

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5947724号
(P5947724)

(45) 発行日 平成28年7月6日(2016.7.6)

(24) 登録日 平成28年6月10日(2016.6.10)

(51) Int. Cl.	F I
C07C 275/24 (2006.01)	C07C 275/24 CSP
C07C 275/26 (2006.01)	C07C 275/26
C07C 307/06 (2006.01)	C07C 307/06
C07C 323/59 (2006.01)	C07C 323/59
C07D 295/08 (2006.01)	C07D 295/08

請求項の数 15 (全 127 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2012-545292 (P2012-545292)
(86) (22) 出願日	平成22年12月21日 (2010.12.21)
(65) 公表番号	特表2013-515037 (P2013-515037A)
(43) 公表日	平成25年5月2日 (2013.5.2)
(86) 国際出願番号	PCT/EP2010/070359
(87) 国際公開番号	W02011/076784
(87) 国際公開日	平成23年6月30日 (2011.6.30)
審査請求日	平成25年7月31日 (2013.7.31)
(31) 優先権主張番号	09306294.1
(32) 優先日	平成21年12月21日 (2009.12.21)
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者	591100596 アンスティチュ ナショナル ドゥ ラ サンテ エ ドゥ ラ ルシエルシュ メ ディカル フランス国、エフー75013 パリ、リ ュ・ドゥ・トルビアック 101
(73) 特許権者	515011944 ユニヴェルシテ・ドゥ・モンペリエ フランス・F-34000・モンペリエ・ リュ・オーギュスト・ブルソネ・163

前置審査

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 シクロフィリンの新しいインヒビター及びその使用

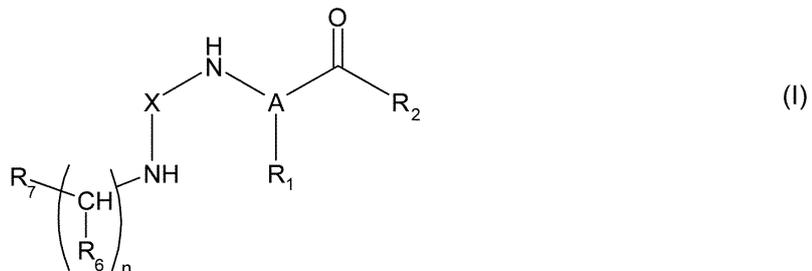
(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

ウイルス性病変又は感染症の予防及び/又は処置におけるその使用のための、式(I)

:

【化86】



10

[式中、

- n は、1又は2であり；
- A は、CHであるか、あるいはAは、Cであって、R₁、R₂及びCOと一緒に、場合により置換されている、5～20個の原子を含むヘテロシクリル基を形成し；
- X は、CO又はCSであり、
- R₁ は、H、アルキル基、及びアラルキル基（該アルキル又はアラルキル基は、場

20

合により置換されている)よりなる群から選択され;

- R_2 は、式: NR_3R_4 又は OR_5 の基であり(ここで、

R_3 及び R_4 は、それぞれ独立に、H、 OR_a 、アルキル基、アラルキル基、及びアリール基から選択される(R_a は、H、アルキル基、アリール基、及びアラルキル基よりなる群から選択される)(ここで、 R_3 及び R_4 は、これらを結合している窒素原子と一緒に、場合により置換されている、5~20個の原子を含むヘテロシクリル基を形成してもよい);

R_5 は、アルキル基、アリール基、及びアラルキル基から選択される(ここで、 R_5 は、これを結合している酸素原子と一緒に、場合により置換されている、5~20個の原子のヘテロシクリル基を形成してもよい);

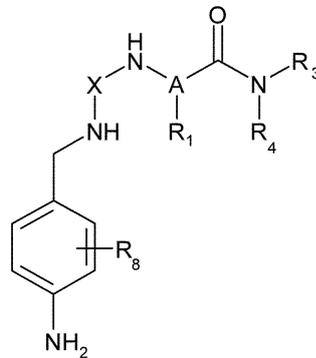
- R_6 は、H又はアルキル基であり;

- R_7 は、アリール基、ヘテロアリール基、及び-NHP h (ここで、 R_7 が、アリール、又はヘテロアリールであるとき、これは、少なくとも1個のNH₂基により置換されている)よりなる群から選択される(ここで、「ヘテロアリール」という用語は、芳香族の5~8員単環式の環系であって、1~3個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、O、N、又はSから選択される)]で示される化合物、又はその薬学的に許容しうる塩、水和物若しくは水和塩、又はそのラセミ体、ジアステレオマー若しくはエナンチオマー。

【請求項2】

請求項1に記載の使用のための、下記式(II):

【化87】



(II)

10

20

30

[式中、

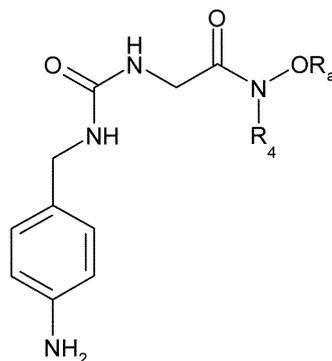
- X、A、 R_1 、 R_3 及び R_4 は、請求項1中と同義であり、そして

- R_8 は、H、アシル基、及びヘテロアリール基よりなる群から選択される]を有する化合物。

【請求項3】

請求項1に記載の使用のための、式(III):

【化88】



(III)

40

[式中、 R_4 は、請求項1中と同義であり、 R_a は、H、アルキル基、アリール基

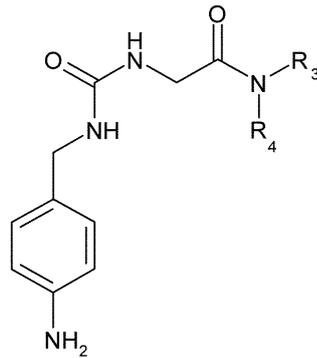
50

、及びアラルキル基よりなる群から選択される] を有する化合物。

【請求項 4】

請求項 1 に記載の使用のための、式 (IV) :

【化 89】



(IV)

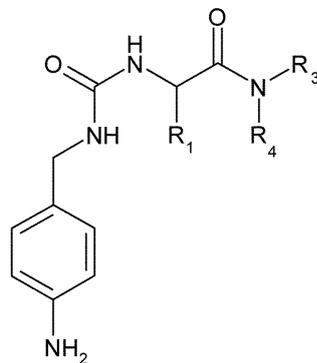
10

[式中、R₃ 及び R₄ は、請求項 1 中と同義である] を有する化合物。

【請求項 5】

請求項 1 に記載の使用のための、式 (V) :

【化 90】



(V)

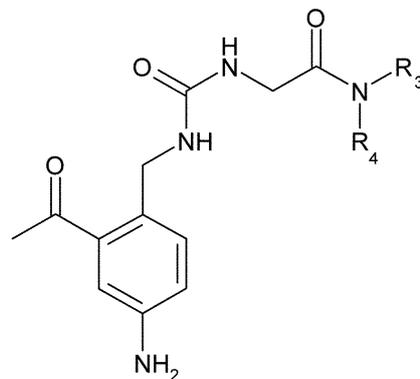
20

[式中、R₁、R₃ 及び R₄ は、請求項 1 中と同義である] を有する化合物。

【請求項 6】

請求項 1 に記載の使用のための、式 (VI) :

【化 91】



(VI)

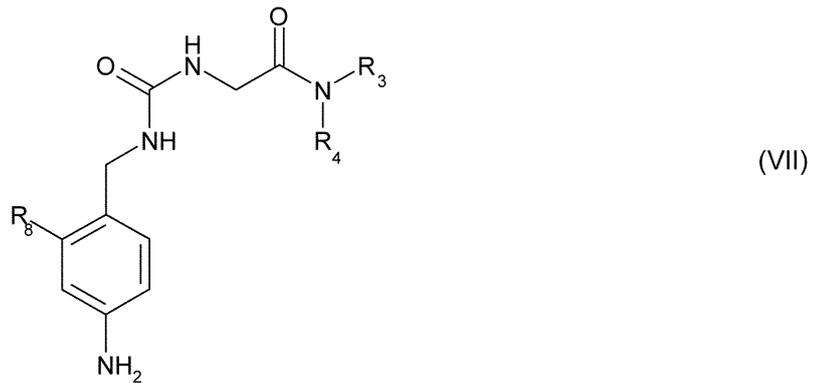
40

[式中、R₃ 及び R₄ は、請求項 1 中と同義である] を有する化合物。

【請求項 7】

請求項 1 に記載の使用のための、式 (VII) :

【化92】



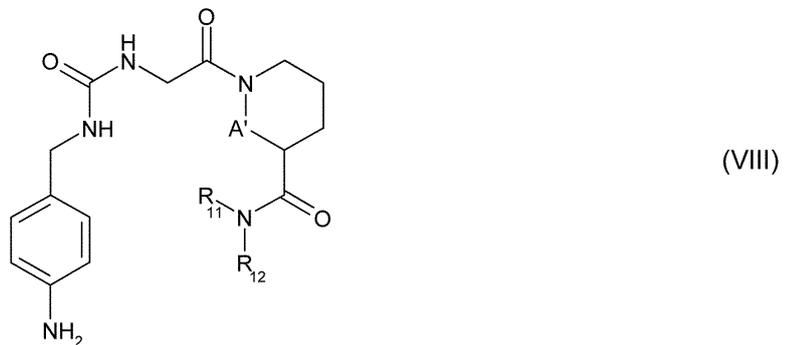
10

[式中、 R_3 及び R_4 は、請求項 1 中と同義であり、そして R_8 は、ヘテロアリアル基である] を有する化合物。

【請求項 8】

請求項 1 に記載の使用のための、式 (VIII) :

【化93】



20

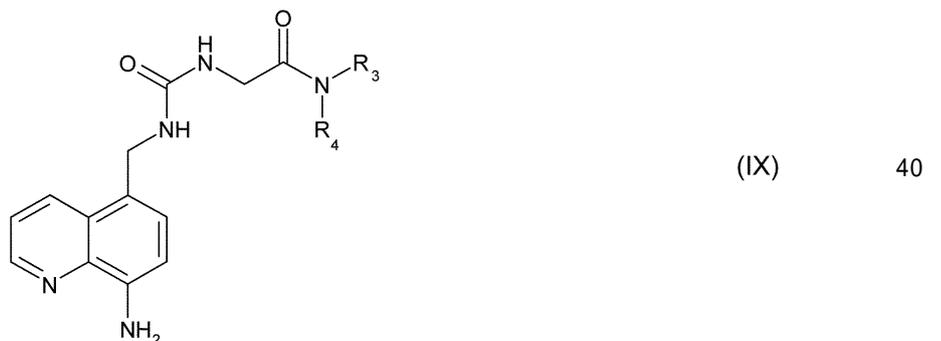
[式中、 R_{11} 及び R_{12} は、相互に独立に、H、アルキル、アルコキシ、アリアル、及びアラルキルよりなる群から選択され、そして A' は、 CH_2 又は NH である] を有する化合物。

30

【請求項 9】

請求項 1 に記載の使用のための、式 (IX) :

【化94】



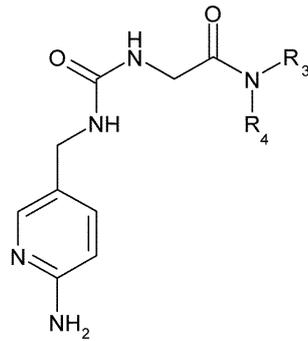
40

[式中、 R_3 及び R_4 は、請求項 1 中と同義である] を有する化合物。

【請求項 10】

請求項 1 に記載の使用のための、式 (X) :

【化95】



(X)

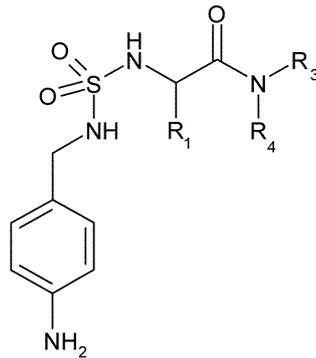
10

[式中、 R_3 及び R_4 は、請求項 1 中と同義である] を有する化合物。

【請求項 1 1】

請求項 1 に記載の使用のための、式 (XI) :

【化96】



(XI)

20

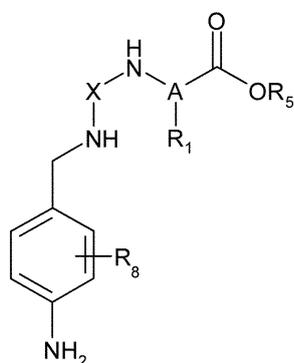
[式中、 R_1 、 R_3 及び R_4 は、請求項 1 中と同義である] を有する化合物。

【請求項 1 2】

請求項 1 に記載の使用のための、以下の式 (XII) :

30

【化97】



(XII)

40

[式中、

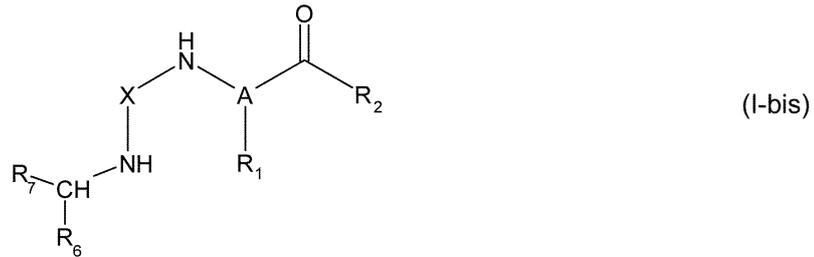
- X 、 A 、 R_1 、及び R_5 は、請求項 1 中と同義であり、そして

- R_8 は、H、アシル基、及びヘテロアリアル基よりなる群から選択される] を有する化合物。

【請求項 1 3】

式 (I-bis) :

【化 9 8】



10

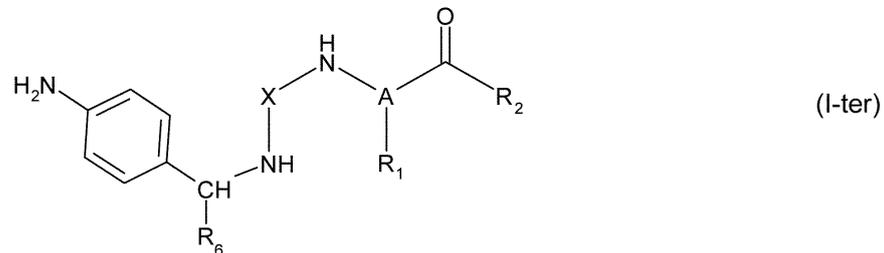
[式中、

- R₁、R₂、A、X及びR₆は、請求項1中と同義であり、そして
- R₇は、少なくとも1個のNH₂基により置換されている、アリール基及び5又は6個の環原子を含むヘテロアリール基よりなる群から選択される]を有する化合物、又はその薬学的に許容しうる塩、水和物若しくは水和塩、又はそのラセミ体、ジアステレオマー若しくはエナンチオマー。

【請求項14】

式(I-ter)：

【化100】



20

[式中、R₁、R₂、A、X及びR₆は、請求項1中と同義である] を有する化合物。

【請求項15】

請求項13又は14に記載の化合物を薬学的に許容しうるビヒクルと合わせて含む、医薬組成物。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、シクロフィリンの新しいインヒビター、更にはその使用に関する。

【背景技術】

【0002】

シクロフィリン(又はCyp)は、詳しくはシクロフィリンA(CypA)、シクロフィリンB(CypB)、及びシクロフィリンD(CypD)を含む、イムノフィリン類のタンパク質のメンバーである。これらの遍在する細胞内タンパク質は、cis-transプロリルイソメラーゼ(PPiアーゼ)活性を持ち(Fischer, G., H. Bang, and C. Mech. 1984. Determination of enzymatic catalysis for the cis-trans-isomerization of peptide binding in proline-containing peptides. Biomed. Biochim. Acta 43:1101-1111)、そしてタンパク質折り畳みに関与し、かつ細胞内輸送におけるシャペロンとして機能すると見なされる(Snyder, S. H., and D. M. Sabatini. 1995. Immunophilins and the nervous system. Nat. Med. 1:32-37)。シクロフィリンはまた、Trichoderma polysporumにより産生される環状ウンデカペプチド類である(Dreyfuss, M., E. Harri, H. Hoffmann, H. Kobel, W. Pache, and H. Tschertter. 1976. Cyclosporin A and C. New metabolites from Trichoderma polysporum. Eur. J. Appl. Microbiol. 3:125-133)、シクロス

40

50

ポリンの細胞内受容体分子であることが知られている (Handschumacher, R. E., M. W. Harding, J. Rice, R. J. Drugge, and D. W. Speicher. 1984. Cyclophilin: a specific cytosolic binding protein for cyclosporin A. Science 226:544-546)。シクロフィリンへのシクロスポリンの結合により、イソメラーゼ活性が遮断される。

【0003】

これらのシクロフィリンは、HIV感染 (J. Luban et al., Cell, 1993, 73, 1067-1078; Daelemans et al., Antiviral Res. 2009 Oct 24)、マラリア (Bell et al., Int J Parasitol 2005) 及び虚血 (Yang Y, Moir E, Kontopidis G, Taylor P, Wear MA, Malone K, Dunsmore CJ, Page AP, Turner NJ, Walkinshaw MD. Biochem Biophys Res Commun. 2007 Nov 30;363(4):1013-9) を包含する、幾つかの疾患の薬剤標的として知られている。

10

【0004】

既知のシクロフィリンインヒビターとしては、[D - Me A l a]³ - [E t V a l]⁴ - シクロスポリン (Debio 025 (Debiopharm) としても知られている)、更にはNIM811 ([M e t I l e]⁴ - シクロスポリン (Novartis)) を引用することができる。化合物 Debio 025は、環状ウンデカペプチドであり、詳しくはWenger et al. によりWO 00/01715に報告されている (CAS Registry Number 254435-95-5)。化合物NIM811は、環状ウンデカペプチドであり、詳しくはKo et al. によりEP 0 484 281に報告されている。

【0005】

これらの既知のインヒビターは、高分子量を持つ分子である。

20

【0006】

本発明の目的は、薬理的プロファイルが改善した、ヒトシクロフィリンA、B、及びDのようなシクロフィリンの新しいインヒビターを提供することである。

【0007】

本発明の目的は、低分子量を有しており、かつ経口投与に適している、シクロフィリンの新しいインヒビターを提供することである。

【0008】

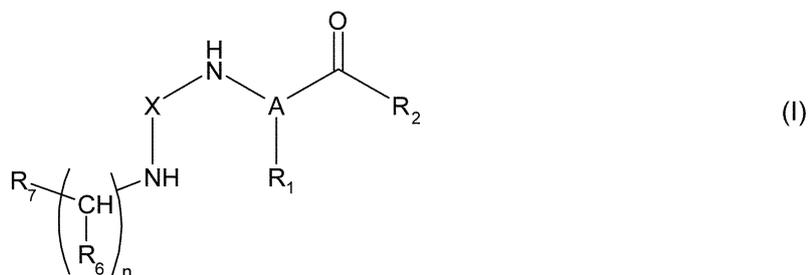
本発明の別の目的は、それぞれのシクロフィリンに対する選択的阻害活性を有する、シクロフィリンのインヒビターを提供することである。

【0009】

本発明は、ウイルス性病変又は感染症の予防及び / 又は処置におけるその使用のための、式 (I) :

30

【化1】



40

[式中、

- nは、0、1、2又は3であり；
- Aは、CH又はNであるか、あるいはAは、Cであって、R₁、R₂及びCOと一緒に、場合により置換されている、5～20個の原子を含むヘテロシクリル基を形成し；
- Xは、CO、SO₂、又はCSであり、
- R₁は、H、アルキル基、及びアラルキル基 (該アルキル又はアラルキル基は、場合により置換されている) よりなる群から選択され；
- R₂は、式：NR₃R₄又はOR₅の基であり (ここで、

50

R_3 及び R_4 は、それぞれ独立に、 H 、 OR_a 、アルキル基、アラルキル基、及びアリール基から選択される (R_a は、 H 、アルキル基、アリール基、及びアラルキル基よりなる群から選択される) (ここで、 R_3 及び R_4 は、これらを結合している窒素原子と一緒に、場合により置換されている、5 ~ 20 個の原子を含むヘテロシクリル基を形成してもよい) ;

R_5 は、アルキル基、アリール基、及びアラルキル基から選択される (ここで、 R_5 は、これを結合している酸素原子と一緒に、場合により置換されている、5 ~ 20 個の原子のヘテロシクリル基を形成してもよい) ;

- R_6 は、 H 又はアルキル基であるか、あるいは R_2 と一緒に、20 ~ 30 個の原子、好ましくは 25 ~ 30 個の原子のヘテロシクリル基を形成してもよいか、又は R_1 と一緒に、10 ~ 30 個の原子のヘテロシクリル基を形成してもよく ;

- R_7 は、アリール基、ヘテロアリール基、 $-NHPh$ 、ヘテロシクリル基、及びアルキル基よりなる群から選択され、ここで、 R_7 が、アリール、ヘテロアリール又はヘテロシクリルであるとき、これは、少なくとも 1 個の NH_2 基により置換されている

(ここで、

A が N であるとき、 R_1 及び R_2 は、A 及び CO と一緒に、場合により置換されている、5 ~ 20 個の原子を含むヘテロシクリル基を形成してもよい)] を有する化合物、又はその薬学的に許容しうる塩、水和物若しくは水和塩、又はその多形結晶構造、ラセミ体、ジアステレオマー若しくはエナンチオマーに関する。

【0010】

「アルキル」(又は「Alk」) という用語は、鎖中に 1 ~ 12 個の炭素原子を有する、直鎖であっても分岐していてもよい、飽和又は不飽和の脂肪族炭化水素基を意味する。好ましいアルキル基は、鎖中に 1 ~ 6 個の炭素原子を有する。「分岐している」とは、1 個以上の低級アルキル基(メチル、エチル又はプロピルなど)が、直鎖アルキル鎖に結合していることを意味する。「低級アルキル」とは、直鎖であっても分岐していてもよい鎖中の 1 ~ 4 個の炭素原子を意味する。このアルキルは、同一であっても異なってもよく、そして例えば、ハロ、シクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アシルアミノ、アロイルアミノ、カルボキシを包含する、1 個以上の「アルキル基置換基」で置換されていてもよい。

【0011】

「ハロ」(又は「Hal」) という用語は、周期表の 17 族の原子(ハロゲン)のことをいい、そして詳しくはフッ素、塩素、臭素、及びヨウ素原子を包含する。

【0012】

「アリールアルキル」又は「アラルキル」という用語は、アルキルの水素原子が、アリール基(場合により置換されている)により置き換えられている、アルキル残基のことをいう。「アリールアルキル」又は「アラルキル」の例は、ベンジル及び 9-フルオレニル基を包含する。

【0013】

「シクロアルキル」という用語は、本明細書において使用されるとき、3 ~ 12 個の炭素を有する、飽和の環式、二環式、三環式、又は多環式の炭化水素基を包含する(ここで、置換が可能な任意の環原子は、置換基により置換されていてもよい)。シクロアルキル残基の例は、特に限定されないが、シクロヘキシル及びアダマンチルを包含する。

【0014】

「アリール」という用語は、芳香族の単環式、二環式、又は三環式の炭化水素環系のことをいう(ここで、置換が可能な任意の環原子は、置換基により置換されていてもよい)。アリール残基の例は、特に限定されないが、フェニル、ナフチル、及びアントラセニルを包含する。

【0015】

「ヘテロシクリル」という用語は、非芳香族の 3 ~ 10 員単環式、8 ~ 12 員二環式、又は 11 ~ 14 員三環式の環系であって、単環式ならば 1 ~ 3 個のヘテロ原子、二環式な

10

20

30

40

50

らば1～6個のヘテロ原子、又は三環式ならば1～9個のヘテロ原子（該ヘテロ原子は、O、N、又はSから選択される）（例えば、炭素原子と、単環式、二環式、又は三環式ならば、それぞれ1～3個、1～6個、又は1～9個のN、O、又はSのヘテロ原子）を有する環系のことをいう（ここで、置換が可能な任意の環原子は、置換基により置換されていてもよい）。

【0016】

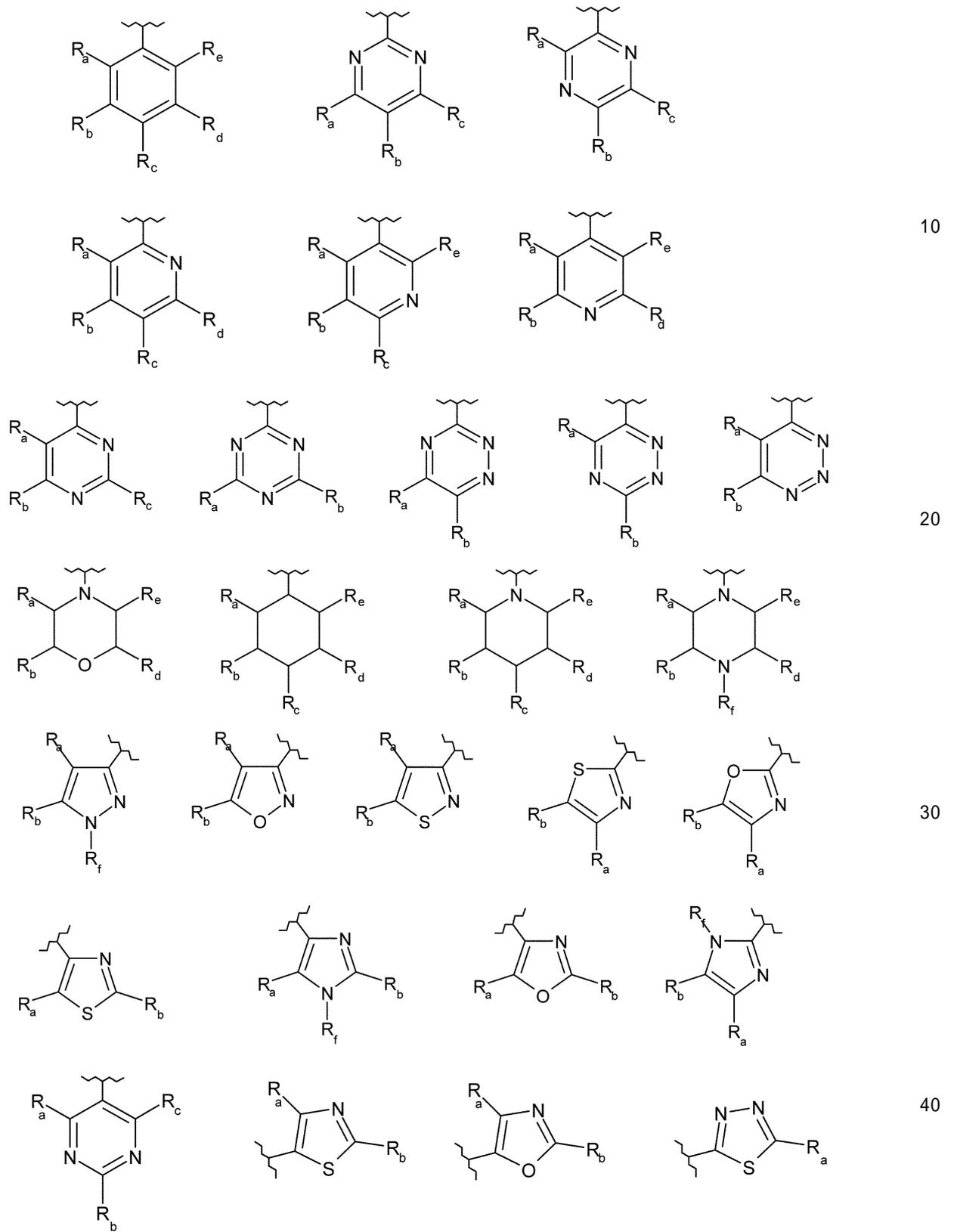
「ヘテロアリアル」という用語は、芳香族の5～8員単環式、8～12員二環式、又は11～14員三環式の環系であって、単環式ならば1～3個のヘテロ原子、二環式ならば1～6個のヘテロ原子、又は三環式ならば1～9個のヘテロ原子（該ヘテロ原子は、O、N、又はSから選択される）（例えば、炭素原子と、単環式、二環式、又は三環式ならば、それぞれ1～3個、1～6個、又は1～9個のN、O、又はSのヘテロ原子）を有する環系のことをいう（ここで、置換が可能な任意の環原子は、置換基により置換されていてもよい）。

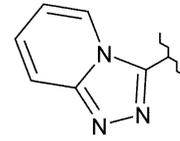
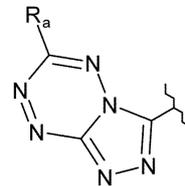
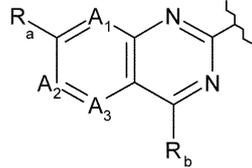
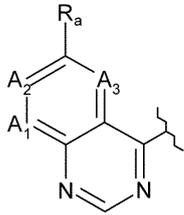
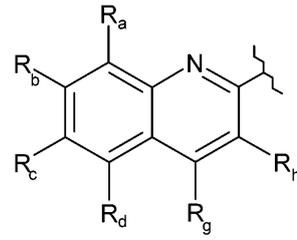
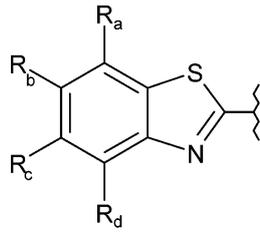
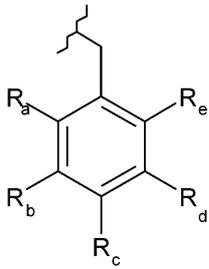
10

【0017】

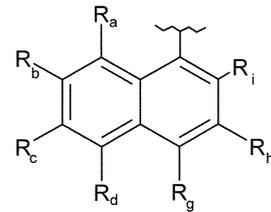
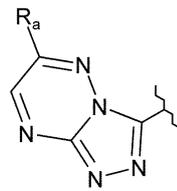
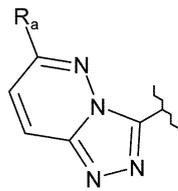
（ヘテロ）アリアル又は（ヘテロ）シクリル基として、以下のものに言及することができる：

【化 2】

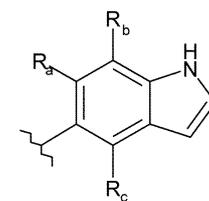
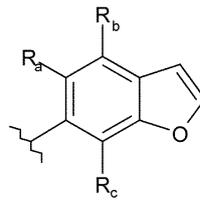
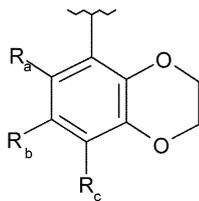
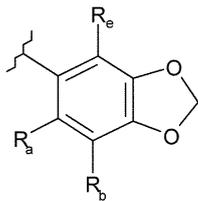
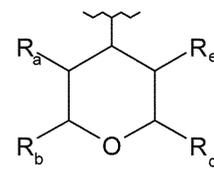
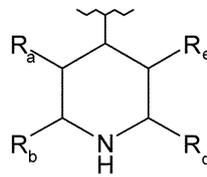
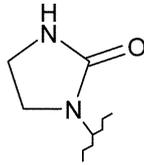
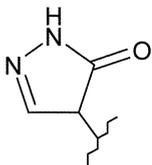




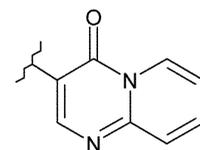
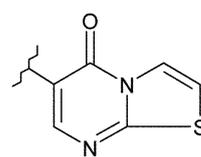
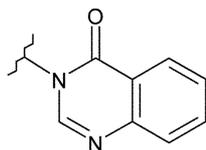
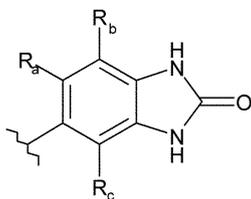
10



20



30



40

【 0 0 1 8 】

- A₁、A₂及びA₃のうち1個の原子は、Nを表し、A₁、A₂及びA₃のうち残りの2個の原子は、CHを表し、
- R_fは、H又はアルキル基であり、
- R_a、R_b、R_c、R_d、R_e、R_g、R_h及びR_iは、相互に独立に、以下の置換基：

H、

ハロゲン (I、Br、Cl又はFなど)、

アルキル基 (該アルキル基は、場合により、詳しくは以下の置換基：グアニジニル、ハロゲン、アルケニル又はアルキニル基、アリール基、COR、COOR、SR

50

、OR 又はNR R 基 (R 及びR は、相互に独立に、H、アルキル基又はアリール基を表す) よりなる群において選択される1個以上の置換基により置換されている)

- CHO、

- CN、

- NO₂、

フェニル、

(ヘテロ)アリアル又はヘテロシクリル(場合により置換されている)、

- SR、OR、- NR R、- CONR R、及び- NHCOR (R

及びR は、上記と同義である)

よりなる群において選択される。

【0019】

「アルコキシ」という用語は、-O-アルキル基のことをいう。

【0020】

「置換基」という用語は、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリアル、アラルキル又はヘテロアリアル基上にその基の任意の原子で「置換されている」基のことをいう。適切な置換基は、特に限定されないが、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、SO₃H、スルファート、ホスファート、ペルフルオロアルキル、ペルフルオロアルコキシ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、カルボキシル、オキソ、チオキソ、イミノ(アルキル、アリアル、アラルキル)、S(O)_nアルキル(ここで、nは0~2である)、S(O)_nアリアル(ここで、nは0~2である)、S(O)_nヘテロアリアル(ここで、nは0~2である)、S(O)_nヘテロシクリル(ここで、nは0~2である)、アミン(モノ-、ジ-、アルキル、シクロアルキル、アラルキル、ヘテロアラルキル、及びこれらの組合せ)、エステル(アルキル、アラルキル、ヘテロアラルキル)、アミド(モノ-、ジ-、アルキル、アラルキル、ヘテロアラルキル、及びこれらの組合せ)、スルホンアミド(モノ-、ジ-、アルキル、アラルキル、ヘテロアラルキル、及びこれらの組合せ)、非置換アリアル、非置換ヘテロアリアル、非置換ヘテロシクリル、及び非置換シクロアルキルを包含する。

【0021】

アリアル又はヘテロアリアル基上の好ましい置換基は、アミノ、アミン、アルコキシ、ハロ、ペルフルオロアルキル(CF₃など)、ヘテロシクリル、アミド、及びエステルである。

【0022】

「アシル」という用語は、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリアルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、又はヘテロアリアルカルボニル置換基(これらの基のいずれもが、置換基により更に置換されていてもよい)のことをいう。

【0023】

「オキソ」という用語は、炭素に結合するとカルボニルを、窒素に結合するとN-オキシドを、そして硫黄に結合するとスルホキシド又はスルホン形成する、酸素原子のことをいう。

【0024】

「アルケニル」という用語は、本明細書において使用されるとき、2~12個の炭素、好ましくは2~6個の炭素を有する、部分不飽和、非芳香族の炭化水素基を包含する。

【0025】

「アルキニル」という用語は、本明細書において使用されるとき、2~12個の炭素、好ましくは2~6個の炭素を有しており、かつ少なくとも1個の三重結合を含む、不飽和、非芳香族の炭化水素基を包含する。

【0026】

本明細書において記述される化合物は、不斉中心を有していてもよい。不斉置換された原子を含有する本発明の化合物は、光学活性体又はラセミ体で単離することができる。当

10

20

30

40

50

該分野では、ラセミ体の分割によるか、又は光学活性出発物質からの合成によるなどの、光学活性体を調製する方法は周知である。化合物の立体化学又は異性体が具体的に示されないかぎり、その全てのキラル、ジアステレオマー、ラセミ体及び全ての幾何異性体が含まれる。

【 0 0 2 7 】

「薬学的に許容しうる塩」という用語は、本発明の化合物の生物学的有効性及び特性を保持しており、かつ生物学的にも他の意味でも不適切でない塩のことをいう。多くの場合に、本発明の化合物は、アミノ及びノ又はカルボキシ基あるいはそれと類似の基の存在に基づき、酸及びノ又は塩基塩を形成することができる。薬学的に許容しうる酸付加塩は、無機及び有機酸から調製してもよく、一方薬学的に許容しうる塩基付加塩は、無機及び有機塩基から調製することができる。薬学的に許容しうる塩の総説には、Berge, et al. (1977) J. Pharm. Sci., vol. 66, 1)を参照のこと。「非毒性の薬学的に許容しうる塩」という表現は、非毒性の、薬学的に許容しうる無機若しくは有機酸又は無機若しくは有機塩基と共に形成された非毒性塩のことをいう。例えば、この塩は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、硝酸などのような無機酸から誘導される塩、更には、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモ酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、フマル酸、メタンサルホン酸、及びトルエンサルホン酸などのような有機酸から調製される塩を包含する。

10

【 0 0 2 8 】

本発明の化合物は、シクロフィリン A、B、及び D のインヒビターである。

20

【 0 0 2 9 】

シクロフィリンは、癌 (Iwona Ciechomska et al., Int J Cancer, 2005, 117, 59-67; Michael D Schneider, Sci STKE, 2005, pe26; 及び Alexis Schubert and Stefan Grimm, Cancer Res, 2004, 64, 85-93)、フラビウイルス類に起因する疾患 (デング熱、黄熱病、西ナイルウイルスなど) (Antimicrob Agents Chemother. 2009 Aug;53(8):3226-35. Epub 2009 May 18)、脱毛症 (Iwabuchi et al., Journal of Dermatological Science 1995, 9, 64-69)、神経変性疾患 (Waldmeier et al., Curr Med Chem, 2003, 10, 1485-1506; P. G. Sullivan and M. B. Thompson and S. W. Scheff, Exp Neurol, 1999, 160, 226-234; 及び Heng Du et al., Neurobiol Aging, 2009) 又は C 型肝炎 (Robert Flisiak and Jean-Maurice Dumont and Raf Crabbe, Expert Opin Investig Drugs, 2007, 16, 1345-1354; Robert Flisiak et al., Hepatology, 2008, 47, 817-826) を包含する、多くの疾患において有効な薬剤標的であると知られている。

30

【 0 0 3 0 】

詳しくは、シクロフィリン A は、非小細胞肺癌における有効な薬剤標的であると知られている (Howard et al., Cancer Res. 2005, 65(19), 8853-60; 及び Campa et al., Cancer research 2003, 63, 1652-1656)。イムノフィリン

【 0 0 3 1 】

ウイルス性病変又は感染症としては、デング熱、癌 (詳しくは、乳癌、肺癌、膵癌、HCC (肝細胞癌) 及び口腔扁平上皮癌)、HIV 感染症、神経変性疾患又は C 型肝炎に言及することができる。式 (I) の化合物はまた、脱毛症、更にはマラリア、黄熱病又は西ナイルウイルスの予防及びノ又は処置のために使用することができる。

40

【 0 0 3 2 】

本発明に照らして、「処置すること」又は「処置」という用語は、本明細書において使用されるとき、このような用語が適用される障害若しくは病気、又はこのような障害若しくは病気の 1 つ以上の症状の進行を食い止めること、軽減させること、阻止すること、あるいはこのような障害若しくは病気又はその症状を予防することを意味する。

【 0 0 3 3 】

「神経変性疾患」という用語は、本明細書を通して、中枢神経系への損傷に起因し、そして神経細胞死により特定することができる疾患を特定するために使用される。更に、「

50

神経変性疾患」という用語は、本明細書において使用されるとき、p - 53 介在性細胞周期消失及びアポトーシスと関連する「神経変性疾患」を記述する。典型的な神経変性疾患は、HIV 関連認知症、多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、及びピック病を包含する。

【0034】

本明細書において使用されるとき、「神経変性疾患」という用語は、神経細胞死を特徴とする疾患を意味すると解釈される。神経変性疾患において観測される神経細胞死に先立ち、しばしば神経機能障害が、時には数年前に現れる。したがって、「神経変性疾患」という用語は、神経機能障害ひいては神経細胞死を特徴とする疾患又は障害を包含する。また、神経変性疾患はしばしば、神経細胞死の部位における神経膠症増加（例えば、星状細胞増加症又は小膠細胞症）を特徴とする。神経変性疾患において観測される細胞現象は、しばしば行動変化（例えば、思考及び/又は記憶の低下）及び/又は運動変化（例えば、振戦、運動失調、姿勢変化及び/又は硬直）として現れる。神経変性疾患の例は、例えば、FTLD、筋萎縮性側索硬化症、運動失調（例えば、脊髄小脳失調又はフリードライヒ失調症）、クロイツフェルト・ヤコブ病、ポリグルタミン病（例えば、ハンチントン病又は球脊髄性筋萎縮症）、ハレルフォルデン - スパッツ病、特発性捻転病、レビー小体病、多系統萎縮症、神経有棘赤血球症候群、オリブ橋小脳萎縮症、ペリツェウス・メルツバッハー病、進行性核上麻痺、脊髄空洞症、斜頸、脊髄性筋萎縮症又はトリヌクレオチドリピート病（例えば、脆弱性X症候群）を包含する。

【0035】

本化合物は、腫瘍、例えば、冠動脈再狭窄、並びに腫瘍性疾患、詳しくは結腸癌、家族性大腸腺腫症及び遺伝性非ポリポーシス大腸癌、前立腺癌、黒色腫、非ホジキンリンパ腫、急性リンパ性白血病（ALL）、慢性リンパ性白血病（CLL）、急性骨髄性白血病（AML）、慢性骨髄性白血病（CML）、肝細胞癌、神経芽細胞腫、腸癌、直腸癌、結腸癌、食道癌、口唇癌、喉頭癌、下咽頭癌、舌癌、唾液腺癌、胃癌、腺癌、甲状腺髄様癌、甲状腺乳頭癌、腎癌、腎実質癌、卵巣癌、頸癌、子宮体癌、子宮内膜癌、絨毛膜癌、膀胱癌、精巣癌、乳癌、泌尿器癌、脳腫瘍（膠芽細胞腫、星状細胞腫、髄膜腫、髄芽細胞腫及び末梢性神経外胚葉性腫瘍など）、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、パーキットリンパ腫、成人T細胞白血病リンパ腫、肝細胞癌、胆嚢癌、気管支癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、多発性骨髄腫、基底細胞腫、奇形腫、網膜芽細胞腫、脈絡膜黒色腫、精上皮腫、横紋筋肉腫、頭蓋咽頭腫、骨肉腫、軟骨肉腫、筋肉腫、脂肪肉腫、線維肉腫、ユーイング肉腫、及び形質細胞腫の処置に有用であろう。

【0036】

式(I)を有する本発明の化合物は、単独で投与することができるが、医薬組成物として提示することが好ましい。獣医学的使用及びヒトへの使用の両方に有用な本発明の医薬組成物は、少なくとも1種の上記と同義の式(I)を有する化合物を、1種以上の薬学的に許容しうる担体と、そして場合により他の治療成分と一緒に含む。

【0037】

ある好ましい実施態様において、併用療法に必要な活性成分は、同時投与用の単一の医薬組成物にして合わせることができる。

【0038】

本明細書において使用されるとき、「薬学的に許容しうる」という用語及びその文法的変化形は、これらが、組成物、担体、希釈剤及び試薬に言及するとき、互換的に使用され、そしてその物質が、吐き気、目まい、急性胃蠕動などのような不適切な生理作用を引き起こすことなく、哺乳動物に投与することができることを表す。

【0039】

そこに溶解又は分散した活性成分を含有する薬理的組成物の調製法は、当該分野において十分に説明されており、処方に基づいて限定する必要はない。典型的にはこのような組成物は、液体の溶液又は懸濁液のいずれかとして注射剤として調製される；しかし、使用前に液体に溶解又は懸濁するのに適した固体の形でも調製することができる。この調剤

10

20

30

40

50

はまた、乳化することができる。詳しくは、本医薬組成物は、固体投与剤形、例えば、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤、糖衣錠又は顆粒剤に処方してもよい。

【0040】

ビヒクル及びビヒクル中の活性物質の含量の選択は、一般には活性化合物の溶解度及び化学特性、投与の特定の様式並びに製剤業務において順守すべき規定により決定される。例えば、乳糖、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム、リン酸二カルシウムのような賦形剤、並びにデンプン、アルギン酸のような崩壊剤、並びにステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム及びタルクのような滑沢剤と合わせたある種の複合ケイ酸類は、錠剤を調製するために使用することができる。カプセル剤を調製するためには、乳糖及び高分子量ポリエチレングリコールを使用するのが有利である。水性懸濁剤を使用するときには、これらは、乳化剤又は懸濁を促進する物質を含有することができる。ショ糖、エタノール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グリセロール及びクロロホルム又はこれらの混合物のような希釈剤もまた使用することができる。

10

【0041】

医薬組成物は、適切な製剤にしてヒト及び動物に局所又は全身投与（経口、直腸内、鼻内、口腔内、眼内、舌下、経皮、直腸内、局所、腔内、非経口（皮下、動脈内、筋肉内、静脈内、皮内、髄空内及び硬膜外投与を包含する）、大槽内及び腹腔内投与を包含する）により投与することができる。当然のことながら、好ましい経路は、例えば、レシピエントの状態により変化させてもよい。

【0042】

本製剤は、薬学分野において周知の方法のいずれかにより、単位投与剤形として調製することができる。このような方法は、活性成分を1種以上の補助成分を構成する担体と結びつける工程を包含する。一般に、本製剤は、活性成分を液体担体又は微粉化固体担体又はその両方と均一かつ密接に結びつけ、次に必要ならば、生成物を成形することによって調製する。

20

【0043】

単回投与又は分割投与で対象に投与される本発明の化合物の総1日用量は、例えば、1日に約0.001～約100mg/kg体重、そして好ましくは0.01～10mg/kg/日の量となる。投与単位組成物は、1日用量を構成するのに用いられるような、その約数の量を含むことができる。しかし当然のことながら、任意の特定の患者に対して具体的な用量レベルは、体重、一般健康状態、性別、食生活、時間及び投与の経路、吸収及び排出の速度、他の薬剤との併用並びに処置される特定の疾患の重症度を包含する、種々の要因に依存するだろう。

30

【0044】

特定の実施態様では、 R_6 は、 R_1 と一緒に、10～30個の原子のヘテロシクリル基を形成することができる。このような実施態様では、式(I)の化合物は、 R_1 及び $-CH(R_6)-NH-X-NH-A-$ から形成される分子内環を含有する。

【0045】

特に好ましい実施態様では、 R_7 は、アリール基、ヘテロアリール基、 $-NHPh$ 、ヘテロシクリル基、及びアルキル基よりなる群から選択される（ここで、 R_7 が、アリール、ヘテロアリール又はヘテロシクリルであるとき、これは、少なくとも1個の NH_2 基により置換されている）。

40

【0046】

別の好ましい実施態様では、 R_7 は、アリール基、ヘテロアリール基、 $-NHPh$ 、ヘテロシクリル基、及びアルキル基よりなる群から選択され、そして少なくとも1個の NH_2 基により置換されている。

【0047】

有利な実施態様では、上記式(I)において、 R_1 は、 OH により置換されているアルキル基、詳しくは式： $-(CH_2)_p-OH$ の基（ p は、1～12の整数である）である。

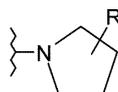
50

【0048】

有利な実施態様では、上記式(I)において、 R_3 及び R_4 は、これらを結合している窒素原子と一緒に、下記式：

【0049】

【化3】



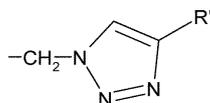
10

[式中、Rは、H、又は詳しくはアルキル(場合により置換されている)、アリール(場合により置換されている)、アミノ、ヒドロキシ、及びアルコキシよりなる群から選択される置換基である]を有する基を形成する。

【0050】

好ましくは、Rは、アリール基(場合により置換されている)である。更に具体的には、Rは、式：

【化4】



20

[式中、R'は、アルキル基(場合により、詳しくはヒドロキシ、アリール、アルコキシ又はヘテロシクリル基から選択される置換基で置換されている)である]を有する基である。

【0051】

有利な実施態様では、上記式(I)において、 R_3 は、エチルであり、そして R_4 は、-O-アルキルアリール及びアルキル(ヘテロ)アリール(該アルキル(ヘテロ)アリール基は、場合により置換されている)よりなる群から選択される。

【0052】

有利な実施態様では、上記式(I)において、 R_3 は、エチルであり、そして R_4 は、場合により置換されているベンジル基である。好ましくは、該ベンジル基は、アルコキシ、ハロゲン及びアルキルカルボニルから選択される1個又は2個の置換基で置換されている。

30

【0053】

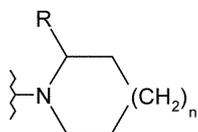
有利な実施態様では、上記式(I)において、 R_3 は、エチルであり、そして R_4 は、-CH₂- (ヘテロ)アリール、及び好ましくは場合により置換されているベンジルである。好ましくは、該ベンジル基は、アルコキシ、ハロゲン、アルキルカルボニル、ニトロ、ヒドロキシ、及びアルキルエステルから選択される1個又は2個の置換基で置換されている。

40

【0054】

有利な実施態様では、上記式(I)において、 R_3 及び R_4 は、これらを結合している窒素原子と一緒に、式：

【化5】



[式中、nは、0、1又は2であり、そしてRは、H、又は場合により置換されているア

50

リール、そして好ましくは場合により置換されているフェニルである]を有する基を形成する。

【0055】

有利な実施態様では、上記式(I)において、 R_7 は、アリアル基、ヘテロアリアル基、及びヘテロシクリル基よりなる群から選択される。

【0056】

有利な実施態様では、上記式(I)において、 R_7 は、場合により置換されているアリアル基である。好ましくは、該置換基は、ヘテロシクリル、アミノ、ハロ、アミン、アルコキシ、 CF_3 のようなペルフルオロアルキル、アミド及びエステルである。

【0057】

有利な実施態様では、上記式(I)において、 R_7 は、アリアル又はヘテロアリアル基(場合により置換されている)である。好ましくは、該置換基は、ヘテロシクリル、アミノ、ハロ、アミン、アルコキシ、 CF_3 のようなペルフルオロアルキル、アミド及びエステルである。

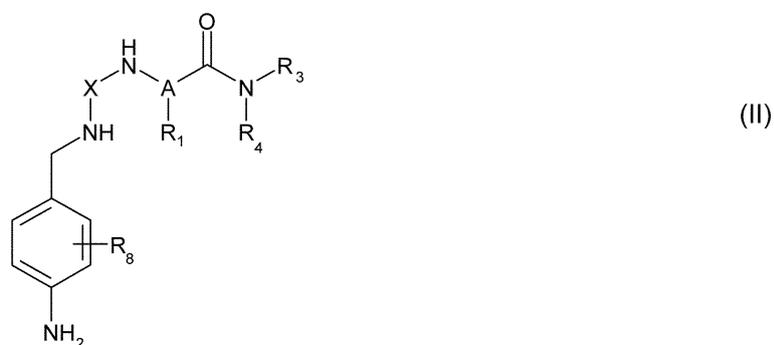
【0058】

有利な実施態様では、上記式(I)において、 R_7 は、ヘテロシクリル基(詳しくは5~10個の原子を含み、そして場合により置換されている)である。好ましくは、該置換基は、アルキル、アリアル及びアラルキルである。

【0059】

本発明はまた、上記のとおり使用するための、式(II)：

【化6】



[式中、

- X 、 A 、 R_1 、 R_3 及び R_4 は、式(I)中の上記と同義であり、そして
- R_8 は、H、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、チオアルコキシ(-S-アルキル)、アシル基(詳しくはアルキルカルボニル基)、及びヘテロアリアル基(詳しくはフラニル、オキサゾリル、及びイソオキサゾリル基、そして更に詳しくは2-フラニル、5-オキサゾリル、及び3-イソオキサゾリル基)よりなる群から選択される]を有する化合物に関する。

【0060】

式(II)において、 R_8 はまた、 $-CH_2-NH-C(=NH)NH_2$ 基を表してもよい。

【0061】

本発明はまた、上記のとおり使用するための、式(III)：

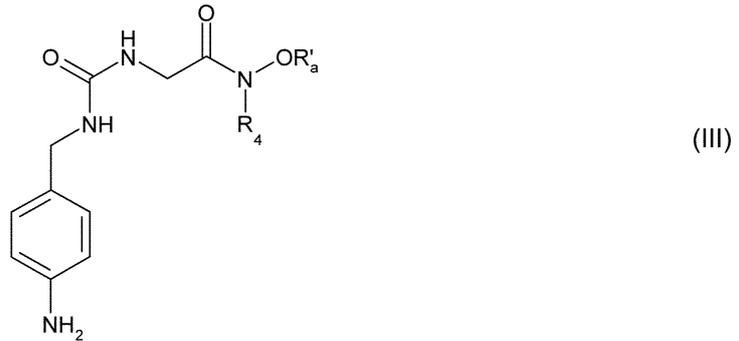
10

20

30

40

【化7】



10

[式中、 R_4 及び R'_a は、式 (I) 中の上記と同義である] を有する化合物に関する。

【0062】

有利な実施態様では、 R'_a は、アルキル基 [場合により置換されているアリール、ヘテロアリール、 $COOR$ (R は、アルキル又はアリール基であって、該アルキル又はアリール基は、場合により置換されている) よりなる群から選択される少なくとも1個の置換基で場合により置換されている] である。

【0063】

好ましくは、上記の式 (III) において、 R_4 は、アルキル、そして好ましくはエチルである。

20

【0064】

本発明はまた、上記のとおり使用するための、式 (III) を有する化合物であって、式中、 R'_a が、 $(CH_2)_n R_9$ であり、 n が、0、1 又は 2 であり、そして R_9 が、 O -フェニル、フェニル、あるいはピリジニル (詳しくは 2 -、3 - 若しくは 4 - ピリジニル) 又は 2 - ピラジニルのようなヘテロアリールである化合物に関する。 R_9 が、フェニルであるとき、該フェニル基は、好ましくは Hal 、 OMe のようなアルコキシ、 NO_2 、 OPh 、 $COMe$ のようなアルキルカルボニル、 OBn 、及び $COOEt$ のような $COOAlk$ よりなる群から選択される少なくとも1個の置換基により置換されていてもよい。

30

【0065】

好ましくは、式 (III) において、 R'_a は、 $(CH_2)_n COR_{10}$ であり、ここで R_{10} は、 O -アルキル、 O -フェニル、フェニル (場合により置換されている)、 CH_2COOEt のような $CH_2COOAlk$ である。

【0066】

本発明の化合物の好ましい群は、上記の式 (III) を有する化合物であって、式中、 R_4 が、アルキルであり、そして R'_a が、 $(CH_2)_n R_9$ であり、 R_9 及び n が、上記と同義である化合物により構成される。

【0067】

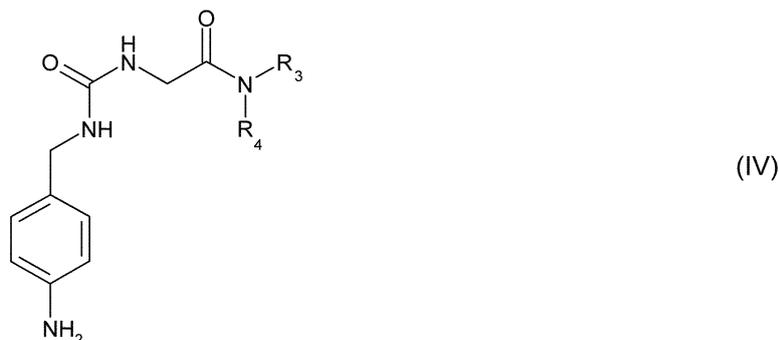
本発明の化合物の別の好ましい群は、上記の式 (III) を有する化合物であって、式中、 R_4 が、アルキルであり、そして R'_a が、 $(CH_2)_n COR_{10}$ であり、 R_{10} 及び n が、上記と同義である化合物により構成される。

40

【0068】

本発明はまた、上記のとおり使用するための、式 (IV) :

【化8】



10

[式中、 R_3 及び R_4 は、式 (I) 中の上記と同義であるが、 R_3 は、好ましくはエチルのようなアルキル基であり、そして R_4 は、好ましくは (ヘテロ) アリール基である] を有する化合物に関する。

【0069】

特定の実施態様では、式 (IV) において、 R_4 は、フェニル、ピリジニル (詳しくは 2 - 又は 3 - ピリジニル)、ピラジニル (詳しくは 2 - ピラジニル)、ピリミジニル (詳しくは 5 - ピリミジニル)、及びピリダジニルよりなる群から選択される。

【0070】

R_4 が、フェニルであるとき、該フェニル基は、好ましくは $CO Me$ のようなアルキルカルボニル、並びに CH_2COOMe 及び CH_2COOEt のような $CH_2COOAlk$ よりなる群から選択される少なくとも 1 個の置換基により置換されていてもよい。

20

【0071】

R_4 が、ピリジニルであるとき、該ピリジニル基は、好ましくは OMe のようなアルコキシ基から選択される少なくとも 1 個の置換基により置換されていてもよい。

【0072】

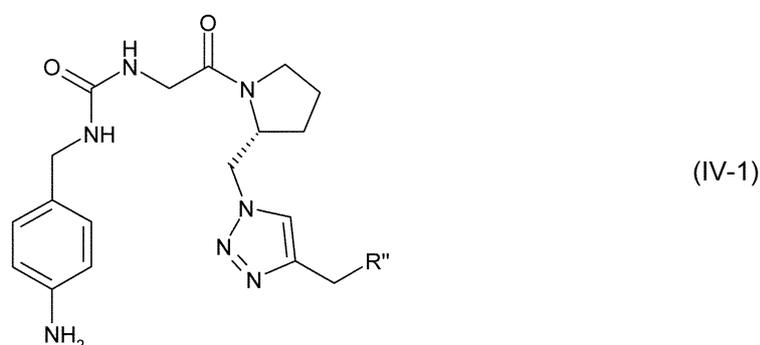
R_4 が、ピリダジニルであるとき、該ピリダジニル基は、好ましくは SCH_3 のような $-S-Alk$ から選択される少なくとも 1 個の置換基により置換されていてもよい。

【0073】

本発明はまた、上記のとおり使用するための、式 (IV-1) :

30

【化9】



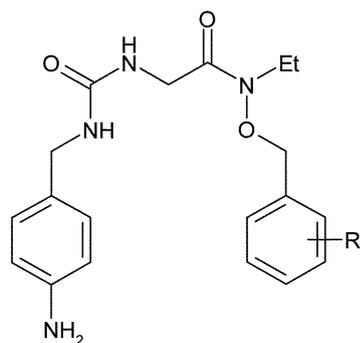
40

[式中、 R'' は、 OH 、 N -フェニル-ピペラジニルのような場合により置換されているヘテロシクリル、アルコキシ、フェニルのようなアリール、ベンジルオキシのような O -アルキルアリール、フェノキシのようなアリールオキシから選択される] を有する化合物に関する。

【0074】

本発明はまた、上記のとおり使用するための、式 (IV-2) :

【化10】



(IV-2)

10

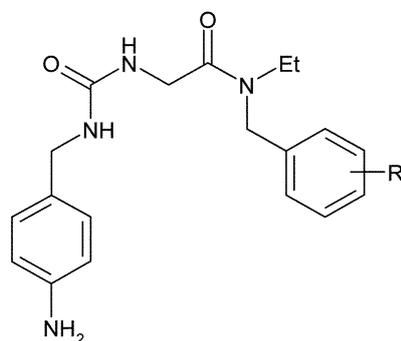
[式中、Rは、Clのようなハロゲン、メトキシのようなアルコキシ、及びCOMeのようなアルキルカルボニルから選択される]を有する化合物に関する。

【0075】

本発明はまた、上記のとおり使用するための、式(IV-2)：

【0076】

【化11】



(IV-2)

20

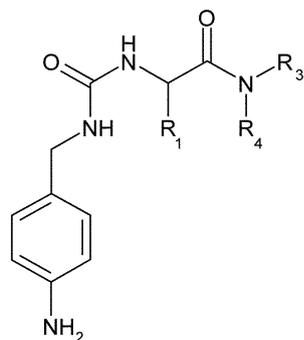
[式中、Rは、ヒドロキシ、F又はClのようなハロゲン、メトキシのようなアルコキシ、COMeのようなアルキルカルボニル、ニトロ、及びCOOEtのようなアルキルエステルから選択される]を有する化合物に関する。

30

【0077】

本発明はまた、上記のとおり使用するための、式(V)：

【化12】



(V)

40

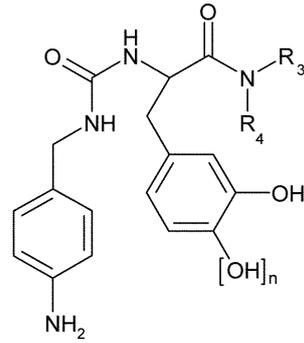
[式中、R₁、R₃及びR₄は、式(I)中の上記と同義である]を有する化合物に関する。

【0078】

本発明はまた、上記のとおり使用するための、式(V-1)：

50

【化13】



(V-1)

10

[式中、 R_3 及び R_4 は、式 (I) 中の上記と同義であり、そして n は、0 又は 1 である] を有する化合物に関する。

【0079】

本発明はまた、上記のとおり使用するための、式 (V) 又は (V-1) を有する化合物であって、式中、 R_3 及び R_4 が、これらを結合している窒素と一緒に、複素環 (少なくとも 1 個の窒素原子、並びに場合によりもう 1 個の窒素原子及び / 又は 1 個の酸素原子を含む 6 個の原子の複素環などであって、該複素環は、詳しくは $COOAlk$ 基によって、そして好ましくは $COOEt$ 基によって場合により置換されている) を形成する化合物に関する。

20

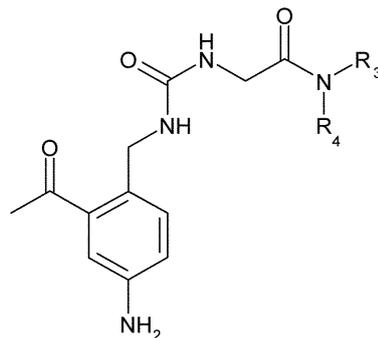
【0080】

好ましくは、式 (V) 又は (V-1) において、 R_3 は、アルキルであり、そして R_4 は、フェニル又は OBn である。

【0081】

本発明はまた、上記のとおり使用するための、式 (VI) :

【化14】



(VI)

30

[式中、 R_3 及び R_4 は、式 (I) 中の上記と同義である] を有する化合物に関する。

【0082】

本発明はまた、式 (VI) を有する化合物であって、式中、 R_3 及び R_4 が、これらを結合している窒素と一緒に、複素環 (少なくとも 1 個の窒素原子、並びに場合によりもう 1 個の窒素原子及び / 又は 1 個の酸素原子を含む 6 個の原子の複素環などであって、該複素環は、詳しくは $COOAlk$ 基によって、そして好ましくは $COOEt$ 基によって場合により置換されている) を形成する化合物に関する。

40

【0083】

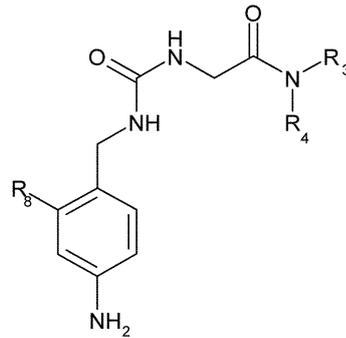
本発明はまた、式 (VI) を有する化合物であって、式中、 R_3 が、アルキルであり、そして R_4 が、フェニル又は OBn である化合物に関する。

【0084】

本発明はまた、上記のとおり使用するための、式 (VII) :

50

【化15】



(VII)

10

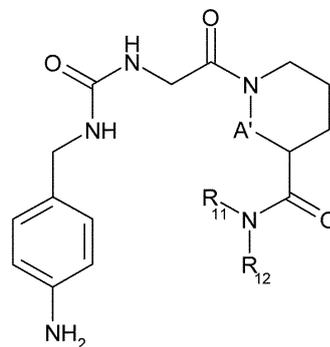
[式中、 R_3 及び R_4 は、式 (I) 中の上記と同義であり、そして

R_8 は、ヘテロアール基 (詳しくは、フラニル、オキサゾリル、及びイソオキサゾリル基から、更に詳しくは 2 - フラニル、5 - オキサゾリル、及び 3 - イソオキサゾリル基から選択される) である] を有する化合物に関する。

【0085】

本発明はまた、上記のとおり使用するための、式 (VIII) :

【化16】



(VIII)

20

30

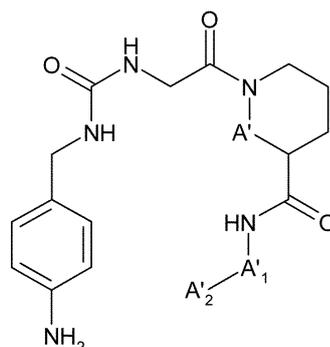
[式中、 R_{11} 及び R_{12} は、相互に独立に、H、アルキル、アルコキシ、アール、及びアラルキルよりなる群から選択され、そして

A' は、 CH_2 又は NH である] を有する化合物に関する。

【0086】

本発明の化合物の好ましい群は、下記式 (VIII-1) :

【化17】



(VIII-1)

40

[式中、

- A' は、式 (VIII) 中の上記と同義であり、

- A'_1 は、 $(CH_2)_m CO$ 、 $(CH_2)_m$ 、及び $O(CH_2)_m$ (m は、1 ~ 5

50

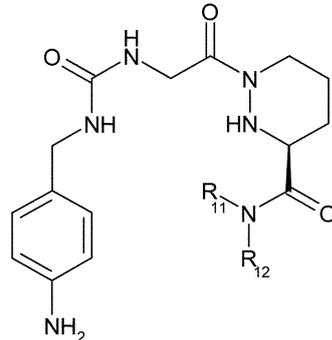
まで変化する整数である)よりなる群から選択され、そして

- A' ₂ は、アリール及びヘテロアリール基から選択され、そして特にフェニルである]を有する化合物により構成される。

【0087】

本発明の化合物の好ましい群は、下記式(VIII-2)：

【化18】



(VIII-2)

10

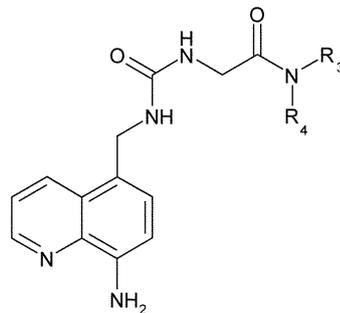
[式中、R₁₁及びR₁₂は、相互に独立に、H、アルキル、アルコキシ、アリール、及びアラルキルよりなる群から選択される]を有する化合物により構成される。

【0088】

20

本発明はまた、上記のとおり使用するための、式(IX)：

【化19】



(IX)

30

[式中、R₃及びR₄は、式(I)中の上記と同義である]を有する化合物に関する。

【0089】

本発明の化合物の好ましい群は、上記式(IX)を有する化合物であって、式中、R₃及びR₄が、これらを結合している窒素と一緒に、複素環(少なくとも1個の窒素原子、並びに場合によりもう1個の窒素原子及び/又は1個の酸素原子を含む6個の原子の複素環などであって、該複素環は、詳しくはCOOAlkによって、好ましくはCOOEtによって場合により置換されている)を形成する化合物により構成される。

【0090】

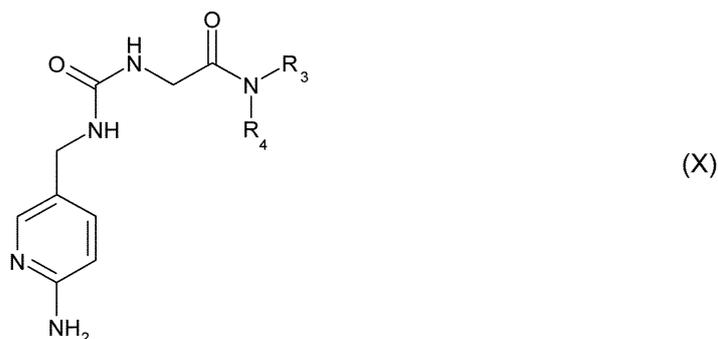
40

本発明の化合物の別の好ましい群は、上記式(IX)を有する化合物であって、式中、R₃が、アルキルであり、そしてR₄が、フェニル又はObnである化合物により構成される。

【0091】

本発明はまた、上記のとおり使用するための、式(X)：

【化20】



10

[式中、 R_3 及び R_4 は、式 (I) 中の上記と同義である] を有する化合物に関する。

【0092】

本発明の化合物の好ましい群は、上記式 (X) を有する化合物であって、式中、 R_3 及び R_4 が、これらを結合している窒素と一緒に、複素環 (少なくとも 1 個の窒素原子、並びに場合によりもう 1 個の窒素原子及び / 又は 1 個の酸素原子を含む 6 個の原子の複素環などであって、該複素環は、詳しくは C O O A l k によって、好ましくは C O O E t によって場合により置換されている) を形成する化合物により構成される。

【0093】

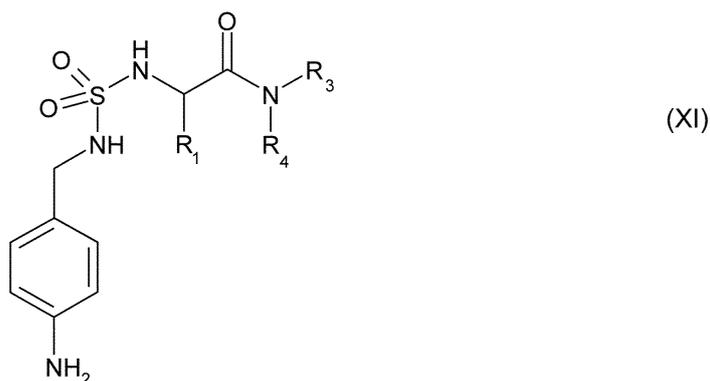
20

本発明の化合物の別の好ましい群は、上記式 (X) を有する化合物であって、式中、 R_3 が、アルキルであり、そして R_4 が、フェニル又は O B n である化合物により構成される。

【0094】

本発明はまた、上記のとおり使用するための、式 (XI) :

【化21】



30

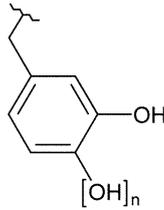
[式中、 R_1 、 R_3 及び R_4 は、式 (I) 中の上記と同義である] を有する化合物に関する。

40

【0095】

化合物の好ましい群は、式 (XI) を有する化合物であって、式中、 R_1 が、H 又は下記式 :

【化22】



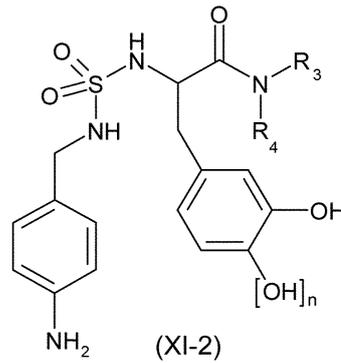
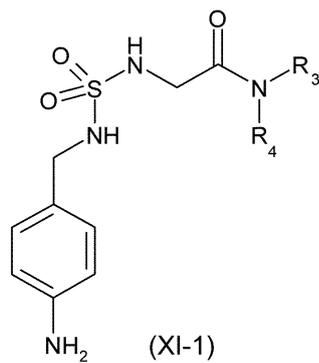
で示され、nが、0又は1である化合物により構成される。

10

【0096】

よって本発明は、上記のとおり使用するための、次のとおり式(XI-1)又は(XI-2)：

【化23】



20

を有する化合物に関する。

【0097】

本発明の化合物の好ましい群は、上記式(X)を有する化合物であって、式中、R₃及びR₄が、これらを結合している窒素と一緒に、複素環(少なくとも1個の窒素原子、並びに場合によりもう1個の窒素原子及び/又は1個の酸素原子を含む6個の原子の複素環などであって、該複素環は、詳しくはCOOAlkによって、好ましくはCOOEtによって場合により置換されている)を形成する化合物により構成される。

30

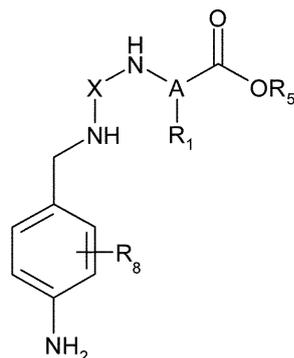
【0098】

本発明の化合物の別の好ましい群は、上記式(X)を有する化合物であって、式中、R₃が、アルキルであり、そしてR₄が、フェニル又はOBnである化合物により構成される。

【0099】

本発明はまた、上記のとおり使用するための、式(XII)：

【化24】



(XII)

40

[式中、

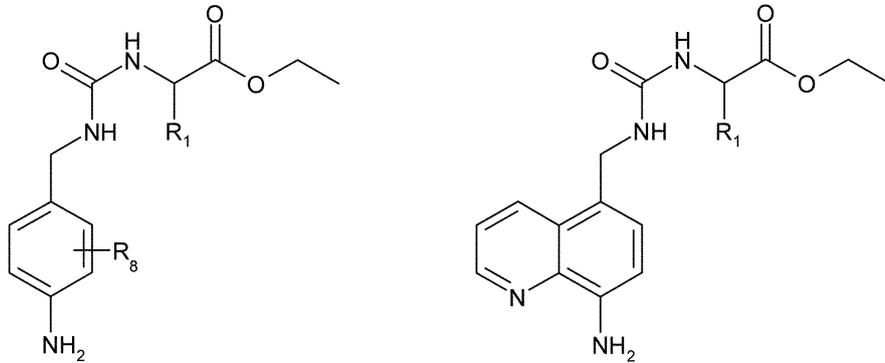
50

- X、A、R₁、及びR₅は、式(I)中の上記と同義であり、そして
- R₈は、H、アシル基(詳しくはアルキルカルボニル基)、及びヘテロアリール基(詳しくはフラニル、オキサゾリル、及びイソオキサゾリル基、そして更に詳しくは2-フラニル、5-オキサゾリル、及び3-イソオキサゾリル基)よりなる群から選択される]を有する化合物に関する。

【0100】

本発明の化合物の好ましい群は、上記式の1つ：

【化25】



10

20

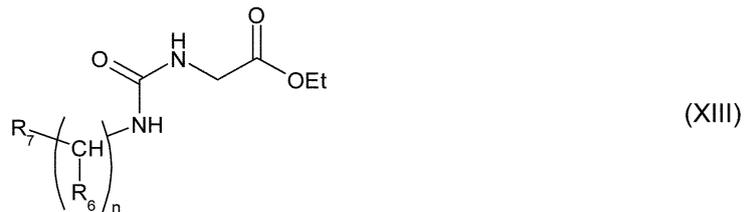
[式中、

- R₁は、式(I)中の上記と同義であり、そして
- R₈は、H又はアシル基(COCH₃基など)である]を有する化合物により構成される。

【0101】

本発明はまた、上記のとおり使用するための、式(XIII)：

【化26】



30

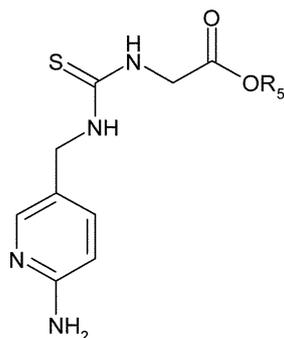
[式中、n、R₆、及びR₇は、式(I)中の上記と同義であるが、R₇は、好ましくはアリール基、ヘテロアリール基、及びヘテロシクリル基よりなる群から選択され、そしてnは、好ましくは0である]を有する化合物に関する。

【0102】

本発明はまた、上記のとおり使用するための、式(XIV)：

40

【化27】



(XIV)

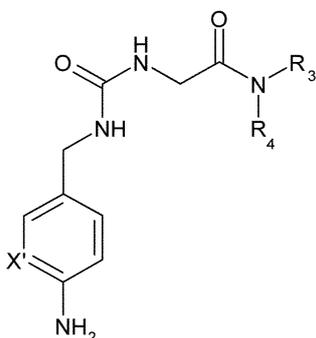
10

[式中、 R_5 は、式(I)中の上記と同義であるが、 R_5 は、好ましくはエチルである]を有する化合物に関する。

【0103】

本発明はまた、上記のとおり使用するための、式(XV)：

【化28】



(XV)

20

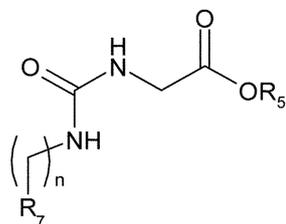
[式中、 R_3 及び R_4 は、式(I)中の上記と同義であり、そして X' は、N又はCHである]を有する化合物に関する。

30

【0104】

本発明はまた、上記のとおり使用するための、式(XXIII)：

【化29】



(XXIII)

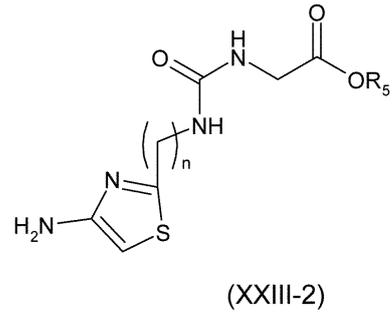
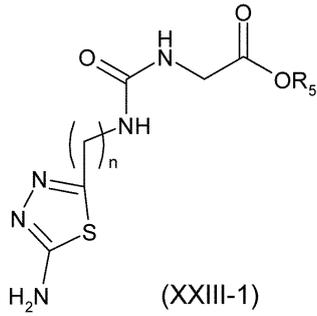
40

[式中、 n 及び R_5 は、式(I)中の上記と同義であり、そして R_7 は、少なくとも1個の窒素原子及び1個の硫黄原子を環内に含み、かつ1個の NH_2 基を置換基として含むヘテロアール基である]を有する化合物に関する。

【0105】

本発明の化合物の好ましい群は、上記式の1つ：

【化30】



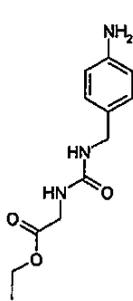
10

[式中、 R_5 及び n は、上記と同義であるが、 n は、好ましくは 1 又は 2 であり、そして R_5 は、好ましくはエチルである]を有する化合物により構成される。

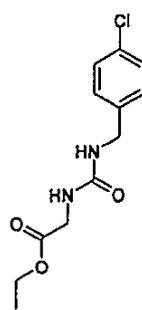
【0106】

本発明は、以下の好ましい化合物に関する：

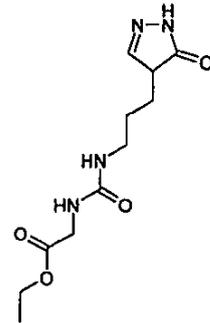
【化31】



428

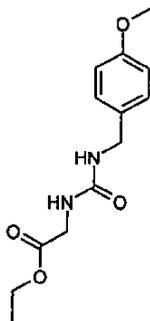


430

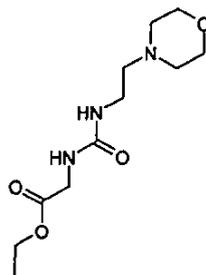


432

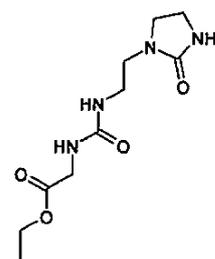
20



429

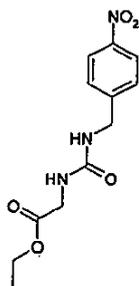


431

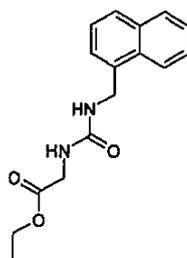


433

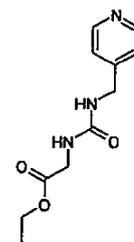
30



436

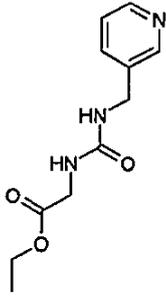


490

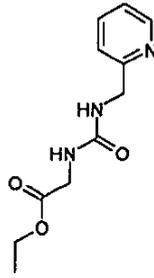


491

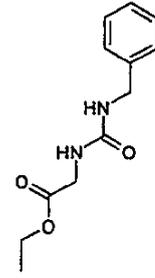
40



492

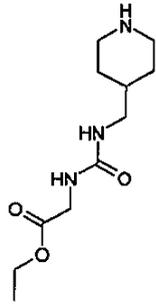


493

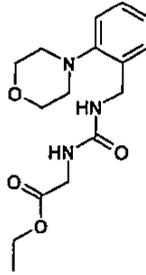


494

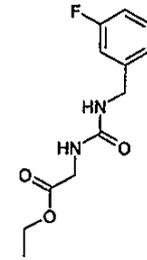
10



509

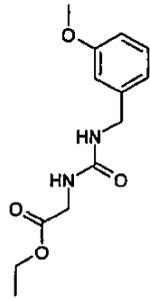


510

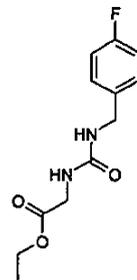


511

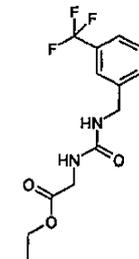
20



512

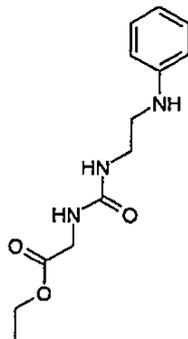


513

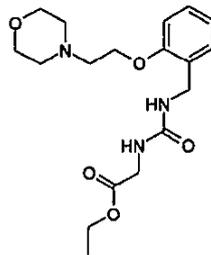


514

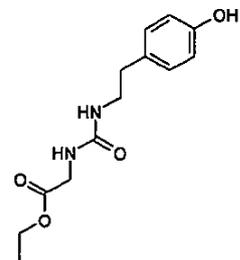
30



515

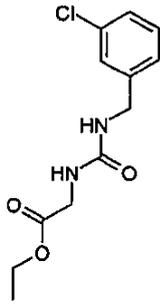


516

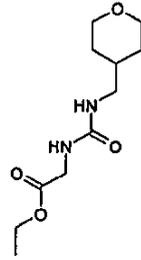


517

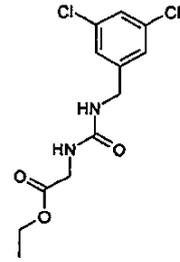
40



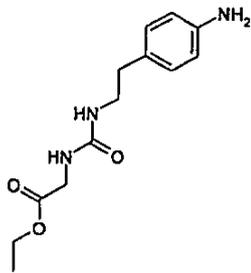
518



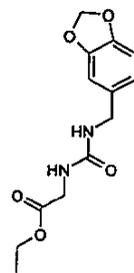
519



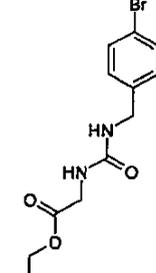
520



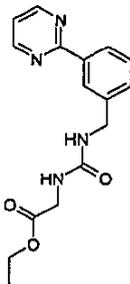
521



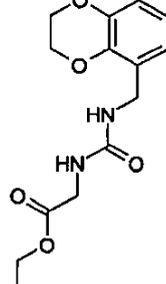
522



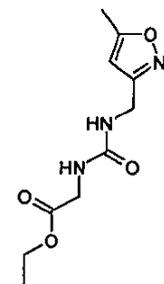
523



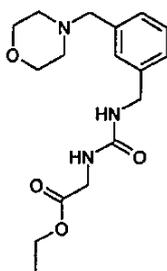
524



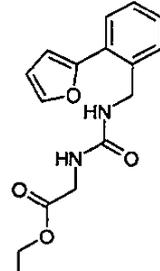
525



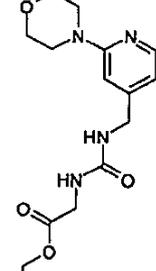
526



527



528

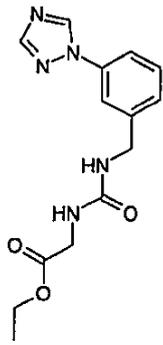


529

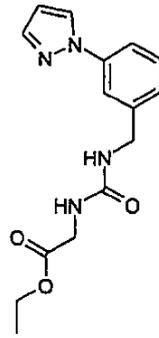
10

20

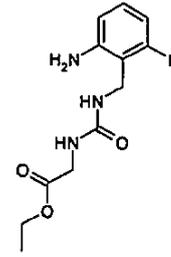
30



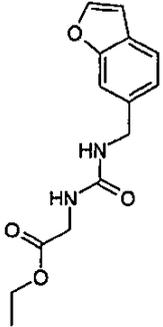
530



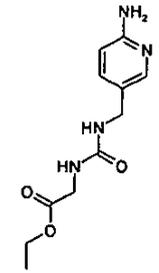
531



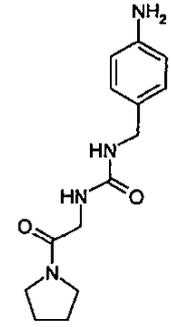
532



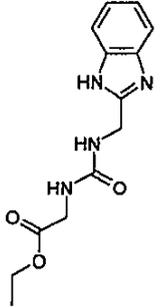
533



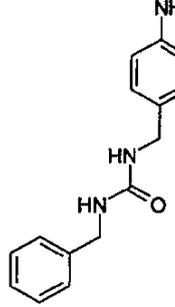
536



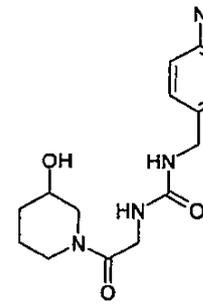
537



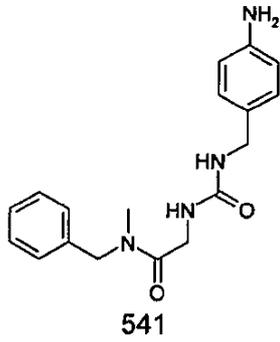
538



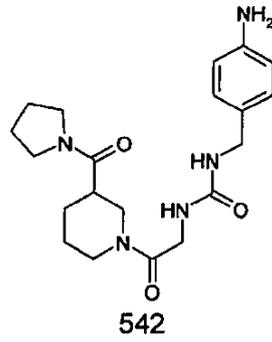
539



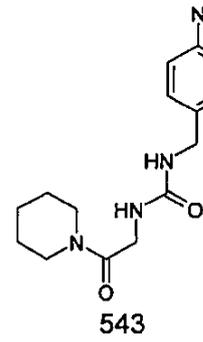
540



541



542



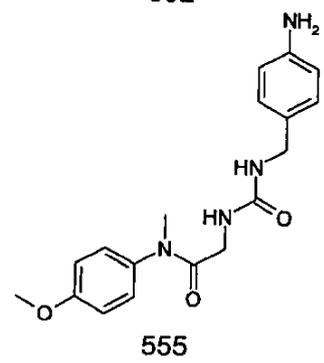
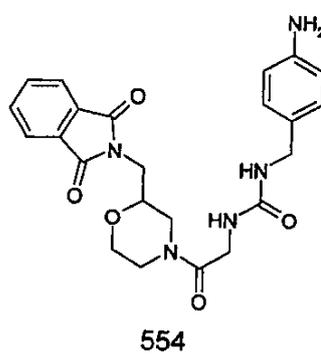
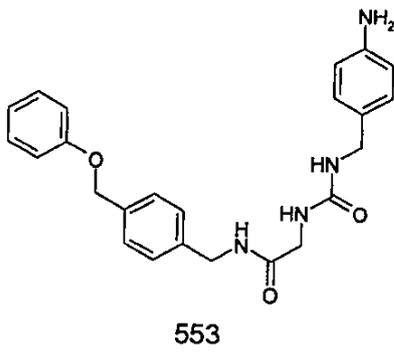
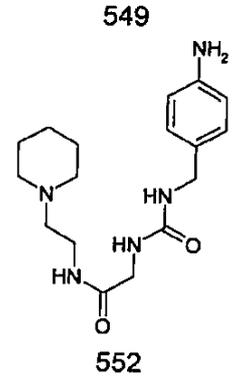
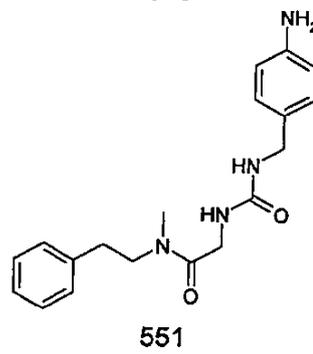
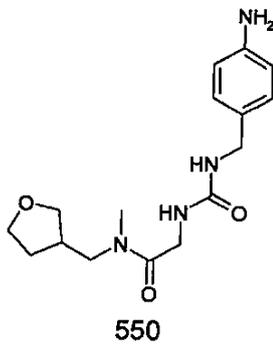
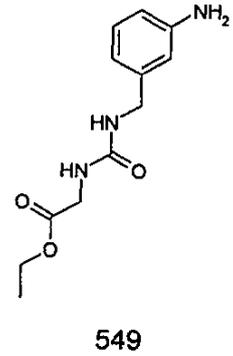
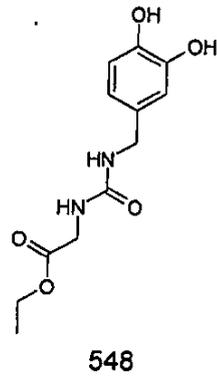
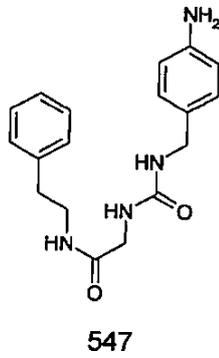
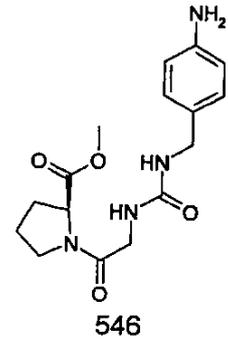
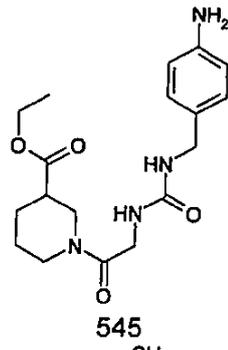
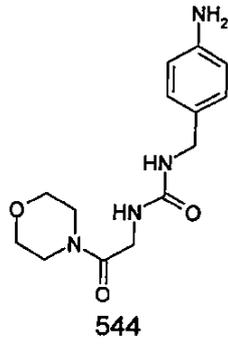
543

10

20

30

40

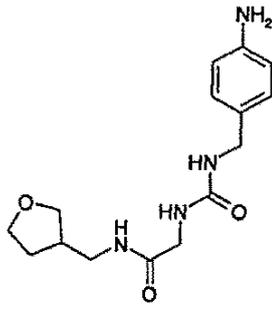


10

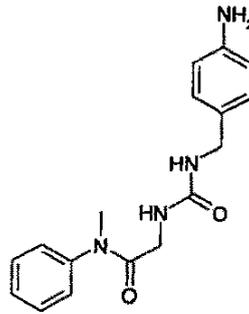
20

30

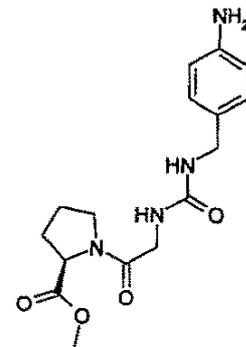
40



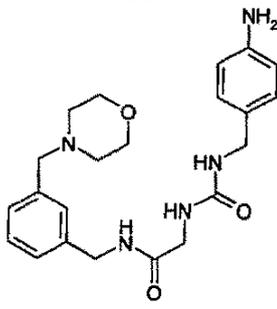
556



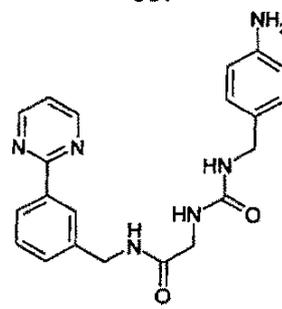
557



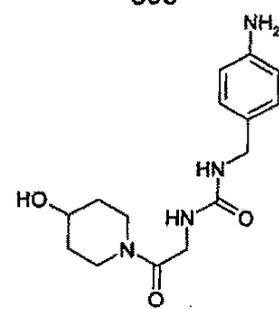
558



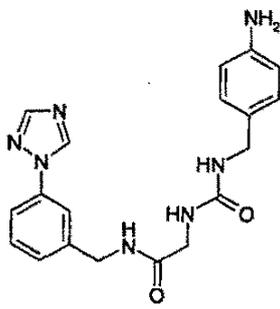
559



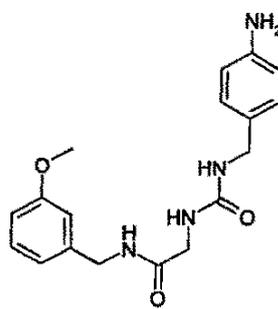
560



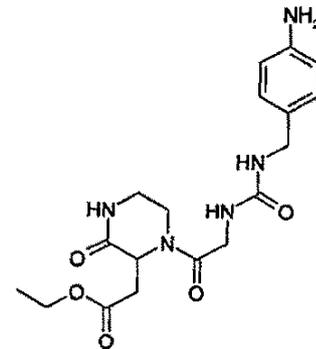
561



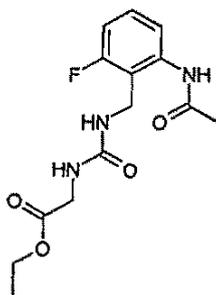
562



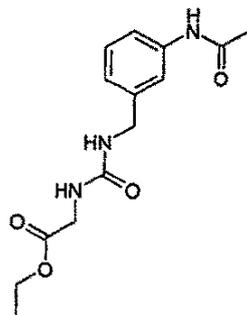
563



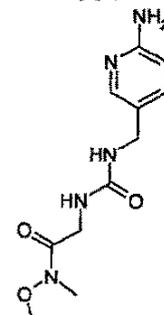
564



565



566



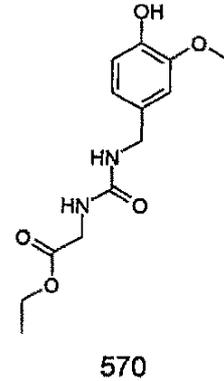
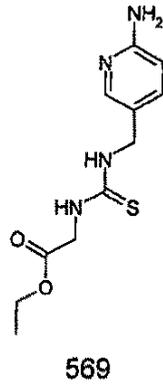
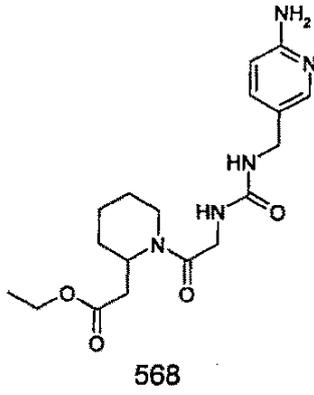
567

10

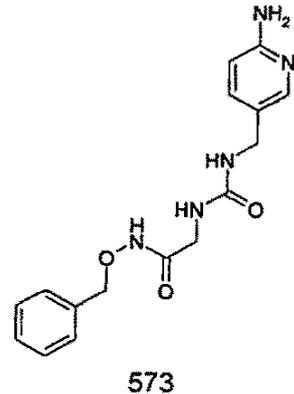
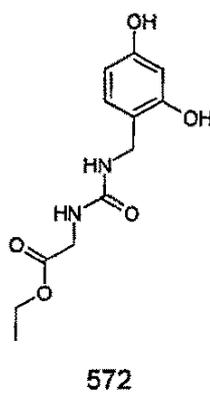
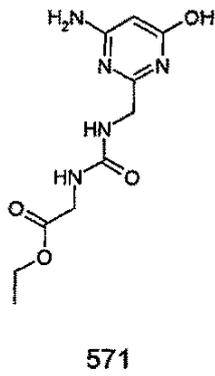
20

30

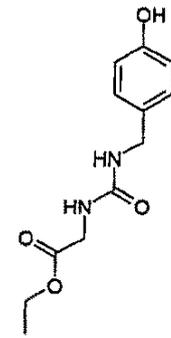
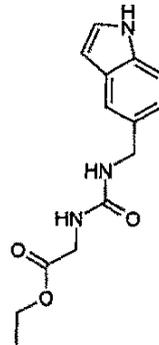
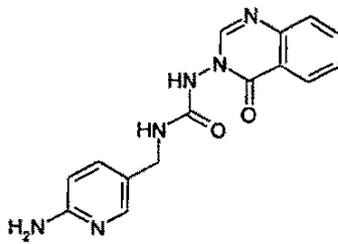
40



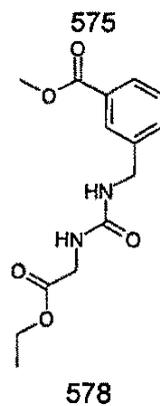
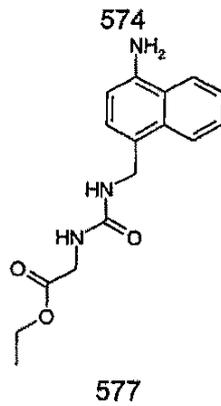
10



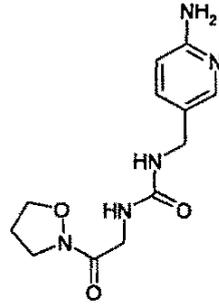
20



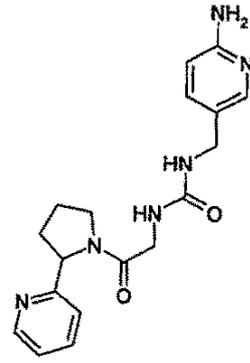
30



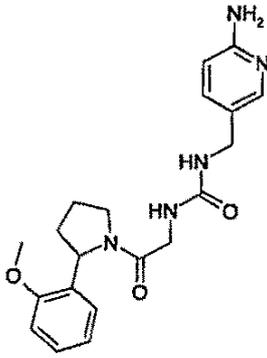
40



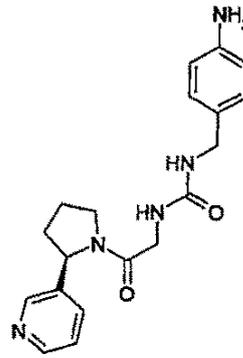
585



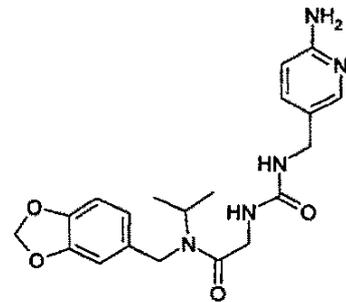
586



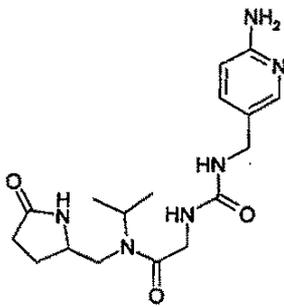
587



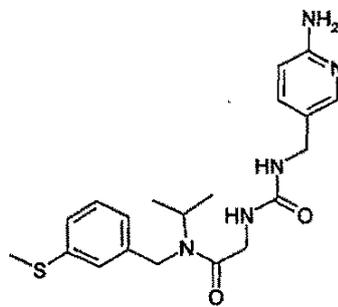
588



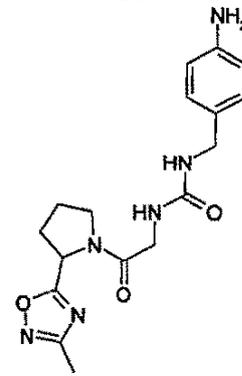
590



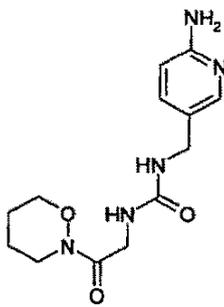
591



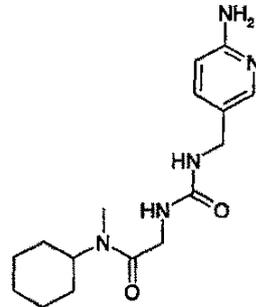
592



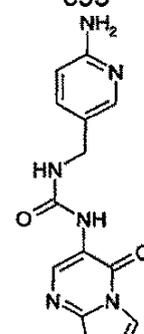
593



594



595



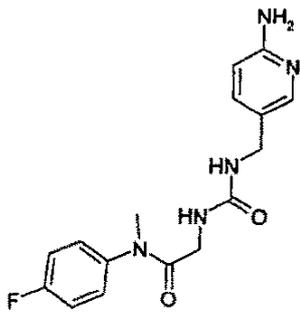
596

10

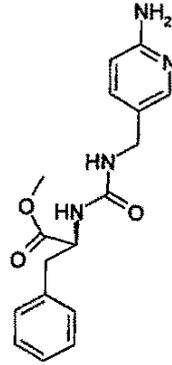
20

30

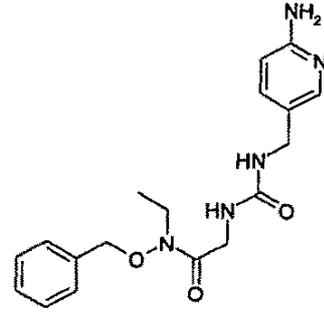
40



597

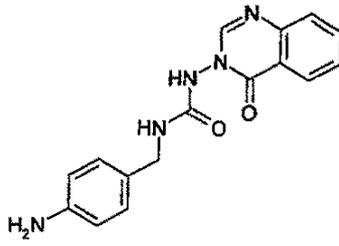


598

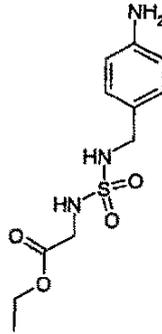


599

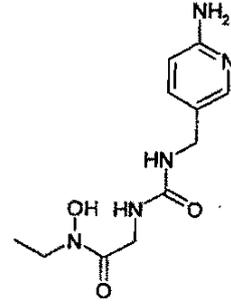
10



600

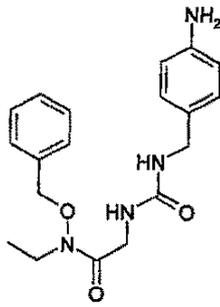


604

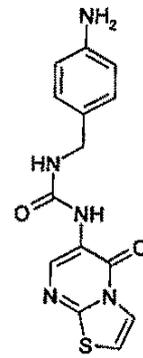


606

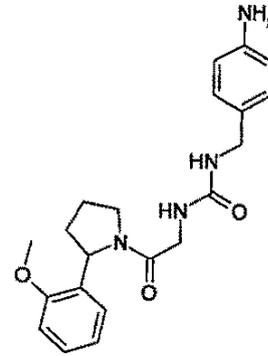
20



607

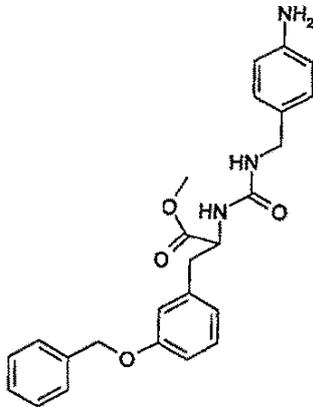


608

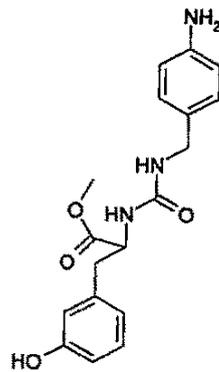


609

30

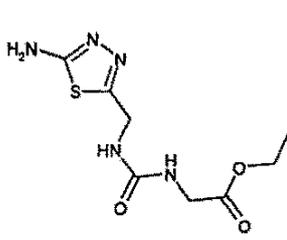


611

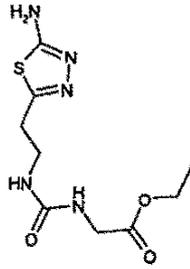


612

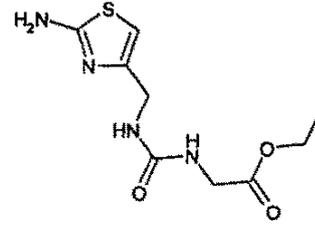
40



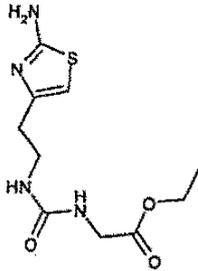
615



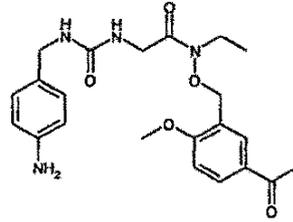
616



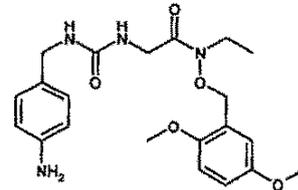
617



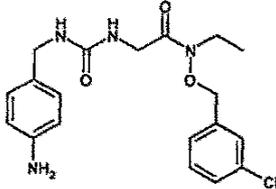
618



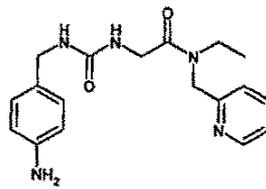
652



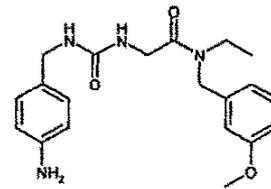
653



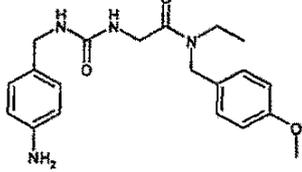
654



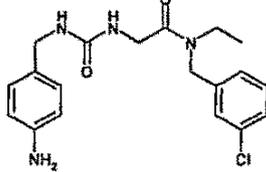
655



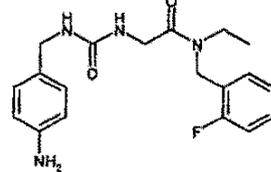
656



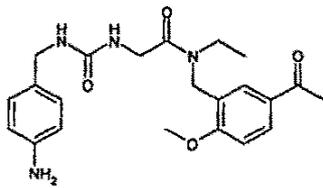
657



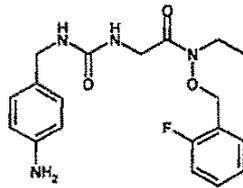
658



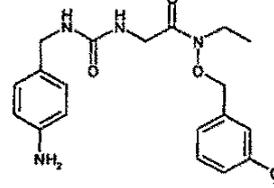
659



660



661

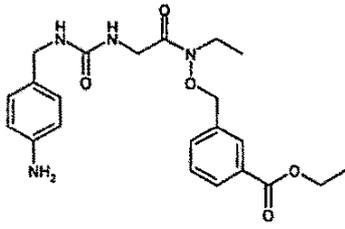


662

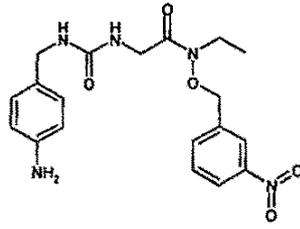
10

20

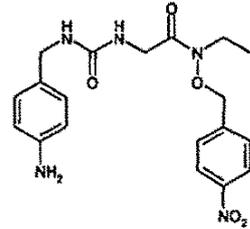
30



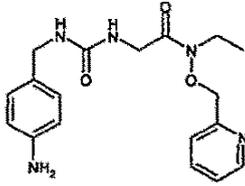
663



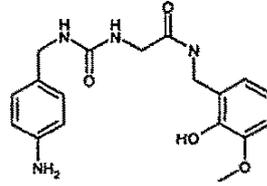
664



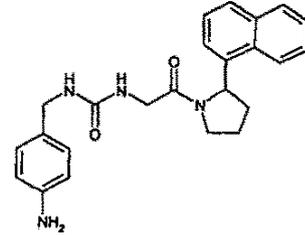
665



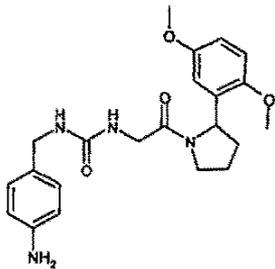
666



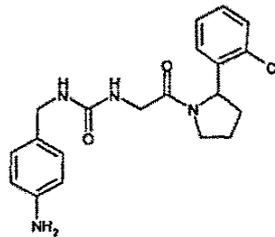
667



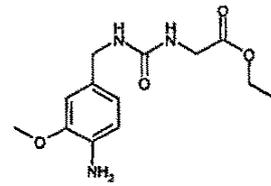
671



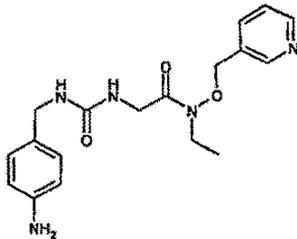
672



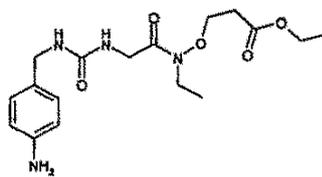
673



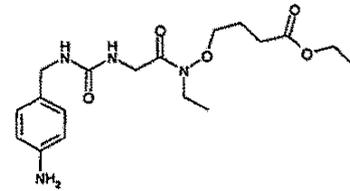
674



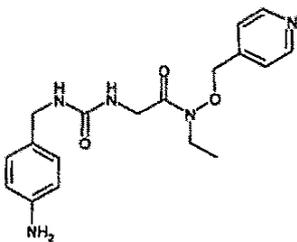
675



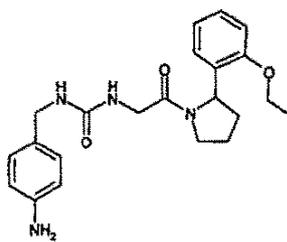
675



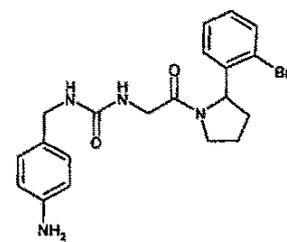
677



678



679

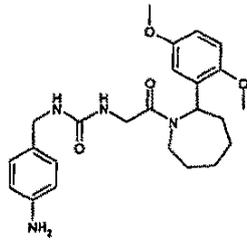


680

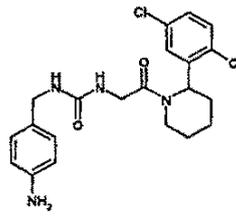
10

20

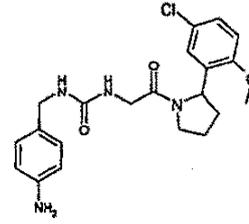
30



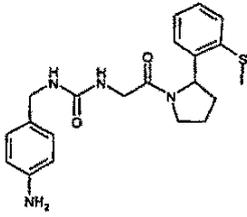
681



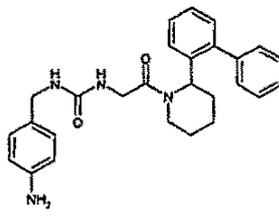
682



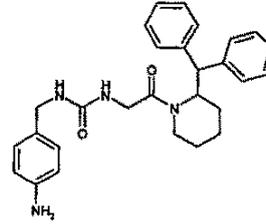
683



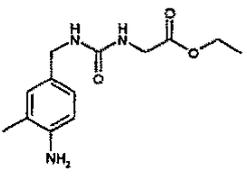
684



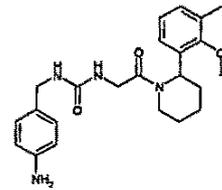
685



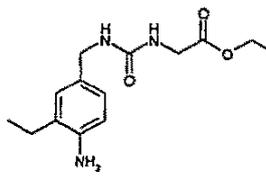
686



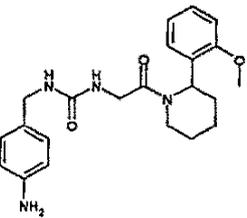
690



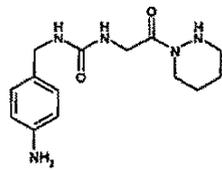
691



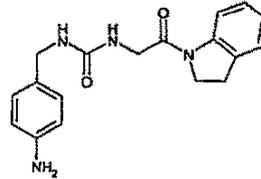
692



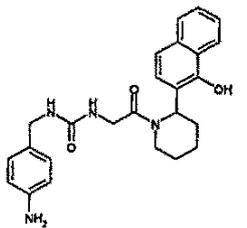
693



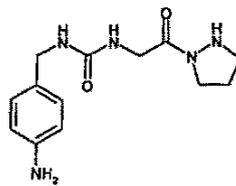
694



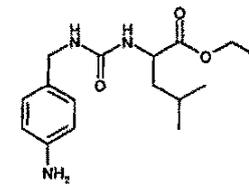
695



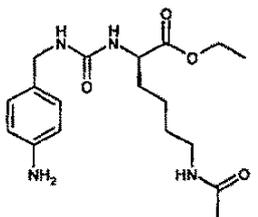
696



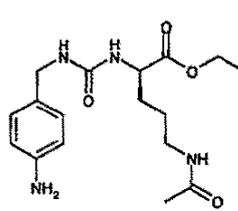
697



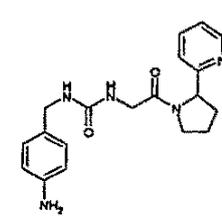
698



699



700



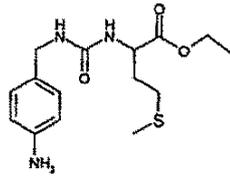
701

10

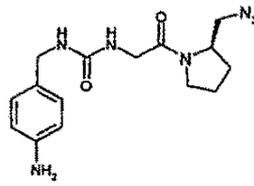
20

30

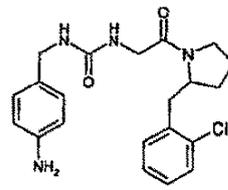
40



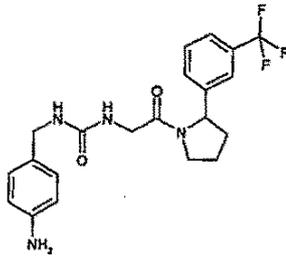
702



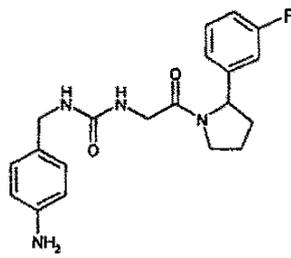
703



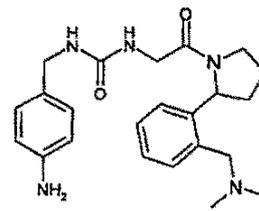
704



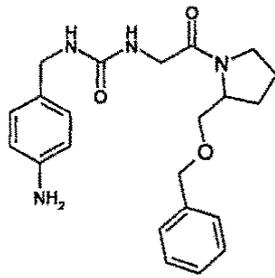
705



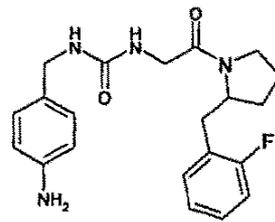
706



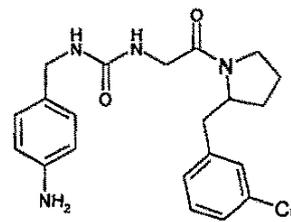
707



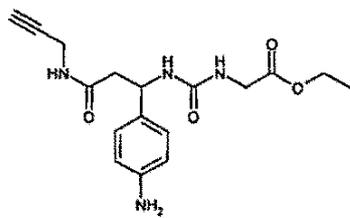
708



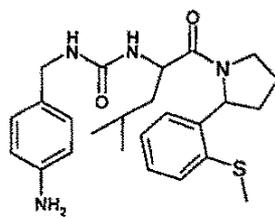
709



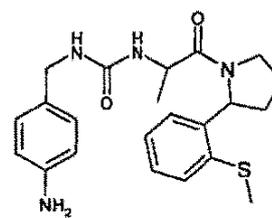
710



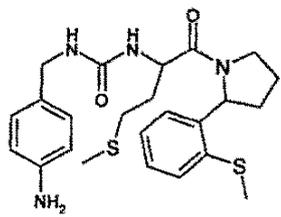
711



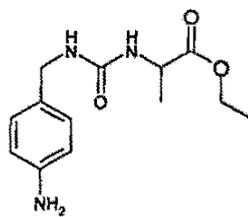
ラセミ混合物 (712+713)



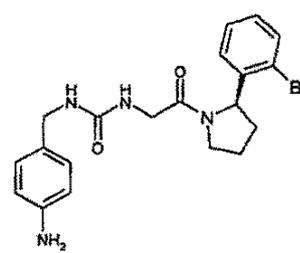
ラセミ混合物 (714+715)



ラセミ混合物 (716+717)



720



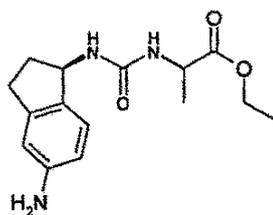
728

10

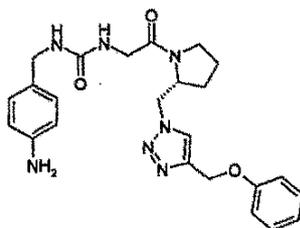
20

30

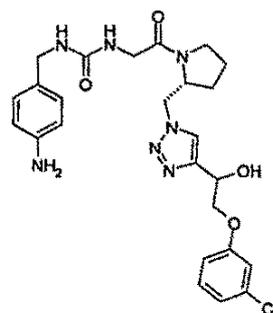
40



729

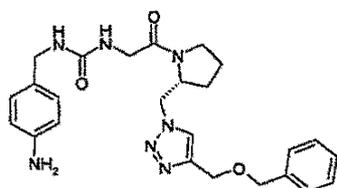


730

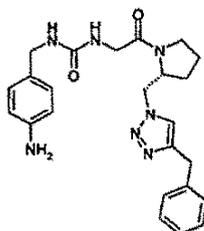


731

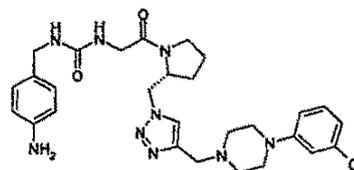
10



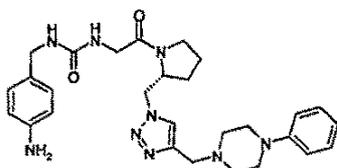
732



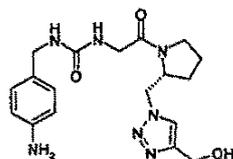
733



734



735



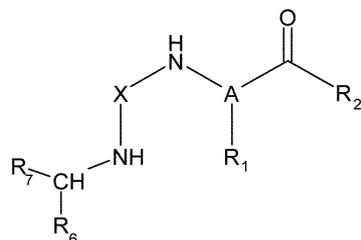
736

20

【 0 1 0 7 】

本発明はまた、式 (I-bis) :

【 化 3 2 】



(I-bis)

30

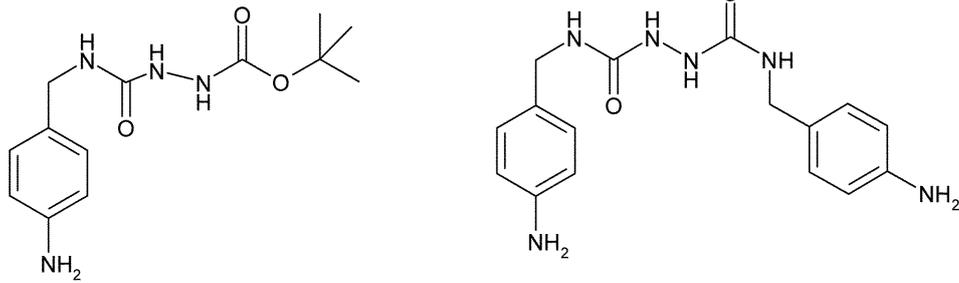
[式中、

- R₁、R₂、A、X及びR₆は、式 (I) 中の上記と同義であり、そして
- R₇は、少なくとも1個のNH₂基により置換されている、アリール基及び5又は6個の環原子を含むヘテロアリール基よりなる群から選択される]を有する化合物、又は

40

その薬学的に許容しうる塩、水和物若しくは水和塩、又はその多形結晶構造、ラセミ体、ジアステレオマー若しくはエナンチオマーに関する；ただし、以下の化合物を除く：

【化33】



10

【0108】

除外化合物は、それぞれRN 1174633-24-9及び343823-60-9を有する既知化合物である。

【0109】

好ましくは、式(I-bis)において、 R_6 は、Hである。

【0110】

好ましくは、式(I-bis)において、 R_7 は、アリール又は6個の環原子を含むヘテロアリール基であり、そしてパラ位で1個の NH_2 基により置換されている。

【0111】

好ましい実施態様では、式(I-bis)において、 R_2 は、式(I)中の上記と同義の式： NR_3R_4 の基であり、そして好ましくは R_1 は、Hである。

20

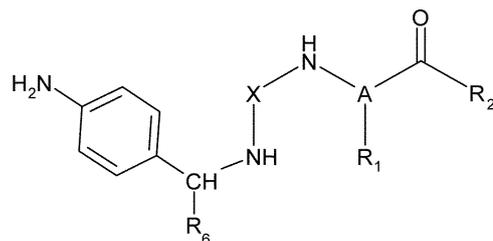
【0112】

別の好ましい実施態様では、式(I-bis)において、 R_2 は、式(I)中の上記と同義の式： OR_5 の基であり、そして好ましくは R_1 は、Hである。

【0113】

本発明はまた、式(I-ter)：

【化34】



(I-ter)

30

[式中、 R_1 、 R_2 、A、X及び R_6 は、式(I)中の上記と同義である]を有する化合物に関する；ただし、上記1174633-24-9及び343823-60-9化合物を除く。

【0114】

好ましくは、式(I-ter)において、 R_6 は、Hである。

【0115】

好ましい実施態様では、式(I-ter)において、 R_2 は、式(I)中の上記と同義の式： NR_3R_4 の基であり、そして好ましくは R_1 は、Hである。

40

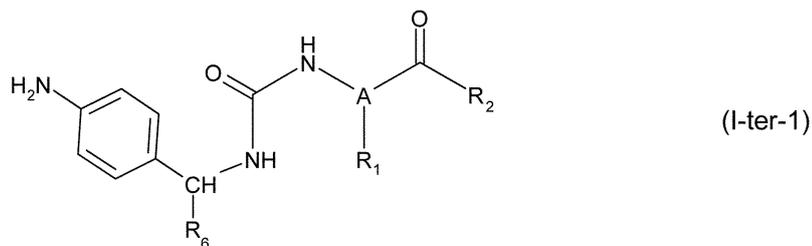
【0116】

別の好ましい実施態様では、式(I-ter)において、 R_2 は、式(I)中の上記と同義の式： OR_5 の基であり、そして好ましくは R_1 は、Hである。

【0117】

本発明はまた、式(I-ter-1)：

【化35】



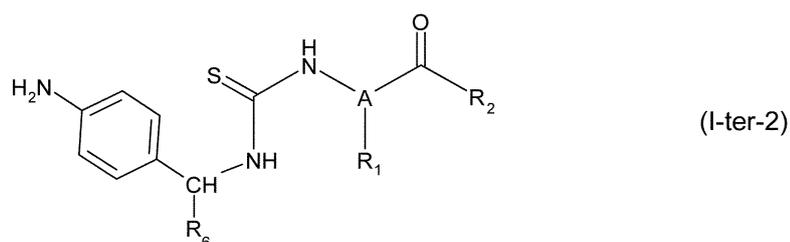
10

[式中、 R_1 、 R_2 、 A 、及び R_6 は、式 (I) 中の上記と同義である] を有する化合物に関する；ただし、上記1174633-24-9及び343823-60-9化合物を除く。

【0118】

本発明はまた、式 (I-ter-2) :

【化36】



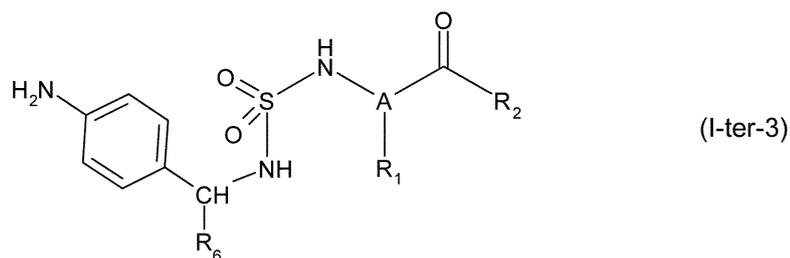
20

[式中、 R_1 、 R_2 、 A 、及び R_6 は、式 (I) 中の上記と同義である] を有する化合物に関する。

【0119】

本発明はまた、式 (I-ter-3) :

【化37】



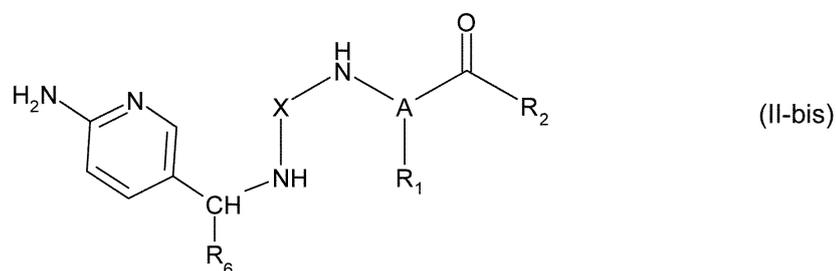
30

[式中、 R_1 、 R_2 、 A 、及び R_6 は、式 (I) 中の上記と同義である] を有する化合物に関する。

【0120】

本発明はまた、式 (II-bis) :

【化38】



50

[式中、 R_1 、 R_2 、 A 、 X 及び R_6 は、式(I)中の上記と同義である] を有する化合物に関する。

【0121】

好ましくは、式(II-bis)において、 R_6 は、 H である。

【0122】

好ましい実施態様では、式(II-bis)において、 R_2 は、式(I)中の上記と同義の式： NR_3R_4 の基であり、そして好ましくは R_1 は、 H である。

【0123】

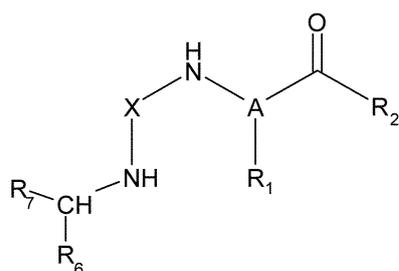
別の好ましい実施態様では、式(II-bis)において、 R_2 は、式(I)中の上記と同義の式： OR_5 の基であり、そして好ましくは R_1 は、 H である。

10

【0124】

本発明はまた、式(I-bis-1)：

【化39】



(I-bis-1)

20

[式中、

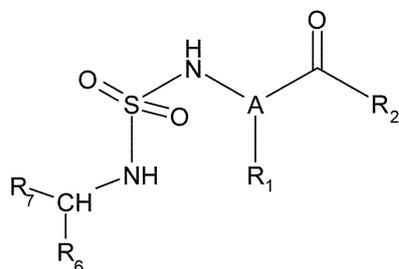
- R_1 、 R_2 、 A 、 X 及び R_6 は、式(I)中の上記と同義であり、そして
- R_7 は、好ましくは少なくとも1個の NH_2 基により置換されている、アリール基及び5個の環原子を含むヘテロアリール基よりなる群から選択される] を有する化合物、又はその薬学的に許容しうる塩、水和物若しくは水和塩、又はその多形結晶構造、ラセミ体、ジアステレオマー若しくはエナンチオマーに関する。

【0125】

30

本発明はまた、式(I-bis-2)：

【化40】



(I-bis-2)

40

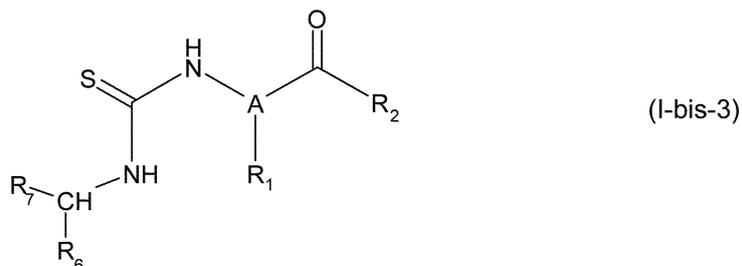
[式中、

- R_1 、 R_2 、 A 、及び R_6 は、式(I)中の上記と同義であり、そして
- R_7 は、好ましくは少なくとも1個の NH_2 基により置換されている、アリール基及び5個の環原子を含むヘテロアリール基よりなる群から選択される] を有する化合物、又はその薬学的に許容しうる塩、水和物若しくは水和塩、又はその多形結晶構造、ラセミ体、ジアステレオマー若しくはエナンチオマーに関する。

【0126】

本発明はまた、式(I-bis-3)：

【化41】



10

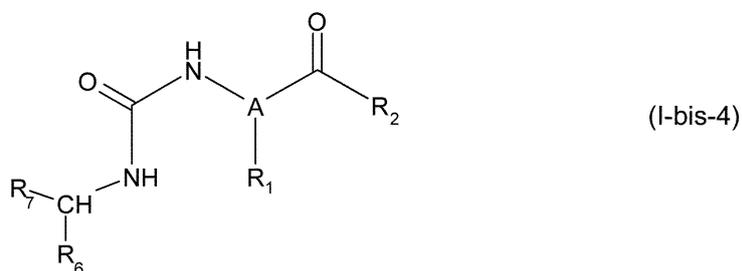
[式中、

- R₁、R₂、A、及びR₆は、式(I)中の上記と同義であり、そして
- R₇は、好ましくは少なくとも1個のNH₂基により置換されている、アリール基及び5個の環原子を含むヘテロアリール基よりなる群から選択される]を有する化合物、又はその薬学的に許容しうる塩、水和物若しくは水和塩、又はその多形結晶構造、ラセミ体、ジアステレオマー若しくはエナンチオマーに関する。

【0127】

本発明はまた、式(I-bis-4)：

【化42】



20

[式中、

- R₁、R₂、A、及びR₆は、式(I)中の上記と同義であり、そして
- R₇は、好ましくは少なくとも1個のNH₂基により置換されている、アリール基及び5個の環原子を含むヘテロアリール基よりなる群から選択される]を有する化合物、又はその薬学的に許容しうる塩、水和物若しくは水和塩、又はその多形結晶構造、ラセミ体、ジアステレオマー若しくはエナンチオマーに関する。

30

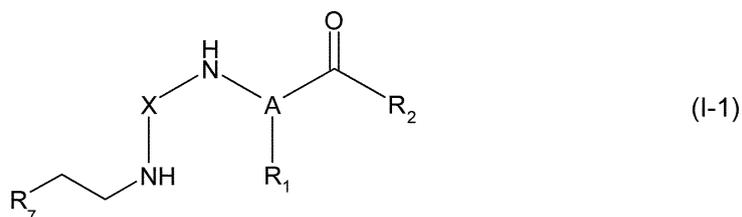
【0128】

好ましくは、式(I-bis-1)、(I-bis-2)、(I-bis-3)及び(I-bis-4)において、Aは、CHであり、そしてR₁は、Hである。

【0129】

本発明はまた、式(I-1)；

【化43】



40

[式中、

- R₁、R₂、X、及びAは、式(I)中の上記と同義であり、そして

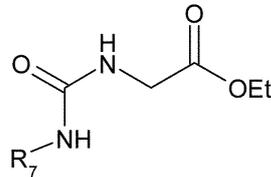
50

- R₇ は、好ましくは少なくとも 1 個の NH₂ 基により置換されている、アリール基及び 5 個の環原子を含むヘテロアリール基よりなる群から選択される] を有する化合物、又はその薬学的に許容しうる塩、水和物若しくは水和塩、又はその多形結晶構造、ラセミ体、ジアステロマー若しくはエナンチオマーに関する。

【 0 1 3 0 】

本発明はまた、式 (XIII-bis) :

【 化 4 4 】



(XIII-bis)

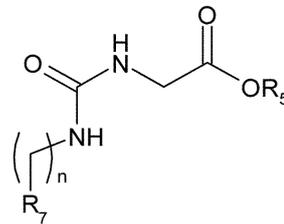
10

[式中、R₇ は、少なくとも 1 個の NH₂ 基により置換されている、アリール基及び 5 又は 6 個の環原子を含むヘテロアリール基よりなる群から選択される] を有する化合物に関する。

【 0 1 3 1 】

本発明はまた、式 (XXIII) :

【 化 4 5 】



(XXIII)

20

[式中、n 及び R₅ は、式 (I) 中の上記と同義であり、そして R₇ は、少なくとも 1 個の窒素原子及び 1 個の硫黄原子を環内に含み、かつ 1 個の NH₂ 基を置換基として含むヘテロアリール基である] を有する化合物に関する。

30

【 0 1 3 2 】

式 (XXIII) の化合物の中では、上記と同義の式 (XXIII-1) 又は (XXIII-2) を有する好ましい化合物を引用することができる。

【 0 1 3 3 】

本発明はまた、式 (II)、(III)、(IV)、(IV-1)、(IV-2)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(VIII-1)、(VIII-2)、(IX)、(X)、(XI)、(XI-1)、(XI-2)、(XII)、(XIII-bis)、(XIV)、及び (XV) (該式は、上記と同義である) の 1 つを有する化合物自体に関する。

【 0 1 3 4 】

本発明はまた、上記と同義の式 (I-bis)、(I-ter)、(II-bis)、(II)、(III)、(IV)、(IV-1)、(IV-2)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(VIII-1)、(VIII-2)、(IX)、(X)、(XI)、(XI-1)、(XI-2)、(XII)、(XIII-bis)、(XIV)、及び (XV) の化合物を、薬学的に許容しうるビヒクルと合わせて含む、医薬組成物に関する。

40

【 0 1 3 5 】

「薬学的に許容しうる」とは、妥当な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応などを伴わず、合理的なリスク対効果比に相応する、ヒト及び下等動物の細胞と接触させる使用に適していることを意味する。

【 0 1 3 6 】

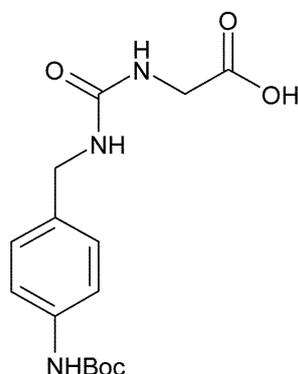
50

本発明はまた、化合物428～433、436、490～494、509～533、536～578、585～588、590～600、604、606～609、611、及び612自体、更にはこれらの化合物の少なくとも1種を含む医薬組成物に関する。本発明はまた、化合物652～667、671～686、690～717、720、及び730～736自体、更にはこれらの化合物の少なくとも1種を含む医薬組成物に関する。

【0137】

本発明はまた、上記と同義の式(III)を有する化合物の製造方法であって、化合物： $\text{HN}(\text{R}_4)(\text{OR}'_a)$ (式(XVI)を有する)と下記式(XVII)：

【化46】



(XVII)

10

20

を有する化合物との反応を含む方法に関する。

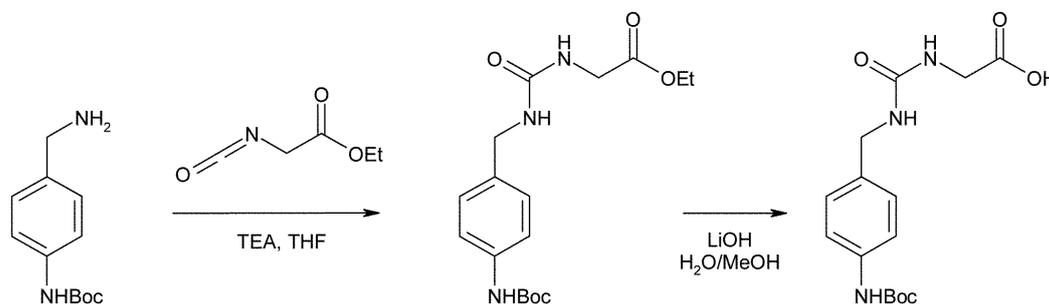
【0138】

本方法は、2工程を含むが、第1の工程は、EDAP(1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)、ジイソプロピルエチルアミン(DIEA)及びジクロロメタン(DCM)の存在下で行われ、そして第2の工程は、トリフルオロ酢酸(TFA)及びジクロロメタン(DCM)の存在下で行われる。

【0139】

式(XVII)を有する化合物は、以下の反応スキームにより調製される：

【化47】



30

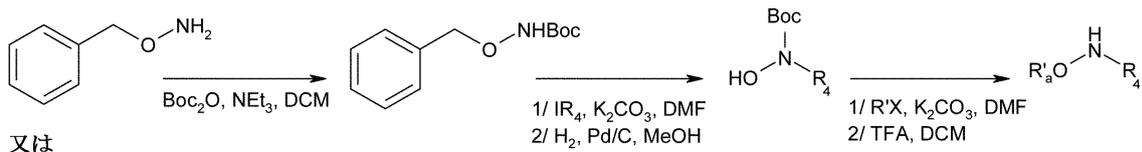
【0140】

式(XVI)を有する化合物は、以下の両方の反応スキームのうち的一方により調製される：

40

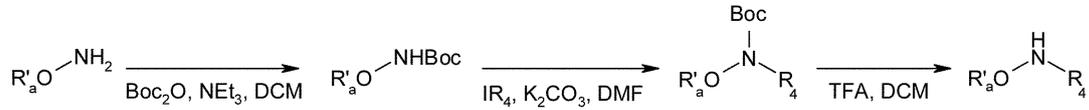
【化48】

1)



又は

2)



10

【0141】

本発明はまた、上記と同義の式(IV)を有する化合物の製造方法であって、化合物： $\text{H-N(R}_4\text{)(R}_3\text{)}$ (式(XVIII)を有する)と上記の式(XVII)を有する化合物との反応を含む方法に関する。

【0142】

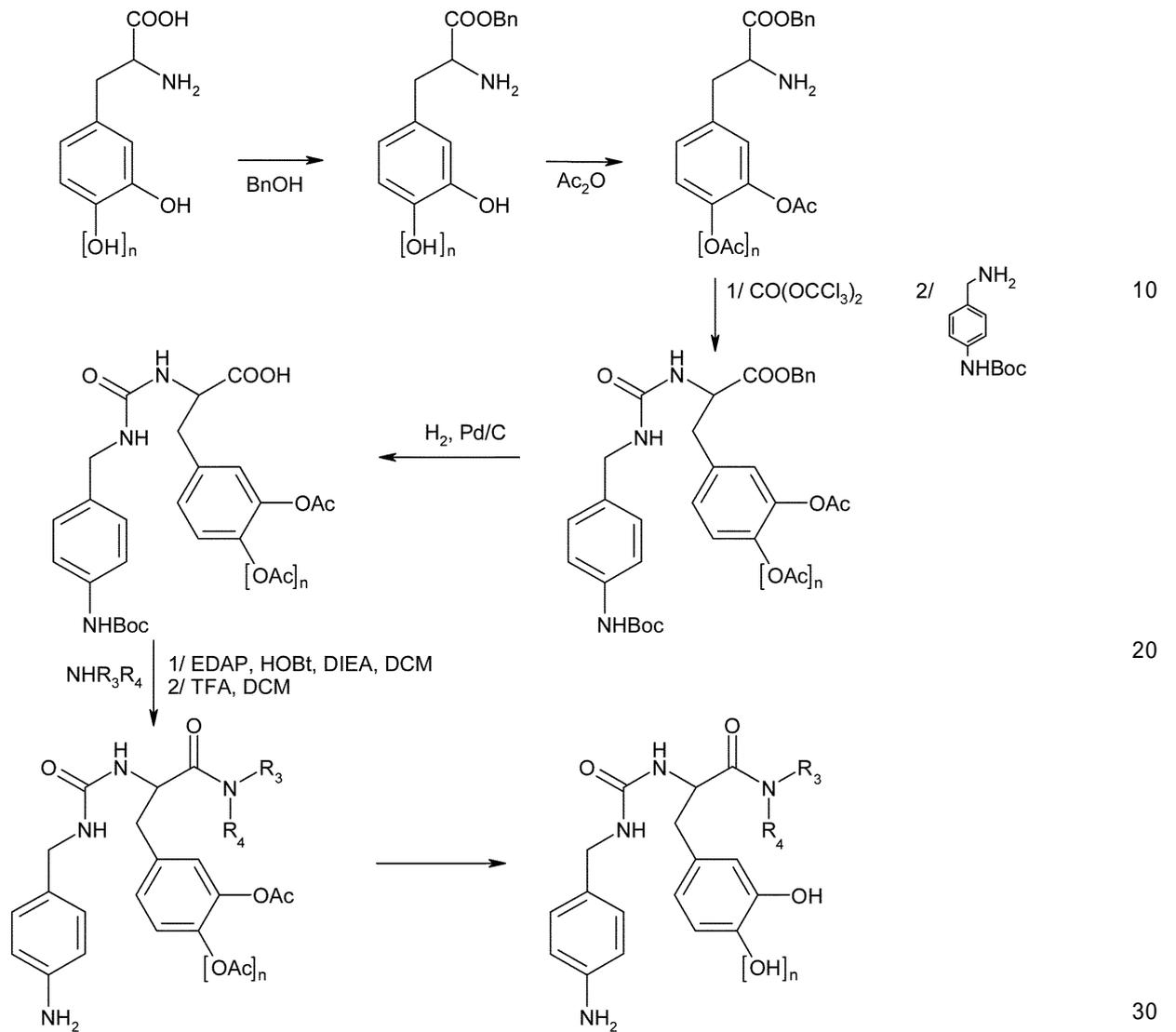
式(XVII)の化合物は、式： $\text{NH}_2\text{(R}_4\text{)}$ の化合物から還元的アミノ化することにより得ることができる。

【0143】

本発明はまた、以下の反応スキームによる、上記と同義の式(V)を有する化合物の製造方法に関する：

20

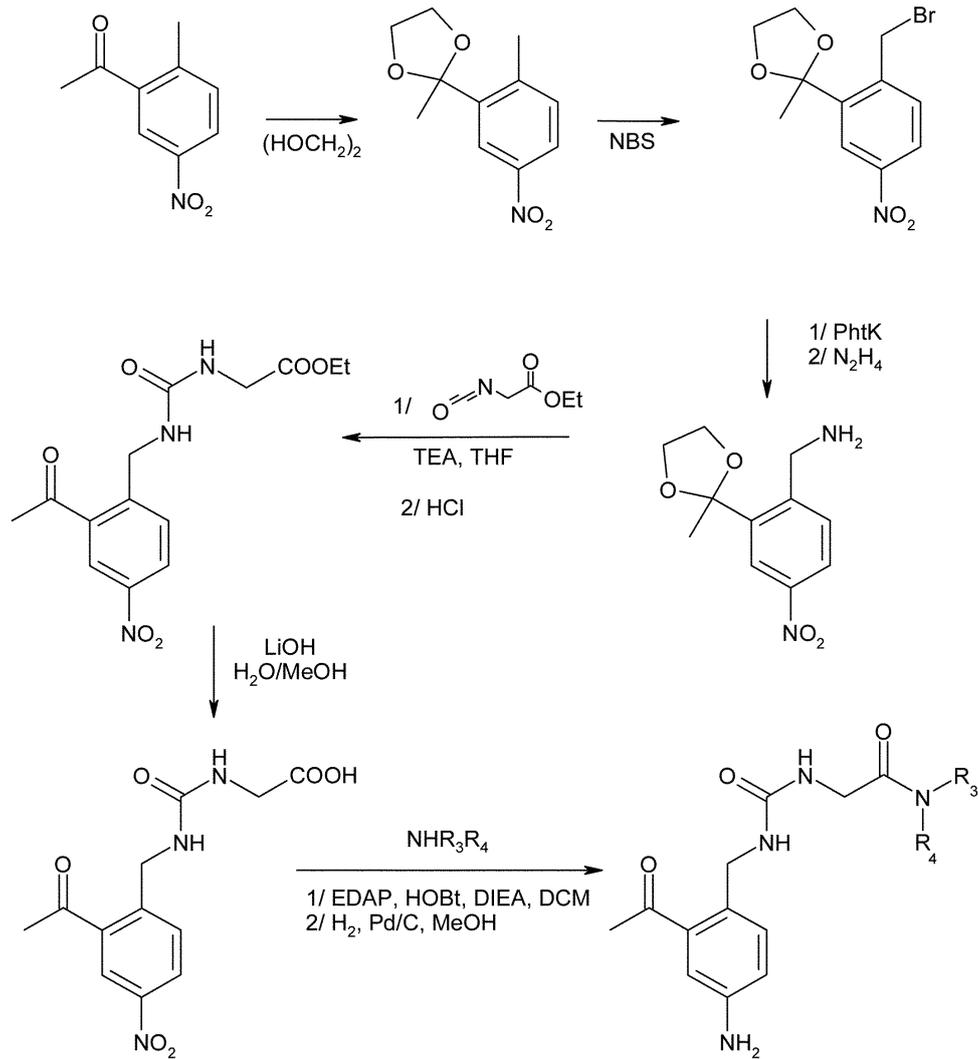
【化49】



【0144】

本発明はまた、以下の反応スキームによる、上記と同義の式(VI)を有する化合物の製造方法に関する：

【化50】

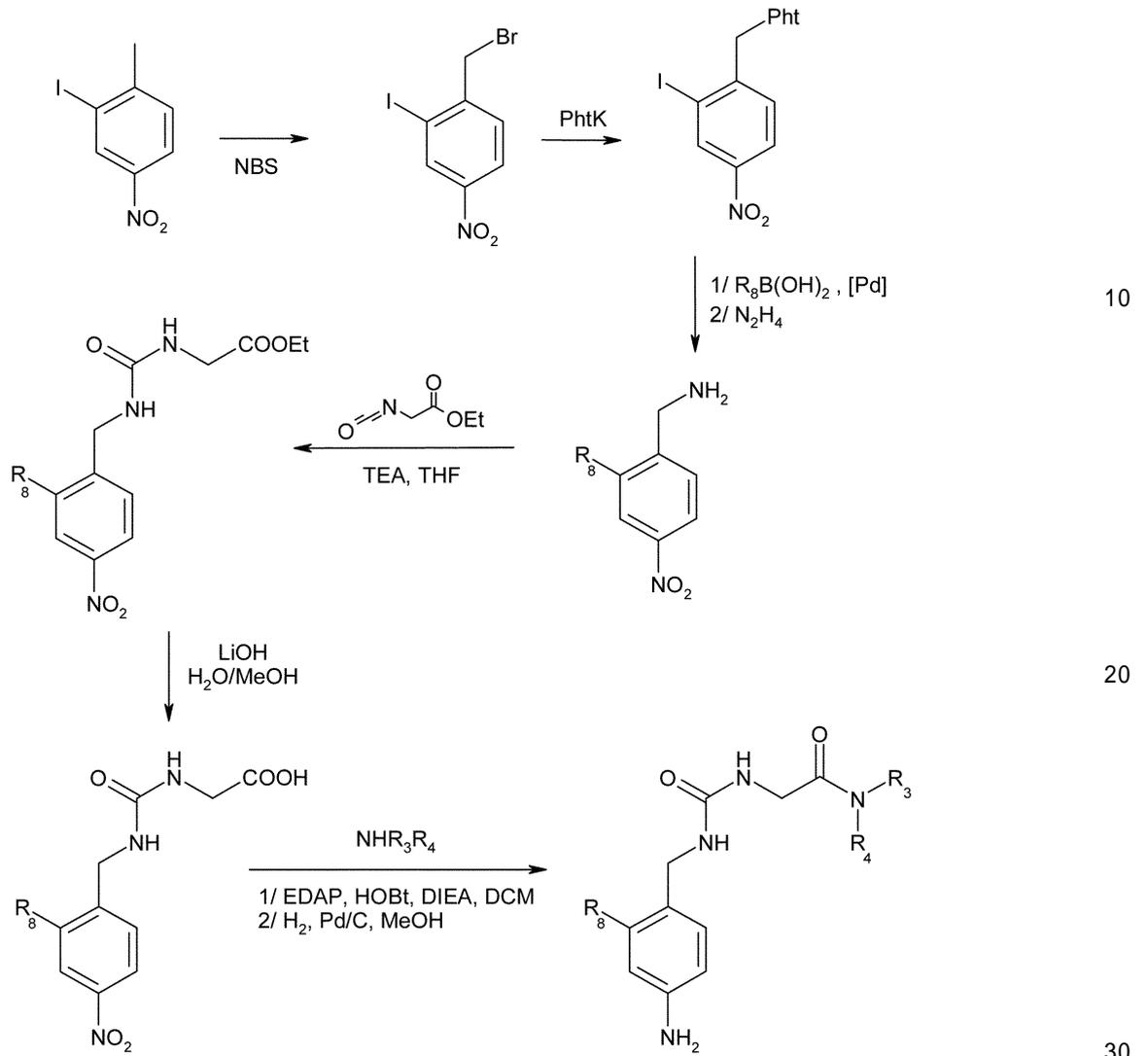


NBS = N-ブロモスクシンイミド

【0145】

本発明はまた、以下の反応スキームによる、上記と同義の式(VII)を有する化合物の製造方法に関する：

【化51】



【0146】

本発明はまた、上記と同義の式(VIII)を有する化合物の製造方法であって、上記式(XVII)を有する化合物と式(XIX)：

【化52】



40

[式中、A'、R₁₁及びR₁₂は、式(VIII)中の上記と同義である]を有する化合物との反応を含む方法に関する。

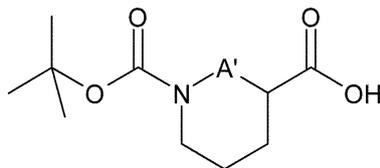
【0147】

本方法は、2工程を含むが、第1の工程は、EDAP、HOBT、DIEA及びDCMの存在下で行われ、そして第2の工程は、TFA及びDCMの存在下で行われる。

【0148】

式(XIX)を有する化合物は、下記式：

【化53】



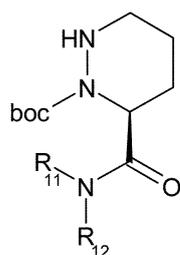
を有する化合物から、EDAP、HOBT、DIEA及びDCMの存在下で、そして次にTFA及びDCMの存在下で調製される。

10

【0149】

本発明はまた、上記と同義の式(VIII-2)を有する化合物の製造方法であって、上記式(XVII)を有する化合物と式(XX)：

【化54】



(XX)

20

[式中、 R_{11} 及び R_{12} は、式(VIII)中の上記と同義である]を有する化合物との反応を含む方法に関する。

【0150】

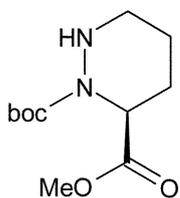
本方法は、2工程を含むが、第1の工程は、EDAP、HOBT、DIEA及びDCMの存在下で行われ、そして第2の工程は、TFA及びDCMの存在下で行われる。

【0151】

本発明はまた、上記と同義の式(VIII-2)を有する化合物の製造方法であって、上記式(XVII)を有する化合物と式(XXI)：

30

【化55】



(XXI)

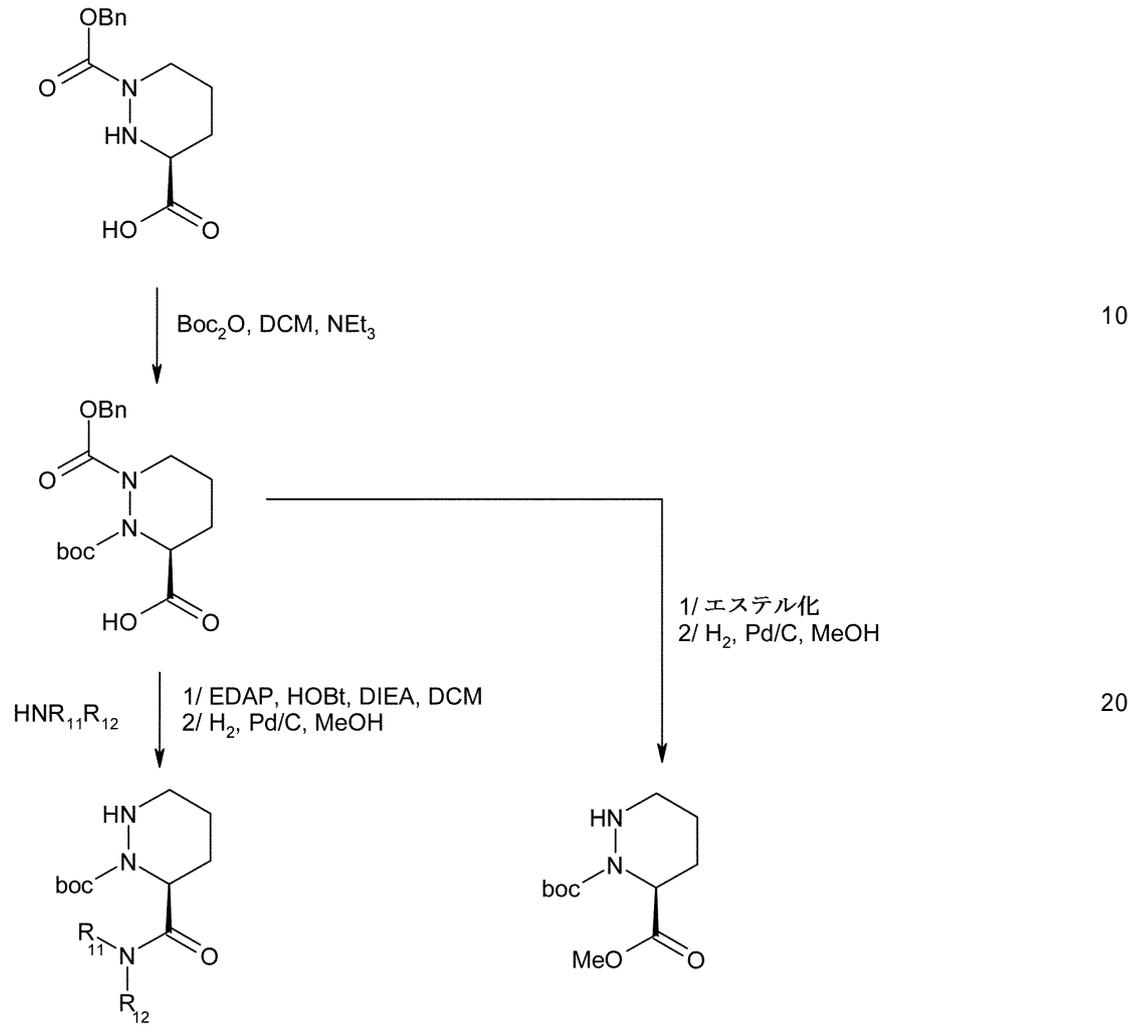
を有する化合物との、アミン： $NH(R_{11})(R_{12})$ の存在下での反応を含む方法に関する。

40

【0152】

式(XX)及び(XXI)の化合物は、以下の反応スキームにより調製される：

【化56】

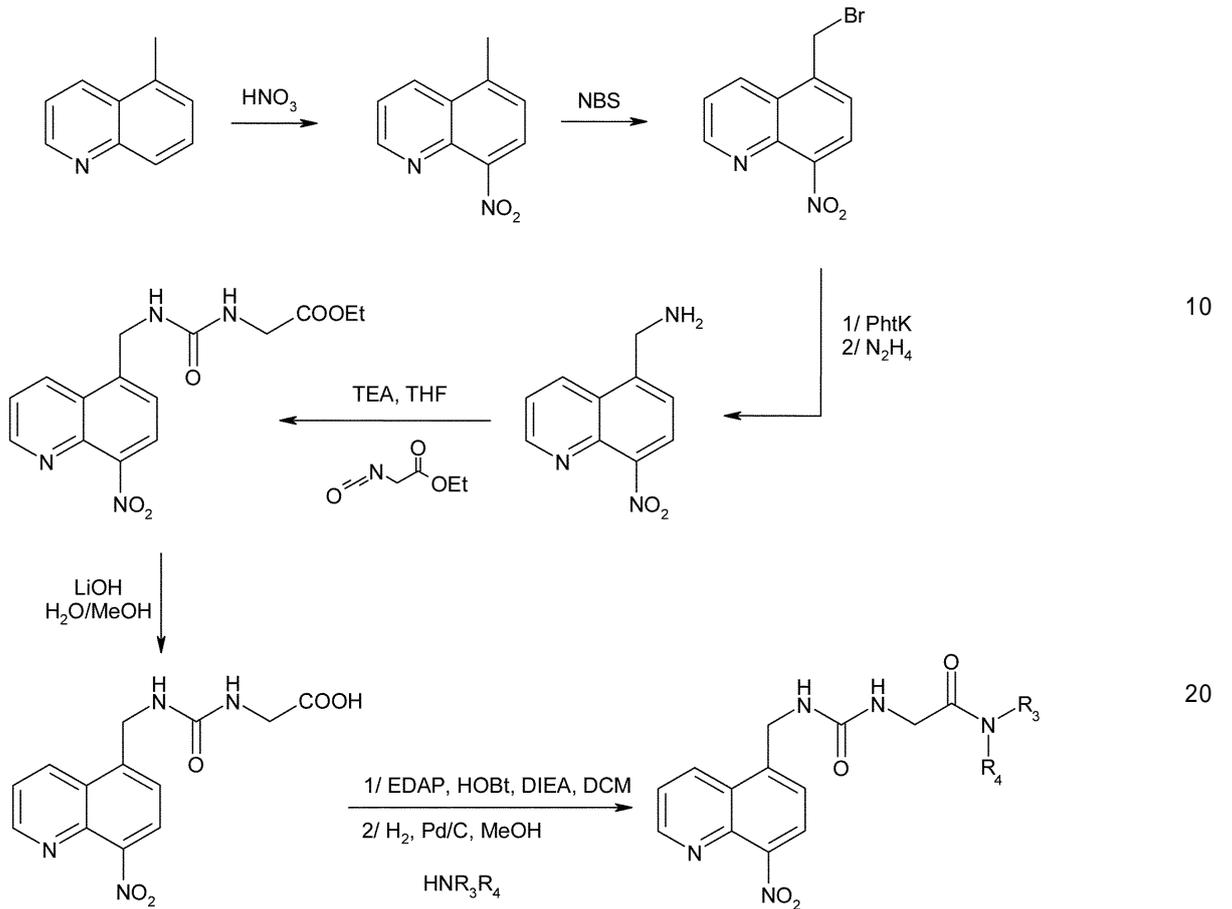


【0153】

30

本発明はまた、以下の反応スキームによる、上記と同義の式(IX)を有する化合物の製造方法に関する：

【化57】



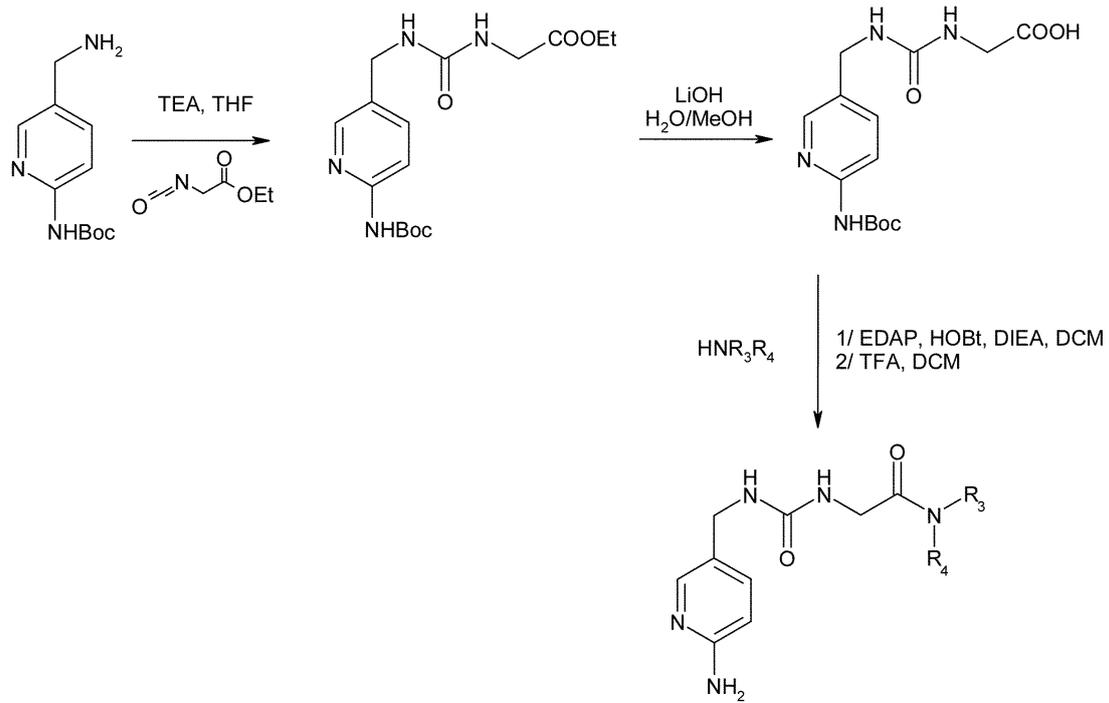
TEA = トリエチルアミン

【0154】

30

本発明はまた、以下の反応スキームによる、上記と同義の式(X)を有する化合物の製造方法に関する：

【化58】



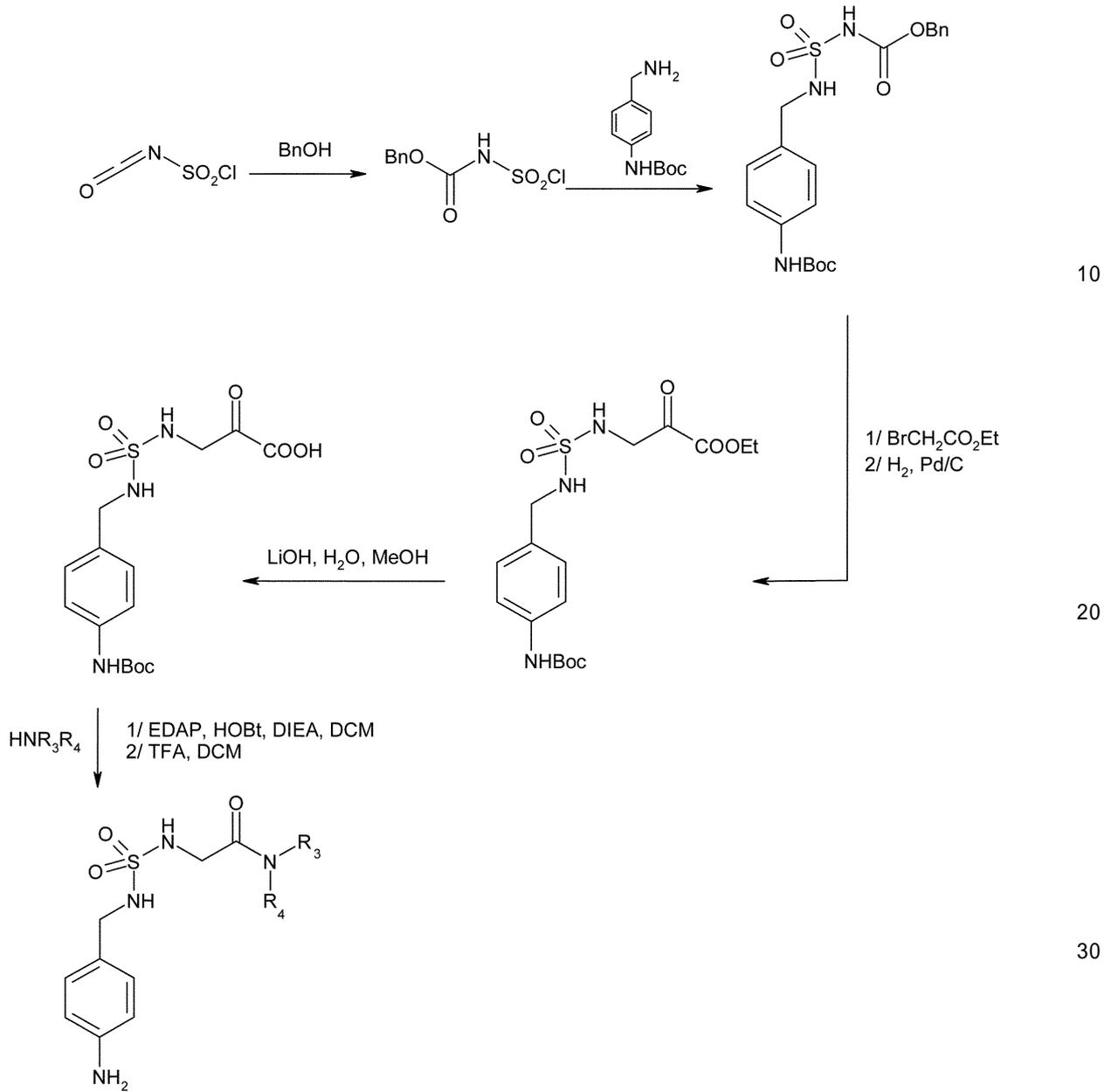
10

20

【0155】

本発明はまた、以下の反応スキームによる、上記と同義の式(XI-1)を有する化合物の製造方法に関する：

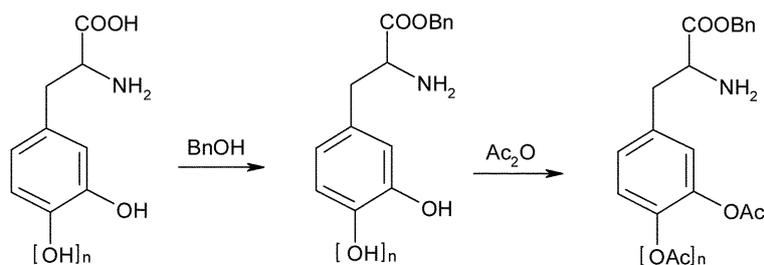
【化59】



【0156】

本発明はまた、以下の反応スキームによる、上記と同義の式(XI-2)を有する化合物の製造方法に関する：

【化62】



【0158】

10

本発明はまた、上記と同義の式(XIII)を有する化合物の製造方法であって、イソシアナト酢酸エチルと式： $H_2N-(CH(R_6))_n-R_7$ （ここで、 n 、 R_6 及び R_7 は、式(XIII)中と同義である）を有するアミンとの反応を含む方法に関する。

【0159】

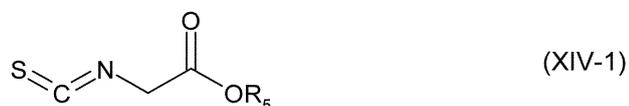
本反応は、テトラヒドロフラン（THF）又はジメチルホルムアミド（DMF）のような溶媒中で行われる。

【0160】

本発明はまた、上記と同義の式(XIV)を有する化合物の製造方法であって、式(XIV-1)：

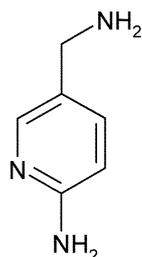
【化63】

20



を有するイソチオシアナト酢酸エステルと、下記式：

【化64】



30

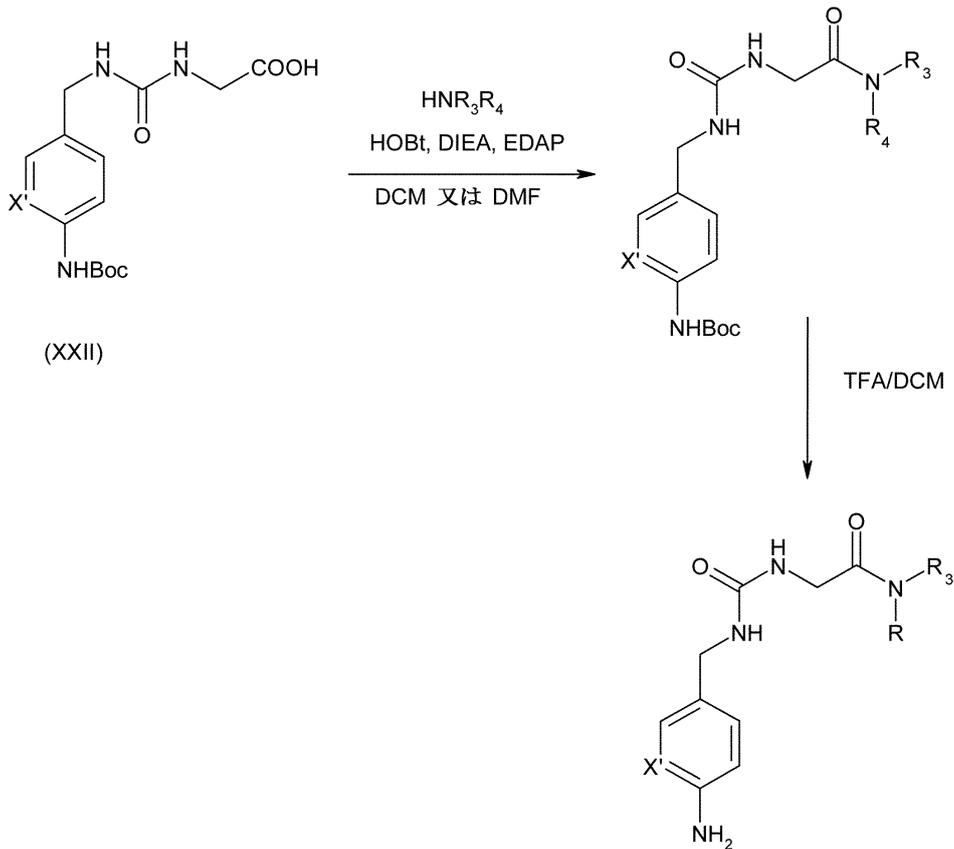
を有するアミンとの反応を含む方法に関する。

【0161】

本発明はまた、以下の反応スキームによる、上記と同義の式(XV)を有する化合物の製造方法に関する：

40

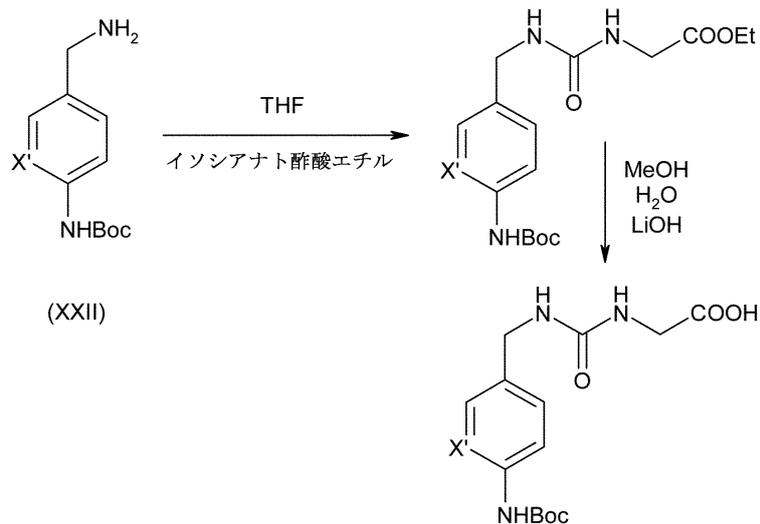
【化65】



【0162】

式(XXII)を有する上記の化合物は、以下の反応スキームにより調製される：

【化66】



【0163】

本発明はまた、上記と同義の式(XXIII)を有する化合物の製造方法であって、式： $R_7 - (CH_2)_n - NH_2$ (式中、 R_7 及び n は、式(XXIII)中の上記と同義である)を有する化合物と、式： $R_5O - CO - CH_2 - NCO$ (ここで、 R_5 は、式(I)中の上記と同義である)のイソシアナト酢酸エステル化合物との反応を含む方法に関する。

【0164】

実験の部

A 化合物の合成

一般法。全ての市販の試薬 (Aldrich、Acros、Chembridge、Chemivate) 及び溶媒 (SDS) は、更に精製することなく使用した。質量スペクトルは、Micromass Q-ToFを用いてESI条件下で得た。全ての化合物の¹H NMRスペクトルは、テトラメチルシラン (TMS) を内部標準として用いてBruker 200、300、400、500及び600MHz分光光度計で記録し、そしてプロトン共鳴に関する化学シフト () データは、内部標準TMSに対して100万分の1 (ppm) 単位で報告した。薄層クロマトグラフィー (TLC) は、Macherey-Nagel製のシリカゲル60 F₂₅₄ プレートを用いて実施して、UV光により視覚化した。フラッシュクロマトグラフィーは、SDSシリカゲル60 (35~70メッシュ) を用いて、ヘキサン、酢酸エチル (EtOAc)、ジクロロメタン (DCM)、石油エーテル (EDP) 及びメタノール (MeOH) を溶離液として行った (クロマトグラフィー溶媒の比率は容量:容量に基づいて表される)。報告される化学収量は、最適化しなかった。HPLCクロマトグラフィーは、Waters Alliance 2790 (検出器UV); 方法A: カラム、Thermo Hypersil C18 (50 × 2.1mm)、溶離液の勾配、水/アセトニトリル/トリフルオロ酢酸 (15分で99.9%/0%/0.1%から19.9%/80%/0.1%); 方法B: カラム、Waters Atlantis C18 (250 × 5mm)、溶離液の勾配、水/アセトニトリル/トリフルオロ酢酸 (30分で99.9%/0%/0.1%から9.9%/90%/0.1%) を用いて実施した。質量スペクトルは、Bruker製のMicromass Q-ToFをElectroSpray (ESI) 法で用いて測定した。

10

【0165】

I ウレア類 (1~46) の合成: 一般手順。

20

イソシアナト酢酸エチル (1当量、100mg、87µl、0.77mmol) をTHF (0.4M) 中又はDMF (0.4M) 中に溶解した。トリエチルアミン1当量を加えたが、このアミンがHClの塩の形であるならば、アミン (1当量) は、一度に加え、そして反応混合物を室温で2時間放置した。反応が終了 (TLC管理) 後、この反応混合物を濃縮して、様々な手順で精製した。

【0166】

化合物1~46は、以下の反応スキームに従って調製する:

【化67】



30

【0167】

これらは、式 (XIII) (式中、nは、0である) を有する化合物に相当する。

【0168】

実施例1: エチル 2 - (3 - (2 - モルホリノベンジル) ウレイド) アセタート (F510) (1) の調製。

40

1を、AcOEt / EDP中での沈殿により精製して、白色の固体200mg (87%) を得た。R_f = 0.52 (AcOEt)。¹H NMR (DMSO): 1.19 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 2.82 (t, 4H, J = 4.3 Hz), 3.74 (t, 4H, J = 4.3 Hz), 3.79 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 4.08 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 4.28 (d, 2H, J = 5.8 Hz), 6.32 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 6.56 (t, 1H, J = 5.8 Hz), 7.05 (d, 1H, J = 7.4 Hz), 7.11 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 7.22 (d, 1H, J = 7.4 Hz), 7.27 (d, 1H, J = 7.3 Hz)。HPLC 方法A t_r = 8.34 min (100%)。ESI-MS m/z: 322.2 [M+H]⁺。

【0169】

実施例2: エチル 2 - (3 - (3 - フルオロベンジル) ウレイド) アセタート (F511) (2) の調製。

50

2を、EDP中での沈殿により精製して、白色の固体194mg(98%)を得た。Rf = 0.55 (AcOEt)。¹H NMR (DMSO): 1.19 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 3.78 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 4.08 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 4.23 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 6.36 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 6.75 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 7.05 (m, 3H), 7.35 (m, 1H)。HPLC 方法 A t r = 8.98 mn (97.5%)。ESI-MS m/z : 255.2 [M+H]⁺。

【0170】

実施例3 : エチル 2 - (3 - (3 - メトキシベンジル) ウレイド) アセタート (F 5 1 2) (3) の調製。

3を、EDP中での沈殿により精製して、白色の固体199mg(97%)を得た。Rf = 0.71 (AcOEt)。¹H NMR (DMSO): 1.19 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 3.73 (s, 3H), 3.78 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 4.08 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 4.18 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 6.29 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 6.66 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 6.81 (m, 3H), 7.22 (t, 1H, J = 8.0 Hz)。HPLC 方法 A t r = 8.92 mn (100%)。ESI-MS m/z : 267.2 [M+H]⁺。

【0171】

実施例4 : エチル 2 - (3 - (4 - フルオロベンジル) ウレイド) アセタート (F 5 1 3) (4) の調製。

4を、AcOEt / EDP中での沈殿により精製して、白色の固体177mg(90%)を得た。Rf = 0.55 (AcOEt)。¹H NMR (DMSO): 1.19 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 3.78 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 4.08 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 4.19 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 6.30 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 6.69 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 7.14 (m, 2H), 7.29 (m, 2H)。HPLC 方法 A t r = 8.97 mn (98.1%)。ESI-MS m/z : 255.2 [M+H]⁺。

【0172】

実施例5 : エチル 2 - (3 - (3 - トリフルオロメチルベンジル) ウレイド) アセタート (F 5 1 4) (5) の調製。

5を、EDP中での沈殿により精製して、白色の固体213mg(90%)を得た。Rf = 0.53 (AcOEt)。¹H NMR (DMSO): 0.95 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 3.54 (d, 2H, J = 6.1 Hz), 3.85 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 4.06 (d, 2H, J = 6.1 Hz), 6.14 (t, 1H, J = 6.1 Hz), 6.58 (t, 1H, J = 6.1 Hz), 7.64 (m, 4H)。HPLC 方法 A t r = 11.45 mn (91.2%)。ESI-MS m/z : 305.2 [M+H]⁺。

【0173】

実施例6 : エチル 2 - (3 - (2 - (フェニルアミノ) エチル) ウレイド) アセタート (F 5 1 5) (6) の調製。

6を、EDP中での沈殿により精製して、白色の固体199mg(97%)を得た。Rf = 0.43 (AcOEt)。¹H NMR (CDCl₃): 1.19 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 1.66 (sl, 1H), 3.15 (t, 2H, J = 4.5 Hz), 3.36 (q, 2H, J = 5.5 Hz), 3.91 (d, 2H, J = 5.5 Hz), 4.07 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 5.15 (t, 1H, J = 5.5 Hz), 5.25 (t, 1H, J = 5.5 Hz), 6.53 (d, 2H, J = 7.5 Hz), 6.62 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.09 (t, 2H, J = 7.5 Hz)。HPLC 方法 A t r = 7.30 mn (96.1%)。ESI-MS m/z : 266.2 [M+H]⁺。

【0174】

実施例7 : エチル 2 - (3 - (2 - (2 - モルホリノエトキシ) ベンジル) ウレイド) アセタート (F 5 1 6) (7) の調製。

7を、EDP中での沈殿により精製して、白色の固体282mg(99%)を得た。Rf = 0.14 (AcOEt)。¹H NMR (CDCl₃): 1.19 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 2.51 (t, 4H, J = 4.7 Hz), 2.74 (t, 2H, J = 5.3 Hz), 3.66 (t, 4H, J = 4.7 Hz), 3.89 (d, 2H, J = 5.3 Hz), 4.08 (m, 4H), 4.28 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 5.12 (sl, 1H), 5.53 (sl, 1H), 6.77 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 6.83 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 7.16 (m, 2H)。HPLC

10

20

30

40

50

方法A $t_r = 8.70 \text{ mn}$ (96.9%)。ESI-MS $m/z : 366.2 [M+H]^+$ 。

【0175】

実施例 8： エチル 2 - (3 - (4 - ヒドロキシフェニルエチル) ウレイド) アセター
ト (F 5 1 7) (8) の調製。

8 を、EDP 中での沈殿により精製して、白色の固体 201 mg (98%) を得た。Rf = 0.32 (AcOEt)。¹H NMR (DMSO): 1.19 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 2.55 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 3.15 (q, 2H, J = 6.8 Hz), 3.75 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 4.08 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 6.11 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 6.21 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 6.68 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 6.99 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 9.16 (s, 1H)。HPLC 方法A $t_r = 7.64 \text{ mn}$ (99.4%)。ESI-MS $m/z : 267.2 [M+H]^+$ 。

10

【0176】

実施例 9： エチル 2 - (3 - (3 - クロロベンジル) ウレイド) アセター
ト (F 5 1 8) (9) の調製。

9 を、EDP 中での沈殿により精製して、白色の固体 209 mg (99%) を得た。Rf = 0.48 (AcOEt)。¹H NMR (DMSO): 1.19 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 3.78 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 4.09 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 4.22 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 6.36 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 6.75 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 7.05 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 7.27 (m, 3H)。HPLC 方法A $t_r = 10.37 \text{ mn}$ (99.0%)。ESI-MS $m/z : 271.3 / 273.1 [M+H]^+$ 。

20

【0177】

実施例 10： エチル 2 - (3 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル)
ウレイド) アセター
ト (F 5 1 9) (1 0) の調製。

10 を、EDP 中での沈殿により精製して、白色の固体 66 mg (35%) を得た。Rf = 0.83 (AcOEt)。¹H NMR (DMSO): 1.05 (m, 2H), 1.19 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 1.51 (m, 3H), 2.89 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 3.24 (t, 2H, J = 11.3 Hz), 3.75 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 3.83 (dd, 2H, J = 10.3; 3.4 Hz), 4.08 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 6.11 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 6.22 (t, 1H, J = 6.0 Hz)。HPLC 方法A $t_r = 6.54 \text{ mn}$ (92.2%)。ESI-MS $m/z : 245.2 [M+H]^+$ 。

30

【0178】

実施例 11： エチル 2 - (3 - (3 , 5 - ジクロロベンジル) ウレイド) アセター
ト (F 5 2 0) (1 1) の調製。

11 を、EDP 中での沈殿により精製して、白色の固体 217 mg (92%) を得た。Rf = 0.75 (AcOEt)。¹H NMR (DMSO): 1.19 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 3.32 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 4.09 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 4.22 (d, 2H, J = 6.1 Hz), 6.44 (t, 1H, J = 6.1 Hz), 6.81 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 7.29 (d, 2H, J = 1.9 Hz), 7.46 (t, 1H, J = 1.9 Hz)。HPLC 方法A $t_r = 12.08 \text{ mn}$ (96.1%)。ESI-MS $m/z : 305.1 / 307.1 [M+H]^+$ 。

【0179】

実施例 12： エチル 2 - (3 - (2 - (4 - アミノフェニル) エチル) ウレイド) ア
セター
ト (F 5 2 1) (1 2) の調製。

40

12 を、AcOEt / EDP 中での沈殿により精製して、白色の固体 63 mg (31%) を得た。Rf = 0.36 (AcOEt)。¹H NMR (DMSO): 1.19 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 2.48 (m, 2H), 3.12 (m, 2H), 3.91 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 4.07 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 4.84 (s, 2H), 6.08 (t, 1H, J = 5.5 Hz), 6.21 (d, 2H, J = 5.9 Hz), 6.48 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 6.84 (d, 2H, J = 8.2 Hz)。HPLC 方法A $t_r = 6.12 \text{ mn}$ (97.1%)。ESI-MS $m/z : 266.2 [M+H]^+$ 。

【0180】

実施例 13： エチル 2 - (3 - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルメ
チル) ウレイド) アセター
ト (F 5 2 2) (1 3) の調製。

50

13を、EDP中での沈殿により精製して、白色の固体142mg(65%)を得た。Rf = 0.32 (AcOEt)。¹H NMR (DMSO): 1.19 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 3.77 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 4.09 (m, 4H), 5.97 (s, 1H), 6.25 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 6.62 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 6.75 (d, 1H, J = 8.3; 1.9 Hz), 7.80 (m, 2H)。HPLC 方法A tr = 8.76 mn (99.6%)。ESI-MS m/z : 281.2 [M + H]⁺。

【0181】

実施例14 : エチル 2 - (3 - (4 - ブロモベンジル) ウレイド) アセタート (F 5 2 3) (1 4) の調製。

14を、EDP中での沈殿により精製して、白色の固体100mg(41%)を得た。Rf = 0.70 (AcOEt)。¹H NMR (DMSO): 1.19 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 3.78 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 4.08 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 4.18 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 6.30 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 6.72 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 7.20 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.50 (d, 2H, J = 8.1 Hz)。HPLC 方法A tr = 10.95 mn (98.4%)。ESI-MS m/z : 315.1 / 317.1 [M + H]⁺。

10

【0182】

実施例15 : エチル 2 - (3 - (3 - ピリミジン - 2 - イル) ベンジル) ウレイド) アセタート (F 5 2 4) (1 5) の調製。

15を、EDP中での沈殿により精製して、白色の固体158mg(65%)を得た。Rf = 0.22 (AcOEt)。¹H NMR (DMSO): 1.25 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 3.85 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 4.15 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 4.37 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 6.40 (t, 1H, J = 5.8 Hz), 6.85 (t, 1H, J = 5.8 Hz), 7.50 (m, 3H), 8.32 (dd, 1H, J = 7.4, 1.2 Hz), 8.38 (s, 1H), 8.95 (dd, 2H, J = 4.8, 1.2 Hz)。HPLC 方法A tr = 9.07 mn (93.1%)。ESI-MS m/z : 315.2 [M + H]⁺。

20

【0183】

実施例16 : エチル 2 - (3 - ((2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 5 - イル) メチル) ウレイド) アセタート (F 5 2 5) (1 6) の調製。

残留物をAcOEtを用いて取り、有機相を10%クエン酸の溶液及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、16を白色の固体(148mg; 66%)として得た。Rf = 0.47 (AcOEt)。¹H NMR (DMSO): 1.24 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 3.84 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 4.16 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 4.21 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 4.33 (m, 4H), 6.37 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 6.55 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 6.81 (m, 3H)。HPLC 方法A tr = 9.35 mn (99.6%)。ESI-MS m/z : 295.2 [M + H]⁺。

30

【0184】

実施例17 : エチル 2 - (3 - ((5 - メチルイソキサゾール - 3 - イル) メチル) ウレイド) アセタート (F 5 2 6) (1 7) の調製。

17を、EDP中での沈殿により精製して、白色の固体(95%)196mgを得た。Rf = 0.47 (AcOEt)。¹H NMR (DMSO): 1.19 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 2.36 (s, 3H), 3.77 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 4.10 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 4.19 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 6.07 (s, 1H), 6.38 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 6.70 (t, 1H, J = 6.0 Hz)。HPLC 方法A tr = 6.72 mn (99.3%)。ESI-MS m/z : 242.2 [M + H]⁺。

40

【0185】

実施例18 : エチル 2 - (3 - (3 - (モルホリノメチル) ベンジル) ウレイド) アセタート (F 5 2 7) (1 8) の調製。

粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (EtOAc / MeOH 98 / 2) により精製して、ウレア18 (210mg ; 81%) を白色の固体として得た。Rf = 0.31 (AcOEt)。¹H NMR (CDCl₃): 1.17 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 2.34 (d, 4H, J = 4.2 Hz), 3.37 (s, 2H), 3.61 (m, 4H), 3.87 (m, 2H), 4.06 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 4.24 (d, 2H, J = 5.7 Hz), 5.40 (sl, 2H), 7.13 (m, 4H)。HPLC 方法A tr = 7.02 mn (93.5%)。ESI-MS m/z : 336.2 [M + H]⁺。

50

【 0 1 8 6 】

実施例 19 : エチル 2 - (3 - ((2 - フルフル - 2 - イル) ベンジル) ウレイド) アセタート (F 5 2 8) (1 9) の調製。

19 を、E D P 中での沈殿により精製して、白色の固体 2 3 0 mg (9 8 %) を得た。R f = 0 . 7 1 (A c O E t) 。 ¹H NMR (DMSO) : 1.19 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 3.79 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 4.08 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 4.38 (d, 2H, J = 5.8 Hz), 6.39 (t, 1H, J = 5.8 Hz), 6.63 (m, 1H), 6.68 (t, 1H, J = 5.8 Hz), 6.75 (d, 1H, J = 3.3 Hz), 7.33 (m, 3H), 7.65 (m, 1H), 7.81 (s, 1H)。H P L C 方法 A t r = 1 1 . 7 2 mn (9 1 . 7 %) 。 E S I - M S m / z : 3 0 3 . 2 [M + H] ⁺。

【 0 1 8 7 】

実施例 20 : 2 - (3 - ((2 - モルホリノ - ピリジン - 4 - イル) メチル) ウレイド) アセタート (F 5 2 9) (2 0) の調製。

20 を、E D P 中での沈殿により精製して、白色の固体 1 3 3 mg (5 3 %) を得た。R f = 0 . 1 9 (A c O E t) 。 ¹H NMR (DMSO) : 1.19 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 3.42 (t, 4H, J = 4.9 Hz), 3.69 (t, 4H, J = 4.9 Hz), 3.78 (d, 2H, J = 6.1 Hz), 4.08 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 4.15 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 6.33 (t, 1H, J = 6.1 Hz), 6.57 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 6.68 (s, 1H), 6.72 (t, 1H, J = 6.1 Hz), 8.03 (d, 1H, J = 5.0 Hz)。H P L C 方法 A t r = 6 . 7 2 mn (1 0 0 %) 。 E S I - M S m / z : 3 2 3 . 2 [M + H] ⁺。

【 0 1 8 8 】

実施例 21 : エチル 2 - (3 - (3 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) ベンジル) ウレイド) アセタート (F 5 3 0) (2 1) の調製。

21 を、E D P 中での沈殿により精製して、白色の固体 2 0 8 mg (8 9 %) を得た。R f = 0 . 1 1 (A c O E t) 。 ¹H NMR (DMSO) : 1.18 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 3.79 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 4.08 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 4.31 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 6.38 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 6.81 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 7.30 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.50 (t, 1H, J = 7.7 Hz), 7.73 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 9.27 (s, 1H)。H P L C 方法 A t r = 8 . 1 6 mn (9 8 . 7 %) 。 E S I - M S m / z : 3 0 4 . 2 [M + H] ⁺。

【 0 1 8 9 】

実施例 22 : エチル 2 - (3 - (3 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) ベンジル) ウレイド) アセタート (F 5 3 1) (2 2) の調製。

22 を、E D P 中での沈殿により精製して、白色の固体 2 2 4 mg (9 5 %) を得た。R f = 0 . 3 8 (A c O E t) 。 ¹H NMR (DMSO) : 1.21 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 3.77 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 4.08 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 4.14 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 6.47 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 6.52 (s, 1H), 6.61 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 7.39 (m, 4H), 7.75 (s, 1H), 8.09 (s, 1H)。H P L C 方法 A t r = 9 . 1 6 mn (9 6 . 6 %) 。 E S I - M S m / z : 3 0 3 . 2 [M + H] ⁺。

【 0 1 9 0 】

実施例 23 : エチル 2 - (3 - (2 - フルオロ - 6 - アミノベンジル) ウレイド) アセタート (F 5 3 2) (2 3) の調製。

粗生成物を、分取 H P L C により精製して、ウレア 2 3 (1 8 2 mg ; 4 3 %) を白色の固体として得た。R f = 0 . 7 6 (A c O E t) 。 ¹H NMR (DMSO) : 1.19 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 3.78 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 4.11 (m, 4H), 5.58 (s, 2H), 6.19 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 6.29 (t, 1H, J = 8.1 Hz), 6.43 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 6.69 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 6.95 (m, 1H)。H P L C 方法 A t r = 7 . 2 6 mn (9 9 . 5 %) 。 E S I - M S m / z : 2 7 0 . 2 [M + H] ⁺。

【 0 1 9 1 】

実施例 24 : エチル 2 - (3 - (ベンゾフラン - 5 - イルメチル) ウレイド) アセタート (F 5 3 3) (2 4) の調製。

粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (E t O A c) により精製し、そして最終

10

20

30

40

50

的にEDP中に沈殿させて、ウレア24(29mg; 14%)を白色の固体として得た。Rf = 0.55 (AcOEt)。¹H NMR (DMSO): 1.19 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 3.79 (d, 2H, J = 5.7 Hz), 4.08 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 4.29 (d, 2H, J = 5.9 Hz), 6.28 (t, 1H, J = 5.7 Hz), 6.70 (t, 2H, J = 5.9 Hz), 6.93 (s, 1H), 7.21 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.53 (m, 2H), 8.00 (s, 1H)。HPLC方法A tr = 9.95mn (98.5%)。ESI-MS m/z : 277.2 [M+H]⁺。

【0192】

実施例25 : エチル 2 - (3 - ((1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) メチル) ウレイド) アセタート (F 5 3 8) (2 5) の調製。

残留物をAcOEtを用いて取り、有機相を10%クエン酸の溶液及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。25を、EDP中での沈殿により精製して、黄色の固体95mg(44%)を得た。Rf = 0.89 (AcOEt)。¹H NMR (DMSO): 1.19 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 3.82 (d, 2H, J = 5.9 Hz), 4.08 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 4.43 (d, 2H, J = 5.7 Hz), 6.52 (t, 1H, J = 5.9 Hz), 6.83 (t, 1H, J = 5.7 Hz), 7.13 (m, 2H), 7.45 (d, 1H, J = 5.7 Hz), 7.54 (d, 1H, J = 5.7 Hz), 12.16 (s, 1H)。HPLC方法A tr = 6.48mn (98.9%)。ESI-MS m/z : 277.2 [M+H]⁺。

10

【0193】

実施例26 : エチル 2 - (3 - (3 , 4 - ジヒドロキシベンジル) ウレイド) アセタート (F 5 4 8) (2 6) の調製。

粗生成物を、分取HPLCにより精製して、ウレア26(81mg; 36%)を白色の固体として得た。¹H NMR (CDCl₃): 1.17 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 2.34 (d, 4H, J = 4.2 Hz), 3.37 (s, 2H), 3.61 (m, 4H), 3.87 (m, 2H), 4.06 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 4.24 (d, 2H, J = 5.7 Hz), 5.40 (sl, 2H), 7.13 (m, 4H)。HPLC方法A tr = 5.64mn (100%)。ESI-MS m/z : 269.2 [M+H]⁺。

20

【0194】

実施例27 : エチル 2 - (3 - (3 - アミノベンジル) ウレイド) アセタート (F 5 4 9) (2 7) の調製。

粗生成物を、分取HPLCにより精製して、ウレア27(160.61mg; 31%)を白色の固体として得た。¹H NMR (CDCl₃): 1.21 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 3.80 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 4.10 (m, 4H), 5.03 (s, 2H), 6.25 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 6.45 (m, 3H), 6.53 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 6.95 (t, 1H, J = 7.5 Hz)。HPLC方法A tr = 5.02mn (99.9%)。ESI-MS m/z : 252.2 [M+H]⁺。

30

【0195】

実施例28 : エチル 2 - (3 - (3 - メトキシ - 4 - ヒドロキシベンジル) ウレイド) アセタート (F 5 7 0) (2 8) の調製。

粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (EtOAc / EDP 8 / 2) により精製して、ウレア28(30mg; 17%)を白色の固体として得た。Rf = 0.14 (AcOEt / EDP 8 / 2)。¹H NMR (DMSO): 1.21 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 3.76 (s, 3H), 3.80 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 4.10 (m, 4H), 6.24 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 6.56 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 6.70 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 8.83 (sl, 1H)。HPLC方法A tr = 6.98mn (98.0%)。ESI-MS m/z : 283.2 [M+H]⁺。

40

【0196】

実施例29 : エチル 2 - (3 - (2 - (4 - アミノ - 6 - ヒドロキシピリミジン - 2 - イル) エチル) ウレイド) アセタート (F 5 7 1) (2 9) の調製。

反応混合物を、DMF中で70℃で2時間加熱した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (EtOAc / MeOH 7 / 3) により精製して、ウレア29(52mg; 33%)を白色の固体として得た。Rf = 0.24 (AcOEt / MeOH 7 / 3)。¹H NMR (DMSO): 1.19 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 2.54 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 3.75 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 4.07 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 4.86 (s, 1H), 6.33 (m, 2H), 6.36 (s, 2H

50

), 11.35 (s, 1H)。HPLC 方法A $t_r = 5.78 \text{ mn} (99.4)$ 。ESI-MS $m/z : 284.3 [M+H]^+$ 。

【0197】

実施例30： エチル 2 - (3 - (2 , 4 - ジヒドロキシベンジル) ウレイド) アセター
ート (F 5 7 2) (3 0) の調製。

残留物をAcOEtを用いて取り、有機相を10%クエン酸の溶液及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (EtOAc) により精製して、ウレア30 (28mg ; 19%) を白色の固体として得た。Rf = 0.44 (AcOEt)。 $^1\text{H NMR}$ (DMSO): 1.20 (t, 3H, J= 7.1 Hz), 3.78 (d, 2H, J= 6.0 Hz), 4.01 (d, 2H, J= 6.0 Hz), 4.11 (q, 2H, J= 7.1 Hz), 6.16 (dd, 1H, J = 8.1; 2.3 Hz), 6.25 (d, 1H, J= 2.3 Hz), 6.40 (t, 1H, J= 6.0 Hz), 6.53 (t, 1H, J= 6.0 Hz), 6.89 (d, 1H, J= 8.1 Hz), 9.14 (s, 1H), 9.62 (s, 1H)。HPLC 方法A $t_r = 6.88 \text{ mn} (98.7\%)$ 。ESI-MS $m/z : 269.2 [M+H]^+$ 。

10

【0198】

実施例31： エチル 3 - ((3 - (2 - エトキシ - 2 - オキソエチル) ウレイド) メ
チル) ベンゾアート (F 5 7 8) (3 1) の調製。

粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (EtOAc) により精製して、ウレア31 (41mg ; 29%) を白色の固体として得た。Rf = 0.55 (AcOEt)。 $^1\text{H NMR}$ (DMSO): 1.20 (t, 3H, J= 7.1 Hz), 3.80 (d, 2H, J = 6.1 Hz), 3.87 (s, 3H), 4.10 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 4.29 (d, 2H, J = 6.1 Hz), 6.38 (t, 1H, J = 6.1 Hz), 6.81 (t, 1H, J = 6.1 Hz), 7.52 (m, 2H), 7.86 (m, 2H)。HPLC 方法A $t_r = 9.09 \text{ mn} (100\%)$ 。ESI-MS $m/z : 295.2 [M+H]^+$ 。

20

【0199】

実施例32： エチル 2 - (3 - (4 - アミノベンジル) ウレイド) アセター
ート (F 4 2 8) (3 2) の調製。

32を、EDP中での沈殿により精製して、白色の固体221mg (92%) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (DMSO): 1.21 (t, 3H, J= 7.1 Hz), 3.77 (d, 2H, J= 6.0 Hz), 4.08 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 4.14 (d, 2H, J= 6.0 Hz), 6.47 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 6.52 (s, 1H), 6.61 (t, 1H, J= 6.0 Hz), 7.39 (m, 4H), 7.75 (s, 1H), 8.09 (s, 1H)。ESI-MS $m/z : 252.2 [M+H]^+$ 。

30

T

【0200】

実施例33： エチル 2 - (3 - (4 - メトキシベンジル) ウレイド) アセター
ート (F 4 2 9) (3 3) の調製。

33を、EDP中での沈殿により精製して、白色の固体182mg (83%) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (DMSO): 1.21 (t, 3H, J= 7.1 Hz), 3.77 (d, 2H, J= 6.0 Hz), 4.08 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 4.14 (d, 2H, J= 6.0 Hz), 6.47 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 6.52 (s, 1H), 6.61 (t, 1H, J= 6.0 Hz), 7.39 (m, 4H), 7.75 (s, 1H), 8.09 (s, 1H)。ESI-MS $m/z : 267.2 [M+H]^+$ 。

40

【0201】

実施例34： エチル 2 - (3 - (4 - クロロベンジル) ウレイド) アセター
ート (F 4 3 0) (3 4) の調製。

34を、EDP中での沈殿により精製して、白色の固体205mg (98%) を得た。Rf = 0.48 (AcOEt)。 $^1\text{H NMR}$ (DMSO): 1.19 (t, 3H, J= 7.1 Hz), 3.78 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 4.09 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 4.22 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 6.36 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 6.75 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 7.05 (d, 1H, J= 7.3 Hz), 7.27 (m, 3H)。ESI-MS $m/z : 271.3 / 273.1 [M+H]^+$ 。

【0202】

実施例35： エチル 2 - (3 - (2 - モルホリノエチル) ウレイド) アセター
ート (F

50

431)(35)の調製。

35を、EDP中での沈殿により精製して、白色の固体201mg(93%)を得た。¹H NMR (DMSO): 1.21 (t, 3H, J= 7.1 Hz), 3.77 (d, 2H, J= 6.0 Hz), 4.08 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 4.14 (d, 2H, J= 6.0 Hz), 6.47 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 6.52 (s, 1H), 6.61 (t, 1H, J= 6.0 Hz), 7.39 (m, 4H), 7.75 (s, 1H), 8.09 (s, 1H)。ESI - MS m/z : 260 . 2 [M + H] ⁺。

【0203】

実施例36 : エチル 2 - (3 - (3 - (5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) プロピル) ウレイド) アセタート (F 4 3 2) (3 6) の調製。

36を、EDP中での沈殿により精製して、白色の固体208mg(96%)を得た。¹H NMR (DMSO): 1.21 (t, 3H, J= 7.1 Hz), 3.77 (d, 2H, J= 6.0 Hz), 4.08 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 4.14 (d, 2H, J= 6.0 Hz), 6.47 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 6.52 (s, 1H), 6.61 (t, 1H, J= 6.0 Hz), 7.39 (m, 4H), 7.75 (s, 1H), 8.09 (s, 1H)。ESI - MS m/z : 271 . 2 [M + H] ⁺。

【0204】

実施例37 : エチル 2 - (3 - (2 - (2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) エチル) ウレイド) アセタート (F 4 3 3) (3 7) の調製。

37を、EDP中での沈殿により精製して、白色の固体198mg(89%)を得た。¹H NMR (DMSO): 1.21 (t, 3H, J= 7.1 Hz), 3.77 (d, 2H, J= 6.0 Hz), 4.08 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 4.14 (d, 2H, J= 6.0 Hz), 6.47 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 6.52 (s, 1H), 6.61 (t, 1H, J= 6.0 Hz), 7.39 (m, 4H), 7.75 (s, 1H), 8.09 (s, 1H)。ESI - MS m/z : 259 . 2 [M + H] ⁺。

【0205】

実施例38 : エチル 2 - (3 - (4 - ニトロベンジル) ウレイド) アセタート (F 4 3 6) (3 8) の調製。

38を、EDP中での沈殿により精製して、白色の固体205mg(94%)を得た。¹H NMR (DMSO): 1.21 (t, 3H, J= 7.1 Hz), 3.77 (d, 2H, J= 6.0 Hz), 4.08 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 4.14 (d, 2H, J= 6.0 Hz), 6.47 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 6.52 (s, 1H), 6.61 (t, 1H, J= 6.0 Hz), 7.39 (m, 4H), 7.75 (s, 1H), 8.09 (s, 1H)。ESI - MS m/z : 282 . 2 [M + H] ⁺。

【0206】

実施例39 : エチル 2 - (3 - ベンジル) ウレイド) アセタート (F 4 9 4) (3 9) の調製。

39を、EDP中での沈殿により精製して、白色の固体222mg(99%)を得た。¹H NMR (DMSO): 1.21 (t, 3H, J= 7.1 Hz), 3.77 (d, 2H, J= 6.0 Hz), 4.08 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 4.14 (d, 2H, J= 6.0 Hz), 6.47 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 6.52 (s, 1H), 6.61 (t, 1H, J= 6.0 Hz), 7.39 (m, 4H), 7.75 (s, 1H), 8.09 (s, 1H)。ESI - MS m/z : 237 . 2 [M + H] ⁺。

【0207】

実施例40 : エチル 2 - (3 - (ピペリジン - 4 - イルメチル) ウレイド) アセタート (F 5 0 9) (4 0) の調製。

粗生成物を分取HPLCにより精製して、ウレア39(92mg; 39%)を白色の固体として得た。¹H NMR (DMSO): 1.19 (t, 3H, J= 7.1 Hz), 3.78 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 4.11 (m, 4H), 5.58 (s, 2H), 6.19 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 6.29 (t, 1H, J = 8.1 Hz), 6.43 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 6.69 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 6.95 (m, 1H)。HPLC 方法 A t r = 7 . 2 6 m n (9 9 . 5 %) 。 E S I - M S m / z : 244 . 2 [M + H] ⁺。

【0208】

実施例41 : エチル 2 - (3 - ((ナфта - 1 - イル) メチル) ウレイド) アセタート (F 4 9 0) (4 1) の調製。

10

20

30

40

50

4 1 を、E D P 中での沈殿により精製して、白色の固体 1 9 7 mg (9 2 %) を得た。¹H NMR (DMSO): 1.21 (t, 3H, J= 7.1 Hz), 3.77 (d, 2H, J= 6.0 Hz), 4.08 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 4.14 (d, 2H, J= 6.0 Hz), 6.47 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 6.52 (s, 1H), 6.61 (t, 1H, J= 6.0 Hz), 7.39 (m, 4H), 7.75 (s, 1H), 8.09 (s, 1H)。E S I - M S m / z : 2 8 7 . 2 [M + H] ⁺。

【 0 2 0 9 】

実施例 4 2 : エチル 2 - (3 - (ピリジン - 4 - イルメチル) ウレイド) アセタート (F 4 9 1) (4 2) の調製。

4 2 を、E D P 中での沈殿により精製して、白色の固体 2 0 2 mg (9 3 %) を得た。¹H NMR (DMSO): 1.21 (t, 3H, J= 7.1 Hz), 3.77 (d, 2H, J= 6.0 Hz), 4.08 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 4.14 (d, 2H, J= 6.0 Hz), 6.47 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 6.52 (s, 1H), 6.61 (t, 1H, J= 6.0 Hz), 7.39 (m, 4H), 7.75 (s, 1H), 8.09 (s, 1H)。E S I - M S m / z : 2 3 8 . 2 [M + H] ⁺。

【 0 2 1 0 】

実施例 4 3 : エチル 2 - (3 - (ピリジン - 3 - イルメチル) ウレイド) アセタート (F 4 9 2) (4 3) の調製。

4 3 を、E D P 中での沈殿により精製して、白色の固体 2 0 8 mg (9 4 %) を得た。¹H NMR (DMSO): 1.21 (t, 3H, J= 7.1 Hz), 3.77 (d, 2H, J= 6.0 Hz), 4.08 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 4.14 (d, 2H, J= 6.0 Hz), 6.47 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 6.52 (s, 1H), 6.61 (t, 1H, J= 6.0 Hz), 7.39 (m, 4H), 7.75 (s, 1H), 8.09 (s, 1H)。E S I - M S m / z : 2 3 8 . 2 [M + H] ⁺。

【 0 2 1 1 】

実施例 4 4 : エチル 2 - (3 - ((6 - アミノピリジン - 3 - イル) メチル) ウレイド) アセタート (F 5 3 6) (4 4) の調製。

粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (E t O A c / M e O H 7 / 3) により精製して、ウレア 4 4 (9 0 mg ; 7 1 %) を白色の固体として得た。R f = 0 . 2 8 (A c O E t / M e O H 7 / 3) 。¹H NMR (DMSO): 0.97 (t, 3H, J= 7.1 Hz), 3.54 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 3.77 (d, 2H, J= 5.7 Hz), 3.84 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 5.55 (s, 2H), 5.97 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 6.16 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.25 (t, 1H, J = 5.7 Hz), 7.03 (d, 1H, J= 8.4 Hz), 7.56 (s, 1H)。H P L C 方法 A t r = 5 . 6 5 m n (1 0 0 %) 。 E S I - M S m / z : 2 5 3 . 2 [M + H] ⁺。

【 0 2 1 2 】

実施例 4 5 : エチル 2 - (3 - (ピリジン - 2 - イルメチル) ウレイド) アセタート (F 4 9 3) (4 5) の調製。

4 5 を、E D P 中での沈殿により精製して、白色の固体 2 0 1 mg (9 2 %) を得た。¹H NMR (DMSO): 1.21 (t, 3H, J= 7.1 Hz), 3.77 (d, 2H, J= 6.0 Hz), 4.08 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 4.14 (d, 2H, J= 6.0 Hz), 6.47 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 6.52 (s, 1H), 6.61 (t, 1H, J= 6.0 Hz), 7.39 (m, 4H), 7.75 (s, 1H), 8.09 (s, 1H)。E S I - M S m / z : 2 3 8 . 2 [M + H] ⁺。

【 0 2 1 3 】

実施例 4 6 : (R) - エチル 2 - (3 - (6 - アミノ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) ウレイド) アセタート (F 7 2 9) (4 6) の調製。

(R) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 , 6 - ジアミン (1 当量、1 0 0 mg、0 . 4 6 mmol) 及びトリエチルアミン (2 . 5 当量、1 5 8 μ L、1 . 1 5 mmol) を、D M F 2 mL に溶解した。反応混合物を 0 で冷却し、イソシアナト酢酸エチル (1 当量、5 9 mg、5 1 μ L、0 . 4 6 mmol) を滴下し、そして 0 で 2 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、逆相 (H ₂ O / M e C N) により精製して、化合物 4 6 (2 6 mg、2 1 %) を白色の固体として得た。R f = 0 . 2 6 。¹H NMR (300 MHz, DMSO): 6.91 (d, J = 7.8, 1H), 6.47-6.39 (m, 2H), 6.36 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.11 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 5.02-4.88 (m, 3H), 4.13 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.83 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.87-2.57

10

20

30

40

50

(m, 2H), 2.40-2.25 (m, 1H), 1.72-1.56 (m, 1H), 1.31-1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。HPLC 方法A $t_r = 5.60 \text{ mn}$ (93.4%)。ESI-MS $m/z : 278.2 [M+H]^+$ 。

【0214】

II - ウレア類 (47~52) の合成：一般手順

シアノ誘導体 (N C - R₇) (0.3 g、1 当量) を MeOH 100 ml に溶解し、次に水素圧 40 bar を、ラネーニッケルの存在下で 20 時間適用した。反応混合物を、セライトを通して濾過し、濃縮した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、アミンを得た。アミン (1 当量) を DMF (0.4 M) に溶解し、次にイソシアナト酢酸エチル (1 当量) を一度に加え、そして反応混合物を室温で 2 時間放置した。反応が完了した後 (TLC 管理)、反応混合物を濃縮し、そしてフラッシュクロマトグラフィーにより精製してウレアを得た。

10

【0215】

化合物 47~52 を、以下の反応スキームに従って調製する：

【化68】



20

【0216】

実施例 47： エチル 2 - (3 - ((インドール - 5 - イル)メチル)ウレイド)アセタート (F575) (47) の調製。

5 - シアノ - インドール (0.3 g、2.11 mmol) を還元して、5 - アミノメチルインドール (0.18 g、59%) を得た (フラッシュクロマトグラフィー (AcOEt / MeOH 7/3、次に MeOH) による精製後)。R_f = 0.09 (MeOH)。¹H NMR (DMSO): 2.40 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 6.38 (m, 1H), 7.10 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.29 (m, 1H), 7.33 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.49 (s, 1H), 11.00 (s, 1H)。5 - アミノメチルインドール (57 mg、0.39 mmol) を使用して、ウレア 47 (63 mg、66%) を得た (EDP による粗生成物の処理後)。R_f = 0.57 (AcOEt)。¹H NMR (DMSO): 1.21 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 3.81 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 4.11 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 4.28 (d, 2H, J = 5.7 Hz), 6.24 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 6.39 (s, 1H), 6.58 (t, 1H, J = 5.7 Hz), 7.01 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.38 (m, 3H), 11.03 (s, 1H)。HPLC 方法A $t_r = 8.37 \text{ mn}$ (97.3%)。ESI-MS $m/z : 276.2 [M+H]^+$ 。

30

【0217】

実施例 48： エチル 2 - (3 - (4 - ヒドロキシベンジル)ウレイド)アセタート (F576) (48) の調製。

4 - シアノ - フェノール (0.3 g、2.52 mmol) を還元して、4 - アミノメチルフェノール (0.13 g、43%) を得た (フラッシュクロマトグラフィー (AcOEt / MeOH 7/3) による精製後)。R_f = 0.09 (AcOEt / MeOH 7/3)。¹H NMR (DMSO): 2.40 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 6.69 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.11 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 9.20 (s, 1H)。4 - アミノメチルフェノール (48 mg、0.39 mmol) を使用して、ウレア 48 (23 mg、26%、黄色の固体) を得た (フラッシュクロマトグラフィー (DCM / MeOH 95/5 R_f = 0.34) による粗生成物の精製後)。¹H NMR (DMSO): 1.19 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 3.77 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 4.08 (m, 4H), 6.20 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 6.51 (t, 1H, J = 5.6 Hz), 6.69 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.05 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 9.25 (s, 1H)。HPLC 方法A $t_r = 6.39 \text{ mn}$ (92.6%)。ESI-MS $m/z : 253.2 [M+H]^+$ 。

40

50

【0218】

実施例49： エチル 2 - (3 - ((4 - アミノナフタ - 1 - イル) メチル) ウレイド) アセタート (F 5 7 7) (4 9) の調製。

4 - アミノ - 1 - ナフタレンカルボニトリル (0 . 5 g 、 2 . 9 8 mmol) を還元して、4 - アミノメチル - 1 - アミノ - ナフタレン (0 . 2 2 g 、 4 3 %) を得た (フラッシュクロマトグラフィー (A c O E t / M e O H 7 / 3) による精製後) 。 R f = 0 . 0 9 (A c O E t / M e O H 7 / 3) 。 ¹H NMR (DMSO) : 1.99 (s , 2H) , 4.05 (s , 2H) , 5.62 (s , 2H) , 6.60 (d , 1H , J = 9.6 Hz) , 7.20 (d , 1H , J = 7.6 Hz) , 7.35 (m , 2H) , 8.08 (m , 2H) 。 4 - アミノメチル - 1 - アミノナフタレン (1 5 4 mg 、 0 . 8 9 mmol) を使用して、ウレア 4 9 (1 2 mg 、 5 % 、 黄色の固体) を得た (フラッシュクロマトグラフィー (A c O E t R f = 0 . 5 2) による粗生成物の精製後) 。 ¹H NMR (DMSO) : 1.19 (t , 3H , J = 7.1 Hz) , 3.79 (d , 2H , J = 6.0 Hz) , 4.08 (q , 2H , J = 7.1 Hz) , 4.49 (d , 2H , J = 5.2 Hz) , 5.66 (s , 2H) , 6.12 (t , 1H , J = 6.0 Hz) , 6.42 (t , 1H , J = 5.2 Hz) , 6.61 (d , 1H , J = 7.6 Hz) , 7.15 (d , 1H , J = 7.6 Hz) , 7.45 (m , 2H) , 7.91 (d , 1H , J = 8.1 Hz) , 8.09 (d , 1H , J = 8.1 Hz) 。 H P L C 方法 A t r = 7 . 0 6 mn (8 9 , 7 %) 。 E S I - M S m / z : 3 0 2 . 3 [M + H] ⁺ 。

10

【0219】

実施例50： エチル 2 - (3 - (4 - アミノ - 3 - メトキシベンジル) ウレイド) アセタート (F 6 7 4) (5 0) 。

4 - アミノ - 3 - メトキシベンゾニトリル (0 . 2 g 、 1 . 1 2 mmol) を還元して、4 - (アミノメチル) - 2 - メトキシアニリン (m t h e o = 2 0 2 mg) を得た。粗物 (2 0 2 mg 、 1 . 1 mmol) を使用して、ウレア (3 4 mg 、 2 工程の全体的収率 = 1 0 % 、 白色の固体) を得た (フラッシュクロマトグラフィー (E D P / E t O A c) による粗生成物の精製後) 。 R f = 0 . 1 4 (E D P / E t O A c 3 0 / 7 0) 。 ¹H NMR (300 MHz , DMSO) : 6.74 (s , 1H) , 6.62-6.58 (m , 2H) , 6.47 (t , J = 5.7 Hz , 1H) , 6.21 (t , J = 6.1 Hz , 1H) , 4.62 (broad s , 2H) , 4.12 (q , J = 7.2 Hz , 2H) , 4.09 (d , J = 5.7 Hz , 2H) , 3.81 (d , J = 6.1 Hz , 2H) , 3.77 (s , 3H) , 1.22 (t , J = 7.1 Hz , 3H) 。 H P L C 方法 A t r = 5 . 1 1 mn (9 4 . 1 %) 。 E S I - M S m / z : 2 8 2 . 2 [M + H] ⁺ 。

20

【0220】

実施例51： エチル 2 - (3 - (4 - アミノ - 3 - メチルベンジル) ウレイド) アセタート (F 6 9 0) (5 1) 。

4 - アミノ - 3 - メチルベンゾニトリル (0 . 2 g 、 1 . 5 mmol) を還元して、4 - (アミノメチル) - 2 - メチルアニリン (m t h e o = 2 0 6 mg) を黄色の油状物として得た。粗物 (2 0 6 mg 、 1 . 5 mmol) を使用して、ウレア (1 0 8 mg 、 2 工程の全体的収率 = 2 7 % 、 白色の固体) を得た (フラッシュクロマトグラフィー (E D P / E t O A c) による粗生成物の精製後) 。 R f = 0 . 1 8 (E D P / E t O A c 3 0 / 7 0) 。 ¹H NMR (200 MHz , DMSO) : 6.88-6.96 (m , 2H) , 6.56 (d , J = 7.9 Hz , 1H) , 6.47-6.37 (m , 1H) , 6.18 (t , J = 5.9 Hz , 1H) , 4.75 (broad s , 2H) , 4.12 (q , J = 7.0 Hz , 2H) , 4.03 (d , J = 6.2 Hz , 2H) , 3.80 (d , J = 6.0 Hz , 2H) , 2.06 (s , 3H) , 1.23 (t , J = 7.1 Hz , 3H) 。 H P L C 方法 A t r = 5 . 0 7 mn (9 0 . 5 %) 。 E S I - M S m / z : 2 6 6 . 2 [M + H] ⁺ 。

30

40

【0221】

実施例52： エチル 2 - (3 - (4 - アミノ - 3 - エチルベンジル) ウレイド) アセタート (F 6 9 2) (5 2) 。

4 - アミノ - 3 - エチルベンゾニトリル (0 . 2 g 、 1 . 3 7 mmol) を還元して、4 - (アミノメチル) - 2 - エチルアニリン (m t h e o = 2 0 5 mg) を黄色の油状物として得た。粗物 (2 0 5 mg 、 1 . 3 7 mmol) を使用して、ウレア (9 2 mg 、 2 工程の全体的収率 = 2 4 % 、 白色の固体) を得た (フラッシュクロマトグラフィー (E D P / E t O A c) による粗生成物の精製後) 。 R f = 0 . 3 (E D P / E t O A c 3 0 / 7 0) 。 ¹H N

50

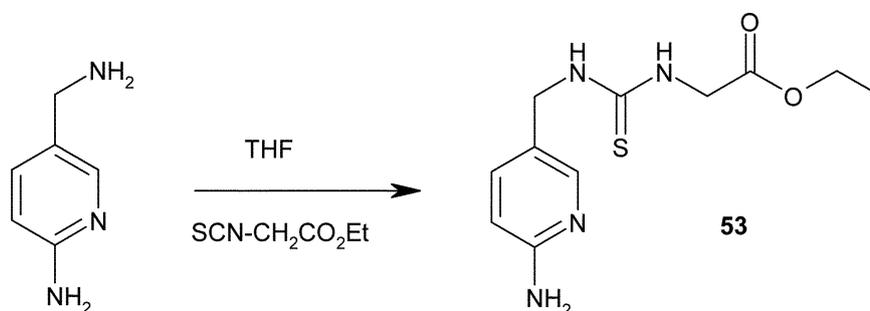
MR (200 MHz, CDCl_3): 7.02-6.88 (m, 2H), 6.61 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.02 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.89 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.23 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.15 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.97 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.62 (broad s, 2H), 2.48 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.22 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。HPLC 方法A $t_r = 5.86$ mn (86.4%)。ESI-MS $m/z : 280.2 [M+H]^+$ 。

【0222】

III - チオウレア類の合成

チオウレア類を、以下の反応スキームに従って合成する：

【化69】



【0223】

実施例53：エチル 2 - (3 - ((6 - アミノピリジン - 3 - イル) メチル) チオウレイド) アセタート (F 5 6 9) (5 3) の調製。 20

イソチオシアナト酢酸エチル (1 当量) を THF (0 . 4 M) に溶解し、次にアミン (1 当量、181mg) を一度に加え、そして反応混合物を室温で 2 時間放置した。反応が完了した後 (TLC 管理)、反応混合物を濃縮し、ジエチルエーテル / ヘキサン中での沈殿により精製して、チオウレア 50 を白色の固体 (264mg、89%) として得た。HPLC 方法B $t_r = 14.43$ mn (92.4%)。ESI-MS $m/z : 269.2 [M+H]^+$ 。

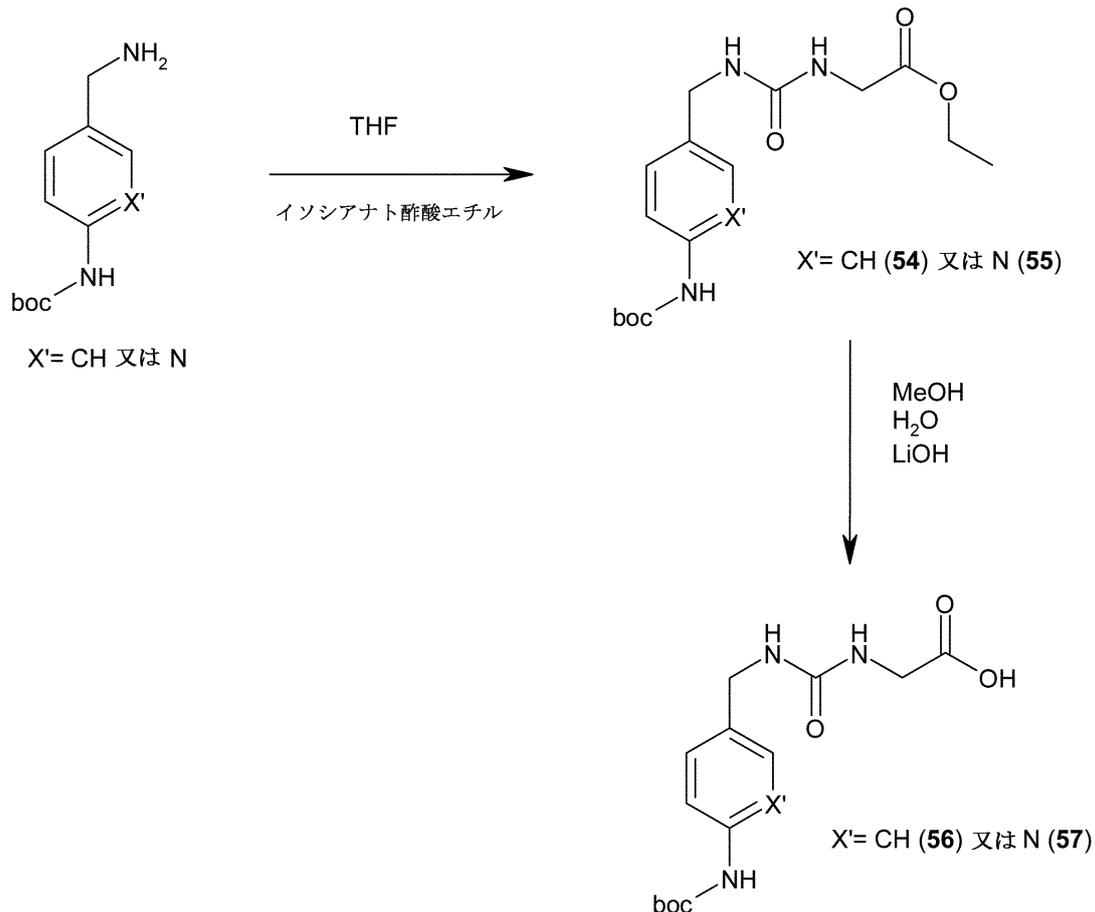
【0224】

IV - アミド類 (58 ~ 145) の合成：一般手順

IV - 1 - カルボン酸類の合成

30

【化70】



10

20

エステル54及び55の合成：

一般手順。イソシアナト酢酸エチル（1当量、100mg、87 μ l、0.77mmol）をTHF（0.4M）に溶解し、次にアミン（1当量）を一度に加え、反応混合物を室温で2時間放置した。反応が完了した後（TLC管理）、反応混合物を濃縮し、そしてジエチルエーテル中での沈殿により精製した。

30

【0225】

エチル 2 - (3 - (4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) ベンジル) ウレイド) アセタート (54) 。白色の固体 (7.82g、99%) 。¹H NMR (DMSO): 1.20 (t, 3H, J= 7.1 Hz), 1.48 (s, 9H), 3.78 (d, 2H, J= 5.8 Hz), 4.08 (q, 2H, J= 7.1 Hz), 4.13 (d, 2H, J= 5.5 Hz), 6.26 (t, 1H, J = 5.5 Hz), 6.58 (t, 1H, J= 5.8 Hz), 7.12 (d, 2H, J= 8.4 Hz), 7.37 (d, 2H, J= 8.4 Hz), 9.27 (s, 1H)。

【0226】

エチル 2 - (3 - ((6 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) ピリジン - 3 - イル) メチル) ウレイド) アセタート (55) 。白色の固体 (7.66g、97%) 。¹H NMR (DMSO): 1.18 (t, 3H, J= 7.3 Hz), 1.46 (s, 9H), 3.76 (d, 2H, J= 5.8 Hz), 4.08 (q, 2H, J= 7.3 Hz), 4.15 (d, 2H, J= 5.3 Hz), 6.37 (t, 1H, J = 5.3 Hz), 6.73 (t, 1H, J= 5.8 Hz), 7.60 (d, 1H, J= 8.4 Hz), 7.71 (d, 1H, J= 8.4 Hz), 8.12 (s, 1H), 9.70 (s, 1H)。

40

【0227】

2 - (3 - (4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) ベンジル) ウレイド) 酢酸 (56) 。50 (7.5g、21.3mmol) を MeOH 50ml と水 50ml に溶解し、LiOH (4 当量、2.0g) を加え、そして反応混合物を 50 に 2 時間加熱した。反応混合物を濃縮し、水 200ml を加え、次に AcOEt で 2 回抽出した。水を濃 HCl 36%

50

でpH3に酸性化し、次にAcOEtで2回抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、56(6.81g、99%)を白色の固体として得た。

¹H NMR (DMSO): 1.47 (s, 9H), 3.72 (d, 2H, J= 5.7 Hz), 4.13 (d, 2H, J= 5.6 Hz), 6.14 (t, 1H, J = 5.6 Hz), 6.54 (t, 1H, J= 5.7 Hz), 7.13 (d, 2H, J= 8.5 Hz), 7.37 (d, 2H, J= 8.5 Hz), 9.26 (s, 1H), 12.21 (s, 1H)。

【0228】

2-(3-(6-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピリジン-3-イル)メチル)ウレイド酢酸(57)。51(7.5g、21.3mmol)をMeOH 50mlと水50mlに溶解し、LiOH(4当量、2.0g)を加え、そして反応混合物を50℃に2時間加熱した。反応混合物を濃縮し、水200mlを加え、次にAcOEtで2回抽出した。水を濃HCl 36%でpH5に酸性化し、次にAcOEtで2回抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、57(6.74g、98%)を白色の固体として得た。

¹H NMR (DMSO): 1.47 (s, 9H), 3.97 (s, 2H), 4.16 (d, 2H, J= 5.6 Hz), 6.09 (t, 1H, J = 5.0 Hz), 6.71 (t, 1H, J= 5.6 Hz), 7.60 (d, 1H, J= 8.7 Hz), 7.72 (d, 1H, J= 8.7 Hz), 8.12 (s, 1H), 9.66 (s, 1H)。

【0229】

IV-2 - アミド類(58~145)の合成

一般手順。

酸誘導体56又は57(1当量)を2mlのDCM又はDMFに溶解した。アミン(1.1当量)、ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)(1.2当量)、ジイソプロピルエチルアミン(DIEA)(2.2当量)及び1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド(EDAP)(1.2当量)を連続して加え、反応混合物を室温で20時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、AcOEt 100mlを加えた。有機相を飽和NaHCO₃、10%クエン酸及びブラインで洗浄し、次にNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、アミドを得た。最終的に、アミドをDCM 2mlに溶解し、TFA 2mlを加え、次に反応混合物を室温で1時間放置した。反応混合物を濃縮し、AcOEt/ヘキサンを使用して沈殿により精製し、脱保護アミド58~94bisを得た。

【0230】

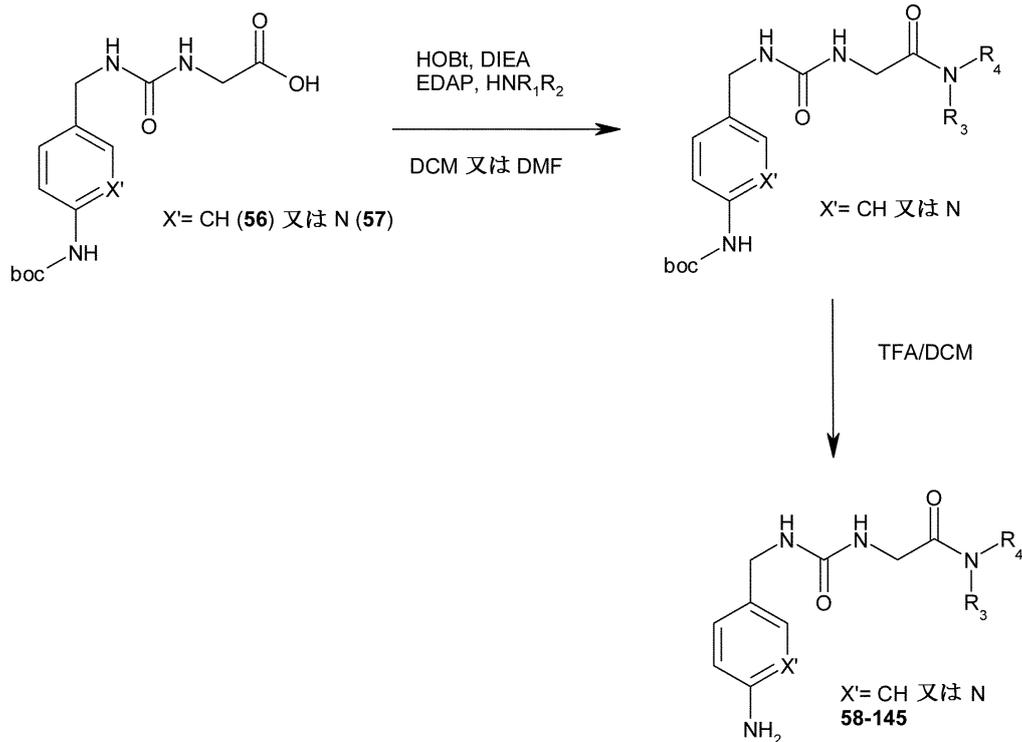
アミド類58~145を、以下の反応スキームに従って調製した：

10

20

30

【化 7 1】



10

20

【 0 2 3 1】

実施例 5 4 : 1 - (4 - アミノベンジル) - 3 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - 2 - オキソエチル) ウレア (F 5 3 7) (5 8) の調製。

粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (A c O E t) により精製して、保護アミド (1 0 0 mg ; 4 4 %) を白色の固体として得た。R f = 0 . 0 9 (A c O E t) 。¹H NMR (DMSO) : 1.47 (s , 9H) , 1.78 (m , 2H) , 1.90 (m , 4H) , 3.30 (m , 4H) , 3.81 (d , 2H , J = 4.9 Hz) , 4.12 (d , 2H , J = 5.8 Hz) , 6.06 (t , 1H , J = 4.9 Hz) , 6.66 (t , 1H , J = 5.8 Hz) , 7.12 (d , 2H , J = 8.5 Hz) , 7.37 (d , 2H , J = 8.5 Hz) , 9.27 (s , 1H) 。アミドを脱保護して、化合物 5 8 を黄色の固体 (7 3 mg , 7 0 %) として得た。H P L C 方法 A t r = 5 . 6 0 mn (9 5 . 8 %) 。E S I - M S m / z : 2 7 7 . 2 [M + H] ⁺ 。

30

【 0 2 3 2】

実施例 5 5 : 2 - (3 - (4 - アミノベンジル) ウレイド) - N - ベンジル - アセトアミド (F 5 3 9) (5 9) の調製。

粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (D C M / M e O H 9 / 1) により精製して、保護アミド (1 0 0 mg ; 4 0 %) を白色の固体として得た。R f = 0 . 4 7 (D C M / M e O H 9 / 1) 。¹H NMR (DMSO) : 1.47 (s , 9H) , 3.71 (d , 2H , J = 5.5 Hz) , 4.13 (d , 2H , J = 5.7 Hz) , 4.29 (d , 2H , J = 5.9 Hz) , 6.18 (t , 1H , J = 5.7 Hz) , 6.55 (t , 1H , J = 5.9 Hz) , 7.13 (d , 2H , J = 6.0 Hz) , 7.13 (m , 7H) , 8.32 (t , 1H , J = 5.5 Hz) , 9.27 (s , 1H) 。アミドを脱保護して、化合物 5 9 を黄色の固体 (6 4 mg , 6 1 %) として得た。H P L C 方法 A t r = 6 . 3 3 mn (9 9 . 5 %) 。E S I - M S m / z : 3 1 3 . 3 [M + H] ⁺ 。

40

【 0 2 3 3】

実施例 5 6 : 1 - (4 - アミノベンジル) - 3 - (2 - (3 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) ウレア (F 5 4 0) (6 0) の調製。

粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (D C M / M e O H 9 / 1) により精製して、保護アミド (8 4 mg ; 3 4 %) を白色の固体として得た。R f = 0 . 3 2 (D C M / M e O H 9 / 1) 。¹H NMR (DMSO) : 1.47 (s , 9H) , 1.80 (m , 4H) , 3.40 (m , 4H) , 3.89 (d , 2H , J = 5.1 Hz) , 4.12 (d , 2H , J = 5.8 Hz) , 4.89 (s , 1H) , 6.05 (t , 1H ,

50

J = 5.8 Hz), 6.68 (t, 1H, J = 5.1 Hz), 7.12 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.37 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 9.27 (s, 1H)。アミドを脱保護して、化合物 60 を黄色の固体 (53 mg、59%) として得た。HPLC 方法 A $t_r = 4.92 \text{ mn}$ (94.0%)。ESI-MS $m/z : 307.3 [M+H]^+$ 。

【0234】

実施例 57 : 2 - (3 - (4 - アミノベンジル) ウレイド) - N - ベンジル - N - メチルアセトアミド (F541) (61) の調製。

粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (DCM/MeOH 9/1) により精製して、保護アミド (107 mg; 41%) を白色の油状物として得た。Rf = 0.28 (DCM/MeOH 9/1)。¹H NMR (DMSO): 1.47 (s, 9H), 2.90 (s, 3H), 3.98 (d, 2H, J = 4.9 Hz), 4.14 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 4.54 (d, 2H, J = 5.0 Hz), 6.11 (t, 1H, J = 4.9 Hz), 6.68 (t, 1H, J = 5.0 Hz), 7.30 (m, 10H), 9.27 (s, 1H)。アミドを脱保護して、化合物 61 を黄色の固体 (78 mg、68%) として得た。HPLC 方法 A $t_r = 8.52 \text{ mn}$ (97.2%)。ESI-MS $m/z : 327.3 [M+H]^+$ 。

【0235】

実施例 58 : 1 - (4 - アミノベンジル) - 3 - (2 - オキソ - 2 - (ピロリジン - 1 - カルボニル) ピペリジン - 1 - イル) エチル) ウレア (F542) (62) の調製。

粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (DCM/MeOH 9/1) により精製して、保護アミド (120 mg; 48%) を白色の固体として得た。Rf = 0.39 (DCM/MeOH 9/1)。¹H NMR (DMSO): 1.47 (s, 9H), 1.85 (m, 8H), 3.35 (m, 8H), 3.90 (m, 1H), 4.10 (m, 4H), 6.04 (m, 1H), 6.67 (m, 1H), 7.12 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.37 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 9.27 (s, 1H)。アミドを脱保護して、化合物 62 を黄色の固体 (95 mg、73%) として得た。HPLC 方法 A $t_r = 6.62 \text{ mn}$ (99.0%)。ESI-MS $m/z : 388.3 [M+H]^+$ 。

【0236】

実施例 59 : 1 - (4 - アミノベンジル) - 3 - (2 - オキソ - 2 - (ピペリン - 1 - イル) エチル) ウレア (F543) (63) の調製。

粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (DCM/MeOH 9/1) により精製して、保護アミド (105 mg; 44%) を白色の固体として得た。Rf = 0.55 (DCM/MeOH 9/1)。¹H NMR (DMSO): 1.47 (s, 9H), 1.52 (m, 6H), 3.40 (m, 4H), 3.88 (d, 2H, J = 4.8 Hz), 4.10 (d, 2H, J = 6.3 Hz), 6.05 (t, 1H, J = 4.8 Hz), 6.66 (t, 1H, J = 6.3 Hz), 7.12 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.37 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 9.27 (s, 1H)。アミドを脱保護して、化合物 63 を黄色の固体 (64 mg、61%) として得た。HPLC 方法 A $t_r = 5.86 \text{ mn}$ (99.1%)。ESI-MS $m/z : 291.3 [M+H]^+$ 。

【0237】

実施例 60 : 1 - (4 - アミノベンジル) - 3 - (2 - モルホリノ - 2 - オキソエチル) ウレア (F544) (64) の調製。

粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (DCM/MeOH 9/1) により精製して、保護アミド (110 mg; 46%) を白色の固体として得た。Rf = 0.33 (DCM/MeOH 9/1)。¹H NMR (DMSO): 1.47 (s, 9H), 3.30 (m, 4H), 3.56 (m, 4H), 3.91 (d, 2H, J = 4.9 Hz), 4.12 (d, 2H, J = 5.7 Hz), 6.08 (t, 1H, J = 4.9 Hz), 6.67 (t, 1H, J = 5.7 Hz), 7.12 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.37 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 9.27 (s, 1H)。アミドを脱保護して、化合物 64 を黄色の固体 (58 mg、48%) として得た。HPLC 方法 A $t_r = 5.05 \text{ mn}$ (99.1%)。ESI-MS $m/z : 293.2 [M+H]^+$ 。

【0238】

実施例 61 : エチル 1 - (2 - (3 - (4 - アミノベンジル) ウレイド) アセチル) ピペリジン - 3 - カルボキシラート (F545) (65) の調製。

粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (DCM/MeOH 9/1) により精製

10

20

30

40

50

して、保護アミド (158 mg; 56%) を白色の固体として得た。Rf = 0.54 (DCM / MeOH 9 / 1)。¹H NMR (DMSO): 1.16 (t, 3H, J = 6.8 Hz), 1.43 (s, 9H), 1.80 (m, 4H), 3.65 (m, 4H), 4.10 (m, 7H), 6.01 (t, 1H, J = 4.0 Hz), 6.64 (t, 1H, J = 5.4 Hz), 7.08 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.33 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 9.23 (s, 1H)。アミドを脱保護して、化合物 65 を黄色の固体 (73 mg, 43%) として得た。HPLC 方法 A tr = 6.97 mn (98.6%)。ESI-MS m/z : 363.3 [M + H]⁺。

【0239】

実施例 62 : (S)-メチル 1-(2-(3-(4-アミノベンジル)ウレイド)アセチル)ピロリジン-2-カルボキシラート (F546) (66) の調製。 10

粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (DCM / MeOH 9 / 1) により精製して、保護アミド (110 mg; 41%) を白色の固体として得た。Rf = 0.37 (DCM / MeOH 9 / 1)。アミドを脱保護して、化合物 66 を白色の固体 (93 mg, 81%) として得た。¹H NMR (DMSO): 2.00 (m, 4H), 3.52 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.90 (d, 2H, J = 5.0 Hz), 4.05 (sl, 2H), 4.21 (d, 2H, J = 5.1 Hz), 4.35 (m, 1H), 6.17 (m, 1H), 6.76 (t, 1H, J = 5.1 Hz), 7.17 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.30 (d, 2H, J = 8.1 Hz)。HPLC 方法 A tr = 5.49 mn (97.7%)。ESI-MS m/z : 335.3 [M + H]⁺。

【0240】

実施例 63 : 2-(3-(4-アミノベンジル)ウレイド)-N-2-フェニル-エチルアセトアミド (F547) (67) の調製。 20

粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (DCM / MeOH 9 / 1) により精製して、保護アミド (115 mg; 44%) を白色の固体として得た。Rf = 0.47 (DCM / MeOH 9 / 1)。¹H NMR (DMSO): 1.47 (s, 9H), 2.70 (t, 2H, J = 7.0 Hz), 3.61 (d, 2H, J = 5.7 Hz), 4.10 (m, 4H), 6.12 (t, 1H, J = 5.3 Hz), 6.55 (t, 1H, J = 5.7 Hz), 7.12 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.21 (m, 3H), 7.30 (t, 2H, J = 8.2 Hz), 7.38 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 9.28 (s, 1H)。アミドを脱保護して、化合物 67 を黄色の固体 (93 mg, 78%) として得た。HPLC 方法 A tr = 6.95 mn (99.3%)。ESI-MS m/z : 327.3 [M + H]⁺。

【0241】

実施例 64 : 2-(3-(4-アミノベンジル)ウレイド)-N-メチル-N-(テトラヒドロフラン-3-イル)メチル)アセトアミド (F550) (68) の調製。 30

粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (DCM / MeOH 9 / 1) により精製して、保護アミド (52 mg; 40%) を橙色の固体として得た。Rf = 0.31 (DCM / MeOH 9 / 1)。¹H NMR (DMSO): 1.47 (s, 9H), 1.52 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 3.28 (m, 2H), 3.70 (m, 4H), 3.88 (d, 2H, J = 4.8 Hz), 4.12 (d, 2H, J = 5.9 Hz), 6.05 (t, 1H, J = 4.8 Hz), 6.67 (t, 1H, J = 5.9 Hz), 7.12 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.37 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 9.27 (s, 1H)。アミドを脱保護し、エーテル中で沈殿させて、化合物 63 を黄色の固体 (17 mg, 31%) として得た。HPLC 方法 A tr = 6.34 mn (88.2%)。ESI-MS m/z : 321.3 [M + H]⁺。 40

【0242】

実施例 65 : 2-(3-(4-アミノベンジル)ウレイド)-N-2-フェニル-エチル-N-メチルアセトアミド (F551) (69) の調製。

粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (DCM / MeOH 9 / 1) により精製して、保護アミド (108 mg; 43%) を白色の固体として得た。Rf = 0.49 (DCM / MeOH 9 / 1)。¹H NMR (DMSO) (主要な配座異性体): 1.47 (s, 9H), 2.73 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 3.45 (m, 2H), 3.85 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 4.13 (d, 1H, J = 6.2 Hz), 6.04 (t, 1H, J = 4.8 Hz), 6.68 (t, 1H, J = 6.2 Hz), 7.10 (m, 2H), 7.30 (m, 7H), 9.27 (s, 1H)。アミドを脱保護して、化合物 69 を黄色の固体 (90 mg, 78%) として得た。 50

%)として得た。HPLC 方法A $t_r = 8.99$ mn (97.5%)。ESI-MS $m/z : 288.4 [M+H]^+$ 。

【0243】

実施例 66 : 2-(3-(4-アミノベンジル)ウレイド)-N-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)アセトアミド(F552)(70)の調製。

粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー(DCM/MeOH 9/1)により精製して、保護アミド(110 mg; 46%)を橙色の固体として得た。Rf = 0.14 (DCM/MeOH 9/1)。¹H NMR (DMSO): 1.47 (s, 9H), 2.30 (m, 6H), 3.18 (m, 2H), 3.35 (m, 6H), 3.66 (d, 2H, J = 5.5 Hz), 4.12 (d, 2H, J = 5.8 Hz), 6.14 (t, 1H, J = 5.5 Hz), 6.56 (t, 1H, J = 5.8 Hz), 7.12 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.38 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.70 (m, 1H), 9.27 (s, 1H)。アミドを脱保護し、エーテル中で沈殿させて、化合物70を黄色の固体(67 mg, 58%)として得た。HPLC 方法A $t_r = 5.67$ mn (87.4%)。ESI-MS $m/z : 334.3 [M+H]^+$ 。

10

【0244】

実施例 67 : 2-(3-(4-アミノベンジル)ウレイド)-N-(4-(フェノキシメチル)ベンジル)アセトアミド(F553)(71)の調製。

粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー(DCM/MeOH 9/1)により精製して、保護アミド(82 mg; 51%)を白色の固体として得た。Rf = 0.42 (DCM/MeOH 9/1)。¹H NMR (DMSO): 1.47 (s, 9H), 3.70 (d, 2H, J = 4.5 Hz), 4.13 (d, 2H, J = 5.5 Hz), 4.29 (d, 2H, J = 5.8 Hz), 5.08 (s, 2H), 6.08 (t, 1H, J = 5.5 Hz), 6.55 (t, 1H, J = 5.8 Hz), 6.93 (t, 1H, J = 7.3 Hz), 6.99 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.13 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.28 (m, 4H), 7.38 (m, 4H), 8.31 (t, 1H, J = 4.5 Hz), 9.27 (s, 1H)。アミドを脱保護して、化合物71を黄色の固体(63 mg, 74%)として得た。HPLC 方法A $t_r = 11.54$ mn (89.2%)。ESI-MS $m/z : 419.3 [M+H]^+$ 。

20

【0245】

実施例 68 : 1-(4-アミノベンジル)-3-(2-(2-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)メチル)モルホリノ)-2-オキソエチル)ウレア(F554)(72)の調製。

粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー(DCM/MeOH 9/1)により精製して、保護アミド(135 mg; 77%)を白色の固体として得た。Rf = 0.39 (DCM/MeOH 9/1)。¹H NMR (DMSO): 1.47 (s, 9H), 3.80 (m, 8H), 4.05 (m, 5H), 6.05 (t, 1H, J = 4.7 Hz), 6.65 (t, 1H, J = 5.9 Hz), 7.10 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.35 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.89 (m, 4H), 9.27 (s, 1H)。アミドを脱保護して、化合物72を黄色の固体(104 mg, 74%)として得た。HPLC 方法A $t_r = 8.91$ mn (95.5%)。ESI-MS $m/z : 452.3 [M+H]^+$ 。

30

【0246】

実施例 69 : 2-(3-(4-アミノベンジル)ウレイド)-N-4-メトキシフェニル-N-メチルアセトアミド(F555)(73)の調製。

粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー(DCM/MeOH 9/1)により精製して、保護アミド(82 mg; 58%)を白色の油状物として得た。Rf = 0.45 (DCM/MeOH 9/1)。¹H NMR (DMSO): 1.47 (s, 9H), 3.13 (s, 3H), 3.50 (d, 2H, J = 4.7 Hz), 3.79 (s, 3H), 4.14 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 6.05 (t, 1H, J = 4.7 Hz), 6.64 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 7.02 (d, 2H, J = 9.1 Hz), 7.08 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.29 (d, 2H, J = 9.1 Hz), 7.36 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 9.27 (s, 1H)。アミドを脱保護して、化合物73を黄色の固体(59 mg, 69%)として得た。HPLC 方法A $t_r = 8.33$ mn (96.5%)。ESI-MS $m/z : 343.3 [M+H]^+$ 。

40

【0247】

実施例 70 : 2-(3-(4-アミノベンジル)ウレイド)-N-((テトラヒドロフラン-3-イル)メチル)アセトアミド(F556)(74)の調製。

50

粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (DCM / MeOH 9 / 1) により精製して、保護アミド (54 mg; 37%) を白色の固体として得た。Rf = 0.26 (DCM / MeOH 9 / 1)。¹H NMR (DMSO): 1.47 (s, 9H), 1.85 (m, 4H), 3.13 (m, 2H), 3.64 (d, 2H, J = 5.5 Hz), 3.80 (m, 3H), 4.12 (d, 2H, J = 5.7 Hz), 6.14 (t, 1H, J = 5.5 Hz), 6.55 (t, 1H, J = 5.7 Hz), 7.12 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.37 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.80 (t, 1H, J = 4.5 Hz), 9.27 (s, 1H)。アミドを脱保護して、化合物 74 を黄色の固体 (30 mg, 53%) として得た。HPLC 方法 A tr = 5.52 mn (93.8%)。ESI-MS m/z : 307.3 [M + H]⁺。

【0248】

実施例 71: 2 - (3 - (4 - アミノベンジル) ウレイド) - N - フェニル - N - メチルアセトアミド (F557) (75) の調製。 10

粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (DCM / MeOH 9 / 1) により精製して、保護アミド (62 mg; 48%) を白色の固体として得た。Rf = 0.55 (DCM / MeOH 9 / 1)。¹H NMR (DMSO): 1.47 (s, 9H), 3.18 (s, 3H), 3.54 (d, 2H, J = 4.6 Hz), 4.07 (d, 2H, J = 5.4 Hz), 6.07 (t, 1H, J = 4.6 Hz), 6.65 (t, 1H, J = 5.4 Hz), 7.08 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.37 (m, 5H), 7.47 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 9.27 (s, 1H)。アミドを脱保護して、化合物 75 を黄色の固体 (24 mg, 34%) として得た。HPLC 方法 A tr = 7.82 mn (92.2%)。ESI-MS m/z : 313.3 [M + H]⁺。

【0249】

実施例 72: (R) - メチル 1 - (2 - (3 - (4 - アミノベンジル) ウレイド) アセチル) ピロリジン - 2 - カルボキシレート (F558) (76) の調製。 20

粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (DCM / MeOH 9 / 1) により精製して、保護アミド (57 mg; 53%) を白色の固体として得た。Rf = 0.29 (DCM / MeOH 9 / 1)。¹H NMR (DMSO) (主要な配座異性体): 1.47 (s, 9H), 1.90 (m, 4H), 3.52 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.91 (d, 2H, J = 5.2 Hz), 4.12 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 4.32 (m, 1H), 6.08 (t, 1H, J = 5.2 Hz), 6.61 (t, 1H, J = 5.6 Hz), 7.12 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.37 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 9.27 (s, 1H)。アミドを脱保護して、化合物 76 を黄色の固体 (35 mg, 59%) として得た。HPLC 方法 A tr = 6.30 mn (96.6%)。ESI-MS m/z : 335.3 [M + H]⁺。 30

【0250】

実施例 73: 2 - (3 - (4 - アミノベンジル) ウレイド) - N - (3 - (モルホリノメチル) ベンジルアセトアミド (F559) (77) の調製。

粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (DCM / MeOH 9 / 1) により精製して、保護アミド (42 mg; 34%) を白色の固体として得た。Rf = 0.24 (DCM / MeOH 9 / 1)。¹H NMR (DMSO): 1.47 (s, 9H), 2.37 (m, 4H), 3.44 (s, 2H), 3.58 (m, 4H), 3.72 (d, 2H, J = 5.7 Hz), 4.14 (d, 2H, J = 5.8 Hz), 4.30 (d, 2H, J = 5.7 Hz), 6.19 (t, 1H, J = 5.8 Hz), 6.55 (t, 1H, J = 5.7 Hz), 7.20 (m, 6H), 7.40 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 8.35 (t, 1H, J = 5.7 Hz), 9.27 (s, 1H)。アミドを脱保護して、化合物 77 を黄色の固体 (18 mg, 40%) として得た。HPLC 方法 A tr = 6.16 mn (96.7%)。ESI-MS m/z : 412.4 [M + H]⁺。 40

【0251】

実施例 74: 2 - (3 - (4 - アミノベンジル) ウレイド) - N - (3 - (ピリミジン - 2 - イル) ベンジル) アセトアミド (F560) (78) の調製。

粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (DCM / MeOH 9 / 1) により精製して、保護アミド (82 mg; 73%) を白色の固体として得た。Rf = 0.46 (DCM / MeOH 9 / 1)。¹H NMR (DMSO): 1.48 (s, 9H), 3.75 (d, 2H, J = 5.5 Hz), 4.15 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 4.41 (d, 2H, J = 5.8 Hz), 6.21 (t, 1H, J = 5.5 Hz), 6.58 (t, 1H, J = 5.8 Hz), 7.14 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.38 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.50 (m, 3H), 8.34 (m, 2H), 8.98 (d, 2H, J = 5.0 Hz), 9.30 (s, 1H)。アミドを脱保護し 50

て、化合物 78 を黄色の固体 (6.4 mg、7.6%) として得た。HPLC 方法 A $t_r = 8.11$ mn (97.0%)。ESI-MS $m/z : 391.3 [M+H]^+$ 。

【0252】

実施例 75 : 1-(4-アミノベンジル)-3-(2-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-2-オキソエチル)ウレア (F561) (79) の調製。

粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (DCM/MeOH 9/1) により精製して、保護アミド (4.6 mg; 5.1%) を白色の固体として得た。Rf = 0.18 (DCM/MeOH 9/1)。¹H NMR (DMSO): 1.47 (s, 9H), 1.75 (m, 4H), 3.10 (m, 4H), 3.68 (m, 1H), 3.89 (d, 2H, J = 4.9 Hz), 4.12 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 4.75 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 6.03 (t, 1H, J = 4.9 Hz), 6.67 (t, 1H, J = 5.6 Hz), 7.12 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.37 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 9.27 (s, 1H)。アミドを脱保護して、化合物 79 を黄色の固体 (2.3 mg、4.8%) として得た。HPLC 方法 A $t_r = 4.92$ mn (91.0%)。ESI-MS $m/z : 307.3 [M+H]^+$ 。

【0253】

実施例 76 : 2-(3-(4-アミノベンジル)ウレイド)-N-(3-(1H, 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)ベンジル)アセトアミド (F562) (80) の調製。

粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (DCM/MeOH 9/1) により精製して、保護アミド (5.2 mg; 4.7%) を白色の固体として得た。Rf = 0.29 (DCM/MeOH 9/1)。¹H NMR (DMSO): 1.47 (s, 9H), 3.72 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 4.14 (d, 2H, J = 5.8 Hz), 4.39 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 6.25 (t, 1H, J = 5.6 Hz), 6.58 (t, 1H, J = 5.8 Hz), 7.13 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.31 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.36 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.50 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.73 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.77 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.44 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 9.26 (s, 1H), 9.36 (s, 1H)。アミドを脱保護して、化合物 80 を黄色の固体 (2.3 mg、4.2%) として得た。HPLC 方法 A $t_r = 7.20$ mn (98.5%)。ESI-MS $m/z : 380.3 [M+H]^+$ 。

【0254】

実施例 77 : 2-(3-(4-アミノベンジル)ウレイド)-N-3-メトキシベンジルアセトアミド (F563) (81) の調製。

粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (DCM/MeOH 9/1) により精製して、保護アミド (6.1 mg; 6.1%) を白色の固体として得た。Rf = 0.37 (DCM/MeOH 9/1)。¹H NMR (DMSO): 1.47 (s, 9H), 3.70 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 3.73 (s, 3H), 4.13 (d, 2H, J = 5.8 Hz), 4.26 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 6.19 (t, 1H, J = 5.6 Hz), 6.55 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 6.83 (m, 3H), 7.13 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.22 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.36 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 8.32 (d, 1H, J = 5.8 Hz), 9.27 (s, 1H)。アミドを脱保護して、化合物 81 を橙色の固体 (3.3 mg、5.1%) として得た。HPLC 方法 A $t_r = 7.69$ mn (91.3%)。ESI-MS $m/z : 343.3 [M+H]^+$ 。

【0255】

実施例 78 : エチル 1-(2-(3-(4-アミノベンジル)ウレイド)アセチル)-3-オキソピペラジン-2-カルボキシラート (F564) (82) の調製。

粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (DCM/MeOH 9/1) により精製して、保護アミド (5.1 mg; 5.7%) を白色の固体として得た。Rf = 0.27 (DCM/MeOH 9/1)。¹H NMR (DMSO): 1.16 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 1.47 (s, 9H), 2.72 (d, 2H, J = 5.7 Hz), 3.55 (m, 4H), 3.90 (m, 4H), 4.12 (d, 2H, J = 5.7 Hz), 4.83 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 6.09 (m, 1H), 6.65 (t, 1H, J = 5.7 Hz), 7.12 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.35 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 8.13 (s, 1H), 9.27 (s, 1H)。アミドを脱保護して、化合物 82 を橙色の固体 (2.4 mg、4.4%) として得た。HPLC 方法 A $t_r = 6.34$ mn (97.3%)。ESI-MS $m/z : 392.3 [M+H]^+$ 。

【0256】

実施例79： 2 - (3 - ((6 - アミノピリジン - 3 - イル) メチル) ウレイド) - N - メトキシ - N - メチルアセトアミド (F 5 6 7) (8 3) の調製。

粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (A c O E t / M e O H 9 5 / 5) により精製して、保護アミド (7 2 mg ; 8 8 %) を白色の固体として得た。¹H NMR (DMSO) :

1.47 (s , 9H) , 3.70 (d , 2H , J = 5.6 Hz) , 3.73 (s , 3H) , 4.13 (d , 2H , J = 5.8 Hz) , 4.26 (d , 2H , J = 6.0 Hz) , 6.19 (t , 1H , J = 5.6 Hz) , 6.55 (t , 1H , J = 6.0 Hz) , 6.83 (m , 3H) , 7.13 (d , 2H , J = 8.5 Hz) , 7.22 (t , 1H , J = 8.0 Hz) , 7.36 (d , 2H , J = 8.5 Hz) , 8.32 (d , 1H , J = 5.8 Hz) , 9.27 (s , 1H) 。アミドを脱保護して、化合物 8 3 を黄色の固体 (6 8 mg 、 9 6 %) として得た。H P L C 方法 B t r = 1 2 . 4 1 m n (9 8 . 4 %) 。 E S I - M S m / z : 2 6 7 . 2 [M + H] ⁺。

10

【0257】

実施例80： エチル 1 - (2 - (3 - ((6 - アミノピリジン - 3 - イル) メチル) ウレイド) アセチル) ピペリジン - 2 - カルボキシラート (F 5 6 8) (8 4) の調製。

粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (A c O E t / M e O H 9 5 / 5) により精製して、保護アミド (7 2 mg ; 7 4 %) を白色の固体として得た。アミドを脱保護して、化合物 8 4 を黄色の固体 (7 1 mg 、 9 4 %) として得た。H P L C 方法 B t r =

8 . 4 7 m n (9 9 . 0 %) 。 E S I - M S m / z : 3 6 4 . 3 [M + H] ⁺。

【0258】

実施例81： 2 - (3 - ((6 - アミノピリジン - 3 - イル) メチル) ウレイド) - N - ベンジルオキシ) アセトアミド (F 5 7 3) (8 5) の調製。

粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (A c O E t / M e O H 9 5 / 5) により精製して、保護アミド (7 4 mg ; 7 8 %) を白色の固体として得た。¹H NMR (DMSO) :

1.47 (s , 9H) , 3.70 (d , 2H , J = 5.6 Hz) , 3.73 (s , 3H) , 4.13 (d , 2H , J = 5.8 Hz) , 4.26 (d , 2H , J = 6.0 Hz) , 6.19 (t , 1H , J = 5.6 Hz) , 6.55 (t , 1H , J = 6.0 Hz) , 6.83 (m , 3H) , 7.13 (d , 2H , J = 8.5 Hz) , 7.22 (t , 1H , J = 8.0 Hz) , 7.36 (d , 2H , J = 8.5 Hz) , 8.32 (d , 1H , J = 5.8 Hz) , 9.27 (s , 1H) 。アミドを脱保護して、化合物 8 5 を黄色の固体 (6 8 mg 、 9 4 %) として得た。H P L C 方法 B t r = 1 4 . 0 1 m n (1 0 0 %) 。 E S I - M S m / z : 3 3 0 . 2 [M + H] ⁺。

20

【0259】

実施例82： 1 - ((6 - アミノピリジン - 3 - イル) メチル - 3 - (2 - イソオキサゾリジン - 2 - イル) - 2 - オキソエチル) ウレア (F 5 8 5) (8 6) の調製。

粗生成物を、アセトン / ヘキサン中での沈殿により精製して、保護アミド (3 1 mg ; 5 4 %) を白色の固体として得た。アミドを脱保護して、化合物 8 6 を黄色の固体 (1 8 mg 、 5 1 %) として得た。H P L C 方法 B t r = 1 3 . 0 7 m n (9 3 . 0 %) 。 E S I - M S m / z : 2 8 0 . 0 [M + H] ⁺。

30

【0260】

実施例83： 1 - ((6 - アミノピリジン - 3 - イル) メチル - 3 - (2 - モルホリノ - 2 - オキソエチル) ウレア (F 5 9 4) (8 7) の調製。

粗生成物を、アセトン / ヘキサン中での沈殿により精製して、保護アミド (5 5 mg ; 8 2 %) を白色の固体として得た。アミドを脱保護して、化合物 8 7 を黄色の固体 (4 7 mg 、 7 8 %) として得た。H P L C 方法 B t r = 1 3 . 6 2 m n (9 7 . 1 %) 。 E S I - M S m / z : 2 9 4 . 3 [M + H] ⁺。

40

【0261】

実施例84： 1 - ((6 - アミノピリジン - 3 - イル) メチル) - 3 - (2 - オキソ - 2 - (2 - (ピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) エチル) ウレア (F 5 8 6) (8 8) の調製。

粗生成物を、アセトン / ヘキサン中での沈殿により精製して、保護アミド (8 3 mg ; 9 5 %) を白色の固体として得た。アミドを脱保護して、化合物 8 8 を黄色の固体 (7 9 mg 、 8 8 %) として得た。H P L C 方法 B t r = 1 3 . 9 2 m n (9 9 . 4 %) 。 E S I

50

- MS m/z : 355.3 [M+H]⁺。

【0262】

実施例 85 : (S)-1-((6-アミノピリジン-3-イル)メチル)-3-(2-オキソ-2-(2-(ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)エチル)ウレア(F588)(89)の調製。

粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー(AcOEt/MeOH 98/2)により精製して、保護アミド(81mg; 85%)を白色の固体として得た。アミドを脱保護して、化合物89を黄色の固体(64mg、75%)として得た。HPLC 方法B t_r = 12.19mn(97.6%)。ESI-MS m/z : 369.2 [M+H]⁺。

【0263】

実施例 86 : 1-((6-アミノピリジン-3-イル)メチル)-3-(2-(2-(2-メトキシフェニル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)ウレア(F587)(90)の調製。

粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー(AcOEt/MeOH 95/5)により精製して、保護アミド(66mg; 87%)を白色の固体として得た。アミドを脱保護して、化合物90を黄色の固体(53mg、76%)として得た。HPLC 方法B t_r = 23.57mn(99.8%)。ESI-MS m/z : 384.4 [M+H]⁺。

【0264】

実施例 87 : 1-((6-アミノピリジン-3-イル)メチル)-3-(2-(2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)ウレア(F593)(91)の調製。

粗生成物を、AcOEt/ヘキサン中での沈殿により精製して、保護アミド(80mg; 75%)を白色の固体として得た。アミドを脱保護して、化合物91を黄色の固体(62mg、73%)として得た。HPLC 方法B t_r = 17.19mn(99.1%)。ESI-MS m/z : 360.3 [M+H]⁺。

【0265】

実施例 88 : 1-(4-アミノベンジル)-3-(2-(2-(2-メトキシフェニル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)ウレア(F609)(92)の調製。

粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー(AcOEt/MeOH 9/1)により精製して、保護アミド(210mg; 88%)を白色の固体として得た。アミドを脱保護して、化合物92を黄色の固体(198mg、88%)として得た。HPLC 方法B t_r = 23.47mn(99.5%)。ESI-MS m/z : 383.4 [M+H]⁺。

【0266】

実施例 89 : 1-(((6-アミノピリジン-3-イル)メチル)ウレイド)-N-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサソール-4-イルメチル)-N-イソプロピルアセトアミド(F590)(93)の調製。

粗生成物を、アセトン/ヘキサン中での沈殿により精製して、保護アミド(80mg; 82%)を白色の固体として得た。アミドを脱保護して、化合物94を黄色の固体(69mg、81%)として得た。HPLC 方法B t_r = 19.53mn(91.5%)。ESI-MS m/z : 400.1 [M+H]⁺。

【0267】

実施例 90 : 2-(3-((6-アミノピリジン-3-イル)メチル)ウレイド)-N-イソプロピル-N-(3-(メチルチオ)ベンジル)アセトアミド(F592)(94)の調製。

粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー(AcOEt/MeOH 95/5)により精製して、保護アミド(84mg; 84%)を白色の固体として得た。アミドを脱保護して、化合物94を黄色の固体(78mg、87%)として得た。HPLC 方法B t_r = 22.31mn(96.9%)。ESI-MS m/z : 402.2 [M+H]⁺。

【0268】

実施例 91 : 2-(3-((6-アミノピリジン-3-イル)メチル)ウレイド)-N

10

20

30

40

50

- イソプロピル - N - ((5 - オキソピロリジン - 2 - イル) メチル) アセトアミド (F 5 9 1) (9 5) の調製。

粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (A c O E t / M e O H 8 / 2) により精製して、保護アミド (2 6 mg ; 3 2 %) を白色の固体として得た。アミドを脱保護して、化合物 9 5 を黄色の固体 (1 6 mg、5 3 %) として得た。H P L C 方法 B t r = 1 5 . 0 7 mn (9 4 . 5 %) 。 E S I - M S m / z : 3 6 3 . 1 [M + H] ⁺ 。

【 0 2 6 9 】

実施例 9 2 : 2 - (3 - ((6 - アミノピリジン - 3 - イル) メチル) ウレイド) - N - シクロヘキシル - N - メチルアセトアミド (F 5 9 5) (9 6) の調製。

粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (A c O E t / M e O H 9 5 / 5) により精製して、保護アミド (6 7 mg ; 9 0 %) を白色の固体として得た。アミドを脱保護して、化合物 9 6 を黄色の固体 (2 1 mg、2 8 %) として得た。H P L C 方法 B t r = 1 8 . 8 6 mn (9 7 . 9 %) 。 E S I - M S m / z : 3 2 0 . 3 [M + H] ⁺ 。

【 0 2 7 0 】

実施例 9 3 : 2 - (3 - ((6 - アミノピリジン - 3 - イル) メチル) ウレイド) - N - (4 - フルオロフェニル) - N - メチルアセトアミド (F 5 9 7) (9 7) の調製。

粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (A c O E t) により精製して、保護アミド (3 6 mg ; 6 0 %) を白色の固体として得た。アミドを脱保護して、化合物 9 7 を黄色の固体 (1 2 mg、3 0 %) として得た。H P L C 方法 B t r = 1 7 . 1 7 mn (9 4 . 3 %) 。 E S I - M S m / z : 3 3 2 . 1 [M + H] ⁺ 。

【 0 2 7 1 】

実施例 9 4 : 2 - (3 - ((6 - アミノピリジン - 3 - イル) メチル) ウレイド) - N - (ベンジルオキシ) - N - エチルアセトアミド (F 5 9 9) (9 8) の調製。

粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (A c O E t / M e O H 9 5 / 5) により精製して、保護アミド (1 0 5 mg ; 8 9 %) を白色の固体として得た。¹H NMR (DMSO) : 1.10 (t, 3H, J = 6.7 Hz), 1.47 (s, 9H), 3.64 (q, 2H, J = 6.7 Hz), 3.99 (d, 2H, J = 4.4 Hz), 4.16 (d, 2H, J = 5.8 Hz), 4.92 (s, 2H), 6.10 (t, 1H, J = 4.4 Hz), 6.71 (t, 1H, J = 5.8 Hz), 7.45 (m, 5H), 7.60 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.73 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 8.13 (s, 1H), 9.67 (s, 1H)。アミドを脱保護して、化合物 9 8 を黄色の固体 (1 0 7 mg、9 7 %) として得た。H P L C 方法 B t r = 1 7 . 4 9 mn (9 4 . 5 %) 。 E S I - M S m / z : 3 5 8 . 2 [M + H] ⁺ 。

【 0 2 7 2 】

実施例 9 5 : 2 - (3 - ((4 - アミノベンジル) ウレイド) - N - (ベンジルオキシ) - N - エチルアセトアミド (F 6 0 7) (9 9) の調製。

粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (A c O E t) により精製して、保護アミド (3 1 2 mg ; 7 7 %) を白色の固体として得た。アミドを脱保護して、化合物 9 9 を黄色の固体 (3 0 7 mg、9 1 %) として得た。¹H NMR (DMSO) : 1.10 (m, 3H), 3.45 (s, 2H), 3.65 (m, 2H), 4.00 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 4.93 (s, 2H), 6.08 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.92 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 7.45 (m, 5H)。H P L C 方法 B t r = 1 8 . 3 2 mn (9 6 . 5 %) 。 E S I - M S m / z : 3 5 7 . 2 [M + H] ⁺ 。

【 0 2 7 3 】

実施例 9 6 : N - (5 - アセチル - 2 - メトキシベンジルオキシ) - 2 - (3 - (4 - アミノベンジル) ウレイド) - N - エチルアセトアミド (F 6 5 2) (1 0 0) 。

粗物 (アミド ; R f = 0 . 4 3 (E t O A c)) を脱保護し、フラッシュクロマトグラフィー (E D P / E t O A c) により精製して、アミン (2 0 mg ; 2 工程の全体的収率 = 8 %) を得た。R f = 0 . 0 9 (E D P / E t O A c 3 0 / 7 0) 。¹H NMR (300 MHz, DMSO) : 8.12-8.05 (m, 2H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.53 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.50 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 5.99 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 5.00-4.93 (m, 4H), 4.06 (s, 2H), 4.04 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.69 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.13 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。H P L C 方法 A t r = 9 . 5 2 mn

10

20

30

40

50

(93.6%)。ESI-MS m/z : 429.2 [M+H]⁺。

【0274】

実施例97: 2-(3-(4-アミノベンジル)ウレイド)-N-(2,5-ジメトキシベンジルオキシ)-N-エチルアセトアミド(F653)(101)。

粗物(アミド; Rf = 0.43 (EDP/EtOAc 30/70))を脱保護し、フラッシュクロマトグラフィー(EDP/EtOAc)により精製して、アミン(10mg; 2工程の全体的収率 = 10%) Rf = 0.14 (EDP/EtOAc 30/70)を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO) 7.03-6.95 (m, 3H), 6.90 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.50 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.45 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 5.95 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.97 (broad s, 2H), 4.84 (s, 2H), 4.03-3.97 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.63 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.09 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。HPLC 方法A t_r = 10.15 mn (90.4%)。ESI-MS m/z : 417.2 [M+H]⁺。

10

【0275】

実施例98: 2-(3-(4-アミノベンジル)ウレイド)-N-(3-クロロベンジルオキシ)-N-エチルアセトアミド(F654)(102)。

粗物(アミド; Rf = 0.31 (EDP/EtOAc 30/70))を脱保護し、フラッシュクロマトグラフィー(EDP/EtOAc)により精製して、アミン(56mg; 2工程の全体的収率 = 25%)を白色の固体として得た。Rf = 0.4 (EtOAc)。¹H NMR (300 MHz, DMSO): 7.61-7.46 (m, 4H), 6.94 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.53 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.48 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 6.03 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.99-4.93 (m, 4H), 4.08-3.98 (m, 4H), 3.67 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.12 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。HPLC 方法A t_r = 10.97 mn (97.3%)。ESI-MS m/z : 391.2 / 393.2 [M+H]⁺。

20

【0276】

実施例99: 1-((N-エチル-N-((ピリジン-2-イル)メチル)カルバモイル)メチル)-3-(4-アミノベンジル)ウレア(F655)(103)。

粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/MeOH)により精製して、保護アミド(56mg; 47%)を無色の油状物として得た。Rf = 0.38 (EtOAc/MeOH 95/5)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.46-8.56 (m, 1H), 7.77-7.55 (m, 1H), 7.25-7.11 (m, 5H), 6.61 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 4.65-4.52 (m, 2H), 4.31-4.23 (m, 2H), 4.21-4.10 (m, 2H), 3.35 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.15 (t, J = 6.3 Hz, 3H)。アミドを脱保護して、アミン(30mg; 70%)を黄色の油状物として得た。Rf = 0.2 (EtOAc/MeOH 90/10)。¹H NMR (300 MHz, DMSO): 8.56 (dd, J = 4.1 Hz, 16.3 Hz, 1H), 7.89-7.72 (m, 1H), 7.42-7.22 (m, 2H), 6.99-6.90 (m, 2H), 6.58-6.50 (m, 3H), 6.12-6.02 (m, 1H), 5.08 (broad s, 2H), 4.63 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 4.06 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 4.04-3.96 (m, 2H), 3.48-3.28 (m, 2H), 1.19-0.96 (m, 3H)。HPLC 方法A t_r = 4.42 mn (88.4%)。ESI-MS m/z : 342.3 [M+H]⁺。

30

【0277】

実施例100: 1-((N-(3-メトキシベンジル)-N-エチルカルバモイル)メチル)-3-(4-アミノベンジル)ウレア(F656)(104)。

粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー(EDP/EtOAc)により精製して、保護アミド(35mg; 43%)を白色の固体として得た。Rf = 0.6 (EtOAc)。¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 7.31-7.09 (m, 6H), 6.86-6.62 (m, 3H), 6.58-6.46 (m, 1H), 4.48-4.40 (m, 2H), 4.30-4.22 (m, 2H), 4.18-4.05 (m, 4H), 3.78 (d, J = 5.1 Hz, 3H), 3.39-3.13 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.20-0.94 (m, 3H)。アミドを脱保護して、アミン(15mg; 53%)を白色の固体として得た。Rf = 0.29 (EtOAc)。¹H NMR (300 MHz, DMSO) 7.30 (dt, J = 8.0 Hz, 19.2 Hz, 1H), 6.98-6.89 (m, 2H), 6.89-6.79 (m, 3H), 6.58-6.49 (m, 3H), 6.14-6.03 (m, 1H), 4.97 (broad s, 2H), 4.57-4.50 (m, 2H), 4.10-3.89 (m, 4H), 3.81-3.74 (m, 3H), 3.47-3.22 (m, 2H), 1.13 (t,

40

50

J = 7.0 Hz, 3H)。HPLC 方法A $t_r = 9.46$ mn (96.3%)。ESI-MS m/z : 371.2 [M+H]⁺。

【0278】

実施例101: 1 - ((N - (4 - メトキシベンジル) - N - エチルカルバモイル) メチル) - 3 - (4 - アミノベンジル) ウレア (F 6 5 7) (1 0 5) 。

粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (EDP/ EtOAc) により精製して、保護アミド (48 mg; 34%) を白色の固体として得た。Rf = 0.66 (EtOAc)。¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 7.35-6.73 (m, 9H), 6.49 (s, 1H), 4.47-4.35 (m, 2H), 4.32-4.23 (m, 2H), 4.16-4.11 (m, 2H), 3.80-3.77 (m, 3H), 3.24 (dq, J= 7 Hz, 20.6 Hz, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.06 (dt, J = 7.1 Hz, 21.6 Hz, 3H)。アミドを脱保護して、アミン (31 mg; 81%) を黄色の固体として得た。Rf = 0.27 (EtOAc)。¹H NMR (300 MHz, DMSO): 7.26-7.17 (m, 2H), 7.05-6.86 (m, 4H), 6.69-6.54 (m, 3H), 6.11 (s, 1H), 4.48 (broad s, 2H), 4.12-4.04 (m, 2H), 4.04-3.90 (m, 2H), 3.79-3.74 (m, 3H), 3.54-3.18 (m, 4H), 1.13 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。HPLC 方法A $t_r = 8.42$ mn (96.3%)。ESI-MS m/z : 371.2 [M+H]⁺。

10

【0279】

実施例102: 1 - ((N - (3 - クロロベンジル) - N - エチルカルバモイル) メチル) - 3 - (4 - アミノベンジル) ウレア (F 6 5 8) (1 0 6) 。

粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (EDP/ EtOAc) により精製して、保護アミド (50 mg; 52%) を無色の油状物として得た。Rf = 0.17 (EDP/ EtOAc 50/50)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.30-7.07 (m, 8H), 7.05-6.96 (m, 1H), 6.57 (broad s, 1H), 4.45-4.36 (m, 2H), 4.29-4.21 (m, 2H), 4.19-4.04 (m, 2H), 3.25 (dq, J= 7.1 Hz, 14.3 Hz, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.17-0.95 (m, 3H)。アミドを脱保護して、アミン (10 mg; 24%) を黄色の固体として得た。Rf = 0.41 (EtOAc)。HPLC 方法A $t_r = 10.06$ mn (98.5%)。ESI-MS m/z : 375.2 / 377.2 [M+H]⁺。

20

【0280】

実施例103: 2 - (3 - (4 - アミノベンジル) ウレイド) - N - エチル - N - (2 - フルオロベンジル) アセトアミド (F 6 5 9) (1 0 7) 。

粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (EDP/ EtOAc) により精製して、保護アミドを得た。Rf = 0.37 (EtOAc)。アミドを脱保護し、フラッシュクロマトグラフィー (EDP/ EtOAc) により精製して、アミン (36 mg; 2工程の全体的収率 = 30%) を黄色の固体として得た。Rf = 0.3 (EtOAc)。HPLC 方法A $t_r = 9.05$ mn (97.5%)。ESI-MS m/z : 359.2 [M+H]⁺。

30

【0281】

実施例104: 1 - ((N - (5 - アセチル - 2 - メトキシベンジル) - N - エチルカルバモイル) メチル) - 3 - (4 - アミノベンジル) ウレア (F 6 6 0) (1 0 8) 。

粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (EDP/ EtOAc) により精製して、保護アミド (10 mg; 25%) を得た。Rf = 0.11 (EDP/ EtOAc 30/70)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.96-7.85 (m, 1H), 7.75-7.65 (m, 1H), 7.33-7.14 (m, 6H), 6.95-6.85 (m, 1H), 6.53-6.43 (m, 1H), 4.59-4.53 (m, 1H), 4.44 (broad s, 1H), 4.34-4.26 (m, 2H), 4.19-4.11 (m, 2H), 3.94-3.85 (m, 3H), 3.43-3.23 (m, 2H), 2.59-2.49 (m, 3H), 1.50 (s, 9H), 1.21-0.98 (m, 3H)。アミドを脱保護して、アミン (5 mg; 63%) を黄色の油状物として得た。Rf = 0.22 (EtOAc)。HPLC 方法A $t_r = 9.11$ mn (92.2%)。ESI-MS m/z : 413.2 [M+H]⁺。

40

【0282】

実施例105: 2 - (3 - (4 - アミノベンジル) ウレイド) - N - エチル - N - (2 - フルオロベンジルオキシ) アセトアミド (F 6 6 1) (1 0 9) 。

50

粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (EDP / EtOAc) により精製して、保護されたアミン (88 mg; 42%) を白色の固体として得た。Rf = 0.34 (EDP / EtOAc 30 / 70)。アミドを脱保護し、フラッシュクロマトグラフィー (EDP / EtOAc) により精製して、アミン (15 mg; 21%) を得た。Rf = 0.33 (EtOAc)。¹H NMR (300 MHz, DMSO) 7.65-7.47 (m, 2H), 7.37-7.26 (m, 2H), 6.94 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.53 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.47 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 6.01 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.04 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.00 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.66 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.11 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。HPLC 方法 A tr = 9.76 mn (98.3%)。ESI-MS m/z : 375.2 [M + H]⁺。

10

【0283】

実施例 106 : 2 - (3 - (4 - アミノベンジル) ウレイド) - N - エチル - N - (3 - メトキシベンジル - オキシ) アセトアミド (F662) (110)。

粗物 (アミド; Rf = 0.34 (EDP / EtOAc 30 / 70)) を脱保護し、フラッシュクロマトグラフィー (EDP / EtOAc) により精製して、アミン (20 mg; 2工程の全体的収率 = 12%) を得た。Rf = 0.06 (EDP / EtOAc 30 / 70)。¹H NMR (300 MHz, DMSO) 7.45-7.34 (m, 1H), 7.11-7.05 (m, 2H), 7.06-6.99 (m, 1H), 6.96 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.56 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.51 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 6.04 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.99 (broad s, 2H), 4.94 (s, 2H), 4.09-4.01 (m, 4H), 3.83 (s, 3H), 3.69 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.15 (t, J = 7.2 Hz 3H)。HPLC 方法 A tr = 9.75 mn (97.8%)。ESI-MS m/z : 387.2 [M + H]⁺。

20

【0284】

実施例 107 : エチル 3 - (9 - (4 - アミノフェニル) - 3 - エチル - 4, 7 - ジオキソ - 2 - オキサ - 3, 6, 8 - トリアザノニル) ベンゾアート (F663) (111)。

粗物 (アミド; Rf = 0.28 (EDP / EtOAc 30 / 70)) を脱保護し、フラッシュクロマトグラフィー (EDP / EtOAc) により精製して、アミン (25 mg; 2工程の全体的収率 = 13%) を得た; Rf = 0.09 (EDP / EtOAc 30 / 70)。¹H NMR (300 MHz, DMSO) 8.09 (s, 1H), 8.02 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.53 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.49 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 6.03 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.98 (broad s, 2H), 4.38 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 4.10-3.98 (m, 4H), 3.68 (q, J = 7.0, 2H), 1.37 (t, J = 7.1, 3H), 1.13 (t, J = 7.0, 3H)。HPLC 方法 A tr = 10.76 mn (96.8%)。ESI-MS m/z : 429.2 [M + H]⁺。

30

【0285】

実施例 108 : 2 - (3 - (4 - アミノベンジル) ウレイド) - N - エチル - N - (3 - ニトロベンジルオキシ) アセトアミド (F664) (112)。

粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (EDP / EtOAc) により精製して、保護されたアミン (32 mg; 12%) を白色の固体として得た。Rf = 0.13 (EDP / EtOAc 30 / 70)。アミドを脱保護し、フラッシュクロマトグラフィー (EDP / EtOAc) により精製して、アミン (10 mg; 38%) を得た。Rf = 0.24 (EtOAc)。¹H NMR (300 MHz, DMSO): 8.39 (s, 1H), 8.31 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.78 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.53 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.48 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 6.03 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.08-4.01 (m, 4H), 3.70 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.14 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。HPLC 方法 A tr = 9.67 mn (97.6%)。ESI-MS m/z : 402.2 [M + H]⁺。

40

【0286】

実施例 109 : 2 - (3 - (4 - アミノベンジル) ウレイド) - N - エチル - N - (4

50

- ニトロベンジルオキシ) アセトアミド (F 6 6 5) (1 1 3) 。

粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (E D P / E t O A c) により精製して、保護されたアミン (7 1 mg ; 4 2 %) を白色の固体として得た。R f = 0 . 1 3 (E D P / E t O A c 3 0 / 7 0) 。アミドを脱保護し、フラッシュクロマトグラフィー (E D P / E t O A c) により精製して、アミン (2 6 mg ; 4 6 %) を得た。R f = 0 . 3 (E t O A c) 。¹H NMR (300 MHz, DMSO): 8.33 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.53 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.48 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 6.04 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.07-4.00 (m, 4H), 3.69 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.14 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。H P L C 方法 A t r = 9 . 7 8 mn (9 5 . 4 %) 。 E S I - M S m / z : 4 0 2 . 2 [M + H] ⁺ 。

10

【 0 2 8 7 】

実施例 1 1 0 : 2 - (3 - (4 - アミノベンジル) ウレイド) - N - エチル - N - (ピリジン - 2 - イル - メトキシ) アセトアミド (F 6 6 6) (1 1 4) 。

粗物 (アミド) を脱保護し、フラッシュクロマトグラフィー (E t O A c / M e O H) により精製して、アミン (5 0 mg ; 2 工程の全体的収率 = 3 0 %) を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO): 8.69-8.61 (m, 1H), 7.90 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.50-7.40 (m, 1H), 6.93 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.53 (d, J = 8.1, 2H), 6.48 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.09-3.98 (m, 4H), 3.67 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.13 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。H P L C 方法 A t r = 6 . 2 2 mn (9 9 . 1 %) 。 E S I - M S m / z : 3 5 8 . 2 [M + H] ⁺ 。

20

【 0 2 8 8 】

実施例 1 1 1 : 1 - ((N - (2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシベンジル) - N - エチルカルバモイル) メチル) - 3 - (4 - アミノベンジル) ウレア (F 6 6 7) (1 1 5) 。

粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (E D P / E t O A c) により精製して、保護アミドを得た。アミドを脱保護し、フラッシュクロマトグラフィー (E t O A c / M e O H) により精製して、アミン (1 4 mg ; 2 工程の全体的収率 = 7 %) を得た。R f = 0 . 3 (E t O A c / M e O H 9 8 / 2) 。¹H NMR (300 MHz, DMSO): 8.22 (s, 1H), 6.94 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.91-6.85 (m, 1H), 6.79-6.73 (m, 2H), 6.53 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.42 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.14 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.96 (broad s, 2H), 4.26 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.05 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.73 (d, J = 5.7 Hz, 2H)。H P L C 方法 A t r = 6 . 3 8 mn (7 9 . 6 %) 。 E S I - M S m / z : 3 5 9 . 2 [M + H] ⁺ 。

30

【 0 2 8 9 】

実施例 1 1 2 : 1 - (4 - アミノベンジル) - 3 - (2 - (2 - (ナフタレン - 1 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) ウレア (F 6 7 1) (1 1 6) 。

粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (E D P / E t O A c) により精製して、保護アミドを得た。R f = 0 . 1 6 (E t O A c) 。アミドを脱保護し、エーテル中で沈殿させて、アミン (T F A 塩 ; 2 2 . 7 mg ; 2 工程の全体的収率 = 1 4 %) を白色の固体として得た。R f = 0 . 1 4 (E t O A c) 。H P L C 方法 A t r = 9 . 8 9 mn (9 2 . 3 %) 。 E S I - M S m / z : 4 0 3 . 2 [M + H] ⁺ 。

40

【 0 2 9 0 】

実施例 1 1 3 : 1 - (4 - アミノベンジル) - 3 - (2 - (2 - (2 , 5 - ジメトキシフェニル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) ウレア (F 6 7 2) (1 1 7) 。

粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (E D P / E t O A c) により精製して、保護アミドを得た。R f = 0 . 2 2 (E t O A c) 。アミドを脱保護し、エーテル中で沈殿させて、アミン (T F A 塩 ; 5 4 mg ; 2 工程の全体的収率 = 3 3 %) を白色の固体として得た。R f = 0 . 4 7 (C H ₂ C l ₂ / M e O H 9 5 / 5) 。¹H NMR (300 MHz, C D C l ₃): 7.29-7.21 (m, 2H), 7.20-7.11 (m, 2H), 6.80-6.61 (m, 3H), 6.43-6.33 (m, 1H), 5.33-5.09 (m, 1H), 4.26-4.18 (m, 2H), 4.17-4.05 (m, 2H), 3.79-3.64 (m, 6H),

50

3.56-3.04 (m, 2H), 2.25-2.06 (m, 1H), 1.98-1.54 (m, 4H), 1.47 (d, J = 2.1, 9H).
HPLC 方法A $t_r = 8.73 \text{ mn}$ (99.7%). ESI-MS m/z : 413.3 [M+H]⁺.

【0291】

実施例 114: 1-(4-アミノベンジル)-3-(2-(2-(2-クロロフェニル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)ウレア(F673)(118)。

粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー(EDP/EtOAc、次にEtOAc/MeOH)により精製して、保護アミドを得た。Rf = 0.26(EtOAc)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.43-6.80 (m, 8H), 6.67 (s, 1H), 5.42-5.13 (m, 1H), 4.23-4.16 (m, 2H), 4.16-4.02 (m, 1H), 3.79-3.20 (m, 3H), 2.40-2.07 (m, 1H), 2.00-1.53 (m, 4H), 1.50-1.46 (m, 9H)。アミドを脱保護し、エーテル中で沈殿させて、アミン(TFA塩; 90mg; 2工程の全体的収率 = 58%)を黄色の固体として得た。Rf = 0.37(CH₂Cl₂/MeOH 95/5)。HPLC 方法A $t_r = 10.16 \text{ mn}$ (83.5%)。ESI-MS m/z : 387.2 [M+H]⁺。

【0292】

実施例 115: 2-(3-(4-アミノベンジル)ウレイド)-N-エチル-N-(ピロリジン-3-イル-メトキシ)アセトアミド(F675)(119)。

粗生成物(アミド; Rf = 0.22(EtOAc/MeOH 90/10))を脱保護し、フラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/MeOH)により精製して、アミン(18mg; 2工程の全体的収率 = 12%)を得た。Rf = 0.16(EtOAc/MeOH 90/10)。¹H NMR (300 MHz, DMSO): 8.73-8.68 (m, 1H), 8.67-8.60 (m, 1H), 7.93 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.54-7.46 (m, 1H), 6.94 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.53 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.48 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 6.03 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 5.07-4.93 (m, 4H), 4.09-3.97 (m, 4H), 3.68 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.13 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。HPLC 方法A $t_r = 4.47 \text{ mn}$ (86.5%)。ESI-MS m/z : 358.2 [M+H]⁺。

【0293】

実施例 116: エチル 1-(4-アミノフェニル)-7-エチル-3,6-ジオキソ-8-オキサ-2,4,7-トリアザウンデカン-11-オアート(F676)(120)。

粗生成物(アミド; Rf = 0.32(EtOAc))を脱保護し、フラッシュクロマトグラフィー(EDP/EtOAc)により精製して、アミン(17mg; 2工程の全体的収率 = 17%)を得た。Rf = 0.15(EtOAc)。¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 7.08 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.69 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.45 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.30-4.05 (m, 8H), 3.62 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.63 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.13 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。HPLC 方法A $t_r = 6.97 \text{ mn}$ (92.6%)。ESI-MS m/z : 367.2 [M+H]⁺。

【0294】

実施例 117: エチル 1-(4-アミノフェニル)-7-エチル-3,6-ジオキソ-8-オキサ-2,4,7-トリアザドデカン-12-オアート(F677)(121)。

粗生成物(アミド; Rf = 0.08(EtOAc))を脱保護し、フラッシュクロマトグラフィー(EDP/EtOAc)により精製して、アミン(13mg; 2工程の全体的収率 = 11%)を得た。Rf = 0.12(EtOAc)。¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.71 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.50 (s, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.30-4.06 (m, 6H), 3.90 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.59 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.44 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.08-1.88 (m, 2H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 1.14 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。HPLC 方法A $t_r = 7.61 \text{ mn}$ (93.6%)。ESI-MS m/z : 381.3 [M+H]⁺。

【0295】

10

20

30

40

50

実施例 118 : 2 - (3 - (4 - アミノベンジル) ウレイド) - N - エチル - N - (ピロリジン - 4 - イル - メトキシ) アセトアミド (F 6 7 8) (1 2 2) 。

粗生成物 (アミド ; R f = 0 . 4 6 (E t O A c)) を脱保護し、フラッシュクロマトグラフィー (E t O A c / M e O H) により精製して、アミン (3 1 mg ; 2 工程の全体的収率 = 2 1 %) を得た。R f = 0 . 0 6 (E t O A c / M e O H 9 8 / 2) 。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 8.66-8.55 (m, 2H), 7.80-7.65 (m, 3H), 7.49-7.36 (m, 3H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.24-7.16 (m, 1H), 4.97 (s, 4H), 4.87 (s, 2H), 3.03 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.11 (t, J = 7.1 Hz, 3H) 。 H P L C 方法 A t r = 4 . 4 6 mn (9 5 . 3 %) 。 E S I - M S m / z : 3 5 8 . 2 [M + H] $^+$ 。

【 0 2 9 6 】

実施例 119 : 1 - (4 - アミノベンジル) - 3 - (2 - (2 - (2 - エトキシフェニル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) ウレア (F 6 7 9) (1 2 3) 。

粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (E D P / E t O A c) により精製して、保護アミドを得た。R f = 0 . 2 6 (E t O A c) 。アミドを脱保護し、エーテル中で沈殿させて、アミンを黄色の固体 (T F A 塩 ; 1 6 mg ; 2 工程の全体的収率 = 2 0 %) として得た。R f = 0 . 0 8 (E t O A c) 。 H P L C 方法 A t r = 9 . 4 6 mn (9 9 . 6 %) 。 E S I - M S m / z : 3 9 7 . 3 [M + H] $^+$ 。

【 0 2 9 7 】

実施例 120 : 1 - (4 - アミノベンジル) - 3 - (2 - (2 - (2 - ブロモフェニル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) ウレア (F 6 8 0) (1 2 4) 。

粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (E D P / E t O A c 、次に E t O A c / M e O H) により精製して、保護アミドを得た。R f = 0 . 2 8 (E t O A c) 。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 7.58-7.45 (m, 1H), 7.35-6.98 (m, 6H), 6.92-6.86 (m, 1H), 6.54 (broad s, 1H), 5.98 (t, J = 4.3 Hz, 1H), 5.86 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 5.67-5.53 (m, 1H), 5.41-5.09 (m, 1H), 4.27-4.18 (m, 2H), 4.17-3.23 (m, 4H), 2.44-2.18 (m, 1H), 2.01-1.54 (m, 3H), 1.49 (m, 9H) 。アミドを脱保護し、エーテル中で沈殿させて、アミン (T F A 塩 ; 1 6 mg ; 2 工程の全体的収率 = 1 9 %) を褐色の固体として得た。R f = 0 . 0 8 (E t O A c) 。 H P L C 方法 A t r = 9 . 2 9 mn (9 6 . 1 %) 。 E S I - M S m / z : 4 3 1 . 2 / 4 3 3 . 2 [M + H] $^+$ 。

【 0 2 9 8 】

実施例 121 : 1 - (4 - アミノベンジル) - 3 - (2 - (2 - (2 , 5 - ジメトキシフェニル) アゼパン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) ウレア (F 6 8 1) (1 2 5) 。

粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (E D P / E t O A c) により精製して、保護アミドを得た。R f = 0 . 4 3 (E t O A c) 。アミドを脱保護し、エーテル中で沈殿させて、アミン (T F A 塩 ; 3 0 . 2 mg ; 2 工程の全体的収率 = 1 8 %) を白色の固体として得た。R f = 0 . 3 2 (E t O A c) 。 H P L C 方法 A t r = 1 0 . 1 5 mn (9 6 . 8 %) 。 E S I - M S m / z : 4 4 1 . 3 [M + H] $^+$ 。

【 0 2 9 9 】

実施例 122 : 1 - (4 - アミノベンジル) - 3 - (2 - (2 - (2 , 5 - ジクロロフェニル) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) ウレア (F 6 8 2) (1 2 6) 。

粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (E D P / E t O A c) により精製して、保護アミドを得た。R f = 0 . 4 1 (E t O A c) 。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 7.39-7.01 (m, 7H), 6.82-6.56 (m, 1H), 6.04-5.80 (m, 1H), 5.68-5.44 (m, 1H), 4.46-4.13 (m, 4H), 3.80-2.85 (m, 2H), 2.03-1.53 (m, 6H), 1.50 (s, 9H) 。アミドを脱保護し、エーテル中で沈殿させて、アミン (T F A 塩 ; 3 4 . 7 mg ; 2 工程の全体的収率 = 2 1 %) を黄色の固体として得た。R f = 0 . 3 3 (E t O A c) 。 H P L C 方法 A t r = 1 0 . 6 6 mn (9 0 . 6 %) 。 E S I - M S m / z : 4 3 5 . 2 / 4 3 7 . 2 [M + H] $^+$ 。

【 0 3 0 0 】

実施例 123 : 1 - (4 - アミノベンジル) - 3 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - メ

10

20

30

40

50

トキシフェニル)ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル)ウレア (F 6 8 3) (1 2 7)。

粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (E D P / E t O A c) により精製して、保護アミドを得た。R f = 0 . 3 3 (E t O A c)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.34-6.52 (m, 9H), 5.35-5.06 (m, 1H), 4.23 (m, 2H), 4.14-4.08 (m, 1H), 3.80 and 3.68 (2s, 3H), 3.77-3.10 (m, 3H), 2.27-2.05 (m, 1H), 1.98-1.53 (m, 3H), 1.48 (s, 9H)。アミドを脱保護し、エーテル中で沈殿させて、アミン (T F A 塩 ; 6 2 mg ; 2 工程の全体的収率 = 3 8 %) を黄色の固体として得た。R f = 0 . 4 (E t O A c)。H P L C 方法 A t r = 1 0 . 6 4 mn (9 8 . 6 %)。E S I - M S m / z : 4 1 7 . 2 / 4 1 9 . 2 [M + H] ⁺。

10

【 0 3 0 1 】

実施例 1 2 4 : 1 - (4 - アミノベンジル) - 3 - (2 - (2 - (2 - (メチルチオ) フェニル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) ウレア (F 6 8 4) (1 2 8)

粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (E D P / E t O A c、次に E t O A c / M e O H) により精製して、保護アミドを得た。R f = 0 . 3 8 (E t O A c)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.33-6.97 (m, 8H), 6.88-6.76 (m, 1H), 6.68-6.54 (m, 1H), 5.58-5.06 (m, 1H), 4.29-4.16 (m, 2H), 3.84-3.14 (m, 4H), 2.52-2.35 (m, 3H), 2.34-2.09 (m, 1H), 2-1.63 (m, 3H), 1.48 (m, 9H)。アミドを脱保護し、エーテル中で沈殿させて、アミン (T F A 塩 ; 7 7 . 3 mg ; 2 工程の全体的収率 = 4 9 %) を黄色の固体として得た。R f = 0 . 3 2 (C H ₂ C l ₂ / M e O H 9 5 / 5)。H P L C 方法 A t r = 1 0 . 2 5 mn (9 7 . 8 %)。E S I - M S m / z : 3 9 9 . 2 [M + H] ⁺。

20

【 0 3 0 2 】

実施例 1 2 5 : 1 - (4 - アミノベンジル) - 3 - (2 - (2 - (ビフェニル) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) ウレア (F 6 8 5) (1 2 9)。

粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (E D P / E t O A c) により精製して、保護アミドを得た。R f = 0 . 5 4 (E t O A c)。¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) 7.51-7.02 (m, 13H), 6.52 (s, 1H), 5.70 (broad s, 1H), 5.20 (broad s, 1H), 4.26 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.00-2.91 (m, 4H), 1.96-1.37 (m, 7H), 1.50 (s, 9H)。アミドを脱保護し、エーテル中で沈殿させて、アミン (T F A 塩 ; 3 2 mg ; 2 工程の全体的収率 = 1 9 %) を黄色の固体として得た。R f = 0 . 3 2 (E t O A c)。H P L C 方法 A t r = 1 1 . 4 8 mn (8 3 . 1 %)。E S I - M S m / z : 4 4 3 . 3 [M + H] ⁺。

30

【 0 3 0 3 】

実施例 1 2 6 : 1 - (4 - アミノベンジル) - 3 - (2 - (2 - ベンズヒドリルピペリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) ウレア (F 6 8 6) (1 3 0)。

粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (E D P / E t O A c) により精製して、保護アミドを得た。R f = 0 . 5 1 (E t O A c)。アミドを脱保護し、エーテル中で沈殿させて、アミン (T F A 塩 ; 1 0 . 6 mg ; 2 工程の全体的収率 = 6 %) を黄色の固体として得た。R f = 0 . 4 (E t O A c)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.45-7.04 (m, 14H), 6.69 (broad s, 1H), 5.75-5.65 (m, 1H), 5.56-5.46 (m, 1H), 5.32 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.07-3.95 (m, 1H), 3.58-3.46 (m, 1H), 3.44-2.98 (m, 2H), 2.00-1.30 (m, 6H), 1.51 (s, 9H)。H P L C 方法 A t r = 1 1 . 2 5 mn (9 1 . 9 %)。E S I - M S m / z : 4 5 7 . 3 [M + H] ⁺。

40

【 0 3 0 4 】

実施例 1 2 7 : 1 - (4 - アミノベンジル) - 3 - (2 - (2 - (2 - メトキシ - 3 - メチルフェニル) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) ウレア (F 6 9 1) (1 3 1)。

粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (E D P / E t O A c) により精製して、保護アミドを得た。R f = 0 . 6 8 (E t O A c)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.11-6.82 (m, 3H), 6.53 (broad s

50

, 1H), 5.90 (broad s, 1H), 5.55-5.00 (m, 1H), 4.50-3.95 (m, 4H), 3.90-2.70 (m, 5H), 2.27 (s, 3H), 2.15-1.35 (m, 6H), 1.50 (s, 9H)。アミドを脱保護し、逆相 (H₂O / MeCN) により精製して、アミン (8 mg; 2工程の全体的収率 = 6%) を得た。Rf = 0.4 (EtOAc)。HPLC 方法A tr = 9.89 mn (70.3%)。ESI-MS m/z : 411.3 [M+H]⁺。

【0305】

実施例 128 : 1 - (4 - アミノベンジル) - 3 - (2 - (2 - (2 - メトキシフェニル) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) ウレア (F693) (132)。

粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (EDP / EtOAc) により精製して、保護アミドを得た。Rf = 0.59 (EtOAc)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.05-6.97 (m, 1H), 6.92-6.78 (m, 2H), 6.51 (s, 1H), 6.10-5.80 (m, 1H), 5.75-5.35 (m, 1H), 5.55-5.10 (m, 1H), 4.40-4.20 (m, 4H), 3.81 (s, 3H), 3.78-3.55 (m, 2H), 2.25-1.35 (m, 6H), 1.50 (s, 9H)。アミドを脱保護し、逆相 (H₂O / MeCN) により精製して、アミン (8 mg; 2工程の全体的収率 = 7%) を得た。Rf = 0.36 (EtOAc)。HPLC 方法A tr = 9.56 mn (89.1%)。ESI-MS m/z : 397.2 [M+H]⁺。

【0306】

実施例 129 : 1 - (4 - アミノベンジル) - 3 - (2 - オキソ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) ウレア (F694) (133)。

粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (EDP / EtOAc) により精製して、保護アミド (18 mg, 15%) を無色の油状物として得た。Rf = 0.5 (EtOAc)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.29 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.53 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.36-4.20 (m, 4H), 4.19-3.71 (m, 2H), 3.05-2.55 (m, 2H), 1.73-1.53 (m, 4H), 1.52-1.44 (m, 18H)。アミドを脱保護し、逆相 (H₂O / MeCN) により精製して、アミン (6 mg; 2工程の全体的収率 = 61%) を得た; Rf = 0.49 (MeOH)。HPLC 方法A tr = 4.46 mn (100%)。ESI-MS m/z : 292.2 [M+H]⁺。

【0307】

実施例 130 : 1 - (4 - アミノベンジル) - 3 - (2 - (インドリン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) ウレア (F695) (134)。

粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (EDP / EtOAc) により精製して、保護アミドを得た。Rf = 0.3 (EDP / EtOAc 30 / 70)。¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 8.08 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.35-6.93 (m, 7H), 6.55 (s, 1H), 5.94 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 5.49 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.12 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 3.97 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.17 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 1.50 (s, 9H)。アミドを脱保護し、エーテル中で沈殿させて、アミン (TFA塩; 10.6 mg; 2工程の全体的収率 = 8%) を黄色の固体として得た。Rf = 0.33 (EtOAc)。¹H NMR (300 MHz, DMSO): 8.10 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.21 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.04 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.23 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.11 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 4.04 (broad s, 2H), 3.20 (t, J = 8.3 Hz, 2H)。HPLC 方法A tr = 7.63 mn (95.5%)。ESI-MS m/z : 325.2 [M+H]⁺。

【0308】

実施例 131 : 1 - (4 - アミノベンジル) - 3 - (2 - (2 - (1 - ヒドロキシナフトレン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) ウレア (F696) (135)。

粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (EDP / EtOAc) により精製して、保護アミド (18 mg, 15%) を無色の油状物として得た。Rf = 0.53 (EtOAc)。アミドを脱保護し、逆相 (H₂O / MeCN) により精製して、アミン (6 mg; 61%) を得た。Rf = 0.48 (EtOAc)。HPLC 方法A tr = 10.28 mn (

86.2%)。ESI-MS m/z : 433.2.2 [M+H]⁺。

【0309】

実施例132: 1-(4-アミノベンジル)-3-(2-オキソ-2-(ピラゾリジン-1-イル)エチル)ウレア(F697)(136)。

粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー(EDP/EtOAc)により精製して、保護アミド(80mg、54%)を無色の油状物として得た。Rf=0.26(EtOAc)。アミドを脱保護し、逆相(H₂O/MeCN)により精製して、アミン(12mg; 2工程の全体的収率=26%)を得た。Rf=0.38(MeOH)。¹H NMR (300 MHz, DMSO): 6.93 (d, J=8.3 Hz, 2H), 6.53 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.50 (t, J=5.7 Hz, 1H), 5.95 (t, J=5.1 Hz, 1H), 5.12 (t, J=8.6 Hz, 1H), 5.00 (broad s, 2H), 4.03 (d, J=5.7 Hz, 2H), 3.98 (d, J=5.1 Hz, 2H), 3.45-3.29 (m, 2H), 2.86 (q, J=6.6 Hz, 2H), 2.05-1.84 (qn, J=6.6 Hz, 2H)。ESI-MS m/z : 278.1 [M+H]⁺。

【0310】

実施例133: (R)-1-(4-アミノベンジル)-3-(2-(2-(アジドメチル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)ウレア(F703)(137)。

(R)-2-(アジドメチル)-1-Boc-ピロリジン(70mg、0.3mmol)をDCM 2mlに溶解し、TFA 2mlを加え、次に反応混合物を室温で1時間放置して、アミンをTFA塩(m_{theo} =73mg)として得た。溶媒を蒸発させ、次の工程は説明のように実施した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/MeOH)により精製して、保護アミド(100mg、75%)を得た。Rf=0.54(CH₂Cl₂/MeOH 90/10)。¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 7.30 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.20 (d, J=8.6 Hz, 2H), 6.57 (broad s, 1H), 5.82 (t, J=4.1 Hz, 1H), 5.45 (t, J=5.4 Hz, 1H), 4.31 (d, J=5.6 Hz, 2H), 4.17-3.17 (m, 7H), 2.15-1.76 (m, 4H), 1.50 (s, 9H)。アミドを脱保護し、逆相(H₂O/MeCN)により精製して、アミン(62mg; 80%)を得た。Rf=0.48(CH₂Cl₂/MeOH 90/10)。HPLC 方法A t_r =6.60mn(99.6%)。ESI-MS m/z : 332.3 [M+H]⁺。

【0311】

実施例134: 1-(4-アミノベンジル)-3-(2-(2-(2-クロロベンジル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)ウレア(F704)(138)。

粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー(EDP/EtOAc)により精製して、保護アミド(107mg、69%)を白色の固体として得た。Rf=0.24(EtOAc)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.40-7.08 (m, 8H), 6.55 (s, 1H), 6.15-5.90 (m, 1H), 5.80-5.45 (m, 1H), 4.42-3.90 (m, 5H), 3.85-2.65 (m, 4H), 1.99-1.56 (m, 4H), 1.50 (s, 9H)。アミドを脱保護し、逆相(H₂O/MeCN)により精製して、アミン(73mg; 85%)を橙色の固体として得た。Rf=0.8(MeOH)。HPLC 方法A t_r =9.78mn(96.0%)。ESI-MS m/z : 401.2/403.2 [M+H]⁺。

【0312】

実施例135: 1-(4-アミノベンジル)-3-(2-オキソ-2-(2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-1-イル)エチル)ウレア(F705)(139)。

粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー(EDP/EtOAc)により精製して、保護アミド(120mg、75%)を白色の固体として得た。Rf=0.18(EtOAc)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.62-7.02 (m, 8H), 6.57 (broad s, 1H), 5.98-5.82 (m, 1H), 5.66-5.46 (m, 1H), 5.12-4.92 (m, 1H), 4.33-3.99 (m, 4H), 3.83-3.14 (m, 2H), 2.43-1.64 (m, 4H), 1.49 (s, 9H)。アミドを脱保護し、逆相(H₂O/MeCN)により精製して、アミン(64mg; 66%)を橙色の固体として得た。Rf=0.77(MeOH)。HPLC 方法A t_r =9.77mn(96.5%)。ESI-MS m

10

20

30

40

50

$m/z : 421.2 [M+H]^+$ 。

【0313】

実施例 136 : 1 - (4 - アミノベンジル) - 3 - (2 - (2 - (3 - フルオロフェニル)ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル)ウレア (F706) (140)。

粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (EDP / EtOAc) により精製して、保護アミド (120 mg、82%) を白色の固体として得た。Rf = 0.24 (EtOAc)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.35-7.08 (m, 5H), 7.00-6.63 (m, 3H), 6.59 (broad s, 1H), 6.02 (broad s, 1H), 5.69 (broad s, 1H), 5.05-4.85 (m, 1H), 4.34-3.99 (m, 4H), 3.78-3.16 (m, 2H), 2.40-1.60 (m, 4H), 1.49 (s, 9H)。アミドを脱保護し、逆相 (H₂O / MeCN) により精製して、アミン (51 mg; 54%) を白色の固体として得た。Rf = 0.70 (MeOH)。HPLC 方法 A tr = 8.39 mn (95.4%)。ESI-MS m/z : 371.2 [M+H]⁺。

10

【0314】

実施例 137 : 1 - (4 - アミノベンジル) - 3 - (2 - (2 - (2 - ((ジメチルアミノ)メチル)フェニル)ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル)ウレア (F707) (141)。

粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (EtOAc / MeOH) により精製して、保護アミド (120 mg、76%) を白色の固体として得た。Rf = 0.22 (EtOAc / MeOH 60 / 40)。アミドを脱保護し、逆相 (H₂O / MeCN) により精製して、アミン (64 mg; 67%) を橙色の固体として得た。Rf = 0.23 (MeOH)。HPLC 方法 A tr = 6.17 mn (94.8%)。ESI-MS m/z : 410.3 [M+H]⁺。

20

【0315】

実施例 138 : 1 - (4 - アミノベンジル) - 3 - (2 - (2 - (ベンジルオキシメチル)ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル)ウレア (F708) (142)。

粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (EtOAc / MeOH) により精製して、保護アミド (60 mg、40%) を白色の固体として得た。Rf = 0.35 (EtOAc / MeOH 90 / 10)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.36-7.06 (m, 9H), 6.50 (broad s, 1H), 5.00 (broad s, 1H), 4.90 (broad s, 1H), 4.30-4.19 (m, 2H), 4.15-3.89 (m, 4H), 3.46-3.33 (m, 1H), 2.96-2.71 (m, 2H), 2.31-2.14 (m, 1H), 1.98-1.54 (m, 3H), 1.48 (s, 9H)。アミドを脱保護し、逆相 (H₂O / MeCN) により精製して、アミン (18 mg; 38%) を橙色の油状物として得た。Rf = 0.61 (MeOH)。HPLC 方法 A tr = 5.94 mn (85.1%)。ESI-MS m/z : 397.2 [M+H]⁺。

30

【0316】

実施例 139 : 1 - (4 - アミノベンジル) - 3 - (2 - (2 - (2 - フルオロベンジル)ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル)ウレア (F709) (143)。

粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (EDP / EtOAc) により精製して、保護アミド (94 mg、63%) を無色の油状物として得た。Rf = 0.46 (EtOAc)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.40-6.90 (m, 8H), 6.55 (broad s, 1H), 6.19-5.92 (m, 1H), 5.82-5.49 (m, 1H), 4.38-4.27 (m, 2H), 4.26-4.05 (m, 3H), 3.47-3.10 (m, 2H), 3.05-2.60 (m, 2H), 1.92-1.62 (m, 4H), 1.50 (s, 9H)。アミドを脱保護し、逆相 (H₂O / MeCN) により精製して、アミン (58 mg、76%) を橙色の固体として得た。Rf = 0.23 (EtOAc)。HPLC 方法 A tr = 9.17 mn (97.1%)。ESI-MS m/z : 385.2 [M+H]⁺。

40

【0317】

実施例 140 : 1 - (4 - アミノベンジル) - 3 - (2 - (2 - (3 - クロロベンジル)ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル)ウレア (F710) (144)。

粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (EDP / EtOAc) により精製して、保護アミドを得た。Rf = 0.5 (EtOAc)。アミドを脱保護し、逆相 (H₂O / M

50

eCN)により精製して、アミン(36mg; 2工程の全体的収率=29%)を白色の固体として得た。Rf=0.28(EtOAc)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.32-6.96 (m, 8H), 6.59 (s, 2H), 6.12-5.72 (m, 1H), 5.60-5.16 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.15 (s, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.53-3.28 (m, 2H), 3.14-2.95 (m, 1H), 2.66-2.38 (m, 1H), 1.99-1.57 (m, 4H)。HPLC 方法A tr=10.04mn(96.7%)。ESI-MS m/z: 401.2/403.2[M+H]⁺。

【0318】

実施例141: (R)-1-(4-アミノベンジル)-3-(2-(2-(2-プロモフェニル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)ウレア(F728)(145)

10

粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー(EDP/EtOAc)により精製して、保護アミド(98mg, 60%)を白色の固体として得た。Rf=0.51(EtOAc)。アミドを脱保護し、逆相(H₂O/MeCN)により精製して、アミン(24mg, 31%)を得た。Rf=0.05(EtOAc)。HPLC 方法A tr=9.31mn(96.9%)。ESI-MS m/z: 431.2/433.2[M+H]⁺。

【0319】

IV-3 - アミド類(146~147)の合成

一般手順。

アミン誘導体21又は25(1当量)を、DCM 2mlに溶解した。アセチルクロリド(1当量)を加え、反応混合物を室温で20時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、AcOEt 50mlを加えた。有機相を飽和NaHCO₃、10%クエン酸及びブラインで洗浄し、次にNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、アミドを得た。

20

【0320】

実施例142: エチル 2-(3-(2-アセトアミド-6-フルオロベンジル)ウレイド)アセタート(F565)(146)の調製。

粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー(AcOEt/EDP 5/5)により精製して、アミド146(37mg; 67%)を白色の固体として得た。Rf=0.59(AcOEt/EDP 5/5)。¹H NMR (DMSO): 1.18 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 2.03 (s, 3H), 3.82 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 4.08 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 4.22 (d, 2H, J = 6.4 Hz), 6.42 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 6.95 (t, 1H, J = 9.0 Hz), 7.13 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 7.30 (q, 1H, J = 8.2 Hz), 7.78 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 10.52 (s, 1H)。HPLC 方法A tr=8.90mn(94.7%)。ESI-MS m/z: 312.3[M+H]⁺。

30

【0321】

実施例143: 2-(3-(3-アセトアミドベンジル)ウレイド)アセタート(F566)(147)の調製。

粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー(AcOEt/MeOH 95/5)により精製して、アミド147(17mg; 17%)を白色の固体として得た。Rf=0.16(AcOEt/MeOH 95/5)。¹H NMR (DMSO): 1.18 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 2.03 (s, 3H), 3.82 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 4.08 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 4.22 (d, 2H, J = 6.4 Hz), 6.42 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 6.95 (t, 1H, J = 9.0 Hz), 7.13 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 7.30 (q, 1H, J = 8.2 Hz), 7.78 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 10.52 (s, 1H)。HPLC 方法A tr=7.38mn(97.7%)。ESI-MS m/z: 294.3[M+H]⁺。

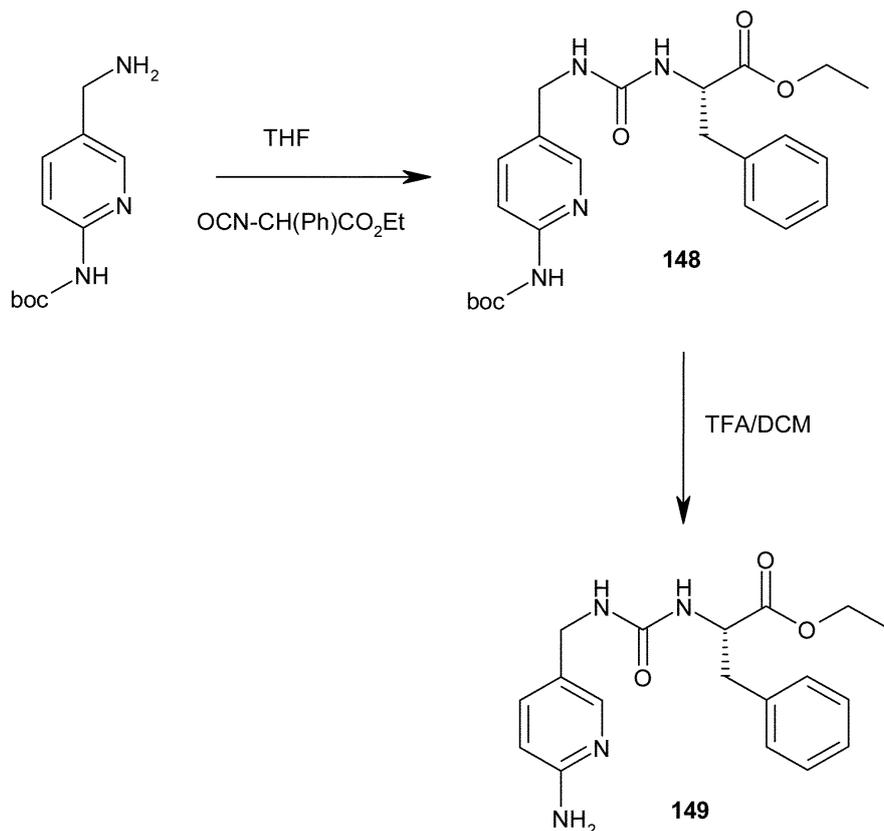
40

【0322】

V - ウレア149の合成

ウレア149を、以下の反応スキームに従って調製した:

【化72】



10

20

(S)-メチル 2-(3-(6-tert-ブチルオキシカルボニルアミノピリジン-3-イル)メチル)ウレイド)-3-フェニルプロパノート(148)。

メチル(S)-2-イソシアナト-3-フェニルプロピオナート(1当量、463 μl)をTHF(0.4 M)に溶解し、次にアミン(1当量、474 mg)を一度に加え、そして反応混合物を室温で2時間放置した。反応が完了した後(TLC管理)、反応混合物を濃縮し、ヘキサン中での沈殿により精製して、ウレア148(860 mg、96%)を得た。¹H NMR(DMSO): 1.47(s, 9H), 2.90(dd, 1H, J = 13.5, 5.5 Hz), 2.99(dd, 1H, J = 13.5, 5.5 Hz), 3.61(s, 3H), 4.12(s, 2H), 4.43(dd, 1H, J = 13.5, 5.5 Hz), 6.35(d, 1H, J = 7.8 Hz), 6.57(t, 1H, J = 5.9 Hz), 7.16(d, 2H, J = 7.0 Hz), 7.23(m, 1H), 7.29(m, 2H), 7.53(d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.71(d, 1H, J = 8.9 Hz), 8.09(s, 1H), 9.66(s, 1H)。

30

【0323】

実施例144: (S)-メチル 2-(3-(6-アミノピリジン-3-イル)メチル)ウレイド)-3-フェニルプロパノート(F598)(149)の調製。

ウレア148(210 mg)をDCM 2 mlに溶解し、TFA 2 mlを加え、次に反応混合物を室温で1時間放置した。反応混合物を濃縮し、AcOEt/ヘキサンを使用して沈殿により精製し、脱保護ウレア149を黄色の固体(204 mg、89%)として得た。HPLC方法B $t_r = 17.99 \text{ mn}$ (95.8%)。ESI-MS $m/z: 329.3$ [M+H]⁺。

40

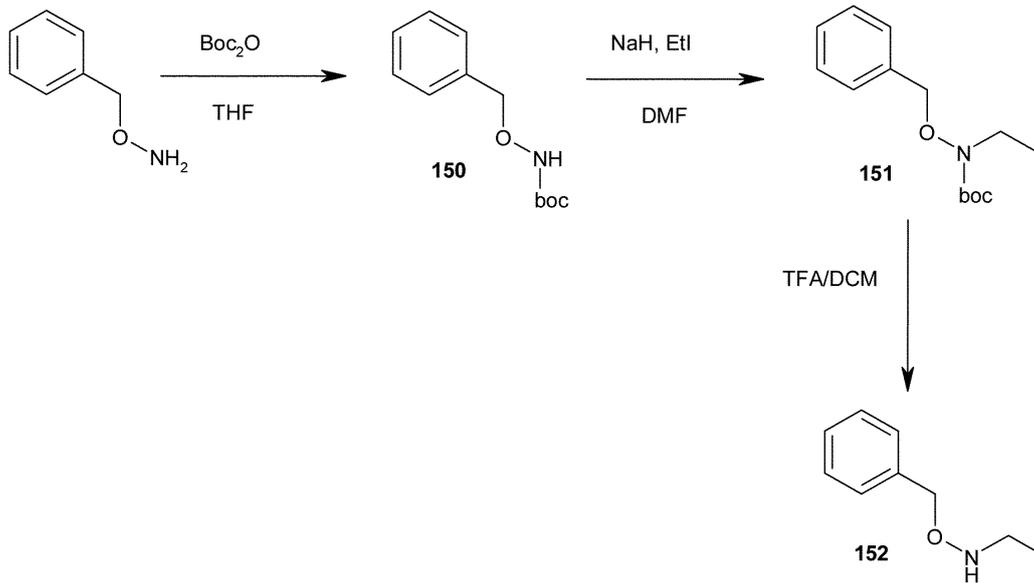
【0324】

VI - スルホニルウレア156の合成

VI.1. アミン152の合成

アミン152を、以下の反応スキームに従って調製した:

【化73】



tert - ブチル ベンジルオキシカルバマート (1 5 0) : N - ヒドロキシベンジル -
アミン (1 当量、 1 . 6 2 g) を、 T H F 3 0 ml に溶解した。 B o c ₂ O (1 当量、 2
 . 8 7 g) を加え、反応混合物を室温で 2 0 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、 A c O
 E t 5 0 ml を加えた。有機相を 1 0 % クエン酸及びブラインで洗浄し、次に N a ₂ S O
 ₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、 1 5 0 を油状物 (2 . 9 2 g、 9 9 %) として得た。
¹H NMR (C D C l ₃) : 1.42 (s, 9H), 4.73 (s, 2H), 7.37 (m, 5H), 10.03 (s, 1H)。

20

【0325】

tert - ブチル ベンジルオキシ (エチル) カルバマート (1 5 1) : 1 5 0 (1 . 6
 6 g、 1 当量) を D M F 2 0 ml に溶解し、この溶液を 0 ° に冷却し、次に N a H (1 当
 量、 1 8 0 mg) を一度に加えた。反応混合物を 0 ° で 5 分間放置し、次にヨウ化エチルを
 加え (1 . 2 当量、 1 . 4 0 g)、そして反応混合物を室温で一晩放置した。 A c O E t
 1 0 0 ml を反応混合物に加えた。有機相を 1 0 % クエン酸、飽和 N a H C O ₃ 及びブライ
 ンで洗浄し、次に N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。粗生成物を、フ
 ラッシュクロマトグラフィー (A c O E t / ヘキサン 1 / 9) により精製して、 1 5 1
 を油状物 (1 . 6 7 g、 9 0 %) として得た。¹H NMR (C D C l ₃) : 1.31 (t, 3H, J= 7.0
 Hz), 1.66 (s, 9H), 3.61 (q, 2H, J= 7.0 Hz), 4.99 (s, 2H), 7.50 (m, 3H), 7.57 (m
 , 2H)。

30

【0326】

O - ベンジル - N - エチルヒドロキシルアミン (1 5 2) : 1 5 1 (6 1 6 mg) を D
 C M 4 ml に溶解し、 T F A 4 ml を加え、次に反応混合物を室温で 1 時間放置した。反応
 混合物を濃縮し、 A c O E t 5 0 ml を加えた。有機相を飽和 N a H C O ₃ 及びブライ
 ンで洗浄し、次に N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、 1 5 2 を油状物 (3 2 4 mg
、 8 8 %) として得た。¹H NMR (D M S O) : 0.99 (t, 3H, J= 7.3 Hz), 2.82 (m, 2H), 4
 . 61 (s, 2H), 6.50 (t, 1H, J= 5.8 Hz), 7.32 (m, 5H)。

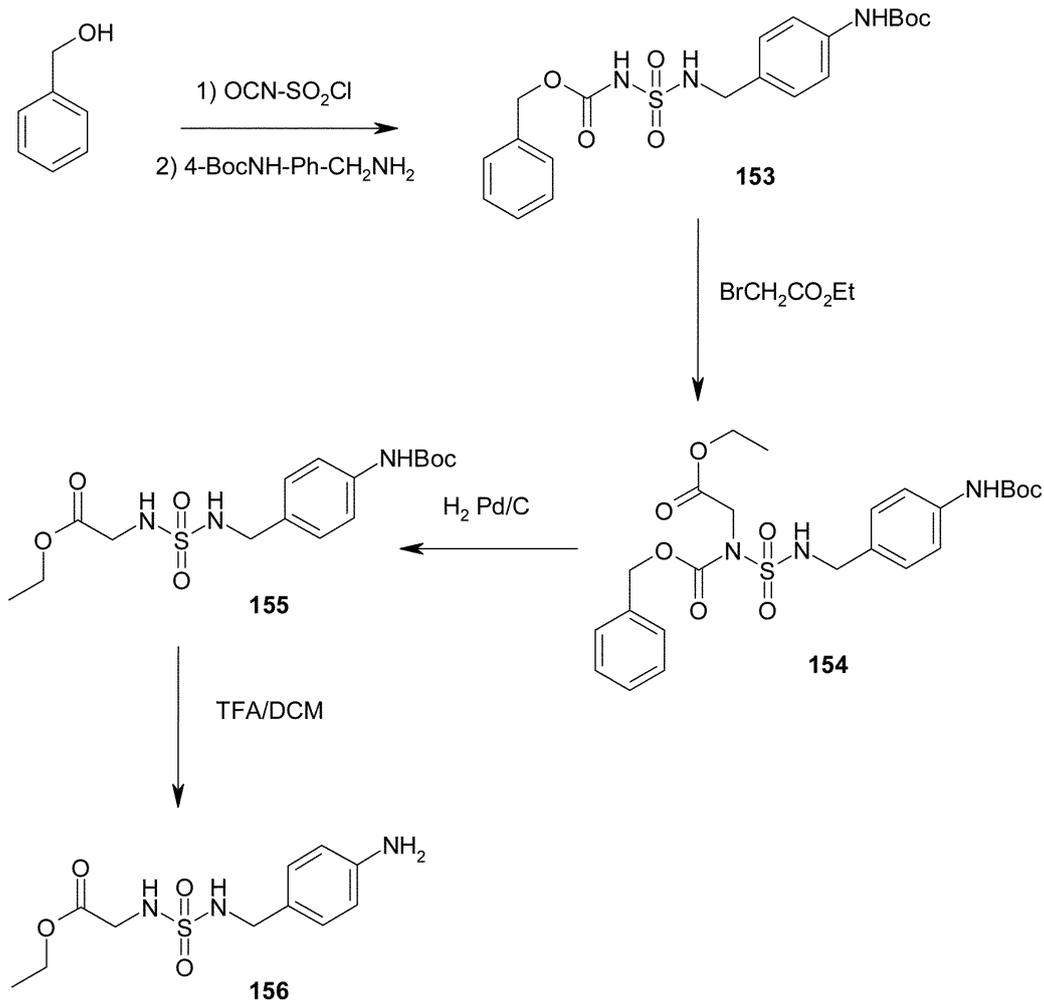
40

【0327】

V I . 2 . スルホニルウレア 1 5 6 の合成

このスルホニルウレアを、以下の反応スキームに従って調製した :

【化74】



10

20

ベンジル - N - ((4 - tert - ブトキシカルボニルアミノ) ベンジル) スルファモイル
カルバマート (153) : ベンジルアルコール (259 μ l、1当量) を、DCM (2
0ml) 中の攪拌したクロロスルホニルイソシアナート (218 μ l、1当量) 溶液に0
でゆっくり加え、攪拌を0で30分間続けた。DCM (10ml) 中のトリエチルアミン
(2ml) を溶液に加えた。次に、得られた混合物を、DCM (40ml) 中の4 - (tert -
ブトキシカルボニルアミノ) ベンジルアミン (0.56 g、1当量) の氷冷懸濁液に滴下
した。このように得られた溶液を2時間攪拌し、減圧下で蒸発させた。残留物をAcOEt
(100ml) に溶解した。有機相を10%クエン酸及びブラインで洗浄し、次にNa₂
SO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。粗生成物を、DCM中で再結晶化して、1
53を白色の固体 (720 mg、66%) として得た。¹H NMR (DMSO): 1.48 (s, 9H),
4.03 (d, 2H, J= 5.2 Hz), 5.03 (s, 2H), 7.17 (d, 2H, J= 8.3 Hz), 7.37 (m, 7H), 8.
25 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 11.21 (s, 1H)。

30

40

【0328】

エチル 2 - (ベンジルオキシカルボニル) (N - (4 - tert - ブトキシカルボニルア
ミノ) ベンジル) スルファモイル) アミノ) アセタート (154) : 153 (253 mg
、1当量) をDMF 5mlに溶解し、次に炭酸カリウム (39mg、0.5当量) 及びプロ
モ酢酸エチル (1当量、62 μ l) を連続して加えた。反応混合物を室温で2日間放置し
た。AcOEt 50mlを反応混合物に加えた。有機相を10%クエン酸、飽和NaHCO₃
及びブラインで洗浄し、次にNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。粗
生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (AcOEt / ヘキサン 5 / 5) により精製
して、154を白色の固体 (200 mg、69%) として得た。¹H NMR (CDCl₃): 1.26

50

(t, 3H, J= 7.0 Hz), 1.55 (s, 9H), 4.21 (q, 2H, J= 7.0 Hz), 4.25 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 6.48 (s, 1H), 7.19 (m, 3H), 7.37 (m, 5H)。

【 0 3 2 9 】

エチル 2 - (N - (4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) ベンジル) スルファモイルアミノ) アセタート (1 5 5) : A c O E t (2 0 ml) 中の 1 5 4 (1 9 0 mg) の溶液を、 1 0 % P d / C の存在下、水素雰囲気下で 1 時間攪拌した。得られた混合物をセライトを通して濾過し、濾液を減圧下で蒸発させて、 1 5 5 を白色の固体 (1 6 2 mg、 9 6 %) として得た。¹H NMR (CDCl₃): 1.31 (t, 3H, J= 7.3 Hz), 1.54 (s, 9H), 3.82 (m, 2H), 4.22 (d, 2H, J= 5.8 Hz), 4.24 (q, 2H, J= 7.3 Hz), 4.53 (t, 1H, J= 5.8 Hz), 4.82 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 7.25 (d, 2H, J= 7.0 Hz), 7.37 (d, 2H, J= 7.0 Hz)。

10

【 0 3 3 0 】

実施例 1 4 5 : エチル 2 - (N - (4 - アミノベンジル) スルファモイル - アミノ) アセタート (F 6 0 4) (1 5 6) の調製 : 1 5 5 (9 6 mg) を D C M 2 ml に溶解し、 T F A 2 ml を加え、次に反応混合物を室温で 1 時間放置した。反応混合物を濃縮し、 A c O E t / ヘキサンを使用して沈殿により精製し、脱保護スルホニルウレア 1 5 6 を黄色の固体 (9 2 mg、 8 8 %) として得た。H P L C 方法 B t r = 1 2 . 0 1 mn (9 4 . 3 %) 。 E S I - M S m / z : 2 8 8 . 2 [M + H] ⁺ 。

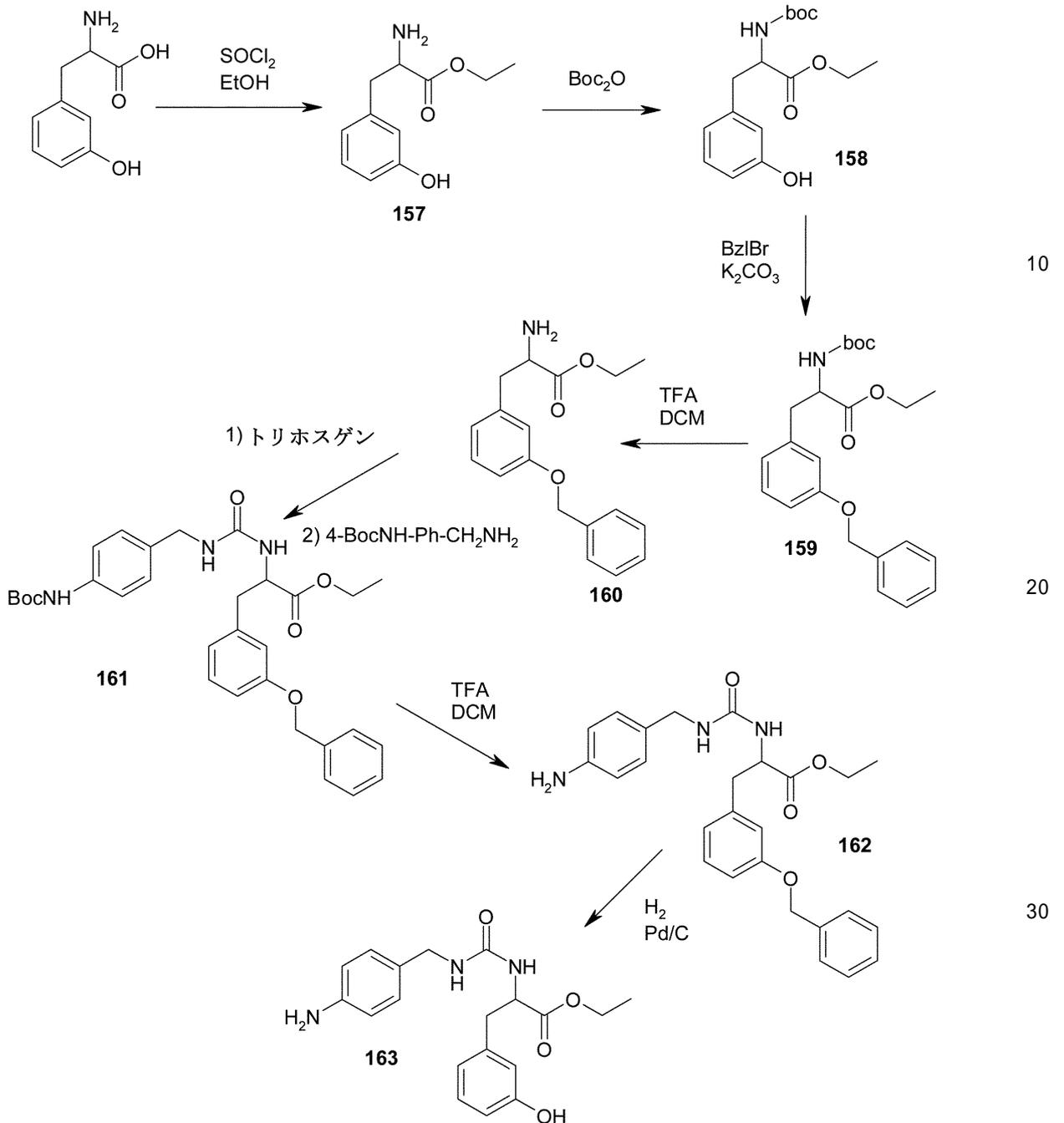
【 0 3 3 1 】

V I I - ウレア類 1 6 2 ~ 1 6 3 の合成

20

ウレア 1 6 2 及び 1 6 3 を、以下の反応スキームに従って調製した :

【化 7 5】



エチル 2 - アミノ - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) プロパノアート (1 5 7) :
 - 5 の EtOH 20 mL に、攪拌しながら、 SOCl_2 0.2 mL をゆっくり加えた。清
 澄な無色の溶液を - 5 に冷却し、メタ - チロシン 510 mg を加えた。5 分後、得られた
 溶液を一晩還流した。溶液を濃縮して、157 を HCl 塩 (690 mg、99%) として得
 た。

【 0 3 3 2 】

エチル 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル)
 プロパノアート (1 5 8) : 157 (1 当量、2.81 mmol) を、DCM 10 mL に溶
 解した。ジイソプロピルエチルアミン (6 当量) 及び Boc_2O (1 当量、2.87 g)
 を連続して加え、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、AcOEt
 50 mL を加えた。有機相を 10% クエン酸及びブラインで洗浄し、次に Na_2SO_4 で
 乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (Ac

40

20

30

50

O E t /ヘキサン 8 / 2) により精製して、158を白色の固体 (770 mg、89%) として得た。

【0333】

エチル 3 - (3 - (ベンジルオキシ) フェニル) - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) プロパノアート (159) : 158 (760 mg、1 当量) をアセトン 15 ml に溶解し、次に炭酸カリウム (373 mg、1 . 1 当量) 及び臭化ベンジル (1 . 1 当量、323 μ l) を連続して加えた。反応混合物を室温で一晩放置した。反応混合物を濃縮し、AcOEt 50 ml を加えた。有機相を 10% クエン酸、飽和 NaHCO₃ 及びブラインで洗浄し、次に Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (AcOEt /ヘキサン 2 / 8) により精製して、159を白色の固体 (860 mg、88%) として得た。¹H NMR (CDCl₃): 1.38 (t, 3H, J= 7.4 Hz), 1.69 (s, 9H), 3.22 (m, 2H), 4.31 (q, 2H, J= 7.4 Hz), 4.71 (s, 2H), 5.13 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 6.90 (d, 1H, J= 7.1 Hz), 6.94 (s, 1H), 7.01 (d, 1H, J= 8.2 Hz), 7.36 (t, 1H, J= 7.7 Hz), 7.49 (m, 1H), 7.56 (m, 4H)。

10

【0334】

エチル 2 - アミノ - 3 - (3 - (ベンジルオキシ) フェニル) プロパノアート (160) : 159 (850 mg) を DCM 4 ml に溶解し、TFA 4 ml を加え、次に反応混合物を室温で 1 時間放置した。反応混合物を濃縮し、AcOEt 50 ml を加えた。有機相を飽和 NaHCO₃ 及びブラインで洗浄し、次に Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、160を白色の固体 (540 mg、86%) として得た。¹H NMR (DMSO): 1.26 (t, 3H, J= 6.5 Hz), 1.89 (s, 2H), 2.89 (dd, 1H, J= 13.1, 6.1 Hz), 2.97 (dd, 1H, J= 13.1, 6.1 Hz), 3.68 (t, 1H, J= 6.1 Hz), 4.16 (q, 2H, J= 6.5 Hz), 5.21 (s, 2H), 6.90 (d, 1H, J= 7.6 Hz), 6.99 (s, 2H), 7.32 (t, 1H, J= 7.8 Hz), 7.47 (m, 1H), 7.53 (t, 2H, J= 7.0 Hz), 7.58 (d, 2H, J= 7.6 Hz)。

20

【0335】

エチル 3 - (3 - (ベンジルオキシ) フェニル) - 2 - (3 - (4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) ベンジル) ウレイド) プロパノアート (161) : 160 (530 mg、1 . 76 mmol) を AcOEt (30 mL) に溶解し、トリホスゲン (0 . 33 当量、173 mg) を攪拌しながら - 10 で加えた。混合物を室温に温め、次に 1 時間還流した。4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) ベンジルアミン (391 mg、1 当量) 及びトリエチルアミン (2 当量) を連続して加え、得られた溶液を室温で一晩攪拌した。AcOEt 100 ml を加えた。有機相を 10% クエン酸、飽和 NaHCO₃ 及びブラインで洗浄し、次に Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (AcOEt /ヘキサン 5 / 5) により精製して、161を白色の固体 (960 mg、99%) として得た。¹H NMR (DMSO): 1.28 (t, 3H, J= 6.5 Hz), 1.61 (s, 9H), 3.01 (dd, 1H, J= 13.8, 8.3 Hz), 3.09 (dd, 1H, J= 13.8, 5.0 Hz), 4.19 (q, 2H, J= 6.5 Hz), 4.24 (d, 2H, J= 5.1 Hz), 4.57 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 6.38 (d, 1H, J= 7.8 Hz), 6.61 (t, 1H, J= 5.1 Hz), 6.90 (d, 1H, J= 7.1 Hz), 7.02 (d, 1H, J= 8.7 Hz), 7.21 (d, 2H, J= 8.1 Hz), 7.33 (t, 1H, J= 7.8 Hz), 7.50 (m, 5H), 7.57 (d, 2H, J= 8.1 Hz), 9.35 (s, 1H)。

30

40

【0336】

実施例 146 : エチル 2 - (3 - (4 - アミノベンジル) ウレイド) - 3 - (3 - (ベンジルオキシ) フェニル) プロパノアート (F611) (162) の調製 :

161 (469 mg) を DCM 4 ml に溶解し、TFA 4 ml を加え、次に反応混合物を室温で 1 時間放置した。反応混合物を濃縮し、AcOEt 50 ml を加えた。有機相を飽和 NaHCO₃ 及びブラインで洗浄し、次に Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、162を白色の固体 (350 mg、91%) として得た。¹H NMR (DMSO): 1.28 (t, 3H, J= 6.5 Hz), 3.04 (m, 2H), 4.13 (d, 2H, J= 4.1 Hz), 4.19 (q, 2H, J= 6.5 Hz), 4.56 (m, 1H), 5.02 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 6.29 (d, 1H, J= 8.3 Hz), 6.45 (m, 1H), 6.62 (d, 2H, J= 7.3 Hz), 6.89 (d, 1H, J= 7.3 Hz), 7.00 (m, 3H), 7.33 (t, 1H, J= 7.

50

3 Hz), 7.53 (t, 1H, J= 7.3 Hz), 7.57 (d, 1H, J= 6.7 Hz)。HPLC 方法 B $t_r = 21.65$ mn (97.4%)。ESI-MS $m/z : 448.3 [M+H]^+$ 。

【0337】

実施例 147 : エチル 2 - (3 - (4 - アミノベンジル) ウレイド) - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) プロパノアート (F 6 1 2) (1 6 3) の調製 :

MeOH (20 ml) 中の 162 (205 mg) の溶液を、10% Pd/C の存在下、水素雰囲気下で 1 時間攪拌した。得られた混合物をセライトを通して濾過し、濾液を減圧下で蒸発させて、163 を白色の固体 (160 mg、98%) として得た。 $^1\text{H NMR}$ (DMSO):

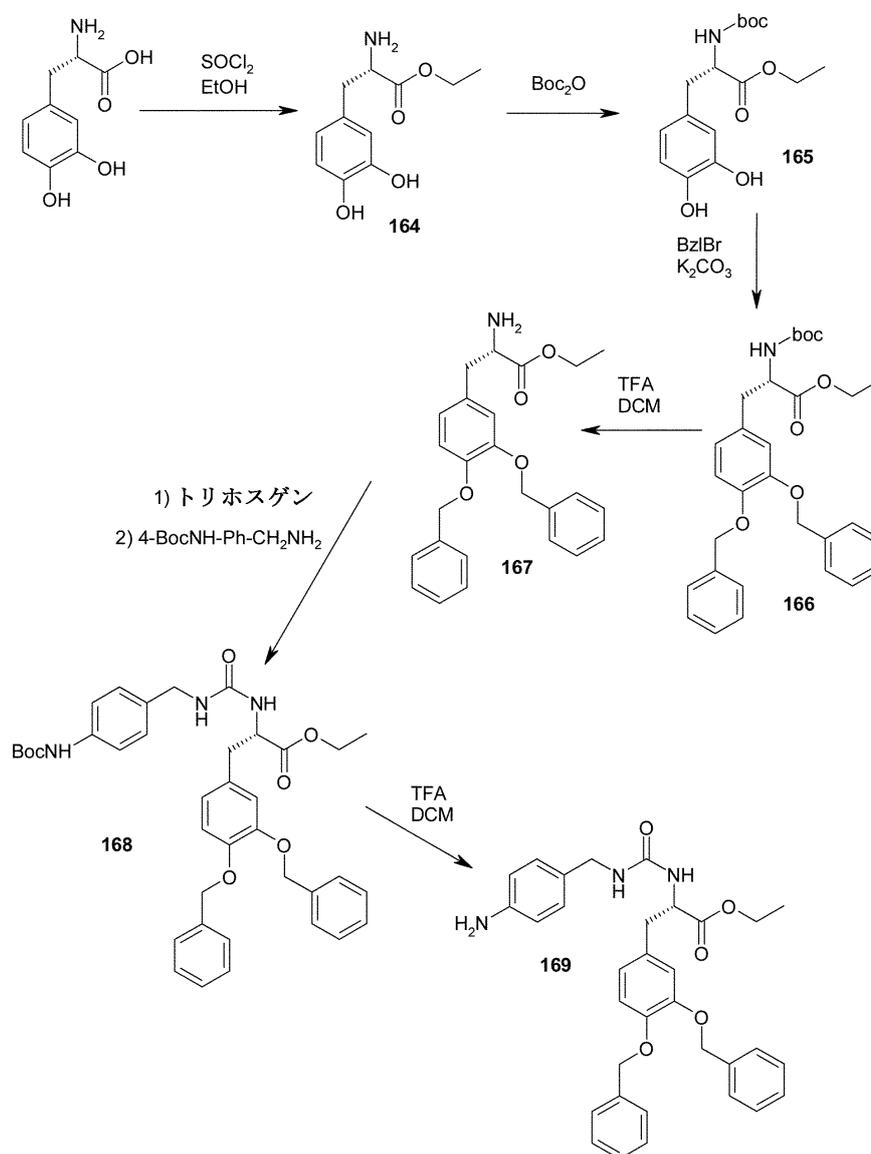
1.28 (t, 3H, J= 6.4 Hz), 2.97 (m, 2H), 4.12 (m, 2H), 4.19 (q, 2H, J= 6.4 Hz), 4.51 (m, 1H), 5.02 (s, 2H), 6.24 (d, 1H, J= 8.3 Hz), 6.46 (m, 1H), 6.63 (d, 2H, J= 7.5 Hz), 6.71 (s, 2H), 6.75 (d, 1H, J= 7.5 Hz), 7.00 (d, 2H, J= 7.5 Hz), 7.19 (t, 1H, J= 7.5 Hz), 9.42 (s, 1H)。HPLC 方法 B $t_r = 17.75$ mn (96.3%)。ESI-MS $m/z : 358.2 [M+H]^+$ 。

【0338】

VIII - ウレア 169 の合成

ウレア 169 を、以下の反応スキームに従って調製した :

【化 7 6】



エチル 2 - アミノ - 3 - (3 , 4 - ジヒドロキシフェニル) プロパノアート (1 6 4

10

20

30

40

50

) : - 5 で EtOH 30 mL に、攪拌しながら、SOCl₂ 0.37 mL をゆっくり加えた。清澄な無色の溶液を - 5 に冷却し、L - ドーパ 1 g を加えた。5 分後、得られた溶液を一晩還流した。溶液を濃縮して、164 を HCl 塩 (1.30 g、99%) として得た。¹H NMR (DMSO): 1.29 (t, 3H, J= 7.4 Hz), 3.03 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.27 (m, 2H), 4.35 (sl, 3H), 6.60 (d, 1H, J= 7.9 Hz), 6.74 (s, 1H), 6.82 (d, 1H, J= 7.9 Hz), 8.63 (s, 2H)。

【0339】

エチル 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - (3, 4 - ジヒドロキシフェニル) プロパノアート (165) : 164 (1 当量、5.07 mmol) を、DCM 20 ml に溶解した。ジイソプロピルエチルアミン (6 当量) 及び Boc₂O (1 当量、1.25 g) を連続して加え、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、AcOEt 50 ml を加えた。有機相を 10% クエン酸及びブラインで洗浄し、次に Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (AcOEt / ヘキサン 5 / 5) により精製して、165 を白色の固体 (1.26 g、76%) として得た。¹H NMR (DMSO): 1.27 (t, 3H, J= 7.2 Hz), 1.49 (s, 9H), 2.82 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 4.18 (m, 3H), 6.59 (d, 1H, J= 7.4 Hz), 6.74 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 8.88 (s, 2H)。

【0340】

エチル 3 - (3, 4 - (ジベンジルオキシ)フェニル) - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) プロパノアート (166) : 165 (1.25 g、1 当量) をアセトン 20 ml に溶解し、次に炭酸カリウム (1.27 g、2.2 当量) 及び臭化ベンジル (2.2 当量、920 μl) を連続して加えた。反応混合物を室温で一晩放置した。反応混合物を濃縮し、AcOEt 50 ml を加えた。有機相を 10% クエン酸、飽和 NaHCO₃ 及びブラインで洗浄し、次に Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (AcOEt / ヘキサン 2 / 8) により精製して、166 を白色の固体 (1.82 g、94%) として得た。¹H NMR (DMSO): 1.25 (t, 3H, J= 7.2 Hz), 1.48 (s, 9H), 2.91 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 4.18 (q, 2H, J= 7.2 Hz), 4.25 (m, 1H), 5.22 (s, 4H), 6.89 (d, 1H, J= 7.9 Hz), 7.09 (d, 1H, J= 8.7 Hz), 7.15 (s, 1H), 7.36 (d, 1H, J= 8.2 Hz), 7.53 (m, 10H)。

【0341】

エチル 2 - アミノ - 3 - (3, 4 - (ジベンジルオキシ)フェニル) プロパノアート (167) : 166 (1.80 g) を DCM 4 ml に溶解し、TFA 4 ml を加え、次に反応混合物を室温で 1 時間放置した。反応混合物を濃縮し、AcOEt 50 ml を加えた。有機相を飽和 NaHCO₃ 及びブラインで洗浄し、次に Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、167 を白色の固体 (1.33 g、92%) として得た。¹H NMR (DMSO): 1.25 (t, 3H, J= 7.1 Hz), 2.65 (s, 2H), 2.84 (dd, 1H, J= 13.2, 6.5 Hz), 2.92 (dd, 1H, J= 13.2, 6.5 Hz), 3.69 (t, 1H, J= 6.5 Hz), 4.15 (q, 2H, J= 7.1 Hz), 5.24 (s, 4H), 6.83 (d, 1H, J= 8.1 Hz), 7.06 (s, 1H), 7.09 (d, 1H, J= 8.1 Hz), 7.46 (t, 1H, J= 7.0 Hz), 7.51 (m, 4H), 7.58 (m, 5H)。

【0342】

エチル 3 - (3, 4 - (ジベンジルオキシ)フェニル) - 2 - (3 - (4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ)ベンジル)ウレイド) プロパノアート (168) : 167 (1.32 g、3.26 mmol) を AcOEt (60 mL) に溶解し、トリホスゲン (0.33 当量、320 mg) を攪拌しながら - 10 で加えた。混合物を室温に温め、次に 1 時間還流した。4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ)ベンジリアミン (725 mg、1 当量) 及びトリエチルアミン (2 当量) を連続して加え、得られた溶液を室温で一晩攪拌した。AcOEt 100 ml を加えた。有機相を 10% クエン酸、飽和 NaHCO₃ 及びブラインで洗浄し、次に Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (AcOEt / ヘキサン 5 / 5) により精製して、168 を白色の固体 (1.35 g、63%) として得た。¹H NMR (DMSO): 1.27 (t, 3H, J=

10

20

30

40

50

6.8 Hz), 1.60 (s, 9H), 2.99 (m, 2H), 4.19 (q, 2H, J= 6.8 Hz), 4.24 (d, 2H, J= 5.7 Hz), 4.52 (dd, 1H, J= 13.7, 6.0 Hz), 5.22 (m, 4H), 6.36 (d, 1H, J= 8.1 Hz), 6.62 (t, 1H, J= 5.7 Hz), 6.81 (d, 1H, J= 7.6 Hz), 7.05 (s, 1H), 7.09 (d, 1H, J= 7.6 Hz), 7.23 (d, 2H, J= 7.8 Hz), 7.46 (t, 1H, J= 6.9 Hz), 7.51 (m, 5H), 7.57 (m, 6H), 9.39 (s, 1H)。

【 0 3 4 3 】

実施例 1 4 8 : エチル 2 - (3 - (4 - アミノベンジル) ウレイド) - 3 - (3 , 4 - (ジベンジルオキシ) フェニル) プロパノアート (1 6 9) の調製 :

1 6 8 (6 0 0 mg) を D C M 4 ml に溶解し、T F A 4 ml を加え、次に反応混合物を室温で 1 時間放置した。反応混合物を濃縮し、A c O E t 5 0 ml を加えた。有機相を飽和 N a H C O ₃ 及びブラインで洗浄し、次に N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、1 6 9 を白色の固体 (4 8 0 mg、9 4 %) として得た。¹H NMR (DMSO): 1.27 (t, 3H, J= 7.4 Hz), 2.95 (m, 2H), 4.15 (m, 4H), 4.51 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 5.22 (s, 4H), 6.22 (d, 1H, J= 7.1 Hz), 6.27 (d, 1H, J= 7.6 Hz), 6.37 (m, 1H), 6.47 (m, 1H), 6.63 (m, 2H), 6.81 (d, 1H, J= 7.4 Hz), 7.00 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 7.09 (d, 1H, J= 8.1 Hz), 7.24 (t, 1H, J= 8.1 Hz), 7.35 (m, 2H), 7.52 (m, 4H), 7.64 (t, 1H, J= 8.0 Hz)。

10

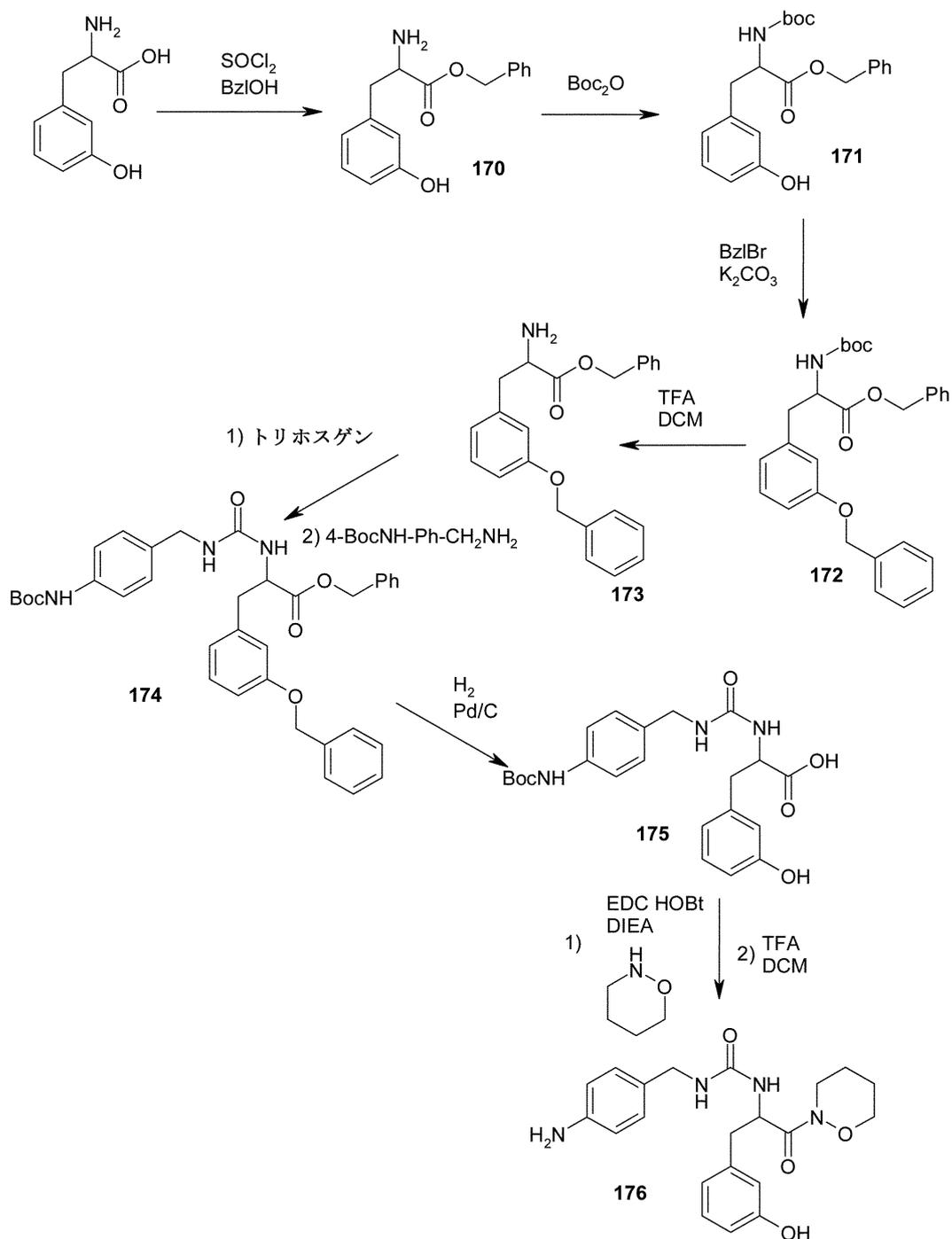
【 0 3 4 4 】

I X - ウレア 1 7 6 の合成

本化合物を、以下の反応スキームに従って調製した :

20

【化77】



10

20

30

ベンジル 2 - アミノ - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) プロパノアート (170) : 40
 - 5 でベンジルアルコール 10 mL に、攪拌しながら、SOCl₂ 0.2 mL をゆっくり加えた。清澄な無色の溶液を - 5 に冷却し、メタ - チロシン 490 mg を加えた。5 分後、得られた溶液を 120 に一晩加熱した。AcOEt 100 ml を加えた。有機相を飽和 NaHCO₃ 及びブラインで洗浄し、次に Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、170 を白色の固体 (430 mg、59%) として得た。¹H NMR (DMSO): 1.90 (s, 3H), 2.87 (dd, 1H, J= 13.1, 6.5 Hz), 2.94 (dd, 1H, J= 13.1, 6.5 Hz), 3.73 (t, 1H, J= 6.5 Hz), 5.19 (s, 2H), 6.70 (d, 1H, J= 7.7 Hz), 6.75 (s, 1H), 7.17 (t, 1H, J= 7.7 Hz), 7.41 (d, 1H, J= 7.0 Hz), 7.48 (m, 5H), 9.37 (s, 1H)。

【0345】

ベンジル 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル

50

プロパノアート(171) : 170 (1当量、425 mg) を、DCM 10 ml に溶解した。ジソプロピルエチルアミン(2当量)及びBoc₂O(1当量)を連続して加え、反応混合物を室温で2時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、AcOEt 50 ml を加えた。有機相を10%クエン酸及びブラインで洗浄し、次にNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー(AcOEt/ヘキサン 5/5)により精製して、171を白色の固体(580 mg、99%)として得た。¹H NMR (CDCl₃): 1.67 (s, 9H), 3.19 (m, 2H), 4.77 (m, 1H), 4.87 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 5.26 (d, 1H, J= 12.2 Hz), 5.38 (d, 1H, J= 12.2 Hz), 6.54 (s, 1H), 6.77 (d, 1H, J= 7.0 Hz), 6.84 (d, 1H, J= 7.0 Hz), 7.26 (t, 1H, J= 7.3 Hz), 7.51 (m, 5H)。

10

【0346】

ベンジル 3 - (3 - (ベンジルオキシ)フェニル) - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ)プロパノアート(172) : 171 (580 mg、1当量)をアセトン15 ml に溶解し、次に炭酸カリウム(238 mg、1.1当量)及び臭化ベンジル(1.1当量、206 μl)を連続して加えた。反応混合物を室温で一晩放置した。反応混合物を濃縮し、AcOEt 50 ml を加えた。有機相を10%クエン酸、飽和NaHCO₃及びブラインで洗浄し、次にNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー(AcOEt/ヘキサン 2/8)により精製して、172を白色の固体(513 mg、71%)として得た。¹H NMR (CDCl₃): 1.46 (s, 9H), 2.64 (s, 1H), 3.05 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 5.20 (s, 1H), 5.25 (s, 4H), 6.95 (d, 1H, J= 7.1 Hz), 7.00 (d, 1H, J= 7.9 Hz), 7.07 (s, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.27 (d, 2H, J= 7.4 Hz), 7.32 (t, 1H, J= 7.9 Hz), 7.50 (m, 6H)。

20

【0347】

ベンジル 2 - アミノ - 3 - (3 - (ベンジルオキシ)フェニル)プロパノアート(173) : 172 (610 mg)をDCM 4 ml に溶解し、TFA 4 ml を加え、次に反応混合物を室温で1時間放置した。反応混合物を濃縮し、AcOEt 50 ml を加えた。有機相を飽和NaHCO₃及びブラインで洗浄し、次にNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー(AcOEt/ヘキサン 2/8)により精製して、173を白色の固体(480 mg、85%)として得た。¹H NMR (DMSO): 2.90 (m, 2H), 3.73 (t, 1H, J= 7.4 Hz), 5.19 (s, 4H), 6.70 (d, 1H, J= 7.3 Hz), 6.74 (m, 2H), 6.97 (m, 1H), 7.17 (t, 1H, J= 7.9 Hz), 7.41 (d, 2H, J= 6.5 Hz), 7.48 (m, 2H), 9.37 (s, 2H)。

30

【0348】

ベンジル 3 - (3 - (ベンジルオキシ)フェニル) - 2 - (3 - (4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ)ベンジル)ウレイド)プロパノアート(174) : 173 (470 mg、1.3 mmol)をAcOEt (30 mL)に溶解し、トリホスゲン(0.33当量、128 mg)を撹拌しながら-10 で加えた。混合物を室温に温め、次に1時間還流した。4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ)ベンジルアミン(289 mg、1当量)及びトリエチルアミン(2当量)を連続して加え、得られた溶液を室温で一晩撹拌した。AcOEt 100 ml を加えた。有機相を10%クエン酸、飽和NaHCO₃及びブラインで洗浄し、次にNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー(AcOEt/ヘキサン 5/5)により精製して、174を白色の固体(540 mg、68%)として得た。¹H NMR (DMSO): 1.61 (s, 9H), 3.02 (m, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.60 (m, 1H), 5.22 (s, 4H), 6.38 (d, 1H, J= 7.6 Hz), 6.62 (m, 1H), 6.70 (d, 1H, J= 8.0 Hz), 6.75 (m, 2H), 7.21 (m, 4H), 7.47 (m, 11H), 9.35 (s, 1H)。

40

【0349】

2 - (3 - (4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ)ベンジル)ウレイド) - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル)プロパン酸(175) : MeOH (20 ml)中の174 (410 mg)の溶液を、10% Pd/Cの存在下、水素雰囲気下で1時間撹拌した。得られ

50

た混合物をセライトを通して濾過し、濾液を減圧下で蒸発させて、175を白色の固体(280mg、97%)として得た。¹H NMR (DMSO): 1.61 (s, 9H), 2.93 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 4.23 (m, 2H), 4.38 (m, 1H), 6.17 (d, 1H, J= 8.0 Hz), 6.66 (t, 1H, J= 5.9 Hz), 7.16 (t, 1H, J= 7.3 Hz), 7.22 (d, 2H, J= 7.6 Hz), 7.50 (d, 2H, J= 7.6 Hz), 9.38 (s, 1H)。

【0350】

実施例149: 1-(4-アミノベンジル)-3-(3-(3-ヒドロキシフェニル)-1-モルホリノ-1-オキソプロパン-2-イル)ウレア(176)の調製:

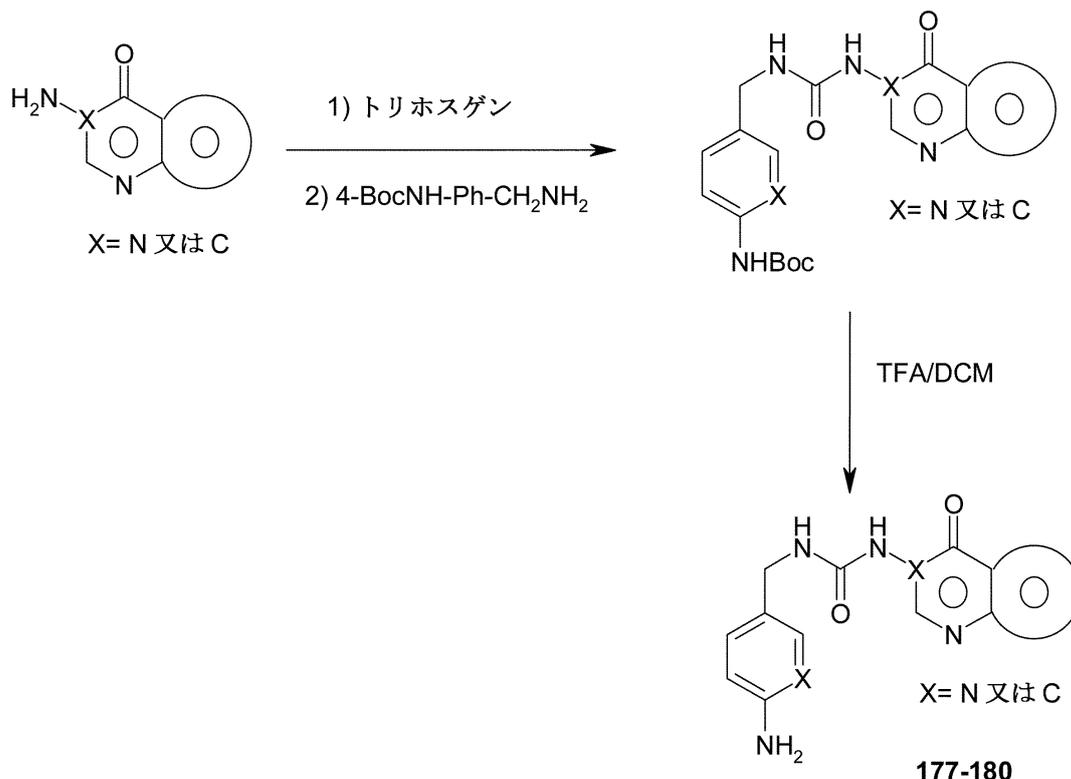
酸誘導体175(1当量)を、DMF 2mlに溶解した。アミン(1.1当量)、ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)(1.2当量)、ジイソプロピルエチルアミン(DIEA)(2.2当量)及び1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド(EDAP)(1.2当量)を連続して加え、反応混合物を室温で20時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、AcOEt 100mlを加えた。有機相を飽和NaHCO₃、10%クエン酸及びブラインで洗浄し、次にNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー(AcOEt)により精製して、アミドを白色の固体(80mg、73%)として得た。¹H NMR (DMSO): 1.48 (s, 9H), 1.60 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 2.80 (dd, 1H, J= 13.4, 5.2 Hz), 3.77 (m, 2H), 3.98 (m, 2H), 4.08 (d, 2H, J= 5.3 Hz), 4.90 (m, 1H), 6.14 (d, 1H, J= 8.8 Hz), 6.43 (t, 1H, J= 5.3 Hz), 6.60 (m, 3H), 7.05 (d, 1H, J= 8.5 Hz), 7.08 (d, 2H, J= 8.2 Hz), 7.36 (d, 2H, J= 8.2 Hz), 9.25 (s, 1H), 9.27 (s, 1H)。保護ウレア(78mg)をDCM 2mlに溶解し、TFA 2mlを加え、次に反応混合物を室温で1時間放置した。反応混合物を濃縮し、AcOEt/ヘキサンを使用して沈殿により精製し、脱保護ウレア176を黄色の固体(75mg、92%)として得た。HPLC方法B: t_r = 15.77mn(92.3%)。ESI-MS m/z: 399.4[M+H]⁺。

【0351】

X - ウレア類177~180の合成

一般プロトコル: 二環式アミン(1当量)をAcOEt(30mL)に溶解し、トリホスゲン(0.33当量)を攪拌しながら-10で加えた。混合物を室温に温め、次に1時間還流した。4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ベンジルアミン又は2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-(2-アミノメチル)ピリジン(1当量)及びトリエチルアミン(2当量)を連続して加え、得られた溶液を室温で一晩攪拌した。AcOEt 100mlを加えた。有機相を10%クエン酸、飽和NaHCO₃及びブラインで洗浄し、次にNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、保護ウレアを得た。最終的に、ウレアをDCM 2mlに溶解し、TFA 2mlを加え、次に反応混合物を室温で1時間放置した。反応混合物を濃縮し、AcOEt/ヘキサンを使用して沈殿により精製し、脱保護ウレア177-180を得た。

【化78】



10

20

【0352】

実施例 150 : 1 - (4 - アミノベンジル) - 3 - (5 - オキソ - 5 H - チアゾロ [3 , 2 -] ピリミジン - 6 - イル) ウレア (F 6 0 8) (1 7 7) の調製 :

粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (AcOEt) により精製して、保護ウレア (1 2 3 mg ; 6 2 %) を白色の固体として得た。¹H NMR (DMSO) : 1.61 (s , 9H) , 4.36 (d , 2H , J = 5.1 Hz) , 7.31 (d , 2H , J = 7.5 Hz) , 7.40 (t , 1H , J = 5.1 Hz) , 7.54 (d , 2H , J = 7.5 Hz) , 7.68 (d , 1H , J = 5.0 Hz) , 8.15 (d , 1H , J = 5.0 Hz) , 8.32 (s , 1H) , 8.96 (s , 1H) , 9.39 (s , 1H) 。ウレアを脱保護して、化合物 1 7 7 を黄色の固体 (1 1 2 mg 、 8 6 %) として得た。HPLC 方法 B t r = 1 3 . 6 7 mn (9 7 . 3 %) 。ESI - MS m / z : 3 1 6 . 1 [M + H] ⁺ 。

30

【0353】

実施例 151 : 1 - ((6 - アミノピリジン - 3 - イル) メチル) - 3 - (5 - オキソ - 5 H - チアゾロ [3 , 2 -] ピリミジン - 6 - イル) ウレア (F 5 9 6) (1 7 8) の調製 :

粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (AcOEt / MeOH 9 5 / 5) により精製して、保護ウレア (1 0 3 mg ; 5 7 %) を白色の固体として得た。¹H NMR (DMSO) : 1.59 (s , 9H) , 4.37 (d , 2H , J = 4.8 Hz) , 7.55 (t , 1H , J = 4.8 Hz) , 7.68 (t , 1H , J = 4.5 Hz) , 7.78 (d , 1H , J = 8.2 Hz) , 7.89 (d , 1H , J = 8.2 Hz) , 8.16 (d , 1H , J = 4 . 5 Hz) , 8.30 (s , 1H) , 8.37 (s , 1H) , 8.94 (s , 1H) , 9.88 (s , 1H) 。ウレアを脱保護して、化合物 1 7 8 を黄色の固体 (9 8 mg 、 8 9 %) として得た。HPLC 方法 B t r = 1 3 . 6 5 mn (9 7 . 3 %) 。ESI - MS m / z : 3 1 7 . 0 [M + H] ⁺ 。

40

【0354】

実施例 152 : 1 - ((6 - アミノピリジン - 3 - イル) メチル) - 3 - (4 - オキソキナゾリン - 3 (4 H) - イル) ウレア (F 5 7 4) (1 7 9) の調製 :

粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (AcOEt / MeOH 9 5 / 5) により精製して、保護ウレア (1 3 3 mg ; 6 7 %) を白色の固体として得た。ウレアを脱保護して、化合物 1 7 9 を黄色の固体 (1 0 8 mg 、 8 6 %) として得た。¹H NMR (DMSO) : 4.09 (d , 2H , J = 5.8 Hz) , 5.80 (s , 2H) , 6.42 (d , 1H , J = 8.6 Hz) , 7.31 (d , 1H , J =

50

8.5 Hz), 7.39 (t, 1H, J= 5.5 Hz), 7.60 (t, 1H, J= 7.3 Hz), 7.74 (d, 1H, J= 8.0 Hz), 7.83 (s, 1H), 7.88 (t, 1H, J= 7.4 Hz), 8.18 (d, 1H, J= 8.0 Hz), 8.26 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 9.12 (s, 1H)。HPLC 方法 B $t_r = 15.78 \text{ min}$ (93.8%)。ESI-MS $m/z : 311.0 [M+H]^+$ 。

【0355】

実施例 153 : 1-(4-アミノベンジル)-3-(4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)ウレア (F600) (180) の調製 :

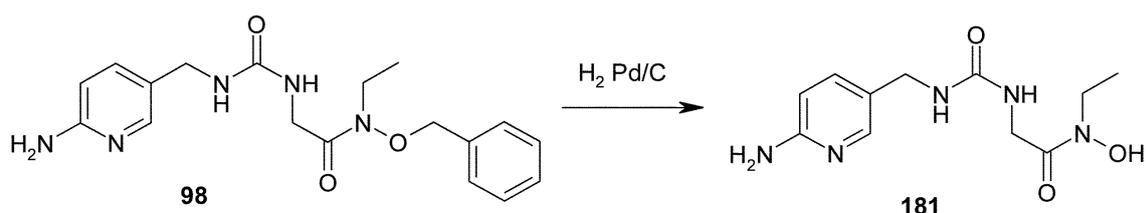
粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (AcOEt / MeOH 95 / 5) により精製して、保護ウレア (123 mg; 62%) を白色の固体として得た。ウレアを脱保護して、化合物 180 を黄色の固体 (102 mg、82%) として得た。HPLC 方法 B $t_r = 16.49 \text{ min}$ (94.9%)。ESI-MS $m/z : 310.0 [M+H]^+$ 。

10

【0356】

XI - 181 の合成

【化79】



20

【0357】

実施例 154 : 2-(3-(6-アミノピリジン-3-イル)メチル)ウレイド)-N-ヒドロキシ-N-エチルアセトアミド (F606) (181) の調製 :

MeOH (10 ml) 中の 98 (38 mg) の溶液を、10% Pd/C の存在下、水素雰囲気下で 1 時間攪拌した。得られた混合物をセライトを通して濾過し、濾液を減圧下で蒸発させて、181 を白色の固体 (16 mg、57%) として得た。ESI-MS $m/z : 268.1 [M+H]^+$ 。

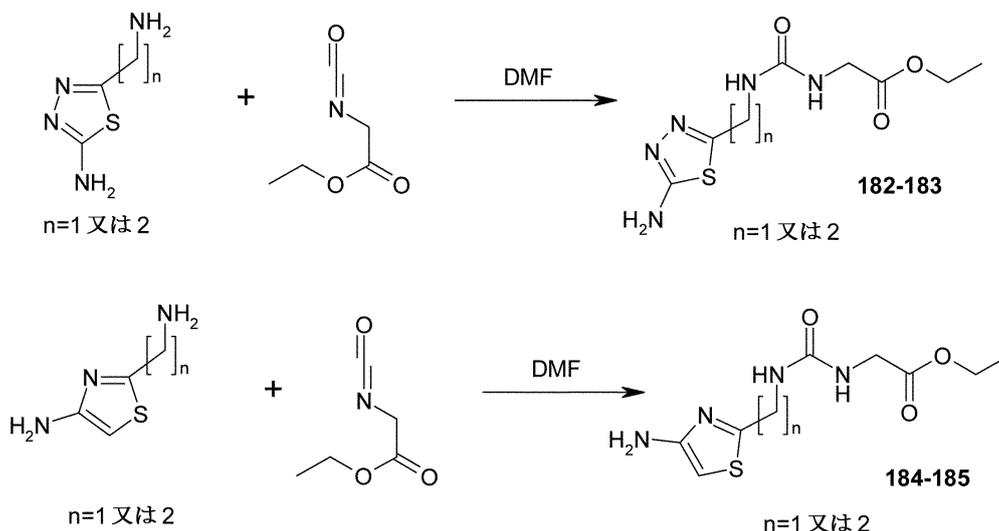
【0358】

XI - ウレア類 182 ~ 185 の合成

30

一般手順。イソシアナト酢酸エチル (1 当量、64 mg、56 μl 、0.49 mmol) を、DMF (0.4 M) に溶解した。次に、アミン (1 当量) を一度に加え、反応混合物を室温で 24 時間放置した。反応が完了した後 (TLC 管理)、反応混合物を濃縮し、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (AcOEt / MeOH 90 / 10) により精製してウレアを得た :

【化80】



10

【0359】

実施例155： エチル 2 - (3 - (2 - (5 - アミノ - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール) メチル) ウレイド) アセタート (F 6 1 5) (1 8 2) の調製。

182を精製して、黄色の固体86mg(68%)を得た。 $^1\text{H NMR}$ (DMSO): 1.20 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz), 3.78 (d, 2H, $J = 6.0$ Hz), 4.10 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz), 4.31 (d, 2H, $J = 6.0$ Hz), 6.43 (t, 1H, $J = 6.0$ Hz), 6.92 (t, 1H, $J = 6.0$ Hz), 7.06 (s, 2H)。HPLC方法A $t_r = 4.66$ mn (92.70%)。ESI-MS m/z : 260.1 [M+H] $^+$ 。

20

【0360】

実施例156： エチル 2 - (3 - (2 - (2 - (5 - アミノ - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール) エチル)) ウレイド) アセタート (F 6 1 6) (1 8 3) の調製。

183を精製して、黄色の固体87mg(64%)を得た。 $^1\text{H NMR}$ (DMSO): 1.19 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz), 2.88 (t, 2H, $J = 6.7$ Hz), 3.29 (m, 2H), 3.74 (d, 2H, $J = 6.0$ Hz), 4.09 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz), 6.32 (m, 2H), 7.03 (s, 2H)。HPLC方法A $t_r = 4.83$ mn (98.08%)。ESI-MS m/z : 274.1 [M+H] $^+$ 。

30

【0361】

実施例157： エチル 2 - (3 - (2 - (4 - アミノ - 1 , 3 - チアゾール) メチル) ウレイド) アセタート (F 6 1 7) (1 8 4) の調製。

184を精製して、黄色の固体60mg(47%)を得た。 $^1\text{H NMR}$ (DMSO): 1.19 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz), 3.77 (d, 2H, $J = 6.0$ Hz), 3.98 (d, 2H, $J = 5.6$ Hz), 4.09 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz), 6.19 (s, 1H), 6.30 (t, 1H, $J = 6.0$ Hz), 6.43 (t, 1H, $J = 5.6$ Hz), 6.87 (s, 2H)。HPLC方法A $t_r = 4.77$ mn (98.97%)。ESI-MS m/z : 259.1 [M+H] $^+$ 。

【0362】

実施例158： エチル 2 - (3 - (2 - (2 - (4 - アミノ - 1 , 3 - チアゾール) エチル)) ウレイド) アセタート (F 6 1 8) (1 8 5) の調製。

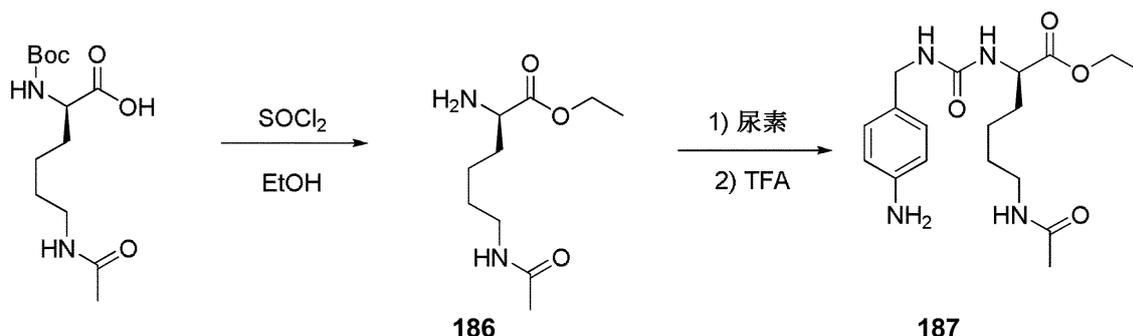
185を精製して、黄色の固体64mg(48%)を得た。 $^1\text{H NMR}$ (DMSO): 1.19 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz), 3.22 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 3.74 (d, 2H, $J = 6.0$ Hz), 4.09 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz), 6.13 (m, 2H), 6.23 (t, 1H, $J = 6.0$ Hz), 6.82 (s, 2H)。HPLC方法A $t_r = 5.22$ mn (96.30%)。ESI-MS m/z : 273.1 [M+H] $^+$ 。

40

【0363】

XII - ウレア187の合成

【化 8 1】



10

(R) - エチル 6 - アセトアミド - 2 - アミノヘキサノアート (186) : Boc - L y s (A c) - O H (1 当量、0.2 g、0.69 mmol) を、E t O H (2 mL) に溶解した。反応混合物を - 10 で冷却し、S O C l ₂ (1.5 当量、76 μ l、1.035 mmol) を滴下した。混合物を室温に温め、次に 40 で 20 時間加熱した (T L C 管理)。反応混合物を濃縮し、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (C H ₂ C l ₂ / M e O H) により精製して、化合物 (120 mg、80 %) を白色の固体として得た。R f = 0.62 (C H ₂ C l ₂ / M e O H 70 / 30)。

【 0 3 6 4 】

20

実施例 159 : (R) - エチル 6 - アセトアミド - 2 - (3 - (4 - アミノベンジル) ウレイド) ヘキサノアート (F 6 9 9) (187)。

(R) - エチル 6 - アセトアミド - 2 - アミノヘキサノアート 186 (1 当量、120 mg、0.55 mmol) を無水 T H F (4 mL) に溶解し、トリホスゲン (0.33 当量、55 mg、0.18 mmol) を攪拌しながら - 10 で加えた。混合物を室温に温め、次に 2 時間還流した。tert - ブチル - N - [4 - (アミノメチル) フェニル] カルバマート (1 当量、123 mg、0.55 mmol) 及びトリエチルアミン (2 当量、154 μ l、1.1 mmol) を連続して加え、得られた溶液を室温で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮し、N a H C O ₃ 30 ml により洗浄し、そして E t O A c 3 × 30 ml により抽出した。有機相を N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (C H ₂ C l ₂ / M e O H) により精製して、保護ウレア (21 mg、8 %) を得た。R f = 0.18 (C H ₂ C l ₂ / M e O H 95 / 5)。¹H NMR (200 MHz, C D C l ₃) 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.10-5.90 (m, 1H), 5.43 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.30 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.51-4.35 (m, 1H), 4.35-4.25 (m, 2H), 4.15 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.26-3.08 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.85-1.15 (m, 6H), 1.50 (s, 9H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。最終的に、ウレアを D C M 2 ml に溶解し、T F A 2 ml を加え、次に反応混合物を室温で 1 時間放置した。反応混合物を濃縮し、逆相 (H ₂ O / M e C N) により精製して、脱保護ウレア (7 mg、44 %) を無色の油状物として得た。R f = 0.42 (C H ₂ C l ₂ / M e O H 90 / 10)。¹H NMR (200 MHz, C D C l ₃) : 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.62 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.15-5.92 (m, 1H), 5.36 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.16 (t, J = 5.8, 1H), 4.55-4.35 (m, 1H), 4.22 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.14 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.28-3.10 (m, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.90-1.27 (m, 6H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。H P L C 方法 A t r = 6.75 mn (91.30 %)。E S I - M S m / z : 365.2 [M + H] ⁺。

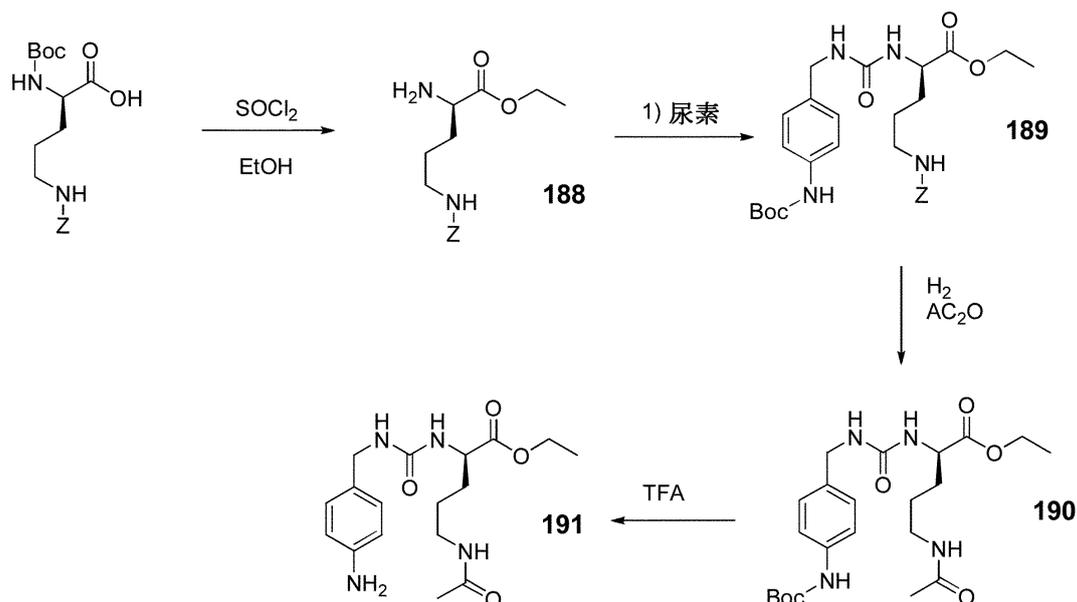
30

40

【 0 3 6 5 】

X I I I - ウレア 191 の合成

【化 8 2】



10

(R)-エチル 2-アミノ-5-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)ペンタノアート (188): Boc-Orn(Z)-OH (1当量、0.4 g、1.1 mmol) を、EtOH (4 mL) に溶解した。反応混合物を -10 で冷却し、SOCl₂ (1.5当量、1.19 μl、1.65 mmol) を滴下した。混合物を室温に温め、次に 40 で 20 時間加熱した (TLC 管理)。反応混合物を濃縮し、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ / MeOH) により精製して、化合物 188 (178 mg、55%) を白色の固体として得た。R_f = 0.23 (CH₂Cl₂ / MeOH 90 / 10)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.37-7.27 (m, 5H), 5.54 (broad s, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.17 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.95 (broad s, 1H), 3.30-3.13 (m, 2H), 2.10-1.85 (m, 2H), 1.85-1.55 (m, 2H), 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

20

【0366】

(R)-エチル 5-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-2-(3-(4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ベンジル)ウレイド)ペンタノアート (189): (R)-エチル 2-アミノ-5-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)ペンタノアート (1当量、146 mg、0.50 mmol) を無水 THF (4 mL) に溶解し、トリホスゲン (0.33当量、49 mg、0.17 mmol) を攪拌しながら -10 で加えた。混合物を室温に温め、次に 2 時間還流した。Tert-ブチル-N-[4-(アミノメチル)フェニル]カルバマート (1当量、110 mg、0.50 mmol) 及びトリエチルアミン (2当量、138 μl、1 mmol) を連続して加え、得られた溶液を室温で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮し、NaHCO₃ 30 ml により洗浄し、そして EtOAc 3 × 30 ml により抽出した。有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (EDP / EtOAc) により精製して、保護ウレア (146 mg、54%) を無色の油状物として得た。R_f = 0.59 (EtOAc)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.30-7.23 (s, 5H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.84-6.66 (m, 1H), 5.62-5.42 (m, 2H), 5.28-5.10 (m, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.46-4.29 (m, 1H), 4.18 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.05 (q, J = 7.1 Hz, 3H), 3.16-3.00 (m, 2H), 1.82-1.28 (m, 4H), 1.43 (s, 9H), 1.16 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

30

40

【0367】

(R)-エチル 5-アセトアミド-2-(3-(4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ベンジル)ウレイド)ペンタノアート (190): (R)-エチル 5-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-2-(3-(4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ベンジル)ウレイド)ペンタノアート (190): (R)-エチル 5-(ベン

50

)ベンジル)ウレイド)ペンタノアート(1当量、115mg、0.21mmol)をMeOH 50mlに溶解した。Pd/C(12mg)及び無水酢酸(3当量、60 μ l、0.63mmol)。反応混合物を、水素下、室温で4時間撹拌した。次に混合物をセライトで濾過し、濾液を濃縮した。粗生成物をNaHCO₃ 30mlにより洗浄し、EtOAc 3 \times 30mlにより抽出した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/MeOH)により精製して、アミド(84mg、78%)を無色の油状物として得た。Rf = 0.27(CH₂Cl₂/MeOH 95/5)。¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.63 (broad s, 1H), 6.28-6.10 (m, 1H), 5.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.34-5.20 (m, 1H), 4.52-4.35 (m, 1H), 4.29 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.15 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.32-3.12 (m, 2H), 1.94 (s, 3H), 1.90-1.36 (m, 4H) 1.50 (s, 9H), 1.25 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

10

【0368】

実施例160: (R)-エチル5-アセトアミド-2-(3-(4-アミノベンジル)ウレイド)ペンタノアート(F700)(191)。

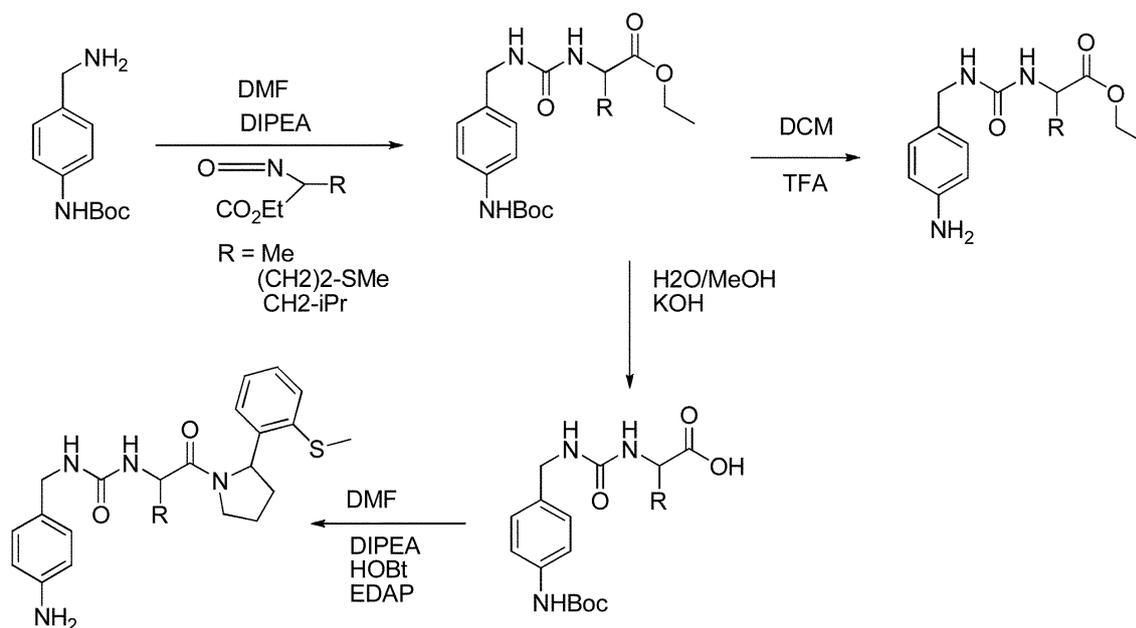
ウレアをDCM 2mlに溶解し、TFA 2mlを加え、次に反応混合物を室温で1時間放置した。反応混合物を濃縮し、逆相(H₂O/MeCN)により精製して、脱保護ウレア(43mg、61%)を白色の固体として得た。Rf = 0.4(CH₂Cl₂/MeOH 90/10)。HPLC方法A tr = 5.52mn(98.2%)。ESI-MS m/z: 351.3[M+H]⁺。

20

【0369】

XIV - ウレア192~197の合成

【化83】



30

40

【0370】

ウレア(192-194)の合成: 一般プロトコル:

Tert-ブチル4-(アミノメチル)フェニルカルバマート(1当量)、イソシアナート(1.2当量)及びDIPEA(1.2当量)を、DMFに溶解した。反応混合物を室温で20時間撹拌した。混合物をNaHCO₃ 30mlにより洗浄し、EtOAc 3 \times 20mlにより抽出した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、アミドを得た。最終的に、アミドをDCM 4mlに溶解し、TFA 2mlを加え、次に反応混合物を室温で1時間放置した。反応混合物を濃縮し、逆相(H₂O/MeCN)により精製して、脱保護アミドを得た。

50

【0371】

実施例161： エチル 2 - (3 - (4 - アミノベンジル) ウレイド) - 4 - メチルペンタノアート (F 6 9 8) (1 9 2)。

粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (E D P / E t O A c) により精製して、アミド (6 1 2 mg、 8 3 %) を白色の固体として得た、 R f = 0 . 4 8 (E D P / E t O A c 5 0 / 5 0)、¹H NMR (200 MHz, C D C l ₃) : 7.28 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.60 (broad s, 1H), 5.17-5.01 (m, 2H), 4.55-4.38 (m, 1H), 4.26 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.11 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.79-1.33 (m, 3H), 1.50 (s, 9H), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.97-0.86 (m, 6H)。アミド (2 0 0 mg、 0 . 4 9 mmol) を脱保護して、アミン 1 9 2 (1 3 0 mg、 1 0 0 %) を白色の固体として得た、 R f = 0 . 6 4 (C H ₂ C l ₂ / M e O H 9 0 / 1 0)。H P L C 方法 A t r = 8 . 9 1 mn (1 0 0 %)。E S I - M S m / z : 3 0 8 . 2 [M + H] ⁺。

10

【0372】

実施例162： エチル 2 - (3 - (4 - アミノベンジル) ウレイド) - 4 - (メチルチオ) ブタノアート (F 7 0 2) (1 9 3)。

粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (E D P / E t O A c) により精製して、アミド (5 6 9 mg、 7 4 %) を白色の固体として得た、 R f = 0 . 3 2 (E D P / E t O A c 5 0 / 5 0)。¹H NMR (200 MHz, C D C l ₃) : 7.27 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.67 (broad s, 1H), 5.43 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.26 (t, J = 5 . 6 Hz, 1H), 4.62-4.36 (m, 1H), 4.25 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.13 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.54-2.42 (m, 2H), 2.20-1.75 (m, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。アミド (2 0 0 mg、 0 . 4 7 mmol) を脱保護して、アミン 1 9 3 (1 0 1 mg、 9 4 %) を白色の固体として得た、 R f = 0 . 6 8 (C H ₂ C l ₂ / M e O H 9 0 / 1 0)。H P L C 方法 A t r = 7 . 7 2 mn (9 4 . 6 %)。E S I - M S m / z : 3 2 6 . 2 [M + H] ⁺。

20

【0373】

実施例163： エチル 2 - (3 - (4 - アミノベンジル) ウレイド) プロパノアート (F 7 2 0) (1 9 4)。

粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (E D P / E t O A c) により精製して、アミド (5 6 2 mg、 8 6 %) を白色の固体として得た、 R f = 0 . 2 5 (E D P / E t O A c 5 0 / 5 0)。¹H NMR (200 MHz, C D C l ₃) : 7.28 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.57 (broad s, 1H), 5.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (t, J = 5 . 6 Hz, 1H), 4.46 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.14 (q, J = 7.1 Hz, 3H), 1.50 (s, 9H), 1.35 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。アミド (2 0 0 mg、 0 . 5 5 mmol) を脱保護して、アミン (7 2 mg、 1 0 0 %) を白色の固体として得た、 R f = 0 . 7 5 (M e O H)。¹H NMR (300 MHz, DMSO) : 6.95 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.55 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.32-6.21 (m, 2H), 4.99 (broad s, 2H), 4.2 1 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 4.13 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 4.05 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 1.28 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。H P L C 方法 A t r = 5 . 3 8 mn (1 0 0 %)。E S I - M S m / z : 2 6 6 . 2 [M + H] ⁺。

30

40

【0374】

ウレア (1 9 5 - 1 9 7) の合成：一般プロトコル：

エステル (1 当量) 及び K O H (2 . 5 当量) を、 H ₂ O / M e O H 1 / 1 に溶解した。反応混合物を 5 0 で 1 時間 3 0 分加熱した。次に、反応物を室温で冷却し、 M e O H を蒸発させた。混合物をブライン 3 0 ml により洗浄し、 E t O A c 3 0 ml により抽出した (不純物を有機相中で取り除いた)。水相をクエン酸により p H = 3 で酸性化し、 E t O A c 3 × 3 0 ml により抽出した。有機相を N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、カルボン酸を得た。

【0375】

カルボン酸 (1 当量)、 2 - (2 - (メチルチオ) フェニル) ピロリジン (1 . 2 当量

50

) DIPEA (1.2当量)、HOBt (1.2当量)を、DMF 2mlに溶解し、混合物を室温で20分間撹拌した。次に、EDAP (1.2当量)を加え、反応混合物を一晩撹拌した。混合物をNaHCO₃ 60mlにより洗浄し、EtOAc 3×40mlにより抽出した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、アミドを得た(アミドを、2つのジアステレオ異性体として単離した)。最終的に、アミドをDCM 2mlに溶解し、TFA 1mlを加え、次に反応混合物を室温で1時間放置した。混合物を濃縮し、逆相(H₂O/MeCN)により精製して、アミンを得た。

【0376】

実施例164: 3-(4-アミノベンジル)-3-(4-メチル-1-(2-(2-(メチルチオ)フェニル)ピロリジン-1-イル)-1-オキソペンタン-2-イル)ウレア(F712)(195)

エステル(1当量、332mg、0.81mmol)、LiOH(2.5当量、50mg、2.08mmol)をH₂O/MeOH 4ml/4mlに溶解し、反応混合物を室温で45分間撹拌した(中間体生成物を得た)。NaOH(2.5当量、82mg、2.08mmol)を加え、反応混合物を2時間還流した。カルボン酸を、2番目の有機相中で白色の固体(207mg、67%)として単離した。¹H NMR (300 MHz, DMSO): 9.31 (broad s, 1H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.60 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 6.06 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.18-4.11 (m, 2H), 3.99-3.85 (m, 1H), 1.80-1.27 (m, 3H), 1.51 (s, 9H), 0.95-0.87 (m, 6H)。カルボン酸を反応させて、アミドを得た。アミドを、フラッシュクロマトグラフィー(EDP/EtOAc)により、2つのジアステレオ異性体として単離した。108mg、黄色の固体、Rf = 0.17 (EDP/EtOAc 30/70)。アミドを脱保護して、アミン195(50mg、56%)を橙色の固体として得た、Rf = 0.64 (MeOH)。HPLC 方法A tr = 11.18mn (98.8%)。ESI-MS m/z: 455.2 [M+H]⁺。

【0377】

実施例165: 1-(4-アミノベンジル)-3-(1-(2-(2-(メチルチオ)フェニル)ピロリジン-1-イル)-1-オキソプロパン-2-イル)ウレア(F714)(196)。

カルボン酸を、2番目の有機相中で白色の固体(283mg、93%)として単離した。¹H NMR (200 MHz, DMSO): 12.48 (broad s, 1H), 9.31 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.42 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.23-4.05 (m, 3H), 1.50 (s, 9H), 1.24 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。カルボン酸を反応させて、アミドを得た。アミドをフラッシュクロマトグラフィー(EDP/EtOAc)により、2つのジアステレオ異性体として単離した。118mg、Rf = 0.13 (EDP/EtOAc 30/70)。アミドを脱保護して、アミン196(57mg、95%)を白色の固体として得た、Rf = 0.72 (MeOH)。HPLC 方法A tr = 9.63mn (93.5%)。ESI-MS m/z: 413.2 [M+H]⁺。

【0378】

実施例166: 1-(4-アミノベンジル)-3-(4-(メチルチオ)-1-(2-(2-(メチルチオ)フェニル)ピロリジン-1-イル)-1-オキソブタン-2-イル)ウレア(F716)(197)。

カルボン酸を、2番目の有機相中で白色の固体(159mg、53%)として単離した。¹H NMR (200 MHz, DMSO): 12.63 (broad s, 1H), 9.30 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.42 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.33-4.20 (m, 1H), 4.16 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.54-2.44 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.05-1.70 (m, 2H), 1.50 (s, 9H)。カルボン酸を反応させて、アミドを得た。アミドを、フラッシュクロマトグラフィー(EDP/EtOAc)により、2つのジアステレオ異性体として単離した、51mg、Rf = 0.15 (EDP/EtOAc 30/70)。アミドを脱保護して、アミン197(30mg、71%)を固体として得た、Rf = 0.

10

20

30

40

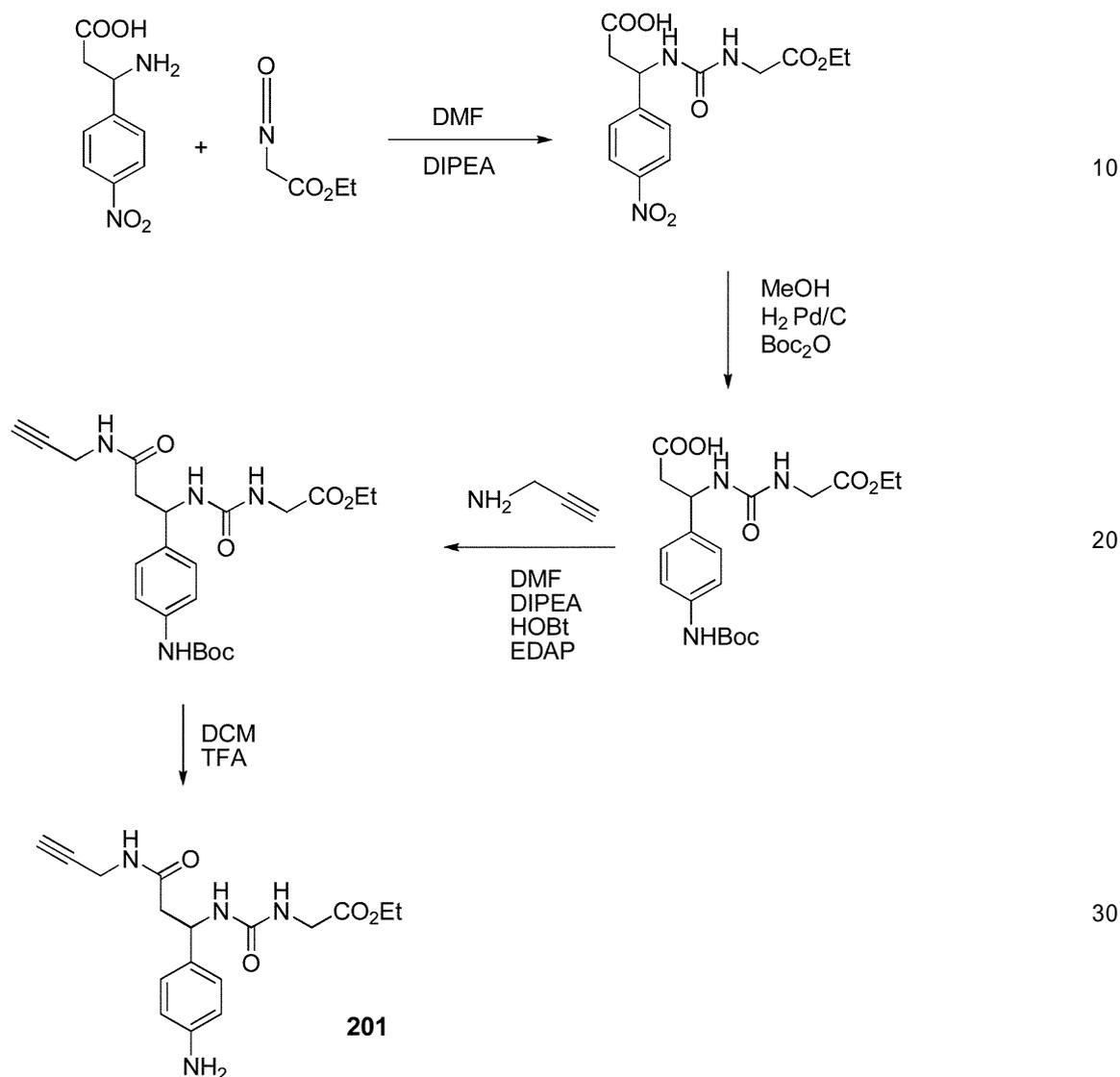
50

71 (MeOH)。HPLC 方法A $t_r = 10.55 \text{ min}$ (95.0%)。ESI-M
S $m/z : 473.2 [M+H]^+$ 。

【0379】

XV - ウレア201の合成

【化84】



3 - (3 - (2 - エトキシ - 2 - オキソエチル) ウレイド) - 3 - (4 - ニトロフェニ
ル) プロパン酸 (198) : 3 - アミノ - 3 - (4 - ニトロフェニル) プロパン酸 (1
当量、500mg、2.38mmol)、イソシアナト酢酸エチル (1当量、267 μ l、2.
38mmol) 及びDIPEA (2当量、830 μ l、4.76mmol) を、DMF 2mlに溶解
した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を濃縮し、H₂O 100mlにより洗浄
し、EtOAc 100mlにより抽出した (不純物を取り除いた)。水相をHCl 5%
によりpH3で酸性化し、EtOAc 2 \times 100mlにより抽出した。有機相をNa₂SO₄
で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (
EtOAc / MeOH) により精製して、化合物198 (420mg、52%) を白色の固
体として得た、 $R_f = 0.25$ (EtOAc / MeOH 95 / 5)。¹H NMR (200 MHz,
DMSO): 12.45 (s, 1H), 8.23 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.
06 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.47 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 5.14 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 4.09
(q, J = 7.1 Hz, 4H), 3.84-3.72 (m, 2H), 2.77 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.19 (t, J =
7.1 Hz, 5H)。

40

50

【0380】

3 - (4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) フェニル) - 3 - (3 - (2 - エトキシ - 2 - オキソエチル) ウレイド) プロパン酸 (199)。 3 - (3 - (2 - エトキシ - 2 - オキソエチル) ウレイド) - 3 - (4 - ニトロフェニル) プロパン酸 (197 mg、0.58 mmol) を、MeOH 100 ml に溶解した。Pd/C (20 mg) をアルゴン下で加え、続いて Boc₂O (1.2 当量、152 mg、0.70 mmol) を加えた。反応混合物を、水素下 10 bars で室温で 20 時間攪拌した。次に、混合物をセライトで濾過し、MeOH により洗浄し、そして濾液を濃縮した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ / MeOH) により精製して、化合物 199 (155 mg、65%) を白色の固体として得た、Rf = 0.2 (CH₂Cl₂ / MeOH 90 / 10)。¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.56-6.42 (m, 1H), 5.81-5.64 (m, 1H), 5.20-5.02 (m, 1H), 4.15 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.99-3.86 (m, 2H), 2.87-2.74 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

10

【0381】

エチル 2 - (3 - (1 - (4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) フェニル) - 3 - オキソ - 3 - (プロパ - 2 - イニル - アミノ) プロピル) ウレイド) アセタート (200)。 3 - (4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) フェニル) - 3 - (3 - (2 - エトキシ - 2 - オキソエチル) ウレイド) プロパン酸 (1 当量、150 mg、0.37 mmol)、プロパルギルアミン塩酸塩 (1 当量、33 mg、0.37 mmol)、DIPEA (2.2 当量、140 μl、0.81 mmol) 及び HOBt (1.2 当量、60 mg、0.45 mmol) を、DMF 2 ml に溶解した。反応混合物を室温で 20 分間攪拌した。次に、EDAP (1.2 当量、84 mg、0.45 mmol) を加え、反応混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を NaHCO₃ 30 ml により洗浄し、EtOAc 3 × 20 ml により抽出した。有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (EtOAc) により精製して、化合物 200 (108 mg、66%) を白色の固体として得た、Rf = 0.25 (EtOAc)。¹H NMR (200 MHz, DMSO) 9.28 (s, 1H), 8.29 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.72 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.34 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 4.99 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.09 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.86-3.78 (m, 2H), 3.76 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.41-3.32 (m, 2H), 3.13-3.08 (m, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.20 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

20

30

【0382】

実施例 167 : エチル 2 - (3 - (1 - (4 - アミノフェニル) - 3 - オキソ - 3 - (プロパ - 2 - イニルアミノ) プロピル) ウレイド) アセタート (F711) (201)。

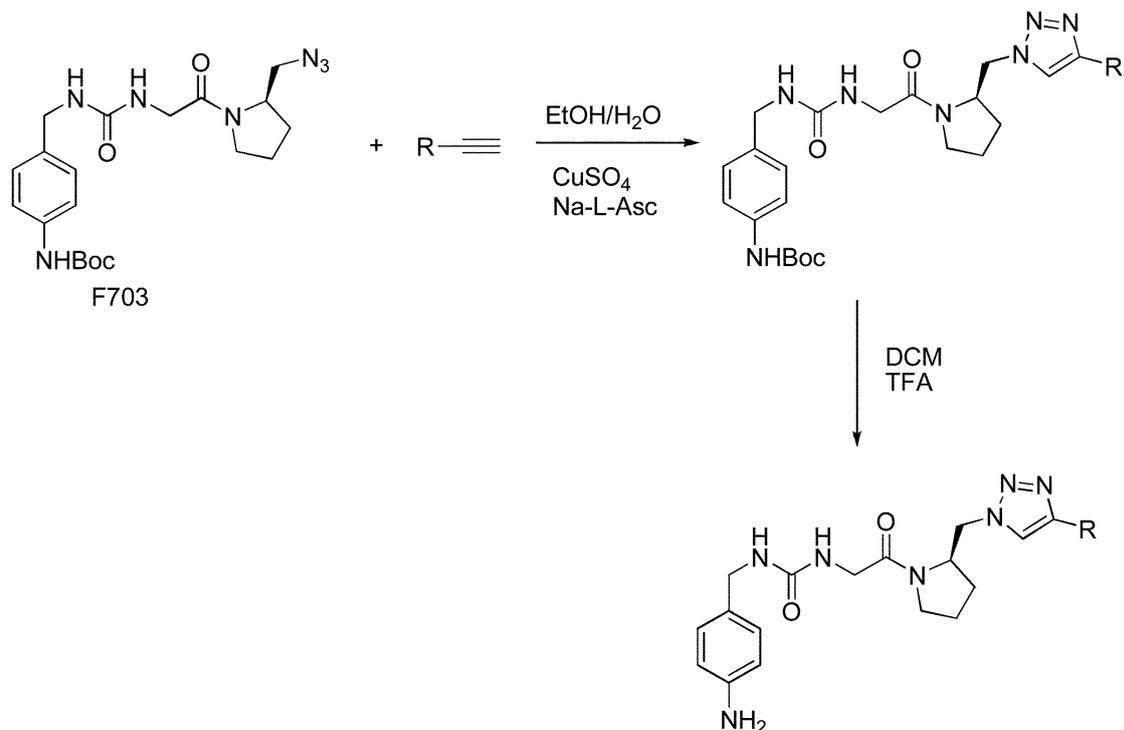
エチル 2 - (3 - (1 - (4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) フェニル) - 3 - オキソ - 3 - (プロパ - 2 - イニルアミノ) プロピル) ウレイド) アセタート (108 mg) を DCM 4 ml に溶解し、TFA 2 ml を加え、次に反応混合物を室温で 2 時間放置した。混合物を濃縮し、粗生成物を逆相 (H₂O / MeCN) により精製して、アミン 201 (50 mg、60%) を白色の固体として得た。Rf = 0.45 (EtOAc / MeOH 90 / 10)。¹H NMR (200 MHz, DMSO) 8.25 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.56 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.27 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 5.05-4.79 (m, 3H), 4.10 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.86-3.71 (m, 4H), 3.14-3.08 (m, 1H), 2.58-2.45 (m, 2H), 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。HPLC 方法 A tr = 5.12 mn (98.1%)。ESI-MS m/z : 347.1 [M + H]⁺。

40

【0383】

XVI - ウレア 202 - 208 の合成

【化 8 5】



10

20

ウレア類の合成：一般手順

F703 (1当量)、アルキン (1当量)、CuSO₄ (0.2当量; H₂O中20mMの溶液)、Na-L-Asc (0.5当量、H₂O中50mMの溶液)を、EtOH 8mlに溶解した (反応溶液 EtOH/H₂O 8/2)。反応混合物を45℃で1時間、そして室温で一晩加熱した。混合物を濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、アミドを得た。最終的に、アミドをDCM 2mlに溶解し、TFA 2mlを加え、次に反応混合物を室温で1時間放置した。反応混合物を濃縮し、逆相 (H₂O / MeCN) により精製して、脱保護アミドを得た。

30

【0384】

実施例 168 : (R) - 1 - (4 - アミノベンジル) - 3 - (2 - オキソ - 2 - ((4 - (フェノキシメチル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル)メチル)ピロリジン - 1 - イル)エチル)ウレア (F730) (202)。

粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (EtOAc / MeOH) により精製して、保護アミド (19mg、36%)を得た。Rf = 0.26 (EtOAc / MeOH 95 / 5)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.51 (s, 1H), 7.27-7.09 (m, 6H), 6.96 -6.83 (m, 3H), 6.44 (s, 1H), 5.57-5.46 (m, 1H), 5.20-5.12 (m, 3H), 4.60-4.45 (m, 1H), 4.44-4.33 (m, 1H), 4.26 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.22- 4.09 (m, 1H), 3.89-3.80 (m, 2H), 3.25-3.09 (m, 1H), 3.05-2.89 (m, 1H), 1.91-1.61 (m, 4H), 1.44 (s, 9H)。アミドを脱保護し、逆相 (H₂O / MeCN) により精製して、アミン (7.2mg、45%)を得た。Rf = 0.11 (EtOAc / MeOH 95 / 5)。HPLC 方法 A tr = 9.02 mn (98.2%)。ESI - MS m/z : 464.3 [M + H]⁺。

40

【0385】

実施例 169 : 1 - (4 - アミノベンジル) - 3 - (2 - ((2R) - 2 - ((4 - (2 - (3 - クロロフェノキシ) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル)メチル)ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル)ウレア (F731) (203)。

粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (EtOAc / MeOH) により精製して、保護アミド (21mg、36%)を得た。Rf = 0.37 (EtOAc / MeOH 95

50

/ 5)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.66-7.56 (m, 1H), 7.32-7.10 (m, 5H), 6.98-6.86 (m, 2H), 6.81 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.88-5.74 (m, 1H), 5.67-5.54 (m, 1H), 5.34-5.16 (m, 1H), 4.72-3.91 (m, 8H), 3.78-3.63 (m, 1H), 3.35-3.19 (m, 1H), 3.18-3.01 (m, 1H), 2.03-1.54 (m, 4H), 1.49 (s, 9H)。アミドを脱保護し、逆相 (H₂O / MeCN) により精製して、アミン (9.3 mg、52%) を得た。Rf = 0.08 (EtOAc / MeOH 95 / 5)。HPLC 方法 A tr = 9.72 mn (98.7%)。ESI-MS m/z : 528.3 / 530.3 [M + H]⁺。

【0386】

実施例 170 : (R) - 1 - (4 - アミノベンジル) - 3 - (2 - (2 - ((4 - (ベンジルオキシメチル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル)メチル)ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル)ウレア (F732) (204)。

10

粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (EtOAc / MeOH) により精製して、保護アミド (23 mg、43%) を得た。Rf = 0.26 (EtOAc / MeOH 95 / 5)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.43 (s, 1H), 7.25-7.13 (m, 7H), 7.09 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.68 (broad s, 1H), 5.95-5.85 (m, 1H), 5.67 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.47-4.14 (m, 4H), 4.11-4.00 (m, 1H), 3.91-3.83 (m, 2H), 3.30-3.07 (m, 2H), 2.05-1.57 (m, 4H), 1.40 (s, 9H)。アミドを脱保護し、逆相 (H₂O / MeCN) により精製して、アミン (8.2 mg、43%) を得た。HPLC 方法 A tr = 8.50 mn (95.8%)。ESI-MS m/z : 478.3 [M + H]⁺。

20

【0387】

実施例 171 : (R) - 1 - (4 - アミノベンジル) - 3 - (2 - (2 - ((4 - ベンジル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル)メチル)ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル)ウレア (F733) (205)。

粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (EtOAc / MeOH) により精製して、保護アミド (8.5 mg、17%) を得た。Rf = 0.17 (EtOAc / MeOH 95 / 5)。アミドを脱保護し、逆相 (H₂O / MeCN) により精製して、アミン (1.4 mg、52%) を得た。Rf = 0.11 (EtOAc / MeOH 95 / 5)。HPLC 方法 A tr = 8.31 mn (96.8%)。ESI-MS m/z : 448.3 [M + H]⁺。

30

【0388】

実施例 172 : (R) - 1 - (4 - アミノベンジル) - 3 - (2 - (2 - ((4 - ((4 - (3 - クロロフェニル)ピペラジン - 1 - イル)メチル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル)メチル)ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル)ウレア (F734) (206)。

1 - (3 (クロロフェニル)ピペラジン塩酸塩 (1当量、200 mg、0.86 mmol)、プロパルギルプロミド (1当量、102 mg、0.86 mmol)、K₂CO₃ (3当量、356 mg、3 mmol) を、DMF 4 ml に溶解した。反応混合物を 90 ° で一晩攪拌した (TLC 管理)。混合物を NaHCO₃ 60 ml により洗浄し、EtOAc 3 × 30 ml により抽出した。有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (EDP / EtOAc) により精製して、化合物 (150 mg、63%) を無色の油状物として得た。Rf = 0.37 (EDP / EtOAc 70 / 30)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.16 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.92-6.85 (m, 1H), 6.85-6.75 (m, 2H), 3.35 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.29-3.18 (m, 4H), 2.72 (m, 4H), 2.28 (t, J = 2.4 Hz, 1H)。生成物を、一般的な説明のように反応させた。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (EtOAc / MeOH) により精製して、保護アミド (54 mg、87%) を得た。Rf = 0.11 (EtOAc / MeOH 95 / 5)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.52 (s, 1H), 7.29 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.14 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.87-6.82 (m, 1H), 6.82-6.72 (m, 2H), 6.54 (s, 1H), 5.58-5.50 (m, 1H), 5.22-5.11 (m, 1H), 4.66-4.55 (m, 1H), 4.52-4.41 (m, 1H), 4.37-

40

50

4.24 (m, 3H), 4.03- 3.93 (m, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.40-3.22 (m, 2H), 3.22-3.15 (m, 4H), 2.71 - 2.60 (m, 4H), 2.02-1.54 (m, 4H), 1.50 (s, 9H)。アミドを脱保護し、逆相 (H₂O / MeCN) により精製して、アミン (25 mg, 54%) を得た。Rf = 0.44 (MeOH)。HPLC 方法 A tr = 8.27 mn (92.3%)。ESI-MS m/z : 566.4 / 568.4 [M+H]⁺。

【0389】

実施例 173 : (R) - 1 - (4 - アミノベンジル) - 3 - (2 - オキソ - 2 - (2 - ((4 - (4 - フェニルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル)メチル)ピロリジン - 1 - イル)エチル)ウレア (F735) (207)。

1 - フェニルピペラジン (1 当量、200 mg、1.26 mmol)、プロパルギルプロミド (1 当量、147 mg、1.23 mmol)、K₂CO₃ (3 当量、510 mg、3.69 mmol) を、DMF 4 ml に溶解した。反応混合物を 90 で一晩攪拌した (TLC 管理)。混合物を NaHCO₃ 60 ml により洗浄し、EtOAc 3 × 30 ml により抽出した。有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (EDP / EtOAc) により精製して、化合物 (205 mg, 82%) を白色の固体として得た、Rf = 0.32 (EDP / EtOAc 70 / 30)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.33-7.24 (m, 2H), 6.96 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.88 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 3.38 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.29-3.22 (m, 4H), 2.80-2.71 (m, 4H), 2.30 (t, J = 2.4 Hz, 1H)。生成物を、一般的な説明のように反応させた。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (EtOAc / MeOH) により精製して、保護アミド (50 mg, 85%) を得た。Rf = 0.1 (EtOAc / MeOH 95 / 5)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.52 (s, 1H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.25-7.23 (m, 1H), 7.23-7.18 (m, 3H), 6.90 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.84 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.60-5.51 (m, 1H), 5.22-5.10 (m, 1H), 4.66-4.54 (m, 1H), 4.51-4.41 (m, 1H), 4.35-4.26 (m, 3H), 3.97 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 3.78-3.73 (m, 2H), 3.40-3.23 (m, 2H), 3.22-3.15 (m, 4H), 2.74-2.60 (m, 4H), 2.01- 1.57 (m, 4H), 1.50 (s, 9H)。アミドを脱保護し、逆相 (H₂O / MeCN) により精製して、アミン (12.4 mg, 30%) を得た。Rf = 0.58 (MeOH)。HPLC 方法 A tr = 7.13 mn (100%)。ESI-MS m/z : 532.4 [M+H]⁺。

【0390】

実施例 174 : (R) - 1 - (4 - アミノベンジル) - 3 - (2 - (2 - ((4 - (ヒドロキシメチル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル)メチル)ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル)ウレア (F736) (208)。

粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (EtOAc / MeOH) により精製して、保護アミド (22 mg, 49%) を得た。Rf = 0.16 (EtOAc / MeOH 95 / 5)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.39 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.82-6.64 (m, 1H), 5.92-5.79 (m, 1H), 5.79-5.66 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.56-4.42 (m, 1H), 4.33- 4.10 (m, 4H), 4.01-3.89 (m, 1H), 3.75-3.62 (m, 1H), 3.30-3.16 (m, 1H), 3.15-3.01 (m, 1H), 1.94-1.59 (m, 4H), 1.43 (s, 9H)。アミドを脱保護し、逆相 (H₂O / MeCN) により精製して、アミン (11.3 mg, 42%) を得た。Rf = 0.36 (MeOH)。HPLC 方法 A tr = 6.51 mn (100%)。ESI-MS m/z : 388.3 [M+H]⁺。

【0391】

B. 生物試験結果

B.1. シクロフィリンの発現及び精製

タンパク質、シクロフィリン A 及び B の発現及び精製 :

C 末端にヘキサヒスチジンタグ (His - Tag) を持つシクロフィリン A、B タンパク質を大腸菌 (Escherichia coli) で発現させて精製した。簡単に述べると、C41 (DE3) 細胞の培養物を、培養物が 600 nm で 0.6 の光学密度に達するまで 37 で 1

10

20

30

40

50

時間増殖させて、1 mM イソプロピル - D - チオガラクトシドにより、シクロフィリン A 及びシクロフィリン B についてそれぞれ 37 で 4 時間又は 22 で一晩誘導した。細胞ペレット (1 L) を溶解緩衝液 (20 mM NaH₂PO₄ (pH 7.8)、300 mM NaCl、7 mM -メルカプトエタノール、1 mg/ml リゾチーム、0.1 U/μl デスオキシリボヌクレアーゼ及びコンブリート・プロテアーゼ・インヒビター・タブレット (Roche) 中に再懸濁した。超音波処理細胞溶解物は、10,000 g で 4 で 45 分間遠心分離することにより清澄にして、Ni-NTA カラムのクロマトグラフィーに付し、緩衝液 (20 mM NaH₂PO₄ (pH 7.8)、300 mM NaCl、50 mM イミダゾール、7 mM -メルカプトエタノール、10% グリセロール) で洗浄した。結合タンパク質は、緩衝液 (20 mM NaH₂PO₄ (pH 7.8)、300 mM NaCl、250 mM イミダゾール、7 mM -メルカプトエタノール、10% グリセロール) により 1 ml 画分で溶出して、Bradford 比色分析法によりモニターした。各シクロフィリンの純度は、Coomassie 染色 SDS-PAGE 分析により求めた。シクロフィリンが豊富な画分 (純度 > 95%) をプールして、緩衝液 (20 mM NaH₂PO₄ (pH 7.8)、300 mM NaCl、1 mM DTT、1 mM EDTA、10% グリセロール) に対して透析した。

10

【0392】

タンパク質、シクロフィリン D (K1331) の発現及び精製：

本タンパク質は、大腸菌 (*Escherichia coli*) BL21 (DE3) 株で発現させた。細菌を、LB 培地中で 37 で増殖させ、イソプロピル - D - チオガラクトピラノシド (IPTG) により OD 0.8 前後で 2 時間誘導した。細胞を、超音波処理により、50 mM トリス (pH 7.5)、2 mM EDTA 及び 2 mM -メルカプトエタノールよりなる緩衝液 (緩衝液 A) 中で溶解した。細胞溶解物を 40000 g で 30 分間遠心分離した。上清を、緩衝液 A で平衡化した Q-セファロース及び S-セファロースカラムに順番に添加した。S-セファロースカラムを平衡化緩衝液で洗浄して、結合タンパク質を、0~1 M NaCl の線形勾配で溶出した。合わせたピーク画分を、20 mM トリス (pH 7.5)、200 mM NaCl、2 mM EDTA 及び 1 mM ジチオトレイトールで平衡化した S75 カラムに添加した。この 2 段階精製プロトコールにより、十分に純粋なタンパク質を入手できた。

20

【0393】

NMR 実験用の ¹⁵N 標識を達成するために、細菌を M9 培地で増殖させて、¹⁵N 標識塩化アンモニウムを唯一の窒素源として存在させた。タンパク質は、上記のとおり精製した。

30

【0394】

シクロフィリン酵素測定法

シクロフィリン PPIアーゼ活性は、標準的キモトリプシン結合測定法を用いることにより 20 で測定した (Kofron JL, Kuzmic P, Kishore V, Colon-Bonilla E, Rich DH. Determination of kinetic constants for peptidyl prolyl cis-trans isomerases by an improved spectrophotometric assay. *Biochemistry*. 1991 Jun 25;30(25):6127-34)。測定緩衝液 (25 mM ヘプス、100 mM NaCl、pH 7.8) 及び CypA、B 又は D (1900 nM 原液) は 4 に予冷し、次にここに 1 mM HCl 中の 50 mg/ml キモトリプシン 5 μL を加えた。反応は、急速に反転させながら LiCl / TFE 溶液中の 3.2 mM ペプチド基質 (Suc-Ala-Ala-cis-Pro-Phe-pNA) 20 μL を添加することにより開始させた。混合の開始から遅れて、反応が終了するまで (1 分) p-ニトロアニリンの吸光度を 390 nM で追跡した。測定中の LiCl の最終濃度は 20 mM であった；TFE は 4% (v/v) の濃度で存在した。吸光度の読みは 1 秒毎に分光光度計により収集した。化合物の阻害測定は、上記と同じやり方で実施した。DMSO 中の化合物のアリコート 5 μL を測定緩衝液中のシクロフィリン溶液に加えた。測定は、基質の添加により開始した。シクロフィリン A を対照として全ての測定に使用した。シクロフィリン PPIアーゼ活性の阻害百分率は、傾きから算出したが、得られた値は、少なくとも 2 回の独立した測定の平均を表す。+/- SD の平均は、< 10% であった。

40

50

【 0 3 9 5 】

レプリコンモデルにおける抗ウイルス活性の評価

遺伝子型 1 b の 2 シストロン性レプリコンを H u h 7 細胞 (Krieger, N., V. Lohman, and R Bartenschlager. 2001. J. Virol. 75:4614-4624) にトランスフェクトして、1 0 % ウシ胎仔血清、5 0 IU/mL ペニシリン、1 0 0 μg/mL ストレプトマイシン、0 . 1 μg/mL ファンギゾン (Fungizone) 及び 6 0 0 μg/mL ジェネティシン (Geneticin) (G 4 1 8 、Invitrogen) を補足したダルベッコー修飾イーグル培地 Glutamax II (Invitrogen, Carlsbad, California) 中で増殖させた。

【 0 3 9 6 】

H C V レプリコンを含む細胞は、9 6 ウェルプレートに 1 ウェルあたり 5 0 0 0 細胞の低密度で播種した。細胞は、1 0 % ウシ胎仔血清及び 1 % D M S O を含有する (G 4 1 8 は含まない) ダルベッコー修飾イーグル培地中の上昇濃度の試験化合物で処理して、3 日間培養した。RNeasy 96 キット (Qiagen) を用いて全 R N A を抽出した。H C V R N A レベルは、H C V 特異的プライマー (センス: 5' -CGCCCAAACCAAGTACGA-3' 及びアンチセンス: 5' -AGATAGTACACCCCTTTGCCAGATG-3'、SEQ ID NO: 1 及び SEQ ID NO: 2) 及びプローブ (5' -6-FAM-CAATGTGTCAGTCGCG-TAMRA-3'、SEQ ID NO: 3) により ABI 7003 装置 (Applied Biosystems, Foster City, California) で Taqman 法を用いる定量的リアルタイムポリメラーゼ連鎖反応測定法を利用して測定した。H C V R N A レベルは、Nanodrop 1000 分光光度計 (Nanodrop Technologies, Wilmington, Delaware) を利用して測定した。結果は、G A P D H 遺伝子に対して正規化した。各データ点は、細胞培養物での少なくとも 3 回反復の平均を表す。処理後の H C V R N A レベルの減少は、化合物処理細胞の H C V R N A のレベルを 1 % D M S O で処理した対照細胞のレベルと比較することにより評価した。

【 0 3 9 7 】

細胞培養物での J F H 1 感染モデルにおける抗ウイルス活性の評価

J F H 1 H C V 遺伝子型 2 a 分離株の完全長 c D N A 及び Renilla ルシフェラーゼ遺伝子を含む、プラスミド p J F H 1 を使用して、以前に報告 (Wakita T, Pietschmann T, Kato T, Date T, Miyamoto M, Zhao Z, Murthy K, Habermann A, Krausslich HG, Mizokami M, Bartenschlager R, Liang TJ. Production of infectious hepatitis C virus in tissue culture from a cloned viral genome. Nat Med 2005; 11:791-6) されたとおり H u h 7 細胞培養物中の感染性 H C V 粒子 (H C V c c) を作成した。H u h 7 細胞を 2 4 ウェルプレートに 3 0 , 0 0 0 ~ 5 0 , 0 0 0 細胞 / ウェルの密度で播種して、2 4 時間後に H C V c c 2 0 0 μl で 3 7 °C で 2 時間感染させた。インキュベーション後、上清を除去して、J F H 1 感染細胞を新鮮培地で洗浄した。上昇濃度の試験化合物を、2 % D M S O を含有する培地に添加して、細胞を 3 7 °C でインキュベートした。感染の 4 4 時間後、細胞をダルベッコー P B S (Invitrogen) で 1 回洗浄して、Renilla 溶解緩衝液 (Promega, Madison, Wisconsin) 1 0 0 μl を各ウェルに加えた。細胞溶解物を - 8 0 °C で凍結した。凍結試料を読み取りのため 1 バッチで解凍して、製造業者 (Promega) が指定したとおり 2 0 μl をルシフェラーゼ測定の基質と混合した。ルシフェラーゼ活性は、照度計で 1 0 秒間測定した。

【 0 3 9 8 】

化合物の細胞毒性の評価

H u h 7 及び H E K 2 9 3 細胞は、D M E M Glutamax-II - 1 0 % F B S 中で 9 6 ウェルマイクロタイタープレートに 1 ウェルあたりそれぞれ 2 0 0 0 及び 1 0 0 0 細胞の密度で播種した。2 4 時間後、試験化合物の連続希釈液を加えた。細胞を 3 7 °C で 3 日間増殖させた。次いで、以前に報告 (Mosmann T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. J Immunol Methods 1983;65:55-63) されたように臭化 3 - (4 , 5 - ジメチルチアゾール - 2 - イル) - 2 , 5 - ジフェニルテトラゾリウム比色分析法で細胞の生存を評価した。

【 0 3 9 9 】

10

20

30

40

50

マウスの急性毒性

F 6 8 4 の急性毒性をマウスで評価した。本試験において、メスのマウス (n = 3 / 群) に陰性対照 (P B S) 又は F 6 8 4 (P B S に溶解した 1 mg/kg、1 0 mg/kg、5 0 mg/kg 及び 1 5 0 mg/kg 体重) を腹腔内注射により 1 回投与した。注射時に、マウスは約 5 月齢であり、体重は 2 7 ~ 3 3 g の範囲であった。全てのマウスは、予定の殺処分まで生き延びた。体重、飼料消費量、臨床観察又は肉眼的臓器剖検における差は、F 6 8 4 投与マウスとビヒクル対照群の間に観察されなかった。このような結果は、F 6 8 4 が急性毒性を持たないことを示す。

【 0 4 0 0 】

結果

10

シクロフィリン A (C y p A) の阻害

以下の結果は、C y p A に及ぼす 1 0 0 μM での活性試験を示す。

【表 1】

化合物	F428	F537	F538	F540	F542	F543	F544	F545	F547
阻害 (%)	77.0	33.4	15.5	32.6	60.1	27.7	12.2	49.2	22.5
SD (%)	3.3	5.1	2.2	1.8	5.9	0.5	1.0	0.2	2.9

化合物	F549	F554	F555	F557	F606	F608	F609	F611	F612
阻害 (%)	14.8	67.2	65.1	63.4	18.9	26.3	100.0	72.8	26.3
SD (%)	1.8	3.7	6.1	0.2	7.6	7.3	0.3	2.2	2.0

20

【 0 4 0 1 】

シクロフィリン B (C y p B) の阻害

以下の結果は、C y p B に及ぼす 1 0 0 μM での活性試験を示す。

【表 2】

化合物	F428	F490	F494	F512	F513	F514	F515	F517
阻害 (%)	83.6	33.1	22.7	16.6	23.3	19.5	18.2	20.0
SD (%)	0.0	10.4	2.6	1.4	0.6	0.0	4.5	9.1

化合物	F520	F524	F525	F526	F528	F536	F537	F542
阻害 (%)	18.9	15.4	21.6	21.2	38.9	47.6	24.5	58.5
SD (%)	6.6	6.7	1.0	12.5	4.4	3.1	3.6	2.6

10

化合物	F543	F544	F545	F547	F548	F549	F551	F554
阻害 (%)	37.5	26.0	65.7	15.2	20.8	48.9	20.8	70.9
SD (%)	1.5	2.6	9.1	3.6	0.0	5.4	3.6	9.5

20

化合物	F555	F557	F558	F559	F561	F562	F563	F565	F566
阻害 (%)	73.8	76.0	25.9	21.9	15.1	28.0	16.4	34.5	26.5
SD (%)	3.5	6.6	7.2	2.0	3.5	4.1	0.0	0.0	2.1

化合物	F569	F572	F576	F577	F585	F586	F587	F588
阻害 (%)	17.1	27.6	18.4	47.3	35.0	38.4	99.0	23.2
SD (%)	23.7	9.5	5.1	7.2	0.6	9.9	4.5	0.8

30

化合物	F590	F592	F593	F594	F595	F596	F597	F599
阻害 (%)	18.2	18.9	23.4	37.0	29.1	19.8	46.3	71.8
SD (%)	4.0	5.2	6.0	2.8	2.8	8.8	3.8	3.0

40

化合物	F600	F606	F607	F608	F609	F611	F612
阻害 (%)	65.8	17.3	95.3	38.7	100.9	73.3	26.7
SD (%)	5.0	4.2	4.3	5.3	3.7	7.4	2.5

【0402】

シクロフィリンD (CypD) の阻害

以下の結果は、CypD に及ぼす 100 μM での活性試験を示す。

【表 3】

化合物	F428	F509	F511	F512	F548	F549	F554	F555	F557	F566
阻害 (%)	88,9	18,3	12,9	26,5	25,5	24,5	20,9	26,1	42,9	22,7
SD (%)	-	9,3	14,7	7,1	3,9	1,0	4,2	5,1	7,9	6,0

【0403】

以下の結果は、CypD に及ぼす 1 mM での活性試験を示す。

10

【表 4】

化合物	F429
阻害 (%)	42,1
SD (%)	-

【0404】

シクロフィリン A、B 及び D (CypA、CypB 及び CypD) の阻害

以下の結果は、CypA、CypB 及び CypD に及ぼす IC₅₀ を示す。

20

【表 5】

化合物	CypA		CypB		CypD	
	IC ₅₀ (μM)	SD (μM)	IC ₅₀ (μM)	SD (μM)	IC ₅₀ (μM)	SD (μM)
F428	16,8	8,8	6,1	3,8	6,2	4,7
F542	n.d.	n.d.	36,6	22,9	n.d.	n.d.
F545	n.d.	n.d.	75,1	23,7	n.d.	n.d.
F554	n.d.	n.d.	24,6	10,2	n.d.	n.d.
F555	n.d.	n.d.	27,8	16,3	n.d.	n.d.
F557	n.d.	n.d.	44,5	n.d.	n.d.	n.d.
F587	n.d.	n.d.	5,2	2,5	n.d.	n.d.
F607	9,0	6,9	4,8	2,2	30,0	8,0
F609	2,8	0,6	1,2	0,1	11,4	3,0
F671	1,5	0,4	n.d.	n.d.	1,4	0,2
F673	3,4	0,7	n.d.	n.d.	6,2	2,3
F680	0,56	0,3	0,76	0,1	1,1	0,2
F684	0,37	0,07	0,65	0,04	0,64	0,06
F712	3,3	1,4	n.d.	n.d.	3,0	0,6
F714	3,1	1,2	n.d.	n.d.	1,1	0,4
F716	0,79	0,12	n.d.	n.d.	0,66	0,15

30

40

【0405】

レプリコンモデル及び JFH1 モデルにおけるウイルス複製の阻害

以下の結果は、EC₅₀ 活性を示す。

【表 6】

化合物	EC ₅₀ レプリコン (μM)	EC ₅₀ JFH1 (μM)
F428	12	37
F609	20	n.d.
F671	4,3	n.d.
F680	3,1	n.d.
F684	0,8	n.d.

【配列表】

0005947724000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

C 0 7 D 309/04	(2006.01)	C 0 7 D 309/04	
C 0 7 D 317/58	(2006.01)	C 0 7 D 317/58	
C 0 7 D 239/26	(2006.01)	C 0 7 D 239/26	
C 0 7 D 319/18	(2006.01)	C 0 7 D 319/18	
C 0 7 D 261/08	(2006.01)	C 0 7 D 261/08	
C 0 7 D 295/12	(2006.01)	C 0 7 D 295/12	
C 0 7 D 307/52	(2006.01)	C 0 7 D 307/52	
C 0 7 D 213/74	(2006.01)	C 0 7 D 213/74	
C 0 7 D 249/08	(2006.01)	C 0 7 D 249/08	5 2 8
C 0 7 D 231/12	(2006.01)	C 0 7 D 231/12	E
C 0 7 D 307/81	(2006.01)	C 0 7 D 307/81	
C 0 7 D 235/14	(2006.01)	C 0 7 D 235/14	
C 0 7 D 211/42	(2006.01)	C 0 7 D 211/42	
C 0 7 D 211/32	(2006.01)	C 0 7 D 211/32	
C 0 7 D 295/10	(2006.01)	C 0 7 D 295/10	
C 0 7 D 207/08	(2006.01)	C 0 7 D 207/08	
C 0 7 D 307/14	(2006.01)	C 0 7 D 307/14	
C 0 7 D 413/06	(2006.01)	C 0 7 D 413/06	
C 0 7 D 211/46	(2006.01)	C 0 7 D 211/46	
C 0 7 D 241/18	(2006.01)	C 0 7 D 241/18	
C 0 7 D 401/12	(2006.01)	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 213/73	(2006.01)	C 0 7 D 213/73	
C 0 7 D 239/47	(2006.01)	C 0 7 D 239/47	Z
C 0 7 D 209/08	(2006.01)	C 0 7 D 209/08	
C 0 7 D 413/12	(2006.01)	C 0 7 D 413/12	
C 0 7 D 405/12	(2006.01)	C 0 7 D 405/12	
C 0 7 D 513/04	(2006.01)	C 0 7 D 513/04	3 5 5
C 0 7 D 239/92	(2006.01)	C 0 7 D 239/92	
C 0 7 D 285/12	(2006.01)	C 0 7 D 285/12	E
C 0 7 D 285/135	(2006.01)	C 0 7 D 277/40	
C 0 7 D 277/40	(2006.01)	C 0 7 D 213/30	
C 0 7 D 213/30	(2006.01)	C 0 7 D 207/06	
C 0 7 D 207/06	(2006.01)	C 0 7 D 223/04	
C 0 7 D 223/04	(2006.01)	C 0 7 D 211/16	
C 0 7 D 211/16	(2006.01)	C 0 7 D 211/18	
C 0 7 D 211/18	(2006.01)	C 0 7 D 401/04	
C 0 7 D 401/04	(2006.01)	C 0 7 D 207/09	
C 0 7 D 207/09	(2006.01)	C 0 7 D 403/06	
C 0 7 D 403/06	(2006.01)	A 6 1 K 31/223	
A 6 1 K 31/223	(2006.01)	C 0 7 D 213/26	
C 0 7 D 213/26	(2006.01)	A 6 1 K 31/4402	
A 6 1 K 31/4402	(2006.01)	A 6 1 K 31/4406	
A 6 1 K 31/4406	(2006.01)	A 6 1 K 31/4409	
A 6 1 K 31/4409	(2006.01)	A 6 1 K 31/4465	
A 6 1 K 31/4465	(2006.01)	C 0 7 D 211/26	
C 0 7 D 211/26	(2006.01)	A 6 1 K 31/5375	
A 6 1 K 31/5375	(2006.01)	A 6 1 K 31/351	

A 6 1 K 31/351	(2006.01)	A 6 1 K 31/36
A 6 1 K 31/36	(2006.01)	A 6 1 K 31/357
A 6 1 K 31/357	(2006.01)	A 6 1 K 31/421
A 6 1 K 31/421	(2006.01)	A 6 1 K 31/341
A 6 1 K 31/341	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/4196
A 6 1 K 31/4196	(2006.01)	A 6 1 K 31/415
A 6 1 K 31/415	(2006.01)	A 6 1 K 31/343
A 6 1 K 31/343	(2006.01)	A 6 1 K 31/4184
A 6 1 K 31/4184	(2006.01)	A 6 1 K 31/451
A 6 1 K 31/451	(2006.01)	A 6 1 K 31/454
A 6 1 K 31/454	(2006.01)	A 6 1 K 31/40
A 6 1 K 31/40	(2006.01)	A 6 1 K 31/495
A 6 1 K 31/495	(2006.01)	A 6 1 K 31/505
A 6 1 K 31/505	(2006.01)	A 6 1 K 31/4045
A 6 1 K 31/4045	(2006.01)	A 6 1 K 31/422
A 6 1 K 31/422	(2006.01)	A 6 1 K 31/4245
A 6 1 K 31/4245	(2006.01)	A 6 1 K 31/433
A 6 1 K 31/433	(2006.01)	A 6 1 K 31/426
A 6 1 K 31/426	(2006.01)	A 6 1 K 31/55
A 6 1 K 31/55	(2006.01)	A 6 1 P 31/12
A 6 1 P 31/12	(2006.01)	A 6 1 K 31/17
A 6 1 K 31/17	(2006.01)	A 6 1 K 37/02
A 6 1 K 38/00	(2006.01)	C 0 7 D 237/04
C 0 7 D 237/04	(2006.01)	C 0 7 D 209/26
C 0 7 D 209/26	(2006.01)	C 0 7 D 231/04
C 0 7 D 231/04	(2006.01)	A 6 1 K 31/496
A 6 1 K 31/496	(2006.01)	C 0 7 K 5/062
C 0 7 K 5/062	(2006.01)	

(73)特許権者 509319214

ユニヴェルシテ・パリ - エスト・クレティユ・ヴァル・ドゥ・マルヌ
UNIVERSITE PARIS - EST CRETEIL VAL DE MARNE
フランス国、エフ - 9 4 0 1 0 クレティユ、アヴニュー・デュ・ジェネラル・ドゥ・ゴール 6
1

(73)特許権者 591140123

アシスタンス ピュブリク - オピトー ドゥ パリ
ASSISTANCE PUBLIQUE - HOPITAUX DE PARIS
フランス国、7 5 0 0 4 パリ、アベニュー ビクトリア 3番地

(73)特許権者 595040744

サントル・ナショナル・ドゥ・ラ・ルシェルシュ・シャンティフィク
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
フランス国、7 5 0 1 6 パリ、リュ・ミシェル・アンジュ 3

(74)代理人 110001508

特許業務法人 津国

(72)発明者 ギシュー, ジャン - フランソワ

フランス国、エフ - 3 4 0 9 0 モンペリエ、リュ・ドゥ・ナヴァセル 29、サントル・ドゥ・
ピオシミー・ストラクチュラル・サントル・ドゥ・ルシェルシュ・アンセルム

(72)発明者 コリアンドル, リオネル

フランス国、エフ - 4 5 0 6 7 オルレアン・セデックス 2、リュ・ドゥ・シャルトル ベベ6

759、イセオア・ユニヴェルシテ・ドルレアン

(72)発明者 アーメド - ベルカセム, ハキム

フランス国、エフ - 94010 クレティユ、アヴニュー・デュ・マレシャル・ドゥ・ラトル・ドゥ・タシニー 51、ユニヴェルシテ・パリ 12、オピタル・アンリ・モンドール - デパートメント・オブ・バクテリオロジー・アンド・ヴァイロロジー - アンセルム・ユ955

(72)発明者 パウロトスキー, ジャン - ミシェル

フランス国、エフ - 94010 クレティユ、アヴニュー・デュ・マレシャル・ドゥ・ラトル・ドゥ・タシニー 51、ユニヴェルシテ・パリ 12、オピタル・アンリ・モンドール - デパートメント・オブ・バクテリオロジー・アンド・ヴァイロロジー - アンセルム・ユ955

審査官 村守 宏文

(56)参考文献 特表2005 - 511746 (JP, A)

国際公開第2007 / 106854 (WO, A1)

国際公開第91 / 012245 (WO, A1)

特開平09 - 025270 (JP, A)

特表2002 - 520372 (JP, A)

特開平01 - 156966 (JP, A)

国際公開第2007 / 002639 (WO, A1)

中国特許出願公開第1590378 (CN, A)

SINGH, J. et al., Identification of Potent and Novel 4-1 Antagonists Using in Silico Screening, Journal of Medicinal Chemistry, 2002年, Vol.45, p.2988-2993

GANTE, J. et al., Peptide synthesis, I. A new carboxamide synthesis, Chemiker-Zeitung, 1985年, Vol.109, No.4, p.155-156

DAVIES, R. et al., A New General Pathway for Synthesis of Reference Compounds of N-Terminal Valine-Isocyanate Adducts, Chemical Research in Toxicology, 2010年, Vol.23, p.540-546

ZVILICHOVSKY, G. et al., Modified Lossen rearrangement of malonohydroxamic acid. Preparation and properties of 3-(p-tolylsulfonyloxy)hydantoin, The Journal of Organic Chemistry, 1969年, Vol.34, p.486-489

WANG, F. et al., Synthesis and Peptidyl-Prolyl Isomerase Inhibitory Activity of Quinoxalines as Ligands of Cyclophilin A, Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 2006年, Vol.54, No.3, p.372-376

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C

C07D

A61K

A61P

CAplus / REGISTRY (STN)