。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.91 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.15 (dd, J = 2.0, 8.2 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.27 (d, J = 4.4 Hz, 4H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 5.27 (t, J = 3.0 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.15 (dd, J = 3.7, 13.9 Hz, 1H), 2.86 - 2.74 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 403.2.

20

【1367】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-(1H-インダゾール-3-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(482)

化合物482(18mg、収率:14.77%、白色固体)は、対応する出発物質、化合物163C及び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)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インダゾールから、化合物163の通りに調製し、最終化合物482を2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル基の除去により得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.10 (br s, 1H), 9.57 (br s, 1H), 8.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 7.24 (s, 6H), 6.84 (br s, 1H), 5.70 (br s, 1H), 5.50 (br s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.42 - 3.32 (m, 1H), 3.26 - 3.20 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 417.0.

30

【1368】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-ベンジル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(483)

化合物483(65mg、収率:66.57%、白色固体)は、対応する出発物質、化合物エチル3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート及び2-ベンジル-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランから、化合物163と同様の手順を使用して調製し、最終化合物483を2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル基の除去により得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.33 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.31 - 7.23 (m, 4H), 7.20 - 7.07 (m, 6H), 5.31 - 5.23 (m, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.20 - 3.09 (m, 1H), 2.91 - 2.80 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 391.1.

40

【1369】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(484)

化合物484(3.35g、白色固体)は、対応する出発物質、化合物163C及び(2-フルオロフェニル)ボロン酸から、化合物163と同様の手順を使用して調製し、最終化合物484を得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.30 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.41 - 7.11 (m, 9H), 5.30 - 5.18 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.12 (dd, J = 3.6, 14.0 Hz, 1H), 2.83 (dd, J = 9.8, 13.8 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 395.0.

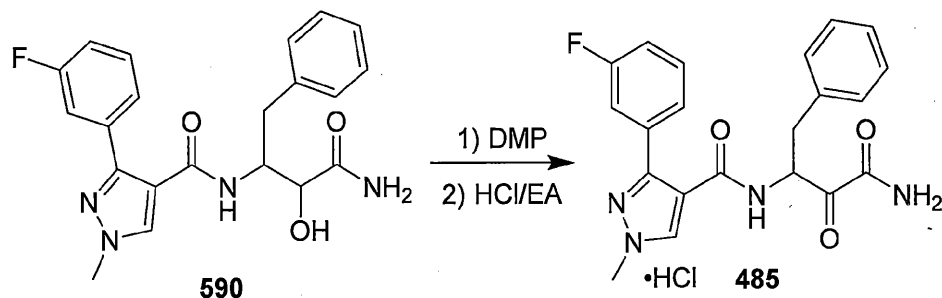
50

【1370】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-(3-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド塩酸塩(485)

【1371】

【化161】



10

【1372】

化合物485は、163Hを使用して合成した中間体590から合成した。化合物485(3.1g、収率:79.85%、白色固体)は、対応する出発物質から、化合物163と同様の手順を使用して、中間体590から調製し、最終化合物485を得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.51 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.12 (s, 2H), 7.85 (br s, 1H), 7.46 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.39 - 7.28 (m, 5H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 7.14 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.43 - 5.25 (m, 1H), 3.18 (dd, J = 3.4, 13.7 Hz, 1H), 2.84 (dd, J = 10.3, 13.8 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 395.1.

20

【1373】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(486)

化合物486(60mg、収率:43.0%、薄黄色固体)は、対応する出発物質、化合物163C及び(2,6-ジフルオロフェニル)ボロン酸から、化合物163と同様の手順を使用して調製し、最終化合物486を得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.94 (s, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 1H), 7.22 - 7.17 (m, 3H), 6.99 - 6.93 (m, 2H), 6.88 (dd, J = 3.0, 6.3 Hz, 2H), 6.67 (br s, 1H), 6.01 (br d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.63 - 5.57 (m, 1H), 5.53 (br s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.27 (dd, J = 5.3, 14.1 Hz, 1H), 3.09 (dd, J = 6.6, 14.1 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 413.1

30

【1374】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-(6-メトキシピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(487)

化合物487(10mg、収率:20.06%、白色固体)は、対応する出発物質、化合物163C及び2-メトキシ-6-(トリブチルスタンニル)ピリジンから、化合物163と同様の手順を使用して調製し、最終化合物487を得た。¹H NMR (400MHz, CD₃CN) δ 11.02 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.81 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.14 - 7.06 (m, 5H), 7.00 - 6.88 (m, 1H), 6.81 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.23 - 6.01 (m, 1H), 5.21 - 5.15 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.27 (dd, J = 4.4, 13.9 Hz, 1H), 2.97 (dd, J = 9.9, 13.9 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 408.1.

40

【1375】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-ベンジル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(488)

化合物488(35.6mg、収率:35.57%、白色固体)は、対応する出発物質、化合物エチル5-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート及び2-ベンジル-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランから、化合物163と同様の手順を使用して調製し、最終化合物

50

488を得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.40 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.03 (br. s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.77 (br. s, 1H), 7.31 - 7.03 (m, 10H), 5.32 - 5.23 (m, 1H), 4.36 - 4.24 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.19 - 3.10 (m, 1H), 2.89 - 2.79 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 391.1.

【1376】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-メチル-3-(5-メチルフラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(498)

化合物498(70mg、収率:54.1%、薄黄色固体)は、対応する出発物質、化合物エチル3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート及び(5-メチルフラン-2-イル)硼酸から、化合物163と同様の手順を使用して調製し、最終化合物498を得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.38 - 8.22 (m, 1H), 8.20 - 8.01 (m, 2H), 7.91 - 7.71 (m, 1H), 7.31 - 7.17 (m, 5H), 6.90 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.08 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.47 - 5.20 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.17 (dd, J = 3.9, 13.8 Hz, 1H), 2.88 (dd, J = 9.7, 14.1 Hz, 1H), 2.29 - 2.19 (m, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 381.1.

【1377】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-(2,5-ジメチルチオフェン-3-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(499)

化合物499(110mg、収率:64.9%、白色固体)は、対応する出発物質、化合物エチル3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート及び(2,5-ジメチル-3-チエニル)硼酸から、化合物163と同様の手順を使用して調製し、最終化合物499を得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.14 - 8.00 (m, 2H), 7.87 - 7.73 (m, 2H), 7.34 - 7.12 (m, 5H), 6.58 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 5.28 (ddd, J = 4.0, 7.3, 9.5 Hz, 1H), 3.91 - 3.79 (m, 3H), 3.14 (dd, J = 4.0, 13.9 Hz, 1H), 2.77 (dd, J = 9.4, 14.0 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.22 - 2.12 (m, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 411.1.

【1378】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-(フラン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(500)

化合物500(55mg、収率:91.2%、白色固体)は、対応する出発物質、化合物エチル3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート及び2-フリル硼酸から、化合物163と同様の手順を使用して調製し、最終化合物500を得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.37 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 (br s, 1H), 7.81 (br s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.28 (s, 4H), 7.20 (br s, 1H), 6.99 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.48 (br s, 1H), 5.37 - 5.28 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.18 (dd, J = 3.5, 13.7 Hz, 1H), 2.86 (dd, J = 9.7, 13.9 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 367.1

【1379】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-(2-クロロチオフェン-3-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(501)

化合物501(110mg、収率:68.3%、白色固体)は、対応する出発物質、化合物エチル3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート及び(2-クロロチオフェン-3-イル)硼酸から、化合物163と同様の手順を使用して調製し、最終化合物501を得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.13 (s, 1H), 7.80 - 7.46 (m, 3H), 7.35 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.30 - 7.24 (m, 2H), 7.23 - 7.16 (m, 3H), 6.98 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 5.31 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.17 (dd, J = 4.4, 13.9 Hz, 1H), 2.88 (dd, J = 8.9, 13.9 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 417.1.

【1380】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-(フラン-3-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(502)

化合物502(160mg、収率:63.78%、白色固体)は、対応する出発物質、化合物エチル3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート及びフラン-3-イル硼酸から、化合物163と同様の手順を使用して調製し、最終化合物502を得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d

10

20

30

40

50

6) δ 8.35 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.22 - 8.18 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.04 (br. s, 1H), 7.76 (br. s, 1H), 7.61 - 7.57 (m, 1H), 7.31 - 7.14 (m, 5H), 6.80 - 6.75 (m, 1H), 5.32 - 5.23 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.19 - 3.11 (m, 1H), 2.88 - 2.78 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 367.1.

【1381】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-メチル-3-(チオフェン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(503)

化合物503(65mg、収率:47.7%、薄黄色固体)は、対応する出発物質、化合物エチル3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート及びチオフェン-3-イル硼酸から、化合物163と同様の手順を使用して調製し、最終化合物503を得た。¹H NMR (400MHz, DM 10 SO-d₆) δ 8.37 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 8.04 (s, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.77 (br s, 1H), 7.50 - 7.34 (m, 2H), 7.30 - 7.22 (m, 4H), 7.18 (dd, $J = 4.4, 8.6$ Hz, 1H), 5.38 - 5.18 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.22 - 3.08 (m, 1H), 2.81 (dd, $J = 9.9, 13.9$ Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺383.1.

【1382】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-メチル-3-(4-メチルチオフェン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(504)

化合物504(100mg、収率:65.93%、薄黄色固体)は、対応する出発物質、化合物エチル3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート及び(4-メチルチオフェン-2-イル) 20 ボロン酸から、化合物163と同様の手順を使用して調製し、最終化合物504を得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.37 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.06 (br. s, 1H), 7.78 (br. s, 1H), 7.57 - 7.54 (m, 1H), 7.29 - 7.23 (m, 4H), 7.22 - 7.15 (m, 1H), 6.99 - 6.95 (m, 1H), 5.34 - 5.27 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.19 - 3.10 (m, 1H), 2.88 - 2.77 (m, 1H), 2.14 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 397.1.

【1383】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-メチル-3-(5-メチルチオフェン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(505)

化合物505(130mg、収率:61%、薄黄色固体)は、対応する出発物質、化合物エチル3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート及び(5-メチルチオフェン-2-イル)ボ 30 ロン酸から、化合物163と同様の手順を使用して調製し、最終化合物505を得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.68 (s, 1H), 8.57 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.53 - 8.48 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.92 - 7.86 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.34 - 7.25 (m, 4H), 7.23 - 7.18 (m, 1H), 5.36 - 5.28 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.17 (dd, $J = 3.9, 14.0$ Hz, 1H), 2.83 (dd, $J = 10.0, 14.0$ Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 396.1.

【1384】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-(5-フルオロピリジン-3-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(506)

化合物506(35mg、収率:20.4%、白色固体)は、対応する出発物質、化合物エチル3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート及び(5-フルオロピリジン-3-イル)ボ 40 ロン酸から、化合物163と同様の手順を使用して調製し、最終化合物506を得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.40 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 8.16 - 8.03 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 4.2$ Hz, 4H), 7.24-7.19 (m, 1H), 6.66 (dd, $J = 1.0, 3.6$ Hz, 1H), 5.34-5.29 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.17 (dd, $J = 3.7, 13.9$ Hz, 1H), 2.84 (dd, $J = 9.9, 13.9$ Hz, 1H), 2.40 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 397.1.

【1385】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-(2-フルオロ-5-メトキシフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(507)

化合物507(34mg、収率:15.75%、白色固体)は、対応する出発物質、化合物エチル3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート及び(2-フルオロ-5-メトキシフェニル) 50

ボロン酸から、化合物163と同様の手順を使用して調製し、最終化合物507を得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.14 (s, 1H), 7.68 (br d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.51 (br s, 1H), 7.30 - 7.15 (m, 5H), 7.10 - 7.01 (m, 1H), 6.98 - 6.87 (m, 2H), 5.28 (ddd, J = 4.6, 7.3, 8.8 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.15 (dd, J = 4.5, 14.1 Hz, 1H), 2.87 (dd, J = 8.9, 14.2 Hz, 1H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -124.53 (br d, J = 88.69 Hz, 1 F). MS (ESI) m/z (M+Na)⁺ 447.2.

【1386】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-(3-(ジフルオロメチル)フェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(508)

化合物508(140mg、収率:69.98%、白色固体)は、対応する出発物質、化合物エチル3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート及び(3-(ジフルオロメチル)フェニル)ボロン酸から、化合物163と同様の手順を使用して調製し、最終化合物508を得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.43 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.02 (br. s, 1H), 7.85 - 7.81 (m, 1H), 7.78 (br. s, 1H), 7.73 - 7.67 (m, 1H), 7.51 - 7.46 (m, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 1H), 7.30 - 7.16 (m, 5H), 7.15 - 6.84 (m, 1H), 5.32 - 5.23 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.19 - 3.11 (m, 1H), 2.87 - 2.76 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 427.1.

【1387】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-(2-フルオロ-3-メトキシフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(509)

化合物509(190mg、収率:66.92%、白色固体)は、対応する出発物質、化合物エチル3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート及び(2-フルオロ-3-メトキシフェニル)ボロン酸から、化合物163と同様の手順を使用して調製し、最終化合物509を得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.18 (s, 1H), 8.13 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.96 (br. s, 1H), 7.73 (br. s, 1H), 7.30 - 7.16 (m, 5H), 7.14 - 7.01 (m, 2H), 6.87 - 6.79 (m, 1H), 5.27 - 5.16 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.14 - 3.06 (m, 1H), 2.84 - 2.74 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 425.1.

【1388】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(510)

化合物510(70mg、収率:34%、白色固体)は、対応する出発物質、化合物エチル3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート及び(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ボロン酸から、化合物163と同様の手順を使用して調製し、最終化合物510を得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.44 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.35 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.31 - 7.12 (m, 7H), 5.34 - 5.21 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.14 (dd, J = 3.6, 13.9 Hz, 1H), 2.82 (dd, J = 9.9, 14.2 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 457.1.

【1389】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-(2-メトキシフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(511)

化合物511(23mg、収率:8.04%、白色固体)は、対応する出発物質、化合物エチル3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート及び(2-メトキシフェニル)ボロン酸から、化合物163と同様の手順を使用して調製し、最終化合物511を得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.04 (s, 1H), 7.72 (br s, 1H), 7.55 (br s, 1H), 7.37 (br t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.28 - 7.10 (m, 5H), 7.08 - 6.90 (m, 4H), 5.30 (br d, J = 4.3 Hz, 1H), 3.91 - 3.81 (m, 3H), 3.66 - 3.54 (m, 3H), 3.12 (br d, J = 4.3 Hz, 1H), 2.76 (dd, J = 8.8, 14.1 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+Na)⁺ 407.2.

【1390】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-(3-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(512)

化合物512(60mg、収率:21.65%、白色固体)は、対応する出発物質、化合物エチル3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート及び2-(3-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランから、化合物163と同様の手順を使用して調製し、最終化合物512を得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.28 (s, 1H), 8.21 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 1H), 7.52 - 7.43 (m, 1H), 7.31 - 7.17 (m, 5H), 7.05 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.25 - 5.16 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.11 (dd, J = 3.6, 14.0 Hz, 1H), 2.79 (dd, J = 10.0, 14.0 Hz, 1H). ¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-d₆) δ -55.03 (d, J = 18.3 Hz, 3F), -114.43 (tdd, J = 6.1, 12.3, 18.7 Hz, 1F). MS (ESI) m/z (M+Na)⁺ 463.2.

【1391】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-メチル-3-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(513)

化合物513(45mg、収率:54.58%、白色固体)は、対応する出発物質、化合物エチル3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート及び(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ボロン酸から、化合物163と同様の手順を使用して調製し、最終化合物513を得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.25 (s, 1H), 7.99 (br d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.80 - 7.69 (m, 2H), 7.62 - 7.52 (m, 2H), 7.30 - 7.17 (m, 6H), 5.20 (ddd, J = 3.9, 7.4, 9.7 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.17 - 3.03 (m, 1H), 2.78 (dd, J = 9.7, 13.9 Hz, 1H). ¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-d₆) δ -57.15 (s, 3F). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 445.2.

【1392】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(514)

化合物514(92mg、収率:34.71%、薄黄色固体)は、対応する出発物質、化合物エチル3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート及びベンゾ[d][1,3]ジオキサール-4-イルボロン酸から、化合物163と同様の手順を使用して調製し、最終化合物514を得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 2.82 (dd, J = 13.89, 9.48 Hz, 1H) 3.12 (dd, J = 14.00, 4.08 Hz, 1H) 3.88 (s, 3H) 5.16 - 5.34 (m, 1H) 5.77 (s, 1H) 5.87 (s, 1H) 6.76 - 6.90 (m, 3H) 7.18 - 7.31 (m, 5H) 7.77 (s, 1H) 8.00 (s, 1H) 8.07 (s, 1H) 8.11 (d, J = 7.28 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 421.1.

【1393】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-(5-メトキシピリジン-3-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(515)

化合物515(60mg、収率:20.6%、黄色固体)は、対応する出発物質、化合物エチル3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート及び(5-メトキシピリジン-3-イル)ボロン酸から、化合物163と同様の手順を使用して調製し、最終化合物515を得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.50 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.59 (dd, J = 1.8, 2.9 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 4.4 Hz, 4H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 5.35 - 5.26 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.16 (dd, J = 3.6, 13.8 Hz, 1H), 2.83 (dd, J = 9.9, 13.9 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 408.2.

【1394】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-(2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(516)

化合物516(85mg、収率:78.65%、薄黄色固体)は、対応する出発物質、化合物エチル3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート及び(2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ボロン酸から、化合物163と同様の手順を使用して調製し、最終化合物516を得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.42 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.79 - 7.72 (m, 2H), 7.63 (br t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.31 - 7.18 (m, 5H), 5.29 - 5.19 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.13 (dd, J = 3.5, 14.1 Hz, 1H), 2.82 (dd, J = 10.1, 13.9 Hz, 1H). ¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-d₆) δ -

10

20

30

40

50

59.92 (s, 1F), -59.96 (s, 1F), -116.72 -116.79 (m, 1F), -116.80 - 116.86 (m, 1F). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 463.1.

【1395】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-(2-フルオロ-3-メチルフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(517)

化合物517(170mg、収率:53.97%、薄黄色固体)は、対応する出発物質、化合物エチル3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート及び(2-フルオロ-3-メチルフェニル)ボロン酸から、化合物163と同様の手順を使用して調製し、最終化合物517を得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.20 (s, 1H), 8.13 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.31 - 7.20 (m, 6H), 7.15 - 7.10 (m, 1H), 7.07 - 7.02 (m, 1H), 5.25 (ddd, J = 3.9, 7.3, 9.5 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.13 (dd, J = 4.0, 13.9 Hz, 1H), 2.82 (dd, J = 9.7, 13.9 Hz, 1H), 2.21 (d, J = 1.5 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -116.59 - 120.74 (m, 1F). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 409.2.

10

【1396】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(518)

化合物518(35.9mg、収率:24.08%、薄黄色固体)は、対応する出発物質、化合物エチル3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート及び(2,5-ジフルオロフェニル)ボロン酸から、化合物163と同様の手順を使用して調製し、最終化合物518を得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.33 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.31 - 7.17 (m, 8H), 5.29 - 5.21 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.13 (dd, J = 3.6, 14.0 Hz, 1H), 2.82 (dd, J = 9.8, 13.8 Hz, 1H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -119.41(tdd, J = 4.8, 8.7, 17.7 Hz, 1F), -119.69 -120.11 (m, 1F). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 413.1.

20

【1397】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-(1H-インダゾール-1-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(530)

化合物530(85mg、収率:39.2%、薄黄色固体)は、対応する出発物質、化合物エチル3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート及び1H-インダゾールを使用して調製し、K₃PO₄、CuI、及び(1R,2R)-N¹,N²-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミンを使用してアルキル化し、続いて得られた中間体を化合物12におけるような手順に供して、化合物530を得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.41 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 8.00 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (br s, 1H), 7.68 - 7.48 (m, 2H), 7.33 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.19 - 7.04 (m, 5H), 5.47 (dt, J=4.8, 7.7 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.23 (dd, J = 4.6, 14.2 Hz, 1H), 2.94 (dd, J = 8.4, 14.2 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺417.1.

30

【1398】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(548)

化合物548(130mg、収率:53.1%、白色固体)は、対応する出発物質、化合物エチル3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート(198A)及び(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)ボロン酸を使用して調製し、続いて得られた中間体を化合物12におけるような手順に供して、化合物548を得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.48 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.14 - 8.04 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.57 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 1.8, 8.4 Hz, 1H), 7.36 - 7.17 (m, 5H), 5.38 - 5.19 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.17 (dd, J = 4.0, 13.9 Hz, 1H), 2.83 (dd, J = 9.9, 13.9 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺457.1.

40

【1399】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(567)

50

化合物567(125mg、収率:72.7%、黄色固体)は、対応する出発物質、化合物エチル3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート(198A)及びベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イルボロン酸を使用して調製し、続いて得られた中間体を化合物12におけるような手順に供して、化合物567を得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.29 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.08 - 7.99 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.32 - 7.19 (m, 5H), 7.16 - 7.08 (m, 2H), 6.83 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.01 (s, 2H), 5.33 - 5.24 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.16 (dd, J = 4.1, 13.8 Hz, 1H), 2.82 (dd, J = 9.9, 14.1 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺421.1.

【1400】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1,2'-ジメチル-1H,2'H-[3,3'-ビ
ピラゾール]-4-カルボキサミド(568)

10

化合物568(24mg、収率:12.0%、白色固体)は、対応する出発物質、化合物エチル3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート(198A)及び(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ボロン酸を使用して調製し、続いて得られた中間体を化合物12におけるような手順に供して、化合物568を得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.28 - 8.10 (m, 1H), 7.99 - 7.69 (m, 2H), 7.59 (br s, 1H), 7.40 - 7.10 (m, 6H), 6.42 - 6.29 (m, 1H), 5.31 (br s, 1H), 3.98 - 3.85 (m, 3H), 3.77 - 3.57 (m, 3H), 3.19 (br d, J = 13.6 Hz, 1H), 2.92 - 2.81 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺381.1.

【1401】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-メチル-3-(ナフタレン-1-イル)
-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(569)

20

化合物569(125mg、収率:72.0%、オフホワイトの固体)は、対応する出発物質、化合物エチル3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート(198A)及びナフタレン-1-イルボロン酸を使用して調製し、続いて得られた中間体を化合物12におけるような手順に供して、化合物569を得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.32 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.03 - 7.89 (m, 3H), 7.82 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53 - 7.44 (m, 2H), 7.40 (dt, J = 1.1, 7.6 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 1.1, 7.1 Hz, 1H), 7.28 - 7.15 (m, 3H), 7.08 - 7.00 (m, 2H), 5.15 (ddd, J = 4.0, 7.4, 9.4 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.04 (dd, J = 3.5, 13.9 Hz, 1H), 2.67 (dd, J = 9.7, 13.7 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 427.2..

30

【1402】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]
ジオキシシ-5-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(570)

化合物570(41.8mg、収率:45.3%、オフホワイトの固体)は、対応する出発物質、化合物エチル3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート(198A)及び(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシシ-5-イル)ボロン酸を使用して調製し、続いて得られた中間体を化合物12におけるような手順に供して、化合物570を得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.09 - 7.93 (m, 2H), 7.83 - 7.69 (m, 2H), 7.31 - 7.10 (m, 5H), 6.88 - 6.73 (m, 3H), 5.34 - 5.22 (m, 1H), 4.15 - 4.06 (m, 2H), 4.02 - 3.93 (m, 1H), 3.91 - 3.82 (m, 4H), 3.11 (dd, J = 4.0, 13.9 Hz, 1H), 2.79 (dd, J = 9.3, 13.9 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 435.1.

40

【1403】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-メチル-3-(ナフタレン-2-イル)
-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(571)

化合物571(41.8mg、収率:45.3%、オフホワイトの固体)は、対応する出発物質、化合物エチル3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート(198A)及びナフタレン-2-イルボロン酸を使用して調製し、続いて得られた中間体を化合物12におけるような手順に供して、化合物571を得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.45 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.18 - 8.06 (m, 3H), 7.92 - 7.81 (m, 4H), 7.72 (dd, J = 1.4, 8.5 Hz, 1H), 7.55 - 7.45 (m, 2H), 7.33 - 7.19 (m, 5H), 5.36 - 5.27 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.17 (dd,

50

$J = 3.9, 14.0 \text{ Hz, } 1\text{H}$), $2.84 \text{ (dd, } J = 10.0, 13.8 \text{ Hz, } 1\text{H})$. MS (ESI) $m/z \text{ (M+H)}^+ 427.1$.

【1404】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-(2-(ジフルオロメチル)フェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(572)

化合物572(110mg、収率:40.9%、薄黄色固体)は、対応する出発物質、化合物エチル3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート(198A)及び1-ブロモ-2-(ジフルオロメチル)ベンゼン及び4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン)をパラジウム触媒の存在下で使用して調製し、続いて得られた中間体を化合物12におけるような手順に供して、化合物572を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.31 - 8.21 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 7.5 \text{ Hz, } 1\text{H}$), 7.55 - 7.42 (m, 2H), 7.33 - 7.17 (m, 6H), 7.00 - 6.66 (m, 1H), 5.30 - 5.18 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.13 (dd, $J = 3.6, 13.7 \text{ Hz, } 1\text{H}$), 2.79 (dd, $J = 10.0, 13.8 \text{ Hz, } 1\text{H}$). $^{19}\text{F NMR}$ (376MHz, DMSO- d_6) δ -107.64 - 110.93 (m, 2F). MS (ESI) $m/z \text{ (M+H)}^+ 396$.

10

【1405】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-シクロヘキシル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(573)

化合物573(172mg、収率:81.1%、白色固体)は、対応する出発物質、化合物エチル3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート(198A)及び2-(シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランを使用して調製し、続いて得られた生成物を水素化分解し、次いで続いて得られた中間体を化合物12におけるような手順に供して、化合物573を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.11 (d, $J = 7.3 \text{ Hz, } 1\text{H}$), 8.02 (s, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.28 - 7.21 (m, 4H), 7.20 - 7.11 (m, 1H), 5.24 (ddd, $J = 3.6, 7.1, 10.3 \text{ Hz, } 1\text{H}$), 3.74 (s, 3H), 3.11 (dd, $J = 3.7, 13.9 \text{ Hz, } 1\text{H}$), 3.05 - 2.96 (m, 1H), 2.79 (dd, $J = 10.0, 13.8 \text{ Hz, } 1\text{H}$), 1.76 - 1.55 (m, 5H), 1.39 - 1.05 (m, 5H). MS (ESI) $m/z \text{ (M+H)}^+ 383.3$.

20

【1406】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-(イソキノリン-6-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(585)

化合物585(120mg、収率:60.0%、薄黄色固体)は、対応する出発物質、化合物エチル3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート(198A)及びイソキノリン-7-イルボロン酸を使用して調製し、続いて得られた中間体を化合物12におけるような手順に供して、化合物585を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.28 (s, 1H), 8.56 (d, $J = 7.3 \text{ Hz, } 1\text{H}$), 8.48 (d, $J = 5.8 \text{ Hz, } 1\text{H}$), 8.20 (s, 1H), 8.16 - 8.08 (m, 2H), 8.04 (d, $J = 8.8 \text{ Hz, } 1\text{H}$), 7.90 - 7.77 (m, 3H), 7.29 (d, $J = 4.3 \text{ Hz, } 4\text{H}$), 7.25 - 7.18 (m, 1H), 5.38 - 5.25 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.18 (dd, $J = 3.8, 14.1 \text{ Hz, } 1\text{H}$), 2.85 (dd, $J = 10.0, 13.8 \text{ Hz, } 1\text{H}$). MS (ESI) $m/z \text{ (M+H)}^+ 428.1$.

30

【1407】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-メチル-3-(キノリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(587)

化合物587(70mg、収率:49.7%、薄桃色固体)は、対応する出発物質、化合物エチル3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート(198A)及び2-ブロモキノリン及び4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン)をパラジウム触媒の存在下で使用して調製し、続いて得られた中間体を化合物12におけるような手順に供して、化合物587を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.08 (br d, $J = 8.0 \text{ Hz, } 1\text{H}$), 8.50 (br d, $J = 8.8 \text{ Hz, } 1\text{H}$), 8.36 (s, 1H), 8.26 (br d, $J = 8.8 \text{ Hz, } 1\text{H}$), 8.14 (br s, 1H), 8.02 (br d, $J = 7.5 \text{ Hz, } 1\text{H}$), 7.84 (br s, 1H), 7.74 - 7.59 (m, 3H), 7.07 - 6.90 (m, 5H), 5.75 - 5.66 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.31 - 3.26 (m, 1H), 3.18 - 3.08 (m, 1H). MS (ESI) $m/z \text{ (M+H)}^+ 428.1$.

40

【1408】

50

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(591)

化合物591(35mg、収率:56.3%、白色固体)は、対応する出発物質、化合物エチル3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート(198A)及び4-イソキノリルボロン酸を使用して調製し、続いて得られた中間体を化合物12におけるような手順に供して、化合物591を得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.26 (s, 1H), 8.36 - 8.30 (m, 2H), 8.25 - 8.21 (m, 1H), 8.14 - 8.09 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.68 - 7.60 (m, 3H), 7.27 - 7.20 (m, 2H), 7.19 - 7.13 (m, 3H), 5.17 - 5.09 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.09 - 3.02 (m, 1H), 2.77 - 2.69 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 428.1.

【1409】

10

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-メチル-3-(キノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(593)

化合物593(30mg、収率29.9%;淡黄色固体)は、対応する出発物質、化合物エチル3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート(198A)及びキノリン-6-イルボロン酸を使用して調製し、続いて得られた中間体を化合物12におけるような手順に供して、化合物593を得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.86 (br s, 1H), 8.50 (br.d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.31 (br.d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.20 (br.s, 1H), 8.09 (br.d, J = 9.5 Hz, 2H), 7.93(br.s, 2H), 7.81 (br s, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 1H), 7.30 - 7.15 (m, 5H), 5.29 (br.s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.16 (br.d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.88 - 2.78 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 428.1

20

【1410】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-メチル-3-(キノリン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(597)

化合物597(20mg、収率:25.1%、黄色固体)は、対応する出発物質、化合物エチル3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート(198A)及びキノリン-5-イルボロン酸を使用して調製し、続いて得られた中間体を化合物12におけるような手順に供して、化合物597を得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.88 (dd, J = 1.8, 4.0 Hz, 1H), 8.34 - 8.19 (m, 1H), 8.17 - 7.97 (m, 2H), 7.81 - 7.35 (m, 6H), 7.27 - 7.03 (m, 5H), 5.29 - 5.11 (m, 1H), 4.02 - 3.90 (m, 3H), 3.07 - 3.0 (m, 1H), 2.80 - 2.74 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 428.1.

30

【1411】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-(イソキノリン-3-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(602)

化合物602(55mg、収率:36.3%、白色固体)は、対応する出発物質、化合物エチル3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート(198A)及び3-プロモイソキノリン及び4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン)をパラジウム触媒の存在下で使用して調製し、続いて得られた中間体を化合物12におけるような手順に供して、化合物602を得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.07 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.10 (d, J = 7.5 Hz, 3H), 7.89 - 7.79 (m, 2H), 7.75 - 7.67 (m, 1H), 7.15 - 7.06 (m, 4H), 7.04 - 6.97 (m, 1H), 5.64 - 5.53 (m, 1H), 4.03 - 3.84 (m, 3H), 3.27 (dd, J = 5.0, 14.0 Hz, 1H), 3.10 (dd, J = 7.7, 14.1 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 428.2.

40

【1412】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-(2-クロロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(604)

化合物604(120mg、収率:58.6%、淡黄色固体)は、対応する出発物質、化合物エチル3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート(198A)及び(2-クロロフェニル)ボロン酸を使用して調製し、続いて得られた中間体を化合物12におけるような手順に供して、化合物604を得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.19 (s, 1H), 8.03 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.39 - 7.15 (m, 9H), 5.24 - 5.19 (m, 1H), 3.87 (s

50

, 3H), 3.08 (dd, $J = 3.6, 14.0$ Hz, 1H), 2.76 (dd, $J = 9.8, 14.0$ Hz, 1H). MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ 411.1.

【1413】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-メチル-3-(キノリン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(605)

化合物605(140mg、収率:55.6%、白色固体)は、対応する出発物質、化合物エチル3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート(198A)及びキノリン-3-イルボロン酸を使用して調製し、続いて得られた中間体を化合物12におけるような手順に供して、化合物605を得た。¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.08 (s, 1H), 8.65 - 8.45 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.08 (br s, 1H), 7.99 (dd, $J = 8.3, 12.7$ Hz, 2H), 7.85 - 7.70 (m, 2H), 7.60 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.34 - 7.13 (m, 5H), 5.36 - 5.20 (m, 1H), 4.05 - 3.89 (m, 3H), 3.18 - 2.78 (m, 2H). MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ 428.2.

10

【1414】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-(イソキノリン-5-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(607)

化合物607(50mg、収率:34.6%、白色固体)は、対応する出発物質、化合物エチル3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート(198A)及びイソキノリン-5-イルボロン酸を使用して調製し、続いて得られた中間体を化合物12におけるような手順に供して、化合物607を得た。¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.41 - 9.21 (m, 1H), 8.52 - 8.27 (m, 2H), 8.23 - 7.93 (m, 3H), 7.81 - 7.48 (m, 4H), 7.32 - 7.09 (m, 5H), 5.22 - 5.10 (m, 1H), 4.06 - 3.90 (m, 3H), 3.09 (dd, $J = 3.2, 13.8$ Hz, 1H), 2.76 (dd, $J = 9.8, 13.8$ Hz, 1H). MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ 428.1.

20

【1415】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-メチル-3-(キノリン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(611)

化合物611(55mg、収率:78.2%、薄黄色固体)は、対応する出発物質、化合物エチル3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート(198A)及びキノリン-4-イルボロン酸を使用して調製し、続いて得られた中間体を化合物12におけるような手順に供して、化合物611を得た。¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.86 - 8.76 (m, 1H), 8.41 - 8.34 (m, 1H), 8.07 - 7.88 (m, 2H), 7.85 - 7.58 (m, 3H), 7.49 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.33 - 7.11 (m, 7H), 5.21 - 5.11 (m, 1H), 4.30 (br s, 1H), 4.04 - 3.93 (m, 3H), 3.10 (dd, $J = 3.5, 14.1$ Hz, 1H), 2.78 (dd, $J = 10.1, 13.9$ Hz, 1H). MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ 428.1.

30

【1416】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-メチル-3-(チオフェン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(615)

化合物615(122mg、収率:73.0%、白色固体)は、化合物12におけるような手順を使用して、対応する出発物質、化合物1-メチル-3-(チオフェン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸及び3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタンアミド塩酸塩を使用して調製して、化合物615を得た。¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.42 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.73 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 1.1, 5.1$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 4.2$ Hz, 4H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 6.97 (dd, $J = 3.6, 5.0$ Hz, 1H), 5.49 - 5.20 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.16 (dd, $J = 3.5, 13.9$ Hz, 1H), 2.83 (dd, $J = 10.1, 13.9$ Hz, 1H). MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ 383.1.

40

【1417】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(616)

化合物616(120mg、収率:71.5%、白色固体)は、化合物12におけるような手順を使用して、対応する出発物質、化合物3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸及び3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタンアミド塩酸塩を使用して調製して、化合物61

50

6を得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.08 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.03 (br s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.27 (d, J = 4.4 Hz, 4H), 7.20 - 7.16 (m, 1H), 5.31 - 5.26 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.15 (dd, J = 3.9, 13.8 Hz, 1H), 2.84 (dd, J = 9.9, 13.9 Hz, 1H), 2.41 - 2.35 (m, 1H), 0.77 - 0.70 (m, 2H), 0.69 - 0.65 (m, 2H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 341.2.

【1418】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(617)

化合物617(55mg、収率:34.4%、白色固体)は、化合物12におけるような手順を使用して、対応する出発物質、化合物1-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸及び3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタンアミド塩酸塩を使用して調製して、化合物617を得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.20 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.30 - 7.21 (m, 4H), 7.19 - 7.14 (m, 1H), 5.31 - 5.15 (m, 1H), 3.80 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.29 - 3.20 (m, 3H), 3.11 (dd, J = 3.5, 13.9 Hz, 1H), 2.79 (dd, J = 10.0, 13.8 Hz, 1H), 1.65 - 1.52 (m, 4H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 385.1.

【1419】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-シクロペンチル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(620)

化合物620(70mg、収率:53.1%、白色固体)は、化合物12におけるような手順を使用して、対応する出発物質、化合物3-シクロペンチル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸及び3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタンアミド塩酸塩を使用して調製して、化合物620を得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.14 (br d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.06 - 8.02 (m, 2H), 7.77 (br.s, 1H), 7.29 (d, J = 4.3 Hz, 4H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 5.29 - 5.21 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.42 (br.t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.14 (br.dd, J = 3.5, 13.8 Hz, 1H), 2.83 (br.dd, J = 10.2, 13.4 Hz, 1H), 1.80 (br.d, J = 7.8 Hz, 2H), 1.69 - 1.45 (m, 6H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 369.2.

【1420】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-(5-クロロチオフェン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(621)

化合物621(25mg、収率:25.1%、淡黄色固体)は、化合物12におけるような手順を使用して、対応する出発物質、化合物3-(5-クロロチオフェン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸及び3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタンアミド塩酸塩を使用して調製して、化合物621を得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.53 (br d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.22 - 8.04 (m, 2H), 7.87 - 7.61 (m, 2H), 7.35 - 6.97 (m, 6H), 5.33 (br s, 1H), 3.88 (br s, 3H), 3.19 (br d, J = 14.1 Hz, 1H), 2.92 - 2.79 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 417.0.

【1421】

TERT-ブチル3-(4-((4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)カルバモイル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(624)

化合物624(100mg、収率:33.04%、白色固体)は、化合物12におけるような手順を使用して、対応する出発物質、化合物3-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-3-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸及び3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタンアミド塩酸塩を使用して調製して、化合物624を得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.27 - 8.18 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.02 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.32 - 7.13 (m, 5H), 5.29 (s, 1H), 4.02 - 3.85 (m, 2H), 3.82 - 3.75 (m, 3H), 3.20 - 3.09 (m, 2H), 3.19 - 2.99 (m, 1H), 2.99 - 2.78 (m, 2H), 2.73 - 2.64 (m, 1H), 1.84 (s, 1H), 1.62 (s, 1H), 1.48 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 1.39 - 1.27 (m, 10H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 484.2.

【1422】

10

20

30

40

50

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-(3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]ジオキセピン-7-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(625)

化合物625(70mg、収率:58.6%、黄色固体)は、化合物12におけるような手順を使用して、対応する出発物質、化合物3-(3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]ジオキセピン-7-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸及び3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタンアミド塩酸塩を使用して調製して、化合物625を得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.29 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.09 - 7.94 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.32 - 7.14 (m, 7H), 6.90 - 6.83 (m, 1H), 5.39 - 5.22 (m, 1H), 4.16 - 4.07 (m, 4H), 3.88 - 3.82 (m, 3H), 3.16 (dd, J = 4.0, 13.7 Hz, 1H), 2.82 (dd, J = 9.8, 13.8 Hz, 1H), 2.13 - 2.06 (m, 2H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 449.1.

10

【1423】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1,1'-ジメチル-1H,1'H-[3,4'-ビピラゾール]-4-カルボキサミド(626)

化合物626(55mg、収率:34.4%、白色固体)は、化合物12におけるような手順を使用して、対応する出発物質、化合物1,1'-ジメチル-1H,1'H-[3,4'-ビピラゾール]-4-カルボン酸及び3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタンアミド塩酸塩を使用して調製して、化合物626を得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.06 (d, J = 17.6 Hz, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.76 - 7.45 (m, 3H), 7.31 - 7.23 (m, 4H), 7.23 - 7.15 (m, 1H), 5.37 - 5.28 (m, 1H), 3.83 (d, J = 8.3 Hz, 6H), 3.22 (dd, J = 4.1, 13.7 Hz, 1H), 2.95 (dd, J = 8.9, 14.4 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 381.2.

20

【1424】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-メチル-3-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(627)

化合物627(40mg、収率:25.1%、淡黄色固体)は、化合物12におけるような手順を使用して、対応する出発物質、化合物1-メチル-3-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸及び3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタンアミド塩酸塩を使用して調製して、化合物627を得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.06 (s, 1H), 8.00 - 7.87 (m, 1H), 7.69 (s, 0.5H), 7.57 - 7.44 (m, 0.7H), 7.30 - 7.03 (m, 6H), 5.33 - 5.23 (m, 1H), 3.92 (dt, J = 2.6, 7.7 Hz, 1H), 3.86 - 3.81 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.77 - 3.73 (m, 1H), 3.71 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.62 - 3.54 (m, 1H), 3.20 (dd, J = 4.3, 14.1 Hz, 1H), 2.96 - 2.88 (m, 1H), 2.09 (q, J = 7.3 Hz, 2H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 371.2.

30

【1425】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-(ベンゾフラン-3-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(628)

化合物628(143mg、収率:98.6%、白色固体)は、化合物12におけるような手順を使用して、対応する出発物質、化合物3-(ベンゾフラン-3-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸及び3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタンアミド塩酸塩を使用して調製して、化合物628を得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.56 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.63 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.56 - 7.50 (m, 2H), 7.33 - 7.15 (m, 7H), 5.36 (ddd, J = 3.9, 7.3, 9.8 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.24 - 3.14 (m, 1H), 2.87 (dd, J = 10.0, 14.0 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 417.1.

40

【1426】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-(イソキノリン-3-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(629)

化合物629(25mg、収率:50.14%、淡黄色固体)は、対応する出発物質、化合物エチル3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート(198A)及び7-プロモイソキノリン及び4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン)をパラジウム触媒の存在下で使用して調製し、続いて得られた中間体を化合物12におけるような手順に供して、化合物629を得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.27 (s, 1H), 8.54 (d, J = 7.5

50

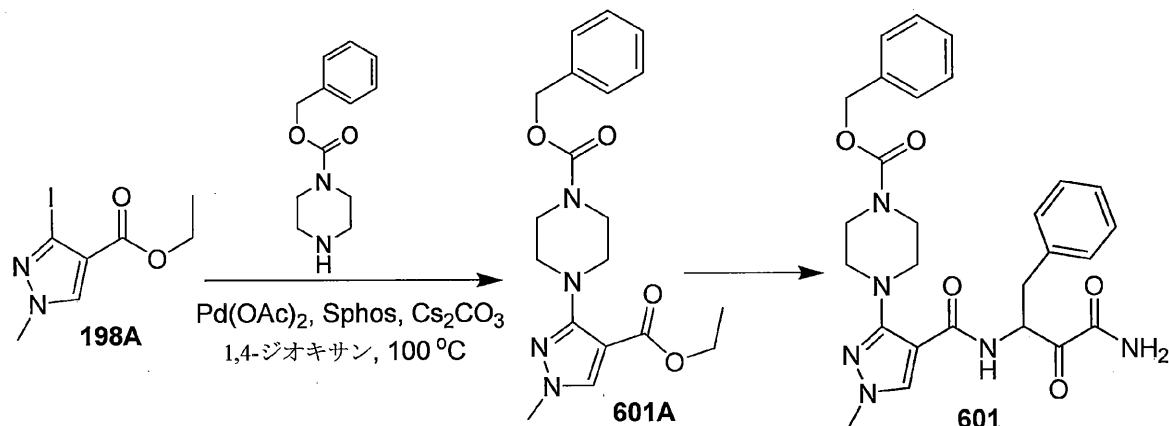
Hz, 1H), 8.49 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.00 - 7.94 (m, 1H), 7.92 - 7.87 (m, 1H), 7.85 - 7.78 (m, 2H), 7.30 - 7.17 (m, 5H), 5.36 - 5.26 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.18 (dd, $J = 4.0, 13.9$ Hz, 1H), 2.85 (dd, $J = 9.9, 13.9$ Hz, 1H). MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ 428.2.

【1427】

ベンジル4-(4-((4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)カルバモイル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (601)

【1428】

【化162】



【1429】

1,4-ジオキサン(20mL)中の化合物198A(500mg、1.79mmol)及びベンジルピペラジン-1-カルボキシレート(590mg、2.68mmol)の溶液に、Pd(OAc)₂(40mg、0.18mmol)、Cs₂CO₃(116mg、3.57mmol)及びSphos(147mg、0.36mmol)をN₂雰囲気下で添加した。反応物を100℃で16時間攪拌した。反応混合物を濾過し、EtOAc(10mL)で洗浄した。有機相を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をコンビフラッシュ(溶離液:PE~10%~30%EtOAc/PE)上で精製して、化合物601A(183mg、収率25.7%)を黄色油状物として得た。

【1430】

化合物601(55mg、収率:78.8%、桃色固体)は、化合物12におけるような手順を使用して、対応する出発物質、化合物ベンジル4-(4-(エトキシカルボニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(601A)及び3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタンアミド塩酸塩を使用して調製して、化合物601を得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.28 - 8.15 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.43 - 7.33 (m, 5H), 7.28 - 7.21 (m, 2H), 7.19 - 7.13 (m, 1H), 7.06 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 5.53 (q, $J = 6.3$ Hz, 1H), 5.13 - 5.04 (m, 2H), 3.79 - 3.68 (m, 3H), 3.33 - 3.18 (m, 5H), 3.17 - 3.08 (m, 1H), 2.86 (br s, 2H), 2.81 - 2.75 (m, 2H). MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ 519.2.

【1431】

TERT-ブチル4-(4-((4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)カルバモイル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (603)

【1432】

中間体603Aは、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレートを使用して、中間体601Aのための手順と同じ手順を使用して調製した。

【1433】

化合物603(18mg、収率:41.6%、白色固体)は、化合物12におけるような手順を使用して、対応する出発物質、化合物tert-ブチル4-(4-(エトキシカルボニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(603A)及び3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フ

フェニルブタンアミド塩酸塩を使用して調製して、化合物603を得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.07 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.98 - 7.81 (m, 2H), 7.80 - 7.61 (m, 1H), 7.30 - 7.24 (m, 2H), 7.22 - 7.19 (m, 1H), 7.13 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 5.56 - 5.45 (m, 1H), 3.76 - 3.67 (m, 3H), 3.42 (br s, 1H), 3.35 - 3.28 (m, 2H), 3.27 - 3.21 (m, 2H), 3.15 - 3.13 (m, 1H), 2.88 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.84 - 2.77 (m, 2H), 1.44 (s, 9H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 485.2.

【1434】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(613)

【1435】

10

中間体613Aは、チオモルホリン1,1-ジオキシドを使用して、中間体601Aのための手順と同じ手順を使用して調製した。

【1436】

化合物613(70mg、収率:33.7%、薄黄色固体)は、化合物12におけるような手順を使用して、対応する出発物質、化合物エチル3-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート(613A)及び3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタンアミド塩酸塩を使用して調製して、化合物613を得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.15 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.31 - 7.26 (m, 2H), 7.23 (br d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 5.48 - 5.31 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.42 (m, 4H), 3.25 - 3.20 (m, 1H), 3.14 - 3.07 (m, 2H), 3.06 - 2.98 (m, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 434.1.

20

【1437】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-メチル-3-モルホリノ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(614)

【1438】

中間体614Aは、モルホリンを使用して、中間体601Aのための手順と同じ手順を使用して調製した。

【1439】

化合物614(45mg、収率:86.3%、黄色固体)は、化合物12におけるような手順を使用して、対応する出発物質、化合物エチル1-メチル-3-モルホリノ-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート(614A)及び3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタンアミド塩酸塩を使用して調製して、化合物614を得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.21 - 8.11 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.91 - 7.84 (m, 1H), 7.26 - 7.21 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.07 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 5.52 - 5.44 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.55 - 3.47 (m, 2H), 3.46 - 3.39 (m, 2H), 3.23 (dd, J = 5.3, 14.1 Hz, 1H), 3.06 (dd, J = 7.1, 14.1 Hz, 1H), 2.89 - 2.82 (m, 2H), 2.80 - 2.75 (m, 2H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 386.2.

30

【1440】

(実施例97)

化合物165~167、170~173、176~190、315、407、408、446、447

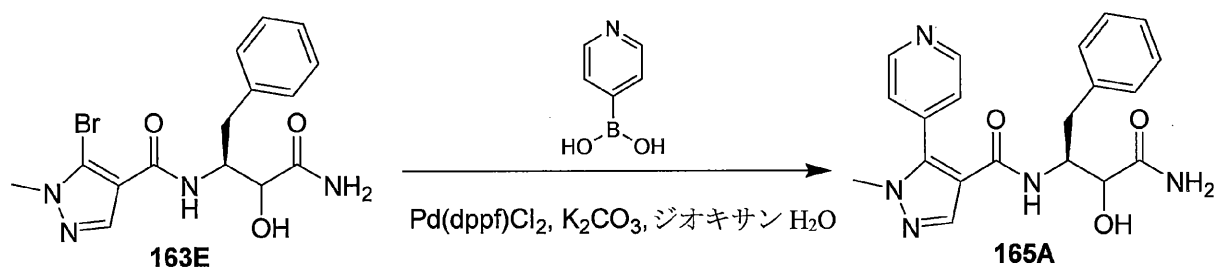
【1441】

40

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-メチル-5-(ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(165)

【1442】

【化 1 6 3】



10

【 1 4 4 3】

ジオキサン(9mL)及びH₂O(1mL)中の化合物163E(200mg、525 μmol)、4-ピリジルボロン酸(129mg、1.05mmol)及びK₂CO₃(218mg、1.57mmol)の混合物に、Pd(dppf)Cl₂(76.8mg、105 μmol)をN₂下で添加した。混合物をマイクロ波条件下、130℃で2時間攪拌した。溶媒を真空中で除去した。残留物を分取TLC(ジクロロメタン:メタノール=10:1、R_f=0.5)により精製して、165A(90mg、収率:45.2%)を白色固体として得た。化合物165A: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.55 - 8.70 (m, 2H), 7.96 (br dd, J = 15.55, 5.40 Hz, 1H), 7.79 (br d, J = 7.94 Hz, 1H), 7.03 - 7.44 (m, 10H), 5.74 - 5.87 (m, 1H), 4.25 - 4.45 (m, 1H), 3.75 - 4.02 (m, 1H), 3.68 (br t, J = 5.40 Hz, 3H), 2.57 - 2.91 (m, 3H).

20

【 1 4 4 4】

化合物165は、対応する中間体化合物165Aから、実施例61の通りに調製した。化合物165: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.60 - 8.65 (m, 2H), 8.40 (d, J = 7.50 Hz, 1H), 8.00 (s, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.32 - 7.36 (m, 2H), 7.18 - 7.31 (m, 5H), 5.14 - 5.25 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.14 (dd, J = 13.89, 3.75 Hz, 1H), 2.83 (dd, J = 13.67, 10.14 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 378.1.

【 1 4 4 5】

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-メチル-3-(p-トリル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(166)

30

化合物166(17.5mg、収率:27.9%、オフホワイトの固体)は、対応する出発物質、化合物163G及びp-トリルボロン酸から、実施例97の通りに調製した。化合物166: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.28 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.09 - 7.99 (m, 2H), 7.81 (br s, 1H), 7.46 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.33 - 7.19 (m, 5H), 7.11 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 5.33 - 5.23 (m, 1H), 3.93 - 3.81 (m, 3H), 3.15 (dd, J = 3.6, 13.8 Hz, 1H), 2.82 (dd, J = 10.0, 13.8 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 391.1.

【 1 4 4 6】

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-メチル-5-(p-トリル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(167)

40

化合物167(40.0mg、収率:66.9%、白色固体)は、対応する出発物質、化合物163E及びp-トリルボロン酸から、実施例97の通りに調製した。化合物167: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.98 - 7.91 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.30 - 7.08 (m, 9H), 5.24 - 5.11 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.08 (dd, J = 3.6, 14.0 Hz, 1H), 2.77 (dd, J = 9.8, 13.6 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 391.1.

【 1 4 4 7】

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-メチル-3-(ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(170)

化合物170(15.6mg、収率:17.3%、オフホワイトの固体)は、対応する出発物質、化合物163G及び4-ピリジルボロン酸から、実施例97の通りに調製した。化合物170: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.61 (br d, J = 7.50 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 4.85 Hz, 2H), 8.03 -

50

8.15 (m, 2H), 7.82 (br s, 1H), 7.56 (d, J = 4.85 Hz, 2H), 7.19 - 7.34 (m, 5H), 5.22 - 5.36 (m, 1H), 3.87 - 3.96 (m, 3H), 3.18 (br dd, J = 14.00, 3.42 Hz, 1H), 3.12 - 3.22 (m, 1H), 2.83 (br dd, J = 13.56, 10.25 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H₂O +H)⁺ 396.1.

【1448】

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-メチル-3-(o-トリル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(171)

化合物171(16mg、41 μmol、収率:14.6%、純度:100.0%、白色固体)は、対応する出発物質、化合物163G及びo-トリルボロン酸から、実施例97の通りに調製した。化合物171: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.95 (s, 1H), 7.38 - 7.33 (m, 1H), 7.30 - 7.26 (m, 1H), 7.25 - 7.21 (m, 2H), 7.19 - 7.12 (m, 3H), 6.75 - 6.71 (m, 2H), 6.68 (br s, 1H), 5.81 (br d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.57 (br s, 1H), 5.47 - 5.39 (m, 1H), 3.94 - 3.87 (m, 3H), 3.15 (dd, J = 4.4, 14.1 Hz, 1H), 2.62 (dd, J = 8.5, 14.2 Hz, 1H), 2.11 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 391.1.

10

【1449】

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-メチル-5-(m-トリル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(172)

化合物172(25.3mg、収率:21.2%、黄色固体)は、対応する出発物質、化合物163E及びm-トリルボロン酸から、実施例97の通りに調製した。化合物172: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.98 (br s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.88 (br d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.33 - 7.21 (m, 4H), 7.20 - 7.10 (m, 4H), 7.07 (br d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.19 (br s, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.09 (br dd, J = 3.3, 13.7 Hz, 1H), 2.77 (br dd, J = 9.7, 13.7 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 391.1.

20

【1450】

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-メチル-3-(ピリミジン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(173)

化合物173(6.9mg、収率:18.6%、薄黄色固体)は、対応する出発物質、化合物163G及びピリミジン-5-イルボロン酸から、実施例97の通りに調製した。化合物173: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.15 - 9.06 (m, 1H), 8.97 - 8.77 (m, 1H), 8.62 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.34 - 8.22 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.86 - 7.62 (m, 1H), 7.40 - 7.07 (m, 6H), 5.36 - 5.25 (m, 1H), 3.98 - 3.90 (m, 3H), 3.17 (dd, J = 4.0, 13.7 Hz, 1H), 2.83 (br dd, J = 10.3, 13.8 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 379.1.

30

【1451】

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-メチル-5-(ピリミジン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(176)

化合物176(15mg、収率:12.19%、白色固体)は、対応する出発物質、化合物163E及びピリミジン-5-イルボロン酸から、実施例97の通りに調製した。¹H NMR (400MHz, CD₃CN) δ 9.24 - 9.17 (m, 1H), 8.77 - 8.68 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.34 - 7.18 (m, 5H), 6.97 (br s, 2H), 6.24 - 6.09 (m, 1H), 5.38 - 5.33 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.25 (dd, J = 5.0, 14.0 Hz, 1H), 2.92 (dd, J = 9.0, 13.9 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 379.1.

40

【1452】

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-(3-メトキシフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(177)

化合物177(46mg、収率:74.2%、白色固体)は、対応する出発物質、化合物163G及び(3-メトキシフェニル)ボロン酸から、実施例97の通りに調製した。化合物177: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.02 (s, 1H), 7.85 (br d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.78 - 7.65 (m, 1H), 7.54 (br s, 1H), 7.30 - 7.25 (m, 3H), 7.24 - 7.18 (m, 5H), 6.92 - 6.87 (m, 1H), 5.38 - 5.31 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.78 - 3.74 (m, 3H), 3.20 (dd, J=4.5, 14.1 Hz, 1H), 2.90 (dd, J=9.0, 14.1 Hz, 1H).

50

【1453】

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-(3-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(178)

化合物178(26mg、収率:49.4%、白色固体)は、対応する出発物質から、実施例97の通りに調製した。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.46 (br d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.07 (s, 2H), 7.80 (br s, 1H), 7.42 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.36 - 7.31 (m, 1H), 7.30 - 7.25 (m, 4H), 7.22 - 7.18 (m, 1H), 7.11 (br t, J = 8.3 Hz, 1H), 5.33 - 5.25 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.15 (br dd, J = 3.5, 13.7 Hz, 1H), 2.80 (dd, J = 10.1, 13.9 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 395.1.

【1454】

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(179)

化合物179(15mg、収率:36.7%、薄黄色固体)は、対応する出発物質から、実施例97の通りに調製した。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.42 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.07 (s, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.61 (dd, J = 5.7, 8.8 Hz, 2H), 7.34 - 7.19 (m, 5H), 7.12 (br t, J = 8.9 Hz, 2H), 5.37 - 5.22 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.16 (br dd, J = 3.5, 14.1 Hz, 1H), 2.82 (br dd, J = 10.1, 13.7 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 395.1.

【1455】

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-(3-イソプロピルフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(180)

化合物180(58mg、収率:60.95%、白色固体)は、対応する出発物質から、実施例97の通りに調製した。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.29 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.11 - 7.98 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.37 - 7.16 (m, 9H), 5.38 - 5.23 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.15 (dd, J = 3.6, 14.0 Hz, 1H), 2.91 - 2.77 (m, 3H), 1.18 (d, J = 6.8 Hz, 6H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 419.2..

【1456】

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(181)

化合物181(46mg、収率:70.7%、白色固体)は、対応する出発物質から、実施例97の通りに調製した。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.26 - 8.16 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.43 - 7.07 (m, 9H), 5.28 - 5.18 (m, 1H), 3.96 - 3.85 (m, 3H), 3.12 (dd, J = 3.6, 14.0 Hz, 1H), 2.81 (dd, J = 9.7, 13.9 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 395.1.

【1457】

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-(3-エチルフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(182)

化合物182(24mg、収率:65.4%、白色固体)は、対応する出発物質から、実施例97の通りに調製した。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.13 (s, 1H), 7.94 (br d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.52 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.40 - 7.36 (m, 2H), 7.35 - 7.26 (m, 6H), 5.48 - 5.43 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.30 (dd, J = 4.5, 14.1 Hz, 1H), 3.00 (dd, J = 9.0, 14.1 Hz, 1H), 2.74 (q, J = 7.5 Hz, 3H), 1.32 (t, J = 7.7 Hz, 4H).

【1458】

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-メチル-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(183)

化合物183(38mg、収率:61.9%、白色固体)は、対応する出発物質から、実施例97の通りに調製した。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.51 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.84 (br d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.63 (br d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 1H), 7.26 (d, J = 4.2 Hz, 4H), 7.21 - 7.16 (m, 1H), 5.32 - 5.25 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.17 - 3.11 (m, 1H), 2.83 - 2.76 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 445.1.

10

20

30

40

50

【1459】

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-メチル-3-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(184)

化合物184(18mg、収率:53.5%、白色固体)は、対応する出発物質から、実施例97の通りに調製した。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.48 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 2H), 7.41 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.30 - 7.24 (m, 5H), 7.12 - 7.16 (m, 1H), 5.33 - 5.27 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.15 (dd, J = 3.9, 13.8 Hz, 1H), 2.81 (dd, J = 10.1, 13.9 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 461.1.

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-(3-シアノフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(185)

10

【1460】

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-(3-シアノフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(185)

化合物185(20mg、収率:43.2%、白色固体)は、対応する出発物質から、実施例97の通りに調製した。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.65 (dd, J = 7.3 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.89 (dd, J = 7.5 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.77 (dd, J = 8.2 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.31 - 7.19 (m, 5H), 5.31 (dd, J = 6.8 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.16 (dd, J = 9.9 Hz, 1H), 2.91 - 2.81 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 402.1.

20

【1461】

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-(3-シクロプロピルフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(186)

化合物186(30mg、収率:53.72%、黄色固体)は、対応する出発物質から、実施例97の通りに調製した。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.36 (dd, J = 6.8 Hz, 1H), 8.14 - 8.01 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.30 - 7.14 (m, 8H), 6.99 (dd, J = 7.5 Hz, 1H), 5.28 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.14 (dd, J = 11.0 Hz, 1H), 2.87 - 2.80 (m, 1H), 1.89 (s, 1H), 0.92 (dd, J = 6.6 Hz, 2H), 0.62 (s, 2H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 417.1.

【1462】

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-(3-クロロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(187)

30

化合物187(35mg、収率:53.0%、白色固体)は、対応する出発物質から、実施例97の通りに調製した。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.52 - 8.44 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.74 - 7.65 (m, 1H), 7.60 - 7.50 (m, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 2H), 7.30 - 7.28 (m, 3H), 7.25 - 7.18 (m, 2H), 5.38 - 5.25 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.17 (dd, J = 3.6, 14.0 Hz, 1H), 2.89 - 2.80 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 411.1.

【1463】

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-メチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(188)

40

化合物188(15.8mg、収率:26.5%、白色固体)は、対応する出発物質、化合物163G及びピリジン-3-イルボロン酸から、実施例97の通りに調製した。化合物188: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.77 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.53 - 8.47 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.06 (br s, 1H), 7.92 (td, J = 1.9, 7.9 Hz, 1H), 7.80 (br s, 1H), 7.34 (dd, J = 5.1, 7.6 Hz, 1H), 7.32 - 7.28 (m, 4H), 7.26 - 7.18 (m, 1H), 5.35 - 5.26 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.18 (dd, J = 3.8, 13.8 Hz, 1H), 2.84 (dd, J = 10.1, 13.9 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 378.1

【1464】

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-メチル-5-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(189)

50

化合物189(16mg、42.4 μ mol、収率:30.9%、白色固体)は、対応する出発物質、化合物163E及びピリジン-3-イルボロン酸から、実施例97の通りに調製した。化合物189: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.74 (br d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.69 (br d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 7.25 (br d, $J = 3.3$ Hz, 2H), 6.94 (br d, $J = 3.5$ Hz, 2H), 6.74 (br s, 1H), 5.93 (br d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 5.63 (br s, 1H), 5.52 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.32 (dd, $J = 5.3, 13.9$ Hz, 1H), 3.08 (dd, $J = 6.8, 13.9$ Hz, 1H). MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 378.1.

【1465】

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-メチル-5-(*o*-トリル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(190)

10

化合物190(28.4mg、収率:30.7%、白色固体)は、対応する出発物質、化合物163E及び*o*-トリルボロン酸から、実施例97の通りに調製した。化合物190: ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.94 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.43 - 7.31 (m, 3H), 7.30 - 7.15 (m, 5H), 7.15 - 7.05 (m, 4H), 5.30 - 5.19 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.12 (dd, $J = 4.4, 14.0$ Hz, 1H), 2.76 (ddd, $J = 4.8, 9.0, 13.8$ Hz, 1H), 1.96 (d, $J = 10.1$ Hz, 3H). MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 391.1.

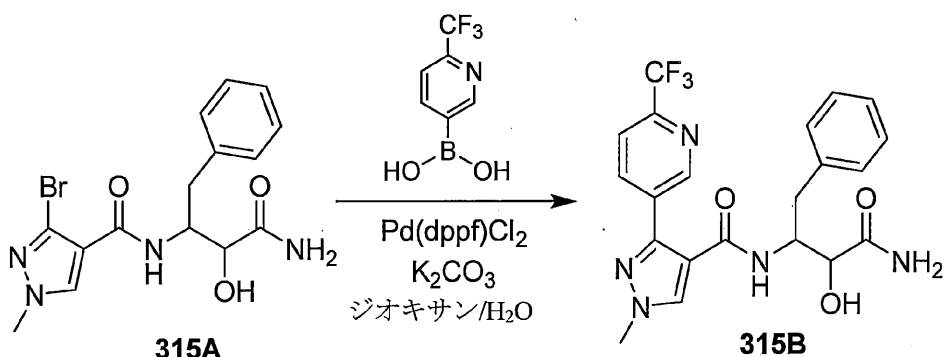
【1466】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-メチル-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(315)

20

【1467】

【化164】



30

【1468】

DMF(20mL)中の3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタンアミド塩酸塩(1.35g、5.86mmol、HCl)及び化合物163F(1g、4.88mmol)、HOBt(659mg、4.88mmol)の混合物に、DIEA(1.58g、12.20mmol、2mL)及びEDCI(1.4g、7.32mmol)を20℃で少量ずつ添加し、16時間攪拌した。反応混合物をEA(40mL)で処理し、 H_2O (50mL $\times$ 2)で洗浄した。有機層を0.5N HCl(40mL)、飽和 NaHCO_3 水溶液(40mL)及びブライン(30mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去した。残留物をDCM(2mL)及びPE(10mL)で摩砕すると、沈殿物が形成され、固体を収集し、真空中で乾燥させて、化合物315A(900mg、収率:45.38%)を黄色固体として得た。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.25 (s, 1H), 7.85 - 7.42 (m, 1H), 7.35 (dd, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.28 - 7.18 (m, 5H), 6.15 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 5.95 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.56 - 4.32 (m, 1H), 3.86 - 3.78 (m, 4H), 2.95 - 2.84 (m, 1H), 2.82 - 2.73 (m, 1H), 2.69 - 2.58 (m, 1H). MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 381.0.

40

【1469】

化合物315(30mg、収率:28.27%、白色固体)は、対応する中間体化合物、315A及び(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ボロン酸～中間体化合物315Bから、実施例97の通りに調製した。化合物315: ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.92 (s, 1H), 8.65 (dd, $J = 7.3$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.20 (dd, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.88 - 7.76 (m, 2H), 7.28 (d, $J = 3.7$ Hz, 4H), 7.24 - 7.16 (m, 1H), 5.27 (t, $J = 3.1$ Hz, 1H),

50

3.94 (s, 3H), 3.16 (dd, $J = 3.7, 14.1$ Hz, 1H), 2.83 (dd, $J = 10.4, 13.7$ Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 446.1.

【1470】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-(3-メトキシフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(407)

化合物407(3.9g、収率:94.15%、白色固体)は、対応する出発物質、化合物163C、(3-メトキシフェニル)ボロン酸、及び274Dから、実施例97の通りに調製した。化合物407: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.44 - 8.25 (m, 1H), 8.15 - 7.97 (m, 2H), 7.84 (br s, 1H), 7.37 - 7.11 (m, 8H), 6.96 - 6.80 (m, 1H), 5.44 - 5.19 (m, 1H), 3.90 (br s, 3H), 3.73 (br s, 3H), 3.26 - 3.07 (m, 1H), 2.92 - 2.72 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 407.1.

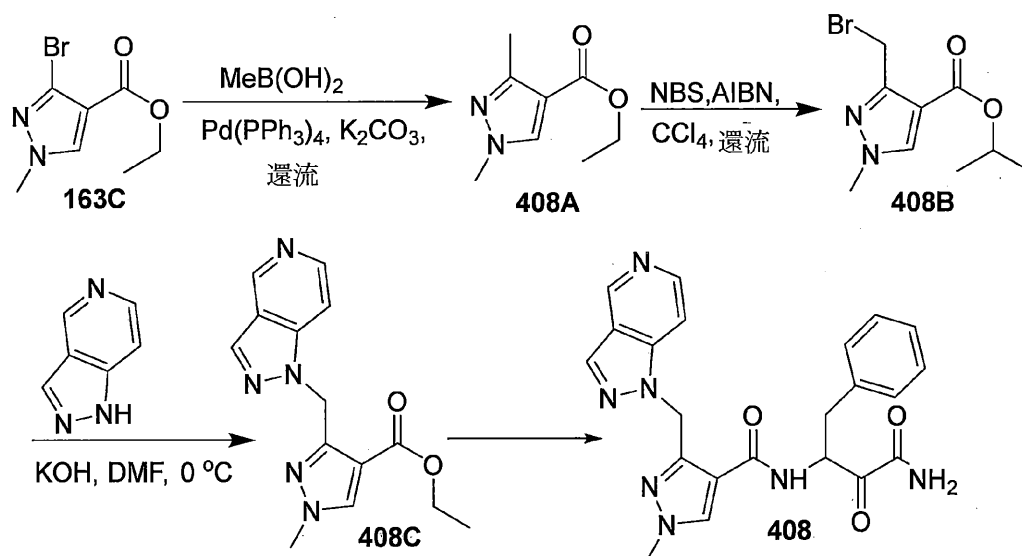
10

【1471】

3-((1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)メチル)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(408)

【1472】

【化165】



20

30

【1473】

ジオキサン(50mL)及びH₂O(10mL)中の化合物163C(2g、8.58mmol)、MeB(OH)₂(2.05g、34.3mmol)、Pd(PPh₃)₄(793mg、687μmol)、K₂CO₃(2.37g、17.2mmol)の混合物を脱気し、N₂で3回バージし、次いで混合物をN₂雰囲気下、120℃で12時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル50mL(50mL×2)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル:酢酸エチル=100:1~80:1)により精製した。化合物408A(1.4g、収率:97.0%)を黄色固体として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.87 - 7.73 (m, 1H), 4.27 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.91 - 3.75 (m, 3H), 2.51 - 2.40 (m, 3H), 1.33 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)

40

【1474】

CCl₄(30mL)中の化合物408A(1.2g、7.13mmol)、NBS(1.9g、10.7mmol)、AIBN(586mg、3.57mmol)の混合物を、80℃で12時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル:酢酸エチル=98:1~90:1)により精製した。化合物408B(600mg、収率:34.1%)を黄色油状物として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.76 (s, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.30 - 4.21 (m, 2H), 3.90 - 3.

50

79 (m, 3H), 1.38 - 1.22 (m, 3H)

【1475】

DMF(20mL)中の1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン(797mg、6.69mmol)の混合物に、KOH(501mg、8.92mmol)を添加した。混合物を15℃で30分間撹拌した。次いで、混合物に、DMF(10mL)中の化合物408B(550mg、2.23mmol)を10分間かけて0℃で滴下添加し、混合物を0℃で2時間撹拌した。所望の生成物をNOEにより確認した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を分取HPLC(塩基性条件)により精製した。化合物408C(300mg、収率:47.2%)を黄色油状物として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.14 - 8.99 (m, 1H), 8.40 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.92 - 7.75 (m, 1H), 7.51 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.85 (s, 2H), 4.26 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.93 - 3.75 (m, 3H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

10

【1476】

化合物408(24.1mg、収率:40.4%、白色固体)は、対応する出発物質、化合物408C及び274Dから、実施例95の通りに調製した。

【1477】

化合物408: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.07 (s, 1H), 8.91 (br d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.46 (br d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.59 (br d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 7.23 (br s, 2H), 7.25 - 7.15 (m, 1H), 6.79 (br s, 1H), 5.69 - 5.51 (m, 1H), 5.73 - 5.38 (m, 1H), 5.49 - 5.37 (m, 1H), 5.50 - 5.37 (m, 1H), 5.74 - 5.33 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.56 - 3.42 (m, 1H), 3.17 (br dd, J = 9.5, 14.1 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺432.3.

20

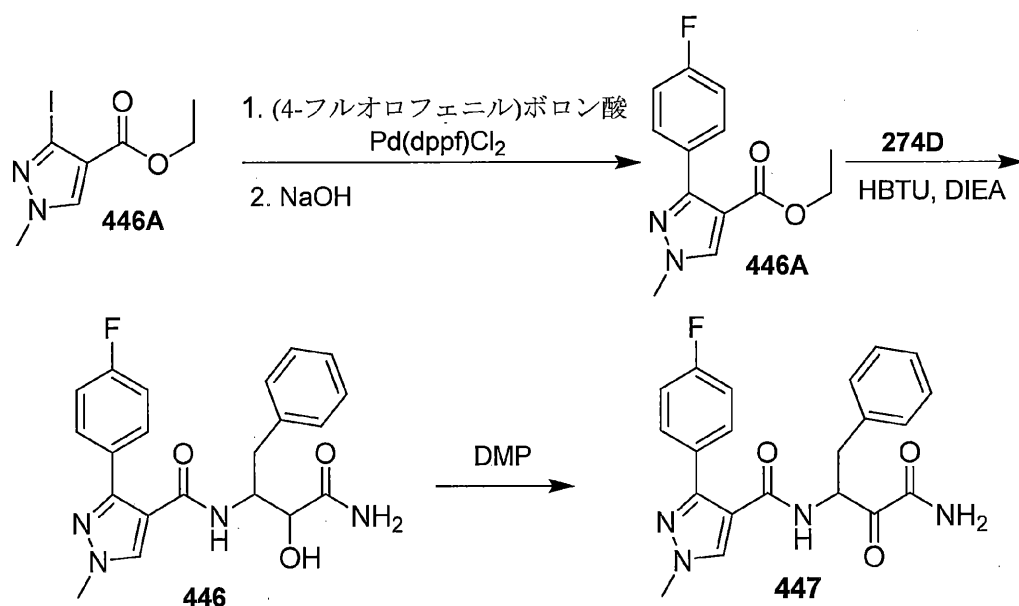
【1478】

N-(4-アミノ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(446)及び

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(447)

【1479】

【化166】



30

40

【1480】

化合物446Aを、化合物163Eの通りの手順を使用して(4-フルオロフェニル)ボロン酸で処理し、続いて得られた生成物を、水酸化ナトリウムを使用するエステル加水分解、及び化合物12の通りの手順を使用する中間体274Dとのカップリングに供して、化合物446及び化

50

化合物447を得た。化合物446(550mg、収率:75.9%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.08 - 8.00 (m, 1H), 7.75 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 5.6, 8.7 Hz, 2H), 7.33 - 7.08 (m, 8H), 5.83 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.59 - 4.37 (m, 1H), 4.00 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.80 - 2.73 (m, 1H), 2.68 (s, 1H), 2.66 (d, J = 5.1 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 397.1.

化合物447(80mg、収率:39.9%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.42 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.11 - 8.03 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.65 - 7.57 (m, 2H), 7.32 - 7.18 (m, 5H), 7.12 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 5.27 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.30 - 3.12 (m, 1H), 2.83 (dd, J = 9.9, 13.7 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 395.1.

10

【1481】

(実施例98)

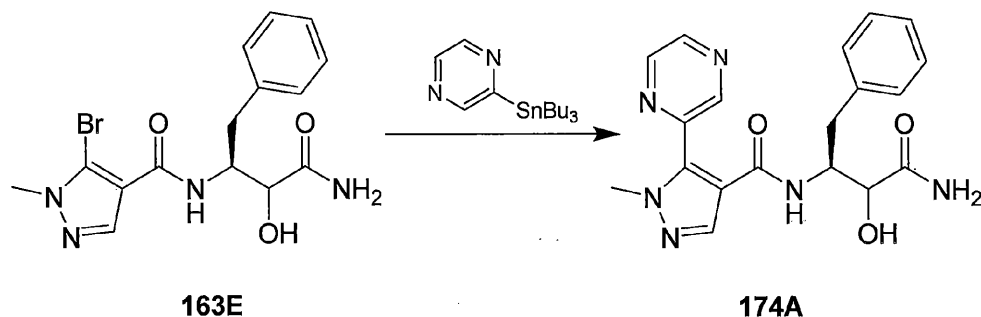
化合物174~175、191~193、313、293

【1482】

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-メチル-3-(ピリミジン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(174)

【1483】

【化167】



20

【1484】

ジオキサン(15mL)中の化合物163E(150mg、393.47 μmol)及びトリブチル(ピラジン-2-イル)スタンナン(217mg、590.21 μmol)の溶液に、パラジウム;トリtert-ブチルホスファン(100mg、196.74 μmol)を添加した。混合物を90℃で16時間攪拌した。混合物をKF水溶液(20 mL)でクエンチし、濾過し、酢酸エチル(20mL)で洗浄し、濾液を酢酸エチル(20mL×2)で抽出した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、残留物を得た。残留物を分取HPLC(塩基性条件)により、及び分取TLC(SiO₂, DCM:MeOH=10:1)により精製した。化合物174A(70mg、収率:45.6%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.77 - 8.69 (m, 1H), 8.66 - 8.54 (m, 2H), 7.94 - 7.78 (m, 1H), 7.25 - 7.12 (m, 5H), 4.63 - 4.58 (m, 1H), 4.26 - 4.02 (m, 1H), 3.91 - 3.84 (m, 3H), 3.01 - 2.83 (m, 2H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺381.1.

40

【1485】

化合物174(25mg、収率:34.93%、白色固体)は、中間体化合物174Aから、実施例61の通りに調製した。化合物174A: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.75 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.71 (dd, J = 1.6, 2.6 Hz, 1H), 8.66 - 8.64 (m, 1H), 8.31 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.70 (br s, 1H), 7.51 (br s, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 4H), 7.22 - 7.17 (m, 1H), 5.33 - 5.28 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.20 (dd, J = 4.5, 14.1 Hz, 1H), 2.93 (dd, J = 9.3, 14.1 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺379.1.

【1486】

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-メチル-5-(ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(175)

50

化合物175(35mg、収率:47.75%、白色固体)は、対応する出発物質、化合物163E及びトリブチル(ピリミジン-4-イル)スタンナンから、実施例98の通りに調製した。化合物175: ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.24 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 8.82 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.71 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.54 (dd, $J = 1.3, 5.3$ Hz, 1H), 7.27 - 7.17 (m, 6H), 5.28 - 5.19 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.15 (dd, $J = 4.0, 13.9$ Hz, 1H), 2.83 (dd, $J = 10.1, 13.9$ Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 379.1.

【1487】

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-メチル-5-(ピリミジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(191)

10

化合物191(20mg、収率:38.77%、白色固体)は、対応する出発物質、化合物163E及びトリブチル(ピリミジン-2-イル)スタンナンから、実施例98の通りに調製した。化合物191: ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.63 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 8.86 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.81 - 7.56 (m, 2H), 7.55 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.21 - 7.14 (m, 3H), 7.12 - 7.06 (m, 2H), 5.47 (t, $J = 5.1, 7.5$ Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.24 (dd, $J = 5.1, 14.2$ Hz, 1H), 3.05 - 3.00 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 379.1.

【1488】

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-メチル-3-(ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(192)

20

化合物192(15mg、収率:29.82%、白色固体)は、対応する出発物質、化合物163G及び4-(トリブチルスタンニル)ピリミジンから、実施例98の通りに調製した。化合物192: ^1H NMR (400MHz, CD_3CN) δ 11.76 - 11.65 (m, 1H), 8.81 - 8.73 (m, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.07 (dd, $J = 1.1, 5.3$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.15 (s, 4H), 7.04 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.65 - 5.59 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.33 (dd, $J = 5.1, 14.1$ Hz, 1H), 3.14 (dd, $J = 7.7, 14.1$ Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 379.1.

【1489】

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-メチル-3-(ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(193)

30

化合物193(25mg、収率:54.29%、白色固体)は、対応する出発物質、化合物163G及びトリブチル(ピリミジン-2-イル)スタンナンから、実施例98の通りに調製した。化合物193: ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 11.24 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 8.69 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.47 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.16 - 7.09 (m, 3H), 7.07 - 7.03 (m, 2H), 5.61 - 5.49 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.23 (dd, $J = 5.1, 14.1$ Hz, 1H), 3.07 (dd, $J = 7.3, 14.1$ Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 379.0.

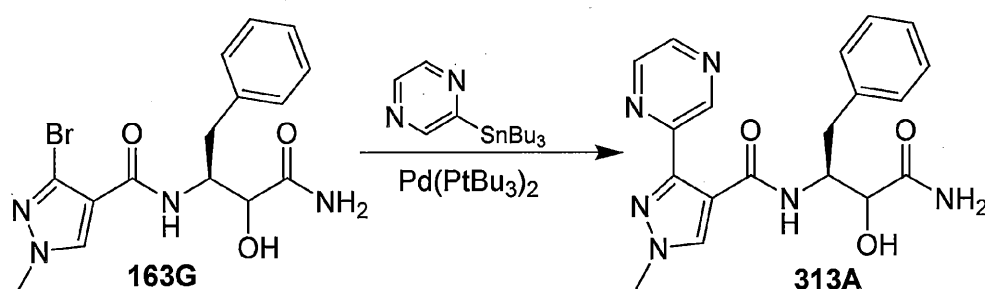
【1490】

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-メチル-3-(ピラジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(313)

【1491】

【化168】

40



50

【1492】

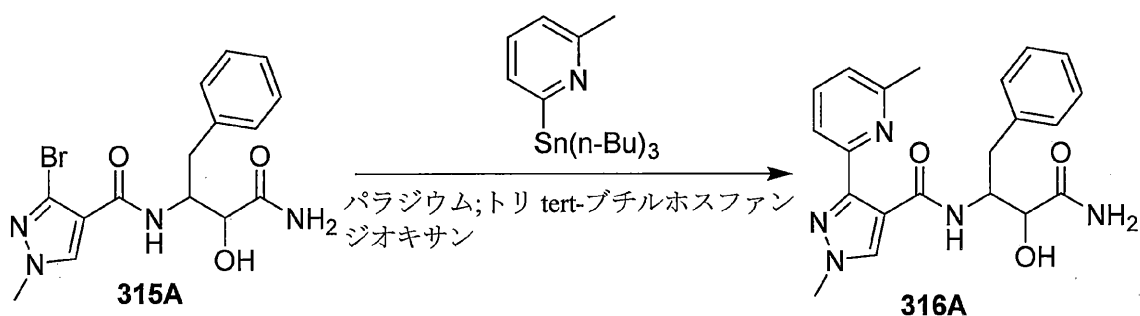
化合物313は、対応する出発物質、化合物163G及び2-(トリブチルスタンニル)ピラジン～中間体化合物313Aから、実施例98の通りに調製した。化合物313(70mg、収率:69.7%、白色固体): ^1H NMR (400MHz, CD_3CN) δ 11.26 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 9.34 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.54 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.23 - 8.10 (m, 2H), 7.17 - 7.11 (m, 5H), 7.01 (br s, 1H), 6.19 (br s, 1H), 5.67 - 5.55 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.33 (dd, $J = 5.3, 14.1$ Hz, 1H), 3.13 (dd, $J = 7.7, 14.1$ Hz, 1H). MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 379.1.

【1493】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-メチル-3-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(316)

【1494】

【化169】



【1495】

化合物316は、対応する出発物質、化合物315A及び2-メチル-6-(トリブチルスタンニル)ピリジン～中間体化合物316Aから、実施例98の通りに調製した。化合物316(20mg、収率:21.64%、白色固体): ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.79 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.92 - 7.86 (m, 1H), 7.84 - 7.78 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.24 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.15 - 7.08 (m, 3H), 7.08 - 7.02 (m, 2H), 5.52 (t, $J = 5.2, 8.1$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.22 (dd, $J = 4.7, 13.8$ Hz, 1H), 2.99 (dd, $J = 8.4, 13.7$ Hz, 1H), 2.28 (s, 3H). MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 392.2.

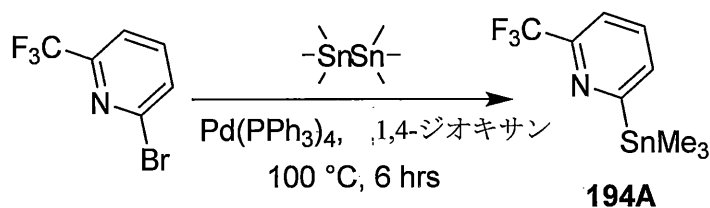
【1496】

(実施例99)

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-メチル-5-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(194)

【1497】

【化170】



【1498】

1,4-ジオキサン(96mL)中の2-ブロモ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン(3g、13.27mmol)及び1,1,1,2,2,2-ヘキサメチルジスタナン(5.7g、17.40mmol)の混合物に、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (3

10

20

30

40

50

.07g、2.65mmol)を窒素雰囲気下、25℃で添加し、得られた混合物を100℃で6時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、セライトの薄層に通して濾過した。濾過ケーキをDCMで洗浄した。濾液を真空中で濃縮して、暗色固体を得、これをカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル=100:1~10:1)により精製して、粗化合物194A(3.2g、LCMSによる純度26.46%)を白色固体として得た。MS(ESI)m/z(M+H)⁺311.8。

【1499】

化合物194(32.1mg、収率62.15%、白色固体)は、対応する出発物質、中間体化合物163E及び194Aから、実施例98の通りに調製した。化合物194: ¹H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.98 - 7.91 (m, 1H), 7.85 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.72 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.26 - 7.21 (m, 3H), 7.07 - 7.02 (m, 2H), 6.74 (br s, 1H), 6.63 - 6.56 (m, 1H), 5.60 - 5.54 (m, 1H), 5.51 (br s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.41 - 3.31 (m, 1H), 3.14 - 3.06 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 446.0.

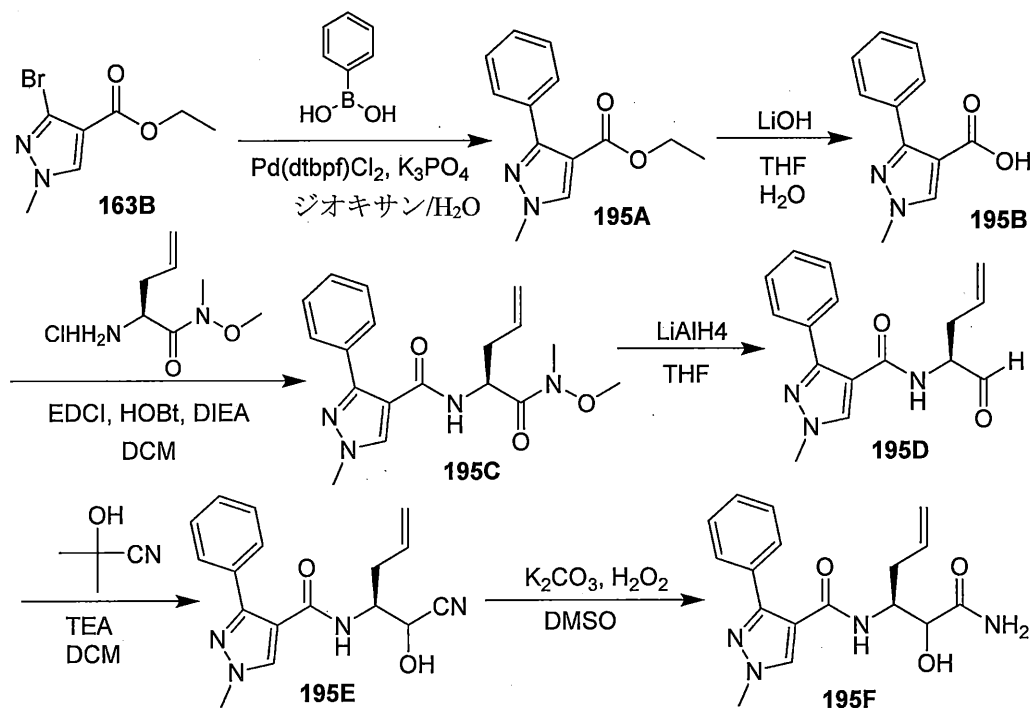
【1500】

(実施例100)

N-(1-アミノ-1,2-ジオキソヘキサ-5-エン-3-イル)-1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(195)

【1501】

【化171】



【1502】

ジオキサン(30mL)及び H_2O (10mL)中の化合物163B(2g、8.58mmol)及びフェニルボロン酸(1.26g、10.30mmol)の溶液に、 $\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$ (280mg、0.43mmol)及び K_3PO_4 (5.46g、25.74mmol)を添加した。混合物を N_2 下、70℃で3時間撹拌した。反応物を H_2O (20mL)で洗浄し、EtOAc(15mL×2)で抽出した。有機物を収集し、濃縮した。残留物をカラム(石油エーテル:酢酸エチル=10:1)により精製して、化合物195A(1.9g、収率:96.17%)を黄色油状物として得た。

【1503】

THF(20mL)及び H_2O (20mL)中の化合物195A(1.9g、8.25mmol)の溶液に、 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (1.73g、

41.25mmol)を添加した。混合物を25℃で24時間攪拌した。反応物を1N HClでpH約4に酸性化した。混合物をEtOAc(25mL×2)で抽出した。有機物を収集し、ブライン(30mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、化合物195B(1.3g、収率:77.93%)を薄黄色固体として得た。MS(ESI)m/z(M+1)⁺202.9。

【1504】

DCM(20mL)中の化合物195B(800mg、3.96mmol)及び(S)-2-アミノ-N-メトキシ-N-メチルペンタ-4-エンアミド塩酸塩(926mg、4.75mmol)の溶液に、DIEA(1.73mL、9.90mmol)、HOBt(1.07g、7.92mmol)及びEDCI(1.52g、7.92mmol)を添加した。混合物を25℃で12時間攪拌した。溶媒を真空中で除去した。反応物をEtOAc(30mL)で希釈し、1N HCl(20mL)で洗浄した。有機物を収集し、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル=1:1)により精製して、化合物195C(1.2g、収率:88.50%)を無色油状物として得た。MS(ESI)m/z(M+1)⁺343.1。

10

【1505】

-40℃でTHF(10mL)中の化合物195C(1g、2.92mmol)の溶液に、LiAlH₄(1M、3.1mL)を滴下添加した。添加後、混合物を0℃で1時間攪拌した。反応物に1N HCl(30mL)を滴下してクエンチし、EtOAc(20mL×3)で抽出した。有機物を収集し、ブライン(30mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、中間体化合物195D(800mg、粗製)を白色固体として得た。MS(ESI)m/z(M+1)⁺284.0。

【1506】

DCM(20mL)中の化合物195D(280mg、0.99mmol)及び2-ヒドロキシ-2-メチルプロパンニトリル(0.54mL、5.88mmol)の溶液に、TEA(0.17mL、1.19mmol)を添加した。混合物を25℃で12時間攪拌した。溶媒を真空中で除去した。残留物をカラム(石油エーテル:酢酸エチル=1:1)により精製して、化合物195E(200mg、収率:65.21%)を黄色油状物として得た。MS(ESI)m/z(M+1)⁺311.0。

20

【1507】

0℃でDMSO(5mL)中の化合物195E(736mg、2.37mmol)の溶液に、K₂CO₃(656mg、4.74mmol)を添加した。次いで、H₂O₂(2.28mL、23.72mmol、純度30%)を滴下添加した。混合物を25℃で1時間攪拌した。反応物に10%Na₂S₂O₃水溶液(30mL)を滴下してクエンチした。混合物をEtOAc(20mL×3)で抽出した。有機物を収集し、ブライン(30mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をCH₃CN(5mL)で洗浄した。固体を濾過し、収集し、真空中で乾燥させて、化合物195F(200mg、収率:25.60%)を白色固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.09 (s, 1H), 7.72 - 7.61 (m, 2H), 7.48 - 7.42 (m, 1H), 7.40 - 7.26 (m, 3H), 7.25 - 7.12 (m, 2H), 5.81 - 5.60 (m, 2H), 5.12 - 4.93 (m, 2H), 4.33 - 4.17 (m, 1H), 3.96 - 3.93 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.34 - 2.05 (m, 2H). MS (ESI) m/z (M+1)⁺ 329.0。

30

【1508】

DCM(15mL)及びDMSO(5mL)中の化合物195F(200mg、609.07 μmol)の溶液に、DMP(775mg、1.83mmol)を添加した。混合物を25℃で30分間攪拌した。反応物をDCM(20mL)で希釈し、10%Na₂S₂O₃水溶液及び飽和NaHCO₃の溶液(v/v=1/1)(40mL)でクエンチした。有機物を収集し、ブライン(30mL×3)で洗浄した。有機物を収集し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をCH₃CN(5mL)で洗浄した。固体を濾過し、収集し、真空中で乾燥させて、195(38mg、収率:18.72%)を白色固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.23 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.98 (br. s, 1H), 7.73 (br. s, 1H), 7.68 - 7.61 (m, 2H), 7.38 - 7.25 (m, 3H), 5.89 - 5.71 (m, 1H), 5.11 - 4.98 (m, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.57 - 2.50 (m, 1H), 2.40 - 2.31 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+1)⁺ 327.1。

40

【1509】

(実施例101)

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(196)

【1510】

50

化合物196(54mg、収率:50.44%、白色固体)は、対応する中間体化合物163Gから、実施例61の通りに調製した。化合物196: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.21 - 8.15 (m, 2H), 8.06 (br s, 1H), 7.80 (br s, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 4H), 7.20 - 7.16 (m, 1H), 5.33 - 5.26 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.15 (br dd, $J = 3.7, 13.9$ Hz, 1H), 2.83 (br dd, $J = 9.8, 13.8$ Hz, 1H). MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ 379.0 & 381.0.

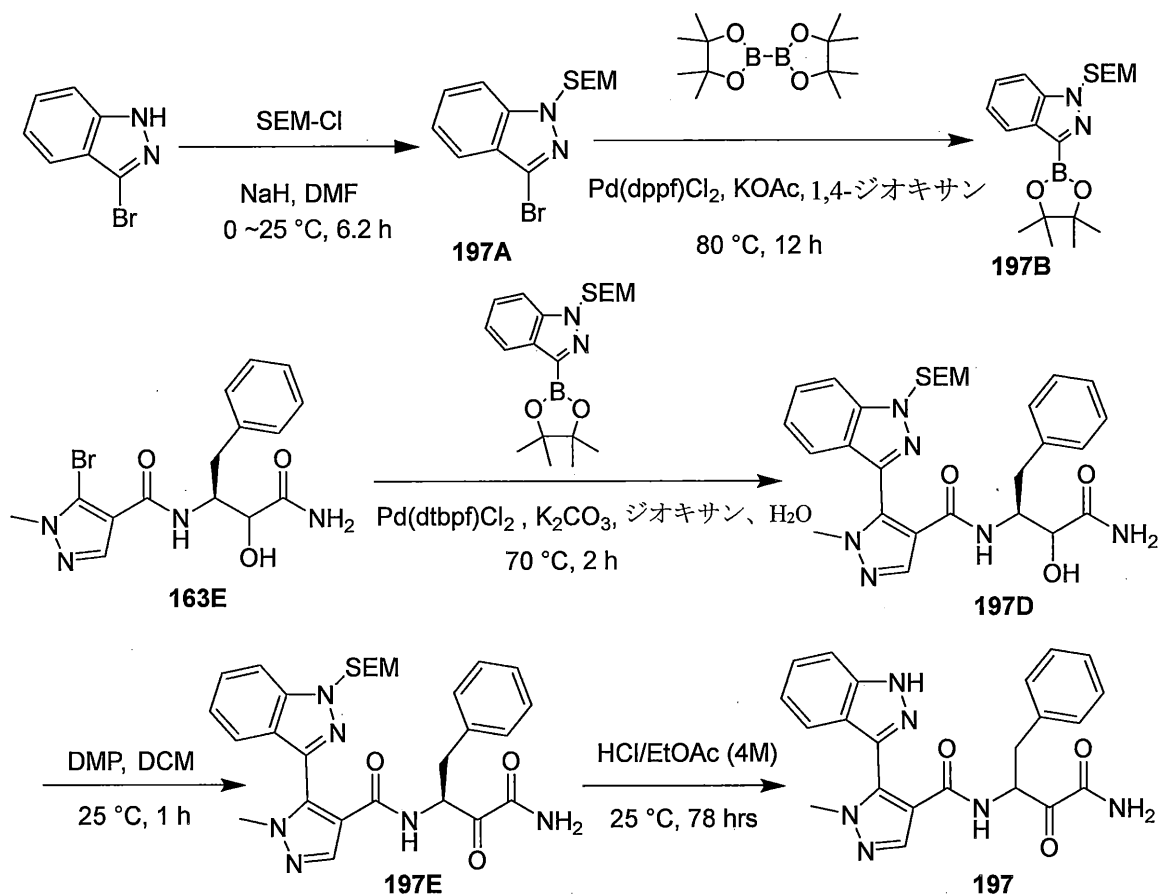
【1511】

(実施例102)

N-(1-アミノ-1,2-ジオキソヘキサ-5-エン-3-イル)-1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(197)

【1512】

【化172】



【1513】

DMF(130mL)中の3-ブロモ-1H-インダゾール(5g、25.38mmol)の冷(0°C)攪拌溶液に、NaH(1.22g、50.76mmol)を少量ずつ添加した。0.2時間後、SEM-Cl(5.08g、30.46mmol)を添加し、次いで混合物をN₂雰囲気下、25°Cで6時間攪拌した。反応物をNH₄Clの飽和水溶液でクエンチし、得られた層をEtOAc(100mL×2)で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮すると、残留物が残った。残留物をシリカ上でのフラッシュクロマトグラフィー(100:1~10:1 石油エーテル:EtOAcで溶出)により精製して、化合物197A(5.5g、収率66.21%)を油状物として得た。 ^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.71 - 7.69 (m, 1H), 7.65 - 7.60 (m, 1H), 7.57 - 7.51 (m, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 1H), 5.76 (d, $J = 3.2$ Hz, 2H), 3.70 - 3.55 (m, 2H), 1.02 - 0.87 (m, 2H), 0.00 (d, $J = 3.2$ Hz, 9H). MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ 338.3.

【1514】

ジオキサン(80mL)中の化合物197A(2g、6.11mmol)、化合物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)(1.86g、7.33mmol)、KOAc(2.4g、24.44mmol)、Pd(dppf)Cl₂(894.3mg、1.22mmol)の混合物を、N₂雰囲気下、80℃で12時間加熱した。化合物197B(粗製)を溶液(ジオキサン中15.8mg/mL)として得た。

【1515】

H₂O(2mL)中の化合物197B(ジオキサン中461.6mg、1.23mmol、30mL)、化合物163E(100mg、262.3 μmol)、Pd(dtbpf)Cl₂(34.19mg、52.46 μmol)及びK₃PO₄(111.4mg、524.6 μmol)の混合物を脱気し、N₂で3回パージし、次いで混合物をN₂雰囲気下、70℃で2時間撹拌した。反応溶液を分取HPLC(塩基性条件)により精製して、化合物197D(50mg、収率16.54%)を褐色固体として得た。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.14 - 8.02 (m, 1H), 8.01 - 7.82 (m, 1H), 7.70 - 7.63 (m, 1H), 7.58 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 1H), 7.02 - 6.89 (m, 1H), 6.88 - 6.69 (m, 5H), 6.42 (br s, 1H), 5.70 - 5.48 (m, 2H), 5.34 (br s, 1H), 4.39 - 4.27 (m, 1H), 4.24 - 4.08 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.58 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.04 - 2.74 (m, 2H), 0.92 - 0.87 (m, 2H), -0.07 (s, 9H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 549.2.

10

【1516】

DCM(10mL)中の化合物197D(50mg、91.12 μmol)の混合物に、DMP(116mg、273.4 μmol)をN₂下、0℃で一度に添加し、次いで混合物をN₂雰囲気下、0℃で1時間撹拌した。混合物を飽和NaHCO₃水溶液(15mL)及び飽和Na₂S₂O₃水溶液(15mL)でクエンチし、20分間撹拌し、次いでジクロロメタン(100mL)で希釈した。混合物を20分間撹拌し、水(2×20mL)で洗浄した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。残留物を分取HPLC(塩基性条件)により精製して、化合物197E(30mg、収率55.67%)を白色固体として得た。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.23 (s, 1H), 7.98 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.70 - 7.60 (m, 2H), 7.48 - 7.38 (m, 1H), 7.03 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.89 - 6.75 (m, 3H), 6.74 - 6.67 (m, 2H), 5.84 - 5.75 (m, 1H), 5.63 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 5.45 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.01 - 3.87 (m, 3H), 3.78 - 3.57 (m, 2H), 3.39 - 3.12 (m, 2H), 1.02 - 0.92 (m, 2H), 0.16 - 0.07 (m, 9H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 547.2.

20

【1517】

HCl/EtOAc(4M、1.50mL)中の化合物197E(30mg、54.88 μmol)の混合物を、25℃で78時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残留物を得、これを分取HPLC(塩基性条件)により精製して、化合物197(1.6mg、収率6.68%)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.35 (br s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.77 (br s, 1H), 7.61 - 7.50 (m, 3H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 7.10 - 7.04 (m, 1H), 6.98 - 6.90 (m, 2H), 6.84 - 6.68 (m, 3H), 5.62 - 5.42 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.29 - 3.19 (m, 1H), 3.08 - 2.97 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 417.2.

30

【1518】

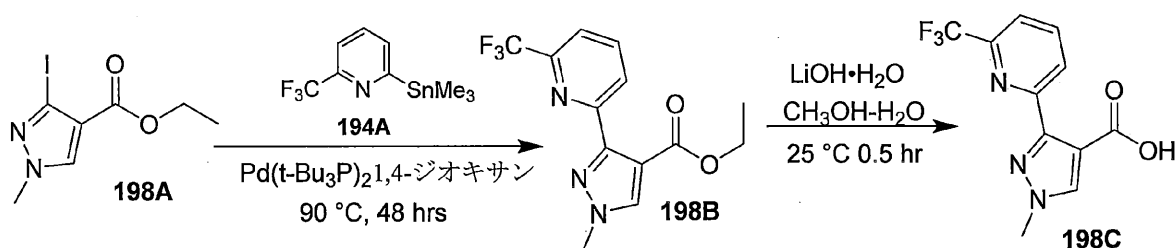
(実施例103)

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-メチル-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(198)

40

【1519】

【化 1 7 3】



10

【 1 5 2 0】

ジオキサン(3mL)中の化合物エチル3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート(200mg、714.13 μ mol)及び化合物194A(1.91g、856.96 μ mol)の混合物に、Pd(t-Bu₃P)₂(110mg、214.24 μ mol)を窒素雰囲気下で添加した。混合物を90℃で48時間撹拌した。混合物をCH₂Cl₂(30mL)で希釈し、濾過して沈殿物を除去し、濾液を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル=10/1~5/1)により精製して、化合物(175.00mg、収率77.93%)を褐色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.01 - 7.91 (m, 3H), 7.72 - 7.67 (m, 1H), 4.26 - 4.20 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 1.25 - 1.19 (s, 3H).

20

【 1 5 2 1】

MeOH(8mL)及びH₂O(4mL)中の化合物198B(170mg、568.09 μ mol)の混合物に、LiOH·H₂O(191mg、4.54mmol)を一度に添加し、混合物を25℃で12時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮してMeOHを除去した。残留物をH₂O(20mL)で希釈し、1N HClでpH約3に調整し、次いでEtOAc(20mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(30mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、中間体化合物198C(150mg、収率97.36%)を褐色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.44 (s 1H), 8.25 (d, J = 4 Hz, 1H), 8.00 - 7.98 (m, 2H), 3.95 (s, 3H).

【 1 5 2 2】

化合物198(94.2mg、収率63.09%、白色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物198Cから、実施例5の通りに調製した。化合物198: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.92 (d, J = 6.80 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H) 7.92 - 8.02 (m, 1H), 7.65 (d, J=8.00 Hz, 1H), 7.06 - 7.23 (m, 5H), 6.72 (s, 1H), 5.51 (br s, 1H), 5.31 - 5.43 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.38 - 3.49 (m, 1H), 2.96 - 3.11 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+1)⁺ 446.1.

30

【 1 5 2 3】

(実施例104)

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-メチル-1-(3'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(199)

【 1 5 2 4】

化合物199(35.0mg、収率53.6%、白色固体)は、対応する出発物質、化合物103A及びm-トリルボロン酸から、実施例61の通りに調製した。化合物199: ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.08 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.08 - 8.00 (m, 1H), 7.84 (br s, 1H), 7.60 - 7.52 (m, 2H), 7.45 - 7.37 (m, 3H), 7.36 - 7.30 (m, 1H), 7.28 - 7.25 (m, 3H), 7.23 - 7.16 (m, 3H), 7.12 - 7.06 (m, 1H), 6.60 (br s, 1H), 5.29 (br s, 1H), 3.22 - 3.14 (m, 1H), 2.86 - 2.76 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.28 - 2.22 (m, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 467.2.

40

【 1 5 2 5】

(実施例105)

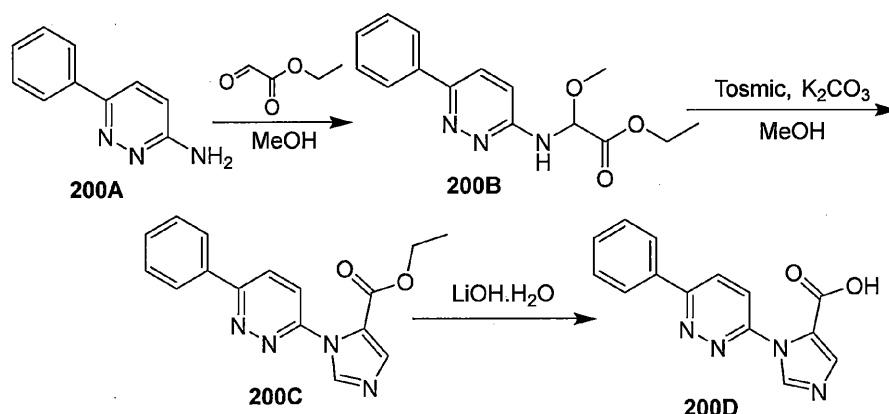
(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(6-フェニルピリダジン-3-

50

イル)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド (200)

【1526】

【化174】



10

【1527】

トルエン(150mL)及びEtOH(150mL)中の6-ブロモピリダジン-3-アミン(10g、57mmol)及びフェニルボロン酸(10.5g、86mmol)の混合物に、LiCl(7.3g、172.4mmol)を添加した。次いで、Na₂CO₃(1M、155mL)、続いてPd(PPh₃)₂Cl₂(403mg、0.57mmol)を添加した。混合物を16時間加熱還流した。混合物をセライトに通して濾過した。濾液をH₂O(15mL)で希釈し、酢酸エチル(15mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(15mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をTBME/酢酸エチル(v/v=1/1、50mL)で摩砕した。ケーキを真空中で乾燥させて、化合物2(4.4g、収率44.7%)をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7.94 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.46 - 7.42 (m, 2H), 7.38 - 7.36 (m, 1H), 6.86 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.52 (s, 2H).

20

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 172.0.

【1528】

30

2-オキソ酢酸エチル(26mL、128.50mmol)を、MeOH(100mL)中の化合物200A(4.4g、25.7mmol)の溶液に添加した。混合物を65℃に加熱し、15時間攪拌した。混合物を濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=3/1)により精製して、化合物200B(5.5g、収率52%、純度69.8%)を褐色油状物として得た。MS(ESI)m/z(M+H)⁺288.1。

【1529】

40

K₂CO₃(6.61g、47.85mmol)を、EtOH(190mL)中の化合物200B(5.5g、19.14mmol)及びトシルメチルイソシアニド(5.04g、25.84mmol)の溶液に添加した。混合物を65℃に加熱し、3時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、残留物を酢酸エチル(100mL)及びH₂O(75mL)で処理した。有機層を分離し、水性層を酢酸エチル(50mL×2)で抽出した。合わせた有機層をブライン(100mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=5/1~1/1)により精製して、(1.80g、収率30%)を黄色固体として得た。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.22 (s, 1H), 8.12 - 8.10 (m, 2H), 8.01 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.76 - 7.74 (m, 1H), 7.56 - 7.54 (m, 3H), 4.29 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.33 (t, J = 6.8 Hz, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 295.0.

【1530】

50

LiOH.H₂O(114mg、2.72mmol)を、MeOH(5mL)中の化合物200C(100mg、0.34mmol)の溶液に添加した。次いで、H₂O(0.5mL)を添加した。混合物を25℃で3時間攪拌した。混合物をH₂O(25mL)で希釈し、揮発性溶媒を真空中で蒸発させた。残留物を1N HClでpH約3に酸性化し

た。混合物を酢酸エチル(25mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(20mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、化合物200D(90mg、収率99.5%)を黄色固体として得、これを次の工程に直接使用した。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.50 (d, J=9.3 Hz, 1H), 8.38 (d, J=1.0 Hz, 1H), 8.24 (dd, J=1.9, 7.7 Hz, 2H), 8.13 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.85 (d, J=1.0 Hz, 1H), 7.66 - 7.55 (m, 3H).

【1531】

化合物200(35mg、収率35.2%、白色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物200Dから、実施例5の通りに調製した。水和物が¹H NMRにおいて観察された。化合物200: ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.83 (br s, 1H), 8.34 - 8.25 (m, 2H), 8.19 (dd, J = 1.8, 7.8 Hz, 2H), 7.81 (br s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.66 - 7.48 (m, 5H), 7.34 - 7.20 (m, 5H), 5.32 - 5.23 (m, 1H), 3.24 (dd, J = 4.3, 14.1 Hz, 1H), 2.94 (dd, J = 9.7, 13.9 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 441.1.

10

【1532】

(実施例106)

(S)-N-(4-(シクロプロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(6-フェニルピリダジン-3-イル)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド(201)

【1533】

化合物201(89mg、収率54.5%、黄色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物200Dから、実施例20の通りに調製した。水和物が¹H NMRで観察された。化合物201: ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.82 (br s, 0.8H), 8.51 (br s, 0.9H), 8.31 - 8.22 (m, 2.7H), 8.20 - 8.14 (m, 2.3H), 7.93 (s, 0.9H), 7.79 - 7.70 (m, 1.7H), 7.69 - 7.64 (m, 1.7H), 7.63 - 7.54 (m, 5.7H), 7.37 (br d, J=8.5 Hz, 0.9H), 7.31 (d, J=4.5 Hz, 3.6H), 7.28 - 7.17 (m, 5.2H), 5.35 - 5.28 (m, 1H), 4.42 - 4.35 (m, 0.9H), 3.23 (dd, J=4.0, 14.1 Hz, 0.7H), 3.07 (br s, 1.7H), 2.97 - 2.89 (m, 1.1H), 2.80 - 2.74 (m, 1.7H), 2.68 - 2.64 (m, 1.0H), 0.71 - 0.63 (m, 2.0H), 0.62 - 0.55 (m, 3.2H), 0.48 (br s, 1.6H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 481.1.

20

【1534】

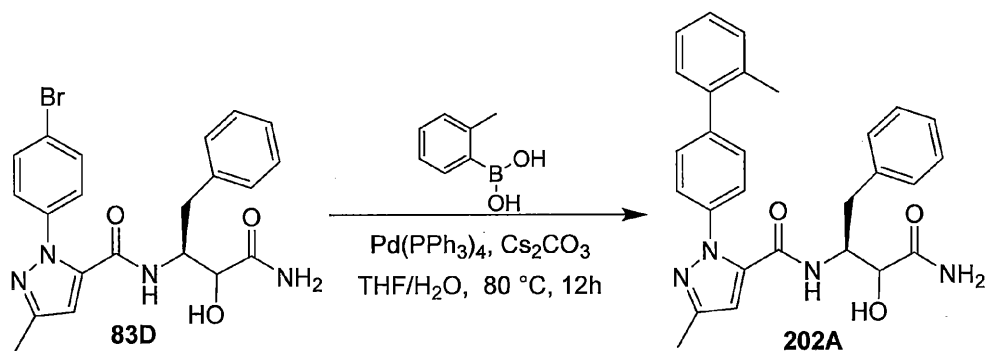
(実施例107)

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-メチル-1-(2'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(202)

30

【1535】

【化175】



40

【1536】

THF(6mL)及びH₂O(3mL)中の化合物83D(150mg、0.33mmol)の溶液に、Cs₂CO₃(168mg、0.51mmol)及びo-トリルボロン酸(89mg、0.66mmol)、続いてPd(PPh₃)₄(38mg、0.033mmol)を添加した。次いで、混合物を80°Cに加熱し、12時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、H₂O(10mL)を添加して反応物をクエンチし、次いで混合物を減圧下で蒸発させた。水相を

50

酢酸エチル(10mL×3)で抽出した。合わせた有機層をNaHCO₃(10mL)、H₂O(10mL)、ブライン(10mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。粗生成物をイソプロピルエーテル/アセトニトリル(10/1、5mL)で摩砕して、化合物202A(50mg、収率32.5%)を黄色固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8.54 (br d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.20 (br d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.66 - 7.46 (m, 1H), 7.38 (br s, 1H), 7.35 - 7.19 (m, 12H), 7.14 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.61 - 6.51 (m, 1H), 6.01 - 5.66 (m, 1H), 4.45 (br s, 1H), 4.04 - 3.90 (m, 1H), 3.00 - 2.62 (m, 2H), 2.37 - 2.17 (m, 6H).

【1537】

DCM(10mL)中の化合物202A(46mg、98.2 μmol)の溶液に、DMP(125mg、294.5 μmol)を添加し、混合物を25℃に2時間置いた。反応混合物をDCM(10mL)で希釈し、NaHCO₃/Na₂S₂O₃(1/1、20mL)でクエンチし、次いで混合物を0.25時間攪拌した。混合物をDCM(10mL×2)で抽出し、合わせた有機層をNaHCO₃(10mL×3)及びブライン(10mL×3)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。粗生成物を分取HPLC(塩基)により精製して、202(30mg、収率60.65%)を白色固体として得た。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.43 - 7.39 (m, 2H), 7.39 - 7.35 (m, 2H), 7.30 - 7.28 (m, 3H), 7.26 - 7.21 (m, 4H), 7.03 (dd, J = 1.9, 7.6 Hz, 2H), 6.72 (br s, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.37 (br d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.66 - 5.60 (m, 1H), 5.55 (br s, 1H), 3.38 (dd, J = 5.4, 14.2 Hz, 1H), 3.16 (dd, J = 7.3, 14.3 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.29 - 2.27 (m, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 467.1.

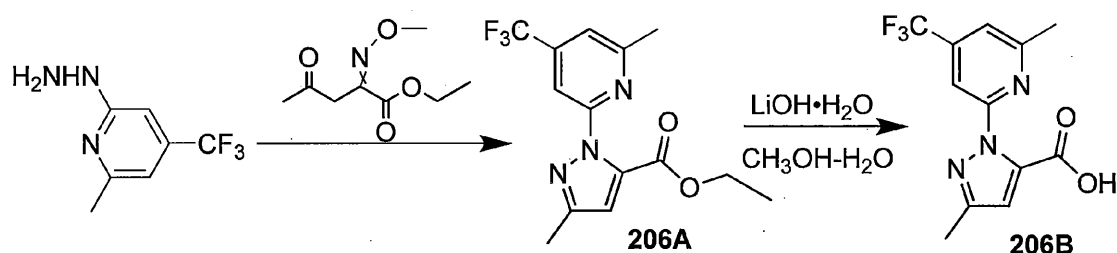
【1538】

(実施例108)

(S)-N-(4-(シクロプロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(206)

【1539】

【化176】



【1540】

CH₃COOH(10mL)中の2-ヒドラジニル-6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン(500mg、2.62mmol)の溶液に、エチル2-(メトキシイミノ)-4-オキソペンタノエート(490.4mg、2.62mmol)を添加し、次いで混合物を120℃で2時間攪拌した。混合物をCH₂Cl₂(100mL)で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム(30mL×2)及び飽和ブライン(30mL×2)により洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル:酢酸エチル=10/1~3/1)により精製した。化合物206A(200.0mg、収率24.37%)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.72 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.33 - 4.28 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 1.31 - 1.20 (m, 3H).

【1541】

MeOH(6mL)及びH₂O(3mL)中の化合物206A(180.0mg、574.58 μmol)の混合物に、LiOH·H₂O(96.4mg、2.30mmol)を一度に添加し、混合物を25℃で6時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮してMeOHを除去した。次いで、混合物をH₂O(10mL)で希釈し、pHを1N HClで約3に調整し、次いでEtOAc(40mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(30mL)で洗浄し、

無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、中間体化合物206B(145.0mg、収率88.48%)を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.80 (s, 1H), 7.73(s, 1H), 6.79(d, J = 4 Hz, 1H), 2.56(s, 3H), 2.29(s, 3H).

【1542】

化合物206(52.0mg、収率52.16%、淡黄色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物206Bから、実施例41の通りに調製した。化合物206: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.65 (J = 7.6 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.18 - 7.16 (m, 3H), 7.04 - 7.03 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.77 - 5.72 (m, 1H), 3.46-3.41 (m, 1H), 3.35-3.30 (m, 1H), 2.83 - 2.79 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 0.91 - 0.86 (m, 2H), 0.63-0.60 (m, 2H). MS (ESI) m/z ($M+1$)⁺ 500.2.

10

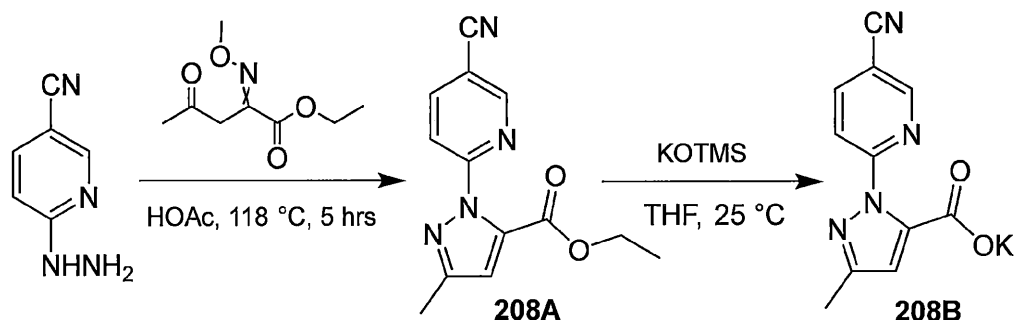
【1543】

(実施例109)

(S)-N-(4-(シクロプロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド (208)

【1544】

【化177】



20

【1545】

AcOH(5mL)中のエチル2-(メトキシイミノ)-4-オキソペンタノエート(558.2mg、2.98mmol)及び6-ヒドラジニルニコチノニトリル(400mg、2.98mmol)の混合物を、118°Cで5時間撹拌した。反応混合物を25°Cに冷却し、減圧下で濃縮して、残留物を得、これを CH_2Cl_2 (100mL)で希釈した。有機相を飽和 NaHCO_3 水溶液(20mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得、これをカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル=1:0~5:1)により精製して、化合物208A(160mg、収率19.09%)を白色固体として得たが、構造(提案構造)はN-H HMBCにより確認できなかった。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.66 (dd, J = 0.8, 2.4 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 0.8, 8.4 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.35 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI) m/z ($M+1$)⁺ 257.1.

30

40

【1546】

THF(4mL)中の化合物208A(100mg、390.23 μmol)の溶液に、KOTMS(100mg、780.46 μmol)を添加し、次いで混合物を25°Cで0.3時間撹拌した。混合物を石油エーテル(20mL)により希釈し、沈殿物を濾過して、残留物を得た。混合物を石油エーテル(20mL)により希釈し、沈殿物を濾過して、中間体化合物208B(80mg、収率76.98%)を白色固体として得た。

【1547】

化合物208(13.5mg、収率27.13%、白色固体)は、対応する出発物質、化合物208B及び12Gから、実施例5の通りに調製した。化合物208: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.09 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.40 - 8.36 (m, 1H), 8.10 (br s, 1H), 7.86 (br s, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.31 - 7.23 (m, 5H), 6.51 (s, 1H),

50

5.35 - 5.29 (m, 1H), 3.19 - 3.13 (m, 1H), 2.84 - 2.76 (m, 1H). MS (ESI) m/z ($M+1$)⁺ 403.1.

【1548】

(実施例110)

化合物209、439~441、443~444

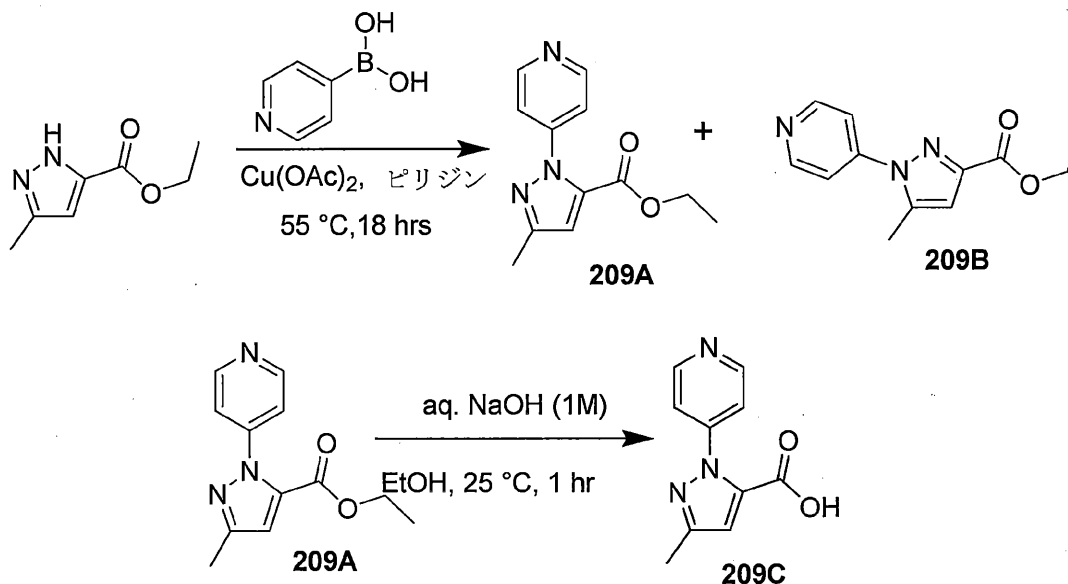
【1549】

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-メチル-1-(ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド (209)

【1550】

【化178】

10



20

【1551】

30

ピリジン(40mL)中のエチル3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(3.0g、19.46mmol)、ピリジン-4-イルボロン酸(5.98g、48.65mmol)の溶液に、 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (1.8g、9.73mmol)を添加した。混合物を $55\text{ }^\circ\text{C}$ で18時間攪拌した。混合物を濾過し、真空中で濃縮した。残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(ISCO(登録商標);120g SepaFlash(登録商標)シリカフラッシュカラム、40mL/分で0~50%酢酸エチル/石油エーテル勾配の溶離液)により精製した。化合物209A(850mg、収率18.91%)を白色固体として得た。化合物209B(850mg、収率18.91%)を白色固体として得た。化合物209A(850mg、収率18.91%、白色固体): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.75 - 8.65 (m, 2H), 7.42 (d, $J = 6.0\text{ Hz}$, 2H), 6.87 (s, 1H), 4.33 - 4.25 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.32 - 1.28 (m, 3H).

【1552】

40

EtOH(5mL)中の化合物209A(600mg、2.59mmol)の混合物に、NaOH水溶液(1M、2.59mL)を一度に添加し、混合物を $25\text{ }^\circ\text{C}$ で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮してEtOHを除去した。残留物を1N HClでpH約3に調整し、次いでEtOAc(200mL $\times$ 4)で抽出した。合わせた有機層をブライン(80mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、中間体化合物209C(390mg、収率74.10%)を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.63 (br s, 2H), 7.50 (br d, $J = 5.2\text{ Hz}$, 2H), 6.90 (s, 1H), 2.26 (s, 3H).

【1553】

化合物209(27.1mg、収率25.46%、白色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物209Cから、実施例5の通りに調製した。化合物209: ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.33 (d, $J = 7.8\text{ Hz}$, 1H), 8.55 - 8.49 (m, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.37 - 7.27 (m

50

, 5H), 7.22 - 7.18 (m, 2H), 6.60 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 3.28 - 3.21 (m, 1H), 2.88 - 2.79 (m, 1H), 2.28 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 378.1.

【1554】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-メチル-1-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(439)

化合物439(65mg、収率:61.4%、黄色固体)は、エチル3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートから調製し、これを、化合物209の通りの(4-フェノキシフェニル)ボロン酸とのカップリング、続いて化合物12の通りの手順を使用するエステル加水分解及び中間体274Dとのカップリングに供して、化合物439を得た。化合物439: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.08 (br d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.12 (br s, 1H), 7.87 (br s, 1H), 7.44 (br t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.31 - 7.13 (m, 8H), 7.06 (br d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.93 (br d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.57 (s, 1H), 5.26 (br s, 1H), 3.20 (br d, J = 14.6 Hz, 1H), 2.81 (br t, J = 12.3 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 469.2.

【1555】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-メチル-1-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(440)

化合物440(90mg、収率:58%、白色固体)は、エチル1-(4-ヒドロキシフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートから調製し、これを、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-オールとの光延カップリング、続いて化合物12の通りの手順を使用するエステル加水分解及び中間体274Dとのカップリングに供して、化合物440を得た。化合物440: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.03 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.35 - 7.23 (m, 5H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.53 (s, 1H), 5.27 - 5.14 (m, 1H), 4.59 - 4.54 (m, 1H), 3.89 - 3.82 (m, 2H), 3.49 (t, J = 9.3 Hz, 2H), 3.19 (dd, J = 3.1, 13.9 Hz, 1H), 2.81 (dd, J = 10.8, 13.8 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.97 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.58 (d, J = 7.8 Hz, 2H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 477.2.

【1556】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(4-(4-((ジエチルアミノ)メチル)フェノキシ)フェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド塩酸塩(441)

化合物441(14mg、収率:26.21%、白色固体)は、エチル1-(4-ヒドロキシフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートから調製し、これを、化合物209の通りの(4-((ジエチルアミノ)メチル)フェニル)ボロン酸とのカップリング、続いて化合物12の通りの手順を使用するエステル加水分解及び中間体274Dとのカップリングに供して、化合物441を得た。化合物441: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.55 (br. s, 1H), 7.77 - 7.71 (m, 2H), 7.37 - 7.15 (m, 8H), 7.12 - 7.06 (m, 2H), 6.99 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.57 (s, 2H), 6.13 - 5.96 (m, 1H), 4.72 - 4.63 (m, 1H), 4.23 - 4.13 (m, 2H), 3.27 - 3.18 (m, 1H), 3.13 - 2.92 (m, 5H), 2.28 (s, 3H), 1.34 (t, J = 3.5, 7.3 Hz, 6H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 554.3.

【1557】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(4-(2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ)フェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(443)

化合物443(75mg、収率:61.3%、白色固体)は、エチル3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートから調製し、これを、化合物209の通りの(4-(ベンジルオキシ)フェニル)ボロン酸とのカップリング、続いて水素化分解に供して、フェノール誘導体を得、これを、2-(2-メトキシエトキシ)エタン-1-オールとの光延カップリング、続いて化合物12の通りの手順を使用するエステル加水分解及び中間体274Dとのカップリングに供して、化合物443を得た。化合物443: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.02 (br d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.37 - 7.20 (m, 5H), 7.08 (br d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.89 (br d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.53 (s, 1H), 5.28 - 5.17 (m, 1H), 4.16 - 4.06 (m, 2H), 3.80 - 3.71 (m, 2H), 3.65 - 3.56 (m, 2H), 3.51 - 3.44 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.21

- 3.14 (m, 1H), 2.81 (br dd, $J = 10.7, 13.7$ Hz, 1H), 2.23 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 495.2.

【1558】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(3-(2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ)フェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(444)

化合物444(60mg、収率:39.58%、白色固体)は、エチル3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートから調製し、これを、化合物209の通りの(3-(ベンジルオキシ)フェニル)ボロン酸とのカップリング、続いて水素化分解に供して、フェノール誘導体を得、これを、2-(2-メトキシエトキシ)エタン-1-オールとの光延カップリング、続いて化合物12の通りの手順を使用するエステル加水分解及び中間体274Dとのカップリングに供して、化合物444を得た。化合物444: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.07 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.35 - 7.18 (m, 6H), 6.93 - 6.81 (m, 2H), 6.71 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.57 (d, $J = 4.2$ Hz, 2H), 3.46 (d, $J = 4.2$ Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.18 (s, 1H), 2.88 - 2.77 (m, 1H), 2.24 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 495.2.

10

【1559】

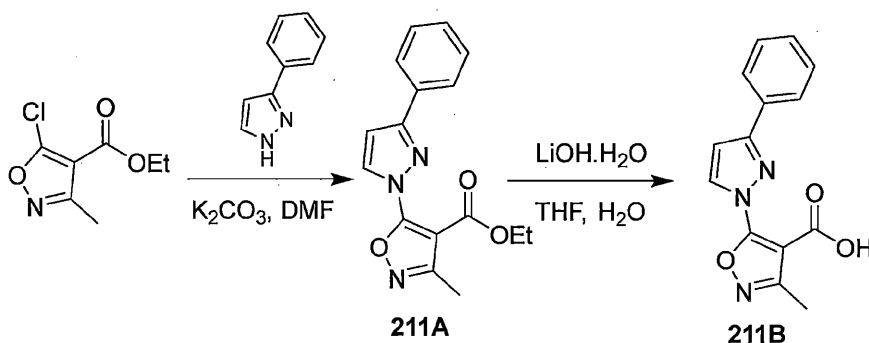
(実施例111)

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-メチル-5-(3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)イソオキサゾール-4-カルボキサミド(211)

【1560】

20

【化179】



30

【1561】

DMF(3mL)中のエチル5-クロロ-3-メチルイソオキサゾール-4-カルボキシレート(400mg、2.1mmol)及び3-フェニル-1H-ピラゾール(365mg、2.5mmol)の混合物に、K₂CO₃(1.2g、8.4mmol)を一度に添加した。次いで、混合物を80℃で12時間撹拌した。次いで、H₂O(9mL)を混合物中に添加し、水性相をEtOAc(15mL×3)で抽出し、合わせた有機層を濃縮して、残留物を得た。残留物をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル:酢酸エチル=300:1~30:1)により精製した。化合物211A(256mg、収率:40.8%、淡黄色固体): ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.62 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.49 - 7.37 (m, 3H), 6.86 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 4.37 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.40 - 1.34 (m, 2H), 1.41 - 1.33 (m, 1H).

40

【1562】

THF(2mL)及びH₂O(500uL)中の化合物211A(150mg、504.5 μ mol)の溶液に、LiOH·H₂O(31.8mg、756.8 μ mol)を一度に添加した。次いで、混合物を25℃で3時間撹拌した。TLC(石油エーテル:酢酸エチル=1:1、R_f約0.45)は、化合物211Aが完全に消費され、1つの新たな主スポットが形成されたことを示した。水性相のpHを、HCl(1M)を添加することにより約5に調整し、次いで残留物をロータリーエバポレーター上で濃縮して、中間体化合物211B(92mg

50

、収率:67.7%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.39 (br s, 1H), 7.92 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.50 - 7.43 (m, 2H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 2.51 - 2.51 (m, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 269.9.

【1563】

化合物211(20mg、収率:44.7%、白色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物211Bから、実施例5の通りに調製した。化合物211: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 10.59 (br d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.74 - 7.65 (m, 2H), 7.45 - 7.38 (m, 3H), 7.12 - 7.05 (m, 3H), 7.03 - 6.98 (m, 2H), 6.89 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.72 (br s, 1H), 5.73 - 5.64 (m, 1H), 5.47 (br s, 1H), 3.38 (dd, J = 5.3, 14.1 Hz, 1H), 3.06 (dd, J = 8.4, 13.9 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 444.1.

10

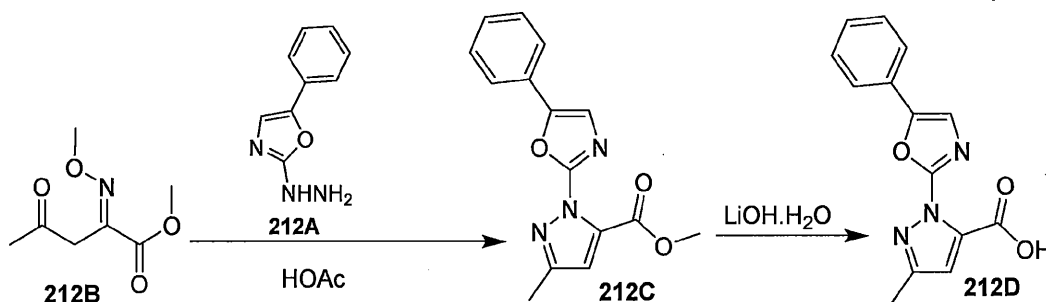
【1564】

(実施例112)

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-メチル-1-(5-フェニルオキサゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(212)

【1565】

【化180】



20

【1566】

30

ジオキサン(10mL)中の2-クロロ-5-フェニルオキサゾール(化合物114A)(560mg、3.12mmol)及びNH₂NH₂·H₂O(468mg、9.35mmol)の溶液を、3時間加熱還流した。混合物を濃縮して、化合物212A(610mg、粗製)を黄色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.27 (br s, 1H), 7.48 (br d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.36 (br t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.19 (br t, J = 7.4 Hz, 2H), 4.53 - 4.12 (m, 1H), 4.35 (br s, 1H).

【1567】

H₂O(20mL)中のO-メチルヒドロキシルアミン(1.74g、20.8mmol)の溶液を、エタノール(45mL)、H₂O(25mL)中の2,4-ジオキソペンタン酸メチル(5g、34.7mmol)の溶液に滴下添加し、混合物を25℃で12時間攪拌した。有機溶媒を真空下で除去し、水層を酢酸エチル(20mL×2)で抽出し、合わせた有機層をブライン(20mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、化合物212B(3.3g、収率:54.9%)を黄色油状物として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃-d) δ 4.06 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 2.21 (s, 2H).

40

【1568】

ジオキサン(5mL)中の化合物212B(360mg、2.05mmol)及び化合物212A(355mg、2.05mmol)の混合物を、110℃に12時間加熱した。混合物を濃縮し、残留物をTLC(石油エーテル:酢酸エチル=5:1)により精製して、化合物212C(140mg、収率:24.1%)を黄色油状物として得た。

【1569】

THF(5mL)、H₂O(1mL)中の化合物212C(140mg、494 μmol)及びLiOH·H₂O(31.1mg、741 μmol)の混合物を、25℃で2時間攪拌した。TLC(石油エーテル:酢酸エチル=1:1、R_f約0)は反応

50

が完了したことを示し、有機溶媒を減圧下で除去し、水層を酢酸エチル(3mL)で抽出し、次いで水層を1N HClでpH約3に調整して、沈殿物を得、固体を濾過し、乾燥させて、化合物212D(100mg、収率:75.2%)を黄色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.85 (s, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 2H), 7.48 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.44 - 7.37 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 2.28 (s, 3H).

【1570】

化合物212(34mg、収率:52.6%、白色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物212Dから、実施例5の通りに調製した。化合物212: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.17 (br d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.08 (br s, 1H), 7.83 (br s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.62 (br d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.48 - 7.41 (m, 2H), 7.40 - 7.34 (m, 1H), 7.25 (s, 4H), 7.19 (br d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.28 (br d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.16 (br dd, J = 3.0, 14.0 Hz, 1H), 2.81 (br dd, J = 10.6, 13.7 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 444.1.

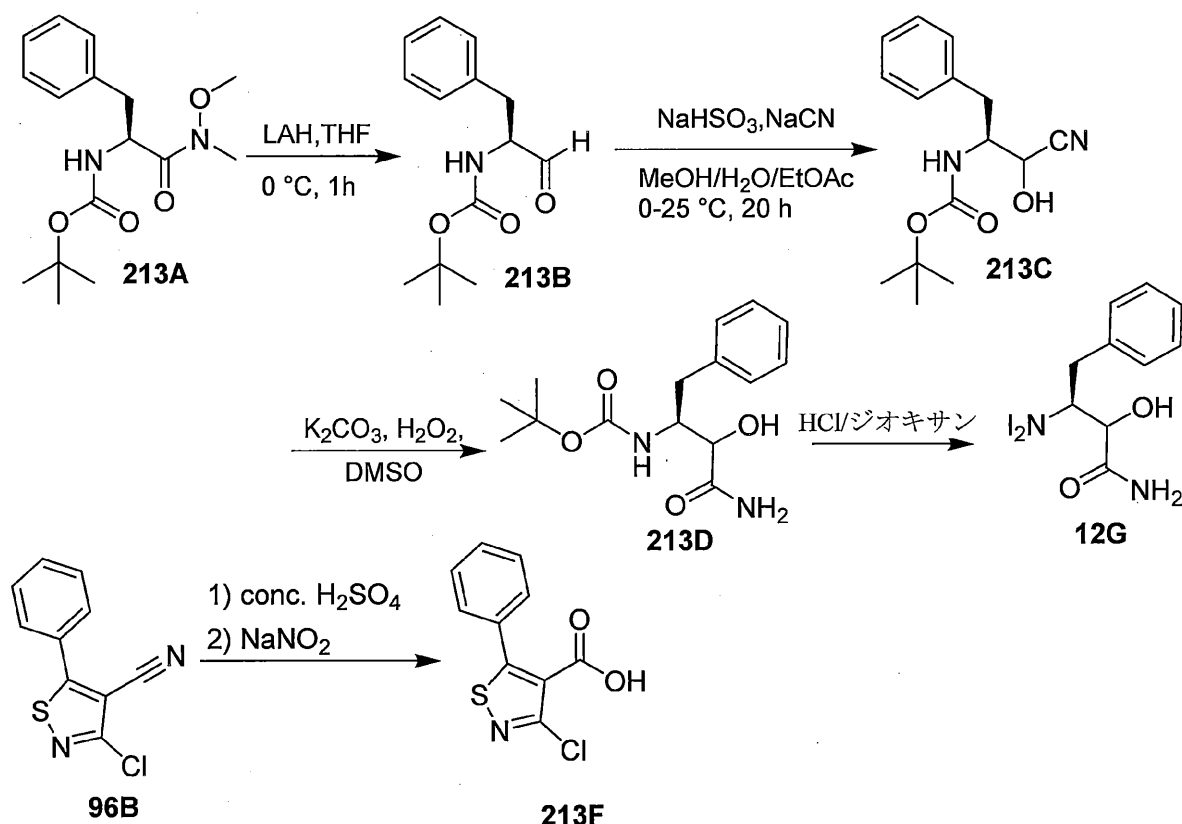
【1571】

(実施例113)

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-クロロ-5-フェニルイソチアゾール-4-カルボキサミド(213)

【1572】

【化181】



【1573】

CHCl₃(700mL)中の(tert-ブトキシカルボニル)-L-フェニルアラニン(50g、188.47mmol)、N-メトキシメタンアミン(20g、207.32mmol、HCl)、NMM(57g、565.41mmol)及びHOBT(25g、188.47mmol)の混合物を脱気し、0°CにてN₂で3回パージし、次いでEDCI(54g、282.71mmol)を少量ずつ添加した。混合物をN₂雰囲気下、25°Cで16時間攪拌した。反応混合物をH₂O(

500mL)の添加によりクエンチした。有機層を分離し、1N HCl(300mL×2)、飽和NaHCO₃水溶液(300mL×3)、及びブライン(300mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を石油エーテル(300mL)で溶解し、2時間攪拌し、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物213A(46g、収率:79.15%)を無色油状物として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.27 - 7.13 (m, 5H), 5.26 - 4.85 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.15 (br s, 3H), 3.04 (br dd, J=5.8, 13.6 Hz, 1H), 2.91 - 2.81 (m, 1H), 1.37 (s, 9H). MS (ESI) m/z (M +23)⁺ 331.0.

【1574】

THF(1L)中のLiAlH₄(5.32g、140.09mmol)の溶液に、THF(500mL)中の化合物213A(36g、116.74mmol)の溶液を0℃で添加した。添加後、反応混合物を0℃で1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル(200mL)及び1N HCl(200mL)の添加によりクエンチし、次いでEtOAc(300mL×3)で抽出した。合わせた有機層を1N HCl(300mL×2)、飽和NaHCO₃水溶液(300mL×3)、及びブライン(300mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物213B(25.3g、収率:86.93%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.61 (s, 1H), 7.33 - 7.24 (m, 3H), 7.16 (br d, J = 7.1 Hz, 2H), 5.16 - 5.03 (m, 1H), 4.40 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 3.10 (br d, J = 5.3 Hz, 2H), 1.42 (s, 9H).

【1575】

MeOH(250mL)中の化合物213B(32g、128.36mmol)の溶液に、H₂O(400mL)中のNaHSO₃(13.5g)の溶液を0~5℃で滴下添加した。その後、反応混合物を28℃で5時間攪拌した。H₂O(600mL)中のNaCN(6.6g、134.78mmol)を反応混合物中に添加し、続いてEtOAc(1.2L)を添加した。その後、反応混合物を28℃で14時間攪拌した。混合物を分離し、有機層をブライン(500mL)で洗浄した。混合物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、化合物213C(35g、収率:98.68%)を薄黄色ガム状物として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.26 - 7.14 (m, 6H), 6.82 - 6.70 (m, 1H), 4.57 - 4.28 (m, 1H), 3.88 - 3.72 (m, 1H), 3.01 - 2.58 (m, 2H), 1.31 - 1.22 (m, 9H). MS (ESI) m/z (M -55)⁺ 220.9.

【1576】

DMSO(400mL)中の化合物213C(35g、126.66mmol)及びK₂CO₃(35g、253.32mmol)の溶液に、H₂O₂(148g、4.35mol)を0℃で添加した。添加後、反応混合物を25℃で2時間攪拌した。反応混合物を濾過して、残留物を得た。残留物を飽和Na₂S₂O₃水溶液(100mL×2)及びH₂O(100mL)で洗浄し、トルエン(200mL)で溶解し、減圧下で濃縮してH₂Oを除去した。濾液を0℃にて飽和Na₂SO₃水溶液でゆっくりとクエンチした。混合物をEtOAc(200mL×3)で抽出し、合わせた抽出物を飽和Na₂SO₃水溶液(300mL×3)、ブライン(200mL)で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物213D(37.5g、収率:88.51%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.29 - 7.16 (m, 7H), 6.64 - 6.09 (m, 1H), 5.74 - 5.61 (m, 1H), 4.09 - 3.67 (m, 2H), 2.86 - 2.56 (m, 2H), 1.36 - 1.22 (m, 9H). MS (ESI) m/z (M -100+H)⁺ 194.9.

【1577】

EtOAc(300mL)中の化合物213D(41g、139.29mmol)の溶液に、HCl/EtOAc(4M、696.45mL)を0℃で添加した。添加後、反応混合物を25℃で2時間攪拌した。反応混合物を濾過して、残留物を得た。残留物を酢酸エチル(30mL)で洗浄し、減圧下で濃縮して、化合物12G(26g、収率:66.35%、HCl)を褐色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.42 - 7.95 (m, 3H), 7.60 - 7.43 (m, 2H), 7.37 - 7.12 (m, 6H), 4.38 - 3.79 (m, 2H), 3.73 - 3.62 (m, 1H), 3.03 - 2.73 (m, 2H). MS (ESI) m/z (M + H)⁺ 195.1.

【1578】

100mLの丸底に入れた化合物96B(2.00g、9.06mmol)に、H₂SO₄(27.60g、281.40mmol)を滴下添加し、135℃で1時間攪拌した。次いで、混合物に、H₂O(10mL)中のNaNO₂(907mg、13.14mmol)を0℃で滴下添加した。得られた溶液を50℃で0.5時間攪拌した。反応混合物をH₂O(50mL)で希釈し、酢酸エチル(50mL×3)で抽出した。合わせた有機層を10%NaOH(50mL×2)で抽出した。水性相を1N HClで3に調整し、酢酸エチル(50mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物21

3F(1.17g、収率:49.13%)を黄色固体として得た。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.55 (d, $J=1.3$ Hz, 5H). MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ 239.9.

【1579】

化合物213(65mg、収率:40.23%、灰色固体)は、対応する出発物質、化合物12G及び213Fから、実施例5の通りに調製した。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.35 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 8.19 (br s, 1H), 7.91 (br s, 1H), 7.51 - 7.32 (m, 5H), 7.27 - 7.17 (m, 5H), 5.71 - 5.21 (m, 1H), 3.17 (dd, $J = 3.4, 14.2$ Hz, 1H), 2.72 (dd, $J = 10.4, 14.1$ Hz, 1H). MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ 414.0.

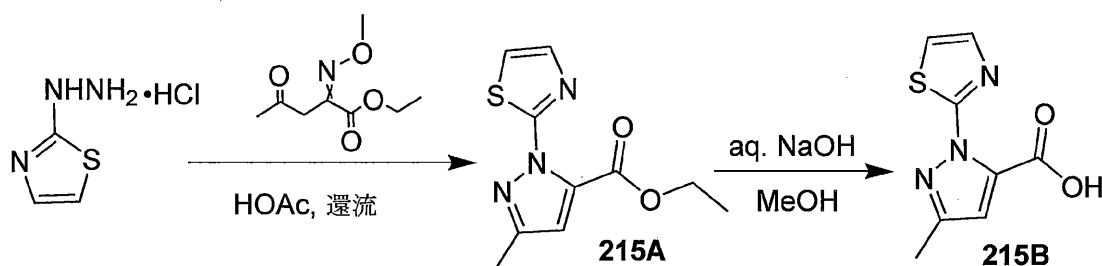
【1580】

(実施例114)

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-メチル-1-(チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(215)

【1581】

【化182】



【1582】

AcOH(15mL)中の2-ヒドラジニルチアゾール塩酸塩(600mg、3.9mmol、HCl塩)及びエチル2-(メトキシイミノ)-4-オキソペンタノエート(815mg、4.35mmol)の混合物を、110℃で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮してAcOHを除去した。残留物をH₂O(50mL)及び酢酸エチル(50mL)で処理し、次いで混合物を水性相pH約7~8になるまで飽和NaHCO₃水溶液で酸性化した。分離した水性層を酢酸エチル(80mL×3)で抽出し、合わせた有機層を飽和NaCl水溶液(100mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濾過して、粗生成物を得、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル=1~9)により精製して、化合物215A(138mg、収率12.6%)を白色固体として得た。化合物215A: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 7.71 - 7.69 (m, 1H), 7.66 (d, $J=3.5$ Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.23 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.20 - 1.15 (m, 3H). MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ 237.9.

【1583】

MeOH(10mL)中の化合物215A(130mg、0.55mmol)の混合物に、NaOH(2M、1.4mL)を25℃で一度に添加した。25℃で1.5時間攪拌した後、反応混合物を減圧下で濃縮してMeOHを除去した。残留物をH₂O(10mL)に添加し、酢酸エチル(10mL)で抽出し、分離した水性相をpH約5~6になるまで1M HClで酸性化した。固体を分離し、減圧下で濾過して、化合物215B(70mg、粗製)を白色固体として得た。化合物215B: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.56 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 7.21 - 7.17 (m, 2H), 2.37 (s, 3H).

【1584】

化合物215(10mg、収率53.7%、白色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物215Bから、実施例5の通りに調製した。化合物215: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 11.76 (s, 1H), 7.27 - 7.18 (m, 5H), 7.17 - 7.12 (m, 1H), 7.10 - 7.00 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 5.83 - 5.74 (m, 1H), 5.50 (s, 1H), 3.48 - 3.40 (m, 1H), 3.28 - 3.18 (m, 1H), 2.32 (s, 3H). MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ 384.0.

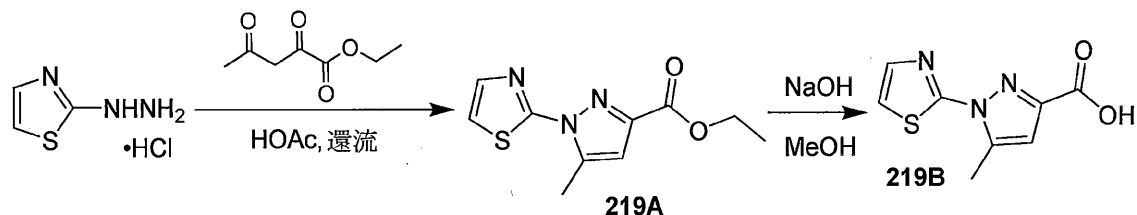
【1585】

(実施例115)

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-メチル-1-(チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(219)

【1586】

【化183】



10

【1587】

CH₃COOH(15mL)中の2-ヒドラジニルチアゾール塩酸塩(700mg、4.39mmol、HCl塩)の溶液に、2,4-ジオキソペンタン酸エチル(632μL、4.48mmol)を滴下添加し、次いで混合物を120℃に加熱し、2時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物を酢酸エチル(5mL)に溶解し、pH約8になるまでNaHCO₃で処理した。有機層を収集し、減圧下で蒸発させた。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=1/0~10/1)により精製して、化合物219A(160mg、収率15.4%)を白色固体として得た。化合物219A: ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.60 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 4.42 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.74 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 1.42 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

20

【1588】

MeOH(10mL)中の化合物219A(160mg、674.31 μmol)の溶液に、NaOH(2M、2.00mL)を滴下添加し、次いで混合物を25℃で2時間攪拌した。反応混合物をH₂O(5mL)で希釈し、減圧下で蒸発させ、次いで水相をMBTE(5mL)で抽出した。水相(HClで酸性化した、pH約3)を酢酸エチル(10mL×3)で抽出し、次いで有機物(酢酸エチル)を収集し、飽和ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。化合物219B(110mg、収率78%、白色固体): ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 7.72 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.64 (d, J=3.5 Hz, 1H), 6.77 (d, J=0.7 Hz, 1H), 2.67 (s, 3H).

30

【1589】

化合物219(15mg、収率31.8%、白色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物219Bから、実施例5の通りに調製した。化合物219: ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 7.58 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.37 - 7.26 (m, 3H), 7.26 - 7.24 (m, 1H), 7.22 - 7.15 (m, 3H), 6.78 (br s, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.73 - 5.64 (m, 1H), 5.58 (br s, 1H), 3.43 (dd, J = 5.4, 14.0 Hz, 1H), 3.26 (dd, J = 6.9, 14.2 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 384.1.

【1590】

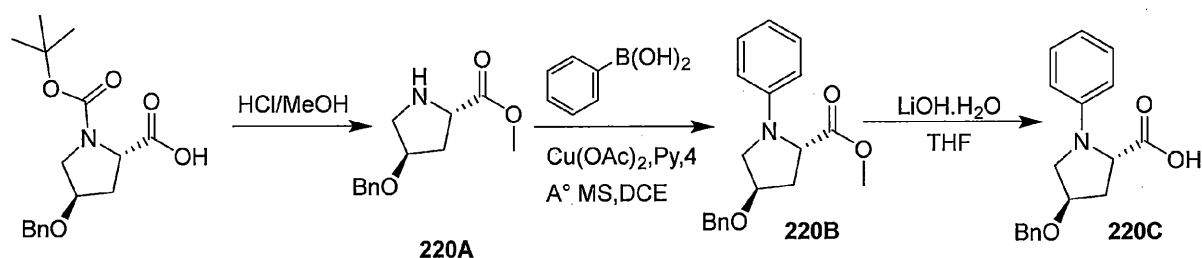
40

(実施例116)

(2S,4R)-N-((S)-4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-4-(ベンジルオキシ)-1-フェニルピロリジン-2-カルボキサミド(220)

【1591】

【化 1 8 4】



10

【1 5 9 2】

MeOH(3mL)、HCl/MeOH(15mL)中の(2S,4R)-4-(ベンジルオキシ)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸(500mg、1.56mmol)の混合物を、20℃で12時間攪拌した。LCMSは、出発物質が完全に消費され、所望のMSを有する1つの主ピークが検出されたことを示した。反応混合物をNaHCO₃水溶液で希釈し、pH約7に調整し、DCM(30mL×2)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。化合物220A(340mg、粗製、黄色油状物): ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.37 - 7.20 (m, 5H), 4.52 - 4.41 (m, 2H), 4.12 (br s, 1H), 4.00 (br t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.77 - 3.62 (m, 3H), 3.11 (br s, 2H), 2.66 (br s, 1H), 2.29 (br dd, J = 7.8, 13.1 Hz, 1H), 1.98 (td, J = 6.6, 13.4 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 236.1.

20

【1 5 9 3】

DCE(20mL)中の化合物220A(240mg、1.02mmol)、フェニルボロン酸(249mg、2.04mmol)、Cu(OAc)₂(278mg、1.53mmol)、ピリジン(161mg、2.04mmol)及び4A° MS(400mg)の混合物を脱気し、O₂で3回パージし、次いで混合物をO₂雰囲気下、60℃で12時間攪拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル:酢酸エチル=50:1~10:1)により精製した。化合物220B(130mg、黄色油状物): ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.36 - 7.16 (m, 5H), 7.16 - 7.06 (m, 2H), 6.68 - 6.57 (m, 1H), 6.42 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.39 - 4.25 (m, 2H), 3.77 - 3.67 (m, 1H), 3.66 - 3.56 (m, 3H), 3.34 (dd, J = 4.4, 9.5 Hz, 1H), 2.42 - 2.28 (m, 1H), 2.28 - 2.15 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 312.0.

30

【1 5 9 4】

THF(5mL)、H₂O(2mL)中の化合物220B(130mg、418 μmol)、LiOH·H₂O(26.3mg、626 μmol)の混合物を、20℃で12時間攪拌した。反応混合物にHCl水溶液を添加して、pHを約5に調整した。次いで、混合物を濾過し、濾過ケーキを凍結乾燥器により乾燥させた。化合物220C(130mg、粗製、白色固体): ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.36 - 7.15 (m, 6H), 7.13 - 6.98 (m, 2H), 6.57 - 6.47 (m, 1H), 6.40 (br d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.48 - 4.40 (m, 2H), 4.28 (br s, 1H), 4.15 - 4.05 (m, 1H), 3.29 - 3.26 (m, 1H), 3.27 - 3.17 (m, 1H), 2.33 - 2.22 (m, 1H), 2.21 - 2.09 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 298.2.

40

【1 5 9 5】

化合物220(18.6mg、収率:70.3%、褐色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物220Cから、実施例12の通りに調製した。化合物220: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.33 - 7.07 (m, 11H), 6.93 (br s, 2H), 6.84 - 6.70 (m, 2H), 6.59 (br s, 1H), 6.49 (br d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.35 (br s, 1H), 5.30 - 5.13 (m, 1H), 4.50 - 4.29 (m, 2H), 4.01 (br dd, J = 4.2, 9.0 Hz, 1H), 3.95 - 3.85 (m, 1H), 3.62 (dd, J = 5.8, 8.9 Hz, 1H), 3.30 (br dd, J = 5.0, 14.0 Hz, 1H), 3.17 (dd, J = 6.4, 9.0 Hz, 1H), 2.80 (dd, J = 9.0, 13.9 Hz, 1H), 2.31 - 2.17 (m, 1H), 2.16 - 2.03 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 472.2.

【1 5 9 6】

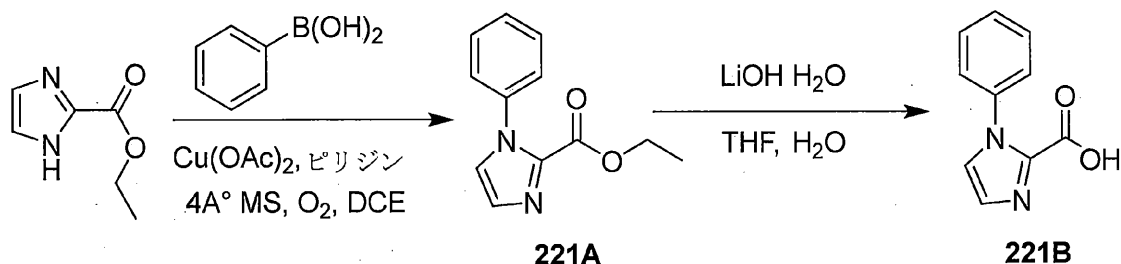
(実施例117)

50

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-フェニル-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド(221)

【1597】

【化185】



10

【1598】

DCE(150mL)中のエチル1H-イミダゾール-2-カルボキシレート(5g、35.7mmol)及びフェニルボロン酸(8.7g、71.4mmol)の混合物に、 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (7.13g、39.25mmol)、ピリジン(5.64g、71.36mmol、5.76mL)、4A° MS(3g)を添加した。混合物を O_2 下、60℃で16時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮した。粗生成物を、石油エーテル:酢酸エチル=10:1、4:1で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、化合物221A(3g、13.9mmol、収率:38.9%)を黄色固体として得た。化合物221A: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 -d) δ 7.43 - 7.39 (m, 3H), 7.27 - 7.23 (m, 2H), 7.22 - 7.19 (m, 1H), 7.11 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 4.22 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.24 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

20

【1599】

THF(3mL)及び H_2O (1mL)中の化合物221A(300mg、1.39mmol)の混合物に、 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (52mg、1.25mmol)を添加した。混合物を25℃で12時間攪拌した。残留物を酢酸エチル(5mL×2)で抽出した。混合物をHCl水溶液(1M)でpH約5に調整し、凍結乾燥により濃縮して、中間体化合物221B(550mg、粗製)を白色固体として得た。

【1600】

化合物221(17.1mg、収率:30.9%、黄色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物221Bから、実施例5の通りに調製した。

30

【1601】

化合物221: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.76 (br d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.35 (br d, $J = 2.6$ Hz, 3H), 7.24 - 7.16 (m, 5H), 7.12 (br d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.67 (br s, 1H), 5.60 - 5.47 (m, 2H), 3.32 (dd, $J = 4.9, 13.9$ Hz, 1H), 3.08 (dd, $J = 7.4, 14.0$ Hz, 1H). MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ 363.1.

【1602】

(実施例118)

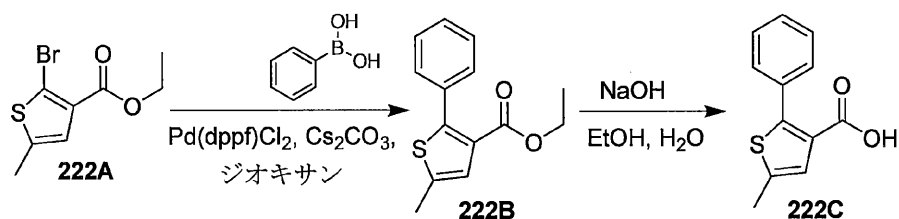
(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-メチル-2-フェニルチオフエン-3-カルボキサミド(222)

40

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-2-(2H-インダゾール-2-イル)-5-メチルチオフエン-3-カルボキサミド(428)、及びN-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-5-メチルチオフエン-3-カルボキサミド(429)

【1603】

【化 1 8 6】



10

【 1 6 0 4】

MeCN(150mL)中のエチル2-アミノ-5-メチルチオフェン-3-カルボキシレート(9g、48.6mmol)及びCuBr₂(13g、58.3mmol)の混合物を、0℃～5℃で撹拌した。t-BuONO(5.5g、53.5mmol)を滴下添加した。反応混合物を0～5℃で0.5時間、20℃で2時間撹拌した。反応混合物をEtOAc(400mL)で希釈し、水(100mL)及びブライン(100mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル:酢酸エチル=100:1)により精製して、化合物222A(2g、収率:16.5%)を黄色油状物として得た。化合物222A: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃-d) δ 7.01 (s, 1H), 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.40 - 1.29 (m, 3H).

20

【 1 6 0 5】

ジオキサソ(20mL)及びH₂O(2mL)中の化合物222A(400mg、1.61mmol)及びフェニルボロン酸(393mg、3.22mmol)、Cs₂CO₃(1.05g、3.22mmol)の混合物に、Pd(dppf)Cl₂(118mg、161μmol)をN₂下で添加した。混合物をN₂下、110℃で12時間撹拌した。反応混合物を濾過し、フィルターを濃縮した。残留物を分取TLC(SiO₂、石油エーテル:酢酸エチル=5:1)により精製して、化合物222B(350mg、収率:88.3%)を白色固体として得た。化合物222B: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.48 (br s, 2H), 7.38 (br s, 3H), 7.19 (br s, 1H), 4.19 (q, J=6.9 Hz, 2H), 2.50 (br s, 3H), 1.23 - 1.15 (m, 3H).

【 1 6 0 6】

EtOH(10mL)及びH₂O(5mL)中の化合物222B(350mg、1.42mmol)の混合物に、NaOH(142mg、3.55mmol)を添加した。混合物を80℃で3時間撹拌した。混合物を濃縮して溶媒を除去し、HCl水溶液(1M)でpH約5に調整した。混合物を濾過し、固体をH₂O(3mL)で洗浄して、中間体化合物222C(250mg、収率:81.0%)を白色固体として得た。化合物222C: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.47 (br s, 1H), 7.43 - 7.38 (m, 2H), 7.37 - 7.32 (m, 3H), 7.10 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H).

30

【 1 6 0 7】

化合物222(15.7mg、収率:29.6%、白色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物222Cから、実施例12の通りに調製した。化合物222: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.36 - 7.30 (m, 4H), 7.19 (s, 1H), 7.13 - 7.07 (m, 3H), 6.97 (s, 1H), 6.71 - 6.60 (m, 3H), 5.89 (br d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.49 - 5.34 (m, 2H), 3.10 (dd, J = 5.0, 14.0 Hz, 1H), 2.81 (dd, J = 7.9, 13.9 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 393.1.

40

【 1 6 0 8】

化合物428(44.7mg、収率:40.5%、白色固体)は、中間体222Aを使用して調製して、中間体カルボン酸、2-(2H-インダゾール-2-イル)-5-メチルチオフェン-3-カルボン酸を合成し、これを、化合物12の通りの手順を使用して化合物428に変換した。化合物428: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.17 (br d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.70 (br d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.61 (br d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.34 (br t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.21 - 7.13 (m, 2H), 7.00 (br s, 3H), 6.85 (br s, 2H), 6.69 (br s, 1H), 5.69 - 5.58 (m, 1H), 5.43 (br s, 1H), 3.27 (br dd, J = 4.8, 14.0 Hz, 1H), 2.95 (br dd, J = 7.3, 14.1 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 433.1.

50

【1609】

化合物429(31.6mg、収率:35.7%、黄色固体)は、中間体222Aを使用して調製して、中間体カルボン酸、5-メチル-2-(1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)チオフェン-3-カルボン酸を合成し、これを、化合物12の通りの手順を使用して化合物429に変換した。化合物429: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 12.80 (br s, 1H), 10.05 (br d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 8.18 (br s, 1H), 7.85 (br s, 1H), 7.66 - 7.57 (m, 2H), 7.32 - 7.19 (m, 7H), 7.17 - 7.11 (m, 1H), 5.44 (br s, 1H), 3.27 (br s, 1H), 3.03 - 2.93 (m, 1H). MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ 433.1.

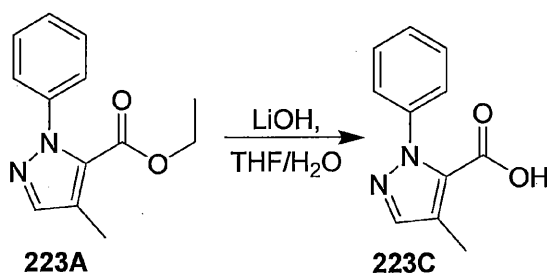
【1610】

(実施例119)

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-4-メチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(223)

【1611】

【化187】



【1612】

DCM(40.00mL)中のエチル4-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(2.00g、12.97mmol)、フェニルボロン酸(2.37g、19.45mmol)、Py(1.13g、14.27mmol、1.2mL)の混合物に、4A $^\circ$ MS(10.00g)(活性化4A $^\circ$ MS)及びCu(OAc) $_2$ (2.59g、14.27mmol)を添加し、混合物を40 $^\circ$ Cで63時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(PE:EA=1:0~5:1)により精製して、化合物223A(725mg、収率:24.3%)を無色油状物として得た。化合物223A: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.44 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.52 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.43 - 7.32 (m, 1H), 4.31 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

【1613】

THF(20.00mL)中の化合物223A(720mg、3.13mmol)の溶液に、H $_2$ O(6.00mL)中のLiOH $\cdot$ H $_2$ O(700mg、16.68mmol)を添加した。反応物を25 $^\circ$ Cで27時間攪拌し、次いでH $_2$ O(5.00mL)及びMeOH(4.00mL)中のNaOH(626mg、15.65mmol)の溶液を、混合物中に添加した。混合物を25 $^\circ$ Cで3.5時間攪拌した。反応混合物をH $_2$ O(25mL)で希釈し、MTBE(15mL)で抽出した。水性層を1N HClの添加によりpH約3に調整し、次いで水性層をEA(20mL $\times$ 3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(20mL)で洗浄し、Na $_2$ SO $_4$ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物223C(526mg、収率:83.1%)を白色固体として得た。化合物223C: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.63 (s, 1H), 7.51 - 7.28 (m, 5H), 2.25 (s, 3H).

【1614】

化合物223(34mg、収率:68.3%、白色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物223Cから、実施例12の通りに調製した。化合物223: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.18 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.37 - 7.22 (m, 10H), 5.46 - 5.36 (m, 1H), 3.26 (br dd, $J = 3.0, 13.8$ Hz, 1H), 2.78 (dd, $J = 11.2, 13.9$ Hz, 1H), 2.00 - 1.93 (m, 3H).

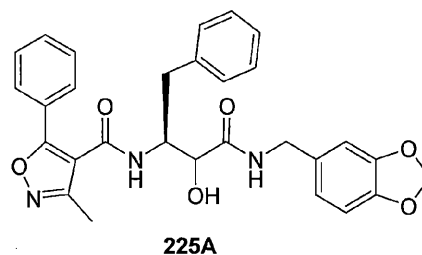
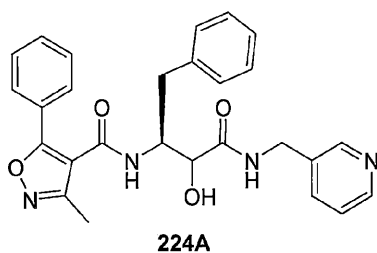
【1615】

(実施例120)

化合物224~225

【1616】

【化188】



10

【1617】

(S)-N-(3,4-ジオキソ-1-フェニル-4-((ピリジン-3-イルメチル)アミノ)ブタン-2-イル)-3-メチル-5-フェニルイソオキサゾール-4-カルボキサミド(224)

(S)-N-(4-((ベンゾ[D][1,3]ジオキサール-5-イルメチル)アミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-メチル-5-フェニルイソオキサゾール-4-カルボキサミド(225)

【1618】

DMF(10mL)中の化合物101E(350.0mg、920.11 μ mol)の溶液に、3-ピリジルメタンアミン(119.4mg、1.10mmol、110 μ L)、DIEA(0.5mL)、HOBt(124.33mg、920.11 μ mol)及びEDCI(211.66mg、1.10mmol)を添加した。25℃で48時間攪拌した後、混合物にHBTU(418.7mg、1.10mmol)及びDIEA(0.5mL)を添加し、次いで25℃で12時間攪拌した。混合物をH₂O(100mL)で希釈し、EA(30mL)で抽出し、HCl(1M、30mL)、飽和NaHCO₃(水溶液、30mL)、ブライン(30mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=5/1~0:1)により精製して、化合物224Aを得た。

20

【1619】

化合物224A(60.0mg、収率13.9%、白色固体): ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.67 - 8.50 (m, 1H), 8.48 - 8.45 (m, 1H), 8.42 - 8.37 (m, 1H), 8.30 - 8.24 (m, 1H), 7.73 - 7.33 (m, 6H), 7.31 - 7.09 (m, 6H), 6.14 - 5.86 (m, 1H), 4.69 - 4.55 (m, 1H), 4.36 - 4.14 (m, 2H), 4.08 - 4.01 (m, 1H), 2.97 - 2.87 (m, 1H), 2.77 - 2.66 (m, 1H), 2.08 - 1.96 (m, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 471.2.

30

【1620】

化合物225A(130.0mg、収率27.5%、白色固体)は、対応するアミンから、224Aについて上記に示した通りに合成した。化合物225A: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.35 - 8.28 (m, 1H), 8.26 - 8.21 (m, 1H), 7.57 - 7.51 (m, 2H), 7.48 - 7.42 (m, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 2H), 7.29 - 7.12 (m, 5H), 6.89 - 6.79 (m, 1H), 6.79 - 6.68 (m, 2H), 5.94 - 5.88 (m, 2H), 5.87 - 5.81 (m, 1H), 4.66 - 4.57 (m, 1H), 4.23 - 4.09 (m, 2H), 4.04 - 3.99 (m, 1H), 4.04 - 3.99 (m, 1H), 2.95 - 2.86 (m, 1H), 2.78 - 2.66 (m, 1H), 2.07 - 1.98 (m, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 514.2.

40

【1621】

DMSO(10mL)及びDCM(1mL)中の化合物225A(120.0mg、233.67 μ mol)の溶液に、DMP(297.3mg、701.01 μ mol)を添加した。25℃で1時間攪拌した後、混合物を10%Na₂S₂O₃(水溶液):飽和NaHCO₃水溶液(1:1、50mL)でクエンチし、有機層をブライン(50mL×3)で洗浄した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗生成物をCH₃CN(5mL)で摩砕し、濾過して、化合物225(62.0mg、収率51.9%)を黄色固体として得た。化合物225: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.41 - 9.32 (m, 1H), 9.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.66 - 7.62 (m, 2H), 7.53 - 7.48 (m, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 2H), 7.33 - 7.23 (m, 5H), 6.89 - 6.83 (m, 2H), 6.79 - 6.76 (m, 1H), 5.98 (s, 2H), 5.54 - 5.47 (m, 1H), 4.27 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.30 - 3.23 (m, 1H), 2.83 - 2.74 (m, 1H), 2.09 - 2.06 (m, 3H). MS(ESI) m/z (

50

$(M+H)^+$ 512.2.

【1622】

化合物224は、化合物225について上記に示した通りに、対応する中間体化合物224Aから合成した。化合物224(25.0mg、収率50.2%)を白色固体として得た。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.53 - 9.45 (m, 1H), 9.11 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.49 - 8.46 (m, 1H), 7.72 - 7.67 (m, 1H), 7.67 - 7.62 (m, 2H), 7.54 - 7.48 (m, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 2H), 7.38 - 7.33 (m, 1H), 7.32 - 7.23 (m, 5H), 5.54 - 5.47 (m, 1H), 4.40 (d, J =6.3 Hz, 2H), 3.30 - 3.23 (m, 1H), 2.83 - 2.75 (m, 1H), 2.09 - 2.05 (m, 3H). MS(ESI) m/z $(M+H)^+$ 469.1.

【1623】

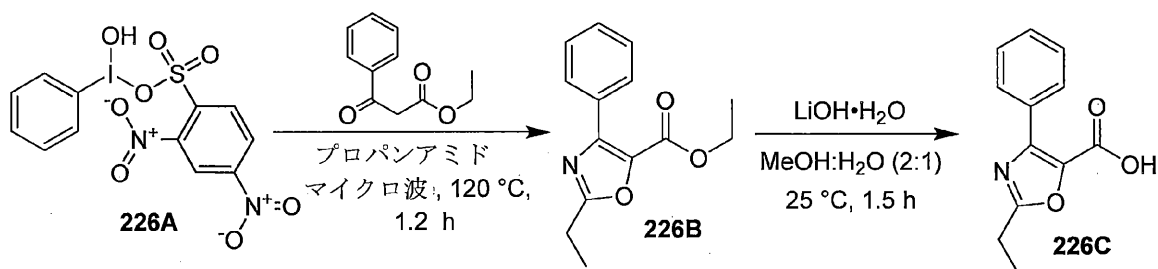
10

(実施例121)

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-2-エチル-4-フェニルオキサゾール-5-カルボキサミド(226)

【1624】

【化189】



20

【1625】

$CHCl_3$ (20mL) 中のヨードベンゼン(5g、24.51mmol)及び2,4-ジニトロベンゼンスルホン酸(7.83g、29.41mmol、 H_2O)の混合物に、m-CPBA(4.23g、24.51mmol)を添加した。混合物を N_2 雰囲気下、25°Cで2時間攪拌した。反応後、MTBE(20mL)を反応混合物に添加し、得られた混合物を濾過し、固体をMTBE(30mL)で洗浄し、化合物226A(8.9g、収率77.6%)を白色固体として得た。化合物226A: ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 9.76 (br s, 1H), 8.57 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.43 - 8.40 (m, 1H), 8.23 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 8.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.75 - 7.69 (m, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 2H).

30

【1626】

CH_3CN (50mL) 中のエチル3-オキソ-3-フェニルプロパノエート(1.3g、6.76mmol)及び化合物226A(4.12g、8.79mmol)を80°Cで1時間攪拌し、プロパンアミド(5.93g、81.1mmol)を混合物に添加し、次いで混合物をマイクロ波照射下、120°Cで0.2時間攪拌した。25°Cに冷却した後、懸濁液を飽和 $NaHCO_3$ 溶液(30mL)で希釈し、EtOAc(100mL×2)で抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル=10/1)により精製して、化合物226B(200mg、収率11.22%)を白色固体として得た。化合物226B: ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.03 - 7.96 (m, 2H), 7.46 - 7.35 (m, 3H), 4.36 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.88 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.40 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.35 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

40

【1627】

化合物226C(170mg、収率93.71%、黄色固体)は、対応する中間体化合物226Bから、実施例51の通りに調製した。化合物226C: ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.99 - 7.97 (m, 2H), 7.47 - 7.35 (m, 3H), 2.83 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.27 (t, J = 7.6 Hz, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 217.9.

【1628】

50

化合物226(59.7mg、収率58.17%、白色固体)は、対応するカルボン酸、化合物226Cから、実施例5の通りに調製した。化合物226: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.12 - 8.04 (m, 2H), 7.45 - 7.35 (m, 3H), 7.32 - 7.23 (m, 3H), 7.13 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 6.81 - 6.68 (m, 2H), 5.74 - 5.59 (m, 2H), 3.46 - 3.41 (m, 1H), 3.26 - 3.21 (m, 1H), 2.91 - 2.80 (m, 2H), 1.40 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H). MS (ESI) m/z ($M + \text{H}$) $^+$ 392.1.

【1629】

(実施例122)

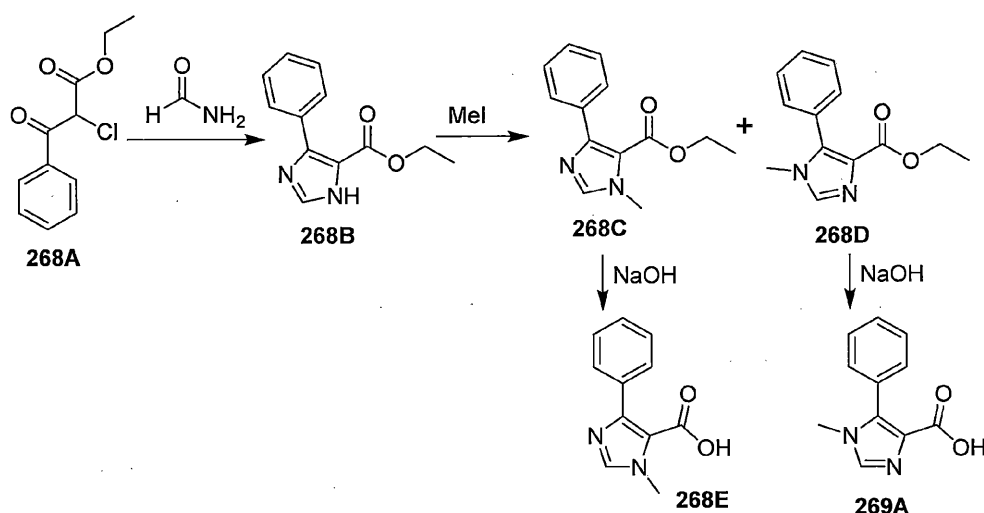
化合物268~269

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-メチル-4-フェニル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド(268)

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-メチル-5-フェニル-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド(269)

【1630】

【化190】



【1631】

塩化スルフリル(33.7g、250mmol)を、 CHCl_3 (200mL)中のエチル3-オキソ-3-フェニルプロパノエート(40g、208mmol)に0℃で滴下添加した。混合物を25℃に30分間加温し、次いで80℃に3.5時間加熱した。TLC(石油エーテル:酢酸エチル=10:1、 R_f 約0.45)は、反応が完了したことを示した。室温に冷却した後、LCMSは所望のMSを示し、反応混合物をクロロホルム(40mL)で希釈し、 NaHCO_3 (水溶液;40mL×2)、水(40mL)、次いでブライン(30mL)で連続的に洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、粗生成物化合物268A(48g、粗製)を黄色油状物として得た。化合物268A: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 -d) δ 8.10 - 7.96 (m, 2H), 7.73 - 7.58 (m, 1H), 7.57 - 7.39 (m, 2H), 5.62 (s, 1H), 4.39 - 4.25 (m, 2H), 1.32 - 1.13 (m, 3H).

【1632】

化合物268A(20g、88.2mmol)、ホルムアミド(39.7g、882mmol)及び H_2O (3.18g、176mmol)の溶液を、180℃に3.5時間加熱した。冷却した後、混合物を水(100mL)に添加し、DCM(50mL×3)で抽出し、有機相から沈殿物を得、固体を濾過し、乾燥させて、化合物268B(1.45g、収率:7.6%)をオフホワイトの固体として得た。化合物268B: ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.26 - 12.66 (m, 1H), 7.96 - 7.78 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.63 (br d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.53 - 7.26 (m, 3H), 4.33 - 4.09 (m, 2H), 1.33 - 1.13 (m, 3H).

【1633】

DMF(5mL)中のNaH(277mg、6.94mmol、純度60%)の溶液に、化合物268B(1.25g、5.78mmol)

を少量ずつ添加し、30分間攪拌し、次いでCH₃I(903mg、6.36mmol)を添加し、混合物を15℃で2時間攪拌した。混合物を水(15mL)でクエンチし、酢酸エチル(20mL×3)で抽出し、有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、残留物を分取HPLC(中性)により精製して、化合物268C及び268Dを得た。化合物268C(430mg、収率:64.7%、黄色固体): ¹H NMR (400MHz, CDCl₃-d) δ 7.67 (br d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.43 - 7.30 (m, 3H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

【1634】

化合物268D(380mg、収率:57.1%、黄色固体): ¹H NMR (400MHz, CDCl₃-d) δ 7.54 (s, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 3H), 7.41 - 7.34 (m, 2H), 4.24 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.50 (s, 3H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

10

【1635】

THF(5mL)、H₂O(1mL)中の化合物268C(200mg、869 μmol)及びNaOH(69.5mg、1.74mmol)の混合物を、15℃で12時間攪拌した。TLC(酢酸エチル、R_f約0)は反応が完了したことを示し、有機溶媒を真空下で除去し、水層を1N HClでpH約5に調整して、沈殿物を得、固体を濾過し、乾燥させて、化合物268E(120mg、収率:68.3%)を白色固体として得た。化合物268E: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.90 (br s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.62 (br d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.38 - 7.21 (m, 3H), 3.80 (s, 3H).

【1636】

化合物268(40.2mg、収率:27.2%、白色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物268Eから、実施例5の通りに調製した。化合物268: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.96 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.55 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.31 - 7.18 (m, 8H), 5.52 (ddd, J = 3.5, 7.4, 10.5 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.21 (dd, J = 3.5, 14.1 Hz, 1H), 2.75 (dd, J = 10.6, 14.1 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 377.1.

20

【1637】

中間体化合物268E及び化合物268に使用した手順に従って、中間体化合物269A及び化合物269を調製した。化合物269A(130mg、収率:74%、白色固体): ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.76 (s, 1H), 7.47 - 7.30 (m, 5H), 3.40 (s, 3H).

化合物269(32.4mg、収率:37.5%、白色固体): ¹H NMR (400MHz, CDCl₃-d) δ 7.67 (br d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 4H), 7.42 - 7.35 (m, 2H), 7.32 - 7.29 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.26 - 7.23 (m, 1H), 7.22 - 7.18 (m, 2H), 6.72 (br s, 1H), 5.64 (dt, J = 5.3, 7.5 Hz, 1H), 5.44 (br s, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.41 (dd, J = 5.3, 14.1 Hz, 1H), 3.20 (dd, J = 7.4, 14.0 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 377.1.

30

【1638】

(実施例123)

化合物227~228

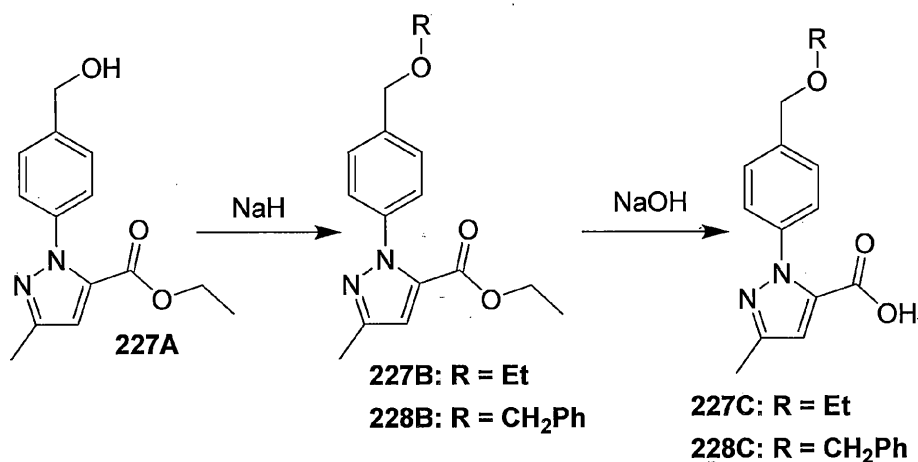
(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(4-(エトキシメチル)フェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(227)

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(4-((ベンジルオキシ)メチル)フェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(228)

40

【1639】

【化 1 9 1】



10

【1 6 4 0】

NMP(200mL)中のエチル3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(2g、12.97mmol)、[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]ボロン酸(3.94g、25.94mmol)の溶液に、ピリジン(2.05g、25.94mmol、2.09mL)、Cu(OAc)₂(3.53g、19.45mmol)、4Å^oMS(20g、12.97mmol)を添加した。25℃で24時間攪拌した後、混合物を濾過した。濾液をH₂O(500mL)で洗浄し、酢酸エチル(50mL×3)で抽出した。有機相をブライン(500mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、残留物を得た。残留物をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=5/1~3/1)により精製して、中間体化合物227A(1g、収率:29.62%)を白色固体として得た。化合物227A: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.41 - 7.34 (m, 4H), 6.80 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.22 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 261.0.

20

【1 6 4 1】

DMF(10mL)中の化合物227A(350mg、1.34mmol)及び臭化ベンジル(458mg、2.68mmol、318uL)の溶液に、NaH(160mg、4.02mmol、純度60%)を0℃で添加した。混合物を25℃で1時間攪拌した。混合物をNH₄Cl(1mL)でクエンチし、H₂O(30mL)で希釈し、酢酸エチル(20mL×3)で抽出し、有機相を合わせ、NaCl(50mL×2)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、残留物を得た。残留物をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=10/1~5:1)により精製して、化合物228B(350mg、収率:64.85%、黄色油状物)を得た。化合物228B: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.47 - 7.28 (m, 9H), 6.87 - 6.78 (m, 1H), 4.66 - 4.60 (m, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.23 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 351.0.

30

【1 6 4 2】

MeOH(10mL)及びH₂O(10mL)中の化合物228B(350mg、998.83 μmol)の溶液に、NaOH(119mg、3.00mmol)を添加した。混合物を25℃で3時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、20mLの水を添加し、混合物をMTBE(10mL×2)で抽出し、水性層を0℃で1N HClによりpH約2~3に酸性化し、EtOAc(20mL×2)で抽出し、有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、残留物を得た。化合物228C(270mg、収率:83.86%、白色固体): ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.58 - 12.95 (m, 1H), 7.45 - 7.24 (m, 9H), 6.79 (s, 1H), 4.57 (d, J = 6.8 Hz, 4H), 2.23 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 323.0.

40

【1 6 4 3】

化合物228(37.6mg、収率:51.78%、白色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物228Cから、実施例5の通りに調製した。化合物228: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.09 (d,

50

$J = 7.9$ Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.39 - 7.21 (m, 12H), 7.14 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.58 - 6.50 (m, 1H), 5.33 - 5.17 (m, 1H), 4.53 (d, $J = 6.0$ Hz, 4H), 3.18 (dd, $J = 3.2, 13.6$ Hz, 1H), 2.80 (dd, $J = 10.8, 13.7$ Hz, 1H), 2.23 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 497.2.

【1644】

化合物228Cのための手順と同じ手順を使用して、中間体化合物227C(300mg、収率:95.04%)を白色固体として得た。化合物227C: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.20 (br s, 1H), 7.47 - 7.24 (m, 4H), 6.79 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.50 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.16 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 261.0.

【1645】

化合物227(31mg、収率:54.75%、薄黄色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物227Cから、実施例5の通りに調製した。化合物227: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.07 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.87 - 7.84 (m, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 7H), 7.13 (br d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.53 (s, 1H), 5.25 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.52 - 3.44 (m, 2H), 3.19 (dd, $J = 3.0, 13.6$ Hz, 1H), 2.84 - 2.76 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.15 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 435.1.

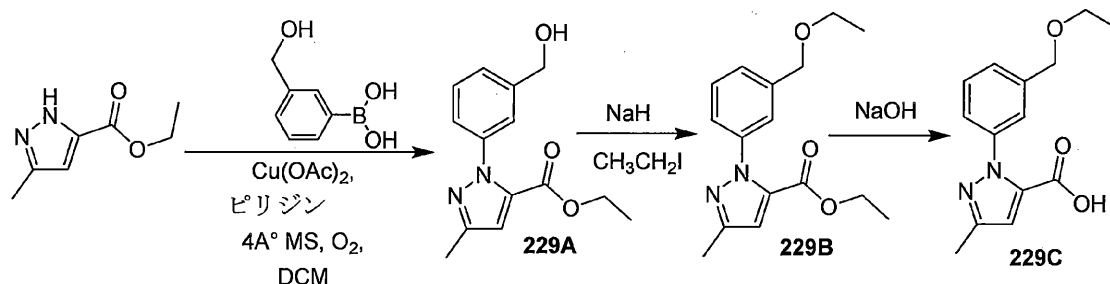
【1646】

(実施例124)

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(3-(エトキシメチル)フェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(229)

【1647】

【化192】



【1648】

DCM(70mL)中のエチル3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(3g、19.46mmol)、[3-(ヒドロキシメチル)フェニル]ボロン酸(4.44g、29.19mmol)、4A° MS(8g)及びピリジン(1.69g、21.41mmol、1.8mL)に、Cu(OAc)₂(4.59g、25.30mmol)を添加し、混合物をO₂バルーン(15psi)下、25℃で16時間攪拌した。反応混合物を濾過して4A° MS及び触媒を取り除き、次いで濾液を濃縮した。残留物を分取HPLC(TFA条件)により精製した。化合物229A(1.8g、収率:35.54%)を無色油状物として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.48 - 7.35 (m, 3H), 7.32 - 7.28 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.22 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.24 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

【1649】

乾燥DMF(10mL)中の化合物229A(465mg、1.79mmol)及びヨードエタン(1.4g、8.95mmol、0.75mL)の溶液に、NaH(214.8mg、5.37mmol、純度60%)を0℃で添加し、次いで混合物を25℃で2時間反応させた。反応混合物を0℃にて50mLの飽和NH₄Clでクエンチし、酢酸エチル(30mL×2)で抽出し、有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=5/1)により精製した。化合物229B(443mg、収率:85.83%)を無色油状物として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃)

3) δ 7.43 - 7.36 (m, 3H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.21 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.54 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.23 (t, $J = 2.4$, 7.1 Hz, 6H).

【1650】

MeOH(10mL)及びH₂O(6mL)中の化合物229B(443mg、1.54mmol)の溶液に、NaOH(184.8mg、4.62mmol)を添加した。混合物を25℃で2時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、20mLの水を添加し、混合物をMTBE(10mL×2)で抽出し、水性層を0℃で1N HClによりpH約2～3に酸性化し、EtOAc(10mL×2)で抽出し、有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、残留物を得た。化合物229C(400mg、収率:99.79%)を白色固体として得、これを次の工程に直接使用した。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.43 - 7.37 (m, 1H), 7.35 - 7.26 (m, 3H), 6.79 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.48 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.16 - 1.12 (m, 3H).

10

【1651】

化合物229(30.1mg、収率:47.21%、白色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物229Cから、実施例5の通りに調製した。化合物229: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.07 (br d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.32 - 7.22 (m, 8H), 6.99 (br d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.31 - 5.20 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.47 - 3.43 (m, 2H), 3.17 (br dd, $J = 3.4, 13.8$ Hz, 1H), 2.80 (br dd, $J = 10.6, 13.7$ Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.11 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 435.1.

20

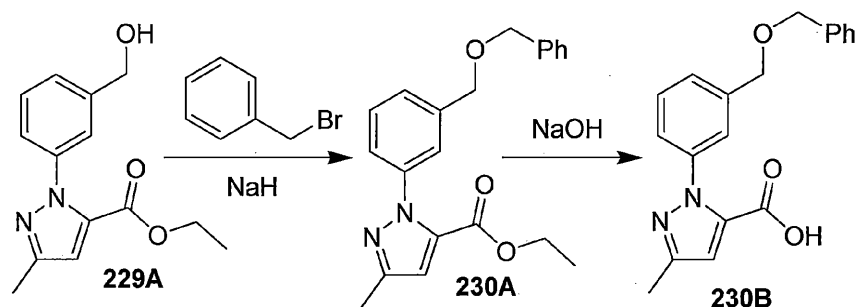
【1652】

(実施例125)

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(3-((ベンジルオキシ)メチル)フェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(230)

【1653】

【化193】



30

【1654】

乾燥DMF(15mL)中の化合物229A(472mg、1.81mmol)及びブロモメチルベンゼン(1.55g、9.05mmol、1.1mL)の溶液に、NaH(218mg、5.43mmol、純度60%)を0℃で添加し、次いで混合物を25℃で2時間反応させた。反応混合物を0℃にて50mLの飽和NH₄Clでクエンチし、酢酸エチル(30mL×2)で抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=5/1)により精製した。化合物230A(623mg、収率:98.23%)を無色油状物として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.43 - 7.41 (m, 3H), 7.37 - 7.34 (m, 5H), 7.31 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.23 - 4.18 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

40

【1655】

MeOH(15mL)及びH₂O(8mL)中の化合物230A(623mg、1.78mmol)の溶液に、NaOH(214mg、5.34mmol)を添加した。混合物を25℃で2時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、20mLの水を添

50

加し、混合物をMTBE(10mL×2)で抽出し、水性層を0℃で1N HClによりpH約2～3に酸性化し、EtOAc(10mL×2)で抽出し、有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、残留物を得た。化合物230B(569mg、収率:99.16%)を白色固体として得、これを次の工程に直接使用した。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.45 - 7.23 (m, 10H), 6.80 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 2.24 (s, 3H).

【1656】

化合物230(33.3mg、収率:54.97%、白色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物230Bから、実施例5の通りに調製した。化合物230: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.08 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.35 - 7.25 (m, 12H), 7.23 - 7.20 (m, 1H), 7.03 - 6.98 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.30 - 5.21 (m, 1H), 4.51 (d, J = 2.9 Hz, 4H), 3.17 (dd, J = 3.4, 13.8 Hz, 1H), 2.80 (dd, J = 10.6, 13.7 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 497.1.

【1657】

(実施例126)

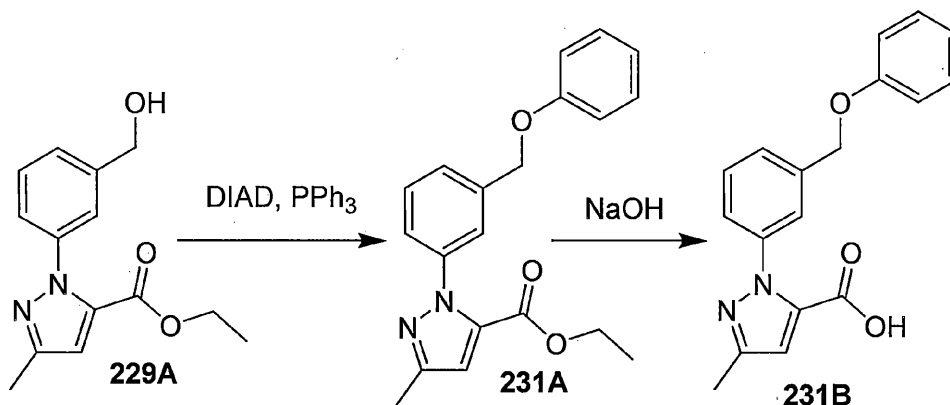
化合物231、438、442

【1658】

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-メチル-1-(3-(フェノキシメチル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(231)

【1659】

【化194】



【1660】

乾燥THF(10mL)中の化合物229A(400mg、1.54mmol)及びフェノール(174mg、1.85mmol)の懸濁溶液に、PPh₃(605mg、2.31mmol)を添加し、次いでDIAD(467mg、2.31mmol、449μL)をN₂下でゆっくりと添加した。混合物をN₂下、25℃で12時間反応させた。反応混合物をDCM(30mL)及びH₂O(20mL)に溶解し、次いでDCM(20mL×2)で抽出し、有機層を合わせ、混合物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=4/1)により精製した。化合物231A(489.7mg、収率:94.53%)を無色油状物として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.51 - 7.43 (m, 3H), 7.36 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 2H), 7.13 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.13 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.11 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【1661】

MeOH(5mL)及びH₂O(5mL)中の化合物231A(551mg、1.64mmol)の溶液に、NaOH(262mg、6.56mmol)を添加した。混合物を25℃で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、10mLの水を添加し、混合物をMTBE(10mL×2)で抽出し、水性層を0℃で1N HClによりpH約2～3に酸性化し、EtOAc(10mL×2)で抽出し、有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、残留物を得た

。化合物231B(490mg、収率:96.90%)を白色固体として得、これを次の工程に直接使用した。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.50 - 7.42 (m, 3H), 7.36 - 7.32 (m, 1H), 7.31 - 7.25 (m, 2H), 7.01 (dd, J = 1.0, 8.7 Hz, 2H), 6.95 - 6.90 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 2.24 (s, 3H)。

【1662】

化合物231(68mg、収率:65.87%、白色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物231Bから、実施例5の通りに調製した。化合物231: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.08 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.40 - 7.23 (m, 10H), 7.21 - 7.17 (m, 1H), 7.04 - 6.95 (m, 3H), 6.91 (br t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.28 - 5.20 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.17 (dd, J = 3.3, 13.9 Hz, 1H), 2.80 (br dd, J = 10.5, 13.8 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H)。

10

【1663】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(3-((ベンジルオキシ)メチル)フェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(438)

化合物438(2.9g、収率:86.54%、白色固体)は、対応する中間体化合物229Aから、臭化ベンジルでアルキル化し、続いて化合物12の通りのエステル加水分解及び中間体274Dとのカップリングを行うことにより調製した。化合物438: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.10 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.39 - 7.23 (m, 13H), 7.10 - 6.99 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.53 (d, J=3.1 Hz, 4H), 3.32 - 3.16 (m, 1H), 2.83 (dd, J = 10.6, 13.7 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 497.2。

20

【1664】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-メチル-1-(4-(モルホリノメチル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(442)

【1665】

化合物442(50mg、収率:50.01%、黄色固体)は、対応する中間体化合物229Aから、これをメシレートによりモルホリノ誘導体に変換することにより調製した。モルホリノ誘導体を、化合物12の通りのエステル加水分解及び中間体274Dとのカップリングに供した。化合物442: ¹H NMR (400MHz, CD₃CN) δ 7.34 - 7.15 (m, 11H), 7.07 - 6.96 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.39 (dd, J = 4.6, 8.0, 9.4 Hz, 1H), 3.64 - 3.60 (m, 4H), 3.50 (s, 2H), 3.30 - 3.25 (m, 1H), 2.89 (dd, J = 9.4, 14.0 Hz, 1H), 2.40 (s, 4H), 2.26 (s, 3H)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 476.2。

30

【1666】

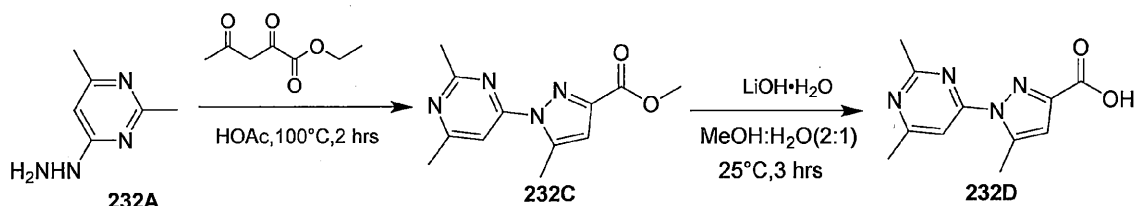
(実施例127)

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(2,6-ジメチルピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(232)

【1667】

【化195】

40



【1668】

EtOH(40mL)中の4-クロロ-2,6-ジメチルピリミジン(3.0g、21.04mmol)及びNH₂NH₂·H₂O(1

50

0.5g、210.40mmol)の溶液に。混合物を70℃で2時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮して、中間体化合物232A(2.30g、収率62.60%)を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 6.33 (br s, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.15 (s, 3H).

【1669】

AcOH(30mL)中の化合物232A(2.30g、13.17mmol、HCl)及び2,4-ジオキソペンタン酸エチル(2.08g、13.17mmol)の溶液に。混合物を100℃で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮してAcOHを除去し、次いでH₂Oで希釈し、pHを、NaHCO₃を徐々に添加することにより約9に調整し、次いでEtOAc(20mL×3)間で分配し、Na₂SO₄で乾燥させた。残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(ISCO(登録商標);40g SepaFlash(登録商標)シリカフラッシュカラム、30mL/分で0~50%酢酸エチル/石油エーテル勾配の溶離液)により精製し、次いで残留物を分取HPLC(塩基性条件)により精製した。化合物232C(50mg、収率1.46%)を白色固体として得た。化合物232C: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.76 - 7.71 (m, 1H), 6.72 - 6.66 (m, 1H), 4.48 - 4.37 (m, 2H), 2.82 - 2.74 (m, 3H), 2.73 - 2.66 (m, 3H), 2.58 - 2.52 (m, 3H), 1.47 - 1.38 (m, 3H)

【1670】

化合物232D(38mg、収率85.18%、白色固体)は、対応する中間体化合物232Cから、実施例85の通りに調製した。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.63 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.50 (s, 3H).

【1671】

化合物232(48.4mg、収率57.40%、白色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物232Dから、実施例5の通りに調製した。化合物232: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.53 (s, 1H), 7.40 (br d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 3H), 7.21 - 7.15 (m, 2H), 6.80 (br s, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.77 - 5.69 (m, 2H), 3.49 - 3.40 (m, 1H), 3.34 - 3.24 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.58 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 407.1.

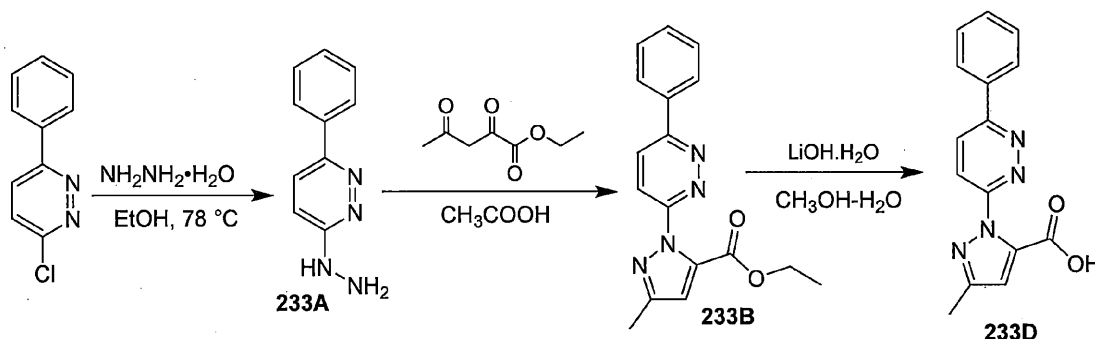
【1672】

(実施例128)

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-メチル-1-(6-フェニルピリダジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(233)

【1673】

【化196】



【1674】

EtOH(20mL)中の3-クロロ-6-フェニルピリダジン(1.00g、5.25mmol)の溶液に、N₂H₄·H₂O(2.63g、52.46mmol、2.55mL)を添加した。78℃で10時間攪拌した後、反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去した。残留物を石油エーテル30mLで希釈し、30分間攪拌し、次いで濾過して、粗中間体生成物233Aを灰色残留物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.96 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.47 - 7.43 (m, 2H), 7.39 - 7.35 (m, 1H), 7.09 (d, J = 9.2 Hz, 1H).

【1675】

10

20

30

40

50

CH₃COOH(12mL)中の化合物233A(1.30g、6.98mmol)の溶液に、2,4-ジオキソペンタン酸エチル(1.10g、6.98mmol、985.61μL)を添加し、次いで混合物を120℃で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去した。残留物を溶媒酢酸エチル(70mL)で希釈し、溶媒飽和NaHCO₃水溶液(20mL×3)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル=30/1~10/1)により精製して、残留物を得た。粗製物を分取HPLC(酸性条件)により更に分離した。化合物233Bを白色固体(270.00mg、875.69μmol、収率12.55%)として得た。

【1676】

MeOH(6mL)及びH₂O(3.00mL)中の化合物233B(180.0mg、583.79μmol)の混合物に、LiOH·H₂O(73.5mg、1.75mmol)を一度に添加し、混合物を25℃で6時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮してMeOHを除去した。残留物をH₂O(20mL)で希釈し、1N HClでpH約3に調整し、次いでEtOAc(60mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(30mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、中間体化合物233D(160.00mg、収率97.78%)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.52 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.27 - 8.22 (m, 2H), 7.63 - 7.56 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 2.73 (s, 3H).

【1677】

化合物233(67.0mg、収率63.93%、白色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物233Dから、実施例5の通りに調製した。化合物233: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.16 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.13 - 8.11 (m, 2H), 8.03 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.59 - 7.54 (m, 3H), 7.42 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.32 - 7.27 (m, 3H), 7.20 - 7.18 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.75 (d, J = 0.4 Hz, 1H), 5.76 - 5.71 (m, 1H), 5.55 (s, 1H), 3.49 - 3.44 (m, 1H), 3.32 - 3.27 (m, 1H), 2.85 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+1)⁺ 455.1.

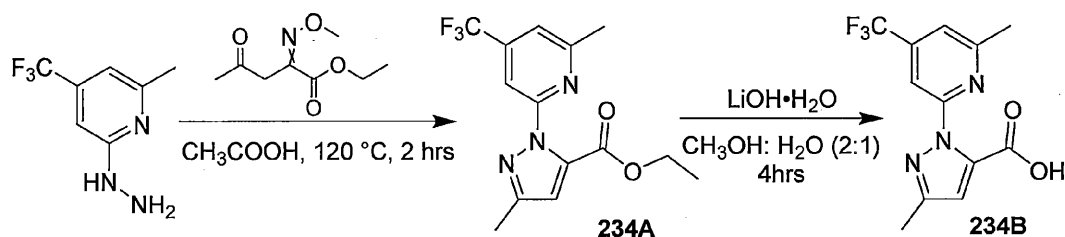
【1678】

(実施例129)

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(234)

【1679】

【化197】



g、1.28mmol)を添加し、次いで混合物を25℃で4時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮してMeOHを除去した。残留物をH₂O(10mL)で希釈し、1N HClでpH約3に調整し、EtOAc(40 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(30mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、中間体化合物234B(80mg、収率87.87%)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.79 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.28 (s, 3H).

【1682】

化合物234(24.1mg、収率34.58%、白色固体)は、対応するカルボン酸、化合物234Bから、実施例5の通りに調製した。化合物234: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, t = 80 °C) δ 8.81 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.59 (br s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.27 - 7.19 (m, 5H), 6.53 (s, 1H), 5.43 - 5.35 (m, 1H), 3.23 - 3.16 (m, 1H), 2.96 - 2.87 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.30 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+1)⁺ 460.1

10

【1683】

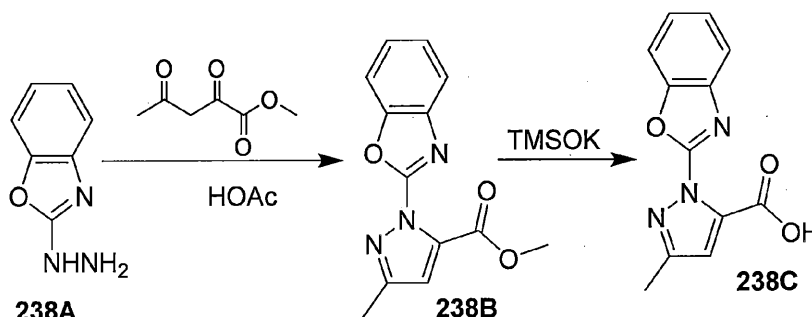
(実施例130)

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(ベンゾ[D]オキサゾール-2-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(238)

【1684】

【化198】

20



30

【1685】

ジオキサン(4mL)中の2-クロロベンゾ[d]オキサゾール(2.5g、16.3mmol)の溶液を、反応温度を30℃未満に保ちながら、ジオキサン(20mL)中のN₂H₄·H₂O(4.07g、81.4mmol)の溶液に滴下添加した。反応混合物を20℃で1時間攪拌した。溶媒を蒸発させた。水(50mL)を添加し、混合物を10分間攪拌した。固体を濾過により収集し、ケーキを水(50mL)により洗浄した。ケーキを乾燥させて、純粋な生成物238A(2g、収率:82.4%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.76 (br s, 1H), 7.31 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.09 (dt, J = 1.0, 7.7 Hz, 1H), 6.95 (dt, J = 1.1, 7.7 Hz, 1H), 4.47 (br s, 2H).

40

【1686】

AcOH(5mL)中の化合物238A(1g、6.70mmol)及び2,4-ジオキソペンタン酸メチル(966mg、6.70mmol)の混合物を、120℃で16時間攪拌した。溶媒を蒸発させた。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル=20:1~3:1)により精製して、化合物238B(900mg、粗製)をオフホワイトの固体として得た。

【1687】

トルエン(5mL)中の化合物238B(200mg、777 μmol)の溶液に、TMSOK(199mg、1.55mmol)を添加した。反応混合物を80℃で5時間攪拌した。反応混合物を飽和NH₄Cl(5mL)に注ぎ入れた。生成物をEtOAc(10mL×3)で抽出した。合わせた有機層を分取HPLC(HCOOH)により精製して、化合物238C(30mg、収率:15.9%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆)

50

δ 13.30 (br s, 1H), 7.80 (td, $J = 4.2, 8.4$ Hz, 2H), 7.52 - 7.37 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 5.72 (s, 1H), 2.69 (s, 3H).

【1688】

化合物238(21mg、収率:70%、白色固体)は、対応するカルボン酸、化合物238Cから、実施例5の通りに調製した。可能な異性体は2DNMRにより確認できなかった。化合物238: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.78 - 7.69 (m, 1H), 7.61 (dd, $J = 3.2, 5.8$ Hz, 1H), 7.51 (br d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 2H), 7.32 - 7.16 (m, 6H), 6.80 - 6.70 (m, 2H), 5.81 - 5.71 (m, 1H), 5.55 (br s, 1H), 3.45 (dd, $J = 5.4, 14.0$ Hz, 1H), 3.22 (dd, $J = 7.3, 14.1$ Hz, 1H), 2.75 (s, 3H). MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 418.1.

【1689】

10

(実施例131)

化合物239~242、469~474

【1690】

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-エチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(239)

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-イソプロピル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(242)

【1691】

H_2O (20mL)中のp-TsOH. H_2O (61.3g、322.27mmol)の溶液を、 CH_3CN (400mL)中の化合物1(20.0g、128.91mmol)の懸濁液に0℃で添加した。混合物は透明になった。混合物を0℃で30分間攪拌した。次いで、 H_2O (20mL)中の NaNO_2 (13.3g、193.4mmol)及びKI(32.1g、193.4mmol)の溶液を、混合物に0℃で滴下添加した。添加後、混合物を20℃で1時間攪拌した。混合物を0℃での飽和 Na_2SO_3 (約100mL)の添加によりクエンチした。黒色混合物は黄色になった。混合物を200mLに濃縮し、次いでDCM(75mL $\times$ 3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(75mL $\times$ 2)で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を100mLの酢酸エチルで処理した。不溶物をフィルターにより除去した。濾液を濃縮し、FCC(PE/EA=1/1)により精製して、化合物239A(17.50g、収率48.4%)を白色固体として得た。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ 13.01 - 12.65 (m, 1H), 8.13 - 8.11 (m, 1H), 4.38 - 4.32 (m, 2H), 1.41 - 1.37 (m, 3H). MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 266.8.

20

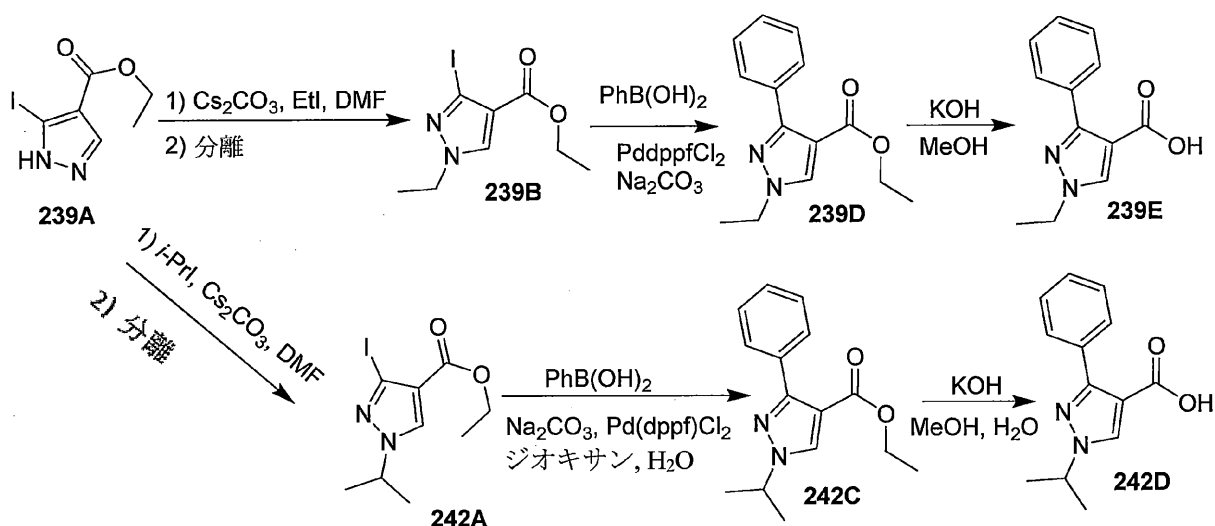
【1692】

30

Cs_2CO_3 (7.35g、22.56mmol)を、DMF(15mL)中の化合物239A(2.0g、7.52mmol)の溶液に添加した。次いで、EtI(1.50mL、18.8mmol)を添加した。混合物を25℃で2.5時間攪拌した。混合物をEA(50mL)及び H_2O (50mL)で処理した。有機層を分離し、水性層をEA(25mL $\times$ 2)で抽出した。合わせた有機層をブライン(30mL $\times$ 3)で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をFCC(PE/EA=8/1)により精製して、化合物239B(1.31g、収率59.2%)を無色油状物として得た。化合物239B(R_f =0.24、PE/EA=8/1): ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ 8.28 (s, 1H), 4.21 - 4.12 (m, 4H), 1.34 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.25 (t, $J=7.1$ Hz, 3H).

【1693】

【化 1 9 9】



10

【1 6 9 4】

Na₂CO₃ (360mg、3.4mmol) を、ジオキサン (10mL) 中の化合物 239B (500mg、1.7mmol) 及びフェニルボロン酸 (311mg、2.6mmol) の溶液に添加した。次いで、H₂O (2mL)、続いて Pd(dppf)Cl₂ (124mg、0.17mmol) を添加した。混合物を 3 回脱気し、80℃ に加熱し、80℃ で 22 時間攪拌した。混合物をセライトのパッドに通して濾過し、固体を EA (25mL × 3) で洗浄した。有機層を濾液から分離し、次いでブライン (30mL × 2) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を FCC (PE/EA = 10/1) により精製して、化合物 239D (380mg、収率 91.5%) を淡黄色油状物として得た。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.99 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 1.5, 7.9 Hz, 2H), 7.44 - 7.32 (m, 3H), 4.28 - 4.17 (m, 4H), 1.55 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

20

【1 6 9 5】

MeOH (15mL) 中の化合物 239D (380mg、1.56mmol) の溶液に、H₂O (3mL) 中の KOH (875mg、15.6mmol) の溶液を添加した。混合物を 70℃ で 2 時間攪拌した。混合物を H₂O (15mL) で希釈し、次いで揮発性溶媒を蒸発により除去した。残留物を 1N HCl で pH 約 2 に酸性化した。沈殿物をフィルターにより収集し、真空中で乾燥させて、化合物 239E (250mg、収率 74.1%) を白色固体として得、これを次の工程に直接使用した。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12.19 (br.s., 1H), 8.32 (s, 1H), 7.72 (dd, J = 1.4, 7.8 Hz, 2H), 7.41 - 7.24 (m, 3H), 4.17 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.39 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

30

【1 6 9 6】

化合物 239 (80mg、収率 51.3%、白色固体) は、対応する中間体カルボン酸、化合物 239E から、実施例 5 の通りに調製した。化合物 239: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.32 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.05 (br.s., 1H), 7.79 (br.s., 1H), 7.62 - 7.51 (m, 2H), 7.32 - 7.17 (m, 8H), 5.32 - 5.22 (m, 1H), 4.16 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.14 (d, J = 4.0, 14.0 Hz, 1H), 2.81 (dd, J = 10.0, 14.0 Hz, 1H), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 391.1.

40

【1 6 9 7】

化合物 239 に使用した手順に従って、中間体化合物 242A、242C 及び 242D を連続的に調製した。化合物 242A (1.41g、収率 60.9%、無色油状物): ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.31 (s, 1H), 4.60 - 4.53 (m, 1H), 4.22 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.41 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

【1 6 9 8】

化合物 242C (318mg、収率 76.0%、無色液体): ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.39 (s,

50

1H), 7.73 - 7.67 (m, 2H), 7.42 - 7.34 (m, 3H), 4.64 - 4.52 (m, 1H), 4.16 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.46 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

化合物242D(119mg、粗製、白色固体): ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 12.19 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.76 - 7.71 (m, 2H), 7.41 - 7.32 (m, 3H), 4.61 - 4.51 (m, 1H), 1.46 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

【1699】

化合物242(47mg、収率46.7%、白色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物242Dから、実施例5の通りに調製した。化合物242: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.99 (s, 1H), 7.55 - 7.49 (m, 2H), 7.47 - 7.37 (m, 3H), 7.23 - 7.14 (m, 3H), 6.85 - 6.78 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.13 - 6.05 (m, J = 6.2 Hz, 1H), 5.57 - 5.42 (m, 2H), 4.51 (spt, J = 6.7 Hz, 1H), 3.25 (dd, J = 4.7, 14.0 Hz, 1H), 2.90 (dd, J = 8.0, 14.2 Hz, 1H), 1.53 (d, J = 6.6 Hz, 6H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 405.2.

【1700】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-エチル-3-(2-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(469)

化合物469(130mg、収率49%、白色固体)は、化合物239Eと同様の手順を使用して調製した、対応する中間体カルボン酸、1-エチル-3-(2-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸から、化合物12の通りに調製した。化合物469: ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 8.21 (s, 1H), 7.89 - 7.45 (m, 3H), 7.43 - 7.31 (m, 2H), 7.30 - 7.10 (m, 7H), 5.33 - 5.22 (m, 1H), 4.20 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.22 - 3.15 (m, 1H), 2.92 - 2.82 (m, 1H), 1.45 (br t, J = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 409.1.

【1701】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-エチル-3-(3-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(470)

化合物470(140mg、収率66.8%、白色固体)は、化合物239Eと同様の手順を使用して調製した、対応する中間体カルボン酸、1-エチル-3-(3-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸から、化合物12の通りに調製した。化合物470: ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 8.44 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.47 - 7.39 (m, 2H), 7.36 - 7.29 (m, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 4H), 7.22 - 7.16 (m, 1H), 7.14 - 7.07 (m, 1H), 5.35 - 5.25 (m, 1H), 4.21 - 4.11 (m, 2H), 3.15 (dd, J = 3.9, 14.0 Hz, 1H), 2.81 (dd, J = 9.9, 13.9 Hz, 1H), 1.40 (t, J = 7.3 Hz, 3H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 409.1.

【1702】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-エチル-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(471)

化合物471(90mg、収率32.9%、白色固体)は、化合物239Eと同様の手順を使用して調製した、対応する中間体カルボン酸、1-エチル-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸から、化合物12の通りに調製した。化合物471: ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 8.37 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.05 - 7.96 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.63 - 7.52 (m, 2H), 7.31 - 7.14 (m, 5H), 7.13 - 7.01 (m, 2H), 5.31 - 5.16 (m, 1H), 4.24 - 4.03 (m, 2H), 3.18 - 3.06 (m, 1H), 2.87 - 2.75 (m, 1H), 1.38 (t, J = 7.3 Hz, 3H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 409.1.

【1703】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-(2-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(472)

化合物472(88mg、収率45.8%、白色固体)は、化合物242Dと同様の手順を使用して調製した、対応する中間体カルボン酸、3-(2-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸から、化合物12の通りに調製した。化合物472: ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 8.25 (s, 1H), 8.17 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.40 - 7.05 (m, 9H), 5.26 - 5.16 (m, 1H), 4.52 (td, J = 6.8, 13.2 Hz, 1H), 3.09 (br,

dd, $J = 3.9, 14.2$ Hz, 1H), 2.78 (br.dd, $J = 9.7, 13.9$ Hz, 1H), 1.48 - 1.39 (m, 6H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 423.2.

【1704】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-(3-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(473)

化合物473(51mg、収率41.2%、淡黄色固体)は、化合物242Dと同様の手順を使用して調製した、対応する中間体カルボン酸、3-(3-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸から、化合物12の通りに調製した。化合物473: ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.42 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 - 8.01 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.51 - 7.42 (m, 2H), 7.36 - 7.29 (m, 1H), 7.28 - 7.24 (m, 4H), 7.22 - 7.16 (m, 1H), 7.14 - 7.05 (m, 1H), 5.34 - 5.25 (m, 1H), 4.60 - 4.48 (m, 1H), 3.15 (dd, $J = 4.0, 14.1$ Hz, 1H), 2.82 (dd, $J = 9.8, 14.0$ Hz, 1H), 1.44 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H).

10

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 423.2.

【1705】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(474)

化合物474(80mg、収率52.6%、白色固体)は、化合物242Dと同様の手順を使用して調製した、対応する中間体カルボン酸、3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸から、化合物12の通りに調製した。化合物474: ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.10 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.85 - 7.39 (m, 4H), 7.34 - 7.17 (m, 5H), 7.15 - 7.03 (m, 2H), 5.37 - 5.27 (m, 1H), 4.59 - 4.47 (m, 1H), 3.26 - 3.16 (m, 1H), 2.97 - 2.87 (m, 1H), 1.49 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 423.2.

20

【1706】

(実施例132)

化合物240~241

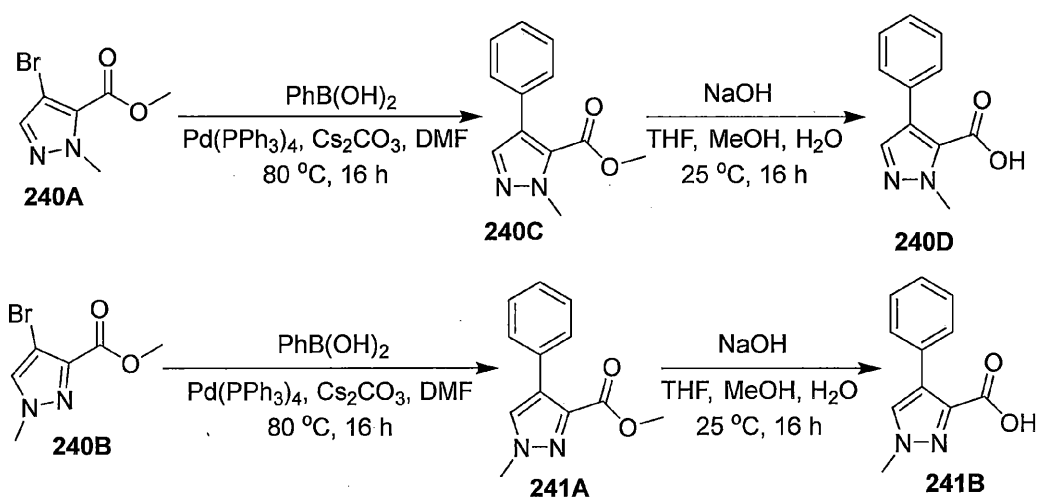
(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-エチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(240)

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-メチル-4-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(241)

【1707】

30

【化200】



40

【1708】

DMF(150mL)中のメチル4-プロモ-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(15.0g、73.2mmol)

50

及びCs₂CO₃(59.6g、182.9mmol)の混合物に、MeI(14.7mL、236.0mmol)をN₂下、0℃で滴下添加した。混合物を25℃で16時間攪拌した。反応混合物を濾過し、ケーキを酢酸エチル(200mL×2)で洗浄した。濾液を水(70mL×4)で洗浄し、水性相を酢酸エチル(150mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮乾固した。粗生成物をFCC(勾配溶離液:100/0~50/50の石油エーテル/酢酸エチル)により精製して、表題化合物240A(8.3g、収率51.8%)を白色固体として、表題化合物240B(7.0g、収率43.7%)を白色固体として得た。化合物240A: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.48 (s, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.93 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 219.0.

化合物240B: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.47 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.92 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 219.0.

10

【1709】

DMF(30mL)中の化合物240A(2.0g、9.1mmol)、フェニルボロン酸(1.3g、11.0mmol)、Cs₂CO₃(8.9g、27.4mmol)及びPd(PPh₃)₄(211mg、183 μmol)を脱気し、次いでN₂下で80℃に16時間加熱した。反応混合物を濾過し、ケーキを酢酸エチル(30mL×2)で洗浄した。濾液を水(20mL×4)で洗浄し、水性相を酢酸エチル(50mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮乾固した。粗生成物をFCC(勾配溶離液:100/0~50/50の石油エーテル/酢酸エチル)により精製して、表題化合物240C(1.0g、収率47.3%)を薄黄色固体として得た。化合物240C: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.52 (s, 1H), 7.40 - 7.36 (m, 4H), 7.35 - 7.31 (m, 1H), 4.20 (s, 3H), 3.76 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 217.0.

20

【1710】

H₂O(10mL)中のNaOH(370mg、9.2mmol)の溶液を、THF(10mL)及びMeOH(10mL)中の化合物240C(1.0g、4.6mmol)の溶液に25℃で添加した。混合物を25℃で16時間攪拌した。混合物を25℃にて1N HCl(10mL)でpH約6に調整し、酢酸エチル(30mL×3)で抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、化合物240D(900mg、収率94.1%)を薄黄色固体として得た。化合物240D: ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 7.54 - 7.49 (m, 1H), 7.44 - 7.38 (m, 2H), 7.37 - 7.27 (m, 3H), 4.14 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 202.9.

【1711】

化合物240(68.6mg、収率41.4%)は、対応する中間体カルボン酸、化合物240Dから、実施例12の通りに調製した。化合物240: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 7.46 - 7.39 (m, 4H), 7.39 - 7.34 (m, 2H), 7.20 - 7.13 (m, 3H), 6.73 - 6.68 (m, 2H), 6.14 - 6.07 (m, 1H), 5.57 - 5.46 (m, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.19 (dd, J = 4.8, 14.0 Hz, 1H), 2.80 (dd, J = 8.0, 14.0 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 377.1.

30

【1712】

化合物240に使用した手順に従って、化合物241(90mg、収率58.5%、白色固体)を中間体化合物241Bから調製した。化合物241: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.53 - 7.47 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.37 - 7.27 (m, 6H), 7.19 - 7.13 (m, 2H), 6.72 (br s, 1H), 5.69 - 5.62 (m, 1H), 5.43 (br s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.42 (dd, J = 5.2, 14.0 Hz, 1H), 3.20 (dd, J = 7.6, 14.0 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 377.1.

【1713】

40

(実施例133)

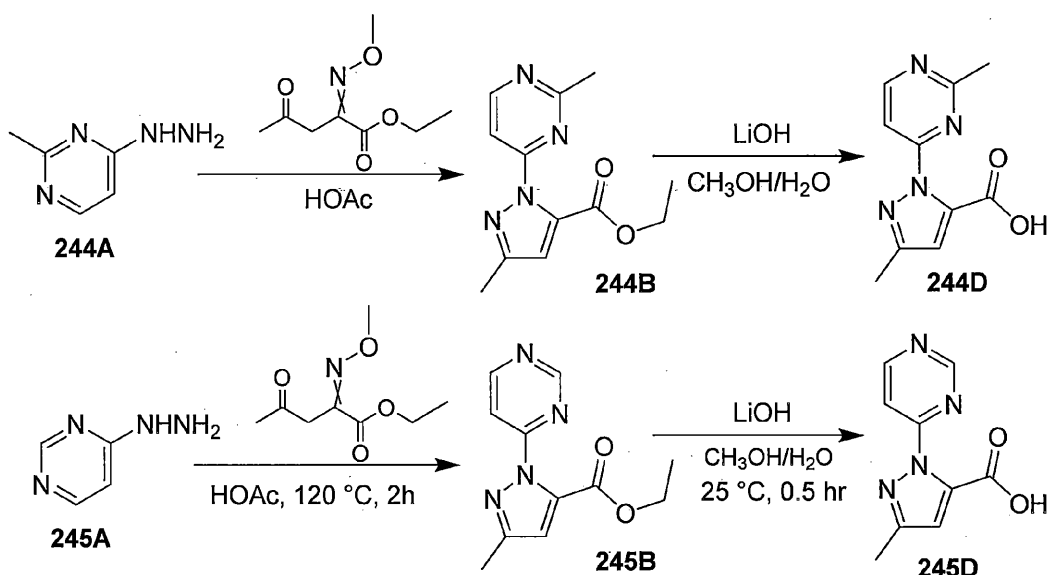
化合物244~245

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-メチル-1-(2-メチルピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(244)

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-メチル-1-(ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(245)

【1714】

【化 2 0 1】



10

20

【1 7 1 5】

EtOH(100mL)中の4-クロロ-2-メチルピリミジン(5.00g、38.89mmol)及びN₂H₄·H₂O(22.91g、388.90mmol、22.24mL、純度85%)の混合物を脱気し、N₂で3回パージし、次いで混合物をN₂雰囲気下、70℃で2時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して、粗製物を得、粗製物をPE(50mL)により洗浄し、濾過し、残留物をカラムクロマトグラフィー(DCM:CH₃OH=10:1)により精製して、化合物244A(1.60g、収率33.14%)を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.21 (s, 1H), 7.99 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.48 (br s, 1H), 4.31 (br s, 2H), 2.30 (s, 3H).

【1 7 1 6】

CH₃COOH(12mL)中の化合物244A(900.0mg、7.25mmol)の溶液に、エチル2-(メトキシイミノ)-4-オキソペンタノエート(1.36g、7.25mmol)を添加し、次いで混合物を120℃で2時間撹拌した。残留物を溶媒EtOAc(70mL)で希釈し、溶媒飽和NaHCO₃溶液(20mL×3)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をカラムクロマトグラフィー(PE:EA=30/1~10/1)により精製して、粗製物を得た。粗製物を分取HPLC(塩基性条件)により更に分離して、化合物244B(158.0mg、収率8.85%)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.66 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.39 - 4.33 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.35 - 1.32 (m, 3H). MS (ESI) m/z (M+1)⁺ 247.1.

30

【1 7 1 7】

MeOH(8mL)及びH₂O(4mL)中の化合物244B(130.0mg、527.90 μmol)の混合物に、LiOH·H₂O(88.6mg、2.11mmol)を一度に添加し、混合物を25℃で0.5時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮してMeOHを除去した。残留物をH₂O(10mL)で希釈し、1N HClでpH約3に調整し、次いでEtOAc(40mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(30mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、中間体化合物244D(110.00mg、収率95.49%)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.77 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.27 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+1)⁺ 219.1.

40

【1 7 1 8】

化合物244(40.0mg、収率33.17%、白色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物244Dから、実施例5の通りに調製した。化合物244: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.48 (d, J

50

= 5.2 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 3H), 7.10 (s, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.81 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 3.47 - 3.38 (m, 1H), 3.39 - 3.34 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).

MS (ESI) m/z (M+1)⁺ 393.1.

【1719】

化合物244Aに使用した手順に従って、化合物245A(1.80g、収率49.37%、褐色固体)を4-クロロピリミジン及びNH₂NH₂・H₂Oから得た。化合物245A: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.32 (s, 2H), 8.06 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.32 (m, 2H).

【1720】

化合物244Bに使用した手順に従って、化合物245B(586.0mg、2.52mmol、収率17.39%)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.92 (s, 1H), 8.71 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.70 - 7.69 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.34 - 4.38 (m, 2H), 2.29 (s, 1H), 1.31 - 1.24 (m, 3H). MS (ESI) m/z (M+1)⁺ 233.1.

【1721】

化合物244Dのための手順に従って、化合物245D(476.0mg、2.33mmol、収率93.30%)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.04 (s, 1H), 8.90 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 2.27 (s, 3H).

【1722】

化合物245(35.0mg、収率28.33%、白色固体)は、対応するカルボン酸、化合物245Dから、実施例5の通りに調製した。化合物245: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.18 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.73 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 5H), 6.50 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 3.19 - 3.16 (m, 1H), 2.88 - 2.82 (m, 1H), 2.29 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+1)⁺ 379.1.

【1723】

(実施例134)

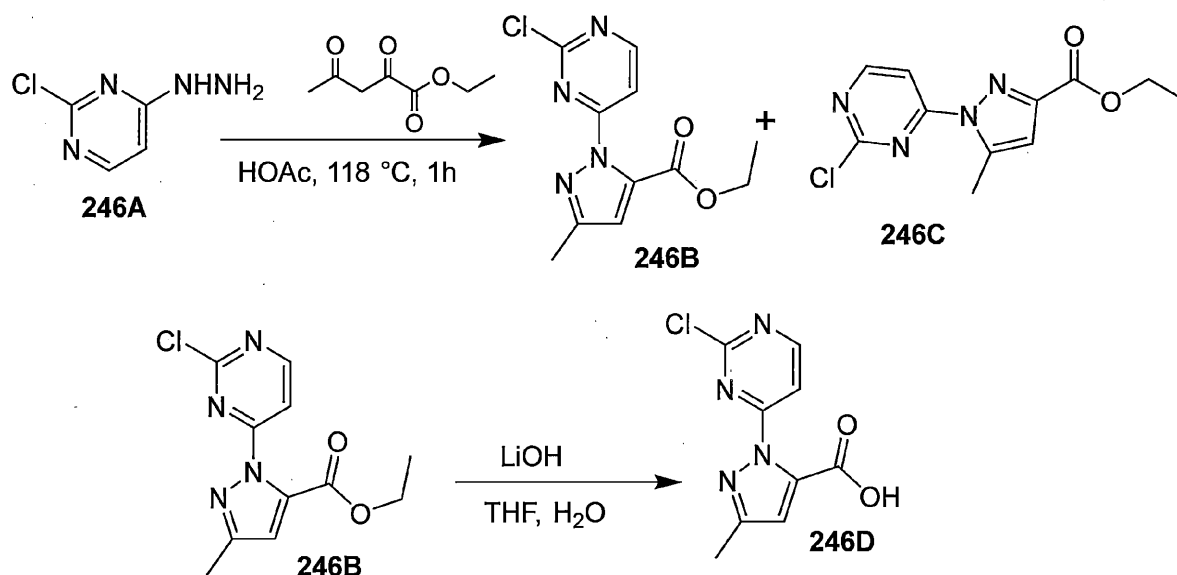
化合物246、431~437、448

【1724】

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(2-クロロピリミジン-4-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(246)

【1725】

【化202】



【1726】

10

20

30

40

50

EtOH(120mL)中の2,4-ジクロロピリミジン(10g、67.12mmol)及びEt₃N(10.2mL、73.83mmol)の溶液に、NH₂NH₂・H₂O(4.6mL、80.54mmol)を0~5℃で添加した。混合物を5℃で1.5時間攪拌した。混合物を濃縮した。残留物をEtOH(15mL)及び水(15mL)中で摩砕して、化合物246A(4g、収率41.22%)を黄色油状物として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.00 - 8.79 (m, 1H), 8.09 - 7.63 (m, 1H), 6.82 - 6.59 (m, 1H), 4.82 - 4.30 (m, 2H).

【1727】

AcOH(60mL)中の2,4-ジオキソペンタン酸エチル(4.38g、27.67mmol)、化合物246A(4g、27.67mmol)の混合物を、118℃で1時間攪拌した。混合物をDCM(50mL)に入れた。有機層を水(10mL)、NaHCO₃で洗浄してpH約8~9にし、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=10/1~5:1)により精製した。化合物246B(650mg、収率8.81%)を白色固体として得た。化合物246C(240mg、収率3.25%)を白色固体として得た。化合物246B: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.87 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.98 (d, J=5.6 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.34 (q, J=7.2 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 1.32 (t, J=7.2 Hz, 3H).

10

化合物246C: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.84 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.86 (d, J=5.6 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.32 (q, J=7.2 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.30 - 1.20 (m, 3H).

【1728】

THF(36mL)及びH₂O(12mL)中の化合物246B(300mg、1.12mmol)の混合物に、LiOH・H₂O(27.1mg、645.87μmol)を添加した。混合物を31℃で1時間攪拌した。混合物を濃縮し、1M HClでpH約5に酸性化し、次いでクロロホルム:イソプロピルアルコール=10:1(10ml×2)で抽出した。この合わせた有機相を飽和NaCl水溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去して、化合物246D(200mg、収率74.83%)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 14.19 - 13.39 (m, 1H), 8.83 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 2.28 (s, 3H).

20

【1729】

化合物246(2.7mg、収率12.35%、白色固体)は、対応するカルボン酸、化合物246Dから、実施例5の通りに調製した。化合物246: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 9.16 - 9.11 (m, 1H), 8.77 - 8.72 (m, 1H), 8.03 (br s, 1H), 7.80 (br s, 1H), 7.73 - 7.68 (m, 1H), 7.23 (br s, 4H), 7.21 - 7.17 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.42 (br s, 1H), 3.17 - 3.13 (m, 1H), 2.88 - 2.84 (m, 1H), 2.27 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 413.1.

30

【1730】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(2-イソプロピルピリミジン-4-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(431)

化合物431(65mg、収率87.0%、白色固体)は、中間体246Bを使用して調製し、これを、4,4,5,5-テトラメチル-2-(プロパ-1-エン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロランを使用する鈴木カップリング、続いて化合物12の通りの手順を使用するエステル加水分解、及び化合物12の通りの水素化及び中間体274Dとのカップリングに供して、化合物431を得た。化合物431: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 9.11 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.52 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.32 - 7.20 (m, 5H), 6.47 (s, 1H), 5.52 - 5.41 (m, 1H), 3.16 (dd, J = 3.6, 13.8 Hz, 1H), 2.80 - 2.75 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.04 (dd, J = 6.9, 12.2 Hz, 6H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 421.2.

40

【1731】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(2-エチニルピリミジン-4-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(432)

化合物432(35mg、収率43.5%、白色固体)は、中間体246Bを使用して調製し、これを、4エチニルトリメチルシランとのカップリング、続いてトリメチルシリル基の除去、次いで化合物12の通りの手順を使用するエステル加水分解、及び化合物12の通りの中間体274Dとのカップリングに供して、化合物432を得た。化合物432: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ

50

9.14 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.82 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.31 - 7.17 (m, 5H), 6.55 (s, 1H), 5.46 - 5.35 (m, 1H), 4.39 (s, 1H), 3.19 (dd, $J = 4.8, 14.1$ Hz, 1H), 2.93 (dd, $J = 9.0, 14.1$ Hz, 1H), 2.29 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 403.1.

【1732】

(S)-1-(2-エチニルピリミジン-4-イル)-N-(4-フルオロ-3-オキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(433)

化合物433(35mg、収率43.5%、白色固体)は、中間体246Bを使用して調製し、これを、4エチニルトリメチルシランとのカップリング、続いてトリメチルシリル基の除去、次いで化合物12の通りの手順を使用するエステル加水分解、及び化合物12の通りの手順を使用する(2S,3S)-3-アミノ-1-フルオロ-4-フェニルブタン-2-オール塩酸塩とのカップリングに供して、化合物433を得た。化合物433: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 9.24 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.85 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.34 - 7.29 (m, 2H), 7.29 - 7.21 (m, 3H), 6.38 (s, 1H), 5.50 - 5.21 (m, 2H), 4.73 - 4.64 (m, 1H), 4.45 (s, 1H), 3.19 (dd, $J = 4.9, 13.9$ Hz, 1H), 2.93 (dd, $J = 9.8, 14.1$ Hz, 1H), 2.28 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 392.1.

【1733】

N-(4-アミノ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(2-クロロピリミジン-4-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(434)

化合物434(80mg、収率15.2%、白色固体)は、中間体246Bを使用して調製し、これを、化合物12の通りの手順を使用する中間体274Dとのカップリングに供して、化合物434を得た。化合物434: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 8.76 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.63 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J = 5.5, 19.6$ Hz, 1H), 7.39 - 7.14 (m, 7H), 6.55 - 6.41 (m, 1H), 4.57 - 4.31 (m, 1H), 4.19 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 3.85 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.04 - 2.66 (m, 2H), 2.28 (d, $J = 5.5$ Hz, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 415.0.

【1734】

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(2-クロロピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(435)

化合物435(160mg、収率46.02%、白色固体)は、中間体246Cを使用して調製し、これを、化合物12の通りの手順を使用する中間体12Gとのカップリングに供して、化合物435を得た。化合物435: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 8.88 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.27 (d, $J = 4.4$ Hz, 4H), 7.23 - 7.13 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.49 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.88 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.02 - 2.87 (m, 1H), 2.86 - 2.74 (m, 1H), 2.68 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 415.0.

【1735】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(2-メトキシピリミジン-4-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(436)

化合物436(25mg、収率57.7%、白色固体)は、中間体246Dを使用して調製し、これを、ナトリウムメトキシドによる処理、及び化合物12の通りの手順を使用する中間体274Dとのカップリングに供して、化合物436を得た。化合物436: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 9.14 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.60 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.34 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.30 - 7.19 (m, 5H), 6.50 (s, 1H), 5.45 - 5.36 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.16 (dd, $J = 3.3, 13.9$ Hz, 1H), 2.77 (dd, $J = 10.1, 13.9$ Hz, 1H), 2.29 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 409.2.

【1736】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(2-シアノピリミジン-4-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(437)

化合物437(30mg、収率81.32%、白色固体)は、中間体246Dを使用して調製し、これを、

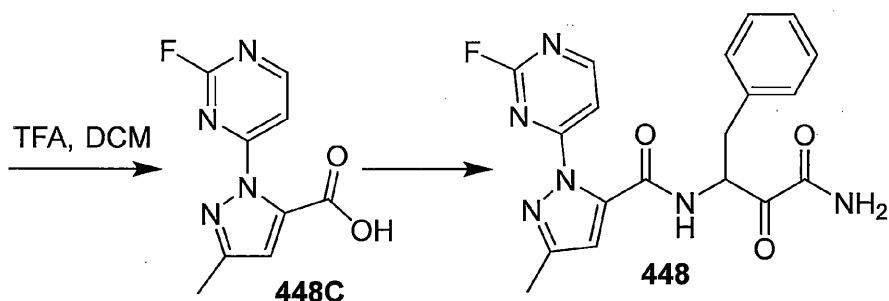
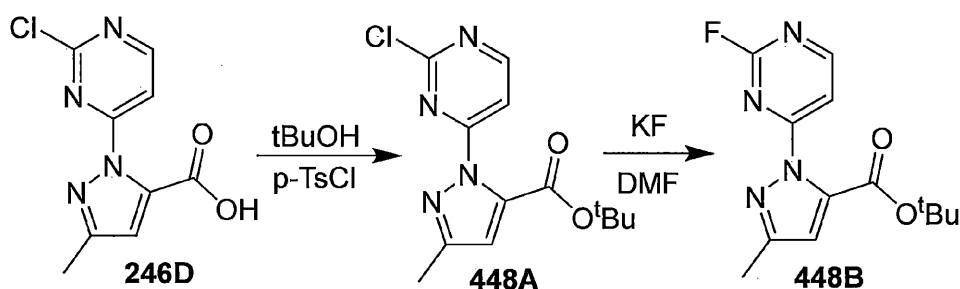
パラジウム触媒カップリング条件を使用するシアニ化亜鉛による処理、続いて化合物12の通りの手順を使用する中間体274Dとのカップリングに供して、化合物437を得た。化合物437: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 9.13 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.96 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.05 - 7.93 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.27 - 7.15 (m, 5H), 6.57 (s, 1H), 5.51 - 5.31 (m, 1H), 3.15 (dd, J = 4.2, 13.9 Hz, 1H), 2.79 (dd, J = 9.4, 14.0 Hz, 1H), 2.30 - 2.24 (m, 3H). MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ 404.1.

【1737】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(2-シアノピリミジン-4-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(448)

【1738】

【化203】



【1739】

2-メチルプロパン-2-オール(6.2g、83.65mmol、8.00mL)及びTHF(10mL)中の化合物246D(400mg、1.68mmol)の溶液に、ピリジン(928mg、11.73mmol、947 μ L)を添加し、次いでp-TsCl(799mg、4.19mmol)を0℃で一度に添加した。混合物を25℃で48時間攪拌した。反応物を0℃にて飽和NaHCO₃でクエンチし、混合物をEA(20mL×2)で抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、残留物を得た。残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(ISC O(登録商標);24g SepaFlash(登録商標)シリカフラッシュカラム、35mL/分で0~10%~20%酢酸エチル/石油エーテル勾配の溶離液)により精製した。化合物448A(400mg、収率81.0%)を白色固体として得た。 ^1H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.63 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.80 - 7.63 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 2.34 (m, 3H), 1.59 (m, 9H). MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ 295.1.

【1740】

DMF(13mL)中の化合物448A(400mg、1.36mmol)の溶液に、KF(788mg、13.57mmol)及びジシクロヘキサノ-18-クラウン-6(51mg、135.71 μ mol)を添加した。混合物をN₂下、120℃で3時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、氷水(80mL)を添加すると、白色沈殿物が形成された。固体を濾過により収集した。残留物を分取HPLC(HCl条件)により精製した。カラム:YM C-Actus Triart C18 100×30mm×5 μ m;移動相:[水(0.05%HCl)-ACN];B%:55%~85%、9.5分。

.51 - 7.36 (m, 5H), 7.34 - 7.19 (m, 7H), 5.53 - 5.45 (m, 1H), 4.41 - 4.16 (m, 2H), 3.27 - 3.20 (m, 1H), 2.82 - 2.72 (m, 1H), 2.10 - 2.01 (m, 1H), 2.05 (s, 2H).

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 552.1.

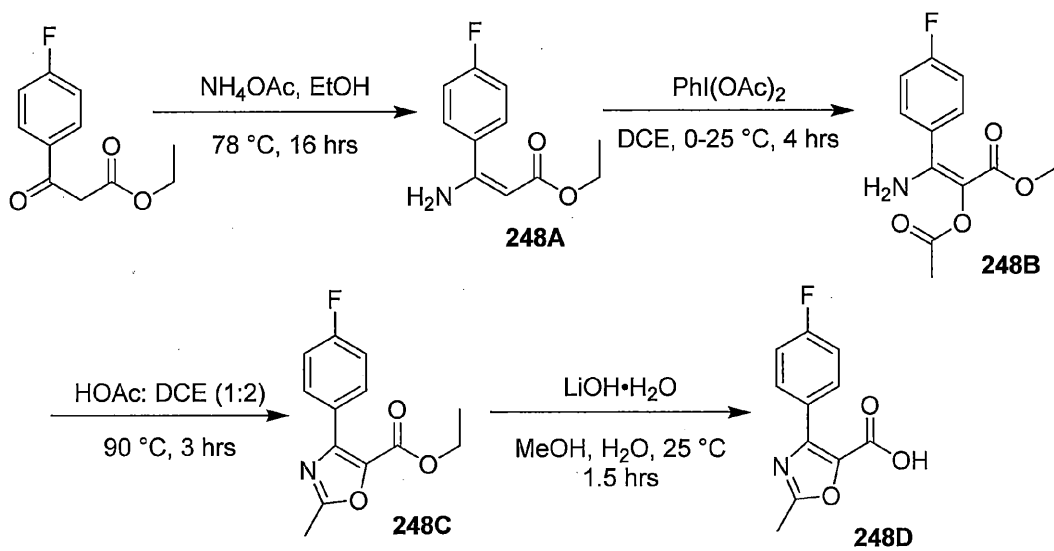
【1747】

(実施例136)

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-2-メチルオキサゾール-5-カルボキサミド(248)

【1748】

【化205】



【1749】

EtOH (450mL) 中のエチル3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロパノエート (8g、38.06mmol) 及び NH_4OAc (5.87g、76.12mmol) の混合物を、 78°C で16時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残留物を水 (60mL) で希釈し、次いで EtOAc (100mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機相を飽和 NaHCO_3 (50mL $\times$ 3) 及びブライン (50mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去して、残留物を得、これをカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル=100:1~10:1) により精製して、化合物248A (7.10g、収率89.16%) を薄黄色油状物として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.56 - 7.48 (m, 2H), 7.12 - 7.04 (m, 2H), 4.90 (s, 1H), 4.16 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.32 - 1.24 (m, 3H).

【1750】

DCE (90mL) 中の化合物248A (9g、43.02mmol) の混合物に、 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (18.0g、55.93mmol) を N_2 下、 0°C で3回に分けて添加し、混合物を 0°C で3時間攪拌し、次いでゆっくりと 25°C に加温した。次いで、混合物を 25°C で1時間攪拌した。反応混合物を飽和 NaHCO_3 水溶液 (200mL) でクエンチし、 DCM (200mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル=20:1~5:1) により精製して、化合物248B (6.0g、収率52.19%) を黄色油状物として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.49 - 7.35 (m, 2H), 7.12 - 7.00 (m, 2H), 4.27 - 4.16 (m, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

【1751】

DCE (30mL) 及び AcOH (15mL) 中のエチル化合物248B (6.0g、22.45mmol) の混合物を、 90°C で3時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、次いで減圧下で濃縮乾固して、残留物を得、これをカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル=100:1~10:1) によ

り精製して、化合物248C(2.80g、収率50.04%)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.10 - 8.00 (m, 2H), 7.11 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 4.38 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.37 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

【1752】

MeOH(30mL)及びH₂O(15mL)中の化合物248C(1g、4.01mmol)の混合物に、LiOH・H₂O(505.1 mg、12.03mmol)を一度に添加し、混合物を25℃で1.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮してMeOHを除去した。残留物を1N HClでpH約3に調整し、水(30mL)で希釈し、次いでEtOAc(100mL×4)で抽出した。合わせた有機層をブライン(80mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、中間体化合物248D(820mg、収率92.45%)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.10 - 8.00 (m, 2H), 7.17 - 7.07 (m, 2H), 2.60 (s, 3H).

10

【1753】

化合物248(36.1mg、収率24.19%、白色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物248Dから、実施例5の通りに調製した。化合物248: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.19 - 8.12 (m, 2H), 7.34 - 7.26 (m, 3H), 7.17 - 7.11 (m, 2H), 7.10 - 7.03 (m, 2H), 6.80 - 6.71 (m, 2H), 5.74 - 5.68 (m, 1H), 5.58 (br s, 1H), 3.48 - 3.40 (m, 1H), 3.28 - 3.19 (m, 1H), 2.53 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 396.0.

【1754】

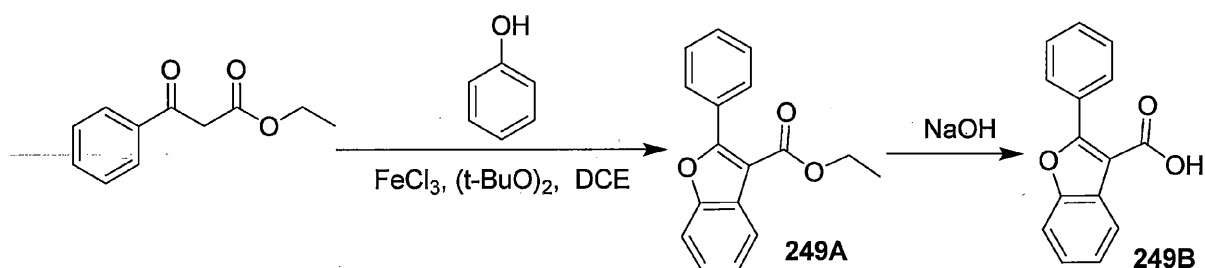
(実施例137)

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-2-フェニルベンゾフラン-3-カルボキサミド(249)

20

【1755】

【化206】



30

【1756】

エチル3-オキソ-3-フェニルプロパノエート(2g、10.41mmol、1.8mL)、フェノール(2.94 g、31.23mmol、2.75mL)、及びFeCl₃・6H₂O(281mg、1.04mmol)の混合物に、DCE(70mL)を窒素下、25℃で添加した。次いで、ジ-tert-ブチルペルオキシド(3.04g、20.82mmol、3.85mL)を窒素下で混合物中に滴下した。反応温度を3時間100℃に上昇させた。反応物の温度を室温に冷却した。得られた反応溶液を30mLの飽和NaHCO₃でクエンチし、DCM(20mL×3)で抽出した。抽出物を100mLの飽和NaHCO₃及び100mLの10%Na₂S₂O₃で洗浄した。抽出物をNa₂SO₄で乾燥させた。溶媒を真空中で蒸発させて、粗生成物を得た。残留物をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、PE～石油エーテル/酢酸エチル=10/1)により精製して、化合物249A(1.5g、収率:54.08%)を黄色油状物として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.09 - 7.99 (m, 3H), 7.57 - 7.45 (m, 4H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 4.41 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.43 - 1.39 (m, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 267.0..

40

【1757】

MeOH(30mL)及びH₂O(15mL)中の化合物249A(600mg、2.25mmol)の溶液に、NaOH(270mg、6.75mmol)を添加した。混合物を25℃で16時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、20mLの水を

50

添加し、混合物をMTBE(10mL×2)で抽出し、水性層を0℃で1N HClによりpH約2～3に酸性化し、EtOAc(20mL×2)で抽出し、有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、残留物を得た。化合物249B(330mg、収率:61.78%)を白色固体として得、これを精製することなく次の工程に使用した。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.10 (br s, 1H), 8.05 - 7.92 (m, 3H), 7.72 - 7.62 (m, 1H), 7.57 - 7.47 (m, 3H), 7.41 - 7.34 (m, 2H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 239.0.

【1758】

化合物249(65mg、収率:60.09%、白色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物249Bから、実施例5の通りに調製した。化合物249: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.08 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.23 (br s, 1H), 7.94 (br s, 1H), 7.69 (br s, 2H), 7.63 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.40 (br s, 3H), 7.39 - 7.20 (m, 8H), 5.56 (br s, 1H), 3.26 (br s, 1H), 2.79 (t, J = 12.2 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 413.1.

【1759】

(実施例138)

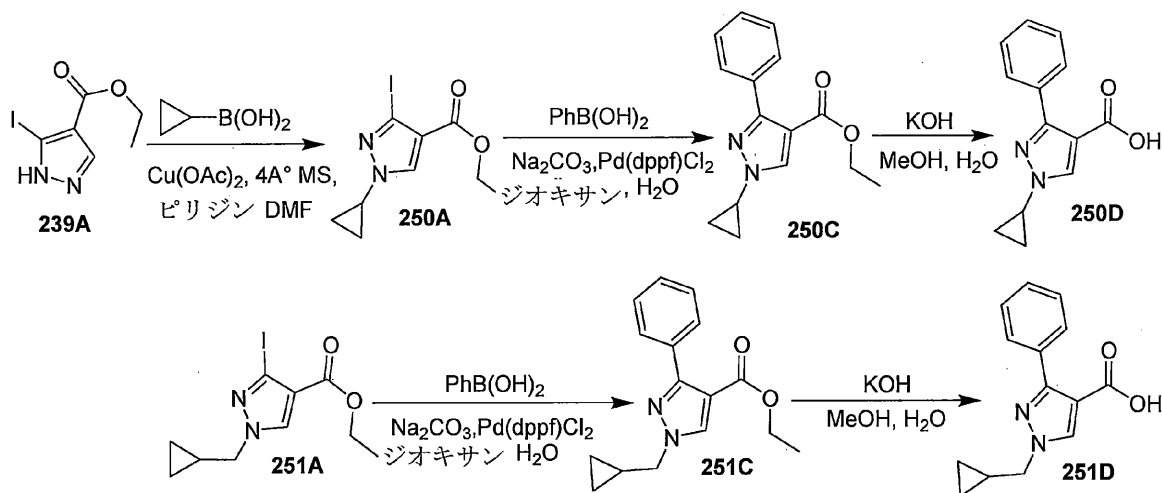
化合物250～251

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-シクロプロピル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(250)

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(シクロプロピルメチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(251)

【1760】

【化207】



【1761】

DMF(40mL)中の化合物239A(2.0g、7.5mmol)及びシクロプロピルボロン酸(1.29g、15.0mmol)の混合物に、Cu(OAc)₂(2.05g、11.28mmol)、4A° MS(20g)及びピリジン(1.2mL、15.0mmol)をO₂(15psi)下、25℃で添加した。混合物を25℃で38時間攪拌した。追加のシクロプロピルボロン酸(1.29g、15.04mmol)を混合物に添加し、これを70～80℃で20時間攪拌した。反応混合物にCu(OAc)₂(2.05g、11.28mmol)を添加し、70～80℃で22時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液をH₂O(200mL)で希釈し、EA(150mL×3)で抽出し、合わせた有機相をブライン(100mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、残留物を得た。残留物をFCC(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=1:0～10:1)により精製して、化合物250A(552mg、収率24.0%)を白色固体として得た。化合物250A: ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.32 (s, 1H), 4.20 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.82 (tt, J = 3.8, 7.4 Hz, 1H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.12 - 1.07 (m, 2H), 1.00 - 0.94 (m, 2H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 307.0.

【1762】

ジオキサン(50mL)及びH₂O(10mL)中の化合物250A(544mg、1.7mmol)及びフェニルボロン酸(434mg、3.5mmol)の混合物に、Pd(dppf)Cl₂(130mg、0.18mmol)及びNa₂CO₃(377mg、3.5mmol)をN₂下、25℃で添加した。混合物を80℃で12時間攪拌した。混合物をセライトで濾過した。濾液をEA(150mL)に添加し、次いでH₂O(100mL×3)で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残留物をFCC(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=1:0~5:1)により精製して、化合物250C(431mg、収率94.5%)を薄黄色液体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.42 (s, 1H), 7.71 - 7.65 (m, 2H), 7.42 - 7.36 (m, 3H), 4.16 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.85 (tt, J = 3.8, 7.4 Hz, 1H), 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.18 - 1.13 (m, 2H), 1.04 - 0.96 (m, 2H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 257.0.

【1763】

10

MeOH(10mL)中の化合物250C(425mg、1.7mmol)の混合物に、KOH(931mg、16.6mmol)及びH₂O(2mL)の混合物を25℃で一度に添加した。混合物を70℃で1時間40分攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮してMeOHを移し、水性相をpH約4~5になるまでHCl水溶液(0.5M)で酸性化した。沈殿物を濾過し、乾燥させて、化合物250D(333mg、粗製)を白色固体として得、これを精製することなく次の工程に直接使用した。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12.24 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.73 - 7.69 (m, 2H), 7.41 - 7.34 (m, 3H), 3.83 (tt, J = 3.7, 7.5 Hz, 1H), 1.17 - 1.12 (m, 2H), 1.02 - 0.97 (m, 2H).

【1764】

化合物250(70.0mg、収率46.3%、黄色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物250Dから、実施例5の通りに調製した。化合物250: ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.09 (s, 1H), 7.95 - 7.86 (m, 1H), 7.81 - 7.46 (m, 4H), 7.42 - 7.12 (m, 8H), 5.33 (s, 1H), 3.79 (s, 1H), 3.25 - 3.16 (m, 1H), 2.96 - 2.84 (m, 1H), 1.16 - 0.97 (m, 4H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 403.1.

20

【1765】

化合物250Dに使用した手順に従って、化合物251D(150mg、収率95.64%、白色固体)を、対応する出発物質、化合物239A及びプロモメチルシクロプロパンから調製した。化合物251D: ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8.33 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 1.5, 7.9 Hz, 2H), 7.40 - 7.34 (m, 3H), 4.01 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 1.31 (br d, J = 7.7 Hz, 1H), 0.57 - 0.52 (m, 2H), 0.42 - 0.37 (m, 2H).

【1766】

30

化合物251(70mg、収率43.27%、白色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物251Dから、実施例5の通りに調製した。化合物251: ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8.40 (br d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.15 - 8.05 (m, 2H), 7.82 (br s, 1H), 7.62 - 7.52 (m, 2H), 7.30 (br s, 4H), 7.28 - 7.20 (m, 4H), 5.33 - 5.24 (m, 1H), 4.06 - 3.95 (m, 2H), 3.17 (br dd, J = 3.5, 13.9 Hz, 1H), 2.84 (br dd, J = 9.9, 13.7 Hz, 1H), 1.34 - 1.18 (m, 1H), 0.58 (br d, J = 6.8 Hz, 2H), 0.42 (br d, J = 4.4 Hz, 2H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 417.2.

【1767】

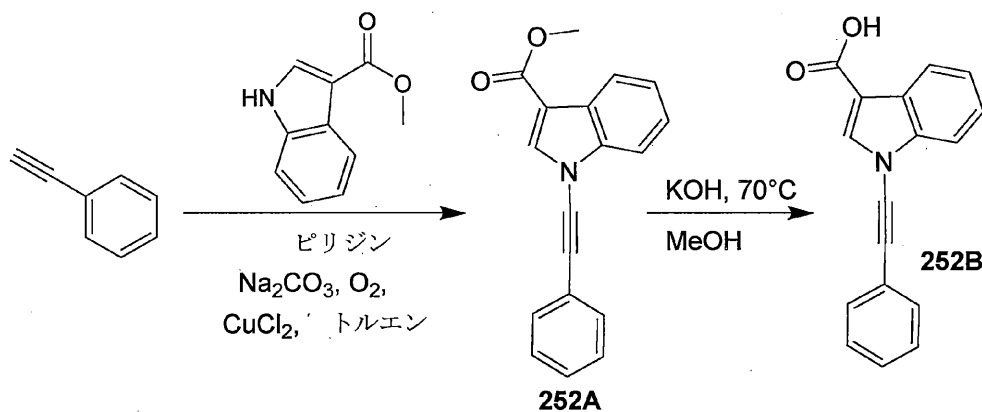
(実施例139)

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(フェニルエチニル)-1H-インドール-3-カルボキサミド(252)

40

【1768】

【化 2 0 8】



10

【1 7 6 9】

トルエン(50mL)中のメチル1H-インドール-3-カルボキシレート(5.0g、28.55mmol)の溶液に、 Na_2CO_3 (1.2g、11.42mmol)、 CuCl_2 (153mg、1.14mmol)、ピリジン(922 μL 、11.42mmol)を添加し、次いでエチニルベンゼン(627 μL 、5.71mmol)を混合物に添加した。混合物を70℃に加熱し、 O_2 雰囲気下で4時間撹拌した。反応物を H_2O (15mL)及びEA(15mL)で希釈し、濾過した。混合物をEA(15mL $\times$ 2)で抽出し、有機層を収集し、 NaHCO_3 (25mL $\times$ 2)で洗浄し、ブライン(20mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。生成物をFC C(PE/EA:0~10/1)により精製して、化合物252A(630mg、収率40.08%)を薄赤色固体として得た。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 8.46 (s, 1H), 8.09 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.68 - 7.65 (m, 2H), 7.49 - 7.44 (m, 4H), 7.43 - 7.38 (m, 1H), 3.86 (s, 3H).

20

【1 7 7 0】

MeOH(10mL)中の化合物252A(300mg、1.09mmol)の溶液に、KOH(611mg、10.90mmol)を添加し、次いで混合物を70℃で3時間撹拌した。反応物を H_2O (5mL)で希釈し、減圧下で蒸発させ、水相をTBME(5mL)で抽出し、次いで水相をpH約4になるまでHCl(1M)で処理した。混合物をEA(10mL $\times$ 3)で抽出し、有機層を収集し、ブライン(10mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。化合物252B(240mg、収率84.27%)を白色固体として得た。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 8.37 (s, 1H), 8.11 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.69 - 7.65 (m, 2H), 7.50 - 7.45 (m, 4H), 7.45 - 7.36 (m, 2H).

30

【1 7 7 1】

化合物252(70mg、収率24.39%、黄色固体)は、中間体化合物252Bから、実施例5の通りに調製した。化合物252: ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 8.61 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.14 - 8.05 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 2.4, 7.3 Hz, 2H), 7.50 - 7.46 (m, 3H), 7.42 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.38 - 7.35 (m, 2H), 7.33 - 7.29 (m, 3H), 7.23 - 7.19 (m, 1H), 5.47 - 5.36 (m, 1H), 3.23 (dd, J = 3.6, 14.0 Hz, 1H), 2.91 (dd, J = 10.0, 13.8 Hz, 1H). MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ 436.1.

40

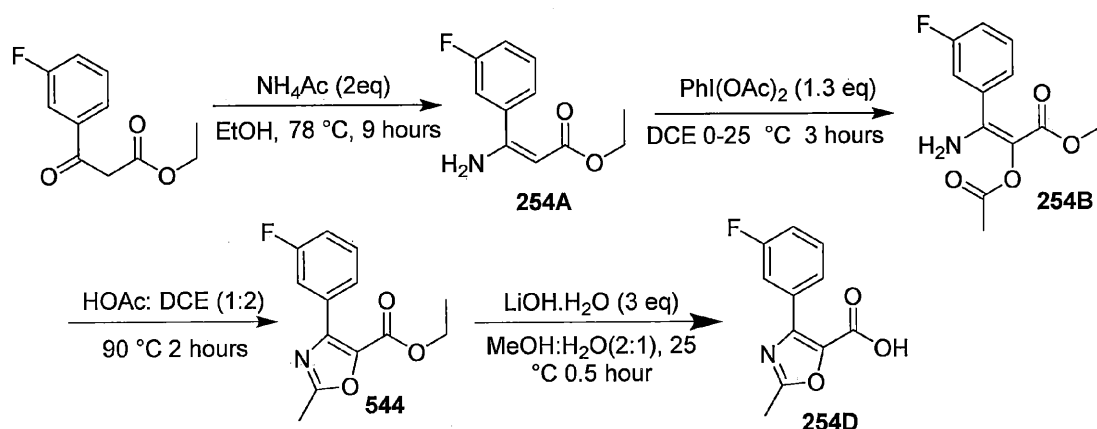
【1 7 7 2】

(実施例140)

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-4-(3-フルオロフェニル)-2-メチルオキサゾール-5-カルボキサミド(254)

【1 7 7 3】

【化209】



10

【1774】

EtOH(40mL)中のエチル3-(3-フルオロフェニル)-3-オキソプロパノエート(3.00g、14.27 mmol)の溶液に、 $\text{CH}_3\text{COONH}_4$ (2.20g、28.54mmol)を添加し、次いで混合物を 78°C で9時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去した。残留物をEA(100mL)で希釈し、飽和 NaHCO_3 溶液(30mL×3)及び飽和 NaCl 水溶液(30mL×3)で洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(PE:EA=20/1~10:1)により精製した。化合物254A(2.40g、収率80.39%)を黄色油状物として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.38 - 7.35 (m, 1H), 7.35 - 7.32 (m, 1H), 7.22(d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.13 - 7.09 (m, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.19 - 4.13 (m, 2H), 1.29 - 1.26 (m, 3H). MS (ESI) m/z ($M+1$) $^+$ 210.1.

20

【1775】

DCE(25mL)中の化合物254A(2.00g、9.56mmol)の混合物に、 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (4.00g、12.43mmol)を N_2 下、 0°C で5回に分けて添加し、混合物を 0°C で3時間攪拌し、次いでゆっくりと 25°C に加温した。次いで、混合物を 25°C で0.5時間攪拌した。反応混合物を 0°C にて飽和 NaHCO_3 水溶液(150mL)でクエンチし、ゆっくりと 25°C に加温し、DCM(70mL×3)で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル=20:1~10:1)により精製した。化合物254B(1.24g、収率48.53%)を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.37 - 7.34 (m, 1H), 7.22 - 7.00 (m, 1H), 7.17 - 7.13 (m, 1H), 7.12 - 7.09 (m, 1H), 4.23 - 4.18 (m, 2H), 1.94 (s, 3H), 1.29 - 1.26 (m, 3H). MS (ESI) m/z ($M+1$) $^+$ 268.1.

30

【1776】

DCE(20mL)及び CH_3COOH (10mL)中の化合物254B(1.20g、4.49mmol)の混合物を、 90°C で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、溶媒を除去し、残留物を得た。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(PE:EA=20/1~10/1)により精製した。化合物544(360.0mg、収率32.07%)を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.87 - 7.86 (m, 1H), 7.83 - 7.80 (m, 1H), 7.41 - 7.39 (m, 1H), 7.13 - 7.09 (m, 1H), 4.43 - 4.37 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.40 - 1.37 (m, 3H). MS (ESI) m/z ($M+1$) $^+$ 250.1.

40

【1777】

MeOH(10mL)及び H_2O (5mL)中のエチル化合物544(350.0mg、1.40mmol)の混合物に、 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (235.0mg、5.60mmol)を一度に添加し、混合物を 25°C で0.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮してMeOHを除去した。残留物を H_2O (20mL)で希釈し、1N HClでpH約3に調整し、次いでEtOAc(50mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(30mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、中間体化合物254D(300.0mg、収率96.88%)

50

を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.92 - 7.87 (m, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 1H), 7.29 - 7.24 (m, 1H), 2.51 (s, 3H).

【1778】

化合物254(90.3mg、収率58.91%、白色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物254Dから、実施例5の通りに調製した。化合物254: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.98 - 7.95 (m, 1H), 7.94 - 7.91 (m, 1H), 7.39 - 7.35 (m, 1H), 7.33 - 7.30 (m, 1H), 7.29 - 7.26 (m, 2H), 7.15 - 7.13 (m, 2H), 7.09 - 7.04 (m, 1H), 6.79 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.74 - 5.69 (m, 1H), 5.53 (s, 1H), 3.47 - 3.42 (m, 1H), 3.27 - 3.22 (m, 1H), 2.54 (s, 3H). MS (ESI) m/z ($M+1$) $^+$ 396.1.

【1779】

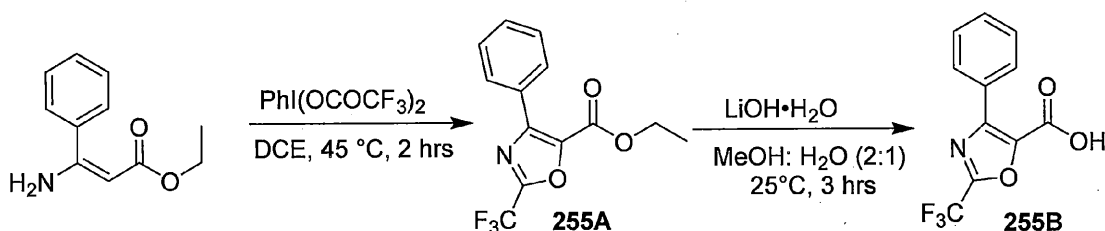
10

(実施例141)

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-4-フェニル-2-(トリフルオロメチル)オキサゾール-5-カルボキサミド(255)

【1780】

【化210】



20

【1781】

DCE(400mL)中のエチル(E)-3-アミノ-3-フェニルアクリレート(1.5g、7.84mmol)の混合物に、フェニルヨウ素ビス(2,2,2-トリフルオロアセテート)(4.38g、10.19mmol)を N_2 下、45°Cで3回に分けて添加し、混合物を45°Cで2時間攪拌した。反応混合物を25°Cに冷却し、減圧下で濃縮して、残留物を得、これをカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル=100:1~10:1)により精製して、化合物255A(650mg、収率28.43%)を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.11 - 8.05 (m, 2H), 7.50 - 7.45 (m, 3H), 4.44 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.40 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ 285.9.

30

【1782】

化合物255B(200mg、純度51.2%、黄色油状物)は、化合物255Aから、実施例85の通りに調製した。化合物255B:MS(ESI) m/z ($M+H$) $^+$ 258.0.

【1783】

化合物255(7.0mg、収率9.89%、オフホワイトの固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物255Bから、実施例5の通りに調製した。化合物255: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.17 - 8.08 (m, 2H), 7.48 - 7.41 (m, 3H), 7.34 - 7.28 (m, 3H), 7.17 - 7.10 (m, 2H), 6.88 - 6.80 (m, 1H), 6.77 (br s, 1H), 5.78 - 5.71 (m, 1H), 5.55 (br s, 1H), 3.50 - 3.42 (m, 1H), 3.27 - 3.20 (m, 1H). MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ 432.2.

40

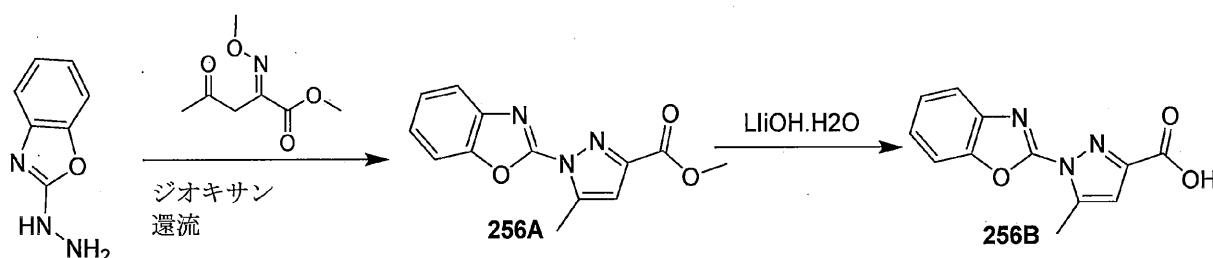
【1784】

(実施例142)

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)-5-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(256)

【1785】

【化 2 1 1】



10

【1 7 8 6】

ジオキサン(10mL)中の2-ヒドラジンイルベンゾ[d]オキサゾール(320mg、2.15mmol)及びメチル(E)-2-(メトキシイミノ)-4-オキソペンタノエート(447mg、2.58mmol)の混合物を、110℃に12時間加熱した。混合物を濃縮し、残留物を分取TLC(石油エーテル:酢酸エチル=2:1)により精製して、化合物256A(0.12g、収率:16.6%)を黄色油状物として得た。

【1 7 8 7】

THF(5mL)、H₂O(1mL)中の化合物256A(120mg、466 μmol)及びLiOH·H₂O(17.6mg、420 μmol)の混合物を、25℃で20分間攪拌した。有機溶媒を減圧下で除去し、水層を酢酸エチル(2mL)で抽出し、次いで1N HClでpH約6に調整して、沈殿物を得、固体を濾過し、乾燥させて、化合物256B(90mg、収率:79.3%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.02 - 7.87 (m, 2H), 7.61 (dq, J = 1.4, 7.7 Hz, 2H), 7.11 (s, 1H), 2.43 (s, 3H).

20

【1 7 8 8】

化合物256(22.2mg、収率:44.6%、白色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物256Bから、実施例5の通りに調製した。化合物256: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.97 (s, 1H), 7.82 (br s, 1H), 7.64 (br s, 1H), 7.55 - 7.44 (m, 2H), 7.30 - 7.21 (m, 2H), 6.94 (q, J = 7.9 Hz, 4H), 6.90 - 6.83 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.37 (dd, J = 4.1, 8.0 Hz, 1H), 3.39 (dd, J = 4.1, 14.2 Hz, 1H), 2.83 (dd, J = 8.4, 14.1 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 418.1.

【1 7 8 9】

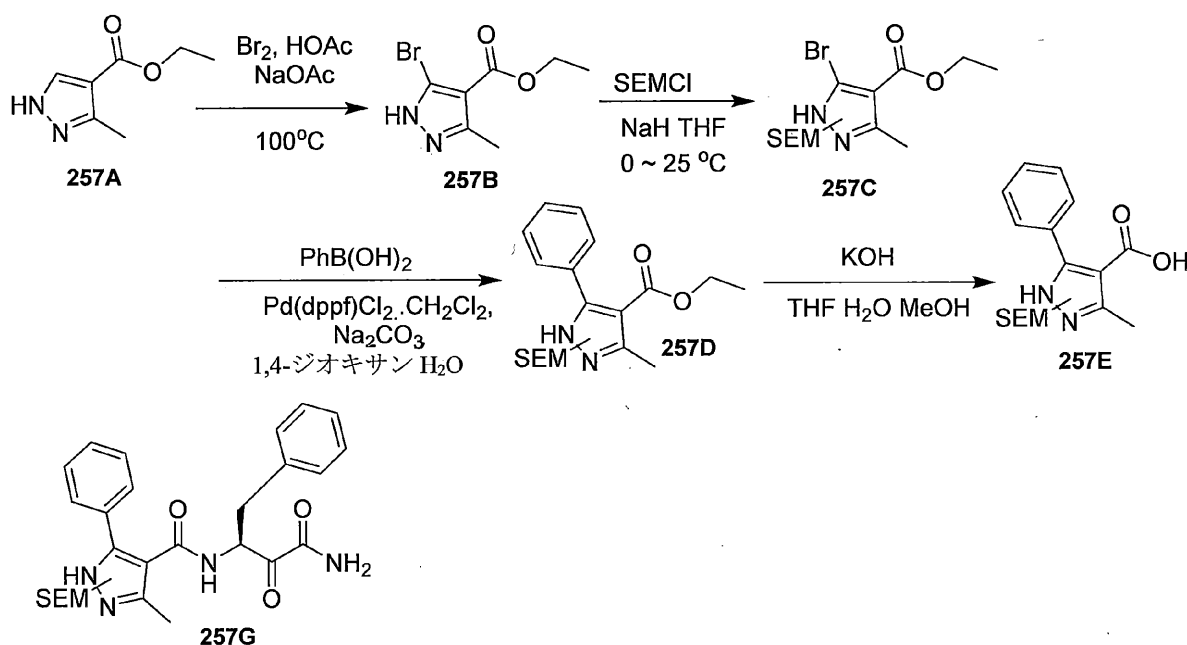
30

(実施例143)

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-メチル-5-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(257)

【1 7 9 0】

【化 2 1 2】



10

20

【1 7 9 1】

THF(150mL)中の3-オキソブタン酸エチル(20.0g、153.7mmol)の溶液に、DMF-DMA(19.2g、161.4mmol)を添加した。混合物を70℃で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残留物を得た。EtOH(150mL)に溶解した粗生成物の溶液に、 $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (9.2g、184.4mmol)を滴下添加した。混合物を80℃で16時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮してEtOHを除去した。残留物をブライン80mLで希釈し、酢酸エチル(200mL×2)で抽出した。合わせた有機層を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物257A(21.0g、収率87.8%)を薄緑色固体として得た。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.96 (s, 1H), 4.29 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.34 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 154.8.

30

【1 7 9 2】

AcOH(120mL)中の化合物257A(12.0g、77.8mmol)の溶液に、NaOAc(19.2g、233.5mmol)及び Br_2 (12mL、233.5mmol)を25℃で添加した。混合物を N_2 下、100℃で16時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去した。残留物を水150mLで希釈し、酢酸エチル(200mL×2)で抽出した。合わせた有機抽出物を飽和 NaHCO_3 水溶液(80mL×2)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮乾固した。粗生成物をフラッシュカラム(勾配溶離液: 100/0~50/50の石油エーテル/酢酸エチル)により精製して、化合物257B(8.2g、収率43.3%)を薄黄色固体として得た。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 10.89 (br s, 1H), 4.34 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.38 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 235.1

40

【1 7 9 3】

THF(50mL)中の化合物257B(5.0g、21.5mmol)の溶液に、NaH(944mg、23.6mmol、純度60%)を0℃で添加し、反応物を30分間攪拌した。SEM-Cl(3.9g、23.6mmol)を添加し、反応物を25℃で16時間攪拌した。反応物を水(30mL)でクエンチし、酢酸エチル(50mL×3)で抽出した。有機抽出物を MgSO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。化合物257C(6.2g、収率78.1%、無色油状物): ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 5.52 - 5.39 (m, 2H), 4.35 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.62 (td, J = 8.4, 17.2 Hz, 2H), 2.66 - 2.44 (m, 3H), 1.40 (dt, J = 2.4, 7.2 Hz, 3H), 0.92 (td, J = 8.4, 13.6 Hz, 2H), 0.08 - -0.05 (m, 9H). MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 364.9.

50

【1794】

1,4-ジオキサン(20mL)及びH₂O(4mL)中の化合物257C(2.0g、5.5mmol)、フェニルボロン酸(871.8mg、7.2mmol)、Na₂CO₃(1.8g、16.5mmol)から構成される溶液に、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(89.9mg、110.0μmol)を25℃で添加し、反応混合物を10分間攪拌した。反応混合物をN₂下で80℃に16時間加熱した。混合物を減圧下、40℃で濃縮した。反応混合物をブライン(40mL)でクエンチし、酢酸エチル(30mL×3)で抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮乾固した。粗生成物をフラッシュカラム(石油エーテル:酢酸エチル=100:0~1:1)により精製して、化合物257D(1.6g、収率79.4%)を薄黄色固体として得た。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.62 - 7.53 (m, 1H), 7.48 - 7.34 (m, 4H), 5.48 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.25 - 4.06 (m, 2H), 3.62 (td, J = 8.0, 15.6 Hz, 2H), 2.67 - 2.50 (m, 3H), 1.23 - 1.03 (m, 3H), 0.96 - 0.83 (m, 2H), 0.03 - 0.07 (m, 9H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 361.1.

10

【1795】

KOH(2.5g、44.4mmol)を、化合物257D(1.6g、4.4mmol)、THF(10mL)、H₂O(5mL)及びMeOH(10mL)から構成される溶液に添加した。得られた混合物を25℃で16時間攪拌した。得られた混合物を75℃で48時間攪拌した。反応溶液を減圧下で濃縮した。2N HCl(30mL)を添加し、EtOAc(30mL×3)で抽出した。合わせたEtOAc抽出物をブライン(20mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をフラッシュカラム(石油エーテル:酢酸エチル=100:0~3:2)により精製して、化合物257E(1.0g、収率62.8%)を無色油状物として得た。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.63 - 7.58 (m, 1H), 7.48 - 7.36 (m, 4H), 5.49 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 3.62 (td, J = 8.4, 18.4 Hz, 2H), 2.66 (s, 1.5H), 2.52 (s, 1.5H), 0.95 - 0.83 (m, 2H), 0.00 - -0.06 (m, 9H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 333.2.

20

【1796】

中間体化合物257G(150mg、粗製、白色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物257Eから、実施例5の通りに調製した。化合物257G: ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.68 - 8.61 (m, 0.1H), 8.26 - 7.88 (m, 1H), 7.59 - 7.09 (m, 10H), 5.52 - 5.41 (m, 1H), 5.24 (s, 1H), 3.69 - 3.52 (m, 1H), 2.42 - 2.28 (m, 1H), 2.27 - 2.19 (m, 2H), 0.96 - 0.79 (m, 2H), 0.08 - 0.02 (m, 4.4H), 0.02 - -0.06 (m, 4.3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 507.2.

【1797】

EA(20mL)中の化合物257G(100mg、0.20mmol)から構成される溶液に、HCl/EtOAc(4M、2mL)を25℃で添加した。混合物をN₂下、25℃で16時間攪拌した。反応溶液を減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を分取HPLC(0.05%水酸化アンモニア)により精製して、257(15mg、収率19.3%)を白色固体として得た。化合物257: ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12.67 (br.s., 1H), 7.85 - 7.72 (m, 2H), 7.64 - 7.57 (m, 1H), 7.57 - 7.49 (m, 2H), 7.38 - 7.17 (m, 8H), 5.45 - 5.32 (m, 1H), 3.21 (dd, J = 4.0, 14.0 Hz, 1H), 2.85 (dd, J = 9.2, 14.0 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 377.1.

30

【1798】

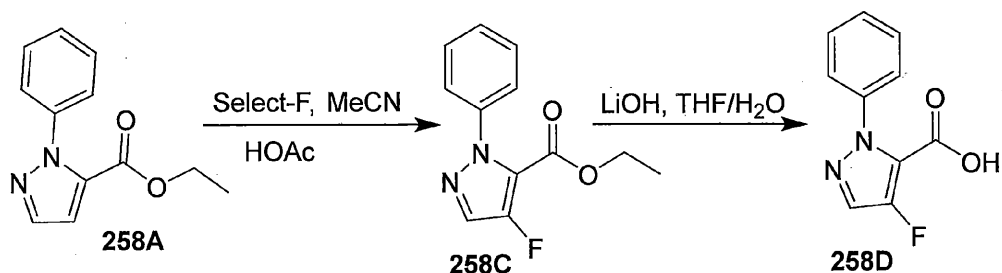
(実施例144)

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-4-フルオロ-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(258)

40

【1799】

【化 2 1 3】



10

【1 8 0 0】

DCM(70mL)中のエチル1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(5.00g、35.68mmol)、フェニルボロン酸(6.53g、53.52mmol)、Py(3.10g、39.25mmol、3.17mL)の混合物に、4A°MS(20.0g)及びCu(OAc)₂(7.13g、39.25mmol)を添加し、混合物を30℃で20時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(PE:EA=1:0~0:1)により精製して、化合物258A(1.10g、収率:14.3%)を赤褐色(rofous)油状物として得た。化合物258A: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.81 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.53 - 7.40 (m, 5H), 7.09 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.17 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.15 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

20

【1 8 0 1】

MeCN(60mL)中の化合物258A(1.00g、4.62mmol)の溶液に、CH₃COOH(20mL)を添加し、次いでSelect F(4.91g、13.86mmol)を混合物中に添加した。混合物をN₂雰囲気下、105℃で21時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、揮発物を真空中で除去した。残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(PE:EA=1:0~10:1)により精製して、化合物258C(194mg、収率:17.9%)を無色油状物として得た。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ 7.71 - 7.56 (m, 1H), 7.51 - 7.36 (m, 5H), 4.29 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

30

【1 8 0 2】

THF(15mL)中の化合物258C(190mg、811.17 μmol)の溶液に、H₂O(5mL)中のLiOH·H₂O(170mg、4.06mmol)を添加した。混合物を25℃で20.3時間攪拌した。反応混合物をMTBE(15mL)で希釈し、H₂O(15mL×3)で抽出した。合わせた水性層を1N HClの添加によりpH約3に調整し、次いで水性層をEA(20mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(15mL×2)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物258D(160mg、収率:95.7%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ 7.76 - 7.60 (m, 1H), 7.55 - 7.33 (m, 5H).

【1 8 0 3】

化合物258(25mg、収率:44.3%、薄黄色固体)は、対応する出発物質、化合物258D及び12Gから、実施例5の通りに調製した。化合物258: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.33 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.00 - 7.85 (m, 2H), 7.39 - 7.36 (m, 2H), 7.33 - 7.27 (m, 5H), 7.26 - 7.19 (m, 3H), 5.42 - 5.28 (m, 1H), 3.22 (br dd, J = 3.3, 14.1 Hz, 1H), 2.82 (br dd, J = 10.5, 13.8 Hz, 1H).

40

【1 8 0 4】

(実施例145)

化合物259~261

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-2-メチル-5-フェニル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド(259)

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-メチル-5-フェニル-1H-1,2

50

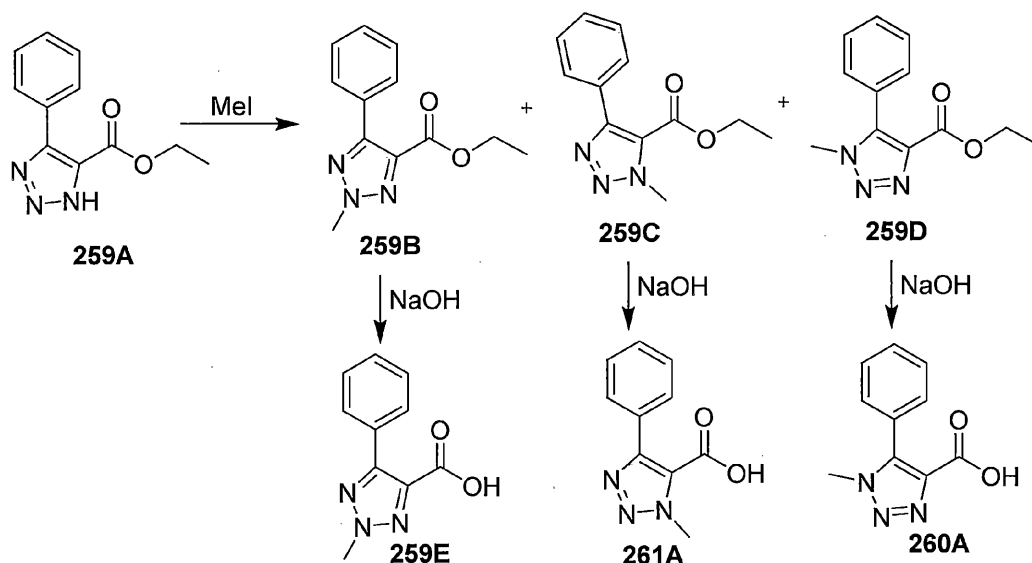
,3-トリアゾール-4-カルボキサミド(260)

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-メチル-4-フェニル-1H-1,2

,3-トリアゾール-5-カルボキサミド(261)

【1805】

【化214】



10

20

【1806】

DMF(100mL)中のベンズアルデヒド(5g、47.12mmol、4.76mL)の溶液に、N,N-ジエチルエタンアミン;塩酸塩(19.46g、141.36mmol)、NaN₃(9.19g、141.36mmol)及び2-シアノ酢酸エチル(5.33g、47.12mmol、5.03mL)を添加した。反応混合物を窒素保護下、70℃で18時間加熱した。反応の完了後、混合物を水(500mL)に注ぎ入れ、CHCl₃:i-PrOH=3:1(50mL×4)で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィー(P E:EA=5:1)により精製した。化合物259A(4g、収率:38.3%)を黄色油状物として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.81 (dd, J = 2.9, 6.4 Hz, 2H), 7.49 - 7.38 (m, 3H), 4.38 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.43 - 1.26 (m, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺217.9.

30

【1807】

MeI(6.53g、46.03mmol、2.86mL)を、CH₃CN(50mL)及びDMF(50mL)中の化合物259A(4g、18.41mmol)及びK₂CO₃(5.09g、36.82mmol)の溶液に添加した。反応混合物を25℃で16時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液をH₂O(200mL)と共に添加し、EA(50mL×3)で抽出した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、残留物を得た。残留物をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=PE~10/1~2/1)により精製した。

【1808】

化合物259B(1.8g、収率:41.9%、白色固体): ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.83 - 7.77 (m, 2H), 7.45 - 7.36 (m, 3H), 4.45 - 4.35 (m, 2H), 4.27 (s, 3H), 1.40 - 1.31 (m, 3H).

40

化合物259C(1.2g、収率:27.9%、白色固体): ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.75 - 7.67 (m, 2H), 7.48 - 7.38 (m, 3H), 4.37 - 4.30 (m, 5H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

化合物259D(700mg、収率:16.3%、白色固体): ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.55 - 7.48 (m, 3H), 7.40 - 7.35 (m, 2H), 4.36 - 4.25 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 1.31 - 1.23 (m, 3H).

【1809】

MeOH(15mL)及びH₂O(15mL)中の化合物259B(400mg、1.73mmol)の溶液に、NaOH(345.95mg

50

、8.65mmol)を添加した。混合物を25℃で1時間攪拌した。反応混合物を0℃で1N HClによりpH約2~3に酸性化すると、白色沈殿物が形成された。固体を濾過により収集し、濾液をEtOAc(20mL×2)で抽出し、有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、残留物を得、残留物を固体と合わせて、化合物259E(337mg、収率:95.9%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.82 - 7.69 (m, 2H), 7.46 - 7.34 (m, 3H), 4.22 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺204.0.

【1810】

化合物259(78mg、収率:77.2%、白色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物259Eから、実施例5の通りに調製した。化合物259: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.81 (br d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.13 (br s, 1H), 7.87 (br s, 1H), 7.70 (br s, 2H), 7.38 (br s, 3H), 7.29 (br d, J = 4.0 Hz, 4H), 7.23 (br d, J = 4.3 Hz, 1H), 5.47 (br s, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.21 (br d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.04 - 2.91 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺378.1.

10

【1811】

化合物259Eに使用した手順に従って、中間体化合物261A及び260Aをそれぞれ、化合物259C及び259Dから調製した。化合物261A(240mg、収率:91.6%、白色固体): ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.69 - 7.63 (m, 2H), 7.38 - 7.29 (m, 3H), 4.26 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 203.9.

化合物260A(260mg、収率:98.5%、白色固体): ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.81 (br s, 1H), 7.60 - 7.42 (m, 5H), 4.02 - 3.74 (m, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺204.0.

20

【1812】

化合物259に使用した手順に従って、化合物261及び260をそれぞれ、対応する中間体カルボン酸、化合物261A及び260Aから調製した。化合物260(75mg、収率:72.4%、白色固体): ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.63 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 5H), 7.32 - 7.20 (m, 5H), 5.45 - 5.33 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.23 - 3.14 (m, 1H), 3.11 - 2.97 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺378.1.

【1813】

化合物261(52mg、収率:59.5%、黄色固体): ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.54 (dd, J = 7.9 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.60 (dd, J = 3.0, 6.5 Hz, 2H), 7.36 - 7.25 (m, 8H), 5.58 (dd, J = 3.3, 7.7, 10.9 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.29 (dd, J = 3.3 Hz, 1H), 2.77 (dd, J = 10.9, 14.0 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 378.1.

30

【1814】

(実施例146)

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-フェニル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド(262)

【1815】

化合物262(8.1mg、収率20.36%、白色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物204Aから、実施例5の通りに調製した。化合物262: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.38 - 7.89 (m, 2H), 7.87 - 7.69 (m, 2H), 7.63 - 7.34 (m, 4H), 7.31 - 7.06 (m, 6H), 5.55 - 5.42 (m, 1H), 3.32 - 3.24 (m, 1H), 3.12 - 3.06 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 364.1.

40

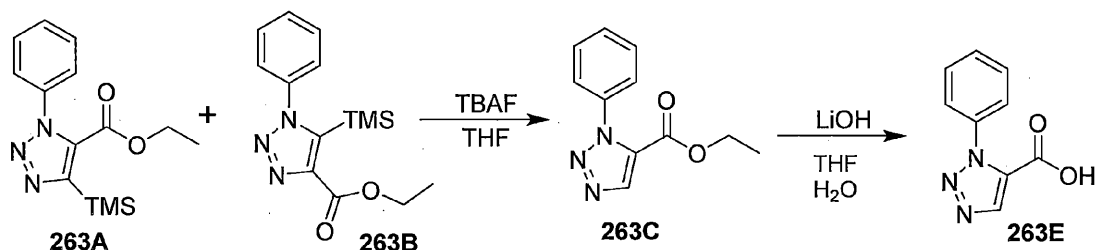
【1816】

(実施例147)

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-フェニル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-カルボキサミド(263)

【1817】

【化 2 1 5】



10

【1 8 1 8】

トルエン(20mL)中のアジドベンゼン(0.5M、11.8mL)の溶液に、エチル3-(トリメチルシリル)プロピオレート(1g、5.87mmol)を添加した。混合物を100℃で12時間撹拌した。溶媒を真空中で除去して、化合物263A及び263Bの混合物(1.7g、粗製)を黄色油状物として得、これを精製することなく次の工程に直接使用した。MS(ESI)m/z(M+H)⁺290.1。

【1 8 1 9】

THF(20mL)中の263A及び263Bの混合物(1.7g、5.87mmol)に、TBAF(1M、8.8mL)を添加した。混合物を25℃で12時間撹拌した。反応物をH₂O(40mL)で洗浄し、EtOAc(20mL×3)で抽出した。有機物を収集し、濃縮した。残留物をカラム(PE:EA=5:1)により精製して、化合物263C(400mg、収率:31.37%)を黄色油状物として得た。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.26 (s, 1H), 7.56 - 7.47 (m, 5H), 4.29 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

20

【1 8 2 0】

H₂O(5mL)及びTHF(5mL)中の化合物263C(400mg、1.84mmol)の溶液に、LiOH·H₂O(386mg、9.20mmol)を添加した。混合物を25℃で12時間撹拌した。反応物を1N HClでpH約3に酸性化した。混合物をEtOAc(20mL×2)で抽出した。有機物を収集し、ブライン(20mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、化合物263E(340mg、収率:97.68%)を黄色固体として得た。MS(ESI)m/z(M+1)⁺189.9。

30

【1 8 2 1】

化合物263(6.5mg、収率:6.10%、白色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物263Eから、実施例5の通りに調製した。化合物263: MS (ESI) m/z (M+1)⁺ 364.1. ¹H NMR (DM SO-d₆, 400 MHz): δ 9.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.12 (br. s, 1H), 7.87 (br. s, 1H), 7.53 - 7.43 (m, 3H), 7.34 - 7.20 (m, 7H), 5.35 - 5.26 (m, 1H), 3.23 - 3.14 (m, 1H), 2.85 - 2.75 (m, 1H).

【1 8 2 2】

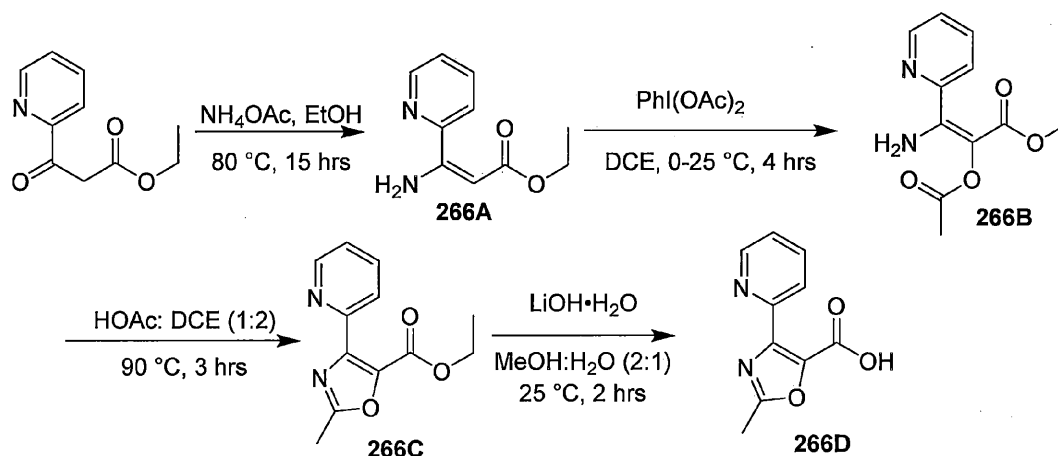
(実施例148)

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-2-メチル-4-(ピリジン-2-イル)オキサゾール-5-カルボキサミド(266)

40

【1 8 2 3】

【化 2 1 6】



10

【1 8 2 4】

EtOH (50mL) 中のエチル3-オキソ-3-(ピリジン-2-イル)プロパノエート (5g、25.88mmol) の混合物に、 NH_4OAc (3.99g、51.76mmol) を添加し、 N_2 で3回パージし、次いで混合物を N_2 雰囲気下、 $80\text{ }^\circ\text{C}$ で15時間攪拌した。溶媒を除去した後、残留物を水 (50mL) に溶解し、 EtOAc (100mL $\times$ 2) で抽出した。この合わせた有機相を飽和 NaHCO_3 水溶液 (50mL $\times$ 2) 及びブライン (50mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去した。残留物をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル=0:1 $\sim$ 10:1) により精製して、化合物 266A (3.80g、収率69.23%) を黄色固体として得た。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.62 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.78 - 7.71 (m, 2H), 7.37 - 7.29 (m, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.20 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 193.1.

20

【1 8 2 5】

DCE (21mL) 中のヨードソベンゼンジアセテート (2g、10.41mmol) の混合物に、化合物 266A (4.36g、13.53mmol) を N_2 下、 $0\text{ }^\circ\text{C}$ で6回に分けて添加し、混合物を $0\text{ }^\circ\text{C}$ で3時間攪拌し、次いでゆっくりと $25\text{ }^\circ\text{C}$ に加温した。混合物を $25\text{ }^\circ\text{C}$ で1時間攪拌した。反応混合物を飽和 NaHCO_3 水溶液 (60mL) でクエンチし、 DCM (60mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得、これをカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル=20:1 $\sim$ 1:1) により精製して、化合物 266B (1.30g、収率49.90%) を黄色油状物として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.72 - 8.61 (m, 1H), 7.81 - 7.69 (m, 2H), 7.36 - 7.29 (m, 1H), 4.24 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

30

【1 8 2 6】

DCE (20mL) 及び AcOH (10mL) 中の化合物 266B (1.30g、5.19mmol) の溶液を、 $90\text{ }^\circ\text{C}$ で3時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、混合物を減圧下で濃縮して、残留物を得、これをカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル=10:1 $\sim$ 0:1) により精製して、化合物 266C (300mg、収率23.06%) を黄色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.78 - 8.73 (m, 1H), 8.13 - 8.08 (m, 1H), 7.80 - 7.74 (m, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 4.40 - 4.34 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.37 - 1.33 (m, 3H). MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 233.1.

40

【1 8 2 7】

MeOH (10mL) 及び H_2O (5mL) 中の化合物 266C (300mg、1.29mmol) の混合物に、 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (162.4mg、3.87mmol) を一度に添加し、混合物を $25\text{ }^\circ\text{C}$ で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して MeOH を除去した。残留物を 1N HCl で pH 約3に調整し、水 (20mL) で希釈し、次いで EtOAc (50mL $\times$ 4) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾

50

燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、中間体化合物266D(170mg、収率64.54%)を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.59 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.11 - 8.03 (m, 1H), 7.54 - 7.49 (m, 1H), 2.61 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+ H)⁺ 204.8.

【1828】

化合物266(15.3mg、収率14.91%、薄黄色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物266Dから、実施例5の通りに調製した。化合物266: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 12.79 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.82 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.23 - 7.19 (m, 1H), 7.14 - 7.04 (m, 5H), 6.76 (br s, 1H), 5.89 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 5.56 (br s, 1H), 3.47 - 3.30 (m, 2H), 2.59 - 2.54 (m, 3H). MS (ESI) m/z (M+ H)⁺ 379.1.

10

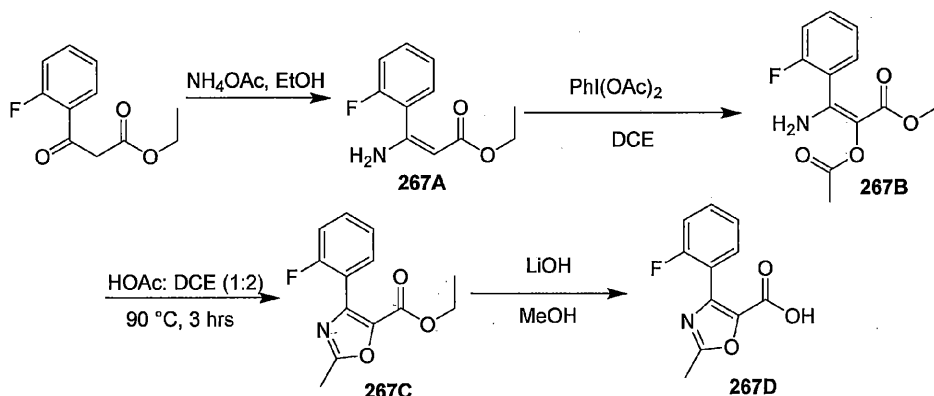
【1829】

(実施例149)

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-4-(2-フルオロフェニル)-2-メチルオキサゾール-5-カルボキサミド(267)

【1830】

【化217】



20

30

【1831】

EtOH(50mL)中のエチル3-オキソ-3-(ピリジン-2-イル)プロパノエート(5g、25.88mmol)の混合物に、NH₄OAc(3.99g、51.76mmol)を添加し、N₂で3回パージし、次いで混合物をN₂雰囲気下、80℃で15時間攪拌した。溶媒を除去した後、残留物を水(50mL)に溶解し、EtOAc(100mL×2)で抽出した。この合わせた有機相を飽和NaHCO₃水溶液(50mL×2)及びブライン(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去した。残留物をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=0:1~10:1)により精製して、化合物266A(3.80g、収率69.23%)を黄色固体として得た。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.62 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.78 - 7.71 (m, 2H), 7.37 - 7.29 (m, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.20 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 193.1.

40

【1832】

DCE(21mL)中のヨードソベンゼンジアセテート(2g、10.41mmol)の混合物に、化合物266A(4.36g、13.53mmol)をN₂下、0℃で6回に分けて添加し、混合物を0℃で3時間攪拌し、次いでゆっくりと25℃に加温した。混合物を25℃で1時間攪拌した。反応混合物を飽和NaHCO₃水溶液(60mL)でクエンチし、DCM(60mL×3)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得、これをカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=20:1~1:1)により精製して、化合物266B(1.30g、収率49.90%)を黄色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.72 - 8.61 (m, 1H), 7.81 - 7.69 (m, 2H), 7.36 - 7.29 (m, 1H), 4.24 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.2

50

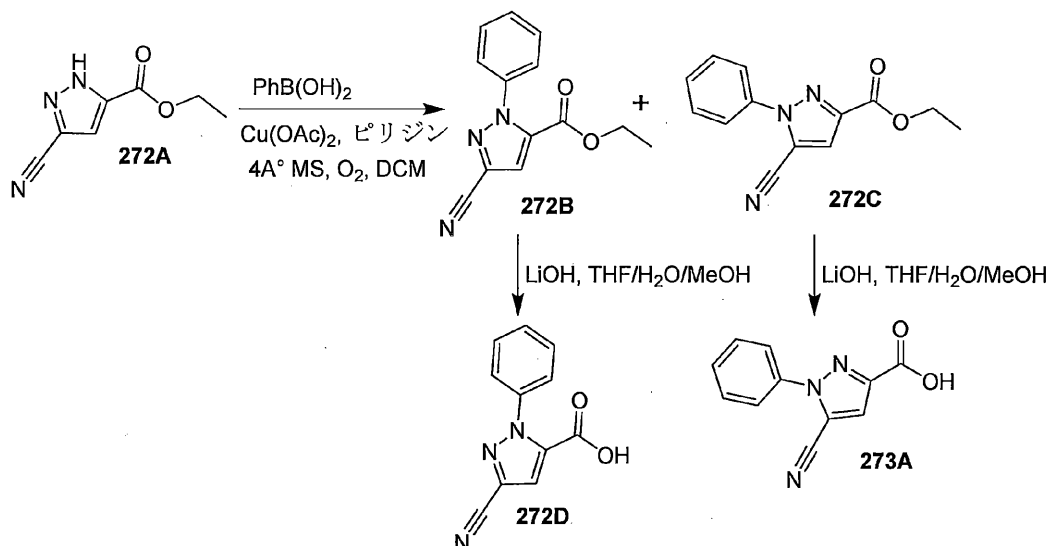
化合物272~273

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-シアノ-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(272)

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-シアノ-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(273)

【1847】

【化220】



10

20

【1848】

CHCl₃(250mL)及びH₂O(10mL)中のプロピオール酸エチル(4.30g、43.83mmol)及び2-アミノアセトニトリル塩酸塩(8.11g、87.67mmol、HCl)の溶液に、NaNO₂(9.07g、131.50mmol)を添加した。混合物を25℃で14時間攪拌した。次いで、反応混合物をDCM(50mL)で希釈し、濾過した。濾液をH₂O(20mL)及びブライン(20mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(ISCO(登録商標);20g SepaFlash(登録商標)シリカフラッシュカラム、0~30%酢酸エチル/石油エーテル勾配の溶離液)により精製して、272A(1.40g、収率:19.34%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ 12.19 (br s, 1H), 7.21 (s, 1H), 4.45 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.41 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

30

【1849】

DCM(50mL)中の272A(1.40g、8.48mmol)、フェニルボロン酸(1.55g、12.72mmol)、ピリジン(737.60mg、9.32mmol)の混合物に、4A° MS(20g)(活性化4A° MS)及びCu(OAc)₂(1.69g、9.32mmol)を添加した。その後、混合物をO₂雰囲気(15psi)下、40℃で72時間攪拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(ISCO(登録商標);20g SepaFlash(登録商標)シリカフラッシュカラム、0~30%酢酸エチル/石油エーテル勾配の溶離液)により、次いで分取HPLC(HCl条件)により精製して、272B(170mg、収率:8.23%)及び272C(264mg、収率:12.78%)を白色固体として得た。

40

【1850】

化合物272B: ¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ 7.73 (dd, J = 1.3, 8.3 Hz, 2H), 7.64 -7.46 (m, 4H), 4.46 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.42 (t, J = 7.0 Hz, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 241.9.

【1851】

化合物272C: ¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ 7.55 - 7.47 (m, 3H), 7.45 - 7.39 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 4.27 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS

50

2H), 3.85 (s, 3H), 1.46 - 1.24 (m, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺266.9.

【1859】

MeOH(10mL)及びH₂O(10mL)中の化合物274A(300mg、1.12mmol)の溶液に、NaOH(134mg、3.36mmol)を添加した。混合物を25℃で3時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、20mLの水を添加し、混合物をMTBE(10mL×2)で抽出し、水性層を0℃で1N HClによりpH約2~3に酸性化し、EtOAc(20mL×2)で抽出し、有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、残留物を得た。化合物274B(250mg、収率:93.22%)を白色固体として得、これを精製することなく次の工程に使用した。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 4.02 - 3.72 (m, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺238.9.

【1860】

10

化合物274(70mg、収率:66.75%、薄黄色固体)は、対応する出発物質、化合物274B及び3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル-ブタンアミド(274D)から、実施例5の通りに調製した。化合物274: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.41 - 8.27 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.29 (dd, J = 4.0 Hz, 4H), 7.22 (dd, J = 4.0 Hz, 1H), 5.36 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.20 (dd, J = 10.4 Hz, 1H), 2.90 - 2.81 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺415.0.

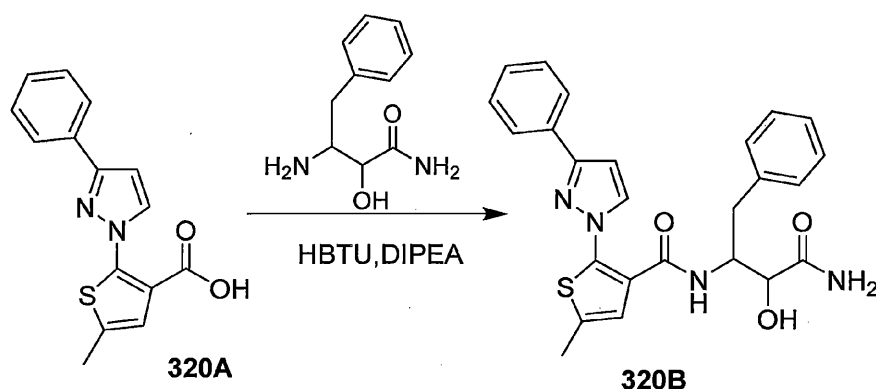
【1861】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-メチル-2-(3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)チオフェン-3-カルボキサミド(320)

20

【1862】

【化222】



30

【1863】

化合物320(33.7mg、収率:51.5%、白色固体)は、対応するカルボン酸、化合物320A、及び3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル-ブタンアミド(274D)から、実施例153の通りに調製した。化合物320: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.88 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.97 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.85 (br d, J = 7.1 Hz, 3H), 7.50 - 7.42 (m, 2H), 7.41 - 7.34 (m, 1H), 7.33 - 7.19 (m, 5H), 6.92 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 5.40 - 5.31 (m, 1H), 3.19 (dd, J = 3.6, 14.0 Hz, 1H), 2.80 (dd, J = 10.3, 13.8 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 459.1.

40

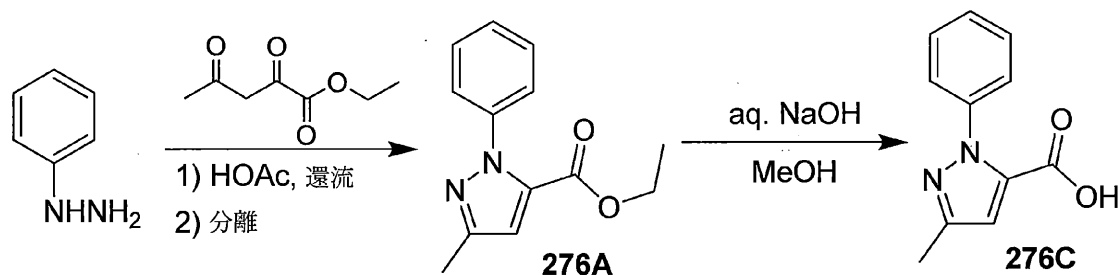
【1864】

(実施例154)

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-メチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(276)

【1865】

【化 2 2 3】



10

【1 8 6 6】

25℃でAcOH(600mL)中のフェニルヒドラジン(50g、462.3mmol)及び2,4-ジオキソペンタン酸エチル(76.8g、485.5mmol)の混合物に。混合物を100℃で16時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮してAcOHを除去した。残留物にH₂O(200mL)及びEA(200mL)を添加し、次いで混合物を水性相pH約7~8になるまで飽和NaHCO₃水溶液でアルカリ化した。分離した水性層をEA(150mL×3)で抽出し、合わせた有機層を飽和NaHCO₃水溶液(200mL)、飽和NaCl水溶液(200mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濾過して、粗生成物を得た。粗生成物をFCC(SiO₂、石油エーテル:酢酸エチル=1:0~3:1)により精製した。化合物276A(39.0g、収率:36.7%、黄色固体): ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 7.50 - 7.37 (m, 5H), 6.88 (s, 1H), 4.16 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.14 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

20

【1 8 6 7】

MeOH(10mL)中の化合物276A(250mg、1.1mmol)の混合物に、NaOH(2M、3mL)を25℃で一度に添加した。混合物を25℃で2時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮してMeOHを移した。H₂O(10mL)を混合物中に添加し、これをpH約3~4になるまでHCl水溶液(1M)で酸性化した。水性相をEA(10mL×3)で抽出した。合わせた有機相を飽和NaCl水溶液(15mL×2)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濾過して、化合物276C(170mg、粗製)を黄色固体として得、これを精製することなく次の工程に直接使用した。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 7.49 - 7.37 (m, 5H), 6.82 (s, 1H), 2.25 (s, 3H).

【1 8 6 8】

30

化合物276(100mg、収率:65.68%、白色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物276Cから、実施例5の通りに調製した。化合物276: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 9.14 - 9.00 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.44 - 7.11 (m, 10H), 6.56 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 3.26 - 3.16 (m, 1H), 2.91 - 2.76 (m, 1H), 2.26 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 377.1.

【1 8 6 9】

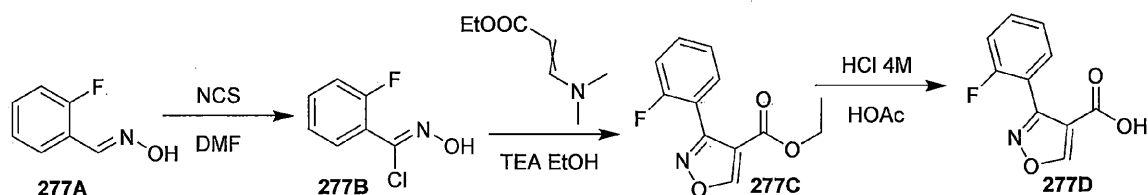
(実施例155)

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-(2-フルオロフェニル)イソオキサゾール-4-カルボキサミド(277)

【1 8 7 0】

40

【化 2 2 4】



10

【1 8 7 1】

EtOH(10mL)及びH₂O(20mL)中の2-フルオロベンズアルデヒド(10g、80.6mmol)及びNH₂OH・HCl(6.2g、88.6mmol)の懸濁液に、氷(50g)を添加した。次いで、H₂O(25mL)中のNaOH(8g、201mmol)の水溶液を、固体の大部分が溶解する10分以内で滴下添加した。次いで、混合物を16℃で2時間攪拌した。次いで、得られた混合物をHCl(5N)で酸性化した。次いで、混合物をジクロロメタン(100mL)で2回抽出した。残留物をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル:酢酸エチル=1:0~200:1)により精製して、化合物277A(10g、収率:89.2%)を淡黄色固体として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.68 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.74 (br t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.39 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.14 - 7.06 (m, 1H).

20

【1 8 7 2】

DMF(20mL)中の化合物277A(5g、35.9mmol)の溶液に、1-クロロピロリジン-2,5-ジオン(5.3g、39.5mmol)を添加し、続いて20℃で3時間攪拌した。反応混合物をH₂O(60mL)で希釈し、酢酸エチル(100mL×2)で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、中間体化合物277B(5g、収率:80.2%)を黄色固体として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.15 (s, 1H), 7.68 (br t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.50 - 7.39 (m, 1H), 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.20 - 7.13 (m, 1H).

【1 8 7 3】

THF(15mL)中のエチル3-(ジメチルアミノ)アクリレート(165mg、1.2mmol)及びTEA(233mg、2.3mmol)の溶液に、THF(5mL)中の化合物277B(400mg、2.3mmol)の溶液を30分間かけて滴下添加した。混合物を20℃で12時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を分取TLC(SiO₂、石油エーテル:酢酸エチル=1:1)により精製して、化合物277C(240mg、収率:44.4%)を淡黄色油状物として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.94 (s, 1H), 7.51 - 7.36 (m, 2H), 7.21 - 7.14 (m, 1H), 7.13 - 7.04 (m, 1H), 4.17 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.15 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

30

【1 8 7 4】

H₂O(2.00mL)、HOAc(1.5mL)及びHCl(3mL)中の化合物277C(230mg、977.9 μmol)の混合物を、130℃に加熱し、12時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、化合物277D(120mg、収率:59.2%)を褐色固体として得た。生成物をその後に精製することなく次の工程に使用した。MS(ESI)m/z(M+H)⁺208.1.

40

【1 8 7 5】

化合物277(33mg、収率:37.7%、白色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物277Dから、実施例5の通りに調製した。化合物277: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.43 (br s, 1H), 8.94 (br d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.09 (br s, 1H), 7.83 (br s, 1H), 7.54 (br d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.47 - 7.40 (m, 1H), 7.36 - 7.16 (m, 9H), 5.31 (br s, 1H), 3.17 (br d, J = 13.5 Hz, 1H), 2.89 - 2.75 (m, 1H), 2.89 - 2.75 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 382.1.

【1 8 7 6】

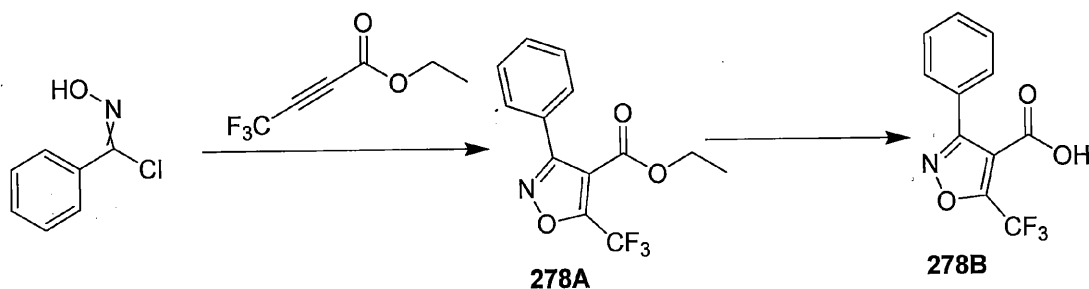
(実施例156)

50

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-フェニル-5-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-4-カルボキサミド (278)

【1877】

【化225】



10

【1878】

THF(10mL)中のN-ヒドロキシベンズイミドイルクロリド(1g、6.43mmol)及びエチル4,4,4-トリフルオロブタ-2-イノエート(1.28g、7.71mmol)の混合物に、TEA(1.3g、12.9mmol)を25℃で添加した。混合物を25℃で1時間攪拌し、H₂O(10mL)を混合物に添加し、酢酸エチル(10mL×2)で抽出した。合わせた有機相をブライン(10mL×2)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を分取TLCにより精製して、化合物278A(1g、収率:54.5%)を黄色油状物として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.68 (dd, J = 1.3, 7.9 Hz, 2H), 7.56 - 7.47 (m, 3H), 4.39 - 4.31 (m, 2H), 1.34 - 1.28 (m, 3H).

20

【1879】

HOAc(2mL)中の化合物278A(750mg、2.63mmol)の混合物に、HCl(12M、939μL)を添加した。混合物を130℃で48時間攪拌した。TLC(ジクロロメタン:メタノール=10:1、R_f約0.09)は、所望のポイントを示した。混合物を濃縮して、粗生成物化合物278B(450mg、粗製)を黄色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.68 (br d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.62 - 7.50 (m, 3H).

30

【1880】

化合物278(15mg、収率:12.6%、白色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物278Bから、実施例5の通りに調製した。化合物278: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.17 (br d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 3H), 7.43 - 7.36 (m, 4H), 7.28 - 7.14 (m, 5H), 5.88 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.60 (br s, 1H), 4.04 (br s, 1H), 3.31 (s, 12H), 2.73 - 2.61 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 432.1.

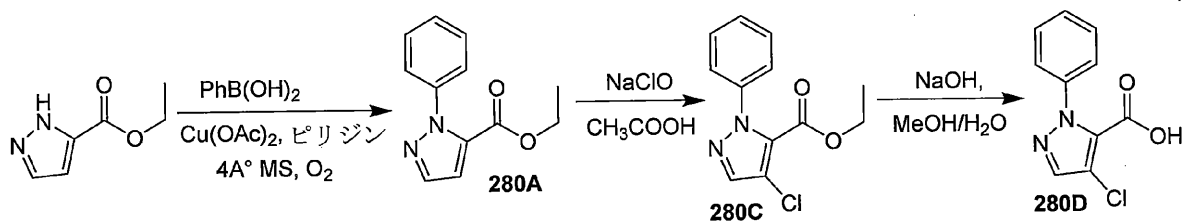
【1881】

(実施例157)

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-4-クロロ-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド (280)

【1882】

【化226】



50

【1883】

DCM(120mL)中のエチル1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(10.00g、71.36mmol)、フェニル硼酸(13.05g、107.04mmol)、Py(8.82g、111.50mmol、9.0mL)の混合物に、4A°MS(40.00g)及びCu(OAc)₂(14.26g、78.50mmol)を添加し、混合物を30℃で154時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(PE:EA=1:0~10:1)により精製して、化合物280A(3.10g、収率:19.1%)を黄色油状物として得た。化合物280A: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.81 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.57 - 7.37 (m, 5H), 7.09 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.17 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.15 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

【1884】

CH₃COOH(15mL)中の化合物280A(1.0g、4.62mmol)の溶液に、NaClO(24.2g、47.12mmol、20.00mL、純度14.5%)を添加した。混合物をN₂雰囲気下、25℃で21時間攪拌した。反応混合物をH₂O(25mL)の添加によりクエンチし、EA(20mL)で希釈し、30分間攪拌し、次いでEA(25mL)で抽出した。合わせた有機層をH₂O(20mL×2)で洗浄し、次いでNaHCO₃(20mL×2)で洗浄し、次いでブライン(15mL×2)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(PE:EA=1:0~1:1)により精製して、化合物280C(327mg、収率:28.1%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ 7.69 (s, 1H), 7.53 - 7.31 (m, 5H), 4.27 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

【1885】

MeOH(15mL)中の化合物280C(300mg、1.20mmol)の溶液に、H₂O(5mL)中のNaOH(240mg、6.00mmol)を添加した。混合物を20℃で2時間攪拌した。反応混合物をMTBE(15mL)及びH₂O(15mL)で希釈し、次いで10分間攪拌した。水層を分離し、有機層をH₂O(15mL×2)で抽出した。合わせた水性層を1N HClの添加によりpH約3に調整し、次いで水性層をEA(20mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(20mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物280D(252mg、収率:94.1%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ 7.76 (s, 1H), 7.52 - 7.38 (m, 5H).

【1886】

化合物280(61mg、収率:61.2%、薄黄色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物280Dから、実施例5の通りに調製した。化合物280: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.46 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.97 - 7.86 (m, 2H), 7.41 - 7.24 (m, 10H), 5.48 - 5.35 (m, 1H), 3.21 (br dd, J = 3.2, 14.0 Hz, 1H), 2.80 (dd, J = 10.5, 14.0 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 397.1.

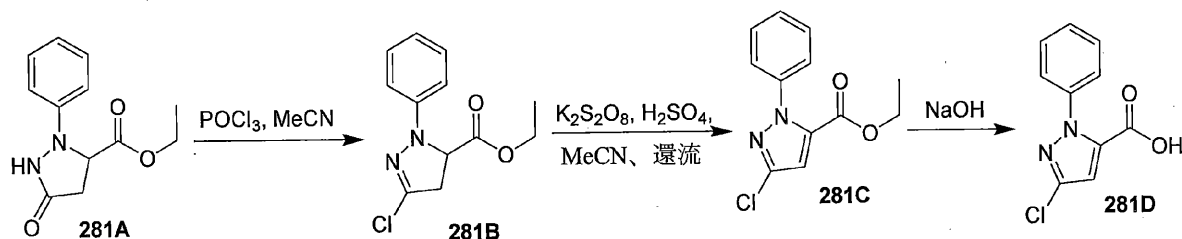
【1887】

(実施例158)

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-クロロ-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(281)

【1888】

【化227】



10

20

30

40

50

【1889】

EtOH(40mL)に、Na(470mg、20.34mmol)を20℃で添加した。全てのナトリウムを反応させた後、混合物を78℃に加熱し、フェニルヒドラジン(2.0g、18.49mmol、1.82mL)を添加し、0.1時間攪拌し、次いでマレイン酸ジエチル(3.5g、20.34mmol、3.27mL)を滴下添加した。混合物を78℃で4時間攪拌した。65℃に冷却した後、反応混合物をAcOH(2.0g、33.28mmol、1.9mL)で処理した。反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去した。残留物をH₂O(80mL)で希釈し、EtOAc(80mL×2)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50mL×2)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=5/1~1:1)により精製して、化合物281A(2.72g、収率:58.40%)を黄色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.24 (s, 1H), 7.34 - 7.24 (m, 2H), 7.02 - 6.92 (m, 3H), 4.59 (dd, J = 2.0, 9.7 Hz, 1H), 4.24 - 4.13 (m, 2H), 3.00 - 2.86 (m, 1H), 2.46 - 2.39 (m, 1H), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 235.0.

10

【1890】

MeCN(50mL)中の化合物281A(2.7g、11.53mmol)の溶液に、POCl₃(2.15g、14.02mmol)を添加した。混合物を85℃で5時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去した。残留物を飽和NaHCO₃によりpH約8に中和し、次いでDCM(50mL×2)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=10/1~5:1)により精製して、化合物281B(1.9g、収率:65.21%)を黄色固体として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.31 - 7.17 (m, 2H), 6.98 (br d, J = 7.3 Hz, 2H), 6.89 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.86 - 4.60 (m, 1H), 4.34 - 4.14 (m, 2H), 3.62 - 3.37 (m, 1H), 3.33 - 3.17 (m, 1H), 1.37 - 1.11 (m, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 252.9.

20

【1891】

MeCN(20mL)中の化合物281B(800mg、3.17mmol)の溶液に、H₂SO₄(620mg、6.34mmol、337.95μL)及びK₂S₂O₈(1.29g、4.76mmol)を添加した。混合物を80℃で6時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒の大部分を除去した。残留物をH₂O(30mL)中に滴下し、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を30%MeCN(5mL×2)で洗浄した。残留物をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=20/1~15:1)により精製して、化合物281C(190mg、収率:21.52%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.47 (d, J=1.3 Hz, 4H), 7.23 - 7.14 (m, 1H), 4.15 (q, J=7.1 Hz, 2H), 1.12 (t, J=7.2 Hz, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 250.9.

30

【1892】

THF/H₂O(5mL/5mL)中の化合物281C(150mg、598.37 μmol)の溶液に、NaOH(120mg、2.99mmol)を添加した。混合物を25℃で4時間攪拌した。反応混合物をH₂O(20mL)で希釈し、次いで混合物を減圧下で濃縮してTHFを除去し、MTBE(15mL×2)で抽出した。水層を1N HClによりpH約3に中和し、次いでDCM(20mL×2)で抽出した。合わせた有機層をブライン(20mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物281D(120mg、収率:90.08%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.50 - 7.34 (m, 5H), 6.97 (s, 1H).

40

【1893】

化合物281(20mg、収率:40.20%、白色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物281Dから、実施例5の通りに調製した。化合物281: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.27 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 3H), 7.30 (br d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.28 - 7.23 (m, 3H), 7.21 - 7.16 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 5.31 - 5.19 (m, 1H), 3.24 - 3.

【1894】

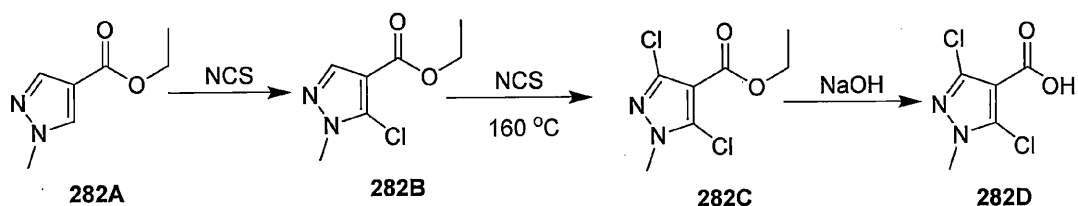
(実施例159)

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3,5-ジクロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(282)

50

【1895】

【化228】



10

【1896】

DMF(100mL)中のエチル1H-ピラゾール-4-カルボキシレート(5g、35.68mmol)及びCs₂CO₃(23.25g、71.36mmol)の溶液に、MeI(10.13g、71.36mmol、4.44mL)を添加した。混合物を25℃で16時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液をH₂O(500mL)で希釈し、EA(50mL×3)で抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、残留物を得た。残留物をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=5/1)により精製した。化合物282A(4.5g、収率:81.81%)を黄色油状物として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.84 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.24 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 4.03 - 3.70 (m, 3H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺155.0.

20

【1897】

化合物282A(1.5g、9.73mmol)の溶液に、NCS(2.6g、19.46mmol)をN₂下で添加した。混合物を160℃で3時間攪拌した。反応混合物に、CCl₄(10mL)及び飽和NaHCO₃水溶液(10mL)を添加した。混合物をDCM(20mL×2)で抽出し、次いで合わせた有機層及び有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。化合物282B(1.84g、粗製)を褐色油状物として得、これを次の工程に直接使用した。MS(ESI)m/z(M+H)⁺188.9.

【1898】

化合物282B(1.84g、9.76mmol)の溶液に、NCS(2.61g、19.52mmol)をN₂下で添加し、混合物をN₂下、160℃で4時間攪拌した。反応混合物に、CCl₄(10mL)及び飽和NaHCO₃水溶液(10mL)を添加し、混合物をDCM(20mL×2)で抽出し、次いで合わせた有機層及び有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=5/1)により精製した。化合物282C(482mg、収率:22.14%)を黄色固体として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 4.35 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 1.38 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺222.9.

30

【1899】

H₂O(5mL)及びMeOH(10mL)中の化合物282C(480mg、2.15mmol)の混合物に、NaOH(258mg、6.45mmol)を20℃で少量ずつ添加し、2時間攪拌した。混合物を濃縮してMeOHを除去し、次いで混合物をH₂O(20mL)で希釈し、MTBE(50mL×2)で抽出した。水層を1N HClでpH約2に酸性化し、次いで溶液をEA(50mL×3)で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、中間体化合物282D(390mg、収率:93.02%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.27 (s, 1H), 3.77 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺194.8 & 196.8.

40

【1900】

化合物282(50mg、収率:46.25%、オフホワイトの固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物282Dから、実施例5の通りに調製した。化合物282: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.32 (dd, J = 7.7 Hz, 1H), 8.21 - 8.07 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.36 - 7.16 (m, 5H), 5.33 (s, 1H), 3.82 - 3.69 (m, 3H), 3.19 (dd, J = 13.2 Hz, 1H), 2.95 - 2.78 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺369.1 & 371.1.

【1901】

50

(実施例160)

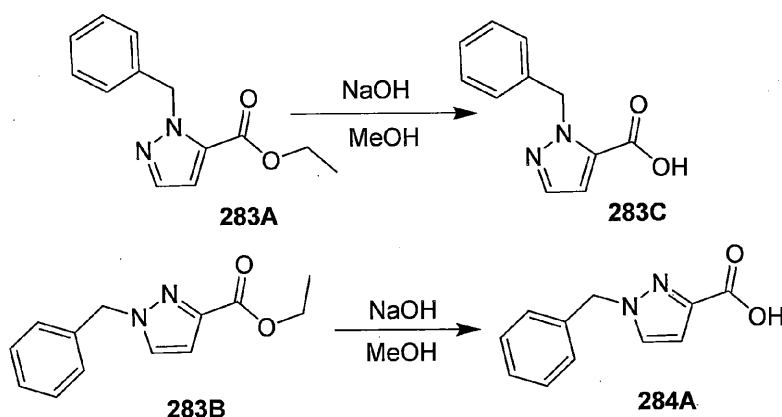
化合物283~284

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-ベンジル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(283)

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-ベンジル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(284)

【1902】

【化229】



【1903】

DMF(30mL)中のエチル1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(1g、7.14mmol)及び臭化ベンジル(0.93mL、7.8mmol)の混合物に、 K_2CO_3 (1.18g、8.6mmol)を25℃で一度に添加した。混合物を25℃で14時間攪拌した。反応混合物を H_2O (80mL)に添加し、EA(50mL×3)により抽出した。合わせた有機相を飽和NaCl(50mL×2)で洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をFCC(SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル=1/0~3/1)により精製して、化合物283A(523mg、収率31.7%)を無色液体として、化合物283B(989mg、収率60.1%)を白色固体として得た。

【1904】

化合物283A: ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7.65 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.36 - 7.23 (m, 3H), 7.13 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.72 (s, 2H), 4.27 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.26 (t, J = 7.0 Hz, 3H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 231.0.

【1905】

化合物283B: ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7.99 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.40 - 7.29 (m, 3H), 7.28 - 7.23 (m, 2H), 6.77 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.25 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.27 (t, J = 7.0 Hz, 3H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 231.0.

【1906】

MeOH(10mL)中の化合物283A(517mg、2.2mmol)の混合物に、NaOH(2M、6mL、12.0mmol)を25℃で一度に添加した。25℃で2時間攪拌した後、反応混合物を減圧下で濃縮してMeOHを移し、水性相をpH約4~5になるまでHCl水溶液(1M)で酸性化した。沈殿物を濾過し、乾燥させて、化合物283C(389mg、粗製)を白色固体として得、これを精製することなく次の工程に直接使用した。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7.60 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.34 - 7.22 (m, 3H), 7.15 - 7.08 (m, 2H), 6.88 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.73 (s, 2H).

【1907】

化合物283(177mg、収率89.0%)は、対応する中間体カルボン酸、化合物283Cから、実施例12の通りに調製した。化合物283: ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.91 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.26 (s, 8H), 7.14 - 7.01 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 5.60 (s, 2H), 5.40 - 5.24 (m, 1H), 3.27 - 3.13 (m, 1H), 2.95

- 2.80 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 377.1.

【1908】

化合物283に使用する手順と同じ手順に従って、化合物284(35mg、収率35.7%、白色固体)を、対応する中間体カルボン酸、化合物284Aから調製した。化合物284: ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8.18 (br d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.05 (br s, 1H), 7.94 - 7.79 (m, 2H), 7.40 - 7.30 (m, 3H), 7.28 - 7.18 (m, 7H), 6.64 (s, 1H), 5.40 (s, 3H), 3.19 (br dd, J = 3.7, 13.7 Hz, 1H), 3.04 (br dd, J = 8.9, 13.8 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 377.1.

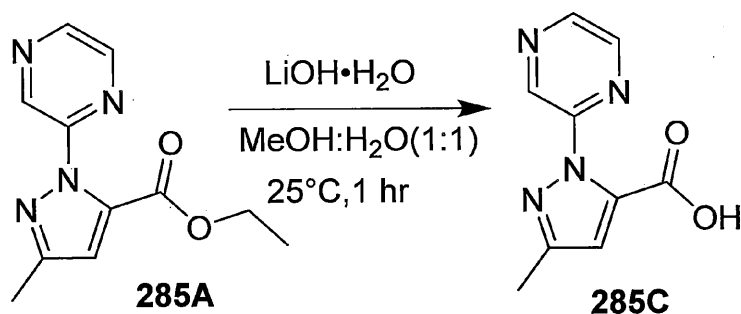
【1909】

(実施例161)

(S)-3-メチル-N-(1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)-1-(ピラジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(285)

【1910】

【化230】



【1911】

AcOH(40mL)中の2-ヒドラジンイルピラジン(2g、18.16mmol)及び2,4-ジオキソペンタン酸エチル(2.87g、18.16mmol)の混合物を、118°Cで1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮してAcOHを除去した。残留物をH₂O(8mL)で希釈し、Na₂CO₃でpH約7に調整し、次いでDCM(200mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(20mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(ISCO(登録商標);40g SepaFlash(登録商標)シリカフラッシュカラム、40mL/分で0~20%酢酸エチル/石油エーテル勾配の溶離液)により精製した。化合物285A(1.5g、収率35.57%)を白色固体として得た。化合物285A: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.98 - 8.93 (m, 1H), 8.60 - 8.54 (m, 1H), 8.46 - 8.41 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.34 - 4.25 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.27 (t, J=7.2 Hz, 3H).

【1912】

中間体化合物285C(1.2g、収率92.84%、白色固体)は、化合物285Aから、実施例85の通りに脱保護した。化合物285C: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 8.96 - 8.92 (m, 1H), 8.70 - 8.66 (m, 1H), 8.58 - 8.54 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 2.25 - 2.24 (m, 1H), 2.26 (s, 2H).

【1913】

化合物285(143.0mg、収率53.28%、白色固体)は、対応する中間体化合物285C及び21G((S)-2-アミノ-3-フェニルプロパン-1-オール)から、実施例6の通りに調製した。化合物285: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.74 (s, 1H), 9.19 - 9.16 (m, 1H), 9.03 - 8.96 (m, 1H), 8.48 - 8.43 (m, 1H), 8.06 - 8.03 (m, 1H), 7.27 - 7.25 (m, 1H), 7.24 - 7.20 (m, 3H), 7.17 - 7.12 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 5.00 - 4.91 (m, 1H), 3.39 - 3.31 (m, 1

H), 3.30 - 3.23 (m, 1H), 2.37 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H⁺) 354.2.

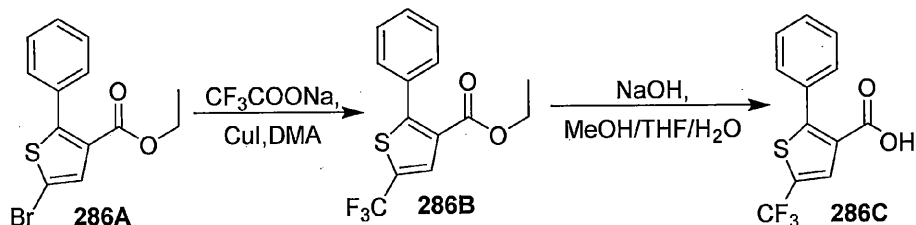
【1914】

(実施例162)

(S)-3-メチル-N-(1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)-1-(ピラジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド (286)

【1915】

【化231】



10

【1916】

DMF (20mL) 中の化合物270A (1g、4.30mmol) の溶液に、NBS (1.53g、8.60mmol) を80℃で添加し、混合物を80℃で1.5時間攪拌した。混合物を水 (40mL) に注ぎ入れ、酢酸エチル (20mL × 2) で抽出し、合わせた有機層を飽和NaHCO₃ (20mL)、ブライン (20mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル: 酢酸エチル=20:1) により精製して、化合物286A (1.3g、収率: 97.2%) を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.49 - 7.41 (m, 3H), 7.40 - 7.34 (m, 3H), 4.16 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.16 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

20

【1917】

DMA (20mL) 中の化合物286A (1g、3.21mmol)、CuI (1.22g、6.42mmol) 及び2,2,2-トリフルオロ酢酸ナトリウム (4.37g、32.1mmol) の混合物を、160℃に5時間加熱した。混合物に、酢酸エチル (30mL)、水 (50mL)、1N HCl (50mL) を添加し、混合物を濾過し、濾液を分離した。有機溶媒を水 (30mL)、ブライン (30mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をMPLC (石油エーテル: 酢酸エチル=30:1) により精製して、化合物286B (210mg、収率: 21.8%) を黄色油状物として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.85 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 2H), 7.47 - 7.37 (m, 3H), 4.21 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.20 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

30

【1918】

THF (5mL)、EtOH (3mL)、H₂O (2mL) 中の化合物286B (210mg、699 μmol) 及びNaOH (55.9mg、1.40mmol) の混合物を、10℃で12時間攪拌した。有機溶媒を真空下で除去し、水層を1N HCl でpH約5に調整し、酢酸エチル (20mL) で抽出し、有機層をNa₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、化合物286C (160mg、収率: 84%) を黄色固体として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.81 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.46 - 7.41 (m, 2H), 7.40 - 7.31 (m, 3H).

【1919】

化合物286 (28.3mg、収率: 45.5%、白色固体) は、対応する出発物質、化合物286C及び3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル-ブタンアミド (274D) から、実施例5の通りに調製した。化合物286: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.76 (s, 1H), 7.61 - 7.38 (m, 5H), 7.26 - 7.16 (m, 3H), 6.80 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 6.70 (br s, 1H), 6.01 (br d, J = 5.9 Hz, 1H), 5.61 - 5.47 (m, 2H), 3.24 (dd, J = 5.0, 14.2 Hz, 1H), 2.93 (dd, J = 7.6, 14.2 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H⁺) 447.1.

40

【1920】

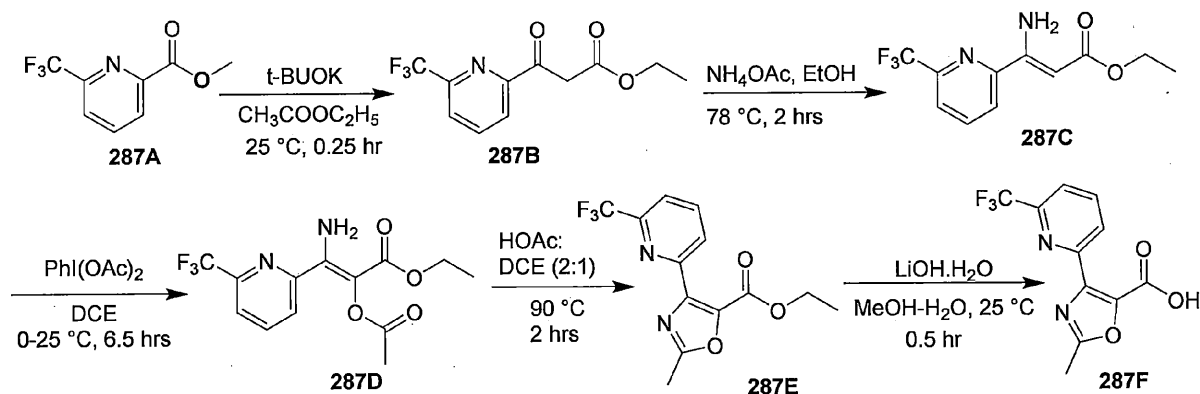
(実施例163)

(S)-3-メチル-N-(1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)-1-(ピラジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド (287)

50

【1921】

【化232】



10

【1922】

MeOH(150mL)中の6-(トリフルオロメチル)ピコリン酸(10g、52.33mmol)の溶液に、 H_2SO_4 (1.03g、10.47mmol、557.88uL)を滴下添加した。65℃で10時間攪拌した後、混合物を室温に冷却し、飽和 NaHCO_3 水溶液で中和し、 CH_2Cl_2 (70mL×3)で抽出した。有機相を合わせ、
 無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発させて、粗中間体化合物287A(9.20g、収率85.71%)を白色固
 体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.09 - 8.05 (m, 1H), 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H).

20

【1923】

$\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5$ (150mL)中の化合物287A(4.5g、21.94mmol)の溶液に、 $t\text{-BuOK}$ (3.20g、28.52mmol)を添加した。混合物を25℃で0.25時間攪拌した。混合物を H_2O (150mL)でクエンチした。有機層を分離し、水性物をEA(70mL×3)で抽出した。有機相を合わせ、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、中間体化合物287B(3.95g、収率66.86%)を黄色油状物として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.09 - 8.06 (m, 1H), 7.87 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.22 - 4.16 (m, 4H), 1.26 - 1.23 (m, 3H).

30

【1924】

EtOH(80mL)中の化合物287B(3.90g、14.93mmol)の溶液に、 NH_4OAc (5.75g、74.65mmol)を添加し、次いで混合物を78℃で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去した。残留物をEA(500mL)で希釈し、飽和 NaHCO_3 水溶液(30mL×3)及びブライン(30mL×3)で洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(PE:EA=30/1~10/1)により精製して、化合物287C(2.52g、収率64.87%)を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.94 - 7.93 (m, 2H), 7.73 - 7.71 (m, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.23 - 4.18 (m, 2H), 1.33 - 1.29 (m, 3H).

【1925】

DCE(60.00mL)中の化合物287C(2.5g、9.61mmol)の混合物に、 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (4.02g、12.49mmol)を N_2 下、0℃で4回に分けて添加し、混合物を0℃で6時間攪拌し、次いでゆっくりと25℃に加温した。次いで、混合物を25℃で0.5時間攪拌した。反応混合物を0℃にて飽和 NaHCO_3 水溶液(150mL)でクエンチし、ゆっくりと25℃に加温し、DCM(100mL×3)で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(PE:EA=20/1~10/1)により精製して、化合物287D(650mg、収率21.23%)を黄色油状物として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.34 - 8.18 (m, 1H), 8.16 - 8.13(s, 1H), 7.96 - 7.90 (m, 1H), 4.28 - 4.23 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.28 - 1.23 (m, 3H).

40

【1926】

50

DCE(5mL)及びCH₃COOH(10mL)中の化合物287D(600mg、1.89mmol)の混合物を、90℃で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、溶媒を除去し、残留物を得た。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(PE:EA=30/1~10/1)により精製して、化合物287E(120mg、221.31μmol、収率11.71%、純度55.37%)を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.42 - 8.33 (m, 1H), 8.17 - 8.15 (m, 1H), 7.99 - 7.26 (m, 1H), 4.40 - 4.37 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.35 - 1.32 (m, 3H).

【1927】

MeOH(6mL)及びH₂O(3mL)中の化合物287E(110mg、366.39μmol)の溶液に、LiOH·H₂O(61mg、1.47mmol)を添加し、次いで混合物を25℃で0.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮してMeOHを除去した。残留物をH₂O(20mL)で希釈し、1N HClでpH約3に調整し、次いでEtOAc(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(30mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、中間体化合物287F(86mg、収率59.17%)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.45 - 8.26 (m, 2H), 8.10 - 8.07 (m, 1H), 2.58 (s, 3H).

【1928】

化合物287(12.1mg、収率20.26%、オフホワイトの固体)は、対応する出発物質、化合物287F及び3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル-ブタンアミド(274D)から、実施例5の通りに調製した。化合物287: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 11.10 (d, J=7.2 Hz, 1H), 8.46 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.18 - 7.99 (m, 1H), 7.72 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.23 - 7.04 (m, 5H), 6.70 (br s, 1H), 5.64 - 5.52 (m, 1H), 5.45 (br s, 1H), 3.57 - 3.47 (m, 1H), 3.10 - 2.94 (m, 1H), 2.55 (d, J=0.80 Hz, 3H). MS (ESI) m/z (M+1)⁺ 447.2.

【1929】

(実施例164)

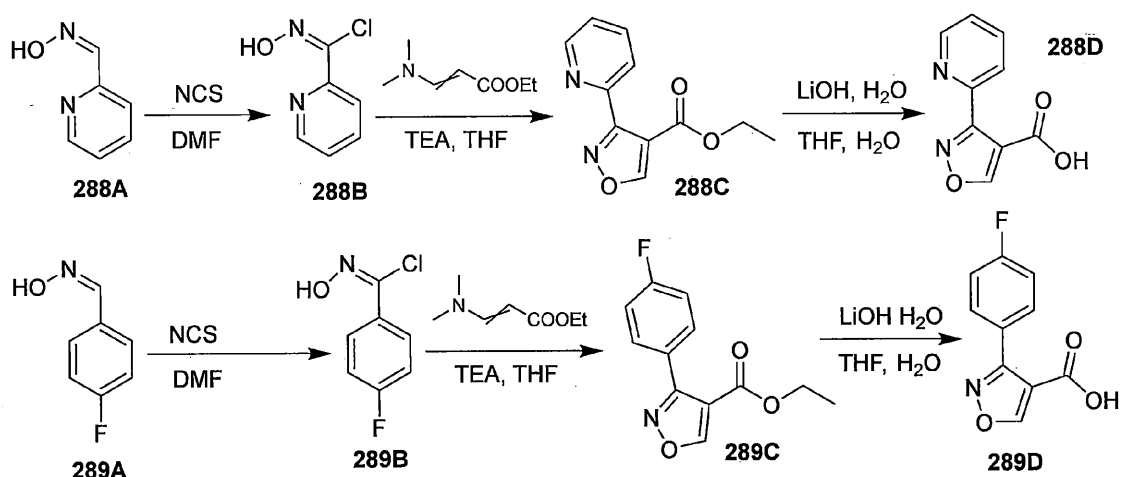
化合物288~289

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-(ピリジン-2-イル)イソオキサゾール-4-カルボキサミド(288)

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-(4-フルオロフェニル)イソオキサゾール-4-カルボキサミド(289)

【1930】

【化233】



【1931】

NH₂OH·HCl(156mg、2.24mmol)及びNaOAc(184mg、2.24mmol)を、EtOH(15mL)中のピコリンアルデヒド(200mg、1.87mmol)の溶液中に添加した。混合物を60℃で2時間加熱した。反応混合物を濃縮した。ジクロロメタン(50mL)を添加した。有機相をH₂O(10mL)及びブライン(

10mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、中間体化合物288A(180mg、収率:78.8%)を黄色固体として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.47 (br s, 1H), 8.57 (br d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.50 (br d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.85 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.69 - 7.62 (m, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 1H), 7.26 - 7.17 (m, 1H).

【1932】

DMF(2mL)中の化合物288A(180mg、1.47mmol)の混合物に、NCS(216mg、1.62mmol)を20℃で一度に添加した。混合物を20℃で12時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。残留物を水(20mL)に注ぎ入れた。水性相を酢酸エチル(50mL×3)で抽出した。合わせた有機相をブライン(20mL×2)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、中間体化合物288B(200mg、収率:87.1%)を褐色固体として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 10.79 (br s, 1H), 8.72 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.80 (dt, J = 1.7, 7.8 Hz, 1H), 7.39 (ddd, J = 0.8, 5.0, 7.4 Hz, 1H), 2.79 (s, 1H).

10

【1933】

THF(10mL)中のエチル3-(ジメチルアミノ)アクリレート(92mg、639 μmol)、TEA(129mg、1.28mmol)の混合物に、THF(10mL)中の化合物288B(200mg、1.28mmol)の溶液を20分間かけて添加した。混合物を20℃で攪拌し、12時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。残留物を分取TLC(SiO₂、石油エーテル:酢酸エチル=1:1)により精製して、化合物288C(150mg、収率:53.8%)を黄色油状物として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃-d) δ 9.02 - 8.97 (m, 1H), 8.75 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.87 - 7.76 (m, 2H), 7.45 - 7.36 (m, 1H), 4.27 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

20

【1934】

THF(5mL)及びH₂O(1mL)中の化合物288C(150mg、687 μmol)の混合物に、LiOH·H₂O(58mg、1.4mmol)を添加した。混合物を15℃で12時間攪拌した。混合物を濃縮して溶媒を除去した。混合物をHCl水溶液(1M)でpH約5に調整し、濃縮して、中間体化合物288D(130mg、収率:99.5%)を褐色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.57 (s, 1H), 8.76 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.11 - 8.05 (m, 2H), 7.65 (dt, J = 3.1, 5.3 Hz, 1H).

【1935】

化合物288(73.8mg、収率:81.7%、黄色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物288Dから、実施例5の通りに調製した。化合物288: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.10 (br d, J = 7.0 Hz, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.46 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.11 - 8.01 (m, 2H), 7.81 (br s, 1H), 7.65 - 7.51 (m, 2H), 7.17 - 7.08 (m, 5H), 5.62 - 5.52 (m, 1H), 3.27 (dd, J = 5.0, 13.8 Hz, 1H), 3.13 - 3.06 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 365.1.

30

【1936】

化合物288に使用した手順に従って、化合物289(83.1mg、収率:70.9%、白色固体)を、対応する中間体カルボン酸、化合物289Dから調製した。中間体化合物289D(100mg、収率:56.8%、白色固体): ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.55 (s, 1H), 7.89 - 7.81 (m, 2H), 7.39 - 7.28 (m, 2H).

化合物289: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.32 (s, 1H), 9.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.65 - 7.56 (m, 2H), 7.33 - 7.21 (m, 7H), 5.40 - 5.29 (m, 1H), 3.19 (dd, J = 3.9, 13.9 Hz, 1H), 2.84 (dd, J = 10.0, 13.9 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 382.1.

40

【1937】

(実施例165)

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-4-メチル-1-フェニル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド(290)

【1938】

10

20

20

20

20

30

30

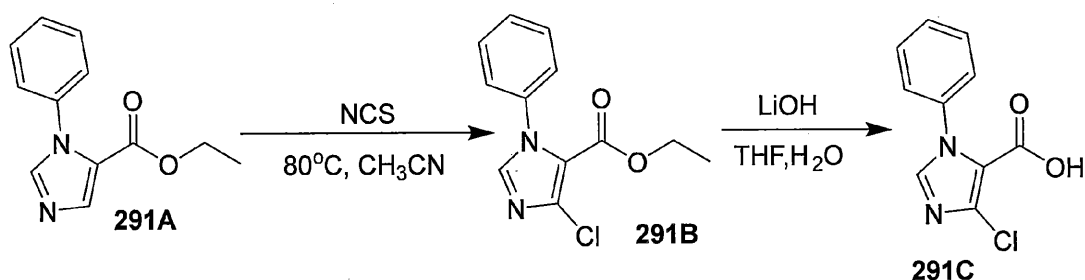
30

30

40

40

【化 2 3 5】



10

【1 9 4 5】

DCE(200mL)中のエチル1H-イミダゾール-5-カルボキシレート(10g、71.4mmol)、フェニルボロン酸(13.1g、107mmol)、 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (19.4g、107mmol)、ピリジン(11.3g、142.72mmol)及び4A MS(4.0g)の混合物を脱気し、 O_2 で3回バージし、次いで混合物を O_2 雰囲気下、 60°C で12時間攪拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、石油エーテル:酢酸エチル=20:1~5:1)により精製した。化合物291A(2.8g、収率:18.2%)を黄色固体として得た。(注記:構造をNOEにより確認した)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.79 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.47 - 7.33 (m, 3H), 7.32 - 7.22 (m, 2H), 4.14 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.16 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

20

【1 9 4 6】

CH_3CN (20mL)中の291A(1g、4.62mmol)の溶液に、NCS(925mg、6.93mmol)を 80°C で添加した。混合物を 80°C で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をDCM(50mL)に溶解し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、石油エーテル:酢酸エチル=80:1~50:1)により精製し、次いで分取TLC(石油エーテル:酢酸エチル=3:1)により精製した。化合物291B(150mg、収率:13.0%)を黄色油状物として得た。(注記:構造をHMBCにより確認した)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.77 - 7.62 (m, 1H), 7.54 - 7.37 (m, 3H), 7.29 - 7.10 (m, 2H), 4.09 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.11 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

【1 9 4 7】

THF(5mL)、 H_2O (5mL)中の291B(150mg、598 μmol)、 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (50.2mg、1.20mmol)の混合物を、 15°C で12時間攪拌した。反応混合物にHCl水溶液を添加して、pHを約5に調整した。次いで、混合物を濾過し、濾過ケーキを濃縮して、生成物を得た。化合物291C(130mg、粗製)を白色固体として得た。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.45 (br d, J = 2.2 Hz, 4H), 7.29 (br s, 2H). MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 222.8.

30

【1 9 4 8】

化合物291(47.1mg、収率:47.6%、褐色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物291Cから、実施例5の通りに調製した。化合物291: ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.74 (br d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.02 (br s, 1H), 7.79 (br s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.43 (br d, J = 4.0 Hz, 3H), 7.37 - 7.10 (m, 7H), 5.16 (br t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.13 (br d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.86 - 2.68 (m, 1H). MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 397.1.

40

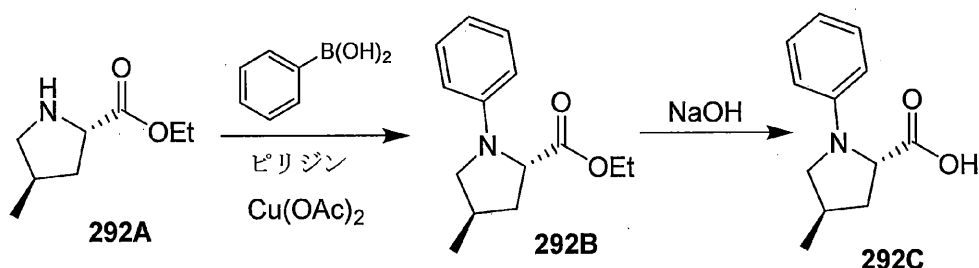
【1 9 4 9】

(実施例167)

(2S,4R)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-4-メチル-1-フェニルピロリジン-2-カルボキサミド(292)

【1 9 5 0】

【化 2 3 6】



10

【1 9 5 1】

EtOAc(5mL)中の1-(tert-ブチル)2-エチル(2S,4R)-4-メチルピロリジン-1,2-ジカルボキシレート(2g、7.77mmol)の混合物に、HCl/EtOAc(4M、20mL)を25℃で添加した。混合物を25℃で10時間攪拌した。混合物を濃縮して、残留物を得、飽和Na₂CO₃水溶液(1.5mL)を残留物に添加し、次いでDCM(200mL)を添加した。次いで、混合物を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、粗化合物292A(1.9g、粗製)を黄色油状物として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.76 (br s, 2H), 5.29 (s, 1H), 4.48 (dd, J = 4.1, 9.2 Hz, 1H), 4.27 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.73 (dd, J = 7.4, 11.3 Hz, 1H), 2.95 (dd, J = 9.1, 11.3 Hz, 1H), 2.48 - 2.28 (m, 2H), 2.05 - 1.95 (m, 1H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.13 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

20

【1 9 5 2】

DCE(15mL)中の化合物292A(1.9g、12.1mmol)及びフェニルボロン酸(2.95g、24.2mmol)の混合物に、4A°MS(4g)、ピリジン(1.91g、24.2mmol)、Cu(OAc)₂(3.29g、18.1mmol)を25℃で一度に添加した。混合物をO₂(15psi)下、60℃で10時間攪拌した。反応物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=100/1、50/1)により精製して、化合物292B(900mg、収率:31.9%)を白色油状物として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.42 - 7.32 (m, 2H), 7.29 - 7.17 (m, 3H), 4.28 - 4.08 (m, 3H), 3.67 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 2.90 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 2.69 - 2.55 (m, 1H), 2.24 - 2.14 (m, 1H), 1.96 - 1.83 (m, 1H), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.12 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

30

【1 9 5 3】

EtOH(5mL)及びH₂O(1mL)中の化合物292B(300mg、1.29mmol)の混合物に、NaOH(129mg、3.23mmol)を25℃で添加した。混合物を25℃で10時間攪拌した。反応物を濃縮し、水性相を酢酸エチル(15mL×2)で抽出した。次いで、水性相にpH約3になるまでHCl(1M)を添加した。所望の生成物を酢酸エチル(15mL×2)で抽出した。合わせた有機相をブライン(20mL×2)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、粗化合物292C(100mg、粗製)を黄色油状物として得た。

【1 9 5 4】

化合物292(12.7mg、収率:25.5%、オフホワイトの固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物292Cから、実施例5の通りに調製した。化合物292: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.30 - 7.19 (m, 4H), 7.16 - 7.09 (m, 1H), 7.09 - 6.97 (m, 3H), 6.88 - 6.77 (m, 2H), 6.73 (br s, 1H), 6.55 (dd, J = 8.2, 18.3 Hz, 2H), 5.75 - 5.61 (m, 1H), 5.61 - 5.36 (m, 1H), 4.04 - 3.92 (m, 1H), 3.65 - 3.47 (m, 1H), 3.42 (dd, J = 5.0, 14.0 Hz, 1H), 3.23 - 3.02 (m, 1H), 2.90 (dd, J = 8.9, 14.0 Hz, 1H), 2.82 - 2.68 (m, 1H), 2.41 - 2.29 (m, 1H), 2.28 - 2.04 (m, 1H), 2.03 - 1.89 (m, 1H), 1.88 - 1.70 (m, 1H), 1.13 - 1.00 (m, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 380.2.

40

【1 9 5 5】

(実施例168)

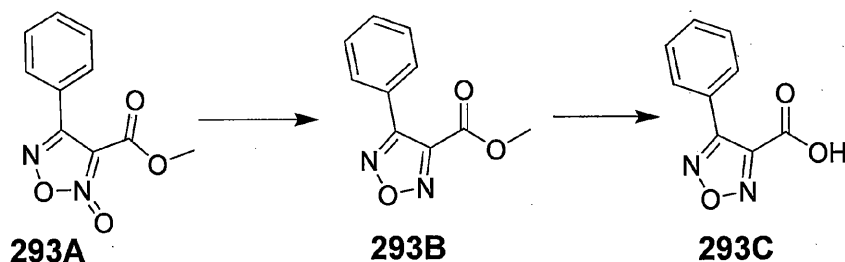
(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-4-フェニル-1,2,5-オキサジ

50

アゾール-3-カルボキサミド (293)

【1956】

【化237】



10

【1957】

ピリジン(20mL)中のケイ皮酸メチル(1g、1当量)の溶液に、 NOBF_4 (2.34g、3.2当量)を0℃で添加した。反応混合物を0℃で2日間攪拌した。溶液を氷水に注ぎ入れ、EtOAcで抽出した(3回)。合わせた有機相を水で洗浄し、 NaSO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をISCO上で精製して、化合物293Aを得た。

【1958】

亜リン酸トリメチル(5mL)中の化合物293A(0.5g)の溶液を、 N_2 下、100℃で終夜加熱した。反応物を室温に冷却し、1N HCl(10mL)でクエンチした。混合物をEtOAcで抽出した(3回)。合わせた有機相を水で洗浄し、 NaSO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をISCO上で精製して、化合物293Bを得た。

20

【1959】

化合物293は、化合物293B(720mg)をMeOH及び水中のLiOHで処理することにより得た、対応する酸、中間体化合物293Cから、実施例5の通りに調製した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.81 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.6 - 7.2 (m, 10H), 5.53 (m, 1H), 3.25 (dd, 1H), 2.83 (dd, 1H) ppm. MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 387.2.

【1960】

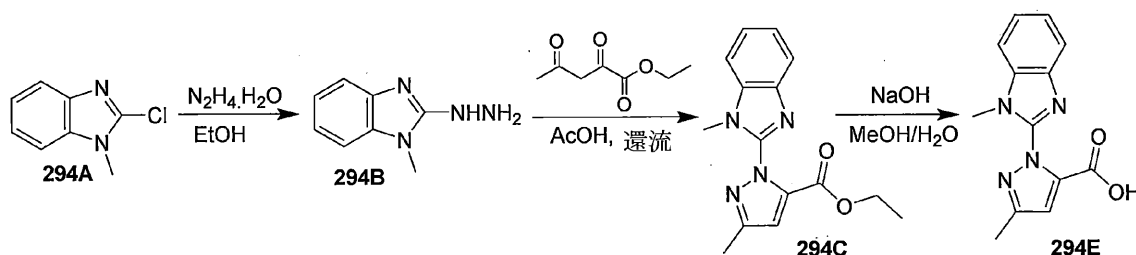
(実施例169)

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-メチル-1-(1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド (294)

30

【1961】

【化238】



40

【1962】

MeI(6.1mL、98.3mmol)を、DMF(20mL)中の2-クロロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール(5.0g、3.28mmol)及び K_2CO_3 (13.6g、98.3mmol)の混合物に添加した。混合物を25℃で1時間攪拌した。不溶物を濾過により除去し、濾液をEA(50mL)、 H_2O (50mL)で処理した。有機層を分離し、水性層をEA(35mL×3)で抽出した。合わせた有機層を H_2O (35mL×2)、ブライン(35mL×2)で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をTBME/PE(v/v=1/1、約20mL)

50

で摩砕して、化合物294A(3.3g、収率60.38%)を淡黄色固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7.60 - 7.56 (m, 2H), 7.31 - 7.24 (m, 2H), 3.80 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 167.0.

【1963】

EtOH(10mL)中の化合物294A(3.3g、19.8mmol)の混合物に、N₂H₄·H₂O(5.8g、99.1mmol、純度85%)を一度に添加した。混合物を110℃で12時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物をMTBE(20mL)で摩砕し、沈殿物を濾過し、真空中で乾燥させて、化合物294B(2.4g、収率73.1%)を白色固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7.25 - 7.21 (m, 1H), 7.17 - 7.13 (m, 1H), 6.98 - 6.89 (m, 2H), 3.45 (s, 3H).

【1964】

AcOH(20mL)中の化合物294B(1.0g、6.17mmol)及び2,4-ジオキソペンタン酸エチル(1.0g、6.48mmol)の混合物を、110℃で5時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮してAcOHを除去した。残留物にH₂O(50mL)及びEA(50mL)を添加し、次いで混合物を水性相pH約7~8になるまで飽和NaHCO₃水溶液で酸性化した。分離した水性層をEA(100mL×3)で抽出し、合わせた有機層を飽和NaCl水溶液(150mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濾過して、粗生成物を得た。粗生成物をFCC(SiO₂、石油エーテル:酢酸エチル=1:0~3:1)により精製して、化合物294C(494mg、収率27.9%)を黄色液体として得た。

【1965】

化合物294C: ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7.69 - 7.63 (m, 2H), 7.41 - 7.35 (m, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.10 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.55 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 0.99 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 285.1.

【1966】

MeOH(10mL)中の化合物294C(645mg、2.3mmol)の混合物に、NaOH(2M、5.7mL)を25℃で一度に添加した。混合物を25℃で1.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮してMeOHを移し、残留物をH₂O(10mL)に添加し、水性相pH約6~7になるまで1N HCl溶液で酸性化した。固体を分離し、減圧下で濾過して、化合物294E(482mg、粗製)を白色固体として得、これを精製することなく次の工程に直接使用した。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 13.58 (s, 1H), 7.69 - 7.61 (m, 2H), 7.40 - 7.34 (m, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.31 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 257.0.

【1967】

化合物294(27mg、収率57.7%、白色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物294Eから、実施例5の通りに調製した。化合物294: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.98 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.44 - 7.29 (m, 4H), 7.04 (m, 3H), 6.99 (m, 2H), 6.90 - 6.85 (m, 1H), 6.78 - 6.71 (m, 1H), 5.74 - 5.65 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.36 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 2.37 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 431.1.

【1968】

(実施例170)

(S)-N-(4-(シクロプロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-メチル-1-(1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(295)

【1969】

化合物295(50.0mg、収率:50.16%、白色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物294Eから、実施例20の通りに調製した。化合物295: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.89 - 9.76 (m, 1H), 7.66 - 7.62 (m, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 2H), 7.36 - 7.30 (m, 1H), 7.06 - 7.00 (m, 3H), 7.00 - 6.94 (m, 2H), 6.92 - 6.85 (m, 2H), 5.77 - 5.65 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.43 - 3.32 (m, 1H), 3.13 - 3.02 (m, 1H), 2.86 - 2.73 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 0.91 - 0.81 (m, 2H), 0.65 - 0.52 (m, 2H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 471.1.

【1970】

(実施例171)

化合物296~297

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(6-メトキシベンゾ[d]チア

10

20

30

40

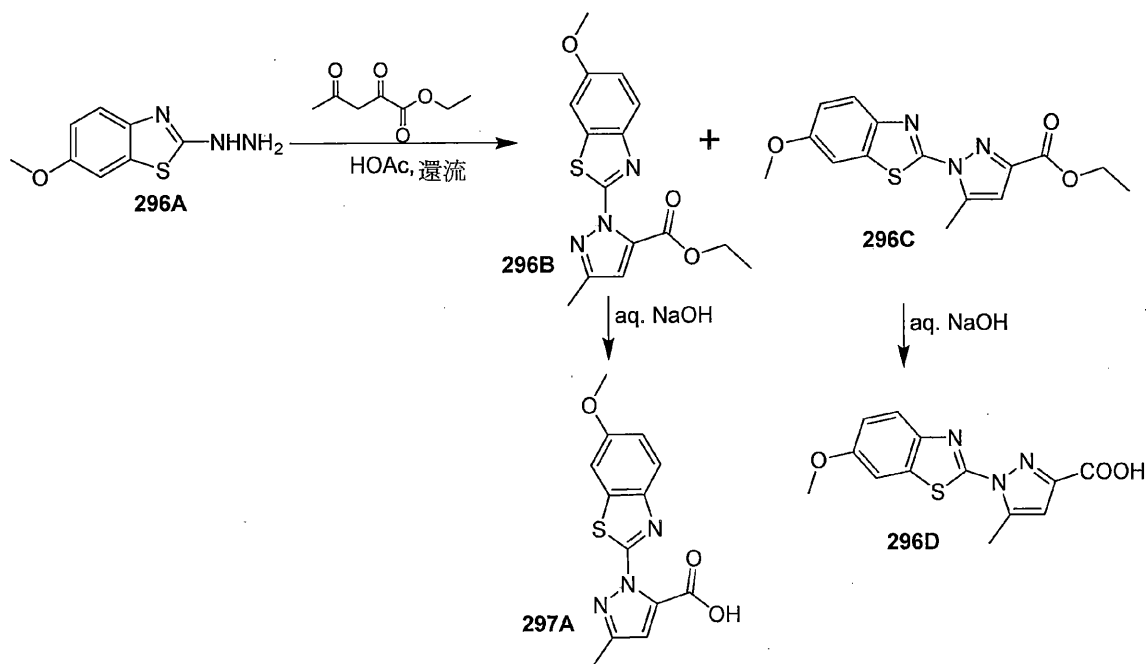
50

ゾール-2-イル)-5-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(296)

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(6-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(297)

【1971】

【化239】



10

20

【1972】

HCl(12M、5.50mL)を、0~5℃で攪拌しながらNH₂NH₂·H₂O(6.9mL、120mmol)に添加し、続いてエチレングリコール(30mL)を添加した。次いで、6-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-アミン(3.6g、20.0mmol)を少量ずつ添加した。混合物を125℃に加熱し、3時間攪拌した。室温に冷却した後、沈殿物を濾過により収集した。ケーキをEtOH(5mL×3)で洗浄して、化合物296A(3.0g、15.37mmol、収率76.8%)を淡緑色固体として得た。

30

【1973】

HOAc(20mL)中の化合物296A(1.0g、5.1mmol)及び2,4-ジオキソペンタン酸エチル(0.7mL、5.1mmol)の混合物を、120℃に加熱し、3時間攪拌した。混合物を濃縮した。残留物をMeOH(15mL)で処理した。不溶物をフィルターにより除去した。濾液を濃縮し、残留物を分取HPLCにより精製して、化合物296C(670mg、収率41.2%)を淡黄色固体として、化合物296B(74mg、収率4.6%)を桃色固体として得た。桃色固体としての不溶物(0.5g、不純)をDCM(50mL)で処理した。不溶物を濾過により除去した。濾液を飽和NaHCO₃(15mL×3)、ブライン(15mL×2)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、化合物296B(0.35g、収率21.5%)を桃色固体として得た。

40

【1974】

化合物296B: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.80 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.42 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 317.9.

【1975】

化合物296C: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.80 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.37 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 3

50

17.9.

【1976】

NaOH(2M、3.15mL、6.3mmol)を、MeOH(15mL)中の化合物296C(400mg、1.26mmol)の溶液に添加した。混合物を25℃で12時間攪拌した。混合物をH₂O(50mL)で希釈し、揮発性溶媒を蒸発により除去した。得られた水溶液を1N HClでpH約3に酸性化した。沈殿物を収集し、トルエンと共沸させて、化合物296D(320mg、収率87.8%)を白色固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 7.78 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 2.5, 8.9 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.28 (s, 3H).

【1977】

化合物296(100mg、収率43.9%、淡黄色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物296Dから、実施例5の通りに調製した。化合物296: ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 10.20 (br d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.86 (br s, 1H), 7.64 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.56 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.18 (q, J = 7.8 Hz, 4H), 7.12 (br d, J=6.8 Hz, 1H), 7.05 (d, J=2.6, 9.0 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.59 - 5.49 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.22 (br dd, J=4.5, 14.0 Hz, 1H), 3.02 (br dd, J=8.5, 14.4 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 464.1.

10

【1978】

化合物296に使用する手順と同じ手順に従って、化合物297(30mg、収率54.3%、白色固体)を、対応する中間体カルボン酸、化合物297Aから調製した。化合物297: ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8.55 (br d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.88 - 7.80 (m, 2H), 7.72 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.31 - 7.25 (m, 4H), 7.22 - 7.17 (m, 1H), 7.11 (dd, J = 2.6, 8.8 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.45 - 5.35 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.22 (br dd, J=4.1, 13.8 Hz, 1H), 3.04 (dd, J=9.4, 13.8 Hz, 1H), 2.73 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 464.1.

20

【1979】

(実施例172)

化合物298~299

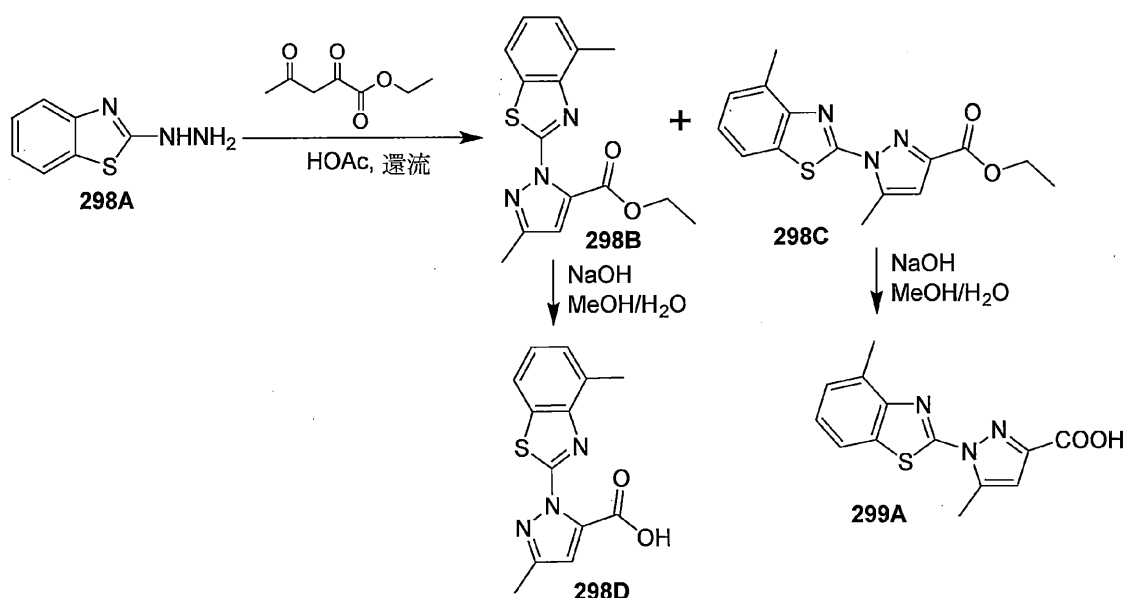
(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-メチル-1-(4-メチルベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(298)

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-メチル-1-(4-メチルベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(299)

30

【1980】

【化 2 4 0】



10

【1 9 8 1】

20

HCl(12M、2.5mL)を、エチレングリコール(30mL)中の4-メチルベンゾ[d]チアゾール-2-アミン(5.0g、30.5mmol)及びNH₂NH₂·H₂O(19.2mL、335mmol)の混合物に添加した。混合物を120℃に加熱し、5時間攪拌した。室温に冷却した後、沈殿が観察された。沈殿物を濾過により収集し、EtOH(15mL)で洗浄して、化合物298A(2.3g、収率41.7%)を白色針状結晶として得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8.98 (br.s., 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.88 - 6.84 (m, 2H), 4.98 (s, 2H), 2.38 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 179.8.

【1 9 8 2】

30

AcOH(30mL)中の化合物298A(1.7g、9.5mmol)及び2,4-ジオキソペンタン酸エチル(1.5g、9.5mmol)の混合物を、125℃に加熱し、3時間攪拌した。混合物を濃縮した。残留物をMeOH(15mL)で処理した。不溶物を濾過により除去した。濾液を濃縮し、残留物を分取HPLC(FA)により精製して、化合物298B(260mg、収率9.1%)を黄色固体として得、化合物298C(1.12g、収率39.2%)を得た。不溶物(1.4g、不純)をDCM(50mL)及び飽和NaHCO₃水溶液(15mL)で処理した。有機層を分離し、次いで飽和NaHCO₃(15mL×2)、ブライン(15mL×3)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をFCC(PE/EA=10/1)により精製して、化合物298B(620mg、収率21.7%)を黄色固体として得た。

【1 9 8 3】

40

化合物298B: ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.71 - 7.65 (m, 1H), 7.28 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 6.74 (d, J=0.9 Hz, 1H), 4.43 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.87 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 2.69 (s, 3H), 1.43 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 302.0.

【1 9 8 4】

化合物298C: ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.681 - 7.66 (m, 1H), 7.30 - 7.26 (m, 2H), 6.66 (s, 1H), 4.39 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.30 (t, J = 6.8 Hz, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 301.9.

【1 9 8 5】

NaOH(2M、2.5mL、5.0mmol)を、MeOH(10mL)中のエチル化合物298B(300mg、1.0mmol)の溶液に添加した。混合物を25℃で2時間攪拌した。濃厚な白色沈殿物が観察された。混合物をH₂O(30mL)で希釈した。そして揮発性溶媒を蒸発により除去した。残留物を1N HClでpH約3に酸性化した。沈殿物を収集し、トルエンと共沸させて、化合物298D(190mg、収率69.8%)を白色固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 13.32 (br s, 1H), 7.93 - 7.

50

87 (m, 1H), 7.37 - 7.31 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.62 (s, 3H).

【1986】

化合物298(35mg、収率42.1%、白色固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物298Dから、実施例5の通りに調製した。化合物298: ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.60 (br d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.14 (br s, 1H), 7.94 (br s, 1H), 7.88 (br s, 1H), 7.41 - 7.17 (m, 8H), 6.81 (s, 1H), 5.44 (br s, 1H), 3.23 (br s, 1H), 3.27 - 3.23 (m, 1H), 3.13 - 3.02 (m, 1H), 2.81 (br s, 3H), 2.65 (br s, 3H). MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ 448.1

【1987】

化合物298に使用する手順と同じ手順に従って、化合物299(30mg、収率25.0%、白色固体)を、対応する中間体カルボン酸、化合物299Aから調製した。化合物299: ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11.49 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.68 - 7.62 (m, 1H), 7.32 - 7.28 (m, 1H), 7.26 - 7.21 (m, 1H), 7.20 - 7.04 (m, 6H), 6.73 (s, 1H), 5.56 - 5.43 (m, 2H), 3.55 - 3.47 (m, 1H), 3.25 - 3.16 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.36 (s, 3H). MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ 448.1.

【1988】

(実施例173)

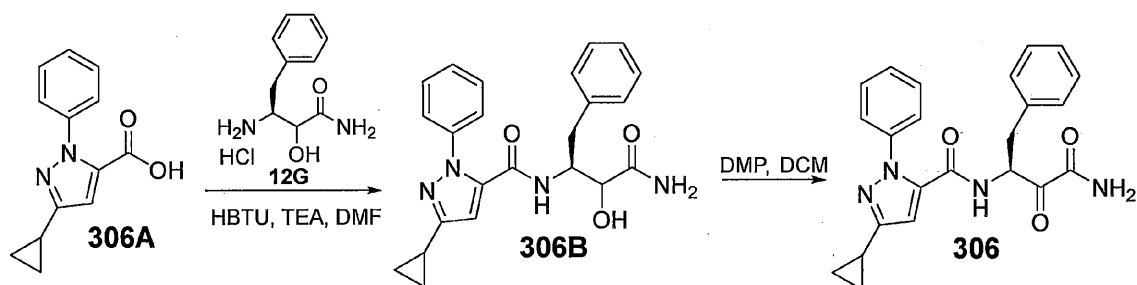
化合物306~307

【1989】

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-シクロプロピル-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(306)

【1990】

【化241】



【1991】

化合物306(25mg、24%、白色固体)は、対応する出発物質、化合物306A及び12Gから、実施例5の通りに調製した。化合物306:MS(ESI) m/z ($M+H$) $^+$ 403。

【1992】

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-フェニル-1H-インドール-2-カルボキサミド(307)

化合物307は、化合物306について先に記載した手順と同じ手順を使用して、対応する出発物質から合成した。

【1993】

(実施例174)

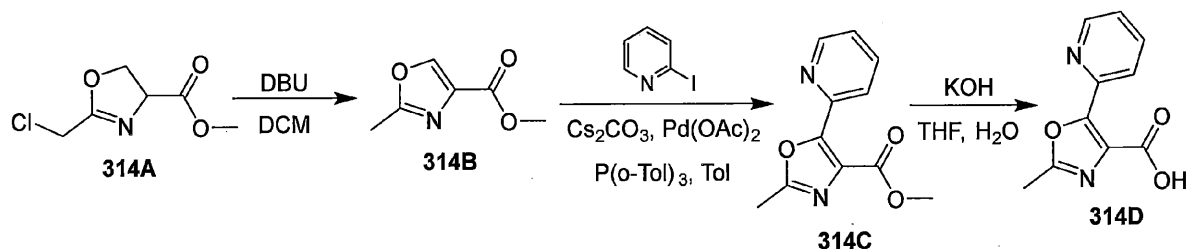
化合物314、494

【1994】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-2-メチル-5-(ピリジン-2-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド(314)

【1995】

【化242】



10

【1996】

Na (29.55mg、1.29mmol) を MeOH (90mg) に溶解した。溶液を MeOH (10mL) 及び DCM (90mL) の混合物に 0~5℃ で添加し、5 分後、2-クロロアセトニトリル (10.2mL、160.7mmol) を添加し、混合物を 0~5℃ で 1.5 時間撹拌した。次いで、エチルアセトイミデート塩酸塩 (20g、128.5mmol、HCl 塩) を 0~5℃ で添加した。スラリーを 20℃ に加温し、18 時間撹拌した。H₂O (50mL) を混合物に添加し、混合物を 15 分間撹拌して、確実に沈殿物が溶解するようにした。有機層を分離し、ブライン (30mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、化合物 314A (20.2g、収率 88.5%) を透明油状物として得、これを次の工程に直接使用した。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 4.87 - 4.82 (m, 1H), 4.55 - 4.46 (m, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.71 (s, 3H).

20

【1997】

DBU (17.2mL、113.75mmol) を、DCM (100mL) 中の化合物 314A (20.2g、113.75mmol) の溶液にゆっくりと添加した。混合物を 25℃ で 1 時間撹拌した。混合物を 2N HCl (40mL) で処理した。有機層を分離し、次いで H₂O (30mL)、ブライン (30mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、化合物 314B (13.5g、収率 84.1%) を白色固体として得、これを次の工程に直接使用した。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.68 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).

【1998】

Cs₂CO₃ (4.6g、14.2mmol) を、トルエン (20.00mL) 中の化合物 314B (1.0g、7.1mmol) 及び 2-ヨードピリジン (2.9g、14.2mmol) の混合物に添加した。次いで、P(o-トリル)₃ (216mg、0.71mmol) 及び Pd(OAc)₂ (80mg、0.35mmol) を添加した。混合物を 3 回脱気した。次いで、混合物を 110℃ に加熱し、18 時間撹拌した。混合物をセライトに通して濾過し、ケーキを EA (15mL × 2) で洗浄した。合わせた濾液を濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (PE/EA=10/1~1/1) により精製して、化合物 314C (1.0g、収率 64.6%) を淡黄色固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.69 - 8.67 (m, 1H), 8.08 - 8.06 (m, 1H), 7.96 - 7.91 (m, 1H), 7.48 - 7.45 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.50 (s, 3H).

30

【1999】

THF (10mL) 及び H₂O (2mL) 中の化合物 314C (500mg、2.3mmol) の混合物に、KOH (1.28g、22.9mmol) を 25℃ で一度に添加した。混合物を 25℃ で 1.5 時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して THF を移した。水性相を pH 約 4~5 になるまで HCl 水溶液 (1M) で酸性化し、次いで DCM (20mL × 5) で抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、化合物 314D (600mg、粗製) を薄黄色固体として得、これを精製することなく次の工程に直接使用した。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.84 - 8.75 (m, 1H), 8.25 - 8.19 (m, 1H), 8.06 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.71 - 7.66 (m, 1H), 2.56 (s, 3H).

40

【2000】

化合物 314 (30mg、収率 26.2%、白色固体) は、対応する出発物質、化合物 314D 及び 3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル-ブタンアミド (274D) から、化合物 12 の通りに調製した。化合物 314: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 11.59 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.14 - 8.09 (m, 1H), 8.03 - 7.98 (m, 1H), 7.87 - 7.80 (m, 1H), 7.26 - 7.22 (m, 1H), 7.18 - 7.05 (

50

m, 5H), 6.81 (s, 1H), 5.86 - 5.78 (m, 1H), 5.64 (s, 1H), 3.50 - 3.41 (m, 1H), 3.37 - 3.29 (m, 1H), 2.58 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 379.1.

【2001】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-2-メチル-5-フェニルオキサゾール-4-カルボキサミド(494)

化合物494(40mg、収率25.1%、白色固体)は、対応する出発物質、化合物314B及びヨードベンゼンから、化合物314の通りに調製し、続いて化合物12の通りの手順を使用して、化合物494を得た。化合物494: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.20 - 7.97 (m, 3H), 7.80 (br s, 1H), 7.61 (br d, J=10.0 Hz, 1H), 7.49 - 7.34 (m, 3H), 7.31 - 7.04 (m, 5H), 6.22 (br s, 0.22H), 6.09 (br s, 0.22H), 5.46 (dt, J=4.8, 8.0 Hz, 0.75H), 4.59 (dt, J=3.0, 10.3 Hz, 0.28H), 3.27 (dd, J=5.0, 14.1 Hz, 1H), 3.11 (br dd, J=8.3, 14.1 Hz, 1H), 2.54 - 2.50 (m, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 378.1.

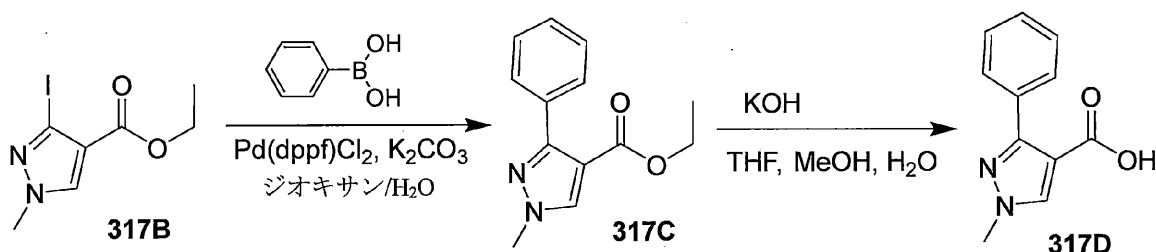
【2002】

(実施例175)

(S)-1-メチル-N-(1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(317)

【2003】

【化243】



【2004】

DMF(200mL)中のエチル3-ヨード-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート(30g、112.7mmol)の混合物に、Cs₂CO₃(110.22g、338.28mmol)を25℃で一度に添加した。次いで、ヨードメタン(18.83mL、302.45mmol)を添加した。混合物を25℃で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮してDMFの大部分を除去した。混合物をEA(100mL)及びH₂O(100mL)で処理した。有機層を分離し、水性層をEA(50mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(100mL×2)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をFCC(SiO₂、PE:EA=1:0~5:1)により精製して、化合物317B(17.24g、収率54.59%)を白色固体として得た。化合物317B: ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.25 (s, 1H), 4.20 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 1.29 - 1.23 (m, 3H).

【2005】

1,4-ジオキサン(300mL)及びH₂O(80mL)中の化合物317B(10.0g、35.7mmol)及びフェニルボロン酸(8.71g、71.4mmol)の混合物に、K₂CO₃(9.87g、71.4mmol)及びPd(dppf)Cl₂(2.61g、3.57mmol)を添加した。混合物を脱気し、N₂で3回バージし、次いで80℃で18時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して1,4-ジオキサンを移した。混合物をEA(150mL)に添加し、次いでH₂O(100mL×3)で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル:酢酸エチル=1:0~3:1)により精製して、化合物317C(8.30g、粗製)を薄赤色固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.34 (s, 1H), 7.71 - 7.64 (m, 2H), 7.41 - 7.33 (m, 3H), 4.20 - 4.06 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 1.26 - 1.12 (m, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 231.0.

【2006】

THF(15mL)及びMeOH(10mL)中の化合物317C(8.29g、36.0mmol)の混合物に、KOH(20.20g、

360.0mmol) 及び H_2O (10mL) の混合物を 25°C で添加した。混合物を 70°C で1.5時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して MeOH 及び THF を移し、水性相を pH 約 3~4 になるまで濃 HCl (36~38%) で酸性化し、沈殿した固体を濾過し、乾燥させて、化合物 317D (5.95g、収率 81.72%) を白色固体として得、これを精製することなく次の工程に直接使用した。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 8.29 (s, 1H), 7.75 - 7.70 (m, 2H), 7.42 - 7.30 (m, 3H), 3.89 (s, 3H).

【2007】

化合物 317 (1.29g、収率 63.83%) は、対応する中間体化合物 317D 及び 21G ((S)-2-アミノ-3-フェニルプロパン-1-オール) から、実施例 6 の通りに調製した。化合物 317: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 9.56 (s, 1H), 8.38 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.60 - 7.48 (m, 2H), 7.34 - 7.13 (m, 8H), 4.51 - 4.37 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.26 - 3.15 (m, 1H), 2.90 - 2.76 (m, 1H). MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ 334.1.

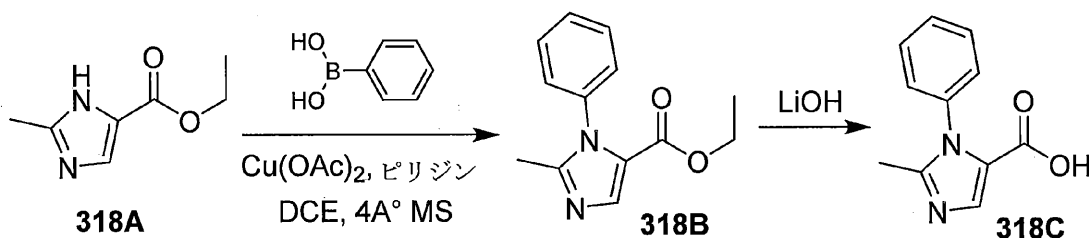
【2008】

(実施例 176)

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-2-メチル-1-フェニル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド (318)

【2009】

【化244】



【2010】

MeOH (50mL) 中の N'-ヒドロキシアセトイミドアミド (5g、67.5mmol) 及び エチルプロパ-2-イノエート (8.94g、91.1mmol) の混合物を、 65°C で4時間撹拌した。次いで、溶媒を蒸発させ、 Ph_2O (25mL) を添加した。反応混合物を 250°C で4時間撹拌した。混合物を 70°C に冷却し、MTBE (100mL) に少量ずつ注ぎ入れた。混合物を10分間撹拌した。濾過し、濾過ケーキを収集した。固体を EtOAc (200mL) 及び MeOH (50mL) に溶解した。濾過し、濾液を収集した。濾液を濃縮して、粗生成物を褐色油状物として得た。残留物を MTBE (100mL) 中に懸濁させ、10分間撹拌した。濾過し、濾過ケーキを収集して、化合物 318A (2g、収率: 19.2%) を褐色固体として得た。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.32 (br s, 1H), 7.72 - 7.49 (m, 1H), 4.25 - 4.10 (m, 2H), 3.33 (br d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.33 - 2.23 (m, 3H), 1.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

【2011】

DCE (50mL) 中の化合物 318A (2g、13.0mmol)、フェニルボロン酸 (3.16g、25.9mmol)、ピリジン (2.05g、25.9mmol) 及び 4Å モレキュラーシーブ (2g) の混合物に、 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (3.53g、19.5mmol) を添加した。混合物を O_2 (15psi) 下、 60°C で12時間撹拌した。濾過し、濾液を、石油エーテル:酢酸エチル=4:1 で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、粗生成物を得た。次いで、粗生成物を分取 TLC (EtOAc、 R_f 約 0.5) により2回、再度精製して、化合物 318B (160mg、収率: 5.36%) を黄色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.77 (s, 1H), 7.53 - 7.48 (m, 3H), 7.26 - 7.20 (m, 2H), 4.15 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.19 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

【2012】

THF (6mL) 及び H_2O (2mL) 中の化合物 318B (100mg、434 μmol) の溶液に、 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (36.5mg、

869 μmol)を添加した。混合物を15℃で24時間攪拌した。TLC(EtOAc、 R_f 約0)は、反応が完了したことを示した。混合物のpHを、1N HClを使用して約7.0に調整した。次いで、溶媒を真空下で除去して、粗化合物318C(87.0mg、粗製)を黄色油状物として得た。

【2013】

化合物318(30.3mg、収率:28.0%、白色固体)は、対応する出発物質、化合物318C及び3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル-ブタンアミド(274D)から、実施例5の通りに調製した。化合物318: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.57 - 7.39 (m, 5H), 7.30 (br s, 2H), 7.24 - 7.17 (m, 2H), 7.11 - 6.96 (m, 2H), 6.70 (br s, 1H), 6.13 (br s, 1H), 5.63 - 5.46 (m, 2H), 3.34 (dd, $J = 5.5, 14.2$ Hz, 1H), 3.12 (dd, $J = 6.8, 14.1$ Hz, 1H), 2.22 (s, 3H). MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ 377.1.

10

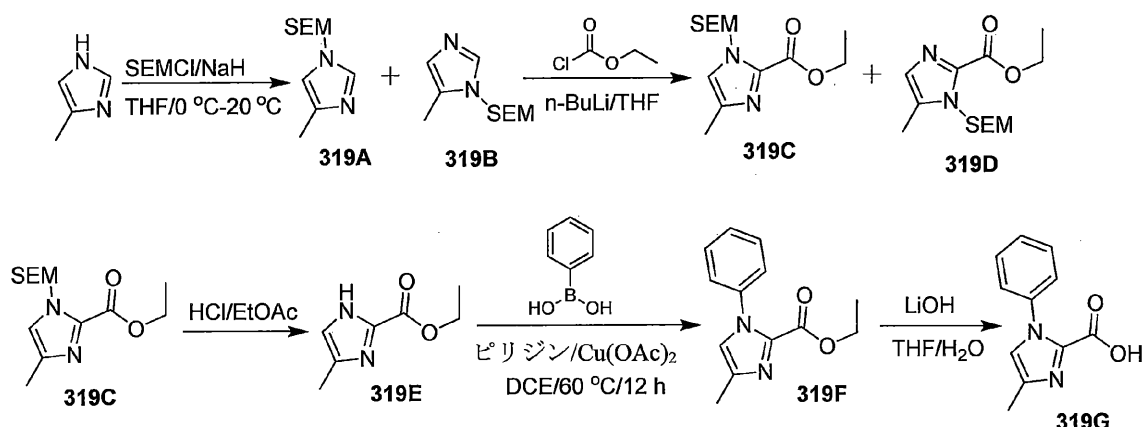
【2014】

(実施例177)

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-4-メチル-1-フェニル-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド(319)

【2015】

【化245】



20

30

【2016】

THF(100mL)中の4-メチル-1H-イミダゾール(5g、60.9mmol)の溶液に、NaH(2.68g、67mmol)を0℃でゆっくりと添加した。懸濁液を0℃で30分間攪拌し、次いでSEM-Cl(12.2g、73.1mmol)を添加した。反応混合物を20℃で12時間攪拌した。混合物を飽和 NaHCO_3 水溶液(200mL)でクエンチし、EtOAc(300mL×2)で抽出した。合わせた有機物を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、EtOAcで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、化合物319A及び319Bの混合物(10g、粗製)を黄色油状物として得た。

【2017】

THF(40mL)中の化合物319A及び319B(10g、47.1mmol)の溶液に、n-BuLi(2.5M、28.3mL)を-78℃で添加した。混合物を-78℃で1時間攪拌した。エチルカルボノクロリデート(7.67g、70.6mmol)を溶液に添加し、20℃で12時間攪拌した。混合物を NH_4Cl (水溶液;200mL)でクエンチし、EtOAc(300mL×2)で抽出した。合わせた有機物を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して、粗生成物を橙色油状物として得た。粗生成物を、石油エーテル:酢酸エチル=5:1で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、化合物319C及び319Dの混合物(2.9g、粗製)を黄色油状物として得た。

40

【2018】

HCl/EtOAc(50mL)中の319C及び319D(2g、7.03mmol)の溶液を、20℃で24時間攪拌した。LCMSは、319C及び319Dの大部分が消費されたことを示した。溶媒を除去し、残留物をEtOAc(50mL)及び水(50mL)で抽出した。次いで、水層のpHを、飽和 NaHCO_3 水溶液を使用して約8.0に調整し、残留物をEtOAc(50mL×6)で抽出した。合わせた有機物を Na_2SO_4 で乾燥させ、

50

濃縮して、319E(900mg、粗製)を褐色固体として得た。粗生成物を次の工程で直接使用した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.42 (br s, 1H), 10.62 - 10.25 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.42 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.41 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

【2019】

DCE(30mL)中の化合物319E(405mg、2.63mmol)、フェニルボロン酸(480mg、3.94mmol)、ピリジン(416mg、5.25mmol)及び4A^oモレキュラーシーブ(500mg)の混合物に、Cu(OAc)₂(716mg、3.94mmol)を添加した。混合物をO₂(15psi)下、60℃で12時間攪拌した。濾過し、残留物を、石油エーテル:酢酸エチル=5:1で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、化合物319F(400mg、粗製)を透明油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.49 - 7.44 (m, 3H), 7.33 - 7.28 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 4H).

10

【2020】

THF(3mL)及びH₂O(1mL)中の化合物319F(75mg、326 μmol)及びLiOH・H₂O(13.7mg、326 μmol)の溶液を、15℃で12時間攪拌した。TLC(石油エーテル:酢酸エチル=1:1、R_f約0.01)及びLCMSは、反応が完了したことを示した。混合物のpHを約7.0に調整し、THFをN₂により除去した。次いで、残留物を凍結乾燥して、粗化合物319G(130mg、粗製)を白色固体として得た。粗生成物を次の工程で直接使用した。MS(ESI)m/z(M+H)⁺202.8。

【2021】

化合物319(38.3mg、収率:42.3%、オフホワイトの固体)は、対応する中間体カルボン酸、化合物319Gから、実施例5の通りに調製した。化合物319: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (br s, 1H), 7.41 (br s, 3H), 7.33 - 7.28 (m, 2H), 7.21 (br d, J = 7.2 Hz, 4H), 6.85 (s, 1H), 6.70 (br s, 1H), 5.69 - 5.57 (m, 1H), 5.42 (br s, 1H), 3.39 (br dd, J = 5.0, 14.2 Hz, 1H), 3.15 (br dd, J = 7.6, 14.1 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H).

20

MS (ESI) m/z (M + H)⁺ 377.2.

【2022】

(実施例178)

化合物321、519~520

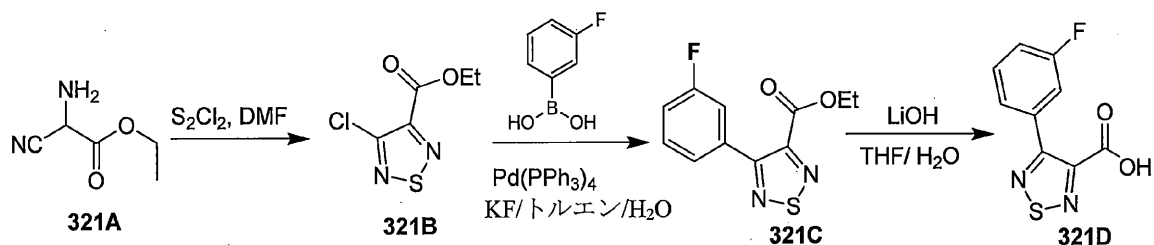
【2023】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-4-(3-フルオロフェニル)-1,2,5-チアジアゾール-3-カルボキサミド(321)

30

【2024】

【化246】



40

【2025】

EtOH(100mL)中のエチル(E)-2-シアノ-2-(ヒドロキシイミノ)アセテート(25g、1.76mol)の混合物に、PtO₂(2g、8.8mmol)を添加した。混合物をH₂(50psi)下、25℃で12時間攪拌した。濾過し、濾液を濃縮して、化合物321A(44g、粗製)を赤色油状物として得た。粗生成物を次の工程で直接使用した。

【2026】

DMF(500mL)中の化合物321A(22g、172mmol)の溶液に、チオ次亜塩素酸クロロスルファニル(69.6g、515mmol)を添加した。混合物を20℃で12時間攪拌した。混合物を氷水(1000mL)

50

に注ぎ入れ、EtOAc(500mL×3)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗生成物を、石油エーテル:酢酸エチル=30:1で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。化合物321B(12g、収率:18.1%、黄色透明油状物): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 4.50 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.46 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

【2027】

H_2O (2mL)及びトルエン(20mL)中の化合物321B(1g、5.19mmol)及び(3-フルオロフェニル)ボロン酸(1.09g、7.79mmol)の混合物に、KF(603mg、10.38mmol)及び $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (300mg、260 μmol)を N_2 下で添加した。次いで、反応混合物を N_2 下、100℃で16時間撹拌した。溶媒を蒸発させた。粗生成物を分取TLC(石油エーテル:酢酸エチル=5:1、 R_f =0.69)により精製して、化合物321C(100mg、収率:7.64%)を白色固体として得た。

10

【2028】

THF(4mL)及び H_2O (2mL)中の化合物321C(120mg、476 μmol)の混合物に、 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (39.9mg、951 μmol)を添加した。次いで、反応混合物を20℃で16時間撹拌した。pH約6になるまで1M HClを反応混合物に添加した。溶媒を真空下で除去して、粗化合物321D(100mg、粗製)を白色固体として得た。粗生成物を精製することなく次の工程で使用した。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.70 - 7.50 (m, 3H), 7.36 - 7.33 (m, 1H).

【2029】

化合物321(43.8mg、収率:61.6%、白色固体)は、対応する出発物質、化合物321D及び3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル-ブタンアミド(274D)から、実施例6の通りに調製した。化合物321: ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.39 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.48 - 7.17 (m, 8H), 5.73 (s, 1H), 5.55 - 5.43 (m, 1H), 3.21 (dd, $J = 3.6, 14.0$ Hz, 1H), 2.85 (dd, $J = 10.0, 14.0$ Hz, 1H). MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 399.1.

20

【2030】

3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-N-(2-オキソ-1-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(519)

化合物519(50mg、収率:17.5%、白色固体)は、対応する出発物質、3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸及び2-アミノ-2-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)エタン-1-オールから、化合物21の通りに調製した。化合物519: ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.61 (s, 1H), 8.98 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.75 - 7.70 (m, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 2H), 7.49 - 7.40 (m, 2H), 7.26 - 7.17 (m, 2H), 5.77 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H). MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 406.1.

30

【2031】

3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-N-(1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(520)

化合物520(60mg、収率:39.6%、薄黄色固体)は、対応する出発物質、3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸及び3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル-ブタンアミド(274D)から、化合物21の通りに調製した。化合物520: ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.56 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.47 - 7.33 (m, 2H), 7.23 - 7.08 (m, 5H), 6.95 (dd, $J = 2.9, 6.6$ Hz, 2H), 6.00 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.70 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.07 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H). MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 392.0.

40

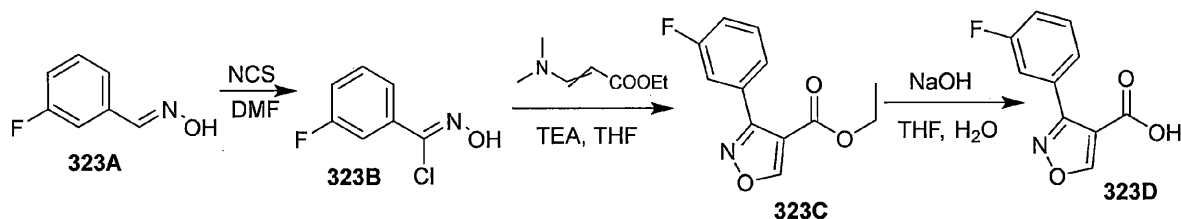
【2032】

(実施例179)

(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-(3-フルオロフェニル)イソオキサゾール-4-カルボキサミド(323)

【2033】

【化 2 4 7】



10

【2 0 3 4】

EtOH(10mL)及びH₂O(20mL)中の3-フルオロベンズアルデヒド(10g、80.6mmol)及びNH₂OH・HCl(6.2g、88.6mmol)の懸濁液に、氷(50g)を添加した。次いで、H₂O(20mL)中のNaOH(8.1g、201.4mmol)の水溶液を、固体の大部分が溶解する10分間をかけて滴下添加した。次いで、混合物を16℃で2時間攪拌した。次いで、得られた混合物をHCl(5N)で酸性化した。次いで、混合物をジクロロメタン(80mL)で3回抽出して、化合物323A(10g、収率:89.2%)を薄黄色固体として得た。生成物をその後に精製することなく次の工程に使用した。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.13 (s, 1H), 7.95 (br s, 1H), 7.39 - 7.30 (m, 3H), 7.13 - 7.06 (m, 1H).

20

【2 0 3 5】

NCS(5.3g、39.5mmol)を、DMF(20mL)中の化合物323A(5g、35.9mmol)の溶液に添加し、続いて20℃で3時間攪拌した。反応混合物をH₂O(60mL)で希釈し、酢酸エチル(100mL×2)で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物323B(5.7g、収率:91.4%)を黄色固体として得た。生成物をその後に精製することなく次の工程に使用した。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.21 (s, 1H), 7.66 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.57 (br d, J = 10.1 Hz, 1H), 7.43 - 7.33 (m, 1H), 7.16 (tt, J = 1.1, 8.3 Hz, 1H).

【2 0 3 6】

THF(15mL)中のエチル3-(ジメチルアミノ)アクリレート(825mg、5.8mmol)及びTEA(583mg、5.8mmol)の溶液に、THF(35mL)中の化合物323B(1g、5.8mmol)の溶液を30分間かけて滴下添加した。混合物を16℃で12時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル:酢酸エチル=1:0~30:1)により精製して、化合物323C(800mg、収率:59%)を淡黄色油状物として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.03 (s, 1H), 7.62 - 7.51 (m, 2H), 7.45 (dt, J = 5.8, 8.0 Hz, 1H), 7.25 - 7.17 (m, 1H), 4.32 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.33 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

30

【2 0 3 7】

THF(5mL)及びH₂O(1mL)中の化合物323C(224mg、952 μmol)の混合物に、LiOH・H₂O(80mg、1.90mmol)を添加した。混合物を15℃で12時間攪拌した。混合物を濃縮して溶媒を除去し、HCl水溶液(1M)でpH約5に調整した。混合物を濾過し、固体をH₂O(3mL)で洗浄して、中間体化合物323D(200mg、粗製)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.40 (s, 1H), 7.74 (td, J = 1.9, 10.3 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.52 (dt, J = 6.2, 7.9 Hz, 1H), 7.34 (dt, J = 2.2, 8.4 Hz, 1H).

40

【2 0 3 8】

化合物323(68.9mg、収率:66.0%、白色固体)は、対応する出発物質、化合物323D及び12Gから、実施例5の通りに調製した。化合物323: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.31 (s, 1H), 9.05 (br d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.13 (br s, 1H), 7.87 (br s, 1H), 7.54 - 7.17 (m, 9H), 5.38 (br s, 1H), 3.26 - 3.15 (m, 1H), 2.81 (br dd, J = 10.6, 13.2 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 382.1.

【2 0 3 9】

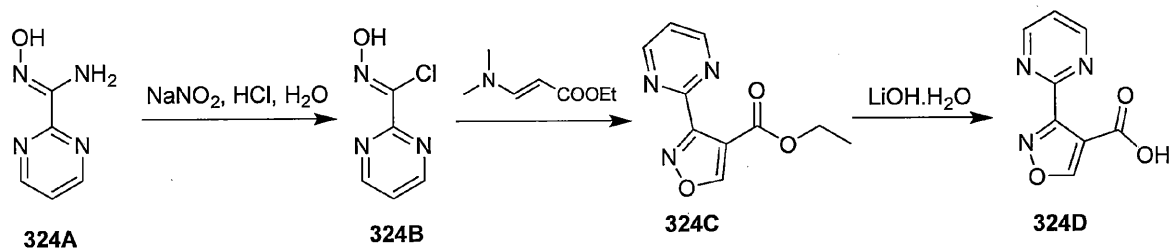
(実施例180)

50

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-(ピリミジン-2-イル)イソオキサゾール-4-カルボキサミド(324)

【2040】

【化248】



10

【2041】

MeOH(100mL)中のピリミジン-2-カルボニトリル(10g、95.2mmol)、NH₂OH·HCl(6.94g、99.9mmol)及びCH₃ONa(5.40g、99.9mmol)の混合物を、70℃に2時間加熱した。混合物を濃縮し、残留物に水(50mL)を添加して、沈殿物を得、固体を濾過し、水(5mL×2)、MTBE(10mL)で洗浄して、化合物324A(10.4g、収率:79.1%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.18 (s, 1H), 8.84 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 7.51 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 5.84 (br s, 2H).

20

【2042】

H₂O(7mL)中のNaNO₂(1.25g、18.1mmol)を、HCl(40mL)中の化合物324A(2g、14.5mmol)の溶液に0℃で添加し、混合物を0℃で2時間攪拌した。混合物を飽和NaHCO₃水溶液でpH約6に調整して、沈殿物を得た。固体を濾過し、水(5mL×2)で洗浄し、乾燥させて、化合物324B(1.40g、収率:61.4%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.95 (s, 1H), 8.92 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 7.60 (t, J = 5.0 Hz, 1H).

【2043】

THF(4mL)中の化合物324B(500mg、3.17mmol)の懸濁液を、THF(6mL)中の3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタンアミド(454mg、3.17mmol)及びTEA(321mg、3.17mmol)の混合物に少量ずつ添加し、混合物を10℃で12時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮し、残留物を分取TLC(石油エーテル:酢酸エチル=1:1)により精製して、化合物324C(300mg、収率:43.2%)を黄色油状物として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.46 - 7.39 (m, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 7.30 - 7.27 (m, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 4H), 7.05 - 7.00 (m, 2H), 6.87 (br s, 1H), 5.92 - 5.85 (m, 2H), 5.40 (br s, 1H), 4.22 (dd, J = 1.3, 4.9 Hz, 1H), 4.17 - 4.09 (m, 1H), 2.92 - 2.81 (m, 2H).

30

【2044】

THF(5mL)、EtOH(3mL)、H₂O(2mL)中の化合物324C(150mg、684 μmol)及びLiOH·H₂O(43.1mg、1.03mmol)の混合物を、10℃で12時間攪拌した。LCMSは所望のMSを示し、有機溶媒を真空下で除去し、水層をMTBE(5mL)で抽出し、次いで1N HClでpH約4に調整し、混合物を濃縮して、粗化合物324D(130mg、粗製)を黒色固体として得た。

40

【2045】

化合物324(27.9mg、収率:62.3%、黄色固体)は、対応する出発物質、化合物324D及び3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタンアミド(274D)から、実施例6の通りに調製した。化合物324: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.16 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.84 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.66 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 7.27 - 7.05 (m, 5H), 5.51 (dt, J = 5.0, 7.6 Hz, 1H), 3.21 (dd, J = 4.9, 14.1 Hz, 1H), 3.00 (dd, J = 7.8, 14.0 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 366.1.

【2046】

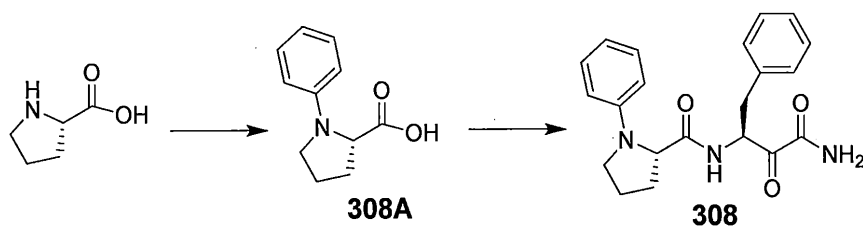
(実施例181)

50

(S)-N-((S)-4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-フェニルピロリジン-2-カルボキサミド (308)

【2047】

【化249】



10

【2048】

DMA(15mL)中のL-プロリン(1.15g、1当量)及びヨードベンゼン(2.04g、1当量)、 K_2CO_3 (2.07g、1.5当量)及びCuI(0.19g、0.1当量)の混合物を、 N_2 雰囲気下で90℃に48時間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を酢酸エチル及び水で希釈し、HClでpHを約3に調整した。有機層を分離し、水性層を酢酸エチルで抽出した(5回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。残留物をISCO上で精製して、化合物酸308Aを得た。

20

【2049】

化合物308は、酸、中間体化合物308Aから、実施例5の通りに調製した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO): ^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.3 - 7.5 (m, 2H), 7.38 - 7 (m, 7H), 6.7 - 6.2 (m, 4H), 5.2 (m, 0.5H), 4.35 (m, 0.5H), 3.9-3.3 (m, 3H), 3.2 - 2.8 (m, 2H) 2.2 - 1.7 (m, 4H) ppm. MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 356.9.

【2050】

(実施例182)

化合物325~327

【2051】

化合物325~327は、化合物321について先に記載した手順と同じ手順を使用して、対応する出発物質から合成した。

30

【2052】

化合物325:N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-4-(M-トリル)-1,2,5-チアジアゾール-3-カルボキサミド: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.42 (br d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.17 (br s, 1H), 7.92 (br s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.39 - 7.13 (m, 8H), 5.55 - 5.43 (m, 1H), 3.20 (br dd, J = 3.0, 14.2 Hz, 1H), 2.85 (br dd, J = 10.0, 14.0 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 395.1.

【2053】

化合物326:N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-4-(o-トリル)-1,2,5-チアジアゾール-3-カルボキサミド: ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.52 (br d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 1H), 7.31 - 7.19 (m, 6H), 7.13 (br d, J = 6.6 Hz, 2H), 6.71 (br s, 1H), 5.66 (dt, J = 5.3, 7.5 Hz, 1H), 5.59 (br s, 1H), 3.41 (dd, J = 5.1, 14.1 Hz, 1H), 3.18 (dd, J = 7.3, 14.1 Hz, 1H), 2.17 - 2.01 (m, 3H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 395.1.

40

【2054】

化合物327:N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-4-(2-フルオロフェニル)-1,2,5-チアジアゾール-3-カルボキサミド: ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.58 - 7.41 (m, 3H), 7.33 - 7.21 (m, 4H), 7.19 - 7.08 (m, 3H), 6.74 (br s, 1H), 5.79 - 5.68 (m, 1H), 5.65 (br s, 1H), 3.50 - 3.37 (m, 1H), 3.36 - 3.23 (m, 1H). MS (ESI)

50

m/z (M+H)⁺ 399.1.

【2055】

(実施例183)

化合物328～329

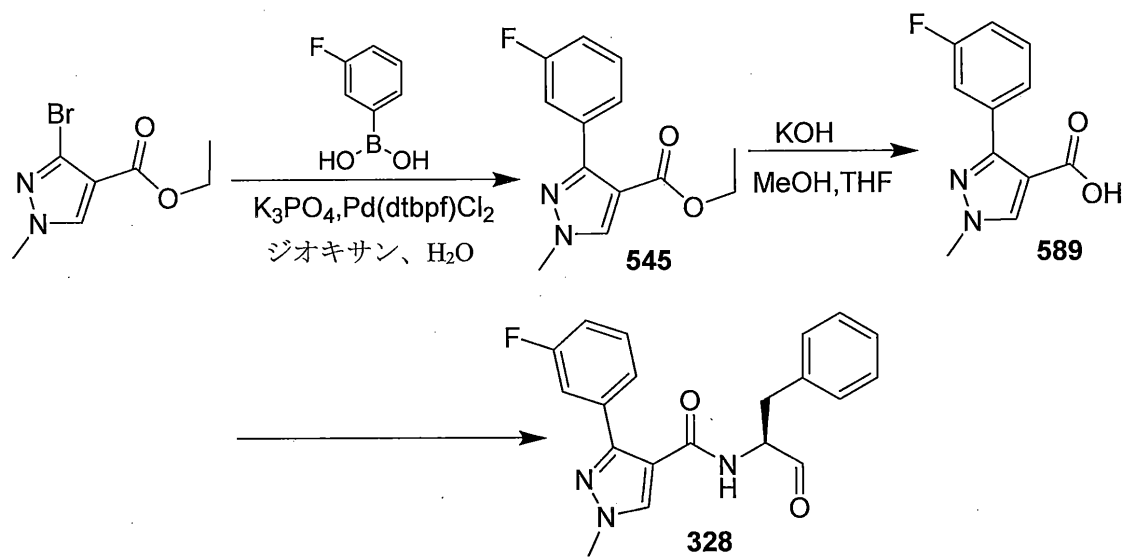
【2056】

化合物328～329は、化合物317について先に記載した手順と同じ手順を使用して、対応する出発物質から合成した。

【2057】

【化250】

10



20

【2058】

化合物328は、化合物317における手順と同じ手順を使用して、中間体545及び589を介してエチル3-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート及び(3-フルオロフェニル)ボロン酸を使用して合成した。化合物328: (S)-3-(3-(3-フルオロフェニル)-1-メチル-N-(1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.57 (s, 1H), 8.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 2H), 7.37 - 7.29 (m, 1H), 7.29 - 7.21 (m, 4H), 7.21 - 7.09 (m, 2H), 4.50 - 4.42 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.24 - 3.18 (m, 1H), 2.85 - 2.77 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 352.1.

30

【2059】

化合物329: (S)-1-メチル-N-(1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)-3-(M-トリル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.56 (s, 1H), 8.35 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.32 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.29 - 7.18 (m, 5H), 7.17 - 7.14 (m, 1H), 7.12 - 7.07 (m, 1H), 4.47 - 4.40 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.22 - 3.16 (m, 1H), 2.85 - 2.78 (m, 1H), 2.29 - 2.25 (m, 1H), 2.27 (s, 2H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 348.1.

40

【2060】

(実施例184)

化合物330

【2061】

化合物330は、中間体250Dから、化合物317について先に記載した手順と同じ手順を使用して合成した。

【2062】

50

化合物330: (S)-1-シクロプロピル-N-(1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド: ^1H NMR (400MHz, CD_3CN) δ 9.59 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.56 - 7.08 (m, 10H), 6.65 (s, 1H), 4.58 - 4.44 (m, 1H), 3.77 - 3.58 (m, 1H), 3.30 - 3.15 (m, 1H), 2.95 - 2.86 (m, 1H), 1.15 - 0.99 (m, 4H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 360.1.

【2063】

(実施例185)

化合物331~333、415~424

【2064】

化合物331~333は、中間体32Fから、化合物168について先に記載した手順と同じ手順を使用して合成した。

10

【2065】

化合物331: (S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-(*m*-トリル)ブタン-2-イル)-1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド: ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.25 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.09 - 8.01 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.61 - 7.56 (m, 2H), 7.40 - 7.22 (m, 3H), 6.85 (s, 3H), 5.28 (br s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.11 - 3.04 (m, 1H), 2.77 - 2.68 (m, 1H), 2.22 (s, 6H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 405.2.

【2066】

化合物332: (S)-N-(1-アミノ-1,2-ジオキソペンタン-3-イル)-1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド: ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.26 (br d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.02 (br s, 1H), 7.76 (br s, 1H), 7.69 (br d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.39 - 7.28 (m, 3H), 4.95 (br t, J = 10.0 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 1.90 - 1.75 (m, 1H), 1.66 - 1.50 (m, 1H), 0.94 (t, J = 7.3 Hz, 3H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 315.1.

20

【2067】

化合物333: N-((3S,4R)-1-アミノ-4-メチル-1,2-ジオキソヘキサン-3-イル)-1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド: ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.19 (s, 1H), 8.07 - 7.94 (m, 2H), 7.75 - 7.59 (m, 3H), 7.43 - 7.27 (m, 3H), 5.06 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.11 - 1.88 (m, 1H), 1.36 (ddd, J = 3.9, 7.3, 13.7 Hz, 1H), 1.20 - 1.04 (m, 1H), 0.91 - 0.79 (m, 6H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 343.2.

30

【2068】

化合物415(45mg、収率:60.98%): (S)-N-(1-アミノ-5-メチル-1,2-ジオキソヘキサン-3-イル)-1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド: ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.24 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.66 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.35 - 7.26 (m, 3H), 5.13 - 5.07 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 1.75 - 1.65 (m, 1H), 1.51 - 1.42 (m, 2H), 0.88 (d, J = 6.6 Hz, 6H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 343.1.

【2069】

化合物416(25mg、収率:34.6%): (S)-N-(1-アミノ-5,5-ジメチル-1,2-ジオキソヘキサン-3-イル)-1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド: ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.26 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.13 - 8.09 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.78 - 7.66 (m, 3H), 7.38 - 7.28 (m, 3H), 5.19 (br t, J = 6.9 Hz, 1H), 3.93 - 3.87 (m, 3H), 1.61 - 1.46 (m, 2H), 0.95 (s, 9H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 357.2.

40

【2070】

化合物417(25mg、収率:71.7%): N-(1-アミノ-1,2-ジオキソ-5-フェニルペンタン-3-イル)-1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド: ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.44 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.68 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.36 - 7.23 (m, 5H), 7.22 - 7.14 (m, 3H), 4.99 - 4.91 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.79 - 2.69 (m, 1H), 2.67 - 2.59 (m, 1H), 2.10 - 1.99 (m, 1H), 1.87 - 1.76 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 391.2.

50

【2071】

化合物418(25.1mg、収率:22.25%):N-(4-アミノ-1-(3,5-ジクロロフェニル)-3,4-ジオキソブタン-2-イル)-1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.05 (br. s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.79 (br. s, 1H), 7.55 - 7.44 (m, 3H), 7.32 - 7.21 (m, 5H), 5.25 - 5.17 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.19 - 3.11 (m, 1H), 2.88 - 2.77 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 445.0.

【2072】

化合物419(10mg、収率:17.6%):(S)-N-(1-アミノ-1,2-ジオキソヘブタン-3-イル)-1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.23 (br d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.65 (br d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.36 - 7.25 (m, 3H), 5.07 - 4.93 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 1.79 - 1.67 (m, 1H), 1.57 - 1.44 (m, 1H), 1.37 - 1.20 (m, 4H), 0.84 (br t, J = 6.9 Hz, 3H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 343.2.

10

【2073】

化合物420(25mg、収率:38.7%):(S)-N-(4-アミノ-1-(4-メトキシフェニル)-3,4-ジオキソブタン-2-イル)-1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.04 (s, 1H), 7.85 - 7.67 (m, 2H), 7.66 - 7.46 (m, 3H), 7.37 - 7.29 (m, 3H), 7.17 - 7.09 (m, 2H), 6.89 - 6.77 (m, 2H), 5.33 - 5.24 (m, 1H), 3.94 - 3.85 (m, 3H), 3.76 - 3.71 (m, 3H), 3.16 - 3.10 (m, 1H), 2.88 - 2.80 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 407.1.

20

【2074】

化合物421(10mg、収率:28.2%):(S)-N-(4-アミノ-1-(4-ヒドロキシフェニル)-3,4-ジオキソブタン-2-イル)-1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.25 (s, 1H), 8.25 (br d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.06 (s, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.60 - 7.52 (m, 2H), 7.36 - 7.26 (m, 3H), 7.03 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.67 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.28 - 5.17 (m, 1H), 3.92 - 3.85 (m, 3H), 3.03 (dd, J = 4.1, 13.8 Hz, 1H), 2.73 - 2.68 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 393.1.

【2075】

化合物422(20.3mg、収率:27.2%):N-(1-アミノ-6,6,6-トリフルオロ-1,2-ジオキソヘキサン-3-イル)-1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.54 (br d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.03 (br s, 1H), 7.78 (br s, 1H), 7.68 (br d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.39 - 7.27 (m, 3H), 5.00 - 4.90 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.43 - 2.36 (m, 2H), 2.12 - 1.98 (m, 1H), 1.87 - 1.72 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+1) $^+$ 383.1.

30

【2076】

化合物423(23mg、収率:35.5%):(S)-N-(4-アミノ-1-(1H-インドール-3-イル)-3,4-ジオキソブタン-2-イル)-1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.81 (s, 1H), 8.18 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.11 - 8.01 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.56 - 7.46 (m, 2H), 7.32 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28 - 7.21 (m, 3H), 7.14 - 7.08 (m, 1H), 7.08 - 7.02 (m, 1H), 6.99 - 6.93 (m, 1H), 5.39 - 5.31 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.30 - 3.23 (m, 1H), 2.96 - 2.87 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 416.2.

40

【2077】

化合物424(23.6mg、収率:24.48%):N-(5-アミノ-1,1,1-トリフルオロ-4,5-ジオキソペンタン-3-イル)-1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.78 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.14 - 8.02 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.70 - 7.63 (m, 2H), 7.39 - 7.29 (m, 3H), 5.20 - 5.13 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.97 - 2.80 (m, 1H), 2.74 - 2.60 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+1) $^+$ 369.1.

【2078】

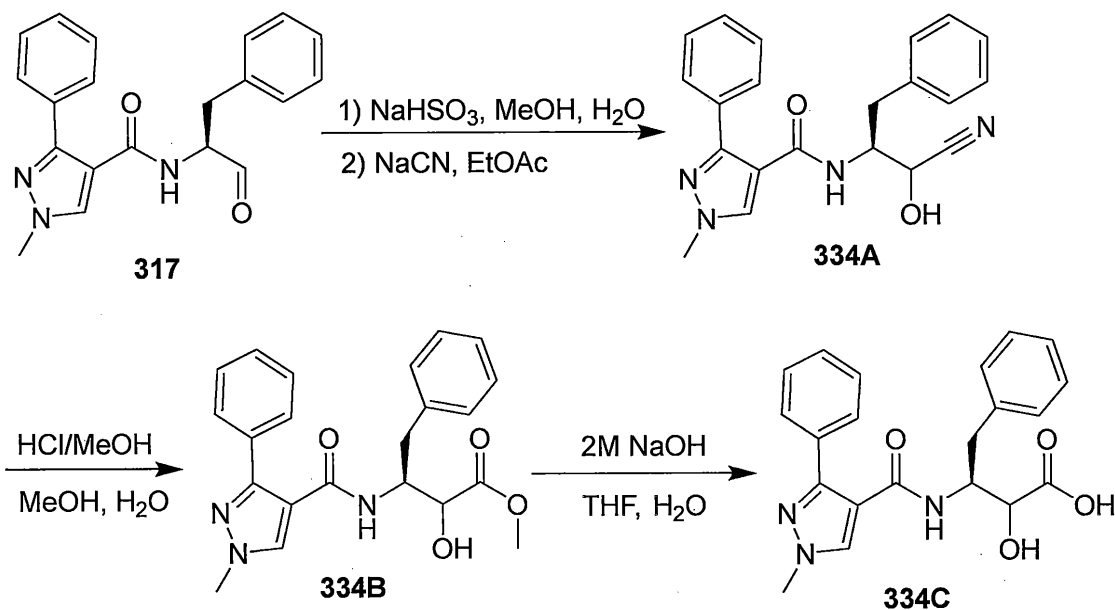
(実施例186)

50

化合物334~340

【2079】

【化251】



10

20

【2080】

化合物317を、中間体98Cから98Dへの変換に使用した通りの反応条件に供して、中間体334A(1.82g、収率89.9%)を白色固体として得、これを精製することなく次の工程に直接使用した。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.17 - 8.05 (m, 1H), 8.03 - 7.89 (m, 1H), 7.51 - 7.40 (m, 2H), 7.29 - 7.13 (m, 8H), 6.89 - 6.76 (m, 1H), 4.69 - 4.42 (m, 1H), 4.40 - 4.26 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.10 - 2.94 (m, 1H), 2.84 - 2.60 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 361.1.

30

【2081】

MeOH(20mL)中の化合物334A(1.82g、5.1mmol)の混合物に、HCl/MeOH(20mL)を25℃で添加した。混合物を25℃で15時間攪拌した。反応混合物の溶媒を減圧下で除去した後、MeOH(25mL)及びH₂O(25mL)を添加し、次いで混合物を25℃で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去して、化合物334B(2g、粗製)を白色固体として得、これを精製することなく次の工程に直接使用した。

【2082】

THF(15mL)及びMeOH(15mL)中の化合物334B(2g、5.1mmol)の混合物に、NaOH水溶液(2M、13mL)を25℃で添加した。混合物を25℃で6時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮してMeOH及びTHFを移した。H₂O(10mL)を混合物中に添加し、これをTBME(10mL×2)で洗浄し、次いで水性相をpH約4~5になるまでHCl水溶液(1M)で酸性化した。沈殿物を濾過し、乾燥させて、化合物334C(1.33g、収率69.1%)を白色固体として得、これを精製することなく次の工程に直接使用した。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 12.55 (s, 1H), 8.03 - 7.93 (m, 1H), 7.90 - 7.39 (m, 3H), 7.32 - 7.14 (m, 8H), 5.74 - 5.25 (m, 1H), 4.54 - 4.36 (m, 1H), 4.10 - 3.94 (m, 1H), 3.85 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.92 - 2.71 (m, 2H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 380.1.

40

【2083】

化合物334~340は、中間体334C及び対応するアミンから、化合物168について先に記載した手順と同じ手順を使用して合成した。

【2084】

50

化合物334: (S)-1-メチル-N-(4-((オキサゾール-2-イルメチル)アミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド: ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.90 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.54 - 7.33 (m, 6H), 7.22 - 7.12 (m, 3H), 7.10 (s, 1H), 6.84 - 6.77 (m, 2H), 6.10 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 5.60 - 5.46 (m, 1H), 4.76 - 4.53 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.33 - 3.22 (m, 1H), 2.96 - 2.87 (m, 1H). MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 458.2.

【2085】

化合物335: (S)-N-(4-((2-(2-メトキシエトキシ)エチル)アミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.89 (s, 1H), 7.53 - 7.45 (m, 2H), 7.44 - 7.29 (m, 4H), 7.18 (s, 3H), 6.80 (s, 2H), 6.09 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 5.58 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.68 - 3.48 (m, 8H), 3.38 (s, 3H), 3.28 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 2.97 - 2.84 (m, 1H). MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 479.2.

【2086】

化合物336: (S)-1-メチル-N-(4-((2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル)アミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.83 (s, 1H), 7.58 - 7.32 (m, 6H), 7.18 (s, 3H), 6.82 (s, 2H), 6.32 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.15 - 3.80 (m, 5H), 3.28 - 3.08 (m, 1H), 2.93 - 2.64 (m, 4H). MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 448.2.

【2087】

化合物337: (S)-N-(4-((2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル)アミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.92 - 7.79 (m, 2H), 7.52 - 7.44 (m, 2H), 7.44 - 7.33 (m, 3H), 7.21 - 7.11 (m, 3H), 6.85 - 6.74 (m, 2H), 6.09 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 5.62 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.18 - 3.99 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.31 - 3.22 (m, 1H), 3.01 (d, $J = 3.3$ Hz, 6H), 2.95 - 2.86 (m, 1H). MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 462.2.

【2088】

化合物338: (S)-N-(4-((3-アミノ-3-オキソプロピル)アミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.86 (s, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 2H), 7.45 - 7.35 (m, 4H), 7.21 - 7.13 (m, 3H), 6.86 - 6.74 (m, 2H), 6.08 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 5.58 - 5.46 (m, 1H), 5.34 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.73 - 3.51 (m, 2H), 3.24 (dd, $J = 4.8$, 14.1 Hz, 1H), 2.86 (dd, $J = 7.8$, 14.3 Hz, 1H), 2.49 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H). MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 448.2.

【2089】

化合物339: (S)-N-(4-((2-アミノ-2-オキソエチル)アミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.83 (s, 1H), 7.55 - 7.34 (m, 6H), 7.22 - 7.14 (m, 3H), 6.89 - 6.77 (m, 2H), 6.33 (s, 1H), 6.14 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 5.52 (s, 1H), 5.37 - 5.19 (m, 1H), 4.12 - 4.02 (m, 1H), 3.99 - 3.94 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.28 - 3.13 (m, 1H), 2.99 - 2.77 (m, 1H). MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 434.2.

【2090】

化合物340: tert-ブチル(S)-(2-(3-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)-2-オキソ-4-フェニルブタンアミド)エチル)カルバメート: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.89 (s, 1H), 7.50 - 7.35 (m, 5H), 7.26 - 7.23 (m, 1H), 7.20 - 7.13 (m, 3H), 6.86 - 6.70 (m, 2H), 6.09 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 5.58 - 5.42 (m, 1H), 4.97 - 4.82 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.48 - 3.39 (m, 2H), 3.35 - 3.20 (m, 3H), 2.93 - 2.85 (m, 1H), 1.44 (s, 9H). MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 520.3.

【2091】

(実施例187)

10

20

30

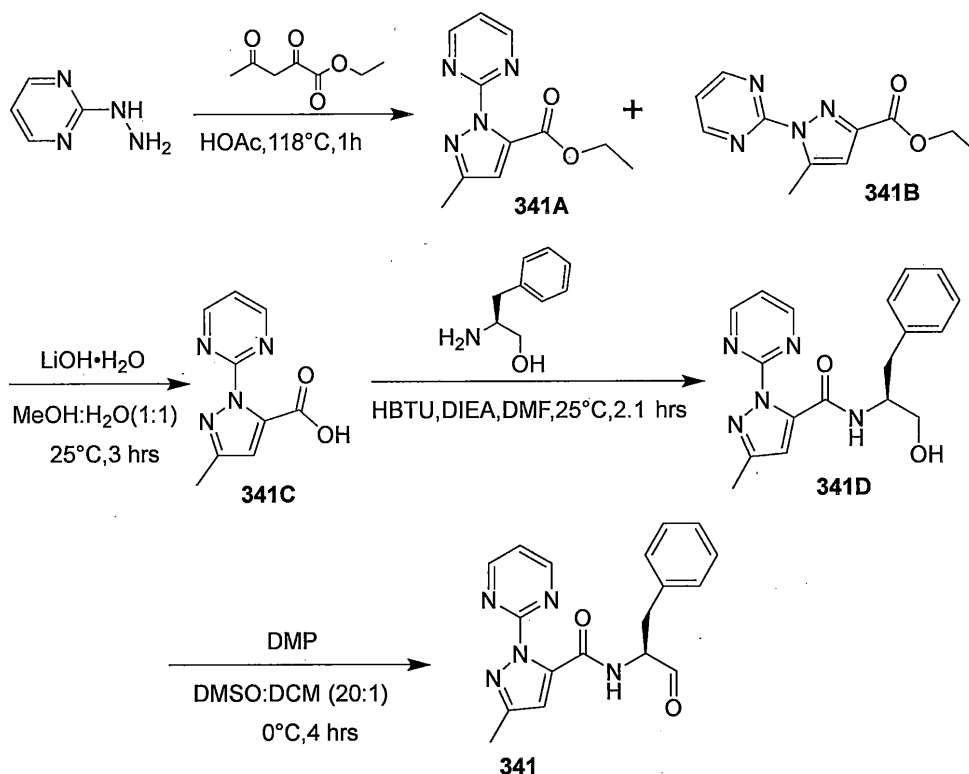
40

50

化合物341

【2092】

【化252】



10

20

【2093】

化合物341Cは、2-ヒドラジニルピリミジンから、化合物38について先に記載した手順と同じ手順を使用して合成した。

【2094】

30

化合物341は、化合物317について先に記載した手順と同じ手順を使用して、341Cから合成した。化合物341: (S)-3-メチル-N-(1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)-1-(ピリミジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.75 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.70 - 8.60 (m, 3H), 7.28 - 7.26 (m, 1H), 7.25 - 7.16 (m, 5H), 6.74 (s, 1H), 5.00 - 4.94 (m, 1H), 3.40 - 3.33 (m, 1H), 3.32 - 3.24 (m, 1H), 2.42 - 2.39 (m, 3H). MS (ESI) m/z (M+H₂O+H)⁺ 354.2.

【2095】

(実施例188)

化合物342

【2096】

40

化合物342は、2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロパン-1-アミン塩酸塩から、化合物272について先に記載した手順と同じ手順を使用して合成した。

【2097】

化合物342: N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-(ペルフルオロエチル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.36 (d, J=7.7 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.48 - 7.34 (m, 4H), 7.32 - 7.18 (m, 9H), 5.31 - 5.24 (m, 1H), 3.24 - 3.13 (m, 1H), 2.85 - 2.69 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 481.1.

【2098】

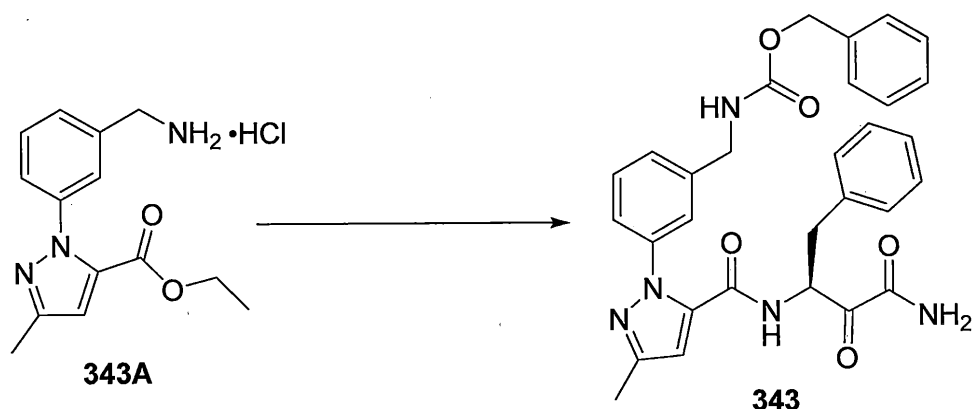
(実施例189)

50

化合物343

【2099】

【化253】



10

【2100】

化合物343は、エチル1-(3-(アミノメチル)フェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート塩酸塩(343A)から、化合物153について先に記載した手順と同じ手順を使用して合成した。化合物343:ベンジル(S)-3-(5-((4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)カルバモイル)-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)カルバメート: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.14 - 9.05 (m, 0.4H), 8.16 - 8.00 (m, 0.9H), 7.93 - 7.82 (m, 1.3H), 7.59 - 7.06 (m, 14.2H), 7.00 - 6.87 (m, 0.5H), 6.77 - 6.64 (m, 0.5H), 6.31 - 6.50 (m, 0.9H), 6.49 - 6.40 (m, 0.4H), 6.29 - 6.17 (m, 0.4H), 5.34 - 5.23 (m, 0.4H), 5.04 (s, 1.9H), 4.53 - 4.34 (m, 0.5H), 4.31 - 4.09 (m, 1.9H), 3.24 - 2.99 (m, 0.8H), 2.90 - 2.63 (m, 1.4H), 2.30 - 2.16 (m, 3H). MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ 540.2.

20

【2101】

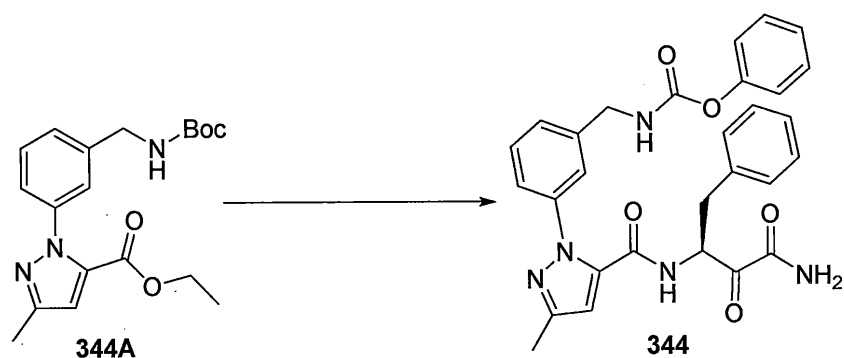
(実施例190)

30

化合物344

【2102】

【化254】



40

【2103】

化合物344は、エチル1-(3-(((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート344Aから、化合物162について先に記載した手

50

順と同じ手順を使用して合成した。化合物344:フェニル(S)-(3-(5-((4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)カルバモイル)-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)カルバメート: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.14 - 9.08 (m, 1H), 8.40 - 8.33 (m, 1H), 8.13 - 8.04 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.45 - 7.09 (m, 13H), 6.99 - 6.71 (m, 1H), 6.60 - 6.20 (m, 1H), 5.31 - 5.23 (m, 1H), 4.46 - 3.97 (m, 2H), 3.26 - 3.01 (m, 1H), 2.90 - 2.68 (m, 1H), 2.31 - 2.19 (m, 3H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 526.2.

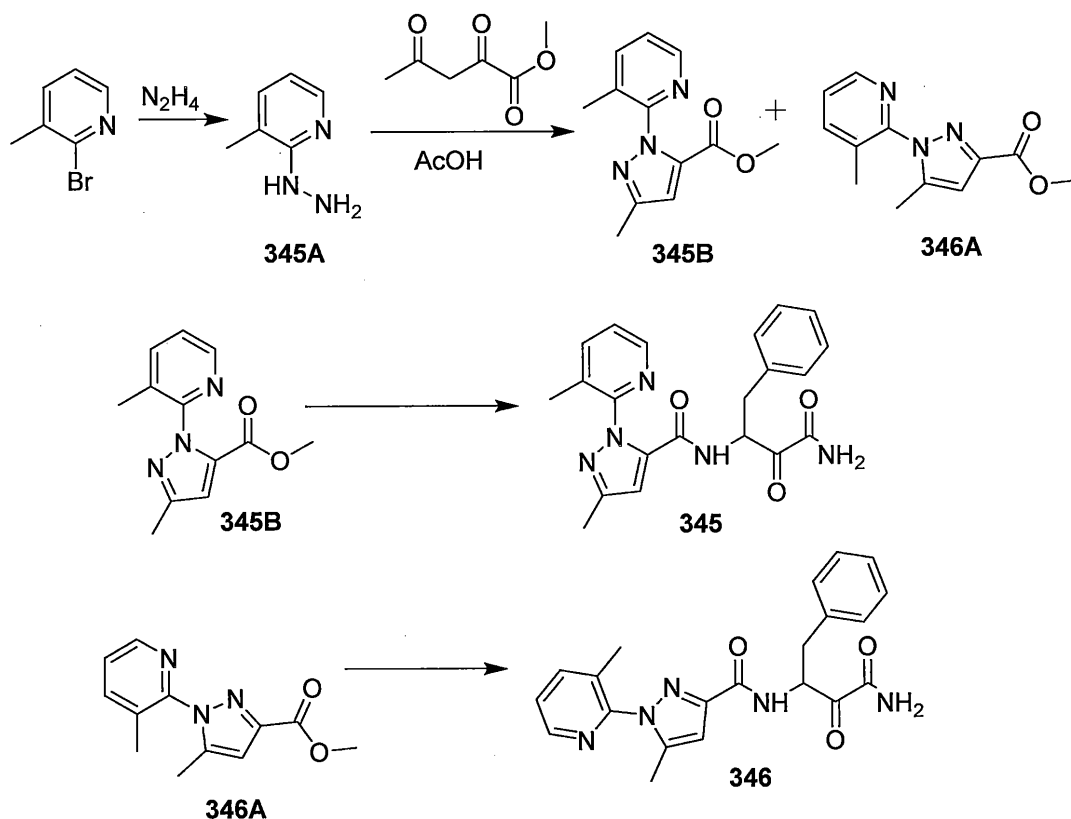
【2104】

(実施例191)

化合物345~346

【2105】

【化255】



【2106】

化合物345及び346は、化合物38及び317のための手順を使用して、2-ヒドラジニル-3-メチルピリジン及び2,4-ジオキソペンタン酸メチルから調製した。

【2107】

化合物345:N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-メチル-1-(3-メチルピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.36 (br d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.67 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.33 - 7.24 (m, 2H), 7.18 - 7.05 (m, 5H), 6.67 (br s, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.69 - 5.60 (m, 1H), 5.46 (br s, 1H), 3.35 (dd, J = 5.3, 14.0 Hz, 1H), 3.13 (dd, J = 7.2, 14.0 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.12 (s, 3H).

【2108】

化合物346:N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-メチル-1-(3-メチルピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.23 (br d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.33 (br d, J = 7.3 Hz, 1H),

7.26 - 7.18 (m, 4H), 7.01 (br d, $J = 3.7$ Hz, 2H), 6.68 (br s, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.62 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H), 5.50 (br s, 1H), 3.34 (dd, $J = 5.3, 14.1$ Hz, 1H), 3.17 (dd, $J = 6.5, 14.2$ Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.17 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 392.2.

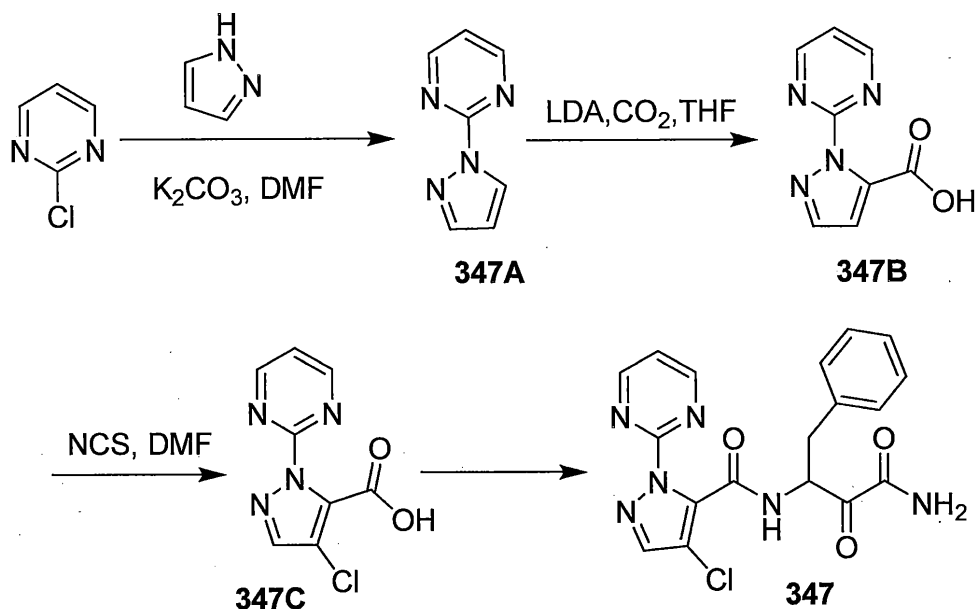
【2109】

(実施例192)

化合物347

【2110】

【化256】



10

20

【2111】

DMF(150mL)中の2-クロロピリミジン(10g、87.3mmol)、1H-ピラゾール(7.73g、114mmol)及びK₂CO₃(24.1g、175mmol)の混合物を、120℃に12時間加熱した。LCMSは、所望のMSを示した。TLC(石油エーテル:酢酸エチル=3:1、 R_f 約0)は新たなポイントを示し、冷却した後、混合物を濾過し、濾液を濃縮し、残留物をMPLC(石油エーテル:酢酸エチル=1:1)により精製して、化合物347A(10.4g、収率:81.5%)を黄色固体として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.76 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 8.60 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.21 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 6.51 (s, 1H).

30

【2112】

THF(10mL)中の化合物347A(500mg、3.42mmol)の溶液に、LDA(1M、4.45mL)を-70℃で滴下添加し、10分間攪拌し、次いで二酸化炭素を混合物に30分間バブリングし、混合物を15℃に20分間ゆっくりと加温した。混合物にMTBE(20mL)及びH₂O(20mL)を添加し、水層を1N HClでpH約4に調整し、酢酸エチル(20mL×4)で抽出し、有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、化合物347B(480mg、収率:73.8%)を褐色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.49 (br s, 1H), 8.94 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 7.83 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.63 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H).

40

【2113】

DMF(3mL)中の化合物347B(200mg、1.05mmol)及びNCS(154mg、1.16mmol)の混合物を、90℃に4時間加熱した。LCMSは所望のMSを示し、混合物を分取HPLC(TFA)により精製して、化合物347C(0.2g、収率:56.5%)を黄色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 14.05 (br s, 1H), 8.96 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.66 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H).

【2114】

50

化合物347は、347Cから、化合物321Dから化合物321への変換について先に記載した手順と同じ手順を使用して合成した。化合物347:N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-4-クロロ-1-(ピリミジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.25 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.46 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 7.32 - 7.15 (m, 5H), 5.50 - 5.38 (m, 1H), 3.13 (dd, J = 3.6, 14.2 Hz, 1H), 2.77 (dd, J = 9.9, 14.1 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 399.1.

【2115】

(実施例193)

化合物348

10

【2116】

化合物348は、2,3-ジフルオロピリジンから、実施例313について先に記載した手順と同じ手順を使用して合成した。化合物348:N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.97 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.92 - 7.80 (m, 2H), 7.57 (td, J = 4.2, 8.4 Hz, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 4H), 7.21 (dt, J = 2.5, 6.1 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.26 - 5.17 (m, 1H), 3.16 (dd, J = 3.3, 13.9 Hz, 1H), 2.91 - 2.79 (m, 1H), 2.27 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 396.1.

【2117】

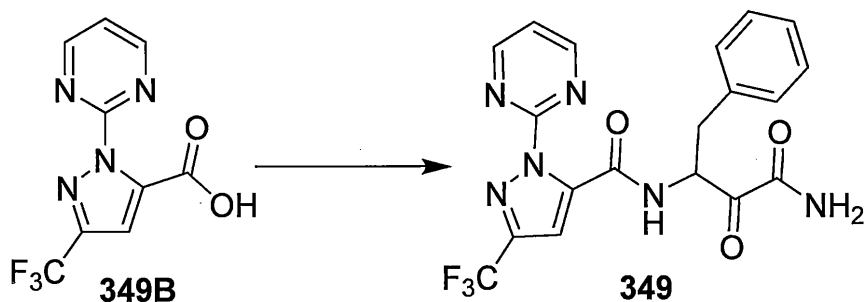
20

(実施例194)

化合物349

【2118】

【化257】



30

【2119】

化合物349Bは、化合物347Bについて記載した手順と同じ手順を使用して、3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾールから調製した。

【2120】

40

化合物349は、349Bから、化合物347Cから化合物347への変換について先に記載した手順と同じ手順を使用して合成した。化合物349:N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(ピリミジン-2-イル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.69 (br s, 2H), 8.11 (br s, 1H), 7.33 (br s, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 1H), 7.24 (br s, 4H), 7.15 - 7.08 (m, 1H), 7.15 - 7.08 (m, 1H), 7.15 - 7.01 (m, 1H), 6.77 (br s, 1H), 5.82 (br s, 1H), 5.63 (br s, 1H), 3.47 (br s, 1H), 3.35 (br s, 1H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 433.1.

【2121】

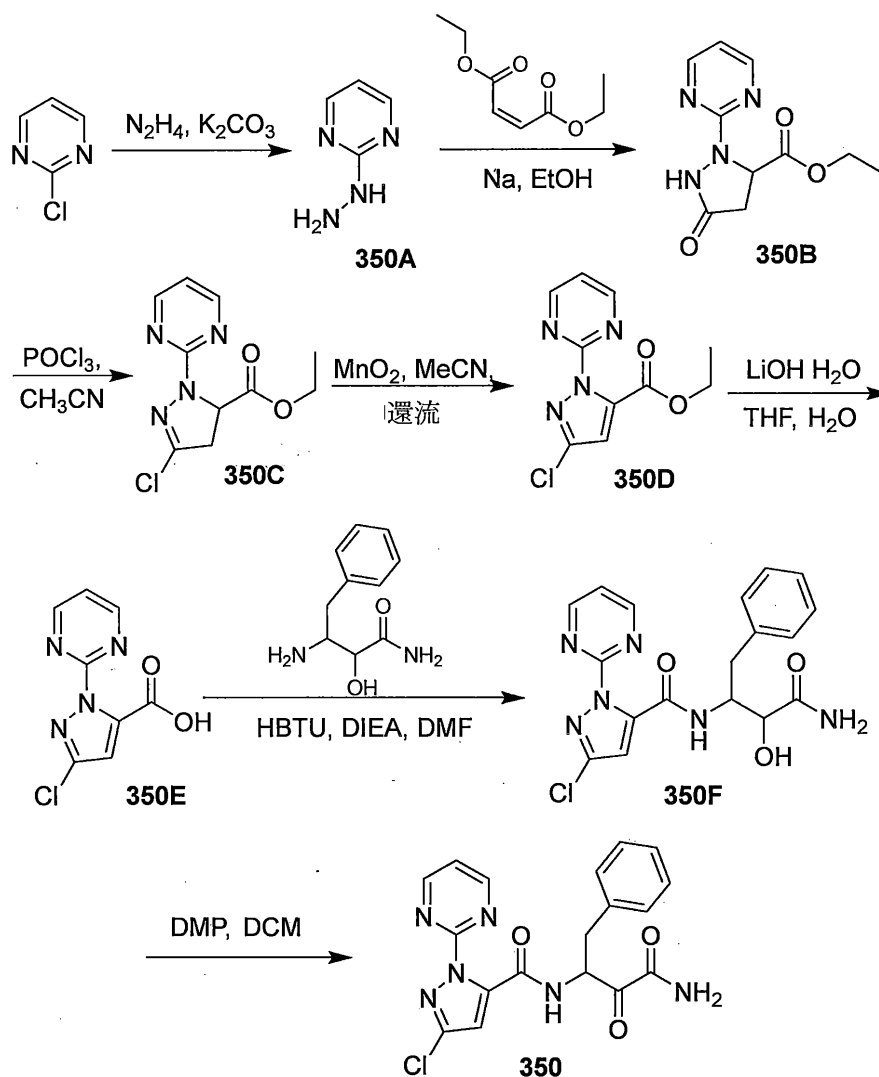
(実施例195)

化合物350、457

50

【 2 1 2 2 】

【 化 2 5 8 】



【 2 1 2 3 】

2-クロロピリミジン(15g、131mmol)、 $\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ (30mL)、 K_2CO_3 (15g、109mmol)の混合物を、100℃で30分間攪拌した。混合物を氷冷し、得られた粗結晶を濾過により収集した。結晶を冷水で洗浄し、空気乾燥し、石油エーテル(150mL)から再結晶して、化合物350A(14.4g、131mmol、収率:99.8%)を黄色固体として得た。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.30 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 8.12 (br s, 1H), 6.59 (t, $J = 4.7$ Hz, 1H), 4.13 (s, 2H).

【 2 1 2 4 】

EtOH(60mL)中の化合物350A(2g、18.2mmol)及びNa(1.46g、63.6mmol)の混合物に、マレイン酸ジエチル(3.75g、21.8mmol)を15℃で添加した。混合物を60℃で3時間攪拌した。反応物を15℃に冷却し、酢酸でpH約7にクエンチした。混合物を濃縮して、残留物を得た。残留物を分取HPLC(TFA条件)により精製して、化合物350B(3.5g、14.8mmol、収率:81.6%)を褐色油状物として得た。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.49 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 6.85 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 5.23 (dd, $J = 4.2, 11.0$ Hz, 1H), 4.33 - 4.20 (m, 2H), 3.41 - 3.28 (m, 1H), 3.01 (dd, $J = 4.2, 17.6$ Hz, 1H), 2.05 - 1.96 (m, 1H), 1.32 - 1.21 (m, 3H).

【 2 1 2 5 】

MeCN(40mL)中の化合物350B(3.5g、14.8mmol)の混合物に、 POCl_3 (2.73g、17.8mmol、1.6

10

20

30

40

50

5mL)を添加した。混合物を80℃で12時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。残留物を飽和NaHCO₃(30mL)に注ぎ入れ、10分間攪拌した。水性相を酢酸エチル(50mL×4)で抽出した。合わせた有機相を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル:酢酸エチル=0:1~1:1)により精製して、化合物350C(900mg、収率:23.9%)を黄色固体として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.44 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 6.75 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 6.5, 12.7 Hz, 1H), 4.27 - 4.16 (m, 2H), 3.56 (dd, J = 12.7, 18.0 Hz, 1H), 3.21 (dd, J = 6.6, 18.1 Hz, 1H), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

【2126】

MeCN(15mL)中の化合物350C(900mg、3.53mmol)の混合物に、MnO₂(3.07g、35.3mmol)を添加した。混合物を80℃で12時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル:酢酸エチル=1:0~0:1)により精製して、化合物350D(215mg、収率:24.1%)を褐色油状物として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.81 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.35 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

【2127】

化合物350は、中間体350Dから、化合物38Bから化合物38への変換について先に記載した手順と同じ手順を使用して合成した。化合物350:N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-クロロ-1-(ピリミジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.23 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.55 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 7.33 - 7.19 (m, 5H), 6.84 (s, 1H), 5.35 - 5.25 (m, 1H), 3.16 (dd, J = 3.6, 14.0 Hz, 1H), 2.82 (dd, J = 10.0, 14.0 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 399.1.

【2128】

化合物457は、化合物350について先に記載した手順と同じ手順を使用して、中間体350E及び3-アミノ-N-シクロプロピル-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタンアミド塩酸塩から合成した。化合物457(70.21g、収率:70.32%):3-クロロ-N-(4-(シクロプロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(ピリミジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.29 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 7.56 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 7.32 - 7.20 (m, 5H), 6.90 (s, 1H), 5.36 - 5.29 (m, 1H), 3.16 (dd, J = 3.6, 14.0 Hz, 1H), 2.83 (dd, J = 9.9, 13.9 Hz, 1H), 2.79 - 2.72 (m, 1H), 0.71 - 0.56 (m, 4H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 439.1.

【2129】

(実施例196)

化合物351

【2130】

化合物351は、化合物321Dから化合物321への変換について先に記載した手順と同じ手順を使用して、341Cから合成した。化合物341:N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-メチル-1-(ピリミジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.05 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.47 - 7.42 (m, 1H), 7.32 - 7.17 (m, 5H), 6.56 (s, 1H), 5.29 - 5.21 (m, 1H), 3.16 - 3.08 (m, 1H), 2.85 - 2.77 (m, 1H), 2.25 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 379.0.

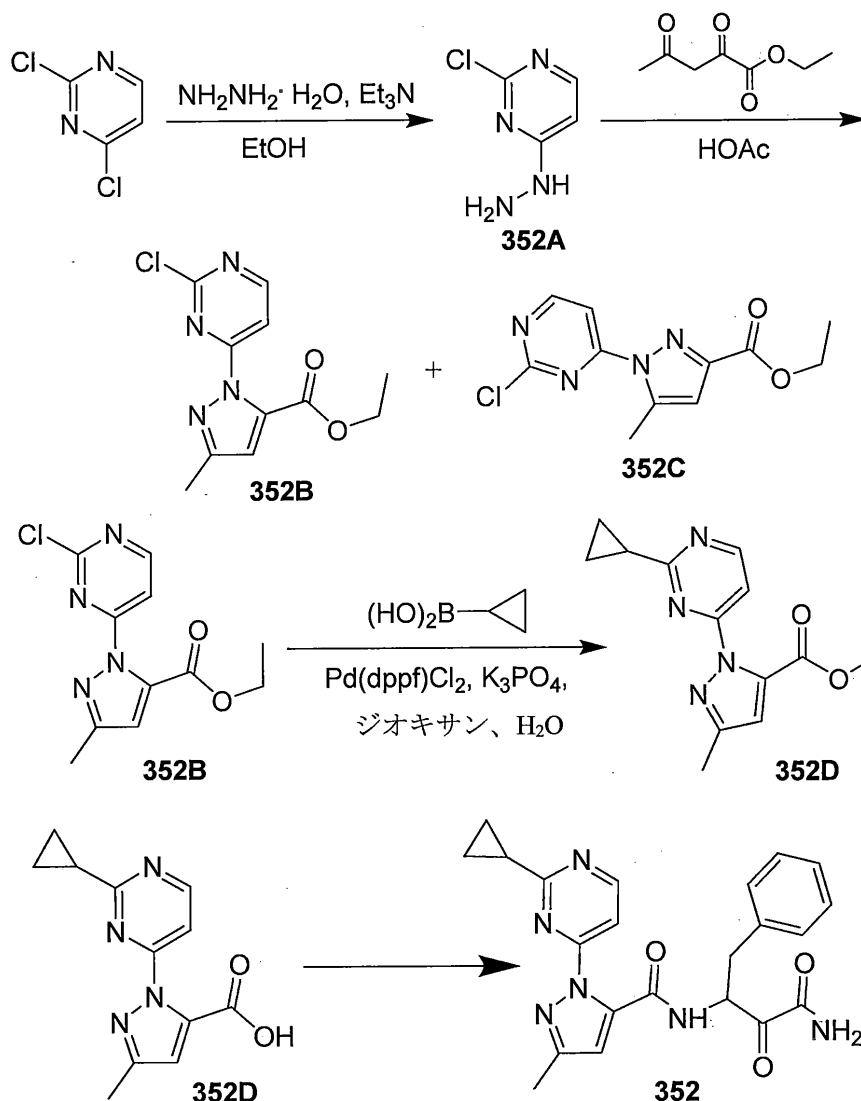
【2131】

(実施例197)

化合物352

【2132】

【化 2 5 9】



10

20

30

【 2 1 3 3】

化合物352は、化合物345及び321のための手順を使用して、2-クロロ-4-ヒドラジニルピリミジン及び2,4-ジオキソペンタン酸エチルから調製した。化合物352:N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(2-シクロプロピルピリミジン-4-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド: ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.10 (br d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.62 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.12 (br s, 1H), 7.87 (br s, 1H), 7.45 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.35 - 7.19 (m, 5H), 6.44 (s, 1H), 5.56 - 5.48 (m, 1H), 3.18 (br dd, $J = 3.8, 13.8$ Hz, 1H), 2.81 (br dd, $J = 9.8, 13.8$ Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.00 - 1.90 (m, 1H), 0.94 - 0.67 (m, 4H). MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 419.2.

40

【 2 1 3 4】

(実施例198)

化合物353

【 2 1 3 5】

化合物353は、化合物322の合成について先に記載した手順と同じ手順を使用して、254Dから合成した。化合物353:(S)-4-(3-フルオロフェニル)-2-メチル-N-(1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)オキサゾール-5-カルボキサミド: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.71 (s, 1H), 8.05 - 7.94 (m, 2H), 7.43 - 7.27 (m, 4H), 7.21 (br d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.13 - 7.05 (m, 1H), 6.89 - 6.84 (m, 1H), 4.98 - 4.90 (m, 1H), 3.37 - 3.31 (m, 1

50

H), 3.29 - 3.20 (m, 1H), 2.55 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H₂O+H)⁺ 353.1.

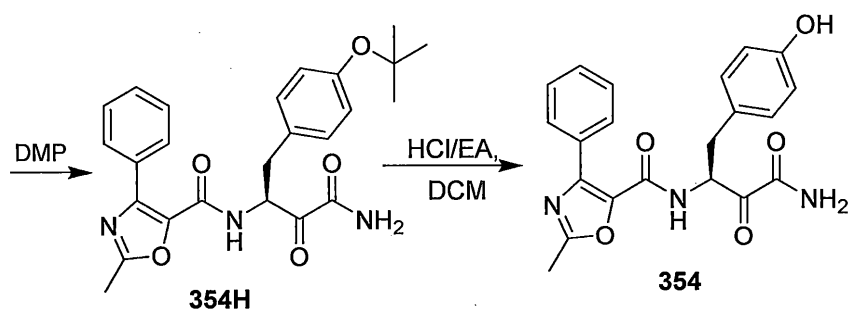
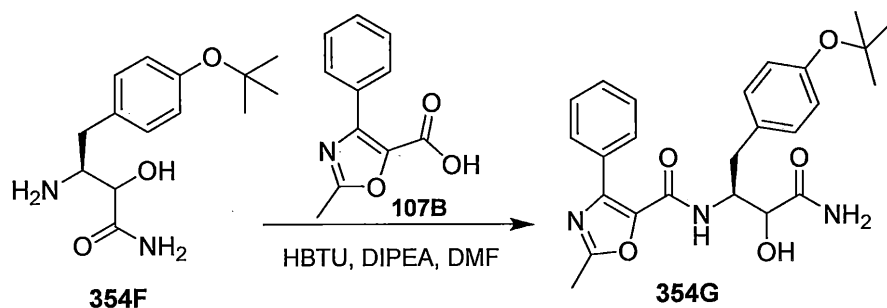
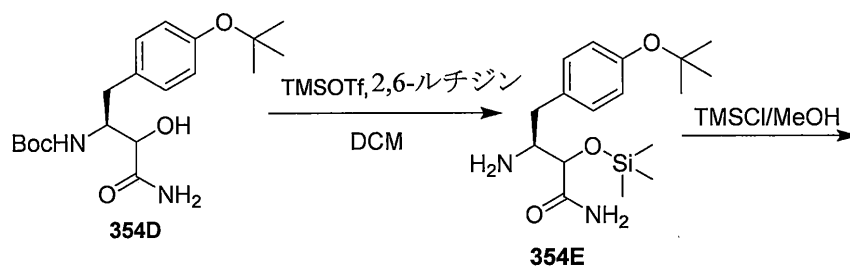
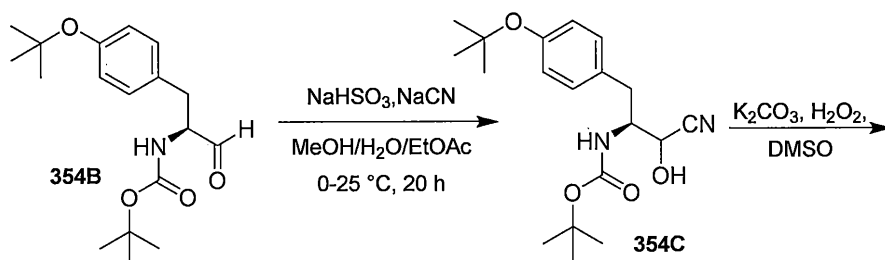
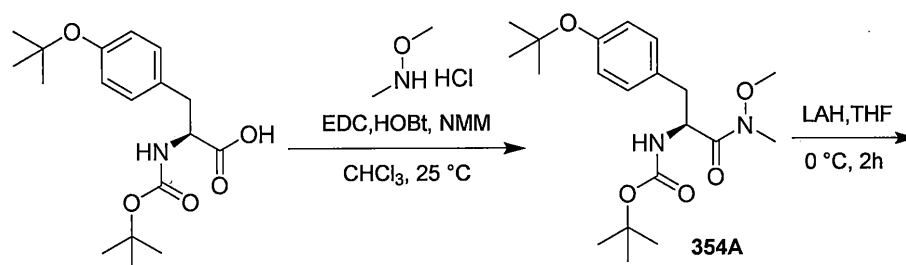
【2136】

(実施例199)

化合物354

【2137】

【化260】



【2138】

化合物354Dは、化合物213Dのための手順を使用して調製した。DCM(25mL)中の化合物354D(2.50g、6.82mmol)及び2,6-ルチジン(6.36mL、54.56mmol)の溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル(7.40mL、40.92mmol)をN₂雰囲気下、0℃で添加した。添加後、反応混合物を0℃で0.25時間攪拌し、次いで20℃で3時間攪拌した。反応混合物を0℃に冷却し、冷却した飽和NH₄Cl(50mL)中に添加し、次いで混合物をEtOAc(100mL×2)で抽出し、合わせた抽出物を飽和NaHCO₃(100mL)で洗浄し、次いで混合物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮して、化合物354E(2.50g、粗製)を赤色油状物として得た。MS(ESI)m/z(M+H)+339.1。

【2139】

10

MeOH(40mL)中の化合物354E(2.50g、7.39mmol)の溶液に、TMSCl(1.50mL、11.87mmol)を0℃で添加した。添加後、反応混合物を0℃で0.5時間攪拌した。TEAを反応混合物中にpH約8まで添加し、次いで混合物を真空中で濃縮して、粗化合物354F(2.50g、粗製)を赤色固体として得た。MS(ESI)m/z(M+H)+266.9。

【2140】

DMF(40mL)中の化合物107B(700mg、3.45mmol)、化合物354F(1.01g、3.80mmol)及びHBTU(1.57g、4.13mmol)の溶液に、DIEA(2.41mL、13.78mmol)を0~10℃で添加した。添加後、反応混合物を20℃で2時間攪拌した。5mLの水を反応混合物中に添加し、混合物を真空中で濃縮してDMFの大部分を除去した。次いで、100mLの水及び80mLのEtOAcを混合物中に添加し、2分間攪拌した。混合物を分離し、水性層をEtOAc(80mL)で抽出した。合わせた抽出物を0.3N HCl(80mL×2)、飽和NaHCO₃(80mL×2)及びブライン(80mL)で洗浄した。次いで、混合物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、混合物を真空中で濃縮して、粗生成物を得た。残留物を分取HPLC(中性条件)により精製して、化合物354G(1.0g、収率63.55%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.12 - 7.55 (m, 3H), 7.45 - 7.25 (m, 5H), 7.22 - 7.05 (m, 2H), 6.91 - 6.77 (m, 2H), 6.10 - 5.84 (m, 1H), 4.64 - 4.46 (m, 1H), 4.11 - 3.99 (m, 1H), 2.94 - 2.80 (m, 1H), 2.79 - 2.61 (m, 1H), 2.56 - 2.52 (m, 3H), 1.23 - 1.17 (m, 9H). MS (ESI) m/z (M +H)+ 452.1。

20

【2141】

DCM(200mL)中の化合物354G(863.1mg、1.91mmol)の溶液に、DMP(3.24g、7.65mmol)をN₂雰囲気下、0℃で添加した。添加後、反応混合物を10℃で1時間攪拌した。50mLの飽和Na₂S₂O₃及び50mLのNaHCO₃を反応混合物中に添加し、混合物を20分間攪拌した。次いで、混合物を分離し、有機層を50mLの飽和Na₂S₂O₃及び50mLのNaHCO₃、次いで水(80mL)、ブライン(80mL)で洗浄した。混合物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、次いで混合物を真空中で濃縮して、化合物354H(640mg、収率74.45%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.77 (d, J=7.5 Hz, 1H), 8.17 - 7.94 (m, 3H), 7.87 - 7.74 (m, 1H), 7.45 - 7.31 (m, 3H), 7.16 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.88 - 6.81 (m, 2H), 5.45 - 5.31 (m, 1H), 3.18 - 3.05 (m, 1H), 2.99 - 2.86 (m, 1H), 2.55 - 2.49 (m, 3H), 1.23 - 1.18 (m, 9H). MS (ESI) m/z (M +H)+ 448.2。

30

【2142】

DCM(30mL)中の化合物354H(440mg、978.87 μmol)の溶液に、HCl/EtOAc(4M、22mL)を0℃で添加した。添加後、反応混合物を10℃で2時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残留物を80mLのEtOAc中に溶解し、混合物を水(80mL)、0.1%NaHCO₃(80mL)及びブライン(80mL)で洗浄した。次いで、混合物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、次いで真空中で濃縮して、化合物354を得た。化合物354(650mg、1.49mmol)を3mLのCH₃CN中に溶解し、15mLの2-イソプロポキシプロパンを攪拌混合物中に添加した。その後、混合物を濾過して、純粋な化合物354(450mg、収率71.40%)を薄黄色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.25 (s, 1H), 8.70 (d, J=7.5 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.07 - 8.00 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 3H), 7.08 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.67 (d, J=8.5 Hz, 2H), 5.45 - 5.29 (m, 1H), 3.13 - 3.05 (m, 1H), 2.93 - 2.84 (m, 1H), 2.56 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M +H)+ 394.1。

40

50

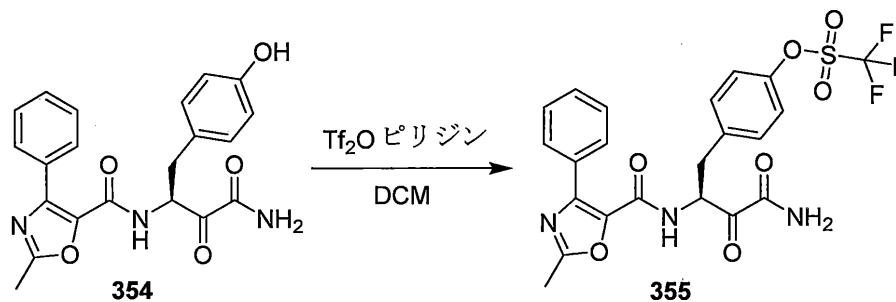
【 2 1 4 3 】

(実施例200)

化合物355

【 2 1 4 4 】

【化 2 6 1 】



10

【 2 1 4 5 】

DCM(2mL)中の化合物354(40mg、101.68 μmol)及びピリジン(19mg、233.86 μmol)の溶液に、DCM(0.5mL)中の Tf_2O (34mg、122.02 μmol)を N_2 雰囲気下、 0°C で添加した。添加後、反応混合物を 0°C で4時間攪拌した。反応混合物をEtOAc(50mL)で希釈し、混合物を0.2N HCl(20mL)、 NaHCO_3 (20mL)及びブライン(20mL)で洗浄し、次いで混合物を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、混合物を真空中で濃縮して、化合物355(40mg、収率63.64%)を黄色固体として得た。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.89 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.01 - 7.95 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.47 - 7.42 (m, 2H), 7.42 - 7.38 (m, 2H), 7.37 - 7.32 (m, 3H), 5.44 - 5.28 (m, 1H), 3.26 - 3.21 (m, 1H), 3.06 - 2.96 (m, 1H), 2.52 (s, 3H). MS (ESI) m/z ($M + H$) $^+$ 526.1.

20

【 2 1 4 6 】

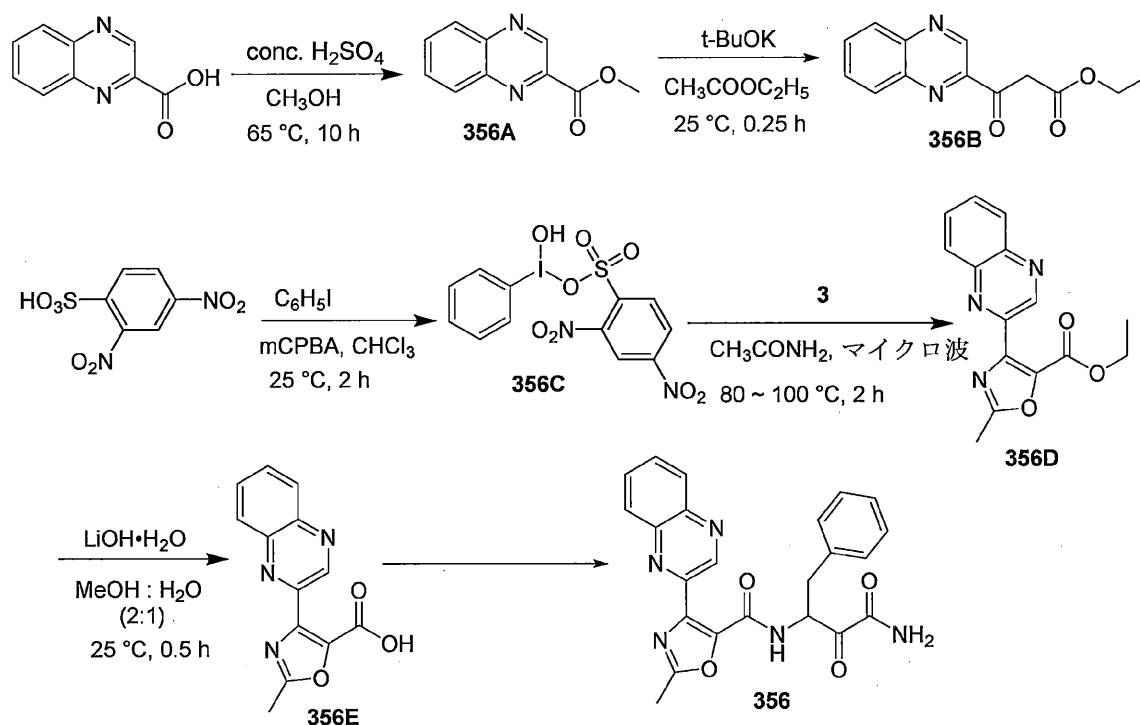
(実施例201)

化合物356

【 2 1 4 7 】

30

【化 2 6 2】



10

20

【2 1 4 8】

MeOH (80 mL) 中のキノキサリン-2-カルボン酸 (6 g、34.45 mmol) の溶液に、濃 H_2SO_4 (675.8 mg、6.89 mmol) を滴下添加し、次いで混合物を 65°C で 10 時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を飽和 NaHCO_3 で中和し、 DCM (60 mL $\times$ 3) で抽出した。有機相を合わせ、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発させて、化合物 356A (5.80 g、収率: 89.47%) を褐色固体として得た。粗生成物を更に精製することなく次の工程で直接使用した。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9.56 (s, 1H), 8.31 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.97 - 7.84 (m, 2H), 4.13 (s, 3H).

30

【2 1 4 9】

$\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5$ (60 mL) 中の化合物 356A (2.5 g、13.29 mmol) の溶液に、 $t\text{-BuOK}$ (1.94 g、17.28 mmol) を添加した。混合物を 25°C で 0.25 時間攪拌した。混合物を H_2O (50 mL) でクエンチした。有機層を分離し、水性物を EA (50 mL $\times$ 3) で抽出した。有機相を合わせ、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (PE:EA = 20/1 ~ 10/1) により精製して、化合物 356B (2.45 g、収率 75.48%) を淡黄色固体として得た。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9.57 - 9.33 (m, 1H), 8.19 - 8.06 (m, 2H), 7.96 - 7.74 (m, 2H), 4.35 - 4.26 (m, 2H), 4.24 - 4.13 (m, 2H), 1.28 - 1.18 (m, 3H).

40

【2 1 5 0】

CHCl_3 (20 mL) 中の 2,4-ジニトロベンゼンスルホン酸 (7.83 g、29.41 mmol、 H_2O) 及びヨードベンゼン (5 g、24.51 mmol) の混合物に、 $m\text{-CPBA}$ (4.23 g、24.51 mmol) を添加し、混合物を N_2 雰囲気下、 25°C で 2 時間攪拌した。反応後、 MTBE (20 mL) を反応混合物に添加し、得られた混合物を濾過し、固体を MTBE (30 mL) で洗浄した。得られた混合物を濾過し、固体を MTBE (30 mL) で洗浄して、化合物 356C (8.7 g、収率 75.82%) を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.60 (br s, 1H), 8.53 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.39 - 8.36 (m, 1H), 8.18 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 8.07 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.71 - 7.64 (m, 1H), 7.63 - 7.55 (m, 2H).

【2 1 5 1】

50

化合物356C(3.49g、7.45mmol)及び化合物356B(1.4g、5.73mmol)の混合物を、80℃で1時間攪拌し、アセトアミド(4.06g、68.76mmol)を混合物に添加し、次いで混合物をマイクロ波照射下、120℃で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=1/0~0:1)により精製して、化合物356D(300mg、粗製)をくすんだ赤色の固体として得た。MS(ESI)m/z(M+H)⁺284.1。

【2152】

化合物356は、356Dから、化合物321Cから化合物321への変換について先に記載した手順と同じ手順を使用して合成した。化合物356:N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-2-メチル-4-(キノキサリン-2-イル)オキサゾール-5-カルボキサミド: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.24 (br s, 1H), 8.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.95 (br s, 1H), 7.89 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.76 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.98 - 6.86 (m, 4H), 6.85 - 6.78 (m, 1H), 5.90 - 5.78 (m, 1H), 3.27 - 3.19 (m, 2H), 2.59 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 430.1.

10

【2153】

(実施例202)

化合物357

【2154】

化合物357は、107Bから、化合物321Dから化合物321への変換について先に記載した手順と同じ手順を使用して合成した。化合物357:N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-2-メチル-4-フェニルオキサゾール-5-カルボキサミド: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.12 - 8.05 (m, 2H), 7.43 - 7.37 (m, 3H), 7.32 - 7.26 (m, 3H), 7.15 - 7.10 (m, 2H), 6.78 - 6.71 (m, 2H), 5.75 - 5.68 (m, 1H), 5.54 (br s, 1H), 3.50 - 3.38 (m, 1H), 3.29 - 3.18 (m, 1H), 2.55 (s, 3H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.82 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.15 - 7.92 (m, 3H), 7.86 (s, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 3H), 7.32 - 7.26 (m, 4H), 7.25 - 7.17 (m, 1H), 5.48 - 5.38 (m, 1H), 3.27 - 3.15 (m, 1H), 3.06 - 2.93 (m, 1H), 2.55 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+1)⁺ 378.1.

20

【2155】

(実施例203)

化合物358~359

30

【2156】

化合物358及び359は、化合物255について先に記載した手順と同じ手順を使用して合成した。化合物358:N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-4-(2-フルオロフェニル)-2-(トリフルオロメチル)オキサゾール-5-カルボキサミド: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.52 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.45 - 7.35 (m, 1H), 7.28 - 7.20 (m, 3H), 7.19 - 7.07 (m, 2H), 7.02 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.68 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 5.70 - 5.60 (m, 1H), 5.49 (br s, 1H), 3.42 - 3.32 (m, 1H), 3.24 - 3.14 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 450.1.

化合物359:N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-4-(o-トリル)-2-(トリフルオロメチル)オキサゾール-5-カルボキサミド: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.43 - 7.34 (m, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 2H), 7.25 - 7.19 (m, 4H), 6.92 (br s, 2H), 6.69 (br s, 1H), 6.44 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.66 - 5.58 (m, 1H), 5.50 (br s, 1H), 3.41 - 3.28 (m, 1H), 3.08 - 2.97 (m, 1H), 2.21 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 446.1.

40

【2157】

(実施例204)

化合物360

【2158】

化合物360は、化合物26について先に記載した手順と同じ手順を使用して合成した。化合物360:N-((2S)-4-アミノ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-2-メチル

50

-4-フェニルオキサゾール-5-カルボキサミド: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.19 - 7.58 (m, 3H), 7.47 - 7.34 (m, 5H), 7.32 - 7.26 (m, 2H), 7.25 - 7.06 (m, 3H), 6.16 - 5.82 (m, 1H), 4.73 - 4.39 (m, 1H), 4.06 - 3.88 (m, 1H), 3.04 - 2.65 (m, 2H), 2.59 - 2.53 (m, 3H). MS (ESI) m/z (M+1) $^+$ 380.0.

【2159】

(実施例205)

化合物361

【2160】

化合物361は、化合物267について先に記載した手順と同じ手順を使用して、エチル3-(2,3-ジフルオロフェニル)-3-オキソプロパノエートから合成した。化合物361:N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-4-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-メチルオキサゾール-5-カルボキサミド: ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 7.36 - 7.27 (m, 3H), 7.26 - 7.17 (m, 2H), 7.15 - 7.06 (m, 3H), 6.78 - 6.63 (m, 2H), 5.74 - 5.62 (m, 1H), 5.55 (br s, 1H), 3.42 (dd, J = 5.5, 14.3 Hz, 1H), 3.25 (dd, J = 6.6, 14.3 Hz, 1H), 2.57 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 414.1.

10

【2161】

(実施例206)

化合物362~377、462~468

【2162】

化合物362~377、462~468は、対応する中間体又は中間体321Bから、化合物321について先に記載した手順と同じ手順を使用して合成した。

20

【2163】

化合物362(35.2mg、収率47.49%、純度94%、EE%:97%):(S)-N-(4-フルオロ-3-オキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-4-(4-((プロパ-2-イン-1-イルオキシ)メチル)フェニル)-1,2,5-チアジアゾール-3-カルボキサミド: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.50 - 9.40 (m, 1H), 9.45 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.38 - 7.22 (m, 7H), 5.44 - 5.14 (m, 2H), 4.99 - 4.88 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.23 (d, J=2.4 Hz, 2H), 3.53 (t, J=2.3 Hz, 1H), 3.21 (dd, J=4.1, 14.2 Hz, 1H), 2.89 (dd, J=10.5, 14.0 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 438.1, (M+Na) $^+$ 460.0.

【2164】

30

化合物363(39.2mg、収率36.85%、純度94%):N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-4-(4-((4-フルオロベンズアミド)メチル)フェニル)-1,2,5-チアジアゾール-3-カルボキサミド: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.44 (d, J=7.7 Hz, 1H), 9.14 (t, J=6.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.06 - 7.97 (m, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.51 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.37 - 7.23 (m, 8H), 7.20 - 7.12 (m, 1H), 5.60 - 5.44 (m, 1H), 4.52 (d, J=6.0 Hz, 2H), 3.24 (dd, J=3.2, 14.0 Hz, 1H), 2.85 (dd, J=10.3, 14.0 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 532.2.

【2165】

化合物364(27.5mg、収率26.56%、純度96%):N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-4-クロロ-1,2,5-チアジアゾール-3-カルボキサミド: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.24 (d, J=7.5 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.49 - 7.19 (m, 5H), 5.47 (ddd, J=3.9, 7.7, 9.6 Hz, 1H), 3.24 (dd, J=3.9, 14.0 Hz, 1H), 2.95 (dd, J=9.8, 14.0 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 339.0.

40

【2166】

化合物365(60mg、収率39.4%):N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-4-(ピラジン-2-イル)-1,2,5-チアジアゾール-3-カルボキサミド: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.23 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 9.06 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.51 (dd, J = 1.5, 2.4 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.29 - 7.14 (m, 6H), 5.47 (ddd, J = 4.1, 7.6, 9.3 Hz, 1H), 3.16 (dd, J = 4.0, 14.1 Hz, 1H), 2.87 (dd, J = 9.3, 14.3 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 383.1.

50

【 2 1 6 7 】

化合物366(50mg、収率36.9%):N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-4-
-ブromo-1,2,5-チアジアゾール-3-カルボキサミド: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.23
(d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.35 - 7.17 (m, 4H), 5.54 - 5.4
1 (m, 1H), 3.23 (dd, J = 3.9, 14.2 Hz, 1H), 2.95 (dd, J = 9.7, 13.9 Hz, 1H). MS
(ESI) m/z (M+H) $^+$ 383.0.

【 2 1 6 8 】

化合物367(50mg、収率18.43%):N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-
4-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)-1,2,5-チアジアゾール-3-カルボキサミド: ^1H
NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.94 - 7.52 (m, 2H), 7.36 - 7
.18 (m, 5H), 7.08 - 6.93 (m, 2H), 6.92 - 6.79 (m, 1H), 5.87 (d, J = 10.0 Hz, 2H)
, 5.55 - 5.38 (m, 1H), 3.23 (dd, J = 3.5, 14.1 Hz, 1H), 3.03 - 2.97 (m, 1H). MS
(ESI) m/z (M+H) $^+$ 425.1.

10

【 2 1 6 9 】

化合物368(130mg、収率60.3%):N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-
4-(2-フルオロ-3-メチルフェニル)-1,2,5-チアジアゾール-3-カルボキサミド: ^1H NMR (4
00MHz, DMSO- d_6) δ 9.22 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.39 (t
, J = 6.9 Hz, 1H), 7.31 - 7.19 (m, 6H), 7.17 - 7.10 (m, 1H), 5.42 (ddd, J = 3.7,
7.7, 9.7 Hz, 1H), 3.19 (dd, J = 3.7, 14.1 Hz, 1H), 2.96 (dd, J = 9.7, 13.9 Hz,
1H), 2.22 (d, J = 2.0 Hz, 3H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 413.1.

20

【 2 1 7 0 】

化合物369(55mg、収率27.8%):N-(4-アミノ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1-フェニルブタン-
2-イル)-4-(4-((ベンジルオキシ)メチル)フェニル)-1,2,5-チアジアゾール-3-カルボキサ
ミド: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.45 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.94 (
s, 1H), 7.63 - 7.52 (m, 2H), 7.44 - 7.16 (m, 12H), 5.54 - 5.49 (m, 1H), 4.62 - 4
.56 (m, 4H), 3.24 (dd, J = 3.6, 14.0 Hz, 1H), 2.86 (dd, J = 10.1, 13.9 Hz, 1H).
MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 501.1.

【 2 1 7 1 】

化合物370(55mg、収率20.1%):N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-4
-(3-((ベンジルオキシ)メチル)フェニル)-1,2,5-チアジアゾール-3-カルボキサミド: ^1H
NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.42 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7
.71 (s, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 2H), 7.42 - 7.33 (m, 5H), 7.32 - 7.24 (m, 5H), 7.24
- 7.19 (m, 1H), 6.49 - 6.39 (m, 1H), 5.55 - 5.48 (m, 1H), 4.55 (d, J = 5.7 Hz,
4H), 3.22 (dd, J = 3.6, 14.0 Hz, 1H), 2.88 (dd, J = 9.9, 13.9 Hz, 1H). MS (ESI)
 m/z (M+H $_2$ O) $^+$ 518.2.

30

【 2 1 7 2 】

化合物371(90mg、収率63.2%):N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-4
-(ピリジン-4-イル)-1,2,5-チアジアゾール-3-カルボキサミド: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d
 $_6$) δ 9.47 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.65 - 8.55 (m, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.95 (s, 1H),
7.52 - 7.38 (m, 2H), 7.33 - 7.22 (m, 5H), 6.53 - 6.39 (m, 1H), 5.55 - 5.47 (m,
1H), 3.28 - 3.22 (m, 1H), 2.92 - 2.83 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 382.1.

40

【 2 1 7 3 】

化合物372(50mg、収率22.8%):N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-4
-(2,3-ジフルオロフェニル)-1,2,5-チアジアゾール-3-カルボキサミド: ^1H NMR (400MHz,
DMSO- d_6) δ 9.24 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.59 - 7.50 (
m, 1H), 7.29 - 7.16 (m, 7H), 5.44 - 5.37 (m, 1H), 3.21 - 3.14 (m, 1H), 2.98 - 2.
90 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 417.1.

【 2 1 7 4 】

化合物373(85mg、収率44.6%):N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-4
-(ピリジン-2-イル)-1,2,5-チアジアゾール-3-カルボキサミド: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d

50

₆) δ 9.36 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.97 - 7.79 (m, 3H), 7.50 - 7.34 (m, 1H), 7.21 (s, 5H), 5.54 - 5.46 (m, 1H), 3.20 - 3.11 (m, 1H), 2.90 (dd, $J = 8.8, 14.1$ Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 382.1.

【2175】

化合物374(100mg、収率49.9%):N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-4-(ピリミジン-4-イル)-1,2,5-チアジアゾール-3-カルボキサミド: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.27 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 9.05 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.94 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.94 - 7.83 (m, 2H), 7.28 - 7.16 (m, 5H), 5.50 (ddd, $J = 4.2, 7.5, 9.3$ Hz, 1H), 3.18 (dd, $J = 4.1, 14.2$ Hz, 1H), 2.88 (dd, $J = 9.5, 14.1$ Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 383.1.

10

【2176】

化合物375(60mg、収率28.5%):N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-4-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-1,2,5-チアジアゾール-3-カルボキサミド: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.19 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.27 - 7.15 (m, 7H), 6.98 - 6.94 (m, 1H), 5.39 - 5.31 (m, 1H), 3.18 - 3.12 (m, 1H), 2.93 - 2.85 (m, 1H), 1.87 - 1.83 (m, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 413.1.

【2177】

化合物376(300mg、収率47.9%):(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-4-フェニル-1,2,5-チアジアゾール-3-カルボキサミド: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.46 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.50 - 7.45 (m, 1H), 7.44 - 7.38 (m, 2H), 7.35 - 7.24 (m, 5H), 5.56 - 5.49 (m, 1H), 3.29 - 3.21 (m, 1H), 2.93 - 2.83 (m, 1H). (ESI) m/z (M+H)⁺ 381.1.

20

【2178】

化合物377(80mg、収率39.9%):N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-4-(ピリジン-3-イル)-1,2,5-チアジアゾール-3-カルボキサミド: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.39 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.82 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.65 (dd, $J = 1.5, 4.9$ Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.96 - 7.82 (m, 2H), 7.43 (dd, $J = 4.9, 7.9$ Hz, 1H), 7.33 - 7.20 (m, 5H), 5.53 - 5.45 (m, 1H), 3.23 (dd, $J = 3.6, 14.0$ Hz, 1H), 2.90 (dd, $J = 10.0, 14.0$ Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 382.1.

【2179】

化合物462(150mg、収率73.8%):N-(4-(シクロプロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-4-フェニル-1,2,5-チアジアゾール-3-カルボキサミド: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.45 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.91 (br d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.50 - 7.43 (m, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 7.34 - 7.25 (m, 5H), 5.59 - 5.48 (m, 1H), 3.24 (dd, $J = 3.1, 13.9$ Hz, 1H), 2.93 - 2.76 (m, 2H), 0.72 - 0.59 (m, 4H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 421.1.

30

【2180】

化合物463は、化合物321のための手順と同じ手順を使用して、対応する中間体、4-フェニル-1,2,5-チアジアゾール-3-カルボン酸及び3-アミノ-2-ヒドロキシ-5-フェニルペンタミド塩酸塩から調製した。化合物463(120mg、収率35%):N-(1-アミノ-1,2-ジオキソ-5-フェニルペンタン-3-イル)-4-フェニル-1,2,5-チアジアゾール-3-カルボキサミド: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.49 (br d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.14 (br s, 1H), 7.91 - 7.78 (m, 3H), 7.56 - 7.45 (m, 3H), 7.33 - 7.25 (m, 2H), 7.22 - 7.15 (m, 3H), 5.15 (br t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 2.77 - 2.58 (m, 2H), 2.21 - 2.08 (m, 1H), 1.96 - 1.81 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 395.1.

40

【2181】

化合物464は、化合物321のための手順と同じ手順を使用して、対応する中間体、4-フェニル-1,2,5-チアジアゾール-3-カルボン酸及び3-アミノ-4-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシブタンアミド塩酸塩から調製した。化合物464(120mg、収率47%):N-(4-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3,4-ジオキソブタン-2-イル)-4-フェニル-1,2,5-チアジアゾール-3-

50

カルボキサミド: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.45 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.56 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.50 - 7.37 (m, 3H), 7.31 (s, 2H), 7.18 - 7.05 (m, 2H), 5.47 (s, 1H), 3.29 - 3.15 (m, 1H), 2.91 - 2.78 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 399.0.

【2182】

化合物465は、化合物321のための手順と同じ手順を使用して、対応する中間体、4-フェニル-1,2,5-チアジアゾール-3-カルボン酸及び3-アミノ-2-ヒドロキシ-5-メチルヘキサナミド塩酸塩から調製した。化合物465(110mg、収率38.2%):N-(1-アミノ-5-メチル-1,2-ジオキソヘキサ-3-イル)-4-フェニル-1,2,5-チアジアゾール-3-カルボキサミド: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.32 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.95 - 7.69 (m, 3H), 7.51 (s, 3H), 5.30 (s, 1H), 1.78 - 1.39 (m, 3H), 0.90 (dd, J = 5.8, 15.3 Hz, 6H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 347.1.

10

【2183】

化合物466は、化合物321のための手順と同じ手順を使用して、対応する中間体、4-フェニル-1,2,5-チアジアゾール-3-カルボン酸及び3-アミノ-4-(3,5-ジメチルフェニル)-2-ヒドロキシブタンアミド塩酸塩から調製した。化合物466(70mg、収率39.2%):N-(4-アミノ-1-(3,5-ジメチルフェニル)-3,4-ジオキソブタン-2-イル)-4-フェニル-1,2,5-チアジアゾール-3-カルボキサミド: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.40 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.53 - 7.35 (m, 3H), 6.89 (s, 3H), 5.56 - 5.40 (m, 1H), 3.20 - 3.08 (m, 1H), 2.85 - 2.71 (m, 1H), 2.21 (s, 6H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 409.1.

20

【2184】

化合物467は、化合物321のための手順と同じ手順を使用して、対応する中間体、4-フェニル-1,2,5-チアジアゾール-3-カルボン酸及び3-アミノ-2-ヒドロキシヘブタンアミド塩酸塩から調製した。化合物467(80mg、収率73%):N-(1-アミノ-1,2-ジオキソヘブタン-3-イル)-4-フェニル-1,2,5-チアジアゾール-3-カルボキサミド: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.31 (br d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.14 (br s, 1H), 7.94 - 7.69 (m, 3H), 7.58 - 7.43 (m, 3H), 5.30 - 5.15 (m, 1H), 1.82 (br d, J = 7.5 Hz, 1H), 1.57 (br d, J = 4.8 Hz, 1H), 1.40 - 1.39 (m, 1H), 1.36 - 1.22 (m, 1H), 1.36 - 1.20 (m, 3H), 0.88 - 0.81 (m, 3H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 347.1.

30

【2185】

化合物468は、化合物321のための手順と同じ手順を使用して、対応する中間体、4-フェニル-1,2,5-チアジアゾール-3-カルボン酸及び3-アミノ-2-ヒドロキシブタンアミド塩酸塩から調製した。化合物468(70mg、収率54.2%):N-(4-アミノ-3,4-ジオキソブタン-2-イル)-4-フェニル-1,2,5-チアジアゾール-3-カルボキサミド: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.40 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.12 (br s, 1H), 7.92 - 7.75 (m, 3H), 7.58 - 7.43 (m, 3H), 5.25 - 5.18 (m, 1H), 1.36 (d, J = 7.3 Hz, 3H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 305.1.

【2186】

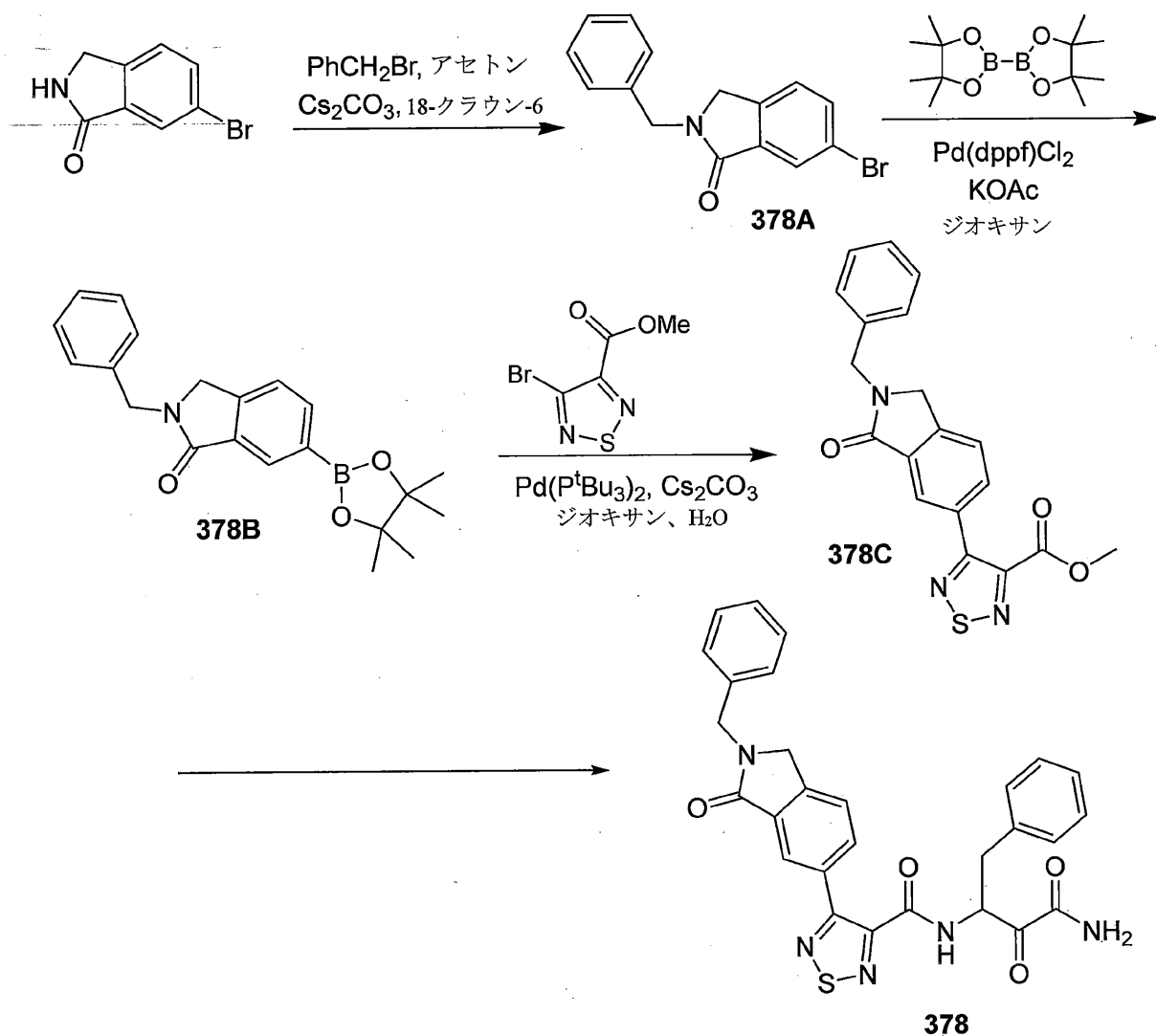
(実施例207)

化合物378、578、599

40

【2187】

【化 2 6 3】



10

20

30

【2188】

アセトン(20mL)中の6-ブロモインドリン-1-オン(0.5g、2.36mmol)の溶液に、 BnBr (605mg、3.54mmol、0.420mL)、 Cs_2CO_3 (1.92g、5.90mmol)及び18-クラウン-6(62mg、235.80 μmol)を添加し、次いで混合物を70℃で16時間撹拌した。反応混合物を濃縮して溶媒を除去し、次いで水(50mL)で希釈し、EA(40mL×2)で抽出し、有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、残留物を得た。残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(ISC 40
O(登録商標);12g SepaFlash(登録商標)シリカフラッシュカラム、30mL/分で0~20%酢酸エチル/石油エーテル勾配の溶離液)により精製した。化合物378A(0.46g、収率:59.5%)を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.02 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.63 (dd, $J = 1.9, 8.0$ Hz, 1H), 7.39 - 7.16 (m, 6H), 4.79 (s, 2H), 4.21 (s, 2H). MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 302.0.

【2189】

ジオキサン(20mL)中の化合物378A(0.46g、1.52mmol)及び4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン)(580mg、2.28mmol)の溶液に、KOAc(299mg、3.04mmol)を添加し、次いで Pd(dppf)Cl_2 (111mg、152.23 μmol)を N_2 雰囲気下で添加し、混合物を85℃で16時間撹拌した。反応混合物をEA(20mL)で希釈し、次いで濾過し、EA(20mL×3 50

)で洗浄し、濾液を濃縮して、残留物を得た。残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(ISCO(登録商標);12g SepaFlash(登録商標)シリカフラッシュカラム、30mL/分で0~30%酢酸エチル/石油エーテル勾配の溶離液)により精製した。次いで、分取TLC(PE:EA=2:1)により更に精製した。化合物378B(0.35g、収率:46.1%)を薄黄色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.98 (t, J = 0.9 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 0.9, 7.5 Hz, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 7.31 - 7.23 (m, 3H), 4.77 - 4.69 (m, 2H), 4.39 (s, 2H), 1.31 (s, 12H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 349.9.

【2190】

ジオキサン(20mL)及びH₂O(2mL)中のメチル4-ブromo-1,2,5-チアジアゾール-3-カルボキシレート(186mg、835.17 μmol)及び化合物378B(0.35g、1.00mmol)の溶液に、K₂CO₃(231mg、1.67mmol)を添加し、次いでPd(dppf)Cl₂(61mg、83.52 μmol)をN₂雰囲気下で添加し、次いで混合物をN₂雰囲気下、85℃で16時間攪拌した。反応混合物をEA(30mL)で希釈し、次いで濾過し、濃縮して、残留物を得た。残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(ISCO(登録商標);12g SepaFlash(登録商標)シリカフラッシュカラム、30mL/分で0~30%酢酸エチル/石油エーテル勾配の溶離液)により精製した。化合物378C(0.13g、収率:37.3%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.20 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 1.8, 7.9 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.41 - 7.28 (m, 5H), 4.84 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.03 - 3.95 (m, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 366.0.

【2191】

化合物378は、378Cから、化合物321について先に記載した手順と同じ手順を使用して合成した。化合物378(20mg、収率13.5%):N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-4-(2-ベンジル-3-オキソインドリン-5-イル)-1,2,5-チアジアゾール-3-カルボキサミド: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.07 (br s, 1H), 8.20 - 8.00 (m, 1H), 7.96 - 7.48 (m, 4H), 7.42 - 7.12 (m, 10H), 5.58 - 5.38 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.26 (dd, J = 3.8, 14.3 Hz, 1H), 2.98 (d, J = 14.1 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 526.1.

【2192】

化合物578は、メチル4-ブromo-1,2,5-チアジアゾール-3-カルボキシレートと(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-4-イル)ボロン酸とのカップリングを行い、続いて生成物を化合物321について先に記載した手順と同じ手順に供することにより合成した。化合物578(100mg、収率57.9%):N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-4-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-4-イル)-1,2,5-チアジアゾール-3-カルボキサミド: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.36 - 9.32 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.52 - 7.49 (m, 1H), 7.28 - 7.17 (m, 7H), 5.50 - 5.43 (m, 1H), 3.22 - 3.15 (m, 1H), 2.94 - 2.86 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 461.0.

【2193】

化合物599は、メチル4-ブromo-1,2,5-チアジアゾール-3-カルボキシレートと(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)ボロン酸とのカップリングを行い、続いて生成物を化合物321について先に記載した手順と同じ手順に供することにより合成した。化合物599(140mg、収率69.6%):N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-4-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-1,2,5-チアジアゾール-3-カルボキサミド: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.40 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.42 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 7.29 - 7.18 (m, 5H), 5.55 - 5.41 (m, 1H), 3.23 (dd, J = 3.5, 13.9 Hz, 1H), 2.86 (dd, J = 10.1, 14.1 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 461.0.

【2194】

(実施例208)

化合物379~380

【2195】

化合物379~380は、実施例5について先に記載した手順と同じ手順を使用して、対応す

10

20

30

40

50

る中間体1-(ジフルオロメチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸から合成した。

【2196】

化合物379(240mg、収率76.2%):(S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(ジフルオロメチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.79 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.14 - 7.72 (m, 3H), 7.55 (dd, J = 2.0, 7.3 Hz, 2H), 7.37 - 7.20 (m, 8H), 5.40 - 5.26 (m, 1H), 3.18 (dd, J = 3.6, 14.0 Hz, 1H), 2.80 (dd, J = 10.1, 13.9 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 413.1.

【2197】

化合物380(50mg、収率61.7%):(R)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(ジフルオロメチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.79 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.15 - 7.71 (m, 3H), 7.60 - 7.48 (m, 2H), 7.39 - 7.21 (m, 8H), 5.40 - 5.25 (m, 1H), 3.17 (dd, J = 3.7, 13.9 Hz, 1H), 2.80 (dd, J = 10.0, 14.0 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 413.1.

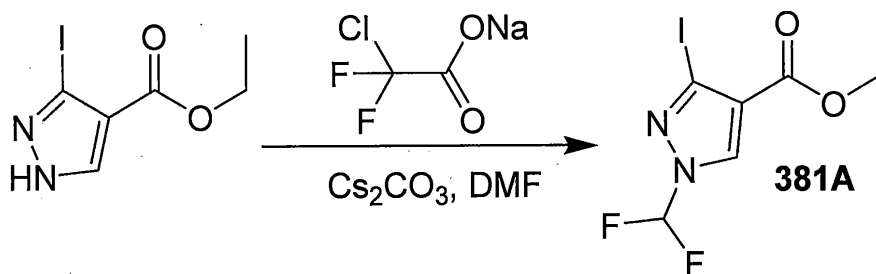
【2198】

(実施例209)

化合物381~384、403、522~524、546~547、550~552、554~555、575~577、588、596、598、608、610、622、630

【2199】

【化264】



【2200】

DMF(100mL)中のエチル3-ヨード-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート(20g、75.18mmol)の溶液に、ナトリウム2-クロロ-2,2-ジフルオロアセテート(22.92g、150.36mmol)及びCs₂CO₃(48.99g、150.36mmol)を添加した。混合物を100℃で16時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残留物をH₂O(200mL)で希釈し、EtOAc(100mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(200mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(ISCO(登録商標); X g SepaFlash(登録商標)シリカフラッシュカラム、0%~10%~20%酢酸エチル/石油エーテル勾配の溶離液)により精製した。化合物381A(9.1g、収率:38.30%)を白色固体として得た。 ^1H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.47 - 7.95 (m, 1H), 7.44 - 6.95 (m, 1H), 4.53 - 4.17 (m, 2H), 1.54 - 1.17 (m, 3H).

【2201】

化合物381~384、403、522~524、546~547、550~552、554~555、561、563~566、575~577、581~582、586、588、596、598、608、610、622、及び630は、化合物242について先に記載した手順と同じ手順を使用して、対応する中間体エチル1-(ジフルオロメチル)-3-ヨード-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート(381A)から合成した。

【2202】

化合物381(125mg、収率43.5%):N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(ジフルオロメチル)-3-(3-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.87 (br d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.18 - 8.04 (m, 1H), 7.99 - 7.75 (m, 2H), 7.51 - 7.36 (m, 3H), 7.33 - 7.18 (m, 6H), 5.35 (br

s, 1H), 3.20 (br dd, J = 3.0, 13.8 Hz, 1H), 2.89 - 2.76 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 431.1.

【 2 2 0 3 】

化合物382(70mg、収率40.9%):N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(ジフルオロメチル)-3-(o-トリル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.69 (s, 1H), 8.35 (br d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.06 (br s, 1H), 7.95 - 7.75 (m, 2H), 7.27 (br d, J = 6.8 Hz, 3H), 7.25 - 7.10 (m, 6H), 5.26 (br s, 1H), 3.19 - 3.10 (m, 1H), 2.81 - 2.70 (m, 1H), 2.02 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 427.1.

【 2 2 0 4 】

化合物383(150mg、収率58.2%):N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(ジフルオロメチル)-3-(2-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.77 - 8.62 (m, 2H), 8.16 - 7.76 (m, 3H), 7.50 - 7.17 (m, 9H), 5.36 - 5.23 (m, 1H), 3.17 (dd, J = 3.9, 14.0 Hz, 1H), 2.82 (dd, J = 10.0, 13.8 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 431.1.

【 2 2 0 5 】

化合物384(130mg、収率39.4%):N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(ジフルオロメチル)-3-(3-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.54 - 8.35 (m, 2H), 8.03 - 7.51 (m, 3H), 7.35 - 7.14 (m, 8H), 6.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.37 (br s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.22 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 2.97 - 2.83 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 443.1.

【 2 2 0 6 】

化合物403(3.1g、収率49.74%):N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(ジフルオロメチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.80 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.58 - 8.37 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.05 - 7.69 (m, 2H), 7.58 - 7.47 (m, 2H), 7.36 - 7.19 (m, 8H), 5.47 - 5.19 (m, 1H), 3.19 - 3.14 (m, 1H), 2.82 - 2.75 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 413.2.

【 2 2 0 7 】

化合物522(25mg、収率16.6%;白色固体):N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(ジフルオロメチル)-3-(4-メチルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.77 (s, 1H), 8.65 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.09 - 8.02 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.78 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.29 - 7.13 (m, 7H), 5.27 - 5.19 (m, 1H), 3.13 (dd, J = 3.7, 13.9 Hz, 1H), 2.76 (dd, J = 9.9, 13.9 Hz, 1H), 1.99 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 428.1.

【 2 2 0 8 】

化合物523(63mg、収率63.6%;薄黄色固体):N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(ジフルオロメチル)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.89 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.14 - 8.08 (m, 1H), 7.97 - 7.79 (m, 2H), 7.39 - 7.25 (m, 7H), 7.23 - 7.19 (m, 1H), 5.42 - 5.33 (m, 1H), 3.20 (dd, J = 3.7, 13.9 Hz, 1H), 2.82 (dd, J = 10.3, 14.0 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 449.0.

【 2 2 0 9 】

化合物524(50mg、収率31.5%):N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(ジフルオロメチル)-3-(2,5-ジメチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.69 (s, 1H), 8.23 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.92 - 7.73 (m, 2H), 7.31 - 7.24 (m, 2H), 7.24 - 7.15 (m, 3H), 7.13 - 7.09 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 5.28-5.24 (m, 1H), 3.14 (dd, J = 3.6, 14.0 Hz, 1H), 2.75 (dd, J = 9.7, 14.1 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.96 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 441.1.

【 2 2 1 0 】

10

20

30

40

50

化合物546(120mg、収率47.9%;白色固体):N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)-1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.87 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.19 - 7.79 (m, 3H), 7.44 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.32 - 7.17 (m, 7H), 5.42 - 5.24 (m, 1H), 3.17 (dd, J = 3.5, 13.7 Hz, 1H), 2.81 (dd, J = 10.1, 13.9 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 493.1.

【2 2 1 1】

化合物547(140mg、収率67.0%;白色固体):N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(ジフルオロメチル)-3-(ナフタレン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.79 (s, 1H), 8.46 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.15 - 7.71 (m, 5H), 7.62 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.54 - 7.45 (m, 2H), 7.44 - 7.35 (m, 2H), 7.28 - 7.13 (m, 5H), 5.19 - 5.15 (m, 1H), 3.08 (dd, J = 3.7, 13.9 Hz, 1H), 2.72 (dd, J = 9.9, 13.9 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 463.1.

10

【2 2 1 2】

化合物550(25mg、収率30.3%;薄黄色固体):N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(ジフルオロメチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.78 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.40 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.03 - 7.99 (m, 1H), 7.91 - 7.56 (m, 3H), 7.55 - 7.46 (m, 1H), 7.23 - 7.08 (m, 5H), 5.67 - 5.53 (m, 1H), 3.31 (dd, J = 5.0, 14.3 Hz, 1H), 3.18 - 3.11 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 414.1.

20

【2 2 1 3】

化合物551(65mg、収率82.3%;白色固体):N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(ジフルオロメチル)-3-(ナフタレン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.90 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.16 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 8.09 - 7.79 (m, 5H), 7.67 (dd, J = 1.7, 8.5 Hz, 1H), 7.56 - 7.50 (m, 2H), 7.30 - 7.25 (m, 4H), 7.23 - 7.18 (m, 1H), 5.39 - 5.29 (m, 1H), 3.18 (dd, J = 3.9, 13.8 Hz, 1H), 2.82 (dd, J = 10.3, 14.0 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 463.1.

【2 2 1 4】

化合物552(60mg、収率53.6%;白色固体):N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(ジフルオロメチル)-3-(2,5-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.75 - 8.67 (m, 2H), 8.09 - 7.76 (m, 3H), 7.32 - 7.15 (m, 8H), 5.30 - 5.22 (m, 1H), 3.16 - 3.09 (m, 1H), 2.82 - 2.73 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 449.1.

30

【2 2 1 5】

化合物554(174mg、収率86.6%;白色固体):N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(ジフルオロメチル)-3-(3-フルオロ-5-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.83 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.21 - 7.72 (m, 3H), 7.34 - 7.23 (m, 5H), 7.21 (br dd, J = 2.5, 8.5 Hz, 2H), 7.06 (br d, J = 9.9 Hz, 1H), 5.46 - 5.22 (m, 1H), 3.17 (dd, J = 3.9, 14.0 Hz, 1H), 2.80 (dd, J = 10.1, 13.9 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 445.1.

40

【2 2 1 6】

化合物555(85mg、収率57.0%;白色固体):N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)-1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.34 (s, 1H), 7.57 - 7.27 (m, 1H), 7.24 (br s, 3H), 7.05 - 6.97 (m, 4H), 6.96 - 6.92 (m, 1H), 6.90 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.26 (br s, 1H), 5.55 - 5.42 (m, 1H), 4.16 (br s, 2H), 4.11 - 4.05 (m, 1H), 4.11 - 4.05 (m, 1H), 4.00 - 3.92 (m, 1H), 3.22 (m, J = 4.7, 14.2 Hz, 1H), 2.93 - 2.82 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 471.1.

50

【 2 2 1 7 】

化合物561(100mg、収率46.4%;白色固体):N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(ジフルオロメチル)-3-(イソキノリン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.35 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.73 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.24 - 7.88 (s, 3H), 7.78 (s, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 2H), 7.66 - 7.59 (m, 1H), 7.33 - 7.15 (m, 5H), 5.25 - 5.14 (m, 1H), 3.21 - 3.05 (m, 1H), 2.83 - 2.72 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 464.1.

【 2 2 1 8 】

化合物563(110mg、収率84.1%;薄黄色固体):N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-4-イル)-1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.67 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.97 - 7.76 (m, 2H), 7.34 - 7.19 (m, 5H), 6.97 - 6.91 (m, 1H), 6.90 - 6.80 (m, 2H), 5.90 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 5.33 - 5.23 (m, 1H), 3.15 (dd, J = 3.9, 14.0 Hz, 1H), 2.81 (dd, J = 9.7, 13.9 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 457.1.

10

【 2 2 1 9 】

化合物564(128mg、収率79.3%;白色固体):N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(ジフルオロメチル)-3-(2-フルオロ-5-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.71 - 8.60 (m, 2H), 8.11 - 8.02 (m, 1H), 7.97 - 7.76 (m, 2H), 7.33 - 7.16 (m, 7H), 7.11 - 7.02 (m, 1H), 5.32 - 5.23 (m, 1H), 3.15 (dd, J = 3.9, 14.0 Hz, 1H), 2.81 (dd, J = 9.9, 13.9 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 445.1.

20

【 2 2 2 0 】

化合物565(75mg、収率80.2%;白色固体):N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(ジフルオロメチル)-3-(3,5-ジメチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.42 (s, 1H), 8.34 - 8.23 (m, 1H), 7.98 - 7.47 (m, 3H), 7.28 - 7.20 (m, 7H), 7.03 (s, 1H), 5.39 - 5.33 (m, 1H), 3.23 - 3.19 (m, 1H), 2.90 (dd, J = 9.2, 13.9 Hz, 1H), 2.29 (s, 6H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 441.1.

【 2 2 2 1 】

化合物566(135mg、収率78.7%;白色固体):N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(ジフルオロメチル)-3-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.74 (s, 1H), 8.49 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.10 - 7.77 (m, 3H), 7.31 - 7.18 (m, 6H), 7.17 - 7.10 (m, 1H), 6.96 (dd, J = 2.9, 9.5 Hz, 1H), 5.32 - 5.23 (m, 1H), 3.15 (dd, J = 3.7, 13.9 Hz, 1H), 2.78 (dd, J = 9.9, 13.9 Hz, 1H), 1.97 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 445.1.

30

【 2 2 2 2 】

化合物575(20mg、収率66.9%;白色固体):N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(ジフルオロメチル)-3-(キノリン-7-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.94 (dd, J = 1.6, 4.1 Hz, 1H), 8.67 - 8.48 (m, 2H), 8.43 - 8.33 (m, 2H), 7.98 - 7.71 (m, 4H), 7.58 - 7.53 (m, 1H), 7.31 - 7.17 (m, 6H), 5.48 - 5.28 (m, 1H), 3.24 (dd, J = 4.5, 14.1 Hz, 1H), 2.93 (dd, J = 9.3, 14.1 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 464.1.

40

【 2 2 2 3 】

化合物576(125mg、収率66.2%;白色固体):N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(ジフルオロメチル)-3-(キノリン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.94 - 8.82 (m, 2H), 8.66 (br d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.20 - 7.98 (m, 4H), 7.87 - 7.72 (m, 2H), 7.55 - 7.40 (m, 2H), 7.32 - 7.17 (m, 5H), 5.27 - 5.14 (m, 1H), 3.13 (br dd, J = 3.5, 13.9 Hz, 1H), 2.78 (br dd, J = 10.0, 13.8 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 471.1.

50

【 2 2 2 4 】

化合物577(110mg、収率47.2%;白色固体):N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(ジフルオロメチル)-3-(イソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.31 (s, 1H), 8.93 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.51 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.23 - 8.17 (m, 1H), 8.15 - 7.81 (m, 6H), 7.31 - 7.25 (m, 4H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 5.45 - 5.26 (m, 1H), 3.19 (dd, J = 4.0, 13.9 Hz, 1H), 2.90 - 2.77 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 471.1.

【 2 2 2 5 】

化合物581(30mg、収率37.5%;白色固体):N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(ジフルオロメチル)-3-(ピラジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.55 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 9.40 - 9.27 (m, 1H), 8.91 - 8.83 (m, 2H), 8.73 - 8.15 (m, 1H), 8.06 - 7.67 (m, 3H), 7.30 - 7.23 (m, 5H), 5.75 - 5.62 (m, 1H), 3.28 - 3.16 (m, 2H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 415.1.

10

【 2 2 2 6 】

化合物582(11.4mg、収率13.6%;白色固体):N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(ジフルオロメチル)-3-(5-メチルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.83 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.55 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.08 - 7.79 (m, 3H), 7.76 (s, 1H), 7.30 - 7.25 (m, 4H), 7.21 (td, J = 4.5, 8.8 Hz, 1H), 5.36 - 5.27 (m, 1H), 3.17 (dd, J = 3.7, 13.7 Hz, 1H), 2.81 (dd, J = 10.0, 14.0 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 428.1.

20

【 2 2 2 7 】

化合物586(56mg、収率32.4%;白色固体):N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(ジフルオロメチル)-3-(5-フルオロピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.94 - 8.86 (m, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.69 - 8.58 (m, 2H), 8.15 - 8.08 (m, 1H), 8.01 - 7.81 (m, 3H), 7.29 (br d, J = 4.2 Hz, 4H), 7.21 (br d, J = 4.4 Hz, 1H), 5.36 (br s, 1H), 3.23 - 3.14 (m, 1H), 2.87 - 2.77 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 431.0.

【 2 2 2 8 】

化合物588(95mg、収率63.0%;白色固体):N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(ジフルオロメチル)-3-(キノリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.90 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.59 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.20 - 8.04 (m, 2H), 7.98 - 7.79 (m, 2H), 7.76 - 7.64 (m, 3H), 7.02 - 6.91 (m, 5H), 5.78 - 5.70 (m, 1H), 3.32 - 3.27 (m, 1H), 3.14 (dd, J=8.0, 14.0 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 464.1.

30

【 2 2 2 9 】

化合物596(110mg、収率58.1%;白色固体):N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(ジフルオロメチル)-3-(キノリン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.94 - 8.77 (m, 3H), 8.19 - 7.86 (m, 3H), 7.83 - 7.69 (m, 3H), 7.55 - 7.51 (m, 1H), 7.41 - 7.20 (m, 6H), 5.28 - 5.12 (m, 1H), 3.14 (dd, J = 3.6, 14.0 Hz, 1H), 2.79 (dd, J = 9.9, 14.1 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 464.1.

40

【 2 2 3 0 】

化合物598(85mg、収率53.3%;白色固体):N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(ジフルオロメチル)-3-(イソキノリン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.35 (s, 1H), 8.90 - 8.63 (m, 2H), 8.41 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.30 - 7.94 (m, 3H), 7.90 - 7.64 (m, 3H), 7.51 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.32 - 7.17 (m, 5H), 5.29 - 5.12 (m, 1H), 3.13 (dd, J = 3.9, 14.0 Hz, 1H), 2.77 (dd, J = 10.0, 13.8 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 464.1.

【 2 2 3 1 】

50

化合物608(25mg、収率37.2%;白色固体):N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(ジフルオロメチル)-3-(イソキノリン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.96 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.22 - 7.84 (m, 6H), 7.80 - 7.75 (m, 1H), 7.12 - 7.05 (m, 4H), 7.03 - 6.96 (m, 1H), 5.69 - 5.55 (m, 1H), 3.30 - 3.24 (m, 1H), 3.12 (dd, J = 7.6, 14.0 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 464.1.

【2232】

化合物610(42mg、収率15.5%;淡黄色固体):N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(ジフルオロメチル)-3-(キノリン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.12 (s, 1H), 8.73 - 8.55 (m, 3H), 8.13 - 7.89 (m, 3H), 7.79 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.28 (s, 5H), 5.39 (s, 1H), 3.00 - 2.82 (m, 1H), 3.3 - 3.15 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 464.1.

【2233】

化合物622(25mg、収率22.7%;白色固体):N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(ジフルオロメチル)-3-(キノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド塩酸塩: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.13 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.99 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.86 - 8.75 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.19 - 8.12 (m, 2H), 8.12 - 8.07 (m, 1H), 8.00 - 7.80 (m, 3H), 7.32 - 7.25 (m, 4H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 5.43 - 5.26 (m, 1H), 3.26 - 3.12 (m, 1H), 2.90 - 2.80 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 464.1.

【2234】

化合物630(20mg、収率42.58%;淡黄色固体):N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(ジフルオロメチル)-3-(イソキノリン-7-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.31 (s, 1H), 8.68 - 8.48 (m, 3H), 8.41 (s, 1H), 8.08 - 7.71 (m, 5H), 7.60 (br s, 1H), 7.31 - 7.16 (m, 5H), 5.39 (br t, J = 10.5 Hz, 1H), 3.24 (br dd, J = 4.3, 14.1 Hz, 1H), 2.99 - 2.86 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 464.2.

【2235】

(実施例210)

化合物385~391、532

【2236】

化合物385~391、532は、化合物265について先に記載した手順と同じ手順を使用して、対応する出発物質から合成した。

【2237】

化合物385(25mg、収率38.7%):(S)-N-(4-アミノ-1-(4-メトキシフェニル)-3,4-ジオキソブタン-2-イル)-2-メチル-4-フェニルオキサゾール-5-カルボキサミド: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.74 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.10 (br s, 1H), 8.06 - 7.95 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.43 - 7.29 (m, 3H), 7.18 (br d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.83 (br d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.40 - 5.29 (m, 1H), 3.73 - 3.62 (m, 3H), 3.15 - 3.06 (m, 1H), 2.97 - 2.86 (m, 1H), 2.53 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 408.1.

【2238】

化合物386(14mg、収率22.8%):(S)-N-(1-アミノ-1,2-ジオキソ-5-フェニルペンタン-3-イル)-2-メチル-4-フェニルオキサゾール-5-カルボキサミド: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.87 (br d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.13 - 8.04 (m, 3H), 7.77 (br s, 1H), 7.43 - 7.34 (m, 3H), 7.30 - 7.13 (m, 5H), 5.09 (br s, 1H), 2.81 - 2.70 (m, 1H), 2.67 - 2.61 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.15 - 1.90 (m, 2H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 392.1.

【2239】

化合物387(18mg、収率29.4%):N-((3S,4R)-1-アミノ-4-メチル-1,2-ジオキソヘキサン-3-イル)-2-メチル-4-フェニルオキサゾール-5-カルボキサミド: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.48 (br d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.09 - 8.03 (m, 3H), 7.77 (br s, 1H), 7.43 - 7

10

20

30

40

50

.32 (m, 3H), 5.17 - 5.09 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.04 (br s, 1H), 1.41 (br s, 1H), 1.24 - 1.13 (m, 1H), 0.91 - 0.78 (m, 6H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 344.2.

【 2 2 4 0 】

化合物388(35mg、収率47.8%):(S)-N-(4-アミノ-1-(3,5-ジメチルフェニル)-3,4-ジオキソブタン-2-イル)-2-メチル-4-フェニルオキサゾール-5-カルボキサミド: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.71 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.06 - 7.98 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.42 - 7.32 (m, 3H), 6.87 (s, 2H), 6.81 (s, 1H), 5.41 - 5.35 (m, 1H), 3.13 - 3.06 (m, 1H), 2.92 - 2.84 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.18 (s, 6H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 406.1.

【 2 2 4 1 】

10

化合物389(55mg、収率15.9%):(S)-N-(4-アミノ-1-(1H-インドール-3-イル)-3,4-ジオキソブタン-2-イル)-2-メチル-4-フェニルオキサゾール-5-カルボキサミド: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.83 (s, 1H), 8.60 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.04 - 7.99 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38 - 7.28 (m, 4H), 7.19 - 7.16 (m, 1H), 7.08 - 7.01 (m, 1H), 7.00 - 6.94 (m, 1H), 5.51 - 5.44 (m, 1H), 3.36 - 3.32 (m, 1H), 3.15 - 3.06 (m, 1H), 2.50 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 417.1.

【 2 2 4 2 】

化合物390(50.1mg、収率83.9%):N-(4-アミノ-1-(3,5-ジクロロフェニル)-3,4-ジオキソブタン-2-イル)-2-メチル-4-フェニルオキサゾール-5-カルボキサミド: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.93 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.09 (br. s, 1H), 8.02 - 7.92 (m, 2H), 7.81 (br. s, 1H), 7.46 - 7.29 (m, 6H), 5.38 - 5.26 (m, 1H), 3.25 - 3.17 (m, 1H), 3.02 - 2.88 (m, 1H), 2.52 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 446.0.

20

【 2 2 4 3 】

化合物391(60mg、収率45.63%):(S)-N-(1-アミノ-5,5-ジメチル-1,2-ジオキソヘキサン-3-イル)-2-メチル-4-フェニルオキサゾール-5-カルボキサミド: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.06 (br. s, 0.23H), 7.78 (br. s, 0.23H), 7.65 (d, J = 10.0 Hz, 0.73H), 7.43 - 7.33 (m, 3H), 7.32 - 7.26 (m, 1.4H), 6.39 - 6.14 (m, 1H), 5.31 - 5.24 (m, 0.25H), 4.35 - 4.28 (m, 0.74H), 2.55 - 2.50 (m, 3H), 1.74 - 1.66 (m, 0.3H), 1.62 - 1.50 (m, 1H), 1.33 - 1.24 (m, 0.79H), 0.95 - 0.82 (m, 9H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 358.1.

30

【 2 2 4 4 】

化合物532(65mg、収率27.6%;薄黄色固体):N-(4-アミノ-1-(1H-インドール-3-イル)-3,4-ジオキソブタン-2-イル)-4-フェニル-1,2,5-チアジアゾール-3-カルボキサミド: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.67 (br s, 1H), 9.00 (br d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.87 (br s, 1H), 7.73 - 7.58 (m, 4H), 7.46 - 7.39 (m, 1H), 7.34 (q, J = 7.5 Hz, 3H), 7.15 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.02 - 6.96 (m, 1H), 5.59 (ddd, J = 4.3, 7.3, 9.0 Hz, 1H), 3.40 (dd, J = 4.1, 14.7 Hz, 1H), 3.16 - 3.10 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 420.1.

【 2 2 4 5 】

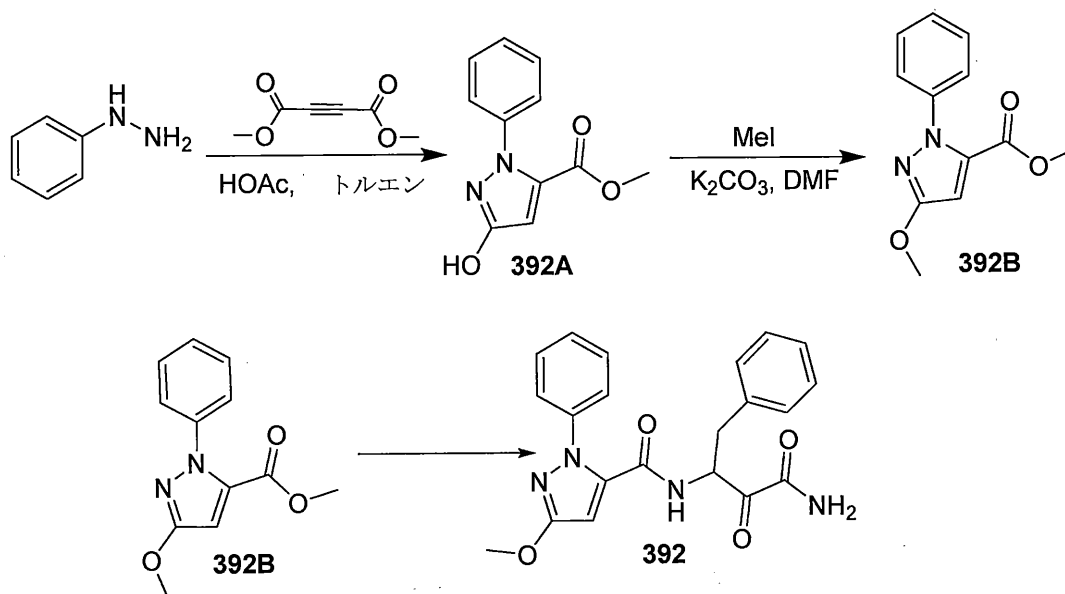
(実施例211)

40

化合物392

【 2 2 4 6 】

【化 2 6 5】



【 2 2 4 7】

0℃でトルエン(35mL)及びAcOH(35mL、612.0mmol)中のジメチルブタ-2-インジオエート(5.4mL、44.7mmol)の攪拌溶液を、フェニルヒドラジン(4mL、40.6mmol)で慎重に処理した。混合物を20℃で1時間攪拌した。次いで、混合物を115℃に加熱し、4時間攪拌した。反応物を20℃で12時間静置した。反応物を濾過し、濾過ケーキをEtOH(30mL×3)で洗浄した。ケーキを減圧下で乾燥させて、化合物392A(2.2g、収率24.7%)を白色固体として得、これを次の工程で直接使用した。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ 12.16 (br s, 1H), 7.77 - 7.70 (m, 2H), 7.54 - 7.47 (m, 2H), 7.40 - 7.37 (m, 1H), 5.97 (s, 1H), 3.80 (s, 3H).

30

【 2 2 4 8】

DMF(20mL)中の化合物392A(1g、4.5mmol)の溶液に、K₂CO₃(1.2g、9.1mmol)及びMeI(855μL、13.7mmol)を添加した。次いで、混合物を15℃で12時間攪拌した。混合物を濾過し、残留物をEA(20mL×2)で洗浄した。H₂O(20mL)を混合物に添加し、有機層を分離し、水性物をEA(20mL×2)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物392B(0.515g、収率48.3%)を白色固体として得、これを次の工程で直接使用した。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ 7.67 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.51 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.44 - 7.37 (m, 1H), 6.41 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.83 (s, 3H).

40

【 2 2 4 9】

化合物392は、392Bから、化合物66について先に記載した手順と同じ手順を使用して合成した。化合物392(40mg、収率21.8%):N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-メトキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.38 (br d, J=7.8 Hz, 1H), 8.11 (br s, 1H), 7.86 (br s, 1H), 7.71 (br d, J=8.0 Hz, 2H), 7.53 (br t, J=7.7 Hz, 2H), 7.44 - 7.35 (m, 1H), 7.32 - 7.15 (m, 5H), 6.26 (s, 1H), 5.44 (br d, J=3.3 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.21 (br dd, J=3.8, 14.1 Hz, 1H), 3.11 - 3.00 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 393.1.

【 2 2 5 0】

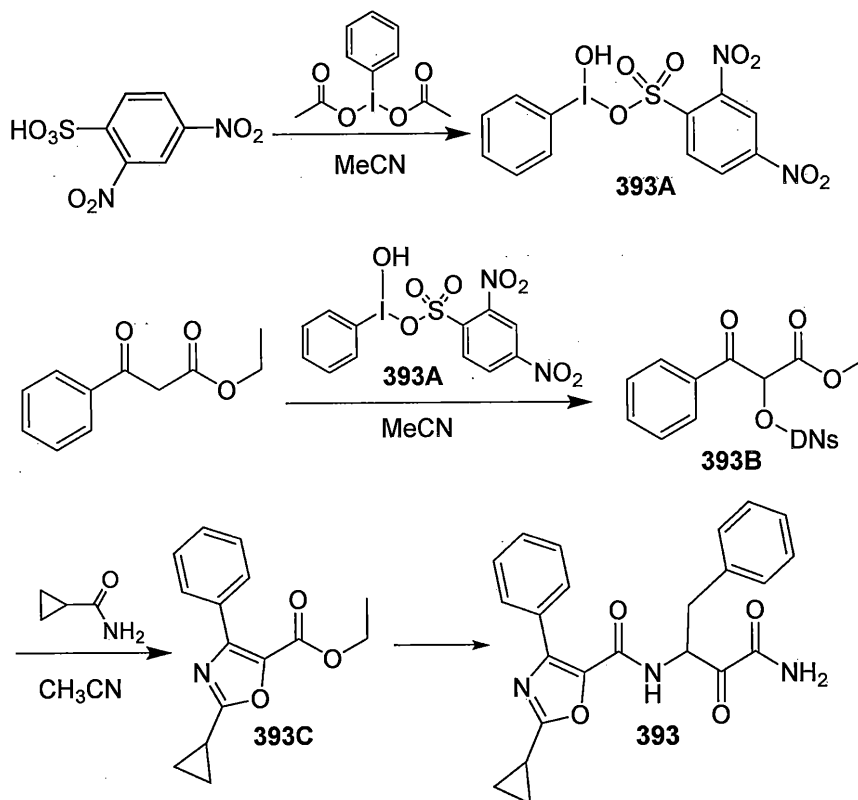
(実施例212)

50

化合物393

【2251】

【化266】



【2252】

CH₃CN(150mL)中の2,4-ジニトロベンゼンスルホン酸(10.0g、31.05mmol)の溶液に、フェニルヨードソベンゼンジアセテート(15.4g、62.09mmol)を添加した。混合物を25℃で1時間攪拌した。混合物にMTBE(400mL)を添加し、氷水により10分間冷却した。次いで、混合物を濾過し、フィルターを収集した。化合物393A(11g、粗製)を黄色固体として得た。粗生成物を次の工程で直接使用した。

【2253】

CH₃CN(100mL)中の化合物393A(11.3g、24.14mmol)の溶液に、エチル3-オキソ-3-フェニルプロパノエート(4.23g、21.98mmol)を添加した。混合物を90℃で1時間攪拌した。反応混合物を次の工程で直接使用した。

【2254】

CH₃CN(100mL)中の化合物393B(9.69g、21.95mmol)の溶液に、シクロプロパンカルボキサミド(2.24g、26.34mmol)を添加した。混合物を90℃で12時間攪拌した。混合物を濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー-SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=10/1により精製した。化合物393C(800.0mg、粗製)を無色油状物として得た。粗生成物を次の工程で直接使用した。

【2255】

化合物393は、393Cから、化合物66について先に記載した手順と同じ手順を使用して合成した。化合物393(60mg、収率29.0%):N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-2-シクロプロピル-4-フェニルオキサゾール-5-カルボキサミド: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.71 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.04 - 7.96 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.40 - 7.14 (m, 8H), 5.39 - 5.31 (m, 1H), 3.23 - 3.15 (m, 1H), 2.99 - 2.9

1 (m, 1H), 2.24 - 2.14 (m, 1H), 1.23 - 1.03 (m, 4H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 404.1.

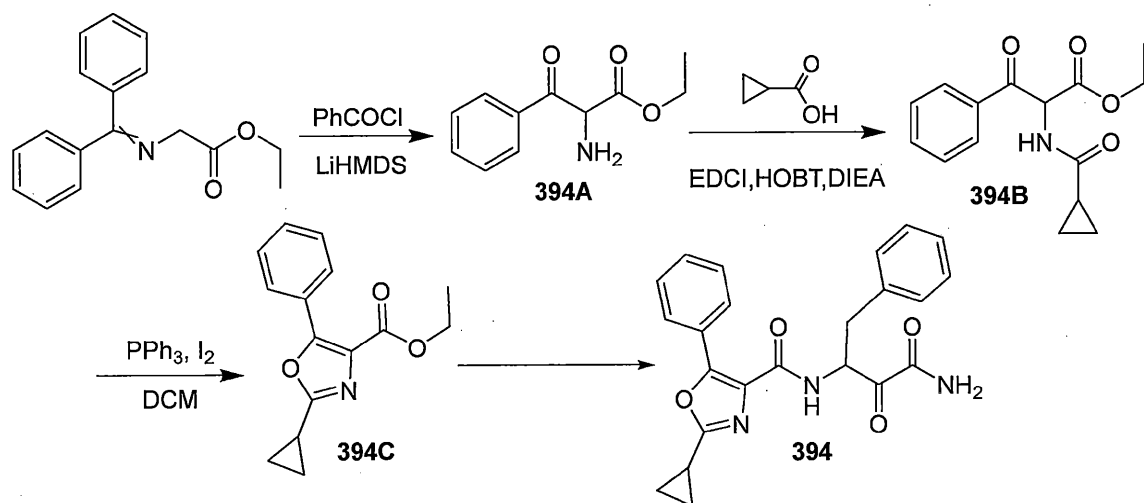
【2256】

(実施例213)

化合物394

【2257】

【化267】



10

20

【2258】

THF(100mL)中のエチル2-((ジフェニルメチレン)アミノ)アセテート(5.00g、18.70mmol)の混合物を脱気し、N₂で3回パージし、LiHMDS(1M、22mL)を-78℃で添加し、次いで混合物を0.5時間攪拌し、次いで塩化ベンゾイル(22.44mmol、2.61mL)を-78℃で添加し、混合物をN₂雰囲気下、25℃で2時間攪拌した。混合物をHCl(2N、240mL)でクエンチし、1時間攪拌し、次いでEA(50mL)で洗浄した。水性相を収集し、NaHCO₃(水溶液)をpH約9まで添加し、次いでEA(100mL)で抽出した。有機層をブライン(100mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。化合物394A(2.6g、粗製)を黄色油状物として得た。粗生成物を次の工程で直接使用した。

30

【2259】

DMF(20mL)中の化合物394A(1.30g、6.27mmol)の溶液に、DIEA(25.09mmol、4.4mL)、シクロプロパンカルボン酸(648.1mg、7.53mmol)、及びHBTU(2.62g、6.90mmol)を添加した。混合物を25℃で1時間攪拌した。混合物を濃縮し、EA(200mL)で希釈し、HCl(1M、200mL)、NaHCO₃(水溶液、200mL)、ブライン(200mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残留物を分取HPLC(TFA条件)により精製した。化合物394B(400.0mg、1.45mmol、収率23.2%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.98 - 7.92 (m, 2H), 7.71 - 7.64 (m, 1H), 7.58 - 7.50 (m, 2H), 6.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.16 - 4.05 (m, 2H), 1.83 - 1.74 (m, 1H), 1.11 - 1.04 (m, 3H), 0.74 - 0.60 (m, 4H).

40

【2260】

DCM(15mL)中の化合物394B(400.0mg、1.45mmol)の溶液に、Et₃N(5.96mmol、800uL)、I₂(737.6mg、2.91mmol)及びPPh₃(762.2mg、2.91mmol)を添加した。混合物を25℃で2時間攪拌した。混合物を濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=5/1~0:1)により精製した。化合物394C(300.0mg、粗製)を黄色油状物として得た。粗生成物を更に精製することなく次の工程で使用した。

【2261】

化合物394は、394Cから、化合物66について先に記載した手順と同じ手順を使用して合成した。化合物394(50mg、収率31.4%):N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-

50

イル)-2-シクロプロピル-5-フェニルオキサゾール-4-カルボキサミド: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.31 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.05 - 7.99 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.45 - 7.36 (m, 3H), 7.29 - 7.16 (m, 5H), 5.45 - 5.38 (m, 1H), 3.23 - 3.16 (m, 1H), 3.11 - 3.03 (m, 1H), 2.22 - 2.13 (m, 1H), 1.13 - 1.04 (m, 4H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 404.2.

【2262】

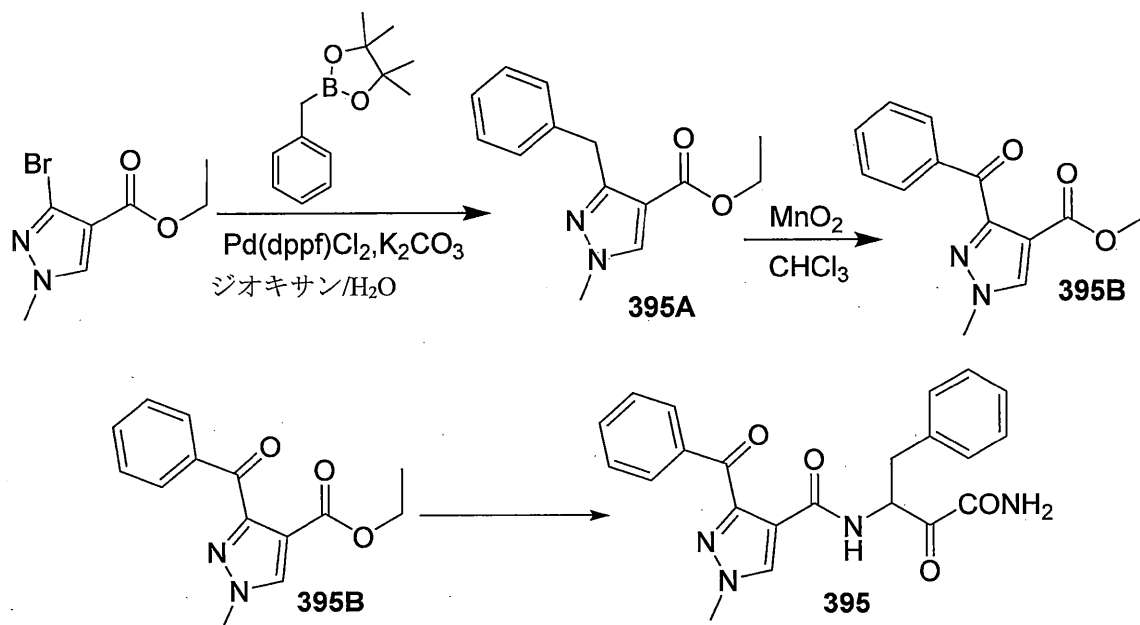
(実施例214)

化合物395

【2263】

【化268】

10



20

30

【2264】

ジオキサン(15mL)及び H_2O (5mL)中のエチル3-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート(1g、4.29mmol)、2-ベンジル-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(1.12g、5.15mmol)、 K_2CO_3 (1.19g、8.58mmol)の混合物に、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (314mg、429.07 μmol)を N_2 下、 15°C で少量ずつ添加した。混合物を 90°C で16時間撹拌した。反応物を H_2O (20 mL)で希釈し、 EtOAc (40mL $\times$ 2)で抽出し、有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、残留物を得た。残留物をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、石油エーテル:酢酸エチル=5:1~3:1)により精製して、化合物395A(1g、収率:35.4%)を黄色固体として得た。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.82 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.38 - 7.10 (m, 5H), 4.25 - 4.19 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 1.34 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 245.0.

40

【2265】

CHCl_3 (30mL)中の化合物395A(0.85g、3.48mmol)の混合物に、 MnO_2 (4.54g、52.19mmol)を 15°C で一度に添加した。混合物を 70°C で36時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、石油エーテル:酢酸エチル=5:1~1:1)により精製して、化合物395B(0.25g、収率:24.12%)を白色固体として得た。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.97 (s, 1H), 7.95 - 7.91 (m, 2H), 7.59 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.12 - 4.06 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 1.03 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 258.9.

【2266】

50

化合物395は、395Bから、化合物66について先に記載した手順と同じ手順を使用して合成した。化合物395(20mg、収率18.61%):N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルプロパン-2-イル)-3-ベンゾイル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド: ^1H NMR (400MHz, CD_3CN) δ 9.77 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.75 - 7.62 (m, 1H), 7.52 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.24 - 7.16 (m, 5H), 7.07 - 6.95 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.62 - 5.44 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.33 (dd, $J = 4.5, 13.8$ Hz, 1H), 3.03 (dd, $J = 8.4, 13.9$ Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 405.1.

【2267】

(実施例215)

化合物396~402

10

【2268】

化合物396~402は、化合物21について先に記載した手順と同じ手順を使用して、対応する出発物質から合成した。

【2269】

化合物396(260mg、収率81.12%):1-(ジフルオロメチル)-N-(1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド: ^1H NMR (400MHz, CD_3CN) δ 9.61 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.59 - 7.51 (m, 2H), 7.44 - 7.35 (m, 3H), 7.33 - 7.23 (m, 3H), 7.22 - 7.16 (m, 2H), 6.93 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.60 (ddd, $J = 5.0, 7.6, 9.1$ Hz, 1H), 3.26 (dd, $J = 5.1, 14.1$ Hz, 1H), 2.92 (dd, $J = 9.0, 14.1$ Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 370.0.

20

【2270】

化合物397(153mg、収率50.5%):N-(1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)-5-フェニルイソオキサゾール-4-カルボキサミド: ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.61 (s, 1H), 8.96 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.57 - 7.39 (m, 3H), 7.31 - 7.13 (m, 5H), 4.55 (s, 1H), 3.28 - 3.19 (m, 1H), 2.92 - 2.76 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 321.0.

【2271】

化合物398(180mg、収率52.4%):3-メチル-N-(1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド: ^1H NMR (400MHz, CD_3CN) δ 9.59 (s, 1H), 9.17 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.29 - 8.24 (m, 1H), 7.94 - 7.87 (m, 1H), 7.61 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.34 - 7.23 (m, 5H), 7.22 - 7.16 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.37 - 4.29 (m, 1H), 3.20 - 3.12 (m, 1H), 2.89 - 2.80 (m, 1H), 2.24 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 375.0.

30

【2272】

化合物399(580mg、収率85.67%):3-メチル-N-(1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド: ^1H NMR (400MHz, CD_3CN) δ 9.69 (s, 1H), 8.52-8.40 (m, 1H), 8.16 (dd, $J = 2.4, 8.6$ Hz, 1H), 7.99 (br d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.34-7.16 (m, 5H), 6.55 (s, 1H), 4.57 (ddd, $J = 5.1, 7.2, 8.9$ Hz, 1H), 3.28 (dd, $J = 5.1, 14.3$ Hz, 1H), 3.01 (dd, $J = 8.9, 14.2$ Hz, 1H), 2.31 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 403.1.

40

【2273】

化合物400(135mg、収率46.3%):1-(3-((ベンジルオキシ)メチル)フェニル)-3-メチル-N-(1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.60 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.42 - 7.28 (m, 10H), 7.09 - 7.04 (m, 2H), 6.51 (s, 1H), 6.32 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.78 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J = 14.3$ Hz, 5H), 3.22 - 3.10 (m, 2H), 2.35 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 454.2.

【2274】

化合物401(180mg、収率37.0%):N-(1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)-4-フェニル-1,2,5-チアジアゾール-3-カルボキサミド: ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.64 (s, 1H),

50

9.35 (br d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.57 - 7.53 (m, 2H), 7.47 - 7.41 (m, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 2H), 7.29 - 7.18 (m, 5H), 4.75 - 4.68 (m, 1H), 3.29 - 3.25 (m, 1H), 2.89 - 2.81 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 338.0.

【2275】

化合物402(250mg、収率35.9%):4-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-N-(1-オキシ-3-フェニルプロパン-2-イル)オキサゾール-5-カルボキサミド: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.53 (s, 1H), 8.85 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.49 - 7.40 (m, 2H), 7.28 - 7.14 (m, 7H), 4.50 - 4.44 (m, 1H), 3.25 - 3.18 (m, 1H), 2.94 - 2.86 (m, 1H), 2.52 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 353.1.

【2276】

10

(実施例216)

化合物404~405、609、618

【2277】

化合物404~405、609、及び618は、実施例254について先に記載した手順と同じ手順を使用して、対応する出発物質から合成した。

【2278】

化合物404(3.69g、収率85.6%):N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-4-(3-フルオロフェニル)-2-メチルオキサゾール-5-カルボキサミド: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.02 - 7.89 (m, 2H), 7.44 - 7.26 (m, 4H), 7.21 - 7.01 (m, 3H), 6.88 - 6.69 (m, 2H), 5.79 - 5.70 (m, 1H), 5.66 (br s, 1H), 3.53 - 3.39 (m, 1H), 3.35 - 3.18 (m, 1H), 2.56 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+1)⁺ 396.1.

20

【2279】

化合物405は、中間体12Hから12への酸化に使用した条件と同じ条件を使用する、N-(4-アミノ-3-ヒドロキシ-4-オキシ-1-フェニルブタン-2-イル)-4-(2-フルオロフェニル)-2-メチルオキサゾール-5-カルボキサミドの酸化により調製した。化合物405(3.97g、収率34.6%):N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-4-(2-フルオロフェニル)-2-メチルオキサゾール-5-カルボキサミド: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.78 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.07 (br. s, 1H), 7.82 (br. s, 1H), 7.48 - 7.38 (m, 2H), 7.31 - 7.14 (m, 7H), 5.38 - 5.29 (m, 1H), 3.17 - 3.09 (m, 1H), 2.98 - 2.88 (m, 1H), 2.53 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 396.1.

30

【2280】

或いは、N-(4-アミノ-3-ヒドロキシ-4-オキシ-1-フェニルブタン-2-イル)-4-(2-フルオロフェニル)-2-メチルオキサゾール-5-カルボキサミドを、以下に示す通りEDC及びジクロロ酢酸を使用して酸化して、化合物405を得た。

【2281】

N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(351.5mg、2.3mmol、9当量)を、DMSO(5mL)中の化合物N-(4-アミノ-3-ヒドロキシ-4-オキシ-1-フェニルブタン-2-イル)-4-(2-フルオロフェニル)-2-メチルオキサゾール-5-カルボキサミド(100mg、0.25mmol、1.0当量)の溶液に室温で添加した。10分間攪拌した後、ジクロロ酢酸(0.083mL、1mmol、4当量)を添加した。反応物を室温で1時間攪拌し、その時点でLC-MSは反応が完了したことを示した。混合物をジクロロメタン(10mL)で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム(2×10mL)、1N HCl(2×10mL)及び飽和ブライン(10mL)で順次洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた固体を室温にて2時間、酢酸エチル(2×1mL)で摩砕し、真空下、45℃で終夜乾燥させて、化合物405を白色固体(69mg、収率70%)として得た。(M+H)⁺396.1。

40

【2282】

化合物609(70mg、収率35.13%、白色固体):N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-4-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-4-イル)-2-メチルオキサゾール-5-カルボキサミド: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.31 - 8.18 (m, 1H), 7.80 (br. s, 1H), 7.61 (br. s, 1H), 7.33 - 7.14 (m, 5H), 7.06 - 6.98 (m, 1H), 6.94 - 6.79 (m, 2H), 5.96

50

- 5.85 (m, 2H), 5.45 - 5.34 (m, 1H), 3.27 - 3.18 (m, 1H), 3.05 - 2.95 (m, 1H).
MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 422.1.

【2283】

化合物618(80mg、収率39.73%、白色固体):N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-4-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)-2-メチルオキサゾール-5-カルボキサミド: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.52 - 7.45 (m, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 2H), 7.25 - 7.18 (m, 1H), 7.13 - 7.05 (m, 4H), 6.79 - 6.68 (m, 2H), 5.71 - 5.63 (m, 1H), 5.56 (br. s, 1H), 3.48 - 3.40 (m, 1H), 3.30 - 3.21 (m, 1H), 2.57 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 458.1.

【2284】

10

(実施例217)

化合物406

【2285】

化合物406は、実施例306について先に記載した手順と同じ手順を使用して、対応する出発中間体274D及び250Dから合成した。化合物406(3.3g):N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-シクロプロピル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.34 (br d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.06 (br s, 1H), 7.80 (br s., 1H), 7.53 (br d, J = 3.1 Hz, 2H), 7.35 - 7.09 (m, 8H), 5.26 (br s, 1H), 3.78 (br s, 1H), 3.14 (br d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.87 - 2.73 (m, 1H), 2.05 (s, 1H), 1.11 - 0.92 (m, 4H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 403.4.

20

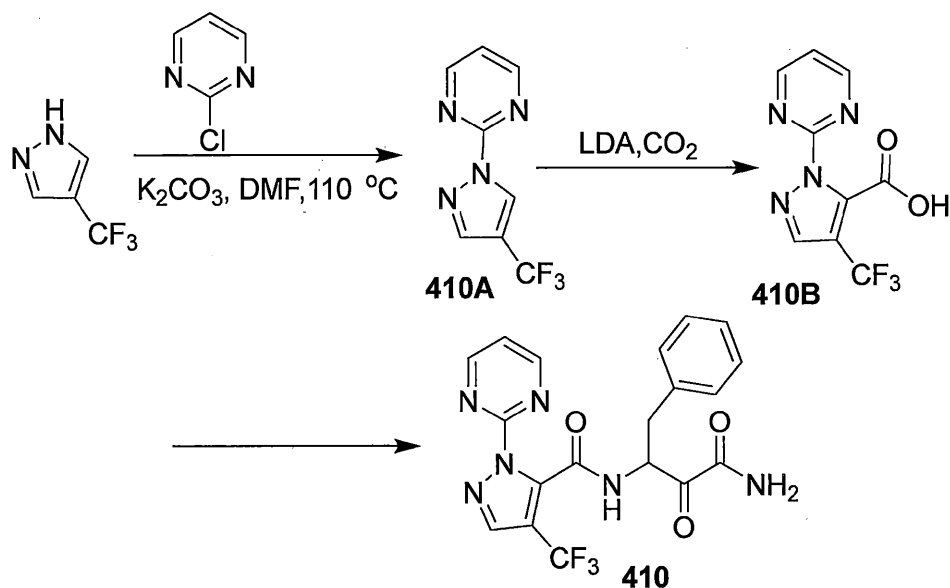
【2286】

(実施例218)

化合物410

【2287】

【化269】



30

40

【2288】

DMF(15mL)中の4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール化合物(1g、7.35mmol)、2-クロロピリミジン(926mg、8.09mmol)及びK₂CO₃(2.03g、14.7mmol)の混合物を、110℃に12時間加熱した。混合物を水(20mL)に添加し、酢酸エチル(20mL×2)で抽出し、有機相をブライン(10mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をMTBEにより再結晶し

50

て、化合物410A(800mg、収率:50.8%)を黄色固体として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.94 (s, 1H), 8.83 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.34 (t, J = 4.8 Hz, 1H).
【2289】

THF(10mL)中の化合物410A(350mg、1.63mmol)の溶液に、LDA(2M、1.06mL)を-78℃で滴下添加し、10分間攪拌し、次いでCO₂を-78℃で20分間、混合物中にバブリングし、次いで15℃に1時間ゆっくりと加温した。混合物を水(20mL)に添加し、酢酸エチル(10mL×2)で抽出し、水層を1N HClでpH約3に調整し、酢酸エチル(10mL×2)で抽出し、有機相を乾燥させ、濃縮して、化合物410B(140mg、収率:33.3%)を黄色固体として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.79 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.34 (t, J = 4.7 Hz, 1H).

【2290】

化合物410は、実施例305について先に記載した手順と同じ手順を使用して、対応する出発中間体274D及び410Bから合成した。化合物410(3.3g):N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(ピリミジン-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.68 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 2H), 7.24 - 7.14 (m, 4H), 6.81 (br d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.71 (br s, 1H), 5.85 (q, J=6.4 Hz, 1H), 5.51 (br s, 1H), 3.49 - 3.40 (m, 1H), 3.39 - 3.29 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 433.1.

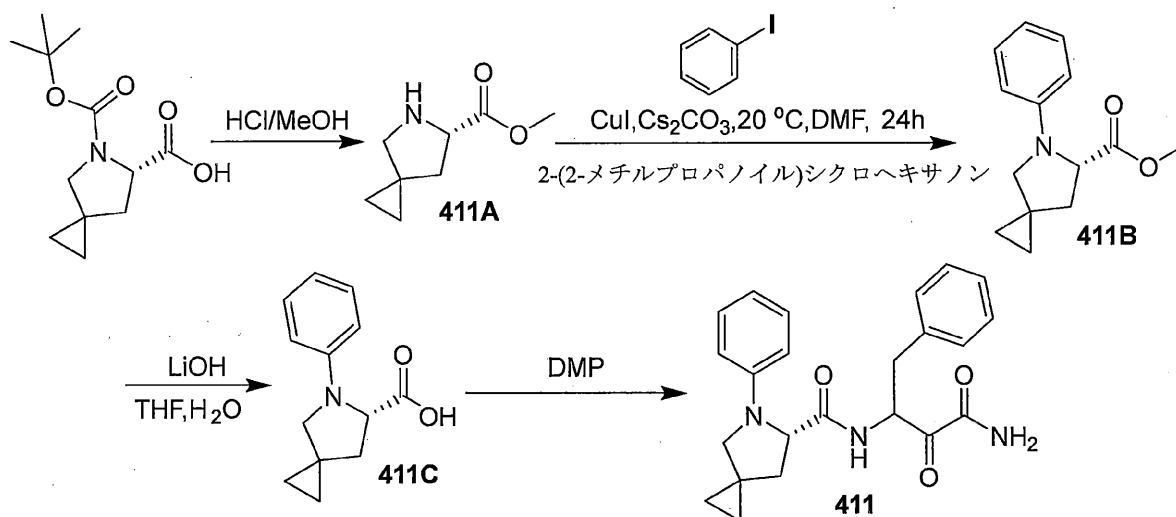
【2291】

(実施例219)

化合物411

【2292】

【化270】



【2293】

MeOH(5mL)、HCl/MeOH(50mL)中の(S)-5-(tert-ブトキシカルボニル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-6-カルボン酸(2g、8.29mmol)の混合物を、1℃で12時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残留物を得た。化合物411A(1.3g、粗製)を黄色固体として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 11.09 (br s, 1H), 9.14 (br s, 1H), 4.64 (br s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.55 - 3.33 (m, 3H), 2.87 - 2.64 (m, 2H), 2.38 (br dd, J = 8.2, 13.0 Hz, 1H), 2.10 (br dd, J = 5.3, 13.0 Hz, 1H), 0.87 - 0.71 (m, 3H), 0.71 - 0.61 (m, 1H).

【2294】

DMF(40mL)中の化合物411A(1g、6.44mmol)、ヨードベンゼン(5.26g、25.8mmol)、 Cs_2CO_3 (6.30g、19.3mmol)、CuI(981.76mg、5.15mmol)の混合物を脱気し、 N_2 で3回パージし、次いで混合物を N_2 雰囲気下、110℃で12時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、石油エーテル:酢酸エチル=95:1~90:1)により精製した。次いで、残留物を分取HPLC(TFA条件)により精製した。化合物411B(120mg、収率:8.06%)を黄色油状物として得た。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.32 - 7.12 (m, 2H), 6.72 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 4.40 (dd, $J = 2.4, 8.6$ Hz, 1H), 3.80 - 3.62 (m, 3H), 3.48 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.29 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 2.50 (dd, $J = 8.8, 12.6$ Hz, 1H), 1.87 (dd, $J = 2.4, 12.6$ Hz, 1H), 0.79 - 0.51 (m, 4H).

10

【2295】

化合物411は、実施例321について先に記載した手順と同じ手順を使用して、対応する出発中間体274D及び411Bから合成した。化合物411(53.2mg、収率:50.5%):(6S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-フェニル-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-6-カルボキサミド: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.16 - 7.06 (m, 4H), 7.04 - 6.87 (m, 3H), 6.77 - 6.66 (m, 2H), 6.60 (br s, 1H), 6.54 - 6.38 (m, 2H), 5.58 - 5.21 (m, 2H), 4.05 - 3.93 (m, 1H), 3.39 - 3.22 (m, 1H), 3.09 - 2.90 (m, 2H), 2.82 - 2.69 (m, 1H), 2.45 - 2.30 (m, 1H), 1.68 - 1.53 (m, 1H), 0.56 - 0.34 (m, 3H), 0.17 - 0.05 (m, 1H). MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 392.2.

20

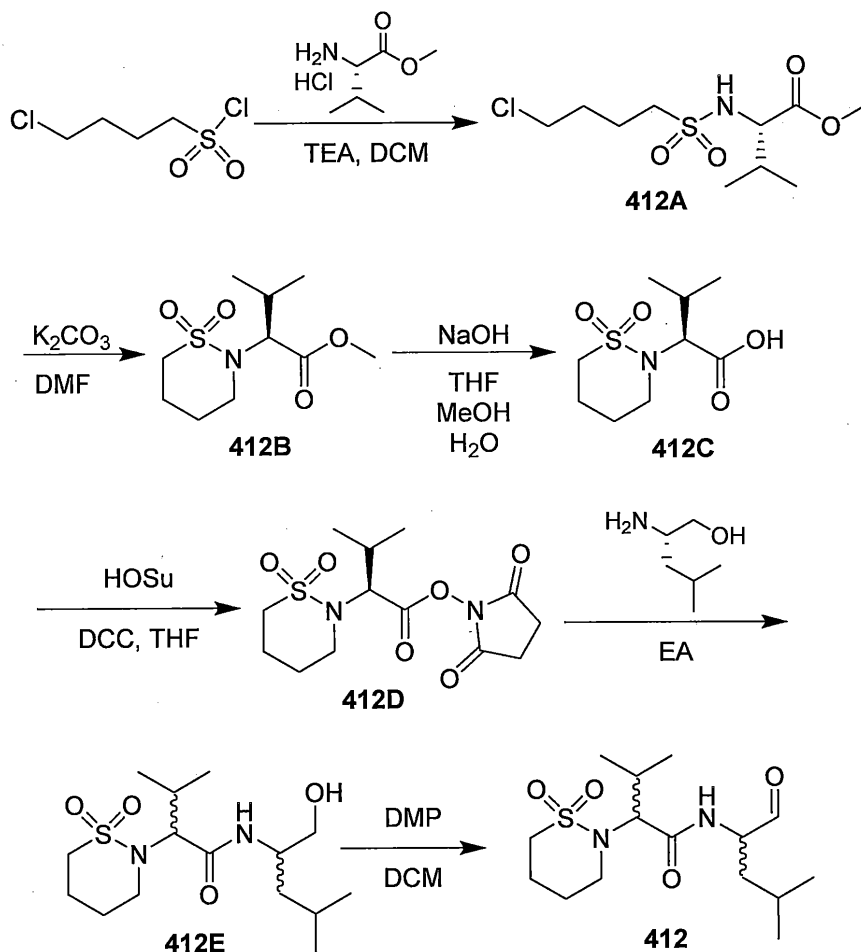
【2296】

(実施例220)

2-(1,1-ジオキシド-1,2-チアジナン-2-イル)-3-メチル-N-(4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル)ブタンアミド(412)

【2297】

【化 2 7 1】



10

20

【2 2 9 8】

DCM(50mL)中のメチルL-バリネート(2.63g、15.7mmol、HCl)の混合物に、TEA(4.5mL、32.3mmol)を一度に添加した。4-クロロブタン-1-スルホニルクロリド(2.5g、13.1mmol)を0℃で滴下添加した後、混合物を0℃で30分間攪拌し、次いで15℃で1.5時間攪拌した。反応混合物を0.5N HCl(20mL)、飽和NaHCO₃(20mL)及び飽和NaCl(20mL)で洗浄した。分離した有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物412A(2.26g、収率60.4%)を薄黄色粘性油状物として得、これを精製することなく次の工程に直接使用した。MS(ESI)m/z(M+H)⁺286.1。

30

【2 2 9 9】

DMF(150mL)中の化合物412A(3.16g、11.1mmol)の混合物に、K₂CO₃(3.82g、27.6mmol)を一度に添加した。混合物を15℃で18時間攪拌した。H₂O(200mL)を混合物中に添加し、これをEA(150mL×3)で抽出した。合わせた有機相を飽和NaCl(200mL×2)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。溶媒を減圧下で蒸発させて、化合物412B(2.7g、粗製)を薄黄色液体として得、これを精製することなく次の工程に直接使用した。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 3.94 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.69 - 3.64 (m, 3H), 3.40 - 3.34 (m, 0.72H), 3.33 - 3.30 (m, 0.24H), 3.29 - 3.20 (m, 1H), 3.16 - 3.07 (m, 1H), 3.06 - 2.97 (m, 1H), 2.11 - 1.95 (m, 3H), 1.61 - 1.47 (m, 2H), 0.87 (dd, J = 6.7, 14.0 Hz, 6H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 250.1.

40

【2 3 0 0】

THF(10mL)及びMeOH(10mL)中の化合物412B(1g、4.0mmol)の混合物に、H₂O(2mL)中のNaOH(802.1mg、20.0mmol)の溶液を一度に添加した。混合物を55℃で1時間攪拌した。反応混合物をH₂O(15mL)に添加し、次いで減圧下で濃縮してMeOHを移した。水性相をTBME(10mL)で

50

洗浄した。分離した水性相をpH約5~6になるまでHCl水溶液(1M)で酸性化した後、EA(15mL×5)で抽出した。次いで、有機相を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、化合物412C(88.6mg、粗製)を黄色固体として得、これを精製することなく次の工程に直接使用した。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12.83 (s, 1H), 3.82 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.29 - 3.23 (m, 2H), 3.14 - 2.90 (m, 2H), 2.10 - 1.89 (m, 3H), 1.65 - 1.44 (m, 2H), 0.85 (dd, J = 4.2, 6.6 Hz, 6H).

【2301】

THF(20mL)中の化合物412C(88.5mg、3.7mmol)の混合物に、1-ヒドロキシピロリジン-2,5-ジオン(HOSu)(432.9mg、3.8mmol)を添加し、続いてDCC(776.0mg、3.7mmol)を0℃で一度に添加した。混合物を15℃で12時間攪拌した。不溶物をフィルターにより除去した。濾液を真空中で濃縮した。残留物をイソプロパノール(10mL)で摩砕した。固体を収集し、真空中で乾燥させて、化合物412D(95.8mg、収率76.6%)を無色液体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 4.26 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.45 - 3.37 (m, 2H), 3.28 - 3.22 (m, 1H), 3.15 - 3.05 (m, 1H), 2.81 (s, 4H), 2.19 - 2.09 (m, 1H), 2.08 - 2.02 (m, 2H), 1.58 - 1.45 (m, 2H), 0.93 (dd, J = 6.6, 18.7 Hz, 6H).

【2302】

EA(25mL)中の化合物412D(950mg、2.9mmol)の混合物に、(S)-2-アミノ-4-メチルペンタン-1-オール(40.2mg、3.4mmol)を一度に添加した。混合物を15℃で12時間攪拌した。混合物をHCl水溶液(0.5N、10mL)、飽和NaHCO₃(10mL)、飽和NaCl(10mL)で洗浄した。分離した有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を分取HPLC(塩基性条件)により精製して、化合物412E(220mg、収率23.0%)を白色固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 7.78 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.57 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.85 - 3.70 (m, 2H), 3.55 - 3.44 (m, 1H), 3.41 - 3.37 (m, 0.52H), 3.32 - 3.25 (m, 1.45H), 3.20 - 3.06 (m, 2H), 2.88 - 2.75 (m, 1H), 2.08 - 1.88 (m, 3H), 1.73 - 1.61 (m, 1H), 1.60 - 1.41 (m, 2H), 1.38 - 1.21 (m, 2H), 0.84 (td, J = 6.6, 17.4 Hz, 12H).

【2303】

DCM(15mL)中の化合物412E(0.1g、299 μmol)の混合物に、DMP(380.4mg、896.93 μmol)を一度に添加した。混合物を15℃で1.5時間攪拌した。反応物を30mLの10%Na₂S₂O₃溶液及び30mLの飽和NaHCO₃溶液によりクエンチし、10分間攪拌した。反応物をクエンチした後、反応混合物を分液漏斗に注ぎ入れ、分離した。分離した水性相をDCM(20mL×3)で抽出した。合わせた有機相をブライン(30mL×2)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をCH₃CN:i-プロピルエーテル(1:8、2mL)で摩砕した。固体を収集し、真空中で乾燥させて、化合物412(45mg、収率45.1%)を白色固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9.39 (s, 1H), 8.64 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.88 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.50 - 3.37 (m, 2H), 3.19 - 3.06 (m, 1H), 2.96 - 2.83 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.77 - 1.38 (m, 5H), 0.97 - 0.79 (m, 12H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 333.1.

【2304】

(実施例221)

化合物413~414、525~529

【2305】

化合物413~414は、実施例250について先に記載した手順と同じ手順を使用して、対応する出発中間体274D及び250Aから合成した。

【2306】

化合物413(55mg、収率:53.4%):N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-(6-シアノピリジン-3-イル)-1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.04 - 8.86 (m, 1H), 8.36 - 8.06 (m, 3H), 7.95 - 7.86 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.62 - 7.43 (m, 1H), 7.35 - 7.04 (m, 5H), 5.40 - 5.24 (m, 1H), 3.94 - 3.73 (m, 1H), 3.26 - 3.18 (m, 1H), 2.95 - 2.86 (m, 1H), 1.19 - 1.02 (m, 4H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 429.1.

【2307】

化合物414(42mg、収率:26.9%):N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-シクロプロピル-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.98 (s, 1H), 8.34 - 8.11 (m, 3H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78 - 7.66 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.34 - 7.06 (m, 5H), 5.39 - 5.24 (m, 1H), 3.94 - 3.57 (m, 1H), 3.28 - 3.16 (m, 1H), 2.97 - 2.84 (m, 1H), 1.18 - 1.04 (m, 4H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 472.1.

【2308】

化合物525~526は、対応する出発中間体250A及び対応するアルキル化剤から合成し、続いて得られた中間体を化合物12の通りの手順に供して、最終化合物を得た。

10

【2309】

化合物525(13mg、収率:5.84%;白色固体):N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-シクロペンチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.33 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.59 - 7.54 (m, 2H), 7.33 - 7.18 (m, 8H), 5.27 (ddd, J = 4.0, 7.4, 9.8 Hz, 1H), 4.73 (五重線, J = 6.8 Hz, 1H), 3.16 (dd, J = 4.1, 14.0 Hz, 1H), 2.82 (dd, J = 9.9, 13.9 Hz, 1H), 2.16 - 2.06 (m, 2H), 1.94 (td, J = 6.1, 12.2 Hz, 2H), 1.85 - 1.77 (m, 2H), 1.72 - 1.60 (m, 2H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 431.2.

【2310】

化合物526(69.7mg、収率:22.7%;淡黄色固体):N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-シクロブチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.35 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.60 - 7.54 (m, 2H), 7.33 - 7.17 (m, 8H), 5.29 (ddd, J = 4.0, 7.4, 9.8 Hz, 1H), 4.92 - 4.84 (m, 1H), 3.16 (dd, J = 4.0, 13.9 Hz, 1H), 2.82 (dd, J = 9.7, 13.9 Hz, 1H), 2.48 - 2.30 (m, 4H), 1.86 - 1.75 (m, 2H). MS (ESI) m/z (M+Na) $^+$ 441.1.

20

【2311】

化合物527~529は、化合物250の通り、対応する出発中間体250A及び対応するボロン酸薬剤から合成し、続いて得られた中間体を化合物12の通りの手順に供して、最終化合物を得た。

30

【2312】

化合物527(69.9mg、収率:23.4%;白色固体):N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(2-フルオロフェニル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.70 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.91 (dt, J = 1.7, 8.0 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.68 - 7.63 (m, 2H), 7.58 - 7.46 (m, 2H), 7.43 - 7.33 (m, 4H), 7.31 - 7.27 (m, 4H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 5.33 (ddd, J = 4.2, 7.4, 10.0 Hz, 1H), 3.20 (dd, J = 4.0, 13.9 Hz, 1H), 2.85 (dd, J = 10.1, 13.9 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 457.1.

【2313】

化合物528(50mg、収率:16.2%;白色固体):N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(3-フルオロフェニル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.87 (s, 1H), 8.59 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.80 - 7.72 (m, 2H), 7.70 - 7.57 (m, 3H), 7.40 - 7.20 (m, 9H), 5.49 - 5.31 (m, 1H), 3.24 - 3.16 (m, 1H), 2.91 - 2.82 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 457.2.

40

【2314】

化合物529(17.5mg、収率:10%;白色固体):N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(4-フルオロフェニル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.76 (s, 1H), 8.54 (d, J =7.3 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.95 - 7.81 (m, 3H), 7.67 (dd, J =3.0, 6.5 Hz, 2H), 7.46 - 7.21 (m, 10H), 5.43 - 5.31

50

(m, 1H), 3.20 (dd, J=4.0, 14.1 Hz, 1H), 2.90 - 2.82 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 457.2.

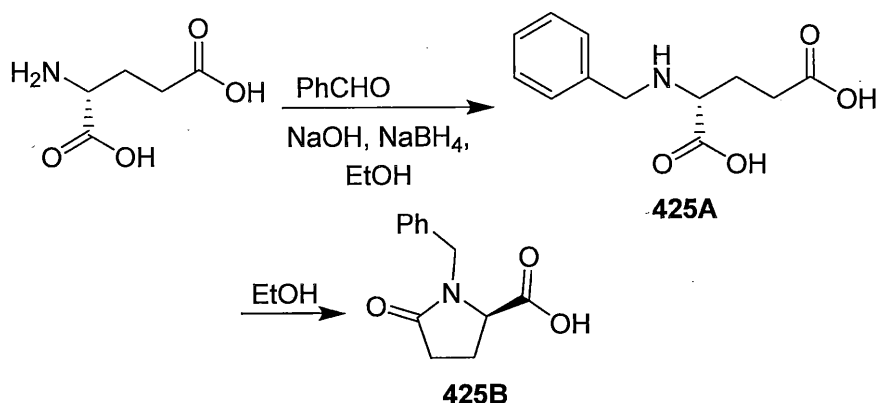
【 2 3 1 5 】

(実施例222)

化合物425～427

【 2 3 1 6 】

【 化 2 7 2 】



10

20

【 2 3 1 7 】

D-グルタミン酸(15.0g、101.9mmol)をNaOH水溶液(2M、100mL)に溶解し、15分間攪拌した。混合物に、EtOH(30mL)中のベンズアルデヒド(11mL、108.84mmol)の溶液を添加し、15℃で30分間攪拌した。混合物を0℃に冷却した。NaBH₄(1.16g、30.6mmol)を混合物中に添加し、これを3時間にわたって攪拌しながら15℃に加温した。混合物をTBME(30mL×2)で洗浄した後、濃塩酸でpH約4～5に酸性化した。得られた沈殿物を濾別し、乾燥させて、化合物425A(10.26g、粗製)を白色固体として得、これを精製することなく次の工程に直接使用した。MS(ESI)m/z(M+H)⁺238.0。

30

【 2 3 1 8 】

EtOH(400mL)中の化合物425A(4.2g、17.7mmol)の懸濁液を、95℃で10時間加熱還流した。反応混合物を減圧下で濃縮してEtOHを移した。残留物を分取HPLC(TFA条件:カラム:Phenomenex Synergi Max-RP 250×50mm×10um;移動相:[水(0.1%TFA)-ACN];B%:2%～30%、20分)により精製して、化合物3(2.7g、収率69.44%)を白色固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 7.36 - 7.24 (m, 3H), 7.22 - 7.16 (m, 2H), 4.88 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.96 - 3.81 (m, 2H), 2.41 - 2.21 (m, 3H), 2.01 - 1.89 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 219.9.

【 2 3 1 9 】

化合物425は、化合物65について先に記載した手順と同じ手順を使用して、対応する出発中間体3-アミノ-N-シクロプロピル-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタンアミド塩酸塩及び425Bから合成し、続いてSFC分離を行って、化合物426及び427を得た。

40

【 2 3 2 0 】

化合物425:(2R)-1-ベンジル-N-(4-(シクロプロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.83 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.38 - 7.18 (m, 8H), 7.17 - 6.97 (m, 2H), 5.18 (s, 1H), 4.90 - 4.67 (m, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.56 - 3.41 (m, 1H), 3.26 - 3.13 (m, 1H), 2.85 - 2.65 (m, 2H), 2.30 - 1.97 (m, 3H), 1.77 - 1.45 (m, 1H), 0.73 - 0.52 (m, 4H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 434.2.

【 2 3 2 1 】

50

化合物426(129mg、収率:49.5%):(2R)-1-ベンジル-N-(4-(シクロプロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.85 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.36 - 7.18 (m, 8H), 7.13 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 5.24 - 5.11 (m, 1H), 4.84 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.92 - 3.83 (m, 1H), 3.49 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.18 (dd, J = 3.5, 13.9 Hz, 1H), 2.84 - 2.69 (m, 2H), 2.22 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.12 - 1.97 (m, 1H), 1.59 - 1.47 (m, 1H), 0.73 - 0.56 (m, 4H). MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ 434.2.

【2322】

化合物427(63.2mg、収率:25.2%):(2R)-1-ベンジル-N-(4-(シクロプロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.83 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.34 - 7.21 (m, 8H), 7.02 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 5.27 - 5.16 (m, 1H), 4.75 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 3.3, 8.8 Hz, 1H), 3.33 (s, 1H), 3.19 (dd, J = 4.0, 14.1 Hz, 1H), 2.83 - 2.69 (m, 2H), 2.32 - 2.06 (m, 3H), 1.77 - 1.61 (m, 1H), 0.73 - 0.50 (m, 4H). MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ 434.2.

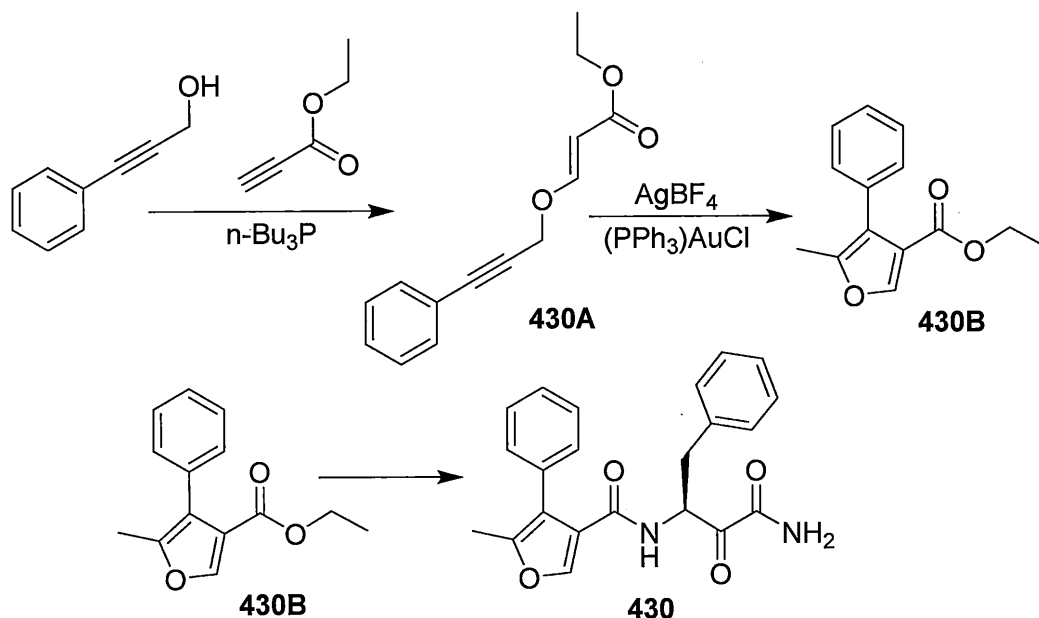
【2323】

(実施例223)

化合物430

【2324】

【化273】



【2325】

DCM(20mL)中の3-フェニルプロパ-2-イン-1-オール(2g、15.13mmol)及びプロピオール酸エチル(1.48g、15.13mmol)の溶液に、 $n\text{-Bu}_3\text{P}$ (307mg、1.51mmol)を滴下添加した。混合物を25℃で12時間攪拌した。溶媒を真空中で除去した。残留物をカラム(PE:EA=10:1)により精製して、化合物425A(3.4g、粗製)を薄黄色油状物として得た。MS(ESI) m/z ($M+H$) $^+$ 231.0.

【2326】

トルエン(10mL)中の化合物425A(500mg、2.17mmol)の溶液に、 $(\text{PPh}_3)\text{AuCl}$ (22mg、43.40 μmol)及び AgBF_4 (9mg、43.40 μmol)を添加した。混合物を25℃で12時間攪拌した。溶媒を真空中で除去した。残留物をカラム(PE:EA=10:1)により精製して、化合物425B(120mg、収率:24.02%)を無色油状物として得た。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.95 (s, 1H), 7.45 - 7.29 (m, 5H), 4.20 - 4.14 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.22 - 1.17 (m, 3H).

【2327】

化合物430は、化合物65について先に記載した手順と同じ手順を使用して、中間体430Bから合成して、化合物430を得た。

【2328】

化合物430(35mg、収率:33.25%) (S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-メチル-4-フェニルフラン-3-カルボキサミド: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.82 (s, 1H), 7.38 - 7.14 (m, 11H), 7.04 - 6.94 (m, 2H), 6.35 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.43 - 4.30 (m, 1H), 3.04 - 2.85 (m, 1H), 2.61 - 2.53 (m, 1H), 2.21 (s, 3H).

MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 377.1.

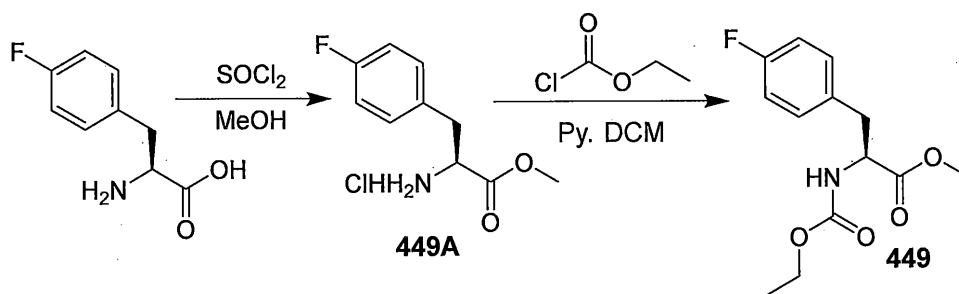
【2329】

(実施例224)

化合物449

【2330】

【化274】



【2331】

MeOH(10mL)中の(S)-2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロパン酸(1g、5.46mmol)の混合物に、 SOCl_2 (2.60g、21.84mmol、1.6mL)を N_2 下、 0°C で少量ずつ添加した。混合物を 60°C で1.5時間攪拌した。溶媒を真空中で除去して、化合物449A(1.2g、収率:94.1%、HCl)を白色固体として得、これを更に精製することなく次の工程に直接使用した。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.59 (s, 3H), 7.29 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 7.17 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 4.28 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.19 - 3.07 (m, 2H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 197.9.

【2332】

DCM(20mL)中の化合物449A(1.2g、5.46mmol、HCl)及びエチルカルボノクロリデート(712mg、6.56mmol、0.6mL)の混合物に、ピリジン(1.30g、16.39mmol、1.3mL)を N_2 下、 0°C で一度に添加した。混合物を 20°C で2時間攪拌した。反応混合物をDCM(30mL)で処理し、0.5N HCl(50mL $\times$ 2)及びブライン(50mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、石油エーテル:酢酸エチル=10:1~4:1)により精製して、化合物449(1.2g、収率:80.6%)を無色油状物として得た。メチル(S)-2-((エトキシカルボニル)アミノ)-3-(4-フルオロフェニル)プロパノエート: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 5.8, 8.3 Hz, 2H), 7.10 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.24 - 4.07 (m, 1H), 3.92 (dd, J = 4.0, 7.0 Hz, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.00 (dd, J = 5.0, 14.1 Hz, 1H), 2.83 (dd, J = 10.5, 13.6 Hz, 1H), 1.14 - 0.97 (m, 3H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 269.9.

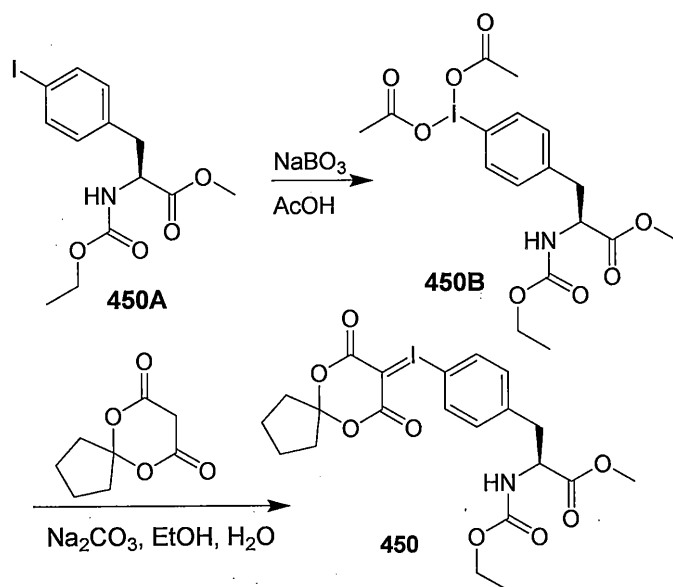
【2333】

(実施例225)

化合物450

【2334】

【化 2 7 5】



10

20

【 2 3 3 5】

化合物450Aは、化合物449の通りの手順を使用して、(S)-2-アミノ-3-(4-ヨードフェニル)プロパン酸から調製した。

【 2 3 3 6】

NaBO₃(1.63g、10.61mmol)を、AcOH(8.5mL)中の化合物450A(400mg、1.06mmol)の溶液に少量ずつ添加し、50℃に加熱した。反応混合物を50℃で6時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、DCM(20mL)で希釈し、濾過し、濾液を水(30mL)で希釈し、DCM(10mL×2)で抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をDCM:PE=1:10(10mL×2)中で摩砕して沈殿を誘発し、固体を収集した。化合物450B(380mg、収率:72.4%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.99 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.29 - 7.23 (m, 2H), 5.20 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.72 - 4.64 (m, 1H), 4.11 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.76 - 3.72 (m, 3H), 3.25 - 3.08 (m, 2H), 2.00 (s, 6H), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

30

【 2 3 3 7】

H₂O(3mL)中Na₂CO₃(243.97mg、2.30mmol)中の化合物450B(380mg、767.27 μmol)の溶液に、EtOH(3mL)、続いてすぐに6,10-ジオキサスピロ[4.5]デカン-7,9-ジオン(130.56mg、767.27 μmol)を添加した。反応混合物を18℃で4時間激しく攪拌した。次いで、反応混合物を水(10mL)で希釈し、DCM(10mL×3)で抽出した。合わせた有機抽出物を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物にDCM(1mL)及びPE(15mL)を添加して沈殿を誘発し、固体を収集した。化合物450(300mg、収率:71.7%)を白色固体として得た。メチル(S)-3-(4-((7,9-ジオキソ-6,10-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-イリデン)-λ³-ヨードニル)フェニル)-2-((エトキシカルボニル)アミノ)プロパノエート¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.18 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.67 - 4.55 (m, 1H), 4.12 - 4.02 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.26 - 3.13 (m, 1H), 3.11 - 2.99 (m, 1H), 2.13 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 1.84 - 1.74 (m, 4H), 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 3H). MS (ESI) m/z (M-H)⁺ 544.0.

40

【 2 3 3 8】

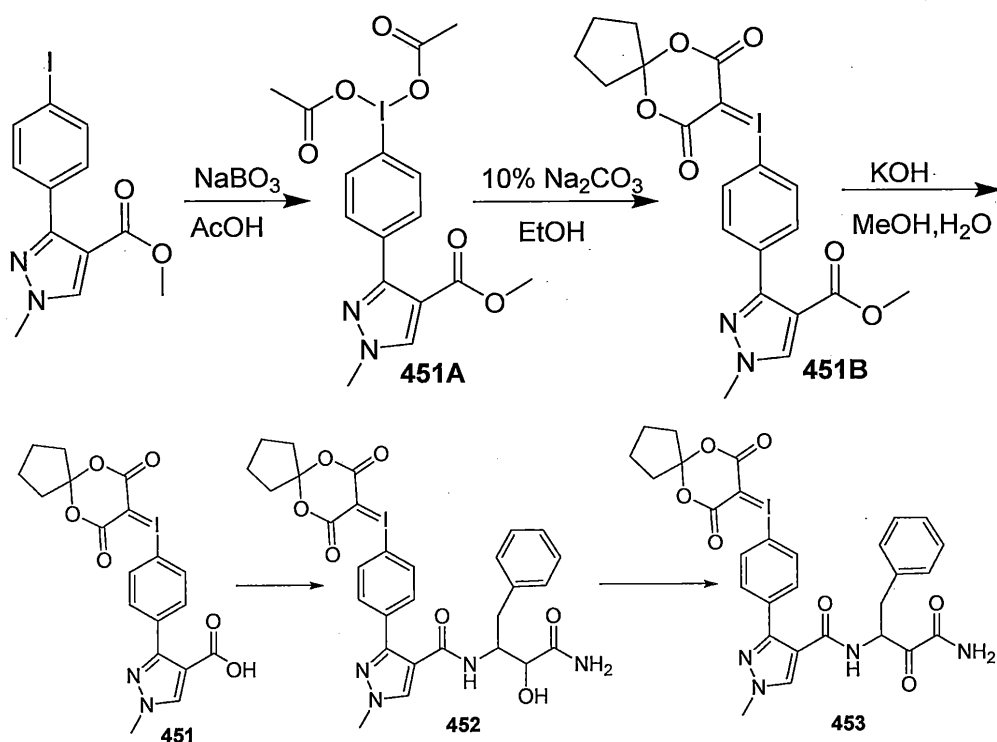
(実施例226)

化合物451~453、533~540

【 2 3 3 9】

50

【化 2 7 6】



10

20

【2 3 4 0】

過ホウ酸ナトリウム四水和物(8.99g、58.46mmol)を、 AcOH (40mL)中のメチル3-(4-ヨードフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート(2g、5.85mmol)の溶液に少量ずつ添加し、 50°C に加熱した。反応混合物を 50°C で8時間攪拌し、室温に冷却し、 DCM (50mL)で希釈し、濾過し、濾液を水(100mL)で希釈し、塩化メチレン(30mL $\times$ 2)で抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を $\text{DCM}:\text{PE}$ (1:20)(100mL)中で摩砕し、濾過して、化合物451A(2.1g、収率:78.1%)を白色固体として得た。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.30 - 8.01 (m, 2H), 7.98 - 7.84 (m, 3H), 4.10 - 3.90 (m, 3H), 3.86 - 3.70 (m, 3H), 2.17 - 1.83 (m, 6H).

30

【2 3 4 1】

EtOH (60mL)中の化合物451A(2.1g、4.56mmol)の溶液に、 H_2O (30mL)中 Na_2CO_3 (1.93g、18.25mmol)、及び6,10-ジオキサスピロ[4.5]デカン-7,9-ジオン(932mg、5.48mmol)を添加した。混合物を 25°C で4時間攪拌した。次いで、反応混合物を水(50mL)で希釈し、 DCM (20mL $\times$ 3)で抽出した。合わせた有機抽出物を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物に DCM (5mL)及び PE (50mL)を添加して沈殿を誘発した。固体を収集して、化合物451B(1.6g、収率:68.7%)を白色固体として得た。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.95 (s, 1H), 7.90 - 7.80 (m, 4H), 3.94 (s, 3H), 3.79 - 3.72 (m, 3H), 2.14 (t, $J = 7.5$ Hz, 4H), 1.81 - 1.75 (m, 4H).

40

【2 3 4 2】

化合物451~453は、化合物12について先に記載した手順と同じ手順を使用して、中間体451Bから合成して、化合物451~453を得た。

【2 3 4 3】

化合物451(220mg、収率:58.1%) 3-(4-((7,9-ジオキソ-6,10-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-イリデン)- λ^3 -ヨードニル)フェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸: ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.31 (br s, 1H), 8.35 - 8.28 (m, 1H), 7.82 - 7.73 (m, 4H), 3.88 (s, 3H), 2.02 - 1.93 (m, 4H), 1.70 - 1.62 (m, 4H). MS (ESI) m/z (M-H)

50

⁺ 495.01.

【2344】

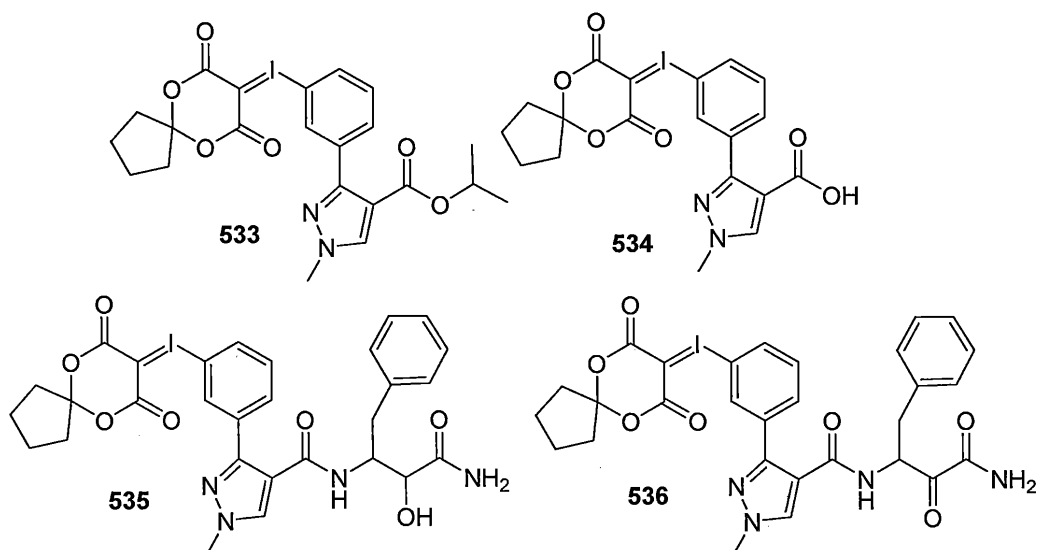
化合物452(250mg、収率:35.1%) N-(4-アミノ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-(4-((7,9-ジオキソ-6,10-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-イリデン)-λ³-ヨードニル)フェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.13 - 7.98 (m, 1H), 7.93 - 7.78 (m, 1H), 7.72 - 7.62 (m, 2H), 7.59 - 7.46 (m, 2H), 7.33 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.28 - 7.17 (m, 6H), 5.87 - 5.73 (m, 1H), 4.49 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.02 (br s, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.84 - 2.65 (m, 2H), 2.01 (br s, 4H), 1.70 (br s, 4H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 673.11.

【2345】

化合物453(32mg、収率:64.2%) N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-(4-((7,9-ジオキソ-6,10-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-イリデン)-λ³-ヨードニル)フェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.52 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.11 - 8.02 (m, 2H), 7.81 - 7.76 (m, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 2H), 7.56 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.29 - 7.24 (m, 4H), 7.21 (dd, J = 4.5, 8.7 Hz, 1H), 5.34 - 5.19 (m, 1H), 3.91 - 3.86 (m, 3H), 3.18 - 3.14 (m, 1H), 2.79 (dd, J = 10.3, 13.8 Hz, 1H), 1.97 (t, J = 7.3 Hz, 4H), 1.68 - 1.64 (m, 4H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 671.09.

【2346】

【化277】



【2347】

化合物533~536は、化合物451B及び451~453について先に記載した手順と同じ手順を使用して、対応する中間体、エチル3-(3-ヨードフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレートから合成して、化合物533~536を得た。

【2348】

化合物533(1.3g、収率:67.8%;黄色固体) エチル3-(3-((7,9-ジオキソ-6,10-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-イリデン)-λ³-ヨードニル)フェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.35 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 0.9, 8.2 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.24 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.14 (t, J = 7.5 Hz, 4H), 1.83 - 1.70 (m, 4H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

【2349】

化合物534(78mg; 白色固体) 3-(3-((7,9-ジオキソ-6,10-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-イリデン)- λ^3 -ヨードニル)フェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸: ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.46 - 12.28 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.11 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.01 - 1.94 (m, 4H), 1.69 - 1.63 (m, 4H). MS (ESI) m/z (M-H) $^+$ 495.0.

【2350】

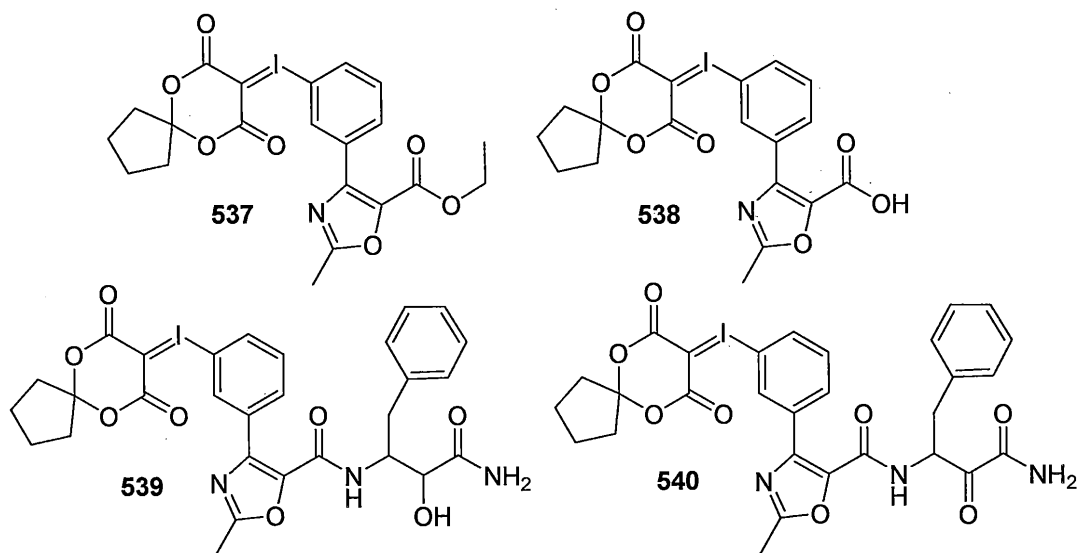
化合物535(250mg、収率:48%; 白色固体) N-(4-アミノ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-(3-((7,9-ジオキソ-6,10-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-イリデン)- λ^3 -ヨードニル)フェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド: ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.14 - 8.00 (m, 2H), 7.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 0.5H), 7.66 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.60 - 7.55 (m, 1H), 7.53 (d, $J = 9.3$ Hz, 0.5H), 7.35 - 7.10 (m, 8H), 5.86 - 5.68 (m, 1H), 4.49 - 4.33 (m, 1H), 4.02 - 3.98 (m, 0.5H), 3.88 - 3.81 (m, 3.5H), 2.90 - 2.83 (m, 0.5H), 2.79 - 2.71 (m, 1H), 2.67 - 2.62 (m, 0.5H), 2.00 - 1.94 (m, 4H), 1.69 - 1.62 (m, 4H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 673.1.

【2351】

化合物536(200mg、収率:69.8%; 淡黄色固体) N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-(3-((7,9-ジオキソ-6,10-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-イリデン)- λ^3 -ヨードニル)フェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド: ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.49 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.16 - 7.92 (m, 3H), 7.82 - 7.72 (m, 1H), 7.71 - 7.54 (m, 2H), 7.33 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.29 - 7.21 (m, 4H), 7.19 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 5.24 (br s, 1H), 3.95 - 3.80 (m, 3H), 3.21 - 3.07 (m, 1H), 2.80 (dd, $J = 10.0, 13.8$ Hz, 1H), 2.02 - 1.91 (m, 4H), 1.65 (br s, 4H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 671.1.

【2352】

【化278】



【2353】

化合物537~540は、対応する中間体、エチル3-(3-ヨードフェニル)-3-オキソプロパノエートから合成し、これを、化合物248Cの通りの手順を使用してエチル4-(3-ヨードフェニル)-2-メチルオキサゾール-5-カルボキシレートに変換し、次いで化合物451B及び451~453について先に記載した手順と同じ手順を使用して、エチル4-(3-ヨードフェニル)-2-メ

チルオキサゾール-5-カルボキシレートを化合物537～540に変換した。

【2354】

化合物537(1.3g、収率:41.5%;白色固体) エチル4-(3-((7,9-ジオキソ-6,10-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-イリデン)- λ^3 -ヨードニル)フェニル)-2-メチルオキサゾール-5-カルボキシレート: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.64 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.42 - 8.35 (m, 1H), 7.98 - 7.80 (m, 1H), 7.50 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.42 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.21 - 2.14 (m, 4H), 1.83 - 1.76 (m, 4H), 1.41 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

【2355】

化合物538(300mg;収率:63.1%;白色固体) 4-(3-((7,9-ジオキソ-6,10-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-イリデン)- λ^3 -ヨードニル)フェニル)-2-メチルオキサゾール-5-カルボン酸: ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.37 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.28 - 8.23 (m, 1H), 7.85 - 7.78 (m, 1H), 7.53 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.00 - 1.96 (m, 4H), 1.69 - 1.64 (m, 4H). MS (ESI) m/z (M-H) $^+$ 495.99.

10

【2356】

化合物539(360mg、収率:68.7%;淡黄色固体) N-(4-アミノ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-4-(3-((7,9-ジオキソ-6,10-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-イリデン)- λ^3 -ヨードニル)フェニル)-2-メチルオキサゾール-5-カルボキサミド: ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.47 - 8.38 (m, 1H), 8.29 (d, $J = 8.2$ Hz, 0.5H), 8.22 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.83 - 7.68 (m, 1.5H), 7.44 (td, $J = 7.9, 13.0$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.27 - 7.08 (m, 6H), 6.03 (d, $J = 6.0$ Hz, 0.5H), 5.87 (d, $J = 5.7$ Hz, 0.5H), 4.69 - 4.41 (m, 1H), 4.03 (t, $J = 4.6$ Hz, 0.5H), 3.90 - 3.83 (m, 0.5H), 2.98 - 2.85 (m, 1H), 2.82 - 2.71 (m, 1H), 2.52 (d, $J = 3.7$ Hz, 3H), 2.01 - 1.96 (m, 4H), 1.69 - 1.64 (m, 4H). MS (ESI) m/z (M-H) $^+$ 672.0.

20

【2357】

化合物540(150mg、収率:65.2%;白色固体) N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-4-(3-((7,9-ジオキソ-6,10-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-イリデン)- λ^3 -ヨードニル)フェニル)-2-メチルオキサゾール-5-カルボキサミド: ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.56 (br s, 1H), 8.50 - 8.42 (m, 1H), 8.33 - 8.21 (m, 1H), 7.92 - 7.73 (m, 2H), 7.63 (br s, 1H), 7.50 - 7.41 (m, 1H), 7.30 - 7.20 (m, 5H), 5.50 - 5.39 (m, 1H), 3.28 (dd, $J = 4.4, 14.2$ Hz, 1H), 3.08 - 3.02 (m, 1H), 2.56 - 2.54 (m, 3H), 2.02 (t, $J = 7.4$ Hz, 4H), 1.75 - 1.67 (m, 4H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 672.0.

30

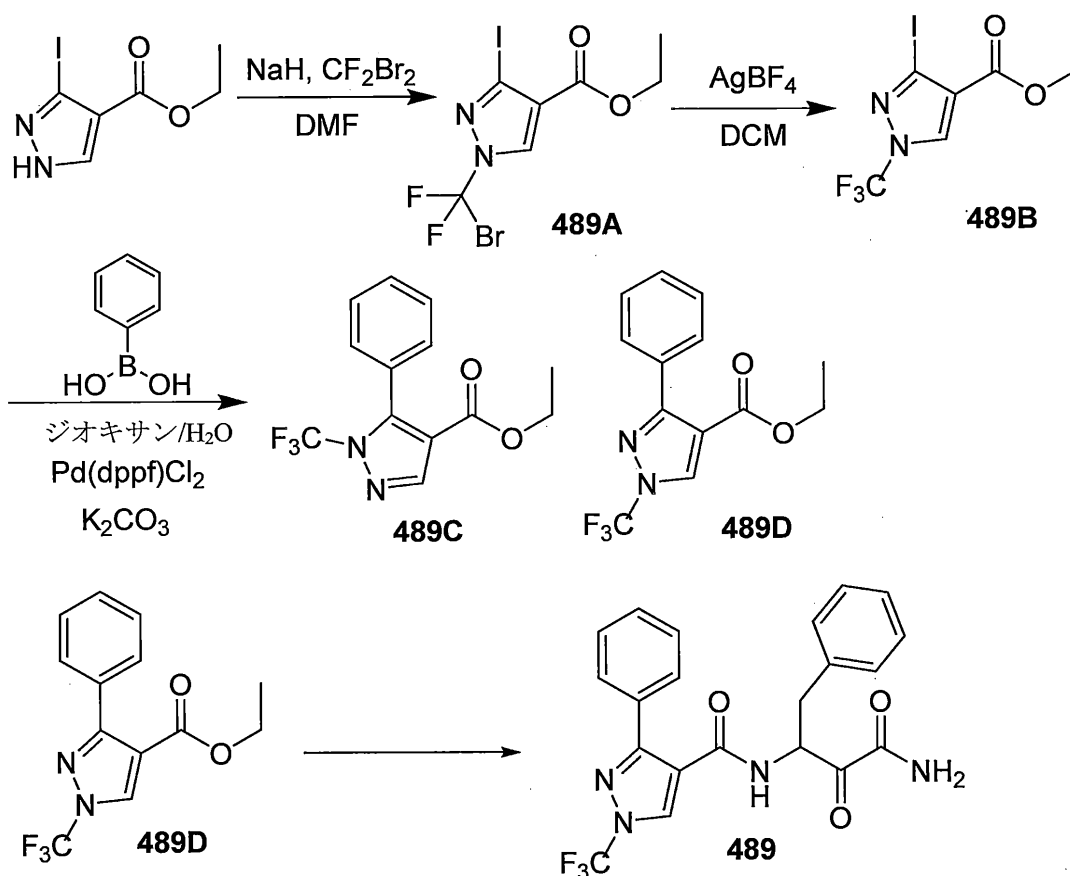
【2358】

(実施例227)

化合物489

【2359】

【化 2 7 9】



10

20

【2 3 6 0】

DMF(50mL)中のエチル3-ヨード-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート(4.3g、16.16mmol)の溶液に、NaH(1.29g、32.32mmol、純度60%)を0℃で添加し、混合物を15℃で30分間攪拌し、次いでジブロモ(ジフルオロ)メタン(10.17g、48.48mmol、4.5mL)を0℃で添加した。混合物を15℃で16時間攪拌した。混合物をNH₄Cl(15mL)でクエンチし、H₂O(30mL)で希釈し、EA(50mL×3)で抽出し、有機相を合わせ、NaCl(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、残留物を得た。残留物をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル:酢酸エチル=1:0~10:1)により精製して、化合物489A(4.4g、収率:61.15%)を黄色油状物として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.25 - 8.08 (m, 1H), 4.42 - 4.31 (m, 2H), 1.39 (t, J = 3.3, 7.2 Hz, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 394.9.

30

【2 3 6 1】

DCM(30mL)中の化合物489A(2.6g、6.58mmol)の混合物に、AgBF₄(3.84g、19.74mmol)をN₂下、-78℃で少量ずつ添加した。混合物を15℃で16時間攪拌した。反応混合物をDCM(50mL)で希釈し、次いで、混合物をH₂O(60mL)及びブライン(60ml)で洗浄し、有機物をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル:酢酸エチル=1:0~10:1)により精製して、化合物489B(1.7g、収率:45.17%)を無色油状物として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.24 - 8.03 (m, 1H), 4.44 - 4.31 (m, 2H), 1.46 - 1.34 (m, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 334.9.

40

【2 3 6 2】

ジオキサン(10mL)及びH₂O(0.5mL)中の化合物489B(200mg、598.75 μmol)、フェニルボロン酸(110mg、898.13 μmol)、K₂CO₃(166mg、1.20mmol)の混合物に、Pd(dppf)Cl₂(44mg、59.88 μmol)をN₂下、15℃で少量ずつ添加した。混合物を90℃で16時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。残留物を分取TLC(SiO₂、PE:EA=15:1)により精製して、化合物489D(40mg、

50

収率:9.31%)を黄色油状物として、化合物489C(40mg、収率:20.97%)を黄色油状物として得た。化合物489D: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.43 (s, 1H), 7.83 - 7.77 (m, 2H), 7.48 - 7.43 (m, 3H), 4.30 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.31 (t, $J = 7.2$ Hz, 4H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 285.0.

化合物489C: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.16 (s, 1H), 7.55 - 7.44 (m, 3H), 7.38 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 4.15 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.14 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 285.0.

【2363】

化合物489は、化合物12について先に記載した手順と同じ手順を使用して、中間体489Dから合成して、化合物489を得た。化合物489(55mg、収率:73.01%) N-(4-アミノ-3,4-ジ
オキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-フェニル-1-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-
4-カルボキサミド: ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.93 (dd, $J = 7.3$ Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.54 (dd, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.41 - 7.31 (m, 3H), 7.29 - 7.20 (m, 5H), 5.39 - 5.32 (m, 1H), 3.17 (dd, $J = 3.6, 14.0$ Hz, 1H), 2.82 (dd, $J = 10.0, 14.0$ Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 431.1.

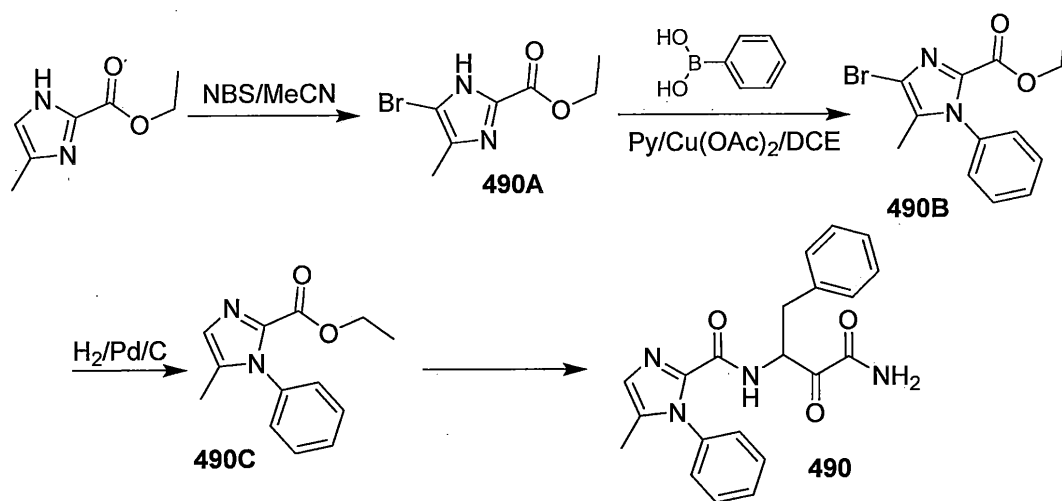
【2364】

(実施例228)

化合物490

【2365】

【化280】



【2366】

MeCN (20mL) 中のエチル4-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボキシレート(800mg、5.19mmol)の溶液に、NBS(970mg、5.45mmol)を添加した。反応混合物を20℃で5時間攪拌した。溶媒を真空下で蒸発させた。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル=20:1~3:1)により精製して、化合物490A(1.50g、粗製)を黄色固体として得た。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 4.42 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.40 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

【2367】

DCE(20mL)中の化合物490A(1.5g、6.44mmol)、フェニルボロン酸(1.57g、12.9mmol)、 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (2.34g、12.9mmol)、ピリジン(1.53g、19.3mmol)及び4A $^\circ$ MSの混合物を、 O_2 下、70℃で12時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮し、残留物をFCC(石油エーテル:酢酸エチル=15:1)により精製して、化合物490B(300mg、収率:15.1%)を黄色固体として得た。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.57 - 7.47 (m, 3H), 7.23 - 7.17 (m, 2H), 4.24 (q, $J =$

7.1 Hz, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

【2368】

EtOH(10mL)中の化合物490B(50mg、162 μ mol)の溶液に、Pd-C(0.1g)をN₂下で添加した。懸濁液を真空下で脱気し、H₂で数回パージした。混合物をH₂(15psi)下、15℃で12時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮して、化合物490C(40mg、粗製)を黄色油状物として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.72 - 7.56 (m, 4H), 7.33 (br d, J = 7.1 Hz, 2H), 4.40 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

【2369】

化合物490は、化合物12について先に記載した手順と同じ手順を使用して、中間体490Cから合成して、化合物490を得た。化合物490(26mg、収率:52.3%) N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-メチル-1-フェニル-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.74 (br d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.55 - 7.45 (m, 3H), 7.35 - 7.29 (m, 1H), 7.27 - 7.14 (m, 6H), 6.93 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.70 (br s, 1H), 5.63 (dt, J = 5.2, 7.7 Hz, 1H), 5.44 (br s, 1H), 3.38 (dd, J = 5.3, 14.1 Hz, 1H), 3.17 (dd, J = 7.3, 14.1 Hz, 1H), 2.02 (d, J = 0.9 Hz, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 377.1.

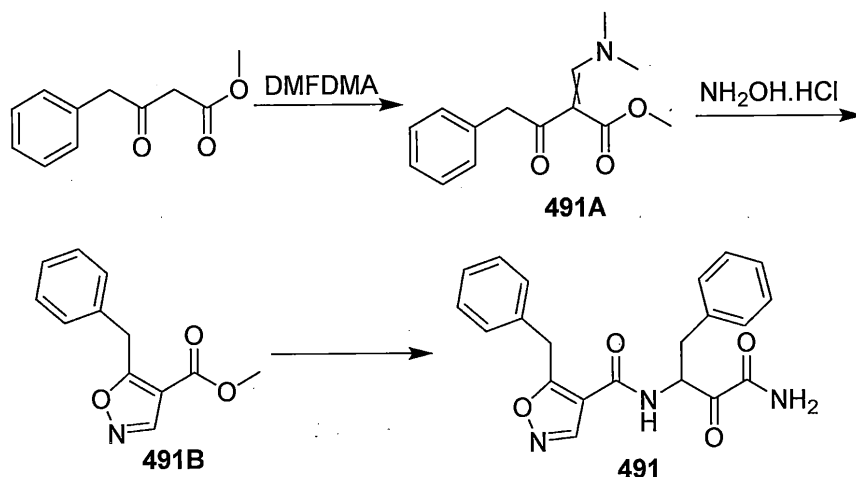
【2370】

(実施例229)

化合物491

【2371】

【化281】



【2372】

メチル3-オキソ-4-フェニルブタノエート(1g、5.20mmol)及びDMF-DMA(682mg、5.72mmol)の混合物を、20℃で1時間攪拌した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル=20:1~5:1)により精製して、化合物491A(900mg、収率:70.0%)を黄色油状物として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.70 (s, 1H), 7.37 - 7.16 (m, 5H), 4.06 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.33 - 2.57 (m, 6H).

【2373】

MeOH(20mL)中の化合物491A(900mg、3.64mmol)の溶液に、NH₂OH.HCl(253mg、3.64mmol)を添加した。反応混合物を65℃で1時間攪拌した。溶媒を蒸発させた。粗残留物を分取TLC(石油エーテル:酢酸エチル=3:1)により精製して、化合物491B(500mg、収率:63.2%)を黄色油状物として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.50 (s, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 5H), 4.48 (s, 2H), 3.90 (s, 3H).

【2374】

化合物491は、化合物12について先に記載した手順と同じ手順を使用して、中間体491Bから合成して、化合物491を得た。化合物491(20.4mg、収率:41.0%) N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-ベンジルイソオキサゾール-4-カルボキサミド: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.30 (s, 1H), 7.39 - 7.23 (m, 9H), 7.14 - 7.03 (m, 2H), 6.78 (br s, 1H), 6.21 (br d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.72 - 5.66 (m, 1H), 5.59 (br s, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.43 (dd, J = 5.5, 14.2 Hz, 1H), 3.21 (dd, J = 6.8, 14.2 Hz, 1H).

【2375】

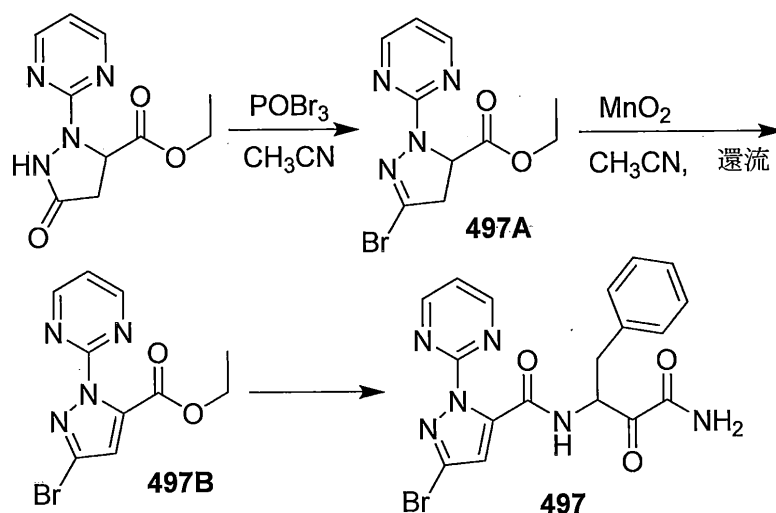
(実施例230)

化合物497

10

【2376】

【化282】



20

30

【2377】

CH_3CN (10mL)中のエチル5-オキソ-2-(ピリミジン-2-イル)ピラゾリジン-3-カルボキシレート(300mg、1.27mmol)の溶液に、 POBr_3 (291.26mg、1.02mmol)を添加した。混合物を80℃で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して CH_3CN を除去した。残留物を H_2O (10mL)で希釈し、 DCM (10mL×2)で抽出した。合わせた有機層をブライン(20mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を精製することなく次の工程で使用した。化合物497A(300mg、粗製)を黄色油状物として得た。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.42 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 6.74 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 5.03 (dd, J = 6.6, 12.6 Hz, 1H), 4.27 - 4.10 (m, 2H), 3.60 (dd, J = 12.7, 18.0 Hz, 1H), 3.25 (dd, J = 6.6, 18.1 Hz, 1H), 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 298.7.

40

【2378】

CH_3CN (10mL)中の化合物497A(300mg、1.00mmol)の溶液に、 MnO_2 (871.92mg、10.03mmol)を添加した。混合物を80℃で48時間攪拌した。混合物を濾過した。濾液を濃縮して、残留物を得た。残留物を分取TLC(SiO_2 、PE:EA=2:1)により精製した。化合物497B(150mg、収率50.3%)を黄色油状物として得た。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.79 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 6.95 - 6.78 (m, 1H), 4.33 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 296.8.

【2379】

化合物497は、中間体、497B及び3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタンアミド塩酸塩から、化合物12について先に記載した手順と同じ手順を使用して合成して、化合物497

50

を得た。化合物497(6mg、収率:41.0%) N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-プロモ-1-(ピリミジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.72 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 7.70 (br.d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.35 - 7.20 (m, 5H), 7.03 (br.s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.27 (br.s, 1H), 5.50 (dt, $J = 4.8, 8.0$ Hz, 1H), 3.31 (dd, $J = 4.9, 13.9$ Hz, 1H), 2.99 (dd, $J = 8.5, 14.1$ Hz, 1H). MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ 443.0.

【2380】

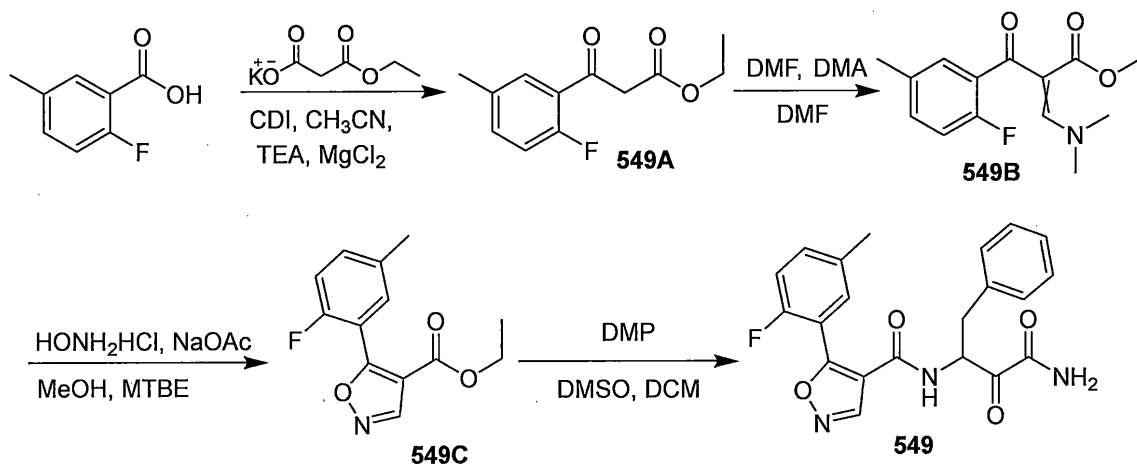
(実施例231)

化合物549、556~560、584、594、595、600、619

【2381】

10

【化283】



20

【2382】

丸底フラスコ内で、 CH_3CN (40mL)中の2-フルオロ-5-メチル安息香酸(10g、64.9mmol)の溶液に、CDI(11.8g、72.7mmol)を添加した。混合物を25℃で4時間攪拌した。別のフラスコ内で、 CH_3CN (130mL)中のカリウム3-エトキシ-3-オキソプロパノエート(14.6g、85.6mmol)の溶液に、 MgCl_2 (6.2g、64.9mmol)を15分間かけて少量ずつ添加した。混合物を25℃で0.5時間攪拌し、次いでTEA(27mL、194.0mmol)を添加し、スラリーを0.5時間攪拌した。第1の丸底フラスコ内の溶液を、第2のフラスコのスラリーに移した。混合物を25℃で12時間攪拌した。反応混合物をHCl(3N、180mL)でクエンチし、溶液を減圧下で濃縮した。得られたものをMTBE(200mL×2)で抽出した。有機層を H_2O (200mL)、飽和 NaHCO_3 (200mL×2)、飽和NaCl(200mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物549A(6.7g、収率45.5%)を無色液体として得、これを更に精製することなく次の工程で使用した。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ 7.68 - 7.63 (m, 1H), 7.53 - 7.46 (m, 1H), 7.28 - 7.19 (m, 1H), 4.11 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.03 (d, $J = 3.1$ Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.16 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ 224.9.

30

40

【2383】

DMF(60mL)中の化合物549A(6.7g、29.9mmol)及びDMF-DMA(16mL、120.4mmol)の混合物を、80℃で12時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮して、化合物549B(8.4g、収率97.6%)を赤色液体として得、これを更に精製することなく次の工程で使用した。MS(ESI) m/z ($M+H$) $^+$ 280.1

【2384】

MTBE(70mL)及びMeOH(70mL)中の化合物549B(8.4g、30.1mmol)及びヒドロキシルアミン塩酸塩(4.2g、60.2mmol)の混合物に、NaOAc(4.9g、60.2mmol)を一度に添加した。混合物を2

50

5℃で12時間攪拌した。反応混合物を濾過し、溶媒を真空中での濃縮により濾液から除去した。残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(0~10%酢酸エチル/石油エーテル勾配の溶離液)により精製して、化合物549C(3.6g、収率46.7%)を無色液体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9.11 (s, 1H), 7.60 - 7.54 (m, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 1H), 7.37 - 7.28 (m, 1H), 4.20 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 250.1.

【2385】

化合物549は、中間体、549C及び3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタンアミド塩酸塩から、化合物12について先に記載した手順と同じ手順を使用して合成して、化合物549を得た。化合物549(100mg、収率:68.0%、白色固体) N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-(2-フルオロ-5-メチルフェニル)イソオキサゾール-4-カルボキサミド: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.96 (s, 1H), 8.92 - 8.81 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.40 (s, 2H), 7.33 - 7.11 (m, 6H), 5.33 (s, 1H), 3.24 - 3.05 (m, 1H), 2.93 - 2.75 (m, 1H), 2.31 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 396.1.

10

【2386】

化合物556は、化合物549の通りの手順を使用し、続いて化合物12について先に記載した手順と同じ手順を使用して、エチル3-(2-フルオロフェニル)-3-オキソプロパノエートから合成して、化合物556を得た。化合物556(60mg、収率:39.8%、白色固体) N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-(2-フルオロフェニル)イソオキサゾール-4-カルボキサミド: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.00 - 8.89 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.65 - 7.55 (m, 2H), 7.38 - 7.19 (m, 7H), 5.37 - 5.28 (m, 1H), 3.18 (dd, J=3.6, 14.0 Hz, 1H), 2.91 - 2.63 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 382.1.

20

【2387】

化合物557は、化合物549の通りの手順を使用し、続いて化合物12について先に記載した手順と同じ手順を使用して、エチル3-オキソ-3-(o-トリル)プロパノエートから合成して、化合物557を得た。化合物557(80mg、収率:52.5%、白色固体) N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-(o-トリル)イソオキサゾール-4-カルボキサミド: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.99 (s, 1H), 8.73 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 1H), 7.34 - 7.19 (m, 8H), 5.33 - 5.26 (m, 1H), 3.17 (dd, J = 3.7, 13.9 Hz, 1H), 2.80 (dd, J = 9.9, 13.9 Hz, 1H), 2.08 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 378.1.

30

【2388】

化合物558は、化合物549の通りの手順を使用し、続いて化合物12について先に記載した手順と同じ手順を使用して、エチル3-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-3-オキソプロパノエートから合成して、化合物558を得た。化合物558(100mg、収率:48.0%、白色固体) N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)イソオキサゾール-4-カルボキサミド: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.04 (s, 1H), 8.79 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 7.39 - 7.19 (m, 7H), 5.38 - 5.27 (m, 1H), 3.18 (dd, J = 3.9, 13.9 Hz, 1H), 2.91 - 2.72 (m, 1H), 2.04 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 396.1.

40

【2389】

化合物559は、化合物549の通りの手順を使用し、続いて化合物12について先に記載した手順と同じ手順を使用して、エチル3-(3-フルオロフェニル)-3-オキソプロパノエートから合成して、化合物559を得た。化合物559(150mg、収率:74.3%、白色固体) N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-(3-フルオロフェニル)イソオキサゾール-4-カルボキサミド: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.04 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.76 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.59 - 7.48 (m, 1H), 7.46 - 7.37 (m, 1H), 7.36 - 7.25 (m, 4H), 7.25 - 7.17 (m, 1H), 5.46 - 5.32 (m, 1H), 3.27 - 3.15 (m, 1H), 2.92 - 2.77 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 382.1.

50

【2390】

化合物560は、化合物549の通りの手順を使用し、続いて化合物12について先に記載した手順と同じ手順を使用して、エチル3-オキソ-3-(*m*-トリル)プロパノエートから合成して、化合物560を得た。化合物560(160mg、収率:61.3%、白色固体) N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-(*m*-トリル)イソオキサゾール-4-カルボキサミド: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.08 - 8.88 (m, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.73 - 7.52 (m, 2H), 7.43 - 7.11 (m, 7H), 5.43 - 5.29 (m, 1H), 3.27 - 3.15 (m, 1H), 2.91 - 2.78 (m, 1H), 2.34 (br s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 378.1.

【2391】

化合物584は、化合物549の通りの手順を使用し、続いて化合物12について先に記載した手順と同じ手順を使用して、エチル3-(2-フルオロ-3-メチルフェニル)-3-オキソプロパノエートから合成して、化合物584を得た。化合物584(130mg、収率:60.1%、白色固体) N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-(2-フルオロ-3-メチルフェニル)イソオキサゾール-4-カルボキサミド: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.93 (s, 1H), 8.84 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.46 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 1H), 7.30 - 7.15 (m, 6H), 5.31 (ddd, J = 4.0, 7.4, 9.8 Hz, 1H), 3.15 (dd, J = 4.0, 13.9 Hz, 1H), 2.80 (dd, J = 9.9, 13.9 Hz, 1H), 2.23 (d, J = 1.8 Hz, 3H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 396.1.

【2392】

化合物594は、化合物549の通りの手順を使用し、続いて化合物12について先に記載した手順と同じ手順を使用して、エチル3-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-3-オキソプロパノエートから合成して、化合物594を得た。化合物594(30mg、収率:18.1%、白色固体) N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)イソオキサゾール-4-カルボキサミド: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.00 (s, 1H), 8.77 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.36 - 7.13 (m, 8H), 5.32 - 5.24 (m, 1H), 3.16 (dd, J = 4.1, 14.0 Hz, 1H), 2.79 (br dd, J = 10.0, 13.6 Hz, 1H), 1.93 (d, J = 2.2 Hz, 3H). ^{19}F NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ -115.508 - -115.531 (s, 1F). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 396.0.

【2393】

化合物595は、化合物549の通りの手順を使用し、続いて化合物12について先に記載した手順と同じ手順を使用して、エチル3-(2-フルオロ-3-メトキシフェニル)-3-オキソプロパノエートから合成して、化合物595を得た。化合物595(86mg、収率:68.2%、薄黄色固体) N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-(2-フルオロ-3-メトキシフェニル)イソオキサゾール-4-カルボキサミド: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.97 (s, 1H), 8.89 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 1H), 7.32 - 7.17 (m, 6H), 7.12 - 7.04 (m, 1H), 5.43 - 5.25 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.22 - 3.13 (m, 1H), 2.89 - 2.75 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 412.1.

【2394】

化合物600は、化合物549の通りの手順を使用し、続いて化合物12について先に記載した手順と同じ手順を使用して、エチル3-(5-メチルピリジン-3-イル)-3-オキソプロパノエートから合成して、化合物600を得た。化合物600(90mg、収率:49.1%、黄色固体) N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-(5-メチルピリジン-3-イル)イソオキサゾール-4-カルボキサミド: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.04 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.81 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.29 (d, J = 4.3 Hz, 3H), 7.27 - 7.17 (m, 2H), 5.42 - 5.34 (m, 1H), 3.21 (dd, J = 3.8, 13.8 Hz, 1H), 2.85 (dd, J = 10.0, 14.1 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 412.1.

【2395】

化合物619は、化合物549の通りの手順を使用し、続いて化合物12について先に記載した手順と同じ手順を使用して、エチル3-(2-フルオロ-5-メトキシフェニル)-3-オキソプロパ

10

20

30

40

50

ノエートから合成して、化合物619を得た。化合物619(72mg、収率:71.5%、白色固体) N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-(2-フルオロ-5-メトキシフェニル)イソオキサゾール-4-カルボキサミド: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.97 (s, 1H), 8.88 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.31 - 7.12 (m, 8H), 5.38 - 5.30 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.17 (dd, J = 3.8, 14.1 Hz, 1H), 2.83 (dd, J = 9.9, 13.9 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 412.1.

【2396】

(実施例232)

化合物553、574、579、580、592、623

【2397】

化合物553、574、579、580、592、623は、中間体62F及び32Fに使用した通りの手順をそれぞれ使用して合成した対応する中間体をカップリングし、続いて、カップリングした生成物を化合物107の通りの条件に供することにより合成して、最終生成物を得た。

【2398】

化合物553(100mg、収率66.9%、白色固体)は、中間体(3S)-3-アミノ-3-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-ヒドロキシプロパンアミド及び3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸から合成した。化合物553:(S)-N-(3-アミノ-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2,3-ジオキソプロピル)-3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.24 - 8.19 (m, 2H), 7.97 - 7.91 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.19 - 7.05 (m, 6H), 5.16 - 5.10 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.89 - 2.67 (m, 5H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 421.1.

【2399】

化合物574(100mg、収率45.0%、薄黄色固体)は、中間体(3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシヘキサ-5-インアミド及び3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸から合成した。化合物574:(S)-N-(1-アミノ-1,2-ジオキソヘキサ-5-イン-3-イル)-3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.31 - 8.24 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 2H), 7.23 - 7.15 (m, 2H), 5.11 - 5.02 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.88 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 2.75 - 2.57 (m, 2H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 343.1.

【2400】

化合物579(52mg、収率33.85%、白色固体)は、中間体3-アミノ-2-ヒドロキシ-3-(ナフタレン-2-イル)プロパンアミド塩酸塩及び3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸から合成した。化合物579:N-(3-アミノ-1-(ナフタレン-2-イル)-2,3-ジオキソプロピル)-3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.53 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.01 (br. s, 1H), 7.93 - 7.85 (m, 3H), 7.81 (s, 1H), 7.68 (br. s, 1H), 7.55 - 7.36 (m, 5H), 7.23 - 7.13 (m, 2H), 6.45 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 431.1.

【2401】

化合物580(60mg、収率40.15%、白色固体)は、中間体(3S)-3-アミノ-4-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシブタンアミド塩酸塩及び3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸から合成した。化合物580:N-(4-アミノ-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3,4-ジオキソブタン-2-イル)-3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.31 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.95 (br. s, 1H), 7.72 (br. s, 1H), 7.39 - 7.27 (m, 2H), 7.17 - 7.00 (m, 3H), 6.96 - 6.87 (m, 2H), 5.20 - 5.11 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.17 - 3.09 (m, 1H), 2.89 - 2.79 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 431.1.

【2402】

化合物592(320mg、収率60.69%、白色固体)は、中間体(3R)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタンアミド塩酸塩及び3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カ

10

20

30

40

50

ルボン酸から合成した。化合物592:(R)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-4-(2-フルオロフェニル)-2-メチルオキサゾール-5-カルボキサミド: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.78 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.06 (br. s, 1H), 7.81 (br. s, 1H), 7.47 - 7.37 (m, 2H), 7.30 - 7.13 (m, 7H), 5.37 - 5.28 (m, 1H), 3.16 - 3.09 (m, 1H), 2.97 - 2.88 (m, 1H), 2.52 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 396.1.

【2403】

化合物623(60mg、収率59.9%、白色固体)は、中間体3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ブタンアミド塩酸塩及び3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸から合成した。化合物623:N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ブタン-2-イル)-3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.35 (br d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.00 (br s, 1H), 7.76 (br s, 1H), 7.64 - 7.48 (m, 4H), 7.33 (br dd, $J = 7.3, 15.4$ Hz, 2H), 7.20 - 7.08 (m, 2H), 5.22 (br s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.28 - 2.84 (m, 2H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 363.1.

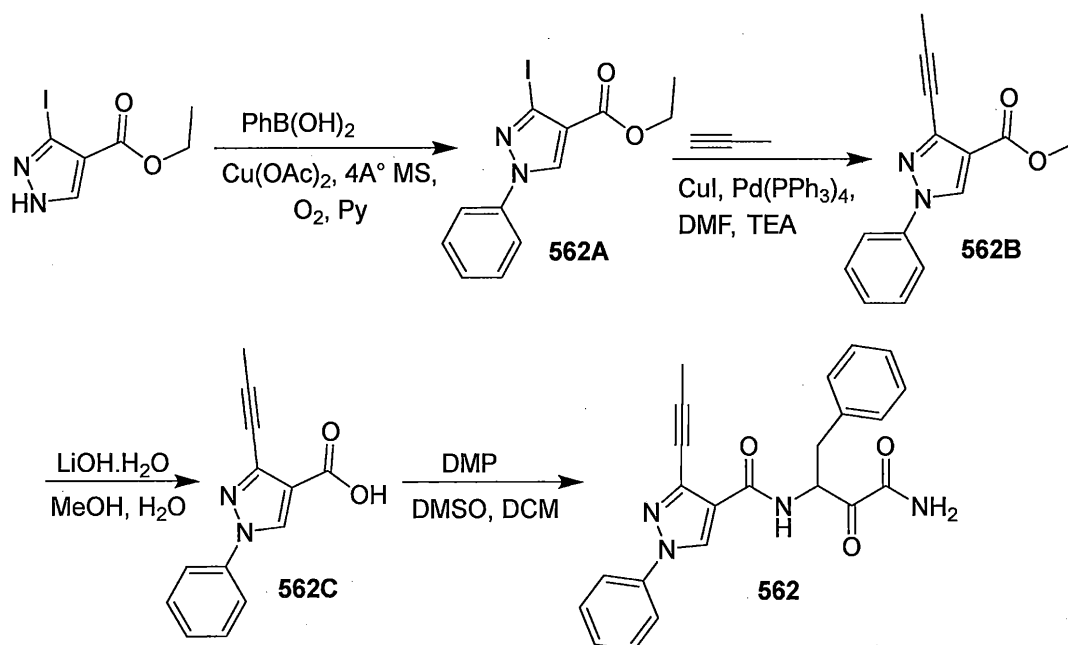
【2404】

(実施例233)

化合物562

【2405】

【化284】



【2406】

ピリジン(20mL)中のエチル3-ヨード-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート化合物(1g、3.8mmol)及びフェニルボロン酸(504.1mg、4.1mmol)の混合物に、Cu(OAc) $_2$ (751mg、4.1mmol、1.1当量)、及び4A°モレキュラーシーブ(1g)を添加した。混合物をO $_2$ 雰囲気(約15psi)下、80℃で12時間攪拌した。混合物をEA(40mL)で希釈し、セライトに通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮して溶媒を移し、次いでH $_2$ O(60mL)及びEA(50mL)を添加した。黒色不溶物を分離し、セライトに通して2回濾過した。ケーキをEA(40mL×2)で洗浄した。合わせた濾液を分離し、水性相をEA(40mL×2)で抽出した。合わせた有機相をブライン(50mL×2)で洗浄し、Na $_2$ SO $_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(SiO $_2$ 、石油エーテル/酢酸エチル=20/1~5/1)により精製し、次いで画分を収集し、濃縮した。残留物をPE(40mL)で摩砕した。固体を収集し、真空中で乾燥させて、化合物2(0.8g、収率61.4%)を白色固体として得た。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 9.01 (s, 1H), 7.89 (

d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.58 - 7.49 (m, 2H), 7.44 - 7.36 (m, 1H), 4.28 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.35 - 1.27 (m, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 342.9.

【2407】

DMF(6mL)中の化合物562A(0.3g、876.9 μ mol)及びプロパ-1-イン(DMF中1M、1.8mL、1.8mmol)の混合物に、TEA(2mL)、CuI(33.4mg、175.4 μ mol)、続いてPd(PPh₃)₄(101mg、87.7 μ mol)を添加した。混合物を脱気し、N₂で3回パージし、次いで55℃で12時間撹拌した。反応混合物を、減圧下で濃縮するためにES5524-401-P1頁上の反応混合物と合わせた。残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(0~15%酢酸エチル/石油エーテル勾配の溶離液)により精製して、化合物562B(204.2mg、収率91.5%)を薄黄色固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9.07 (s, 1H), 7.98 - 7.85 (m, 2H), 7.59 - 7.47 (m, 2H), 7.45 - 7.33 (m, 1H), 4.26 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.31 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 255.1

【2408】

化合物562は、中間体、562Bから、これを562Cに変換し、(3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタンアミド塩酸塩で処理し、化合物12について先に記載した手順と同じ手順を使用することにより合成して、化合物562を得た。化合物549(100mg、収率:35.7%、白色固体) N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-フェニル-3-(プロパ-1-イン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.85 (s, 1H), 7.92 - 7.76 (m, 4H), 7.66 (s, 1H), 7.57 - 7.48 (m, 2H), 7.43 - 7.36 (m, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 2H), 7.26 - 7.17 (m, 3H), 5.63 - 5.48 (m, 1H), 3.34 - 3.26 (m, 1H), 3.15 - 3.09 (m, 1H), 2.03 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 401.2.

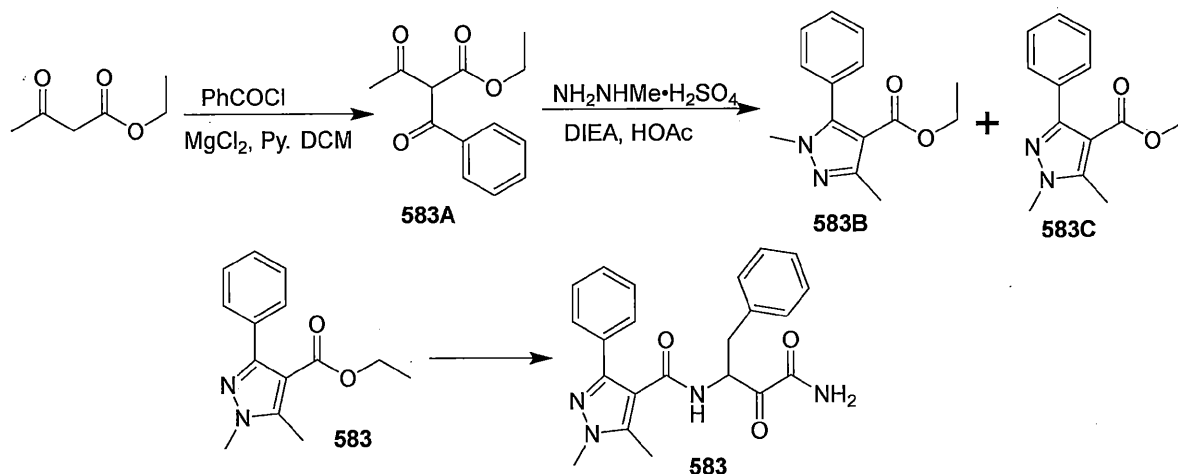
【2409】

(実施例234)

化合物583

【2410】

【化285】



【2411】

DCM(100mL)中の3-オキソブタン酸エチル(5g、38.42mmol)及びMgCl₂(4.39g、46.10mmol)及びピリジン(6.8mL、84.52mmol)の混合物を、0℃で30分間撹拌した。次いで、DCM(20mL)中の塩化ベンゾイル(4.9mL、42.26mmol)の溶液を、ゆっくりと添加した。混合物を25℃で10時間撹拌した。反応物を6N HCl(約20mL)の添加によりクエンチした。次いで、混合物をH₂O(60mL)で希釈した。有機層を分離し、水溶液をDCM(35mL×2)で抽出した。合わせた有機層を飽和NaHCO₃(50mL)、ブライン(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=8:1)によ

り精製して、化合物583A(6.2g、収率68.9%)を無色油状物として得た。

【2412】

DMF(15mL)中のメチルヒドラジン(14.6g、101.6mmol、 H_2SO_4 塩)の懸濁液に、DIEA(35.3mL、203.2mmol)を添加した。混合物を25℃で15分間攪拌した。次いで、混合物を、HOAc(150mL)中の化合物583A(11.9g、50.8mmol)の混合物に添加した。混合物を25℃で8時間攪拌した。混合物を濃縮した。残留物を H_2O (300mL)及びEA(100mL)で処理した。有機層を分離し、水性層をEA(100mL)で抽出した。合わせた有機層を飽和 NaHCO_3 (100mL)、ブライン(100mL)で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=10:1~5:1)により精製して、化合物583B(2.3g、収率18.5%)を無色油状物として、化合物583C(6g、収率48.3%)を淡黄色油状物として得た。化合物583B: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz): δ 7.49 - 7.43 (m, 3H), 7.39 - 7.34 (m, 2H), 3.95 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.56 - 3.51 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 0.96 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

10

化合物583C: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz): δ 7.51 - 7.47 (m, 2H), 7.38 - 7.31 (m, 3H), 4.09 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.47 (br s, 3H), 1.11 (t, J =7.1 Hz, 3H).

【2413】

化合物583は、中間体、583C及び3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタンアミド塩酸塩から、化合物12について先に記載した手順と同じ手順を使用して合成して、化合物583を得た。化合物583(100mg、収率:46.2%、白色固体) N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-フェニル-3-(プロパ-1-イン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド: ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.38 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 7.31 - 7.21 (m, 8H), 5.38 (ddd, J = 3.6, 7.4, 10.6 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.19 (dd, J = 3.4, 14.0 Hz, 1H), 2.74 (dd, J = 10.6, 13.9 Hz, 1H), 2.12 (s, 3H). MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 391.1.

20

生物学的データ

【2414】

(実施例235)

カルパイン1、2、及び9の活性及びそれらの阻害を、連続蛍光アッセイによって評価した。SensoLyte 520カルパイン基質(Anaspec社)を、カルパイン活性の検出用に最適化した。この基質は、内部消光された5-FAM/QXLTM 520 FRETペアを含有する。カルパイン1、2、及び9は、FRET基質を2つの別個の断片に切断し、カルパイン活性に比例する5-FAM蛍光の増加をもたらす。

30

【2415】

典型的に、以下のように自動液体処理を用いて、黒色384ウェルプレートにアッセイをセットアップした。カルパインアッセイ塩基緩衝液は、典型的に、50mMのトリス(pH7.5)、100mMのNaCl及び1mMのDTTを含有する。阻害剤をDMSOで連続希釈し、前述の緩衝液中でカルパインとの2×混合物をセットアップするために使用した。室温(25℃)でインキュベートした後、同一の緩衝液中に蛍光ペプチド基質と CaCl_2 (in-situでのカルパイン活性化に必要とされる)との2×混合物を添加することによって、反応を開始させた。典型的に、SpectraMax i3x又はFLIPR-Tetraプレートリーダー(Molecular Devices社)上で490nm/520nmの励起/発光波長を使用して、反応進行曲線データを10分間収集した。典型的に、1~5分にわたる進行曲線の傾きから、反応速度を計算した。典型的に、用量反応曲線(速度対対数阻害剤濃度)を4パラメーターロジスティック関数に当てはめてIC50値を抽出した。

40

【2416】

細胞透過性及び前蛍光性(pro-fluorescent)カルパイン基質Suc-LLVY-AMC(Sigma-Aldrich社)を使用する均一蛍光アッセイによって、SH-SY5Y細胞におけるカルパイン活性及びその阻害を評価した。Suc-LLVY-AMCの細胞内カルパイン切断の際に、蛍光アミノ-メチル-クマリン(AMC)が培地中に放出され、細胞内カルパイン活性に比例する蛍光シグナルの連続的増加をもたらす。

50

【2417】

典型的に、1%血清を含有するRPMI-1640中で40K/毎ウェルにて黒色384ウェルプレートにSH-SY5Y細胞を播種し、続いて、37℃で終夜インキュベートすることによって、アッセイをセットアップした。翌朝、細胞を連続希釈化合物と共に30分間プレインキュベートし、続いて、100 μ MのSuc-LLVY-AMC基質を添加した。FLIPR Tetraプレートリーダー(Molecular Devices社)を使用して、AMC蛍光の連続的増加をモニターし、カルパイン活性をレポートするために傾きを測定する。典型的に、用量反応曲線(傾き対対数阻害剤濃度)を4パラメーターロジスティック関数に当てはめてIC50値を抽出した。

【2418】

非赤血球スペクトリンのアルファ鎖のカルパイン特異的分解産物(SBDP-150)を測定するウェスタンブロットベースのアッセイによって、SH-SY5Y細胞におけるカルパイン活性及びその阻害も評価した。カルシウムイオン透過担体A23187の添加を用いてカルパイン活性及びSBDP-150形成を誘導した。

10

【2419】

典型的に、10%血清を含有するDMEM中で150k/毎ウェルにて96ウェルプレートにSH-SY5Y細胞を播種し、続いて、37℃で24時間インキュベートすることによって、これらのアッセイをセットアップした。次に、細胞を連続希釈化合物と共に60分間プレインキュベートし、続いて、25 μ MのA23187を添加し、更に90分間インキュベートした。全細胞タンパク質をRIPA緩衝液中で抽出し、ゲルローディング緩衝液中で煮沸し、SDS-PAGEゲル上で泳動させた。ウェスタンブロッティング(乾式転写)を通じてゲルを処理し、ローディング制御としてSBDP-150(AA6抗体、Enzo社)及びGAPDH又はHSP90を定量した。正規化SBDP-150レベル対対数阻害剤濃度をプロットして、IC50値を抽出するために典型的に4-パラメーターロジスティック関数に当てはめる用量反応曲線を得た。

20

カルパイン阻害

【2420】

【表 7 A】

Table 2.カルパイン阻害アッセイ

カラム A: ヒトカルパイン 1/NS1 IC50

カラム B: ヒトカルパイン 2/NS1 IC50

カラム C: ヒトカルパイン 9/NS1 IC50

カラム D: SH-SY5Y スペクトリン IC50

カラム E: SH-SY5Y + AMC IC50

化合物番号	カラム A	カラム B	カラム C	カラム D	カラム E
1	A	A	A	ND	ND
2	A	A	A	E	ND
3	A	A	A	ND	ND
4	A	A	A	ND	ND
5	C	B	B	ND	ND
6	A	A	A	ND	F
7	A	A	A	ND	ND
8	A	A	A	ND	ND
9	A	A	A	ND	E
10	A	A	A	ND	ND
11	A	A	A	ND	ND
12	A	A	A	E	D
13	A	A	A	F	ND
14	A	A	A	ND	ND
15	A	A	A	D	E
16	A	A	A	E	E
17	A	A	A	D	F
18	A	A	A	ND	ND

【 2 4 2 1 】

【表 7 B】

19	A	A	A	E	F
20	A	A	A	ND	ND
21	A	A	A	ND	ND
22	A	A	A	ND	ND
23	A	A	A	E	F
24	A	A	A	F	F
25	A	A	A	ND	E
26	A	A	A	D	D
27	A	A	A	E	F
28	A	A	A	D	D
29	A	A	A	ND	ND
30	A	A	A	D	E
31	A	A	A	ND	ND
32	A	A	A	D	F
33	A	A	A	D	D
34	A	A	A	ND	ND
35	A	A	A	ND	ND
36	C	B	B	ND	ND
37	A	A	A	ND	ND
38	A	A	A	ND	ND
39	A	A	A	ND	ND
40	A	A	A	ND	ND
41	B	A	B	ND	ND
42	A	A	C	ND	ND
43	A	A	A	ND	ND
44	A	A	A	E	F
45	A	A	A	F	E
46	A	A	A	ND	ND
47	A	A	A	ND	ND

10

20

30

40

【表 7 C】

48	B	B	B	ND	ND
49	A	A	A	D	D
50	A	A	A	D	F
51	B	B	C	ND	ND
52	A	A	A	ND	ND
53	A	A	B	ND	ND
54	A	A	A	ND	ND
55	A	A	A	D	F
56	A	A	A	ND	ND
57	A	A	A	D	E
58	A	A	A	E	F
59	A	A	A	ND	D
60	A	A	A	D	D
61	A	A	A	ND	ND
62	A	A	A	ND	ND
63	A	A	A	D	D
64	A	A	A	ND	ND
65	C	C	C	ND	ND
66	B	A	A	ND	ND
67	C	C	C	ND	ND
68	A	A	A	ND	ND
69	A	A	A	ND	ND
70	A	A	A	ND	ND
71	B	B	C	ND	ND
72	A	A	A	D	D
73	A	A	C	ND	ND
74	A	A	A	ND	ND
75	A	A	B	ND	ND
76	A	A	B	ND	ND
77	A	B	C	ND	ND

10

20

30

40

【表 7 D】

78	C	B	A	ND	ND
79	A	A	A	ND	ND
80	B	A	B	ND	ND
81	A	A	A	D	E
82	A	A	A	D	F
83	A	A	A	D	F
84	A	A	A	D	D
85	A	A	A	ND	ND
86	A	A	A	ND	ND
87	C	A	A	ND	ND
88	A	A	A	ND	ND
89	A	A	B	ND	ND
90	A	A	B	ND	ND
91	B	A	B	ND	ND
92	B	B	A	ND	ND
93	A	A	A	ND	ND
94	A	A	A	ND	ND
96	A	A	A	ND	ND
97	A	A	A	ND	ND
98	A	A	A	ND	ND
99	A	A	A	E	E
100	A	A	A	ND	ND
101	C	C	C	ND	ND
102	A	A	A	ND	ND
103	A	A	A	F	F
104	A	A	A	ND	ND
105	A	A	A	F	F
106	A	A	A	D	F
107	A	A	A	D	D
108	A	A	A	ND	ND

【 2 4 2 4 】

10

20

30

40

【表 7 E】

109	A	A	A	ND	ND
110	A	A	B	ND	ND
111	A	A	A	ND	ND
112	A	A	A	D	F
113	A	A	A	D	F
114	B	A	B	ND	ND
115	C	A	C	ND	ND
116	A	B	C	ND	ND
117	B	B	B	ND	ND
118	A	A	A	D	F
119	A	A	A	ND	ND
120	A	A	A	D	E
121	A	A	A	D	E
122	A	A	A	ND	ND
123	A	A	A	ND	ND
124	A	A	A	ND	ND
125	C	C	C	ND	ND
126	A	A	A	D	F
127	A	A	A	ND	ND
128	B	C	B	ND	ND
129	B	C	B	ND	ND
130	A	A	A	D	F
131	A	A	A	E	F
132	A	A	A	ND	ND
133	A	A	A	ND	ND
134	B	B	B	ND	ND
135	A	A	C	ND	ND
136	A	A	A	E	E
137	C	C	C	ND	ND
138	A	A	A	ND	ND

10

20

30

40

【表 7 F】

139	A	A	A	ND	ND
140	A	A	A	ND	E
141	A	A	A	E	ND
142	A	A	A	E	D
143	A	A	A	E	D
144	A	A	A	D	D
145	A	A	A	D	D
146	A	A	A	E	D
147	A	A	A	E	E
148	A	A	A	ND	ND
149	C	C	C	ND	ND
150	C	C	C	ND	ND
151	A	A	A	ND	ND
152	A	A	A	ND	ND
153	A	A	A	D	F
154	A	A	A	E	F
155	A	A	A	F	ND
156	A	A	A	D	F
157	A	A	A	F	F
158	A	A	A	E	F
159	A	A	A	E	F
160	A	A	A	E	F
161	A	A	A	D	F
162	A	A	A	F	F
163	A	A	A	E	E
164	A	A	A	F	F
165	A	A	A	ND	ND
166	A	A	A	E	F
167	A	A	A	ND	ND
168	A	A	A	E	D

10

20

30

40

【表 7 G】

169	A	A	A	ND	ND
170	A	A	A	F	F
171	A	B	A	F	E
172	A	A	A	D	F
173	A	A	A	F	F
174	A	A	A	F	F
175	A	A	A	F	D
176	A	A	A	ND	ND
177	A	A	A	E	D
178	A	A	A	D	D
179	A	A	A	E	F
180	A	A	A	D	E
181	A	A	A	D	D
182	A	A	A	E	D
183	A	A	A	D	E
184	A	A	A	ND	F
185	C	B	B	F	F
186	B	B	B	F	F
187	A	A	A	E	F
188	A	A	A	E	F
189	A	A	A	ND	ND
190	B	C	B	ND	ND
191	A	A	A	ND	ND
192	A	A	A	ND	ND
193	B	A	B	ND	F
194	A	A	A	ND	ND
195	A	B	A	ND	ND
196	A	A	B	ND	ND
197	B	C	B	ND	ND
198	A	A	A	F	F

10

20

30

40

【表 7 H】

199	A	A	A	F	ND
200	A	A	A	E	F
201	A	A	B	ND	ND
202	A	A	A	E	F
203	A	A	C	ND	F
204	C	C	C	ND	ND
205	A	A	A	ND	ND
206	A	C	C	ND	ND
207	A	A	A	E	D
208	A	A	A	D	F
209	A	A	A	ND	ND
210	A	A	A	ND	ND
211	A	A	A	ND	ND
212	A	A	A	E	D
213	A	A	A	ND	ND
214	A	A	A	ND	F
215	A	A	A	ND	ND
216	A	A	A	D	F
217	A	A	A	D	F
218	A	A	A	E	F
219	B	B	B	ND	ND
220	A	A	B	ND	ND
221	A	A	A	F	ND
222	A	A	A	E	F
223	A	A	A	E	F
224	A	B	B	ND	ND
225	A	C	C	ND	ND
226	A	A	A	D	D
227	A	A	A	D	F
228	A	A	A	D	F

【表 7 I】

229	A	A	A	D	D
230	A	A	A	D	D
231	A	A	A	F	F
232	C	C	B	ND	ND
233	A	A	B	ND	ND
234	A	A	A	ND	ND
235	A	A	A	ND	ND
238	B	B	A	ND	ND
239	A	A	A	E	D
240	A	A	A	ND	ND
241	A	A	A	ND	ND
242	A	A	A	F	D
243	A	A	A	E	F
244	A	A	A	F	D
245	A	A	A	E	D
246	A	A	A	E	D
247	B	B	B	ND	ND
248	A	A	A	D	D
249	A	A	A	E	F
250	A	A	A	E	E
251	A	A	A	F	F
252	C	C	C	F	F
253	A	A	A	E	F
254	A	ND	A	E	D
255	A	A	A	D	D
256	C	C	A	ND	ND
257	A	A	A	E	D
258	A	A	A	ND	ND
259	A	A	A	D	E
260	A	A	A	ND	ND

10

20

30

40

【表 7 J】

261	A	A	A	ND	ND
262	B	B	A	ND	ND
263	A	A	A	ND	ND
264	B	B	C	ND	ND
265	A	A	A	D	F
266	A	A	A	F	F
267	A	A	A	E	D
268	A	A	A	F	F
269	B	B	A	ND	ND
270	A	A	A	ND	ND
271	A	A	A	ND	F
272	C	B	B	ND	ND
273	C	A	A	ND	ND
274	A	A	A	ND	ND
276	A	A	A	D	D
277	A	A	A	E	D
278	A	A	A	D	F
279	A	A	B	E	D
280	A	A	A	ND	ND
281	A	A	A	ND	E
282	A	A	A	E	D
283	A	A	A	ND	ND
284	C	C	C	ND	ND
285	A	A	A	F	E
286	A	A	A	D	F
287	A	B	A	ND	ND
288	A	A	A	F	F
289	A	A	A	E	F
290	A	A	A	ND	ND
291	A	A	A	ND	ND

10

20

30

40

【表 7 K】

292	A	A	A	ND	F
293	A	A	A	E	D
294	B	B	A	E	F
295	C	C	C	ND	ND
296	A	A	A	D	F
297	C	B	A	ND	ND
298	C	C	C	ND	ND
299	A	A	A	E	ND
303	A	A	A	E	D
304	A	A	A	ND	ND
305	A	A	A	ND	D
306	B	B	B	ND	D
307	A	A	A	ND	ND
308	A	A	A	ND	F
309	A	A	A	E	D
310	A	A	B	ND	ND
311	A	A	A	ND	ND
312	A	A	B	ND	ND
313	A	A	A	F	F
314	B	B	B	ND	ND
315	B	B	A	ND	ND
316	C	C	B	ND	ND
317	A	A	A	E	F
318	A	B	A	ND	ND
319	A	A	A	ND	ND
320	A	A	A	E	F
321	A	A	A	D	F
322	A	A	A	E	F
323	A	A	A	ND	F
324	A	A	B	ND	ND

【表 7 L】

325	A	A	A	F	F
326	A	A	A	E	D
327	A	A	A	D	D
328	A	A	A	E	F
329	A	A	A	F	F
330	A	A	A	E	E
331	A	A	A	D	F
332	A	A	A	F	F
333	A	A	A	F	F
334	A	A	A	F	D
335	A	A	A	ND	D
336	A	A	A	ND	D
337	A	A	A	D	D
338	A	A	A	F	D
339	A	A	A	F	E
340	A	A	A	F	ND
341	A	A	B	F	E
342	A	A	A	E	E
343	A	A	A	E	ND
344	A	A	A	F	E
345	C	C	C	F	ND
346	C	B	B	F	ND
347	A	A	A	E	F
348	A	A	A	F	D
349	A	A	A	F	D
350	A	A	A	E	D
351	A	A	A	E	D
352	A	A	A	F	E
353	A	A	A	E	F
354	A	A	A	D	D

10

20

30

40

【表 7 M】

355	A	A	A	ND	E
356	A	A	A	F	F
357	A	A	A	D	D
358	A	A	A	E	D
359	A	A	A	ND	E
360	C	C	C	F	F
361	A	A	A	D	D
362	A	A	A	D	F
363	A	A	A	D	F
364	A	A	A	E	ND
365	A	A	A	D	D
366	A	A	A	E	D
367	A	A	A	D	D
368	A	A	A	ND	D
369	A	A	A	D	F
370	A	A	A	E	F
371	A	A	A	D	D
372	A	A	A	D	D
373	A	A	A	D	D
374	A	A	A	D	D
375	A	A	A	D	D
376	A	A	A	D	D
377	A	A	A	D	E
378	A	A	A	D	F
379	A	ND	A	D	D
380	A	A	A	D	D
381	A	A	A	D	D
382	A	A	A	E	D
383	A	A	A	D	D
384	A	A	A	D	D

10

20

30

40

【表 7 N】

385	A	A	A	D	F
386	A	A	A	F	E
387	A	A	A	F	F
388	A	A	A	D	E
389	A	A	A	D	D
390	A	A	A	ND	ND
391	A	A	A	ND	ND
392	C	C	C	E	D
393	A	A	A	E	D
394	A	A	A	F	F
395	C	B	B	ND	ND
396	A	A	A	D	E
397	A	A	A	D	F
398	A	A	A	F	F
399	A	A	B	F	F
400	A	A	A	F	F
401	A	A	A	D	F
402	A	A	A	E	F
403	A	A	A	D	D
404	A	A	A	D	D
405	A	A	A	ND	ND
406	A	A	A	E	D
407	A	A	A	E	E
408	C	B	C	E	D
409	A	A	A	ND	ND
410	B	B	B	ND	ND
411	A	A	A	ND	E
413	A	A	A	F	F
414	A	A	A	ND	F
415	A	A	A	F	F

10

20

30

40

【表 70】

416	A	A	A	F	F
417	A	A	A	F	F
418	A	A	A	E	E
419	A	A	A	E	F
420	A	A	A	D	F
421	A	A	A	E	D
422	C	B	B	F	F
423	A	A	A	D	D
424	B	A	A	E	F
428	A	A	A	D	F
429	A	A	A	ND	ND
430	A	A	A	D	D
431	A	A	A	F	D
432	A	A	A	D	D
433	B	B	C	E	F
434	C	C	C	ND	F
435	C	B	B	F	D
436	A	A	A	F	D
437	A	A	A	F	E
438	A	A	A	E	E
439	A	A	A	D	F
440	A	A	A	D	F
441	C	C	C	F	F
442	A	A	A	E	F
443	A	A	A	D	E
444	A	A	A	E	D
445	A	A	A	D	F
447	A	A	A	E	E
448	A	A	A	D	D
454	A	A	B	E	D

10

20

30

40

【表 7 P】

455	B	A	C	F	D
456	A	A	A	F	D
457	A	A	B	ND	D
458	A	A	A	E	D
459	A	A	A	E	D
460	A	A	A	F	F
461	A	A	A	D	F
462	A	A	A	E	ND
463	A	A	A	D	F
464	A	A	A	D	D
465	A	A	A	D	F
466	A	A	A	D	F
467	A	A	A	D	F
468	A	A	A	D	F
469	A	A	A	E	D
470	A	A	ND	E	D
471	A	A	A	E	E
472	A	A	A	E	D
473	A	A	A	E	E
474	A	A	A	E	E
475	B	A	B	D	F
476	A	A	A	E	F
477	B	A	B	E	F
478	A	A	B	F	F
479	A	A	A	E	F
480	A	A	A	E	E
481	A	A	A	F	ND
482	B	B	A	ND	ND
483	C	B	A	F	ND
484	A	A	A	E	D

10

20

30

40

【表 7 Q】

485	A	A	A	E	E
486	A	A	A	E	D
487	B	A	A	ND	ND
488	B	B	B	ND	ND
489	A	A	A	E	E
490	C	B	A	ND	ND
491	A	A	B	ND	ND
492	A	A	A	E	F
493	A	A	B	F	ND
494	A	A	A	ND	F
495	A	A	A	E	D
496	A	A	A	E	F
497	A	A	A	E	D
498	A	A	A	F	E
499	A	A	A	E	D
500	A	A	A	E	D
501	A	A	A	E	D
502	A	A	A	E	D
503	A	A	A	ND	E
504	A	A	A	F	F
505	A	A	A	D	F
506	A	A	A	E	E
507	A	A	A	E	D
508	A	A	A	D	D
509	A	A	A	E	E
510	A	A	A	E	E
511	A	A	A	ND	F
512	B	B	B	F	D
513	B	B	B	F	D
514	A	A	A	F	D

10

20

30

40

【表 7 R】

515	A	A	A	F	F
516	A	A	A	F	ND
517	A	A	A	E	E
518	A	A	A	E	D
519	C	C	C	ND	F
520	A	A	A	F	E
521	A	A	B	E	ND
522	A	A	A	F	D
523	A	ND	ND	E	D
524	A	A	A	E	D
525	A	A	A	F	D
526	A	A	A	F	D
527	A	A	A	F	D
528	A	A	A		F
529	A	A	A	F	D
530	A	A	A	F	F
531	A	A	A	E	F
532	A	A	A	D	D
541	A	A	A	E	F
546	A	A	A	D	D
547	A	A	A	D	D
548	A	A	A	F	F
549	A	A	A	F	D
550	A	A	A	F	E
551	A	A	A	E	F
552	A	A	A	D	D
553	A	A	A	F	D
554	A	A	A	D	D
555	A	A	A	F	D
556	A	A	A	D	D

10

20

30

40

【表 7 S】

557	A	A	A	F	D
558	A	A	A	E	D
559	A	A	A	E	F
560	A	A	A	E	F
561	A	A	A	E	E
562	C	C	C	F	D
563	A	A	A	D	D
564	A	A	A	D	D
565	A	A	A	D	F
566	A	A	A	E	D
567	A	A	A	D	D
568	A	A	A	F	D
569	A	A	A	F	E
570	A	A	A	F	F
571	A	A	A	F	F
572	A	A	A	F	D
573	A	A	A	F	D
574	A	A	A	F	F
575	A	A	A	D	F
576	A	A	A	D	D
577	A	A	A	D	D
578	A	A	A	D	D
579	A	A	A	F	D
580	A	A	A	E	D
581	A	A	A	F	E
582	A	A	A	D	E
583	A	A	A	F	F
584	A	A	A	D	E
585	A	A	A	E	F
586	A	A	A	E	E

10

20

30

40

【表 7 T】

587	A	A	B	F	F
588	A	A	A	E	F
591	A	A	A	F	F
592	A	A	A	E	D
593	A	A	A	F	F
594	A	A	A	E	D
595	A	A	A	E	F
596	A	A	A	E	D
597	A	A	A	E	E
598	A	A	A	D	D
599	ND	ND	A	F	F
600	A	A	A	E	F
601	B	A	B	F	F
602	A	A	A	E	F
603	B	B	B	F	F
604	A	A	A	F	D
605	A	A	A	F	F
607	A	A	A	E	F
608	A	A	A	F	ND
609	A	A	A	D	ND
610	A	A	A	D	ND
611	A	A	A	E	ND
613	B	B	A	ND	ND
614	B	B	B	ND	ND
615	A	A	A	ND	ND
616	B	A	B	ND	ND
617	B	A	A	ND	ND
618	A	A	A	ND	ND
619	A	A	A	ND	ND
620	A	A	B	ND	ND

10

20

30

40

【表 7 U】

621	A	A	A	ND	ND
622	A	A	A	ND	ND
623	A	A	A	ND	ND
624	A	A	A	ND	ND
625	A	A	A	ND	ND
626	A	A	A	ND	ND
627	B	A	B	ND	ND
628	A	A	A	ND	ND
629	A	A	A	ND	ND
630	A	A	A	ND	ND

A: < 3 uM;

B: 3-10 uM;

C: > 10 uM;

D: < 10 uM;

E: 10-25 uM;

F: > 25 uM

ND:未確定

【 2 4 4 1 】

(実施例236)

動物モデル及び研究

マウス又はラットにおけるブレオマイシン誘導肺線維症

マウスにおいて肺線維症を誘発するための方法は、「Mouse Models of Bleomycin-induced Pulmonary Fibrosis」と題するCurrent Protocols in Pharmacology:5.46.1に記載されている。肺線維症を誘発するために、6～8週齢のC57Bl/6マウス又はウィスターラットに、約1.5U/kgの硫酸ブレオマイシン(Calbiochem社、Billerica、MA)を口腔咽頭経路で1回滴下注入する。要約すると、ブレオマイシンの口腔咽頭投与のために、マウス又はラットをイソフルオランで麻酔し、次いで、上顎切歯の下を通したゴムバンドを用いて、傾斜面上に約60度の角度で仰向けに吊るす。パッド付き鉗子の一方のアームで舌を固定しながら気道を開き、ブレオマイシンを注射器で口腔の奥に投与する。液体が口腔から消失するまで、動物の舌及び口を開いたままにした。次いで、動物をケージに戻し、麻酔から完全に回復するまでモニターした。マウス及びラットに口腔咽頭投与したブレオマイシンについては、研究は14～28日目に終了する。

in vivo有効性データ

【 2 4 4 2 】

【表 8】

Table 3.マウスにおけるブレオマイシン誘導肺線維症(14 日)

化合物 ID	ビヒクルと比較した減少率%
60	-24%
72	-35%
403	-29%
484	-35%
357	-13%
485	-41%
406	-25%
404	-24%
405	-33%
495	-27%
ピルフェニドン	-14%

10

20

【2 4 4 3】

或いは、マウスにおける浸透圧ポンプによる全身ブレオマイシン投与のために、ポンプにブレオマイシンを充填し、Lee、Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol、2014に記載されているように、イソフルオラン麻酔下で皮下に移植する。要約すると、浸透圧ポンプを介して、約50～100U/kgのブレオマイシン(Blenoxane;Teva Pharma社、North Wales、PA)をマウスに7日間全身投与する。10日目に、浸透圧ポンプを取り外し、研究を35日目まで継続した。

30

【2 4 4 4】

肉眼的剖検のために研究終了時にすべての動物を頸椎脱臼により安楽死させ、心臓穿刺により採血する。各動物からの肺を動物から解剖し、秤量する。0.5mlのハックス平衡塩溶液(HBSS;VWR社、Radnor、PA)で肺を2回洗浄することによって、BAL細胞及び体液を収集する。BAL細胞及び体液を収集した後、肺を解剖して各動物から取り出す。肺全体を10%NBFで膨張させ、次いで、組織学的評価のために10%NBF中に固定する。修正済みAshcroftスコア(Hubner、Biotechniques、2008)及び主観的線維症スコアを用いて、肺における線維症の重症度を評価する。以下のように、Ashcroftスケールで20倍の5つの顕微鏡視野を平均することによって、肺切片を等級付けした。等級0=正常な肺;等級1=検出可能な最小の肺胞壁肥厚;等級2=肺胞壁の軽度の肥厚。等級3=繊維性結節を有する壁の中程度の連続的肥厚;等級4=全体が顕微鏡視野の10%未満である肥厚した中隔及び融合性線維塊。等級5=肺構造に対する明確な損傷及び顕微鏡視野の10～50%の線維帯又は小さな線維塊の形成を伴う線維症の増加;等級6=顕微鏡視野の50%を超えて合併している大きな連続的線維塊。等級7=構造の激しい歪み及び広い繊維領域;等級8=顕微鏡視野内の肺の全体的な線維性閉塞。各スライドを20倍の倍率で検査し、5つの別個の代表的視野についてのスコアを各動物について平均した。病理学的変化の全体的評価のために、主観的スコア(H&E及びトリクローム染色スライド)を2倍の倍率で評価した。スコア0=検出可能な所見なし～スコア5=合併の全面的関与。各群のスコアを平均し、Excel 2010を用いて標準誤差を計算した。組織化された高濃度の炎症性滲出液を線維症として記録した。他の組織を顕微鏡的に評価し、規定どおりに採点した。

40

50

マウス又はラットにおける四塩化炭素誘発性肝線維症

【2445】

四塩化炭素誘発性肝線維症は、新規抗線維化療法を評価するために広く使用され受け入れられているモデルである。四塩化炭素投与により肝線維症を誘発するための方法は、Lee、J Clin Invest、1995及びTsukamoto、Semin Liver Dis、1990に記載されている。要約すると、1mg/kgの四塩化炭素(Sigma Aldrich社、コーン又はオリーブ油中で1:7に希釈)を、4週間にわたり1週間に2回、腹腔内注射により投与して、オスC57BL/6マウスをチャレンジする。マウスを28日目に安楽死させる。代替的な実施態様では、腹腔内注射により、8～12週間にわたり週に3回、四塩化炭素をウィスターラットに投与する。実験開始から8～12日後の実験終了時に、ラットを安楽死させる。

10

【2446】

研究中の複数の時点及び研究終了時に、心臓穿刺によって採血し、肝臓酵素(ALT、AST、ALP等を含む)の評価のために血清に処理する。すべての動物から肝臓組織を収集し、10%中性緩衝ホルマリン中に浸漬することにより固定し、処理し、パラフィン包埋し、切片にし、マウントし、線維症の重症度の評価のための標準的な組織学的方法を用いて、マッソントリクローム(Tri)又はピクロシリウスレッド(PSR)で染色する。

マウス片側尿管閉塞腎線維症モデル

【2447】

メスC57BL/6マウス(Harlan社、4～6週齢)に食物及び水を自由に摂取させ、試験開始前に少なくとも7日間馴化させる。順応後、マウスを麻酔し、片側尿管閉塞(UUO)手術を施すか、又は左腎に対して偽手術を施す。要約すると、縦方向の左上切開を行い、左腎を露出させる。腎動脈の位置を特定し、動脈と尿管の間に6/0絹糸を通す。糸を尿管の周囲に巻き付け、3回結んで、尿管の完全結紮を確実にする。腎臓を腹部に戻し、腹筋を縫合し、皮膚をステープルで閉じる。UUO手術の4、8、14、21、又は28日後に、すべての動物を安楽死させる。屠殺後、心臓穿刺により採血し、腎臓を採取し、腎臓の半分を-80℃で凍結し、残りの半分を腎臓線維症の組織病理学的評価のために10%中性緩衝ホルマリン中に固定する。

20

ブレオマイシン皮膚線維症モデル

【2448】

ブレオマイシン(Calbiochem社、Billerica、MA)をリン酸緩衝食塩水(PBS)に10 µg/mlで溶解させ、濾過滅菌する。イソフルオラン(isoflourane)麻酔下(100% O₂中5%)で、ブレオマイシン又はPBS対照を、28日間にわたり、1日1回、C57/BL6又はS129マウス(Charles River/Harlan Labs社、20～25g)の剃毛した背中の中2箇所皮下注射する。28日後、マウスを安楽死させ、各注射部位から全厚6mmのパンチ生検を得る。標準的な組織病理学及びヒドロキシプロリン生化学アッセイによって、皮膚線維症を評価する。

30

【2449】

(実施例237)

標的化カルパイン

EpMTの阻害

in vitro EMTの評価のために、NMuMG細胞(ATCC)を、10%血清(ウシ胎児血清)増殖培地(100 µg/mLインスリンを補充したダルベッコ改変イーグル培地)中でコンフルエントになるまで増殖させ、次いで、0.5%血清培地+/-薬物阻害剤中で24時間飢餓状態にする。次いで、0.5%血清培地中の組換えヒトTGFβ1(R&D Systems社、5ng/mL)+/-薬物阻害剤で、細胞を処理する。24時間を超える場合、前述の培地を24時間ごとに新しくする。

40

ウェスタンブロットにより、αSMAタンパク質発現について細胞溶解物を分析した。

【2450】

Miettinenら(1994)、「TGF-beta induced transdifferentiation of mammary epithelial cells to mesenchymal cells: involvement of type I receptors」、J Cell Biol、127巻(6号、2部):2021～36頁。

【2451】

50

Lamouilleら(2014)、「Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition」、Nat Rev Mol Cell Biol 15巻(3号):178～96頁。

【2452】

in vitro FMTの評価のために、正常ヒト肺線維芽細胞(NHLF)細胞(Lonza社)を、線維芽細胞増殖培地-2(Lonza社、CC-3131/CC-4126プレートキット付属)中で増殖させ、次いで、血清/成長因子非含有線維芽細胞基礎培地-2(Lonza社、CC-3131)+/-薬物阻害剤中で、24時間飢餓状態にした。次いで、TGFβ1(5ng/mL)線維芽細胞基礎培地+/-薬物阻害剤で、細胞を処理した。ウェスタンブロットにより、αSMAタンパク質発現について細胞溶解物を分析する。

【2453】

更なる詳細は、Pegorierら(2010)、「Bone Morphogenetic Protein (BMP)-4 and BMP-7 regulate differentially Transforming Growth Factor (TGF)-β1 in normal human lung fibroblasts (NHLF)」、Respir Res、11巻:85頁に見出すことができ、参照によりその全体が本明細書に組み込まれている。

【2454】

(実施例238)

ヒトの処置

特発性肺線維症(IPF)を有する患者におけるプラセボと比較した、好ましい実施形態の化合物による処置の有効性、及びIPFを有する患者におけるプラセボと比較した、好ましい実施形態の化合物による処置の安全性を評価する。主要結果変数は、基準から52週までの予測努力肺活量(FVC)の絶対変化率である。他の考えられる終点としては、限定されないが、死亡率、無増悪生存期間、FVC低下率の変化、SpO₂の変化、及びバイオマーカーの変化(HRCT画像分析、疾患活動性の分子マーカー及び細胞マーカー)が挙げられる。副次的結果指標としては、重要なIPF関連事象の複合結果;無増悪生存期間;任意の原因による死亡率;IPFによる死亡率;基準から52週までの予測FVC百分率の絶対変化のカテゴリー別評価;基準から52週までの息切れの変化;基準から52週までの肺の予測ヘモグロビン(Hb)補正一酸化炭素拡散能(DLco)百分率の変化;基準から52週までの6分間歩行試験(6MWT)中の酸素飽和度の変化;基準から52週までの高解像度コンピューター断層撮影(HRCT)評価の変化;基準から第52週までの6MWTの歩行距離の変化が挙げられる。この試験に適格な患者としては、限定されないが、以下の包含基準:IPFの診断;40～80歳;FVC≥50%の予測値;DLco≥35%の予測値;FVC又はDLco≤90%の予測値;昨年の改善なし;1秒間の努力肺活量(FEV₁)の0.80以上のFVCに対する比;6L/分以下の酸素補給時に6分で150メートル歩行し飽和≥83%が維持可能であることを満たす患者が挙げられる。以下の基準:肺機能検査を受けることができない;著しい閉塞性肺疾患又は気道過敏性の証拠;担当医師の臨床的見解において、患者が無作為抽出から52週間以内に肺移植を必要とし、それに適格であると予想されること;活動性感染症;肝疾患;2年以内に死に至る可能性があるがん又はその他の状態;糖尿病;妊娠又は泌乳;薬物乱用;QT延長症候群の個人歴又は家族歴;他のIPF処置;治験薬を服用できない;他のIPF試験からの撤退のいずれかを満たす場合、患者はこの研究から除外される。プラセボ、又はある量の好ましい実施形態の化合物(1mg/日～1000mg/日)のいずれかを、患者に経口投与する。主要結果変数は、基準から第52週までの予測FVC百分率の絶対変化である。無作為抽出時から、無作為抽出された最後の患者が52週間処置されるまで、患者は盲検試験治療を受ける。治療期間中に規定の間隔で、例えば2、4、8、13、26、39、及び52週の時点で、身体的及び臨床的検査評価を行う。治療期間中に規定の間隔で、例えば13、26、39、及び52週の時点で、肺機能、運動耐性、及び息切れを評価する。患者の安全を確保するために、データモニタリング委員会(DMC)が定期的に安全性及び有効性データを見直す。

SScにおける試験例

【2455】

全身性硬化症(SSc)を有する患者におけるプラセボと比較した、好ましい実施形態の化合物による処置の有効性、及びSScを有する患者におけるプラセボと比較した、好ましい

実施形態の化合物による処置の安全性を評価する。主要結果変数は、基準から48週までの修正ロドナン皮膚スコア(mRSS)の絶対変化である。他の考えられる終点としては、限定されないが、死亡率、処置に起因する有害事象(AE)及び重篤な有害事象(SAE)を有する患者の百分率、疾患進行の複合測定、並びにバイオマーカーの変化(C反応性タンパク質等の、疾患活動性の分子及び細胞マーカー)が挙げられる。副次的結果指標としては、限定されないが、強皮症健康評価質問票(SHAQ)スコア;健康評価質問票障害指数(HAQ-DI);慢性疾患治療の機能評価-疲労感(FACIT)スコア;5-D痒みスケール等の標準化スケールによって測定される掻痒の重症度;セントジョージの呼吸器質問票(SGRQ)スコア;疼痛関節数28(TCJ28);肺機能パラメーター;標準的バイタルサイン(血圧、心拍数、及び体温を含む);心電図測定(ECG);実験室試験(臨床化学、血液学、及び尿検査);薬物動態(PK)測定が挙げられる。これらの測定には、更に、皮膚生検及び血液(又は血清及び/又は血漿)等の臨床及びバイオマーカー試料も含まれ、これらの臨床及びバイオマーカー試料を処置開始前に収集する。加えて、この研究に適格な患者として、限定されないが、以下の基準:少なくとも18歳の患者;米国リウマチ学会(ACR)及び欧州リウマチ学会(EULAR)の基準によりSScの診断を受け、活動性疾患の基準を満たし、疾患期間全体が60か月以下であること; $10 \leq \text{mRSS} \leq 35$ を満たす患者が挙げられる。以下の基準:スクリーニング前8週間以内の大手術;肘又は膝より遠位の領域に限定される強皮症;SSc以外のリウマチ性自己免疫疾患;スクリーニング後4週間以内の、関節内又は非経口コルチコステロイドを含む、治験的、生物学的又は免疫抑制療法の使用のいずれかを満たす場合、患者はこの研究から除外される。プラセボ、又はある量の好ましい実施形態の化合物(1mg/日~1000mg/日)のいずれかを、患者に経口投与する。主要結果変数は、基準から第48週までのmRSSの絶対変化である。無作為抽出時から、無作為抽出された最後の患者が48週間処置されるまで、患者は盲検試験治療を受ける。治療期間中に規定の間隔で、例えば2、4、8、12、24、36、及び48週の間隔で、身体的及び臨床的検査評価を行う。48週目には臨床及びバイオマーカー試料も収集する。患者の安全を確保するために、データモニタリング委員会(DMC)が定期的に安全性及び有効性データを見直す。

10

20

30

40

50

【2456】

(実施例239)

カルパイン結合

カルパイン9タンパク質調製:N末端ヘキサヒスチジンタグ付きヒトカルパイン9、残基27~347を大腸菌BL21(DE3)中で過剰発現させ、Ni-NTA及びサイズ排除クロマトグラフィーを介して精製し、培養の>10mg/リットルの収率及び>99%の純度を得た。カルパイン9配列は、uniprot.orgでの受託番号014815である。

【2457】

カルパイン9結晶化:(上記のようにして得た)ラットカルパイン1又はヒトカルパイン9の10mg/ml溶液を、50mMのトリス(pH8)、0.5MのNaCl、1mMのEDTA、1mMのCaCl₂、及び1mMのβ-メルカプトエタノール中で、0.2MのLiSO₄、0.1Mのビス-トリス(pH5.5)、及び25%のPEG3350を含有するMCSG1スクリーン条件C2(Anatrace社、Maumee, OH)に対して調製した。溶液は、凍結防止剤として20%エチレングリコールを補充した2.5mMの試験化合物を含有していた。結合タンパク質を、289 °Kで、シッティングドロップにより、蒸気拡散を使用して、結晶化させた。空間群はP 4₁ 2₁ 2であり、単位格子寸法は97.2 Å、97.2 Å、173.4 Åであった。

【2458】

カルパイン9結晶学データ収集及び精密化:100 °Kで、APSシンクロトロン、ビームライン21-ID-Fにおいて、データを収集した。100%の完全性により45.0~2.1 Åで反射光を収集した。XDS及びXscale(Heidelberg社、Germany)を使用して、反射データを分析した。分子置換を使用して構造を解析し、PHENIX(Berkeley, CA)により、R値0.168、Rfree=0.210まで精密化した。

【2459】

カルパイン9モデリング:結晶構造から測定した実験距離をカルパイン9結合の計算モデ

ルで補完した。カルパイン9 / 試験化合物結晶構造を初期座標に使用した。溶媒を除去し、標準的QuickPrepプロトコル及びAmber10:EHT力場を使用して、MOE 2016.08(CCG社、Montreal)内で最小化した。

次いで、活性部位において各種試験化合物を最小化した。距離は入手可能な結晶データと良く一致した。

【2460】

カルパイン1の調製、結晶化、及びデータ収集: ラットカルパイン1の発現に適した構造体は、以前から確立されている。以前に確立されたプロトコルに従って、発現を行った。精製プロトコルを確立し、均質なタンパク質を調製量で生成した。アフィニティー及びゲル濾過クロマトグラフィー工程を含めて、カルパイン1タンパク質を精製した。この手順により、クマシー染色SDS-PAGEから判断して95%を超える純度の均質なタンパク質を得た。約1200の異なる条件を有する標準スクリーニング、並びに文献データを使用して同定された結晶化条件の両方を用いた試験化合物による結晶化試験に、精製タンパク質を使用した。標準的な方略を用いて、温度、タンパク質濃度、滴下速度等の、結晶化に決定的影響を及ぼすパラメーターを体系的に変化させて、最初に得られた条件を最適化した。体系的に変化するpH又は沈殿剤濃度によっても、これらの条件を洗練した。結晶を急速凍結し、100Kの温度で測定した。極低温条件を用いて、シンクロトロン発生源における錯体結晶配位子から、X線回折データを収集した。ソフトウェアプログラムXDS及びXSCALEを用いて、データを処理した。

【2461】

(式IIの変数に関する)試験化合物部分とカルパイン1又はカルパイン9残基との間の重要な相互作用を、以下のTable 4~7(表9~12)に示した通りに決定した。

【2462】

【表9】

Table 4. ヒトカルパイン9との極性相互作用

化合物	相互作用距離/ Å				
	R ¹⁰ -Gly253	R ¹¹ -Gly190	R ¹² -His254	R ¹³ -Gln91	R ¹³ -Cys97
32	3.2	2.9	2.7	2.8	2.9
72	3.2	2.9	2.6	2.8	2.9
44	2.9	3.2	2.5	2.8	3.0
265	2.9	3.2	2.4	2.9	3.1

【2463】

【表 1 0】

Table 5. ラットカルパイン 1 との極性相互作用

化合物	相互作用距離/ Å				
	R ¹⁰ -Gly271	R ¹¹ -Gly208	R ¹² -His272	R ¹³ -Gln109	R ¹³ -Cys115
60	3.21	2.9	2.9	2.91	2.91
250	3.28	2.98	2.81	3	2.96

10

【 2 4 6 4 】

【表 1 1】

Table 6. ヒトカルパイン 9 との非極性相互作用

相互作用距離/ Å												
化合物	P ₂ - Gly190	P ₂ - Phe233	P ₂ - Gly253	P ₂ - His254	P ₂ - Ala255	P ₃ - Gly189	P ₃ - Gly190	P ₃ - Ser191	P ₁ - Gly95	P ₁ - Lys188	P ₁ - Gly189	P ₁ - Ser242
32	3.3	3.3	3.1	4.2	4.3	3.7	3.5	4.4	4.0	3.8	3.5	3.6
72	3.0	4.1	3.2	3.7	3.6	3.8	3.3	4.2	3.9	4.0	3.5	3.5
44	3.0	4.4	3.4	4.2	3.9	4.0	3.3	4.2	3.6	3.7	3.4	3.7
265	3.2	3.3	2.9	4.2	4.1	3.8	3.4	3.8	3.7	4.4	3.7	4.0
403*	3.1	2.9	3.1	4.4	4.1	3.5	3.6	4.4	3.9	4.2	3.4	3.5
484*	3.2	3.2	3.1	4.5	4.3	3.4	3.4	4.5	3.8	4.1	3.5	3.5
405*	3.2	3.2	3.0	4.1	4.3	3.7	3.5	4.4	3.9	4.2	3.6	3.5

*コンピュータモデリングに基づく

【表 1 2】

Table 7. ラットカルパイン 1 との非極性相互作用

化合物	相互作用距離/ Å									
	P ₂ - Gly208	P ₂ - Ser251	P ₂ - Gly271	P ₂ - His272	P ₂ - Ala273	P ₃ - Gly207	P ₃ - Gly208	P ₃ - Ser209	P ₁ - Gly113	P ₁ - Ser206
60	3.2	4.4	3.2	4.2	4.1	3.7	3.3	4.4	4.0	4.4
250	3.3	3.7	3.4	4.6	4.4	3.6	3.5	3.8	3.8	4.1

【2 4 6 6】

いくつかの実施形態を例示し説明してきたが、当業者であれば、前述の明細書を読んだ

10

20

30

40

50

後、本明細書に記載の通り、本技術の化合物又は塩、医薬組成物、誘導体、プロドラッグ、代謝産物、互変異性体又はこれらのラセミ混合物に対して、変更、均等物の置換及び他の種類の改変を行うことができる。上記の各態様及び実施形態はまた、他の態様及び実施形態のいずれか又はすべてに関して開示された変形形態又は態様を含むか、又は組み込むことができる。

【2467】

本技術はまた、本明細書に記載の特定の態様に限定されるべきではなく、それらの態様は、本技術の個々の態様の単一の例示として意図されたものである。当業者にとって明らかであるように、本技術の趣旨及び範囲から逸脱することなく、本技術の多くの修正及び変形形態を実現することができる。本明細書に列举した方法に加えて、本技術の範囲内の機能的に等価な方法が、前述の説明から、当業者にとって明らかであろう。そのような修正及び変形形態は、添付した特許請求の範囲内に包含されることが意図されている。当然ながら、本技術は、特定の方法、試薬、化合物、組成物、標識化合物又は生物学的システムに限定されず、当然に変化し得ると理解すべきである。本明細書で使用されている用語は特定の態様を説明することのみを目的としており、範囲を限定することを意図していないことも理解すべきである。したがって、本明細書は、添付した特許請求の範囲、本明細書中の定義、及びそれらの任意の均等物によって示される、本技術の広がり、範囲及び趣旨に関する例示としてのみ捉えられるべきことが意図されている。

【2468】

本明細書に例示的に記載された実施形態は、本明細書に特に開示されていない任意の要素、限定がなくても、適切に実施され得る。したがって、例えば、「備える」、「含む」、「含有する」等の用語は、限定的ではなく拡張的に読むべきである。加えて、本明細書で使用されている用語及び表現は、限定ではなく、説明の用語として使用されており、そのような用語及び表現を使用する際に、図示及び記載された特徴又はその一部のいかなる均等物も除外する意図はなく、特許請求の範囲に記載の技術の範囲内で各種修正が可能であると理解される。加えて、「から本質的になる」という語句は、具体的に列举された要素、並びに特許請求の範囲に記載された技術の基本的及び新規の特徴に実質的に影響を及ぼさない追加の要素を含むと理解される。「からなる」という語句は、指定されていない要素を除外する。

【2469】

加えて、本開示の特徴又は態様がマーカッシュグループで記載されている場合、当業者であれば、本開示がマーカッシュグループの任意の個々のメンバー又はメンバーのサブグループでも記載されることを理解するであろう。一般的な開示の範囲内に包含される、より狭い種及び垂属の分類のそれぞれも、本技術の一部を形成する。これは、除外される対象物が本明細書に具体的に記載されているか否かに関わらず、属から任意の対象物を除外するという条件又は否定的な限定を伴う、本技術の包括的記載を含む。

【2470】

本明細書で言及されているすべての刊行物、特許出願、発行済み特許、及び他の文書(例えば、雑誌、記事、及び/又は教科書)は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれ、個々の刊行物、特許出願、発行済み特許、又は他の文書が、具体的かつ個別に示され、参照によりその全体が組み込まれているものとする。参照により組み込まれている本文に含まれる定義は、それらが本開示における定義と矛盾する場合は、除外される。

【2471】

他の実施形態は、添付した特許請求の範囲により権利を与えられる均等物の全範囲を含めて、添付した特許請求の範囲に記載されている。

【2472】

特に好ましい実施形態及び各種代替実施形態を参照しながら、本発明を図示し説明してきたが、当業者には、本発明の趣旨及び範囲から逸脱することなく、形態及び詳細に各種変更を加え得ることが理解されよう。

【2473】

本明細書の本文内で引用されたすべての参考文献、発行済み特許及び特許出願は、あらゆる目的のために、参照によりその全体が本明細書に組み込まれている。

【2474】

本発明を実施形態及び実施例を参照して説明してきたが、本発明の趣旨から逸脱することなく、本明細書において多数の種々の修正を加え得ると理解すべきである。したがって、本発明は、以下の特許請求の範囲によってのみ限定される。

【2475】

参考文献

10

REFERENCES CITED

1. U.S. Patent No. 5,145,684
2. Goll et al. (2003). "The calpain system." *Physiol Rev* 83(3):731-801.
3. Schad et al. (2002). "A novel human small subunit of calpains." *Biochem J* 362(Pt 2):383-8.
4. Ravulapalli et al. (2009). "Distinguishing between calpain heterodimerization and homodimerization." *FEBS J* 276(4):973-82.
5. Dourdin et al. (2001). "Reduced cell migration and disruption of the actin cytoskeleton in calpain-deficient embryonic fibroblasts." *J Biol Chem* 276(51):48382-8.
6. Leloup et al. (2006). "Involvement of calpains in growth factor-mediated migration." *Int J Biochem Cell Biol* 38(12):2049-63.
7. Janossy et al. (2004). "Calpain as a multi-site regulator of cell cycle." *Biochem Pharmacol* 67(8):1513-21.
8. Santos et al. (2012). "Distinct regulatory functions of calpain 1 and 2 during neural stem cell self-renewal and differentiation." *PLoS One* 7(3):e33468.
9. Miettinen et al. (1994). "TGF-beta induced transdifferentiation of mammary epithelial cells to mesenchymal cells: involvement of type I receptors." *J Cell Biol* 127(6 Pt 2):2021-36.
10. Lamouille et al. (2014). "Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition." *Nat Rev Mol Cell Biol* 15(3):178-96.
11. Pegorier et al. (2010). "Bone Morphogenetic Protein (BMP)-4 and BMP-7 regulate differentially Transforming Growth Factor (TGF)-B1 in normal human lung fibroblasts (NHLEF)" *Respir Res* 11:85.

20

30

40

【手続補正書】

【提出日】 令和1年5月28日 (2019.5.28)

【手続補正1】

【補正対象書類名】 特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

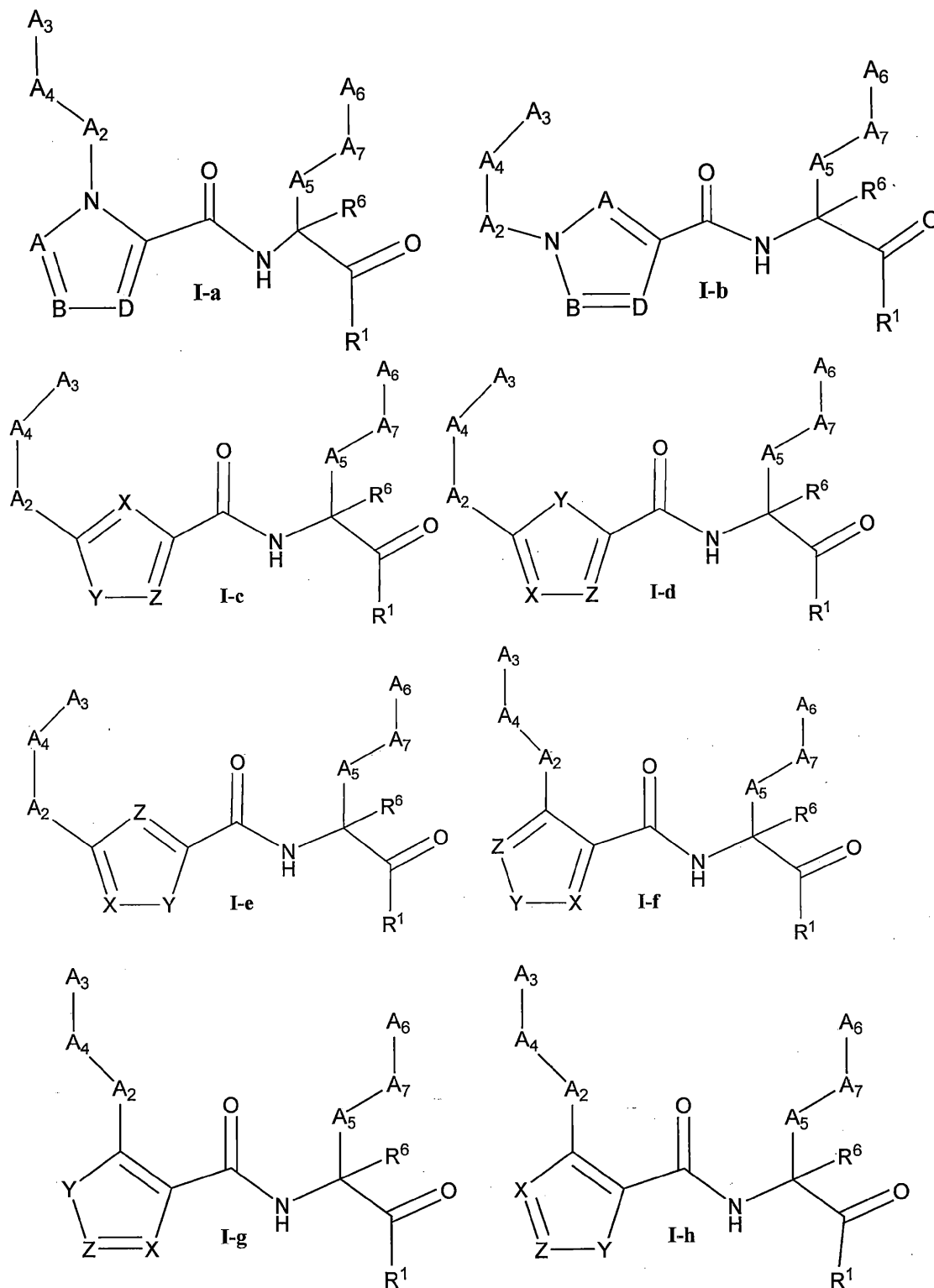
【補正の内容】

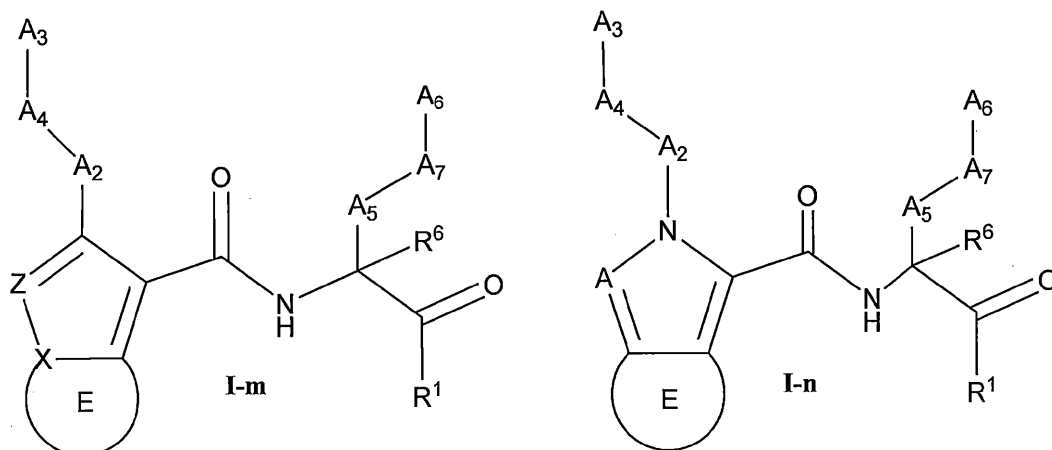
【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記の式：

【化1】





から選択される構造を有する化合物又はその薬学的に許容される塩(式中、

A_2 は、任意に置換される3～10員のヘテロシクリル、任意に置換される $C_{6\sim 10}$ アリール、任意に置換される5～10員のヘテロアリール、任意に置換される $C_{3\sim 10}$ カルボシクリル、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-OC(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-NHC(O)O-$ 、 $-NHC(S)NH-$ 、 $-NHC(S)O-$ 、 $-NHC(S)-$ 、及び単結合からなる群から選択され；

A_4 は、任意に置換される $C_{6\sim 10}$ アリール、任意に置換される5～10員のヘテロアリール、任意に置換される3～10員のヘテロシクリル、任意に置換される $C_{3\sim 10}$ カルボシクリル、 $-(CR_2)_n-S-(CR_2)_n-$ 、 $-(CR_2)_n-S(=O)-(CR_2)_n-$ 、 $-(CR_2)_n-SO_2-(CR_2)_n-$ 、 $-(CR_2)_n-O-(CR_2)_n-$ 、 $-(CR_2)_n-C(=S)-(CR_2)_n-$ 、 $-(CR_2)_n-C(=O)-(CR_2)_n-$ 、 $-(CR_2)_n-CH=CH-(CR_2)_n-$ 、 $-(CR_2)_n-OC(O)NH-(CR_2)_n-$ 、 $-(CR_2)_n-NHC(O)NH-(CR_2)_n-$ 、 $-(CR_2)_n-NHC(O)O-(CR_2)_n-$ 、 $-(CR_2)_n-NHC(S)NH-(CR_2)_n-$ 、 $-(CR_2)_n-NHC(S)O-(CR_2)_n-$ 、 $-(CR_2)_n-NHC(S)-(CR_2)_n-$ 、及び単結合からなる群から選択され；

A_2 及び A_4 が単結合であるとき、 A_3 は、 A_2 が結合した環原子に直接結合しており；

A_3 は、任意に置換される $C_{6\sim 10}$ アリール、任意に置換される5～10員のヘテロアリール、任意に置換される3～10員のヘテロシクリル、及び任意に置換される $C_{3\sim 10}$ カルボシクリルからなる群から選択され；又は A_2 が、任意に置換される3～10員のヘテロシクリル、任意に置換される $C_{6\sim 10}$ アリール、任意に置換される5～10員のヘテロアリール、及び任意に置換される $C_{3\sim 10}$ カルボシクリルから選択される場合、 A_3 は、水素、任意に置換される $C_{6\sim 10}$ アリール、任意に置換される5～10員のヘテロアリール、及び任意に置換される3～10員のヘテロシクリル、任意に置換される $C_{3\sim 10}$ カルボシクリル、 $-C\equiv CH$ 、及び任意に置換される2～5員のポリエチレングリコールからなる群から選択され；

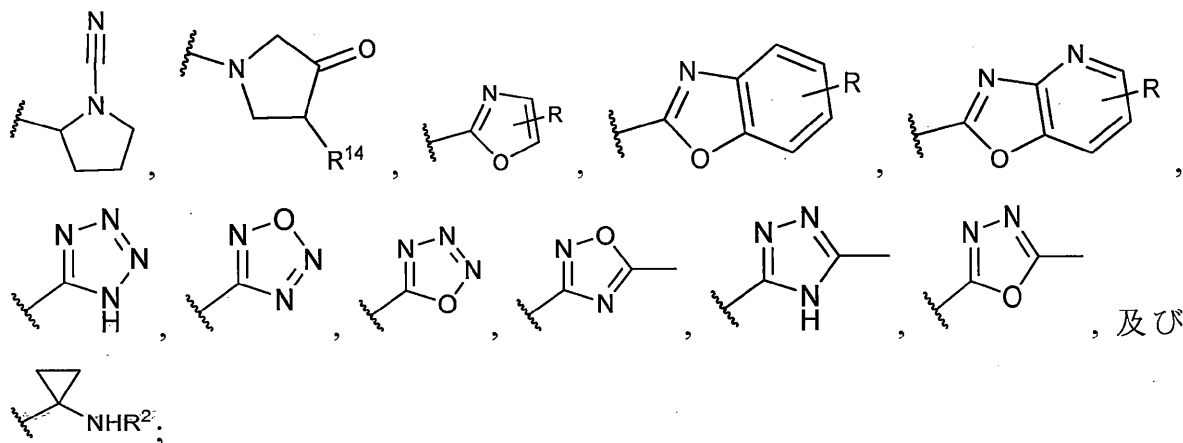
A_5 は、任意に置換される3～10員のヘテロシクリル、任意に置換される $C_{6\sim 10}$ アリール、任意に置換される5～10員のヘテロアリール、任意に置換される $C_{3\sim 10}$ カルボシクリル、任意に置換される $C_{1\sim 8}$ アルキル、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-NR-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-OC(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-NHC(O)O-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-NHC(S)NH-$ 、 $-NHC(S)O-$ 、 $-NHC(S)-$ 、及び単結合からなる群から選択され；

A_6 は、任意に置換される $C_{6\sim 10}$ アリール、任意に置換される5～10員のヘテロアリール、任意に置換される3～10員のヘテロシクリル、任意に置換される $C_{3\sim 10}$ カルボシクリル、任意に置換される $C_{1\sim 8}$ アルキル、任意に置換される $C_{2\sim 8}$ アルケニル、任意に置換される $-O-C_{1\sim 6}$ アルキル、任意に置換される $-OC_{2\sim 6}$ アルケニル、 $-OSO_2CF_3$ 、及び任意の天然又は非天然アミノ酸側鎖からなる群から選択され；

A_7 は、任意に置換される $C_{6\sim 10}$ アリール、任意に置換される5～10員のヘテロアリール、任意に置換される3～10員のヘテロシクリル、任意に置換される $C_{3\sim 10}$ カルボシクリル、任意に置換される $C_{1\sim 8}$ アルキル、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-NR-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-OC(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-NHC(O)O-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-NHC(S)NH-$ 、 $-NHC(S)O-$ 、 $-NHC(S)-$ 、及び単結合からなる群から選択され；

A₅ 及び A₇ が単結合であるとき、A₆ は、 $-\text{COR}^1$ が結合した炭素に直接結合しており、
 R^1 は、 H 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NOR}$ 、 $-\text{CONR}^2\text{R}^3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CF}_3)\text{NR}^2\text{R}^3$ 、 $-\text{C}(\text{F})=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ 、

【化 2】



からなる群から選択され、

R^{14} は、ハロであり、

各 R、 R^2 、及び R^3 は、 $-\text{H}$ 、任意に置換される $\text{C}_1 \sim 4$ アルキル、任意に置換される $\text{C}_1 \sim 8$ アルコシアルキル、任意に置換される 2～5 員のポリエチレングリコール、任意に置換される $\text{C}_3 \sim 7$ カルボシクリル、任意に置換される 5～10 員のヘテロシクリル、任意に置換される $\text{C}_6 \sim 10$ アリール、任意に置換される $\text{C}_6 \sim 10$ アリール ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) アルキル、及び任意に置換される 5～10 員のヘテロアリールから独立して選択され、

R^6 は、 $-\text{H}$ 及び任意に置換される $\text{C}_1 \sim 4$ アルキルから独立して選択され、各 n は、0～3 の整数になるように独立して選択され、

A、B、D、X、及び Z はそれぞれ、 $\text{C}(\text{R}^4)$ 及び N からなる群から独立して選択され、

各 R^4 は、 $-\text{H}$ 、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim 4$ ハロアルキル、(ハロ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ハロアルキル、及び $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ハロアルコキシで任意に置換される) $\text{C}_3 \sim 7$ カルボシクリル、

ハロ、ヒドロキシ、並びに $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシからなる群から独立して選択され、

Y は、 NR^5 、O、S、及び SO_2 からなる群から選択され、

R^5 は、 $-\text{H}$ 、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim 4$ ハロアルキル、並びに (ハロ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ハロアルキル、及び $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ハロアルコキシで任意に置換される) $\text{C}_3 \sim 7$ カルボシクリルからなる群から選択され、

構造が式 I-m のものであるとき、E は、任意に置換される $\text{C}_5 \sim 6$ カルボシクリル及び任意に置換される 5～6 員のヘテロシクリルからなる群から選択され、

構造が式 I-n のものであるとき、E は、任意に置換される $\text{C}_5 \sim 6$ カルボシクリル、任意に置換される 5～6 員のヘテロシクリル、任意に置換される 5～6 員のヘテロアリール、及び任意に置換されるフェニルからなる群から選択される)。

【請求項 2】

A₂ が、任意に置換される 3～10 員のヘテロシクリル、任意に置換される $\text{C}_6 \sim 10$ アリール、任意に置換される 5～10 員のヘテロアリール、任意に置換される $\text{C}_3 \sim 10$ カルボシクリル、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{C}(=\text{S})-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{O}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})-$ 、及び単結合からなる群から選択され、

A₄ が、任意に置換される $\text{C}_6 \sim 10$ アリール、任意に置換される 5～10 員のヘテロアリール、任意に置換される 3～10 員のヘテロシクリル、任意に置換される $\text{C}_3 \sim 10$ カルボシクリル、 $-\text{S}-$ 、 $\text{S}(=\text{O})-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(=\text{S})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{O}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})-$ 、及び単結合からなる群から選択され、

A₃が、任意に置換されるC₆～₁₀アリール、任意に置換される5～10員のヘテロアリール、任意に置換される3～10員のヘテロシクリル、及び任意に置換されるC₃～₁₀カルボシクリルからなる群から選択され；

A₆が、任意に置換されるC₆～₁₀アリール、任意に置換される5～10員のヘテロアリール、任意に置換される3～10員のヘテロシクリル、任意に置換されるC₃～₁₀カルボシクリル、任意に置換されるC₁～₈アルキル、任意に置換される-O-C₁～₆アルキル、任意に置換される-OC₂～₆アルケニル、及び任意の天然又は非天然アミノ酸側鎖からなる群から選択され；

各R、R²、及びR³が、-H、任意に置換されるC₁～₄アルキル、任意に置換されるC₃～₇カルボシクリル、任意に置換される5～10員のヘテロシクリル、任意に置換されるC₆～₁₀アリール、及び任意に置換される5～10員のヘテロアリールから独立して選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

化合物の構造が式I-aのものであるとき、A、B、及びDが、CH及びNからなる群から独立して選択される、請求項1又は2のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項4】

AがNであり、BがCHであり、DがCHである、請求項3に記載の化合物。

【請求項5】

AがCHであり、BがNであり、DがCHである、請求項3に記載の化合物。

【請求項6】

AがNであり、BがNであり、DがNである、請求項3に記載の化合物。

【請求項7】

化合物の構造が式I-bのものであるとき、A、B、及びDが、CH及びNからなる群から独立して選択される、請求項1又は2のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項8】

化合物の構造が式I-cのものであるとき、X及びZが、CH及びNからなる群から独立して選択される、請求項1又は2のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項9】

化合物の構造が式I-dのものであるとき、X及びZが、CH及びNからなる群から独立して選択される、請求項1又は2のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項10】

化合物の構造が式I-eのものであるとき、X及びZが、CH及びNからなる群から独立して選択される、請求項1又は2のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項11】

化合物の構造が式I-fのものであるとき、ZがNであり、YがNR⁵であり、XがCHである、請求項1又は2のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項12】

R⁵が、-H、C₁～₄アルキル、C₁～₄ハロアルキル、及びシクロプロピルからなる群から選択される、請求項11に記載の化合物。

【請求項13】

化合物の構造が式I-fのものであるとき、ZがNであり、YがOであり、XがC(R⁴)である、請求項1又は2のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項14】

化合物の構造が式I-fのものであるとき、ZがNであり、YがSであり、XがC(R⁴)である、請求項1又は2のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項15】

化合物の構造が式I-fのものであるとき、ZがC(R⁴)であり、YがSであり、XがC(R⁴)である、請求項1又は2のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項16】

化合物の構造が式I-fのものであるとき、ZがC(R⁴)であり、YがOであり、XがC(R⁴)であ

る、請求項1及び2のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項17】

化合物の構造が式I-fのものであるとき、ZがNであり、YがSであり、XがNである、請求項1又は2のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項18】

化合物の構造が式I-fのものであるとき、ZがNであり、YがOであり、XがNである、請求項1又は2のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項19】

化合物の構造が式I-gのものであるとき、X及びZが、CH及びNからなる群から独立して選択される、請求項1又は2のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項20】

化合物の構造が式I-gのものであるとき、YがNR⁵であり、ZがNであり、XがCHである、請求項1又は2のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項21】

化合物の構造が式I-hのものであるとき、X及びZが、CH及びNからなる群から独立して選択される、請求項1又は2のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項22】

化合物の構造が式I-hのものであるとき、XがCHであり、ZがNであり、YがNR⁵である、請求項1又は2のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項23】

化合物の構造が式I-hのものであるとき、XがNであり、ZがC(R⁴)であり、YがOである、請求項1又は2のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項24】

R⁴が、-H及びC₁～₄アルキルから選択される、請求項23に記載の化合物。

【請求項25】

化合物の構造が式I-hのものであるとき、XがNであり、ZがC(R⁴)であり、YがSである、請求項1又は2のいずれか一項に記載の化合物。

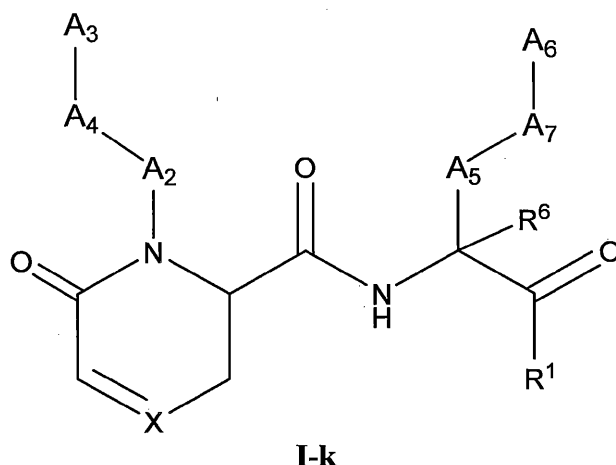
【請求項26】

化合物の構造が式I-hのものであるとき、XがNであり、ZがNであり、YがSである、請求項1又は2のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項27】

式I-k:

【化3】



の構造を有する化合物又はその薬学的に許容される塩(式中、

A₂は、任意に置換される3～10員のヘテロシクリル、任意に置換されるC₆～₁₀アリール、任意に置換される5～10員のヘテロアリール、任意に置換されるC₃～₁₀カルボシクリル

-S-、-S(=O)-、-SO₂-、-C(=S)-、-CH=CH-、-C≡C-、-OC(O)NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(O)O-、-NHC(S)NH-、-NHC(S)O-、-NHC(S)-、及び単結合からなる群から選択され；

A₄は、任意に置換されるC₆~₁₀アリール、任意に置換される5~10員のヘテロアリール、任意に置換される3~10員のヘテロシクリル、任意に置換されるC₃~₁₀カルボシクリル、-(CR₂)_n-S-(CR₂)_n-、-(CR₂)_n-S(=O)-(CR₂)_n-、-(CR₂)_n-SO₂-(CR₂)_n-、-(CR₂)_n-O-(CR₂)_n-、-(CR₂)_n-C(=S)-(CR₂)_n-、-(CR₂)_n-C(=O)-(CR₂)_n-、-(CR₂)_n-CH=CH-(CR₂)_n-、-(CR₂)_n-OC(O)NH-(CR₂)_n-、-(CR₂)_n-NHC(O)NH-(CR₂)_n-、-(CR₂)_n-NHC(O)O-(CR₂)_n-、-(CR₂)_n-NHC(S)NH-(CR₂)_n-、-(CR₂)_n-NHC(S)O-(CR₂)_n-、-(CR₂)_n-NHC(S)-(CR₂)_n-、及び単結合からなる群から選択され；

A₇及びA₄が単結合であるとき、A₃は、環窒素に直接結合しており；

A₃は、任意に置換されるC₆~₁₀アリール、任意に置換される5~10員のヘテロアリール、任意に置換される3~10員のヘテロシクリル、及び任意に置換されるC₃~₁₀カルボシクリルからなる群から選択され；又はA₂が、任意に置換される3~10員のヘテロシクリル、任意に置換されるC₆~₁₀アリール、任意に置換される5~10員のヘテロアリール、及び任意に置換されるC₃~₁₀カルボシクリルから選択される場合、A₃は、水素、任意に置換されるC₆~₁₀アリール、任意に置換される5~10員のヘテロアリール、任意に置換される3~10員のヘテロシクリル、任意に置換されるC₃~₁₀カルボシクリル、-C≡CH、及び任意に置換される2~5員のポリエチレングリコールからなる群から選択され；

A₅は、任意に置換される3~10員のヘテロシクリル、任意に置換されるC₆~₁₀アリール、任意に置換される5~10員のヘテロアリール、任意に置換されるC₃~₁₀カルボシクリル、任意に置換されるC₁~₈アルキル、-S-、-S(=O)-、-SO₂-、-O-、-C(=S)-、-C(=O)-、-NR-、-CH=CH-、-OC(O)NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(O)O-、-NHC(O)-、-NHC(S)NH-、-NHC(S)O-、-NHC(S)-、及び単結合からなる群から選択され；

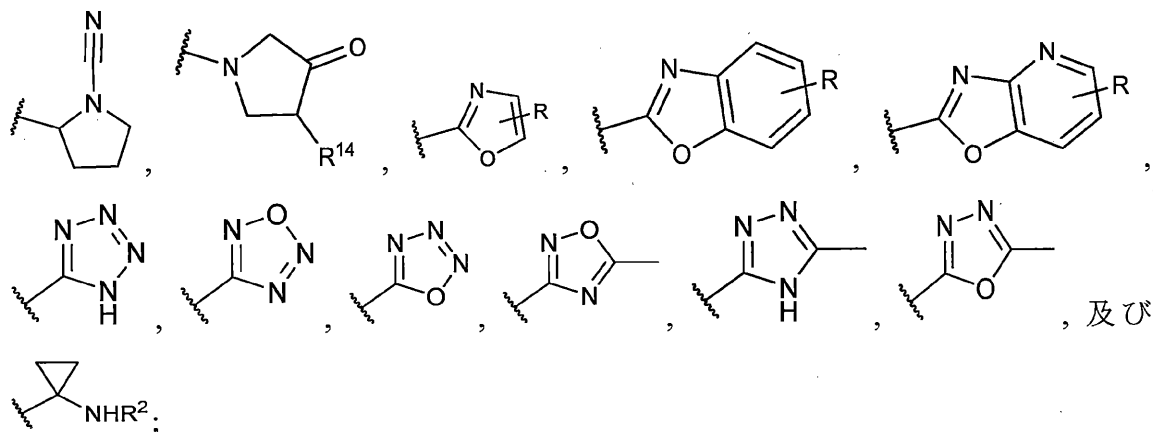
A₆は、任意に置換されるC₆~₁₀アリール、任意に置換される5~10員のヘテロアリール、任意に置換される3~10員のヘテロシクリル、任意に置換されるC₃~₁₀カルボシクリル、任意に置換されるC₁~₈アルキル、任意に置換されるC₇~₈アルケニル、任意に置換される-O-C₁~₆アルキル、任意に置換される-OC₂~₆アルケニル、-OSO₂CF₃、及び任意の天然又は非天然アミノ酸側鎖からなる群から選択され；

A₇は、任意に置換されるC₆~₁₀アリール、任意に置換される5~10員のヘテロアリール、任意に置換される3~10員のヘテロシクリル、任意に置換されるC₃~₁₀カルボシクリル、任意に置換されるC₁~₈アルキル、-S-、S(=O)-、-SO₂-、-O-、-C(=S)-、-C(=O)-、-NR-、-CH=CH-、-OC(O)NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(O)O-、-NHC(O)-、-NHC(S)NH-、-NHC(S)O-、-NHC(S)-、及び単結合からなる群から選択され；

A₅及びA₇が単結合であるとき、A₆は、COR¹が結合した炭素に直接結合しており；

R¹は、H、-COOH、-CH₂NO₂、-C(=O)NOR、-CONR²R³、-CH(CH₃)=CH₂、-CH(CF₃)NR²R³、-C(F)=CHCH₂CH₃、

【化 4】



からなる群から選択され;

R^{14} は、ハロであり;

各R、 R^2 、及び R^3 は、-H、任意に置換される $C_1 \sim 4$ アルキル、任意に置換される $C_1 \sim 8$ アルコキシアルキル、任意に置換される2~5員のポリエチレングリコール、任意に置換される $C_3 \sim 7$ カルボシクリル、任意に置換される5~10員のヘテロシクリル、任意に置換される $C_6 \sim 10$ アリール、任意に置換される $C_6 \sim 10$ アリール($C_1 \sim C_6$)アルキル、及び任意に置換される5~10員のヘテロアリールから独立して選択され;

R^6 は、-H及び任意に置換される $C_1 \sim 4$ アルキルから独立して選択され;

各nは、0~3の整数になるように独立して選択され;

Xは、 $C(OR^5)$ 、 $C(R^4)$ 及びNからなる群から選択され;

R^4 は、-H、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、(ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシで任意に置換される) $C_3 \sim 7$ カルボシクリル、ハロ、ヒドロキシ、及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシからなる群から選択され;

R^5 は、-H、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、並びに(ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシで任意に置換される) $C_3 \sim 7$ カルボシクリルからなる群から選択される)。

【請求項 28】

Xが、CH及びNからなる群から独立して選択される、請求項27に記載の化合物。

【請求項 29】

A_2 、 A_4 、及び A_3 の任意に置換される部分のうち少なくとも1つが、 ^{18}F で置換されている、請求項1から28のいずれか一項に記載の化合物。

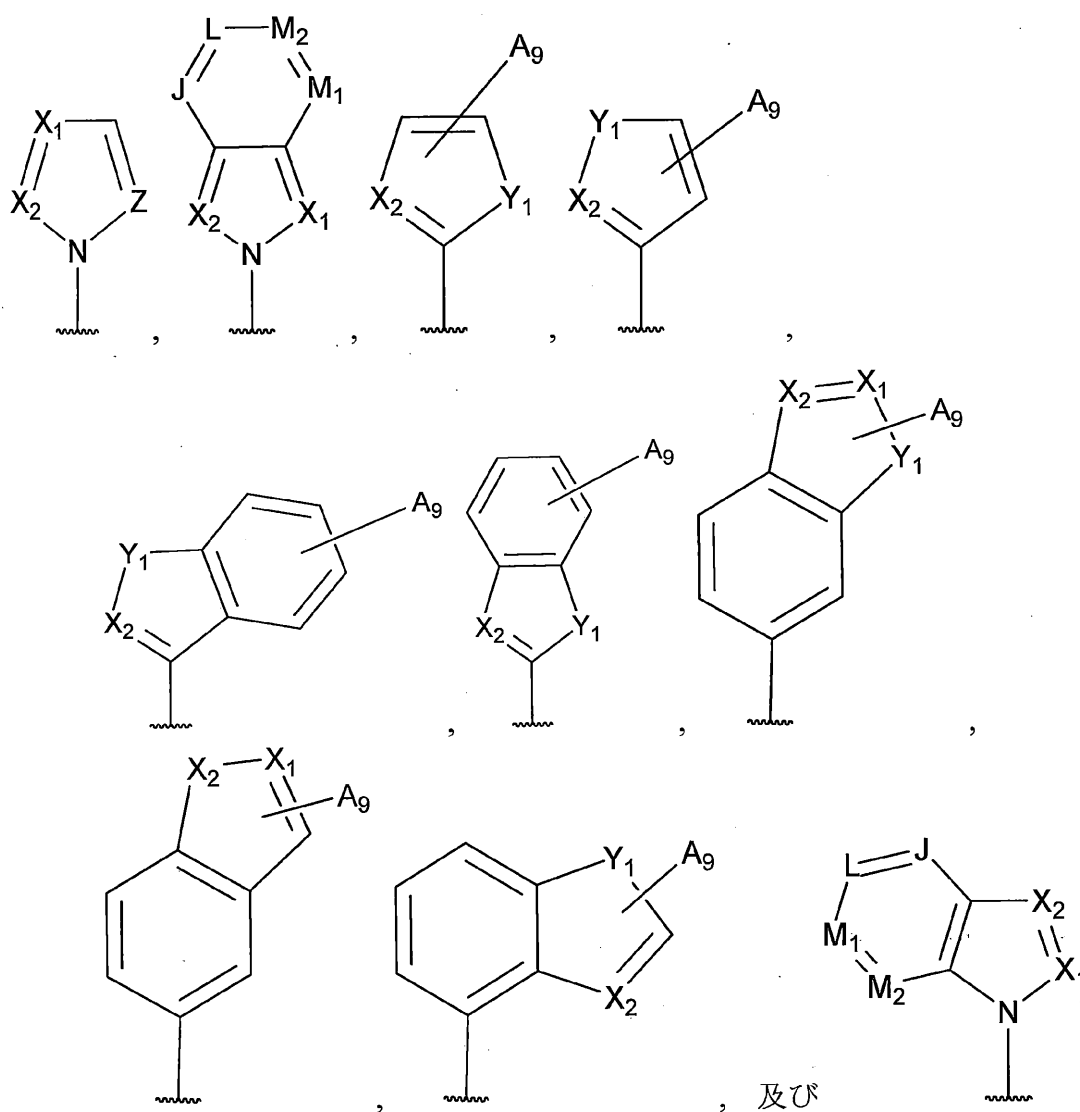
【請求項 30】

A_2 、 A_4 、及び A_3 の任意に置換される部分のうち少なくとも1つが、1つ又は複数の ^{11}C を含有する $C_1 \sim C_6$ アルキルで置換されている、請求項1から29のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 31】

A_3 が、

【化 5】



からなる群から選択され;

A_9 は、H、 $C_6 \sim 10$ アリール、5~10員のヘテロアリール、3~10員のヘテロシクリル、及び $C_3 \sim 10$ カルボシクリル、 $C_1 \sim 4$ アルキルからなる群から選択され;

X_2 、 X_1 、及びZはそれぞれ、 $C(R^4)$ 及びNからなる群から独立して選択され;

Y_1 は、 NR^5 、O、及びSからなる群から選択され;

J、L、 M_1 及び M_2 はそれぞれ、 $C(R^4)$ 及びNからなる群から独立して選択され;

R^4 は、-H、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、(ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシで任意に置換される) $C_3 \sim 7$ カルボシクリル、ハロ、ヒドロキシ、及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシからなる群から選択され;

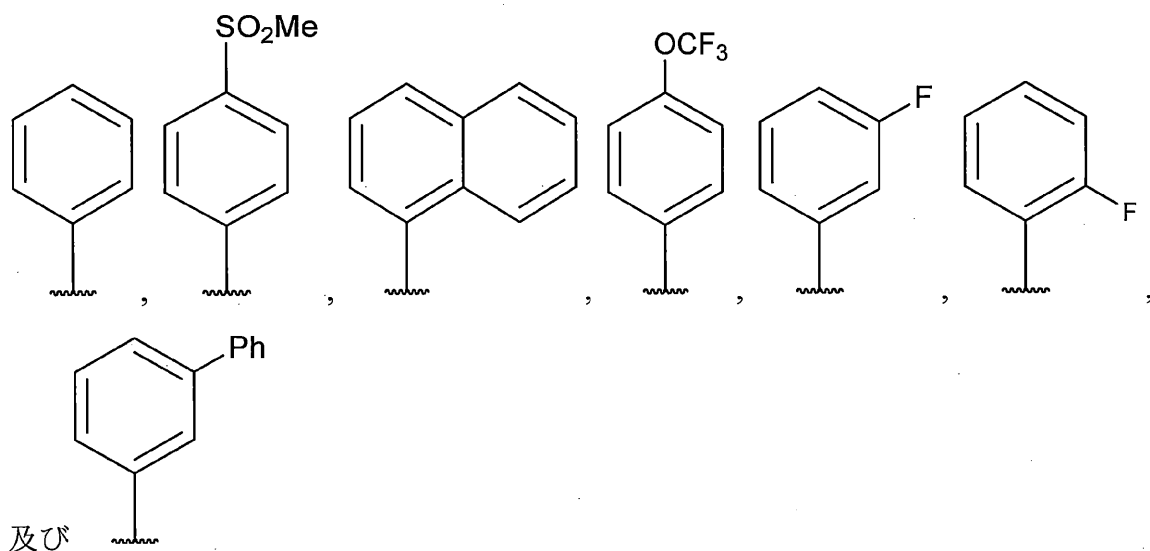
R^5 は、-H、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、及び(ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシで任意に置換される) $C_3 \sim 7$ カルボシクリルからなる群から選択される

請求項1から30のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 3 2】

A_3 が、

【化 6】

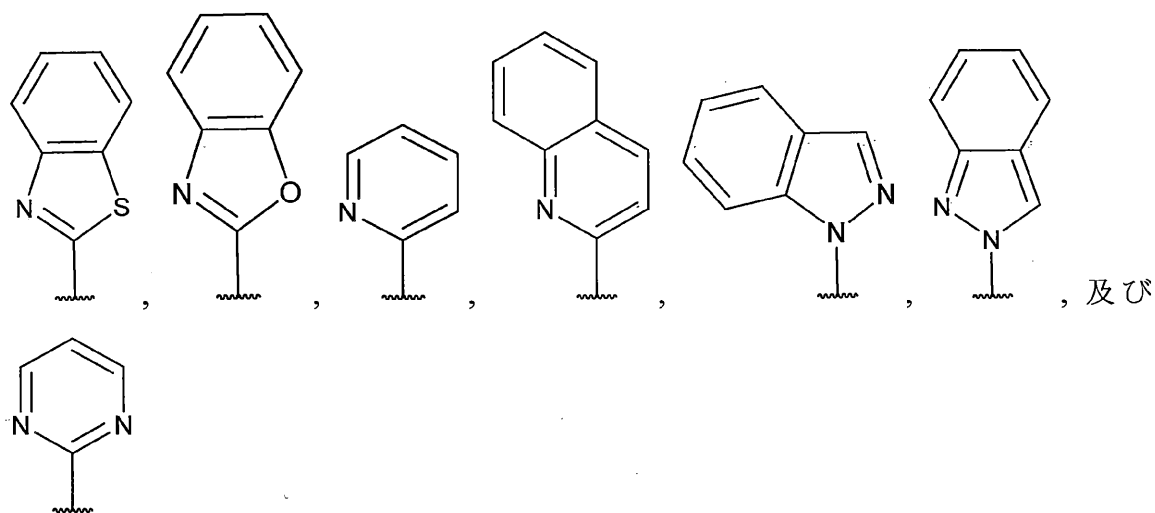


からなる群から選択される、請求項1から30のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 3 3】

A₃が、

【化 7】



からなる群から選択される、請求項1から30のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 3 4】

A₂が、単結合、-CH=CH-、-S-、及びフェニルからなる群から選択される、請求項1から30のいずれか一項に記載の化合物。

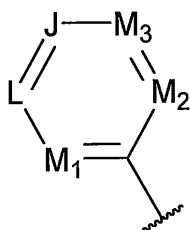
【請求項 3 5】

A₂が単結合であり、A₄が単結合であり、A₃が、任意に置換されるC₆~₁₀アリール又は任意に置換される5~10員のヘテロシクリルである、請求項1から30のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 3 6】

A₃が、下記の構造:

【化 8】



を有する、請求項35に記載の化合物(式中、

J、L、M₁、M₂、及びM₃はそれぞれ、C(R⁴)及びNからなる群から独立して選択され;

各R⁴は、-H、C₁~₄アルキル、C₁~₄ハロアルキル、(ハロ、C₁~₆アルキル、C₁~₆アルコキシ、C₁~₆ハロアルキル、及びC₁~₆ハロアルコキシで任意に置換される)C₃~₇カルボシクリル、ハロ、ヒドロキシ、及びC₁~₆アルコキシからなる群から独立して選択される)。

【請求項 3 7】

J、L、M₁、M₂、及びM₃のそれぞれが、C(R⁴)である、請求項36に記載の化合物。

【請求項 3 8】

各R⁴が、-H及びハロから独立して選択される、請求項37に記載の化合物。

【請求項 3 9】

M₁がC(R⁴)であり、R⁴がハロであり、J、L、M₂、及びM₃のそれぞれがCHである、請求項36に記載の化合物。

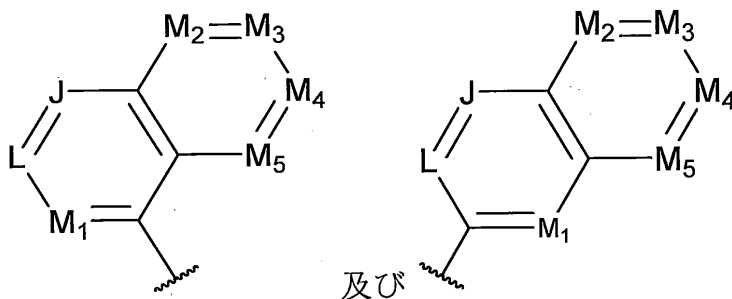
【請求項 4 0】

LがC(R⁴)であり、R⁴がハロであり、J、M₁、M₂、及びM₃のそれぞれがCHである、請求項36に記載の化合物。

【請求項 4 1】

A₃が、

【化 9】



からなる群から選択される構造を有する、請求項1から30のいずれか一項に記載の化合物(式中、

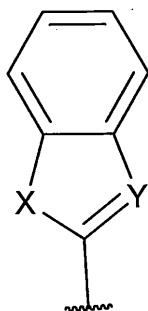
J、L、M₁、M₂、M₃、M₄、及びM₅はそれぞれ、C(R⁴)及びNからなる群から独立して選択され;

各R⁴は、-H、C₁~₄アルキル、C₁~₄ハロアルキル、(ハロ、C₁~₆アルキル、C₁~₆アルコキシ、C₁~₆ハロアルキル、及びC₁~₆ハロアルコキシで任意に置換される)C₃~₇カルボシクリル、ハロ、ヒドロキシ、及びC₁~₆アルコキシからなる群から独立して選択される)。

【請求項 4 2】

A₃が、下記の構造:

【化 1 0】



を有する、請求項1から30のいずれか一項に記載の化合物(式中、

Xは、C(R⁴)及びNからなる群から選択され;

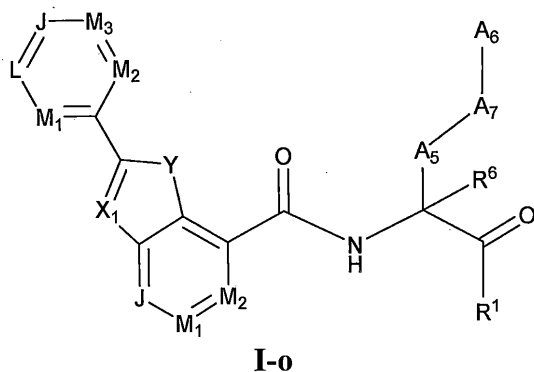
Yは、O及びSから選択され;

R⁴は、-H、C₁~₄アルキル、C₁~₄ハロアルキル、(ハロ、C₁~₆アルキル、C₁~₆アルコキシ、C₁~₆ハロアルキル、及びC₁~₆ハロアルコキシで任意に置換される)C₃~₇カルボシクリル、ハロ、ヒドロキシ、及びC₁~₆アルコキシからなる群から選択される)。

【請求項 4 3】

式I-o:

【化 1 1】



I-o

の構造を有する化合物又はその薬学的に許容される塩(式中、

Yは、NR⁵、O、S、及びSO₂からなる群から選択され;

X₁は、C(R⁴)及びNからなる群から選択され;

J、L、M₁、M₂、及びM₃はそれぞれ、C(R⁴)及びNからなる群から独立して選択され;

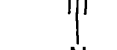
A₅は、任意に置換される3~10員のヘテロシクリル、任意に置換されるC₆~₁₀アリール、任意に置換される5~10員のヘテロアリール、任意に置換されるC₃~₁₀カルボシクリル、任意に置換されるC₁~₈アルキル、-S-、-S(=O)-、-SO₂-、-O-、-C(=S)-、-C(=O)-、-NR-、-CH=CH-、-OC(O)NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(O)O-、-NHC(O)-、-NHC(S)NH-、-NHC(S)O-、-NHC(S)-、及び単結合からなる群から選択され;

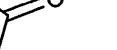
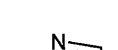
A₆は、任意に置換されるC₆~₁₀アリール、任意に置換される5~10員のヘテロアリール、任意に置換される3~10員のヘテロシクリル、任意に置換されるC₃~₁₀カルボシクリル、任意に置換されるC₁~₈アルキル、任意に置換されるC₂~₈アルケニル、任意に置換される-O-C₁~₆アルキル、任意に置換される-OC₂~₆アルケニル、-OSO₂CF₃、及び任意の天然

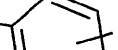
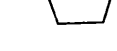
A₇は、任意に置換されるC₆~₁₀アリール、任意に置換される5~10員のヘテロアリール、任意に置換される3~10員のヘテロシクリル、任意に置換されるC₃~₁₀カルボシクリル、任意に置換されるC₁~₈アルキル、-S-、S(=O)-、-SO₂-、-O-、-C(=S)-、-C(=O)-、-NR-、-CH=CH-、-OC(O)NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(O)O-、-NHC(O)-、-NHC(S)NH-、-NHC(S)O-、-NHC(S)-、及び単結合からなる群から選択され；

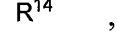
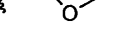
R⁴は、-H、C₁~₄アルキル、C₁~₄ハロアルキル、(ハロ、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルコキシ、C₁~C₆ハロアルキル、及びC₁~C₆ハロアルコキシで任意に置換される)C₃~₇カルボシクリル、ハロ、ヒドロキシ、並びにC₁~C₆アルコキシからなる群から選択され;

$$\frac{\text{R}^1 \text{は、H、-COOH、-CH}_2\text{NO}_2、-\text{C}(=\text{O})\text{NOR、-CONR}^2\text{R}^3、-\text{CH}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2、-\text{CH}(\text{CF}_3)\text{NR}^2\text{R}^3、-\text{C}(\text{F})=\text{CHCH}_2\text{CH}_3、}{}$$

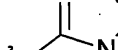






及び

各R、R²、及びR³は、-H、任意に置換されるC₁～₄アルキル、任意に置換されるC₁～₈アルコキシアルキル、任意に置換される2～5員のポリエチレングリコール、任意に置換されるC₃～₇カルボシクリル、任意に置換される5～10員のヘテロシクリル、任意に置換されるC₆～₁₀アリール、任意に置換されるC₆～₁₀アリール(C₁～C₆)アルキル、及び任意に置換される5～10員のヘテロアリールから独立して選択され；

A₅、A₇、及びA₆の任意に置換される部分のうち少なくとも1つが、1つ又は複数の¹¹Cを

含有する $C_1 \sim C_6$ アルキルで置換されている、請求項1から44のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項47】

A_6 が、フェニルである、請求項1から44のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項48】

A_7 が、単結合、 $-\text{CH}_2-$ 、 O 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、及び $-\text{S}-$ からなる群から選択される、請求項1から44のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項49】

A_7 が、単結合、任意に置換される $C_6 \sim 10$ アリール、及びフェニルからなる群から選択される、請求項1から44のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項50】

A_5 が、 $-\text{CH}_2-$ である、請求項1から49のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項51】

A_5 が $-\text{CH}_2-$ 又は $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ であり; A_7 が単結合であり; A_6 が $C_1 \sim C_4$ アルキル、任意に置換されるフェニル、任意に置換される5～10員のヘテロアリールからなる群から選択される、請求項1から44のいずれか一項に記載の化合物。

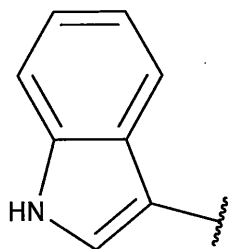
【請求項52】

A_6 が、任意に置換されるフェニル、フェニル、及び1つ又は複数の $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ カルボシクリル、ハロ、ヒドロキシ、及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシで任意に置換されるフェニルからなる群から選択される、請求項51に記載の化合物。

【請求項53】

A_6 が、下記の構造:

【化13】



を有する、請求項51に記載の化合物。

【請求項54】

A_5 が単結合であり、 A_7 が単結合であり、 A_6 が $C_1 \sim C_5$ アルキルである、請求項1から44のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項55】

A_6 が、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、イソブチル、2,2-ジメチルプロピル、1,2-ジメチルプロピルからなる群から選択される、請求項54に記載の化合物。

【請求項56】

R^1 が、 CONR^2R^3 である、請求項1から55のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項57】

R^2 が $-\text{H}$ であり、 R^3 が任意に置換される $C_1 \sim 4$ アルキルである、請求項56に記載の化合物。

【請求項58】

R^2 が $-\text{H}$ であり、 R^3 が、 $-\text{H}$ 、 C -アミドで任意に置換される $C_1 \sim C_4$ アルキル、及び $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルからなる群から選択される、請求項56に記載の化合物。

【請求項59】

R^3 が、 $-\text{H}$ 、エチル、シクロプロピル、及び C -アミドで任意に置換されるメチルからなる

群から選択される、請求項58に記載の化合物。

【請求項60】

R^3 が、任意に置換される $C_1 \sim 4$ アルキル及びベンジルからなる群から選択される、請求項56に記載の化合物。

【請求項61】

R^6 が、-H、メチル、及び任意に置換される $C_1 \sim 4$ アルキルからなる群から選択される、請求項1から60のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項62】

化合物1～90、化合物93、化合物94、化合物96～195、化合物197～235、化合物238～273、化合物276～281、化合物283～299、化合物303～306、化合物308、化合物309、化合物313～363、化合物365、化合物367～410、化合物413～424、化合物428～445、化合物447、化合物448、化合物454～532、化合物540、化合物546～588、化合物591～605、化合物607～611、化合物613～630、及びこれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される構造を有する化合物。

【請求項63】

化合物91、92、196、274、282、307、310～312、364、366、411、541、及びこれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される構造を有する化合物。

【請求項64】

薬学的に許容される賦形剤、及び請求項1から63のいずれか一項に記載の有効量の少なくとも1種の化合物を含む医薬組成物。

【請求項65】

線維性疾患又はその二次疾患状態若しくは状態を処置するのに使用される請求項1から63のいずれか一項に記載の化合物であって、疾患が、肝線維症、腎線維症、肺線維症、過敏性肺炎、間質性線維症、全身性強皮症、黄斑変性症、痔線維症、脾臓線維症、心線維症、縦隔線維症、骨髄線維症、心内膜心筋線維症、後腹膜線維症、進行性塊状線維症、腎性全身性線維症、手術の繊維性合併症、移植臓器の慢性同種移植血管障害及び/又は慢性拒絶、虚血再灌流傷害に関連する線維症、注射線維症、肝硬変症、びまん性実質性肺疾患、精管切除後疼痛症候群、並びに関節リウマチからなる群から選択される、化合物。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2017/053629

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
the subject matter listed in Rule 39 on which, under Article 17(2)(a)(i), an international search is not required to be carried out, including
2. ☒ Claims Nos.: **105-106**
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
See Supplemental Box
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a)

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No.
PCT/US2017/053629

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER [See Supplemental Sheet]		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
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) STN: Registry and CAPlus - substructure search for formulae I, III and III-a and keywords: Calpain, calpastatin, fibrosis, cancer and like terms AusPat and Espacenet: Applicant and inventor name search		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	Documents are listed in the continuation of Box C	
☒ 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 2 January 2018		Date of mailing of the international search report 02 January 2018
Name and mailing address of the ISA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA Email address: pct@ipaustalia.gov.au		Authorised officer Scott Makin AUSTRALIAN PATENT OFFICE (ISO 9001 Quality Certified Service) Telephone No. +61262837971

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.
C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		PCT/US2017/053629
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2004/0097508 A1 (LUBSICH et al) 20 May 2003 abstract; claims; compounds 1-89, pp. 8-22; p.1, para. [0004]-[0005] and claims 6-18	1-104, 107-161, 163-171, 173-183
X	WO 1998/041092 A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION) 24 September 1998 abstract; claims; examples 6 and 8, see table 1, p. 5; pp. 9-10	1-2, 46-47, 51-52, 60, 62-64, 73-75, 79, 82-86, 98, 101, 104, 107, 113-117, 119-146, 148-150, 152-153, 155-157, 159-160, 182-83
X	WO 1998/041506 A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION et al) 24 September 1998 abstract; claims; examples 1-9 and 11-13, see table 1, p. 8; pp. 10-13	1-3, 46-47, 49-51, 56, 58-63, 73-75, 79, 82-86, 90-92, 98, 101, 107-117, 119-150, 152- 157, 159-160, 182-183
X	CA 2328440 A1 (BASF AKTIENGESELLSCHAFT) 28 October 1999 abstract; claims; compounds 1-187, pp. 44-90	1-3, 46-52, 57-60, 67, 73-75, 79-86, 88-92, 95-96, 98, 101, 104, 107-117, 119-150, 152-157, 159-160, 182-183
X	WO 2008/080969 A1 (ABBOTT GMBH & CO. KG) 10 July 2008 abstract; claims; tables 1-20 and table A, pp. 35-65	1-3, 45-51, 57-61, 67, 73-75, 79-86, 88-92, 94-96, 98, 101, 104, 107-117, 119-150, 152-157, 159-160, 182-183
X	WO 2013/149800 A1 (ABBVIE DEUTSCHLAND GMBH & CO. KG et al) 10 October 2013 abstract; claims; tables 1-12 and tables A-B, pp. 46-88	1-3, 46-47, 57-61, 73-75, 79- 86, 88, 90-92, 95, 98, 101, 104, 107-117, 119-150, 152- 157, 159-160, 182-183
X	WO 2015/073763 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 21 May 2015 abstract; claims; compounds 334, 335, pp. 316-317, A43 and A45, p. 421 and A50, p. 423	41-42, 46-47, 51, 60-64, 160-161, 169, 174-177
X	CA 2943005 A1 (BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT) 24 September 2015 p. 39, line 24 to p. 42, line 35; examples 5 and 6, p. 121	41-42, 46-47, 50, 54, 60, 62- 64, 160-162, 172, 174-177
P,X	KLING, A. et al, "Discovery of Novel and Highly Selective Inhibitors of Calpain for the Treatment of Alzheimer's Disease: 2-(3-Phenyl-1H-pyrazol-1-yl)-nicotinamides", Journal of Medicinal Chemistry, 2017, vol. 60, pp. 7123-7138 Whole Document	1-104, 107-183
P,X	WO 2017/100201 A1 (PLEXXIKON INC.) 15 June 2017 abstract; claims; N-(1-cyanocyclopropyl)-6-(2-phenyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)pyridine-2-carboxamide, p. 74, compounds in table 1	41-68, 160-161, 169-181
Form PCT/ISA/210 (fifth sheet) (July 2009)		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	International application No. PCT/US2017/053629
Supplemental Box	
Continuation of Box II Claim 105-106 do not comply with Rule 6.2(a) because they rely on references to the description and/or drawings. Form PCT/ISA/210 (Supplemental Box) (July 2009)	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	International application No. PCT/US2017/053629
Supplemental Box – IPC Marks	
<i>C07D 403/14 (2006.01)</i>	
<i>C07D 231/14 (2006.01)</i>	
<i>C07D 233/66 (2006.01)</i>	
<i>C07D 261/10 (2006.01)</i>	
<i>C07D 263/16 (2006.01)</i>	
<i>C07D 275/03 (2006.01)</i>	
<i>C07D 277/30 (2006.01)</i>	
<i>C07D 285/06 (2006.01)</i>	
<i>C07D 403/04 (2006.01)</i>	
<i>C07D 405/04 (2006.01)</i>	
<i>C07D 405/14 (2006.01)</i>	
<i>C07D 407/04 (2006.01)</i>	
<i>C07D 409/04 (2006.01)</i>	
<i>C07D 409/14 (2006.01)</i>	
<i>C07D 413/14 (2006.01)</i>	
<i>C07D 413/04 (2006.01)</i>	
<i>C07D 417/04 (2006.01)</i>	
<i>C07D 417/14 (2006.01)</i>	
<i>A61K 31/4155 (2006.01)</i>	
<i>A61K 31/4178 (2006.01)</i>	
<i>A61K 31/422 (2006.01)</i>	
<i>A61K 31/427 (2006.01)</i>	
<i>A61K 31/433 (2006.01)</i>	
<i>A61K 31/44 (2006.01)</i>	
<i>A61P 7/04 (2006.01)</i>	
<i>A61P 35/00 (2006.01)</i>	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.	
Information on patent family members		PCT/US2017/053629	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
US 2004/0097508 A1	20 May 2003	US 2004097508 A1	20 May 2004
		AU 3927199 A	08 Nov 1999
		BG 104831 A	31 May 2001
		BR 9909772 A	19 Dec 2000
		CA 2328438 A1	28 Oct 1999
		CN 1301255 A	27 Jun 2001
		DE 19817459 A1	21 Oct 1999
		EP 1073638 A1	07 Feb 2001
		EP 1073638 B1	23 Jul 2008
		HR P20000786 A2	31 Aug 2001
		HU 0101688 A2	28 Nov 2001
		ID 26980 A	22 Feb 2001
		JP 2002512228 A	23 Apr 2002
		JP 4621350 B2	26 Jan 2011
		NO 20005264 A	19 Oct 2000
		PL 343467 A1	13 Aug 2001
		US 6630493 B1	07 Oct 2003
		WO 9954304 A1	28 Oct 1999
		ZA 200006718 B	19 Nov 2001
WO 1998/041092 A1	24 September 1998	WO 9841092 A1	24 Sep 1998
		CA 2284041 A1	24 Sep 1998
		EP 1018878 A1	19 Jul 2000
		EP 1018878 B1	06 Oct 2004
		JP 2001515508 A	18 Sep 2001
		JP 4467648 B2	26 May 2010
		US 6214856 B1	10 Apr 2001
WO 1998/041506 A1	24 September 1998	WO 9841506 A1	24 Sep 1998
		CA 2284035 A1	24 Sep 1998
		EP 0983243 A1	08 Mar 2000
		EP 0983243 B1	16 Jun 2004
		EP 1491533 A2	29 Dec 2004
		JP 2001515509 A	18 Sep 2001
		JP 4444375 B2	31 Mar 2010
		US 6100267 A	08 Aug 2000

Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.

Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.	
Information on patent family members		PCT/US2017/053629	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
CA 2328440 A1	28 October 1999	CA 2328440 A1	28 Oct 1999
		AU 3819099 A	08 Nov 1999
		BG 104961 A	31 May 2001
		BR 9909773 A	19 Dec 2000
		CN 1297441 A	30 May 2001
		EP 1082308 A1	14 Mar 2001
		EP 1082308 B1	01 Apr 2009
		HR P20000764 A2	30 Jun 2001
		HU 0101599 A2	28 Sep 2001
		JP 2002512229 A	23 Apr 2002
		JP 4621351 B2	26 Jan 2011
		JP 2010006834 A	14 Jan 2010
		NO 20005237 A	18 Oct 2000
		PL 343495 A1	27 Aug 2001
		US 6562827 B1	13 May 2003
		WO 9954305 A1	28 Oct 1999
		ZA 200006712 B	23 Sep 2002
WO 2008/080969 A1	10 July 2008	WO 2008080969 A1	10 Jul 2008
		AR 064693 A1	22 Apr 2009
		AR 077477 A2	31 Aug 2011
		AU 2007341232 A1	10 Jul 2008
		AU 2007341232 B2	31 Jan 2013
		BR PI0721298 A2	25 Mar 2014
		CA 2673580 A1	10 Jul 2008
		CA 2710903 A1	09 Jul 2009
		CL 2007003879 A1	04 Jul 2008
		CN 101616908 A	30 Dec 2009
		CN 101616908 B	10 Sep 2014
		CN 101970428 A	09 Feb 2011
		CN 101970428 B	28 Jan 2015
		CO 6190617 A2	19 Aug 2010
		EC SP099476 A	31 Jul 2009
		EP 2121653 A1	25 Nov 2009
		EP 2121653 B1	08 Feb 2012
EP 2238130 A1	13 Oct 2010		
Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.			
Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2009)			

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.	
Information on patent family members		PCT/US2017/053629	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
		EP 2238130 B1	02 May 2012
		EP 2439205 A1	11 Apr 2012
		EP 2439205 B1	11 Mar 2015
		GT 200900186 A	16 Mar 2012
		HK 1138833 A1	26 Oct 2012
		IL 199447 A	30 Apr 2014
		IL 231463 A	29 Feb 2016
		JP 2010514738 A	06 May 2010
		JP 5295976 B2	18 Sep 2013
		JP 2011507936 A	10 Mar 2011
		JP 5574975 B2	20 Aug 2014
		KR 20090097205 A	15 Sep 2009
		KR 101578674 B1	18 Dec 2015
		KR 20150090281 A	05 Aug 2015
		KR 20150090282 A	05 Aug 2015
		MX 2009007050 A	23 Sep 2009
		MX 2010007222 A	07 Dec 2010
		MY 147780 A	31 Jan 2013
		NZ 577719 A	29 Jun 2012
		NZ 599860 A	27 Sep 2013
		PE 16092008 A1	12 Nov 2008
		RU 2009129119 A	10 Feb 2011
		RU 2013104459 A	10 Aug 2014
		TW 200845979 A	01 Dec 2008
		TW 1405571 B	21 Aug 2013
		TW 200932226 A	01 Aug 2009
		TW 1453019 B	21 Sep 2014
		US 2008234329 A1	25 Sep 2008
		US 7728012 B2	01 Jun 2010
		US 2008234330 A1	25 Sep 2008
		US 7799809 B2	21 Sep 2010
		US 2010298326 A1	25 Nov 2010
		US 8436034 B2	07 May 2013
		US 2013245003 A1	19 Sep 2013
		US 9139557 B2	22 Sep 2015
		US 2011059968 A1	10 Mar 2011
Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.			
Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2009)			

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2017/053629	
Information on patent family members			
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
		US 9150553 B2	06 Oct 2015
		UY 30850 A1	31 Jul 2008
		WO 2009083581 A1	09 Jul 2009
Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001. Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2009)			

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.	
Information on patent family members		PCT/US2017/053629	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
WO 2013/149800 A1	10 October 2013	WO 2013149800 A1	10 Oct 2013
		CA 2867210 A1	10 Oct 2013
		CN 104364247 A	18 Feb 2015
		EP 2834230 A1	11 Feb 2015
		JP 2015512427 A	27 Apr 2015
		MX 2014011998 A	11 May 2015
		RU 2014144285 A	27 May 2016
		SG 11201406345X A	27 Nov 2014
		US 2015065477 A1	05 Mar 2015
		US 9150545 B2	06 Oct 2015
WO 2015/073763 A1	21 May 2015	WO 2015073763 A1	21 May 2015
		AR 098414 A1	26 May 2016
		CN 105916855 A	31 Aug 2016
		CN 105916856 A	31 Aug 2016
		EP 3068784 A1	21 Sep 2016
		EP 3068785 A1	21 Sep 2016
		JP 2016537366 A	01 Dec 2016
		JP 2016537369 A	01 Dec 2016
		TW 201605859 A	16 Feb 2016
		US 2015133428 A1	14 May 2015
		US 9273058 B2	01 Mar 2016
		US 2016311824 A1	27 Oct 2016
		US 9598423 B2	21 Mar 2017
		US 2016122358 A1	05 May 2016
		UY 35834 A	29 May 2015
		WO 2015073767 A1	21 May 2015
CA 2943005 A1	24 September 2015	CA 2943005 A1	24 Sep 2015
		CN 106715426 A	24 May 2017
		EP 3119777 A1	25 Jan 2017
		JP 2017508810 A	30 Mar 2017
		US 2017217954 A1	03 Aug 2017
		US 9771360 B2	26 Sep 2017
		WO 2015140199 A1	24 Sep 2015
Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.			
Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2009)			

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members		International application No. PCT/US2017/053629	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
WO 2017/100201 A1	15 June 2017	WO 2017100201 A1	15 Jun 2017
		US 2017158690 A1	08 Jun 2017
End of Annex			
Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001. Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2009)			

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K 31/428 (2006.01)
 C 0 7 D 277/82 (2006.01)
 C 0 7 D 275/03 (2006.01)
 C 0 7 D 417/04 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4709 (2006.01)
 C 0 7 D 401/04 (2006.01)
 C 0 7 D 261/18 (2006.01)
 C 0 7 D 285/06 (2006.01)
 A 6 1 K 31/433 (2006.01)
 C 0 7 D 277/32 (2006.01)
 C 0 7 D 307/68 (2006.01)
 C 0 7 D 403/04 (2006.01)
 A 6 1 K 31/506 (2006.01)
 A 6 1 K 31/422 (2006.01)
 A 6 1 K 31/427 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4439 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4178 (2006.01)
 A 6 1 K 31/341 (2006.01)
 C 0 7 D 413/14 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4725 (2006.01)
 C 0 7 D 413/04 (2006.01)
 C 0 7 D 231/38 (2006.01)
 A 6 1 K 31/496 (2006.01)
 C 0 7 D 471/04 (2006.01)
 A 6 1 K 31/437 (2006.01)
 A 6 1 K 31/497 (2006.01)
 C 0 7 D 231/56 (2006.01)
 A 6 1 K 31/501 (2006.01)
 A 6 1 K 31/401 (2006.01)
 C 0 7 D 333/38 (2006.01)
 A 6 1 K 31/381 (2006.01)
 C 0 7 D 413/12 (2006.01)
 A 6 1 K 31/423 (2006.01)
 C 0 7 D 307/84 (2006.01)
 A 6 1 K 31/343 (2006.01)
 C 0 7 D 249/04 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4192 (2006.01)
 C 0 7 D 409/04 (2006.01)
 C 0 7 D 231/16 (2006.01)
 C 0 7 D 271/08 (2006.01)
 C 0 7 D 285/10 (2006.01)
 A 6 1 K 31/415 (2006.01)
 A 6 1 K 31/498 (2006.01)
 C 0 7 D 231/22 (2006.01)
 C 0 7 D 209/54 (2006.01)
 A 6 1 K 31/403 (2006.01)
 C 0 7 D 207/28 (2006.01)

A 6 1 K 31/428
 C 0 7 D 277/82
 C 0 7 D 275/03
 C 0 7 D 417/04
 A 6 1 K 31/4709
 C 0 7 D 401/04
 C 0 7 D 261/18
 C 0 7 D 285/06
 A 6 1 K 31/433
 C 0 7 D 277/32
 C 0 7 D 307/68
 C 0 7 D 403/04
 A 6 1 K 31/506
 A 6 1 K 31/422
 A 6 1 K 31/427
 A 6 1 K 31/4439
 A 6 1 K 31/4178
 A 6 1 K 31/341
 C 0 7 D 413/14
 A 6 1 K 31/4725
 C 0 7 D 413/04
 C 0 7 D 231/38
 A 6 1 K 31/496
 C 0 7 D 471/04
 A 6 1 K 31/437
 A 6 1 K 31/497
 C 0 7 D 231/56
 A 6 1 K 31/501
 A 6 1 K 31/401
 C 0 7 D 333/38
 A 6 1 K 31/381
 C 0 7 D 413/12
 A 6 1 K 31/423
 C 0 7 D 307/84
 A 6 1 K 31/343
 C 0 7 D 249/04
 A 6 1 K 31/4192
 C 0 7 D 409/04
 C 0 7 D 231/16
 C 0 7 D 271/08
 C 0 7 D 233/90
 C 0 7 D 285/10
 A 6 1 K 31/415
 A 6 1 K 31/498
 C 0 7 D 231/22
 C 0 7 D 209/54
 A 6 1 K 31/403

4 C 0 5 6
 4 C 0 6 3
 4 C 0 6 5
 4 C 0 6 9
 4 C 0 8 6
 4 C 2 0 4

B
 1 0 6 H

A

5 0 6

C

A

A 6 1 K 31/4015 (2006.01)	C 0 7 D 207/28	
C 0 7 D 319/08 (2006.01)	A 6 1 K 31/4015	
A 6 1 K 31/357 (2006.01)	C 0 7 D 319/08	
C 0 7 D 405/12 (2006.01)	A 6 1 K 31/357	
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	C 0 7 D 405/12	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 1/18 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 1/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/18	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 7/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 7/00	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
C 1 2 N 9/99 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
	C 1 2 N 9/99	

(31)優先権主張番号 62/554,939

(32)優先日 平成29年9月6日(2017.9.6)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(81)指定国・地域 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, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, 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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. T W E E N

(72)発明者 ブラッド・オーウェン・ブックマン

アメリカ合衆国・カリフォルニア・94602・オークランド・レイマート・ブルヴァード・2042

(72)発明者 ジョン・ビーモンド・ニコラス

アメリカ合衆国・カリフォルニア・94080・サウス・サンフランシスコ・リトルフィールド・アヴェニュー・442・スイート・イースト

(72)発明者 シェンドン・ユアン

アメリカ合衆国・カリフォルニア・94582・サン・ラモン・エラン・レーン・2328

(72)発明者 マーク・アドラー

アメリカ合衆国・カリフォルニア・94563・オリンダ・エル・トヨナル・110

(72)発明者 クマラスワミー・エマヤン

アメリカ合衆国・カリフォルニア・94706・オールバニー・ピアス・ストリート・555・#1424

(72)発明者 ジンユアン・マ

アメリカ合衆国・カリフォルニア・94303・パロ・アルト・ルイス・ロード・3206

Fターム(参考) 4C022 HA04

4C023 HA04

4C033 AA08 AA17 AA20 AD09 AD17 AD20 AE13 AE17 AE20

4C036 AD04 AD06 AD11 AD23 AD27 AD30

4C037 MA02 QA10

4C056 AA01 AB01 AB02 AC01 AC06 AD01 AE03 AF05 FA04 FA16

FB01 FC01

4C063 AA01 AA03 BB01 BB02 BB07 BB09 CC22 CC25 CC28 CC29

CC34 CC51 CC52 CC62 CC67 CC81 CC82 CC92 DD07 DD12

DD14 DD15 DD22 DD34 DD51 DD52 EE01

4C065 AA05 BB05 CC01 DD03 EE02 HH01 JJ01 KK09 LL01 PP03

PP09 QQ04

4C069 AA20 AB14

4C086 AA01 AA02 AA03 BA03 BA06 BA15 BB02 BC07 BC08 BC36

BC38 BC41 BC42 BC48 BC50 BC60 BC67 BC69 BC70 BC79

BC82 BC84 BC85 CB05 GA02 GA04 GA07 GA08 GA09 GA10

GA12 NA14 ZA33 ZA36 ZA59 ZA66 ZA75 ZA81 ZA89 ZA96

ZB08 ZB15 ZC80

4C204 BB01 BB09 CB10 DB26 EB02 FB08 GB01