

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2021-519312

(P2021-519312A)

(43) 公表日 令和3年8月10日(2021.8.10)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 231/14 (2006.01)	C07D 231/14	4C036
A61P 43/00 (2006.01)	A61P 43/00 105	4C056
A61P 1/16 (2006.01)	A61P 1/16	4C063
A61P 13/12 (2006.01)	A61P 13/12	4C086
A61P 11/00 (2006.01)	A61P 11/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 236 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2020-551973 (P2020-551973)
 (86) (22) 出願日 平成31年3月21日 (2019. 3. 21)
 (85) 翻訳文提出日 令和2年10月13日 (2020. 10. 13)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2019/023457
 (87) 国際公開番号 W02019/190885
 (87) 国際公開日 令和1年10月3日 (2019. 10. 3)
 (31) 優先権主張番号 62/649, 451
 (32) 優先日 平成30年3月28日 (2018. 3. 28)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

(71) 出願人 519108040
 ブレード・セラピューティクス・インコー
 ポレイテッド
 アメリカ合衆国・カリフォルニア・940
 80・サウス・サンフランシスコ・リトル
 フィールド・アヴェニュー・442
 (74) 代理人 100108453
 弁理士 村山 靖彦
 (74) 代理人 100110364
 弁理士 実広 信哉
 (74) 代理人 100133400
 弁理士 阿部 達彦

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 カルpainモジュレーター及びその治療的使用

(57) 【要約】

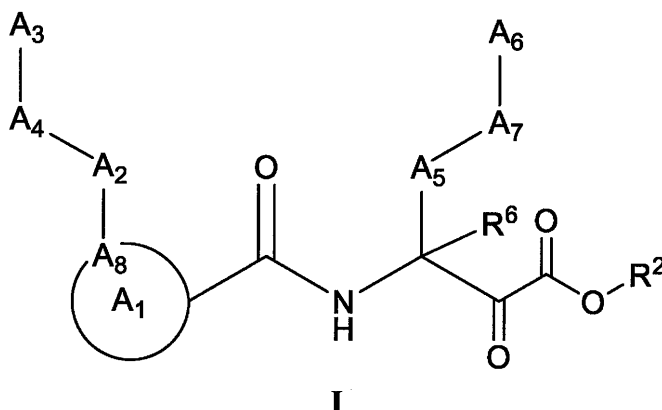
小分子カルpainモジュレーター化合物は、それらの薬学的に許容される塩を含めて、医薬組成物中に含まれ得る。該化合物は、それらを、対象内に存在するCAPN1、CAPN2及び/又はCAPN9酵素と接触させることによって、カルpainを阻害すること又はカルpastatinと競合的な結合において有用であり得る。該化合物及び組成物は、線維性疾患又は線維性疾患の二次疾患状態若しくは病態を処置するために対象に投与することもできる。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I:

【化 1】



10

の構造を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩

20

[式中、

A₁は、置換されていてもよい5員～10員のヘテロシクリル；

置換されていてもよい5員、8員、又は9員のヘテロアリール；及び置換されていてもよいC₃～₁₀カルボシクリルからなる群から選択され、

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

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

30

A₂及びA₄が単結合であるとき、A₃は、A₈に直接結合しており、

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

40

A₅は、置換されていてもよい3員～10員のヘテロシクリル、置換されていてもよいC₆～₁₀アリール、置換されていてもよい5員～10員のヘテロアリール、置換されていてもよいC₃～₁₀カルボシクリル、置換されていてもよいC₁～₈アルキル、-S-、-S(=O)-、-SO₂-、-O-

50

、-C(=S)-、-C(=O)-、-NR-、-CH=CH-、-OC(O)NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(O)O-、-NHC(O)-、-NHC(S)NH-、-NHC(S)O-、-NHC(S)-、及び単結合からなる群から選択され、

A₆は、置換されていてもよいC₆~₁₀アリール、置換されていてもよい5員~10員のヘテロアリール、置換されていてもよい3員~10員のヘテロシクリル、置換されていてもよいC₃~₁₀カルボシクリル、置換されていてもよいC₁~₈アルキル、置換されていてもよいC₂~₈アルケニル、置換されていてもよい-O-C₁~₆アルキル、置換されていてもよい-O-C₂~₆アルケニル、-OSO₂CF₃、及び任意の天然又は非天然アミノ酸側鎖からなる群から選択され、

A₇は、置換されていてもよいC₆~₁₀アリール、置換されていてもよい5員~10員のヘテロアリール、置換されていてもよい3員~10員のヘテロシクリル、置換されていてもよいC₃~₁₀カルボシクリル、置換されていてもよいC₁~₈アルキル、-S-、S(=O)-、-SO₂-、-O-、-C(=S)-、-C(=O)-、-NR-、-CH=CH-、-OC(O)NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(O)O-、-NHC(O)-、-NHC(S)NH-、-NHC(S)O-、-NHC(S)-、及び単結合からなる群から選択され、

A₅及びA₇が単結合であるとき、A₆は、R⁶が結合している炭素に直接結合しており、

A₈は、A₁の環員であり、C及びNからなる群から選択され、

Rは独立して、-H、ハロ、置換されていてもよいC₁~₄アルキル、置換されていてもよいC₁~₈アルコキシアルキル、置換されていてもよい2員~5員のポリエチレングリコール、置換されていてもよいC₃~₇カルボシクリル、置換されていてもよい5員~10員のヘテロシクリル、置換されていてもよいC₆~₁₀アリール、置換されていてもよいC₆~₁₀アリール(C₁~₆)アルキル、及び置換されていてもよい5員~10員のヘテロアリールから選択され、

R²は独立して、-H、置換されていてもよいC₁~₄アルキル、置換されていてもよいC₁~₈アルコキシアルキル、置換されていてもよい2員~5員のポリエチレングリコール、置換されていてもよいC₃~₇カルボシクリル、置換されていてもよい5員~10員のヘテロシクリル、置換されていてもよいC₆~₁₀アリール、及び置換されていてもよいC₆~₁₀アリール(C₁~₆)アルキルから選択され、

R⁶は独立して、-H及び置換されていてもよいC₁~₄アルキルから選択され、

nはそれぞれ独立して、0~3の整数となるように選択される]。

【請求項2】

A₁が、置換されていてもよい5員~10員のヘテロシクリルである場合、5員~10員のヘテロシクリルはオキソで置換されていない、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

式中、

A₁が、置換されていてもよい6員~10員のヘテロシクリル;置換されていてもよい5員、8員、又は9員のヘテロアリール;及び置換されていてもよいC₃~₁₀カルボシクリルからなる群から選択され、

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

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

A₃が、置換されていてもよいC₆~₁₀アリール、置換されていてもよい5員~10員のヘテロアリール、置換されていてもよい3員~10員のヘテロシクリル、及び置換されていてもよいC₃~₁₀カルボシクリルからなる群から選択され、

A₆が、置換されていてもよいC₆~₁₀アリール、置換されていてもよい5員~10員のヘテロアリール、置換されていてもよい3員~10員のヘテロシクリル、置換されていてもよいC₃~₁₀カルボシクリル、置換されていてもよいC₁~₈アルキル、置換されていてもよい-O-C₁

10

20

30

40

50

-₆アルキル、置換されていてもよい-O-C₂-₆アルケニル、及び任意の天然又は非天然アミノ酸側鎖からなる群から選択され、

Rが独立して、-H、ハロ、置換されていてもよいC₁-₄アルキル、置換されていてもよいC₁-₈アルコキシアルキル、置換されていてもよい2員~5員のポリエチレングリコール、置換されていてもよいC₃-₇カルボシクリル、置換されていてもよい5員~10員のヘテロシクリル、置換されていてもよいC₆-₁₀アリアル、置換されていてもよいC₆-₁₀アリアル(C₁-₆)アルキル、及び置換されていてもよい5員~10員のヘテロアリアルから選択され、

R²が独立して、-H、置換されていてもよいC₁-₄アルキル、置換されていてもよいC₁-₈アルコキシアルキル、置換されていてもよい2員~5員のポリエチレングリコール、置換されていてもよいC₃-₇カルボシクリル、置換されていてもよい5員~10員のヘテロシクリル、置換されていてもよいC₆-₁₀アリアル、及び置換されていてもよいC₆-₁₀アリアル(C₁-₆)アルキルから選択される、

請求項1に記載の化合物。

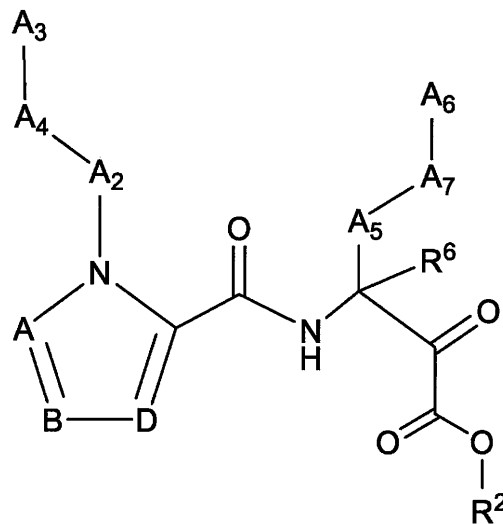
【請求項4】

A₁が、置換されていてもよい6員~10員のヘテロシクリルである場合、6員~10員のヘテロシクリルはオキソで置換されていない、請求項3に記載の化合物。

【請求項5】

式I-a:

【化2】



I-a

の構造を有する請求項1から4のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩

[式中、

A、B及びDは各々独立して、C(R⁴)及びNからなる群から選択され、

各R⁴は独立して、-H、C₁-₄アルキル、C₁-₄ハロアルキル、C₃-₇カルボシクリル(ハロ、C₁-₆アルキル、C₁-₆アルコキシ、C₁-₆ハロアルキル、及びC₁-₆ハロアルコキシで置換されていてもよい)、ハロ、ヒドロキシ、及びC₁-₆アルコキシからなる群から選択される]。

【請求項6】

A、B及びDが独立して、CH及びNからなる群から選択される、請求項5に記載の化合物。

【請求項7】

AがNであり、BがCHであり、DがCHである、請求項5に記載の化合物。

【請求項8】

AがCHであり、BがNであり、DがCHである、請求項5に記載の化合物。

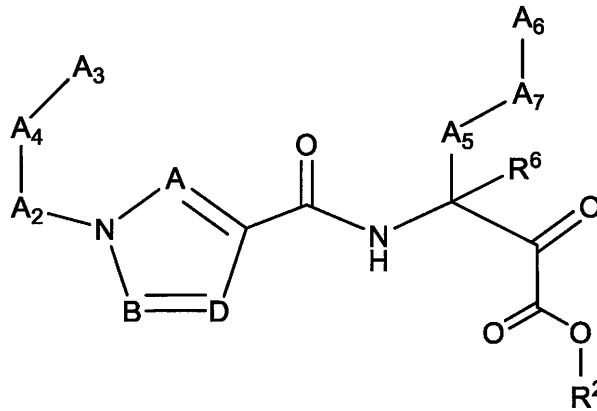
【請求項9】

AがNであり、BがNであり、DがNである、請求項5に記載の化合物。

【請求項10】

式I-b:

【化3】



I-b

10

20

の構造を有する請求項1から4のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩

[式中、

A、B及びDは各々独立して、C(R⁴)及びNからなる群から選択され、

各R⁴は独立して、-H、C₁~₄アルキル、C₁~₄ハロアルキル、C₃~₇カルボシクリル(ハロ、C₁~₆アルキル、C₁~₆アルコキシ、C₁~₆ハロアルキル、及びC₁~₆ハロアルコキシで置換されていてもよい)、ハロ、ヒドロキシ、及びC₁~₆アルコキシからなる群から選択される]。

30

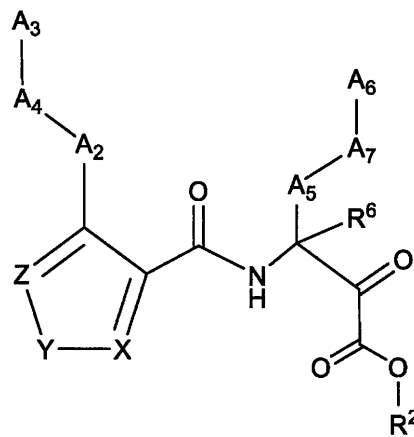
【請求項11】

A、B及びDが独立して、CH及びNからなる群から選択される、請求項10に記載の化合物。

【請求項12】

式I-c:

【化 4】



I-c

10

20

30

40

50

の構造を有する請求項1から4のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩

[式中、

Yは、NR⁵、O、S及びSO₂からなる群から選択され、

X及びZは各々独立して、C(R⁴)及びNからなる群から選択され、

各R⁴は独立して、-H、C₁~₄アルキル、C₁~₄ハロアルキル、C₃~₇カルボシクリル(ハロ、C₁~₆アルキル、C₁~₆アルコキシ、C₁~₆ハロアルキル、及びC₁~₆ハロアルコキシで置換されていてもよい)、ハロ、ヒドロキシ、及びC₁~₆アルコキシからなる群から選択され、

R⁵は、-H、C₁~₄アルキル、C₁~₄ハロアルキル、及びC₃~₇カルボシクリル(ハロ、C₁~₆アルキル、C₁~₆アルコキシ、C₁~₆ハロアルキル、及びC₁~₆ハロアルコキシで置換されていてもよい)からなる群から選択される]。

【請求項 1 3】

ZがNであり、YがNR⁵であり、XがCHである、請求項12に記載の化合物。

【請求項 1 4】

R⁵が、-H、C₁~₄アルキル、C₁~₄ハロアルキル及びシクロプロピルからなる群から選択される、請求項13に記載の化合物。

【請求項 1 5】

ZがNであり、YがOであり、XがC(R⁴)である、請求項12に記載の化合物。

【請求項 1 6】

ZがNであり、YがSであり、XがC(R⁴)である、請求項12に記載の化合物。

【請求項 1 7】

ZがC(R⁴)であり、YがSであり、XがC(R⁴)である、請求項12に記載の化合物。

【請求項 1 8】

ZがC(R⁴)であり、YがOであり、XがC(R⁴)である、請求項12に記載の化合物。

【請求項 1 9】

ZがC(R⁴)であり、YがSであり、XがNである、請求項12に記載の化合物。

【請求項 2 0】

ZがC(R⁴)であり、YがOであり、XがNである、請求項12に記載の化合物。

【請求項 2 1】

ZがNであり、YがSであり、XがNである、請求項12に記載の化合物。

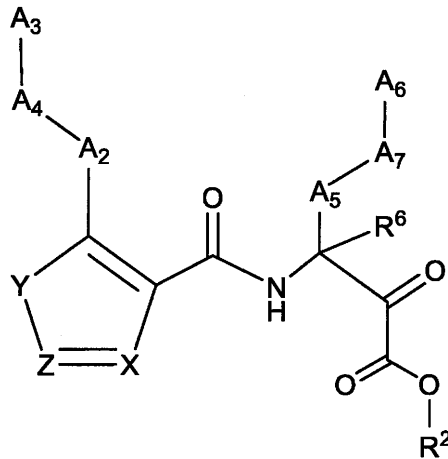
【請求項 2 2】

ZがNであり、YがOであり、XがNである、請求項12に記載の化合物。

【請求項 2 3】

式 I-d:

【化 5】



I-d

10

20

の構造を有する請求項1から4のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩

[式中、

Yは、NR⁵、O、S及びSO₂からなる群から選択され、

X及びZは各々独立して、C(R⁴)及びNからなる群から選択され、

各R⁴は独立して、-H、C₁-₄アルキル、C₁-₄ハロアルキル、C₃-₇カルボシクリル(ハロ、C₁-₆アルキル、C₁-₆アルコキシ、C₁-₆ハロアルキル、及びC₁-₆ハロアルコキシで置換されていてもよい)、ハロ、ヒドロキシ、及びC₁-₆アルコキシからなる群から選択され、

30

R⁵は、-H、C₁-₄アルキル、C₁-₄ハロアルキル、及びC₃-₇カルボシクリル(ハロ、C₁-₆アルキル、C₁-₆アルコキシ、C₁-₆ハロアルキル、及びC₁-₆ハロアルコキシで置換されていてもよい)からなる群から選択される]。

【請求項 2 4】

X及びZが独立して、CH及びNからなる群から選択される、請求項23に記載の化合物。

【請求項 2 5】

YがNR⁵であり、ZがNであり、XがCHである、請求項23に記載の化合物。

【請求項 2 6】

ZがC(R⁴)であり、YがOであり、XがNである、請求項23に記載の化合物。

【請求項 2 7】

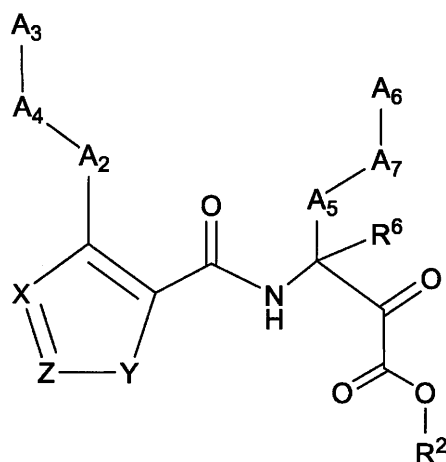
ZがC(R⁴)であり、YがSであり、XがNである、請求項23に記載の化合物。

40

【請求項 2 8】

式 I-e:

【化6】



I-e

10

の構造を有する請求項1から4のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩

20

[式中、

Yは、NR⁵、O、S及びSO₂からなる群から選択され、

X及びZは各々独立して、C(R⁴)及びNからなる群から選択され、

各R⁴は独立して、-H、C₁~₄アルキル、C₁~₄ハロアルキル、C₃~₇カルボシクリル(ハロ、C₁~₆アルキル、C₁~₆アルコキシ、C₁~₆ハロアルキル、及びC₁~₆ハロアルコキシで置換されていてもよい)、ハロ、ヒドロキシ、及びC₁~₆アルコキシからなる群から選択され、

R⁵は、-H、C₁~₄アルキル、C₁~₄ハロアルキル、及びC₃~₇カルボシクリル(ハロ、C₁~₆アルキル、C₁~₆アルコキシ、C₁~₆ハロアルキル、及びC₁~₆ハロアルコキシで置換されていてもよい)からなる群から選択される]。

30

【請求項29】

X及びZが独立して、CH及びNからなる群から選択される、請求項28に記載の化合物。

【請求項30】

XがCHであり、ZがNであり、YがNR⁵である、請求項28に記載の化合物。

【請求項31】

XがNであり、ZがC(R⁴)であり、YがOである、請求項28に記載の化合物。

【請求項32】

R⁴が、-H及びC₁~₄アルキルから選択される、請求項31に記載の化合物。

【請求項33】

XがNであり、ZがC(R⁴)であり、YがSである、請求項28に記載の化合物。

40

【請求項34】

XがNであり、ZがNであり、YがSである、請求項28に記載の化合物。

【請求項35】

A₂、A₄及びA₃の、置換されていてもよい部分の少なくとも1つが、¹⁸Fで置換されている、請求項1から34のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項36】

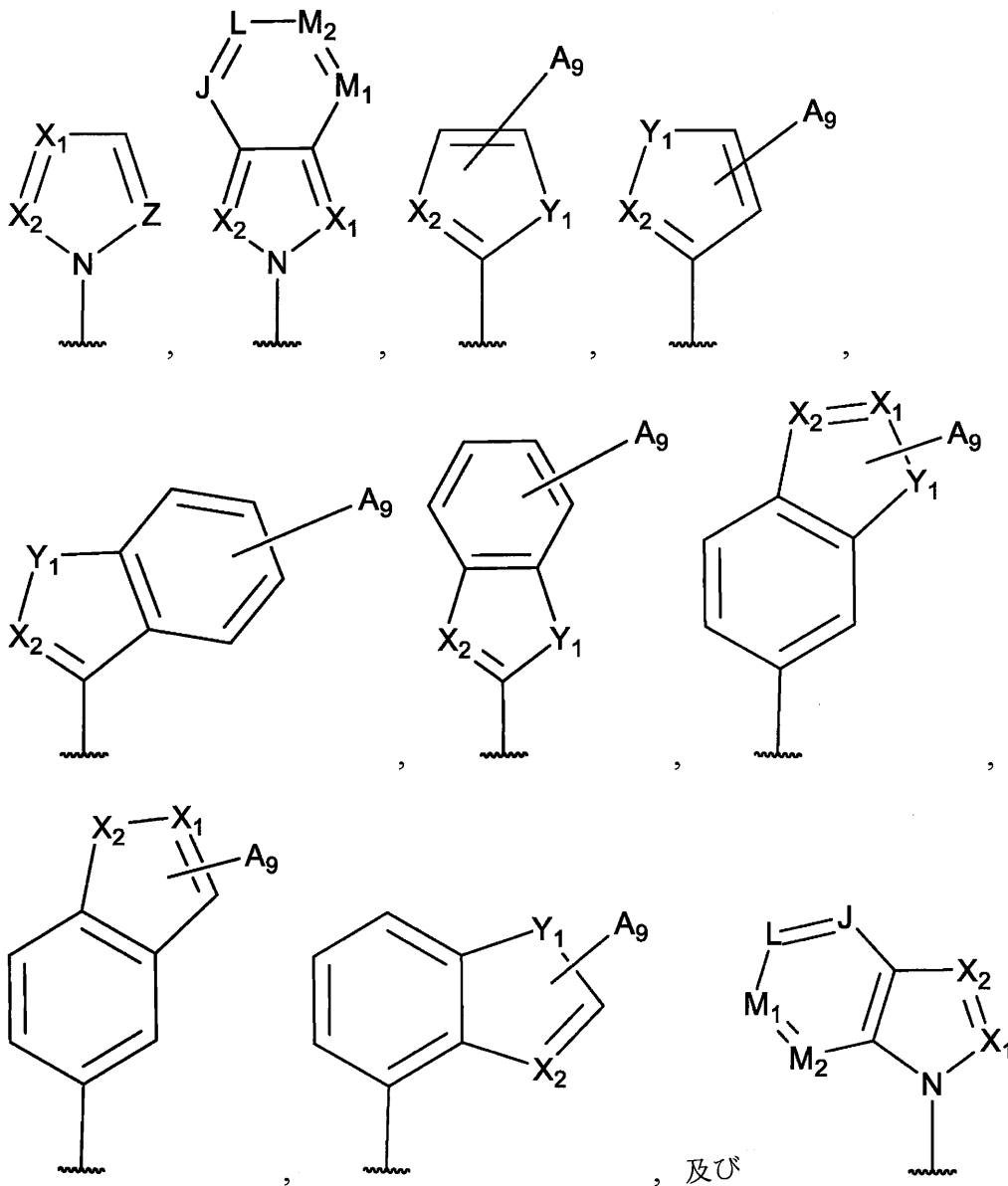
A₂、A₄及びA₃の、置換されていてもよい部分の少なくとも1つが、1つ又は複数の¹¹Cを含有するC₁~₆アルキルで置換されている、請求項1から35のいずれか一項に記載の化合物。

50

【請求項 37】

A₉が、

【化7】



10

20

30

からなる群から選択され、

A₉が、H、C₆-₁₀アリール、5員~10員のヘテロアリール、3員~10員のヘテロシクリル、及びC₃-₁₀カルボシクリル、C₁-₄アルキルからなる群から選択され、X₂、X₁及びZが各々独立して、C(R⁴)及びNからなる群から選択され、Y₁が、NR⁵、O及びSからなる群から選択され、J、L、M₁及びM₂が各々独立して、C(R⁴)及びNからなる群から選択され、R⁴が、-H、C₁-₄アルキル、C₁-₄ハロアルキル、C₃-₇カルボシクリル(ハロ、C₁-₆アルキル、C₁-₆アルコキシ、C₁-₆ハロアルキル、及びC₁-₆ハロアルコキシで置換されていてもよい)、ハロ、ヒドロキシ、及びC₁-₆アルコキシからなる群から選択され、R⁵が、-H、C₁-₄アルキル、C₁-₄ハロアルキル、及びC₃-₇カルボシクリル(ハロ、C₁-₆アルキル、C₁-₆アルコキシ、C₁-₆ハロアルキル、及びC₁-₆ハロアルコキシで置換されていてもよい)からなる群から選択される、

40

50

請求項1～36のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項38】

A_3 が、置換されていてもよい C_6-10 アリールである、請求項1から36のいずれか一項に記載の化合物。

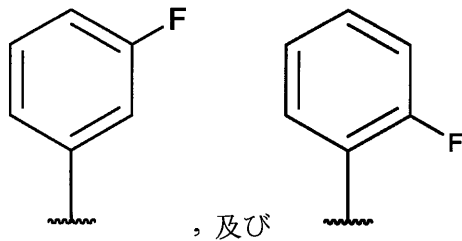
【請求項39】

A_3 がフェニルである、請求項38に記載の化合物。

【請求項40】

A_3 が、

【化8】



10

20

からなる群から選択される、請求項38に記載の化合物。

【請求項41】

A_3 が、置換されていてもよい5員～10員のヘテロアリールである、請求項1から36のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項42】

A_2 が単結合である、請求項1から40のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項43】

A_2 が $-CH_2-$ である、請求項1から40のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項44】

A_2 が $-CH=CH-$ である、請求項1から40のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項45】

A_2 が $-O-$ である、請求項1から40のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項46】

A_2 が $-S-$ である、請求項1から40のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項47】

A_2 がフェニルである、請求項1から40のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項48】

A_2 が、置換されていてもよい3員～10員のヘテロシクリル、置換されていてもよい C_6-10 アリール、置換されていてもよい5員又は7員～10員のヘテロアリール、置換されていてもよい C_3-10 カルボシクリル、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-NR-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-C-C-$ 、 $-OC(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-NHC(O)O-$ 、 $-NHC(S)NH-$ 、 $-NHC(S)O-$ 及び $-NHC(S)-$ からなる群から選択される、請求項1から40のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項49】

A_2 が、置換されていてもよい3員～10員のヘテロシクリル、置換されていてもよい C_6-10 アリール、置換されていてもよい5員～10員のヘテロアリール、置換されていてもよい C_3-10 カルボシクリル、及び $-C-C-$ からなる群から選択される、請求項1から40のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項50】

A_2 が、置換されていてもよい3員～10員のヘテロシクリル、置換されていてもよい C_6-10

50

0 アリール、置換されていてもよい5員～10員のヘテロアリール、及び置換されていてもよいC₃～₁₀カルボシクリルからなる群から選択される、請求項1から40のいずれか一項に記載の化合物。

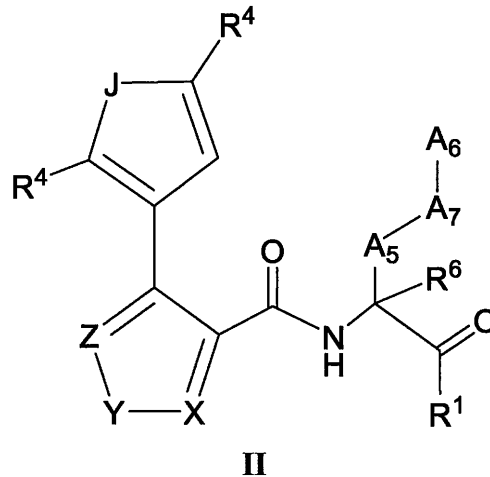
【請求項51】

A₄が単結合である、請求項1から50のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項52】

式II:

【化9】



10

20

の構造を有する化合物であって、

[式中、

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

30

A₆は、置換されていてもよいC₆～₁₀アリール、置換されていてもよい5員～10員のヘテロアリール、置換されていてもよい3員～10員のヘテロシクリル、置換されていてもよいC₃～₁₀カルボシクリル、置換されていてもよいC₁～₈アルキル、置換されていてもよいC₂～₈アルケニル、置換されていてもよい-O-C₁～₆アルキル、置換されていてもよい-O-C₂～₆アルケニル、-OSO₂CF₃、及び任意の天然又は非天然アミノ酸側鎖からなる群から選択され、

A₇は、置換されていてもよいC₆～₁₀アリール、置換されていてもよい5員～10員のヘテロアリール、置換されていてもよい3員～10員のヘテロシクリル、置換されていてもよいC₃～₁₀カルボシクリル、置換されていてもよいC₁～₈アルキル、-S-、S(=O)-、-SO₂-、-O-、-C(=S)-、-C(=O)-、-NR-、-CH=CH-、-OC(O)NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(O)O-、-NHC(O)-、-NHC(S)NH-、-NHC(S)O-、-NHC(S)-、及び単結合からなる群から選択され、

40

A₅及びA₇が単結合であるとき、A₆は、R⁶が結合している炭素に直接結合しており、

Yは、NR⁵及びSからなる群から選択され、

X及びZは各々独立して、C(R⁴)及びNからなる群から選択され、

Jは、O及びSからなる群から選択され、

各R⁴は独立して、-H、C₁～₄アルキル、C₁～₄ハロアルキル、C₃～₇カルボシクリル(ハロ、C₁～₆アルキル、C₁～₆アルコキシ、C₁～₆ハロアルキル、及びC₁～₆ハロアルコキシで置換されていてもよい)、ハロ、ヒドロキシ、及びC₁～₆アルコキシからなる群から選択され、

R⁵は、-H、C₁～₄アルキル、C₁～₄ハロアルキル、及びC₃～₇カルボシクリル(ハロ、C₁～₆

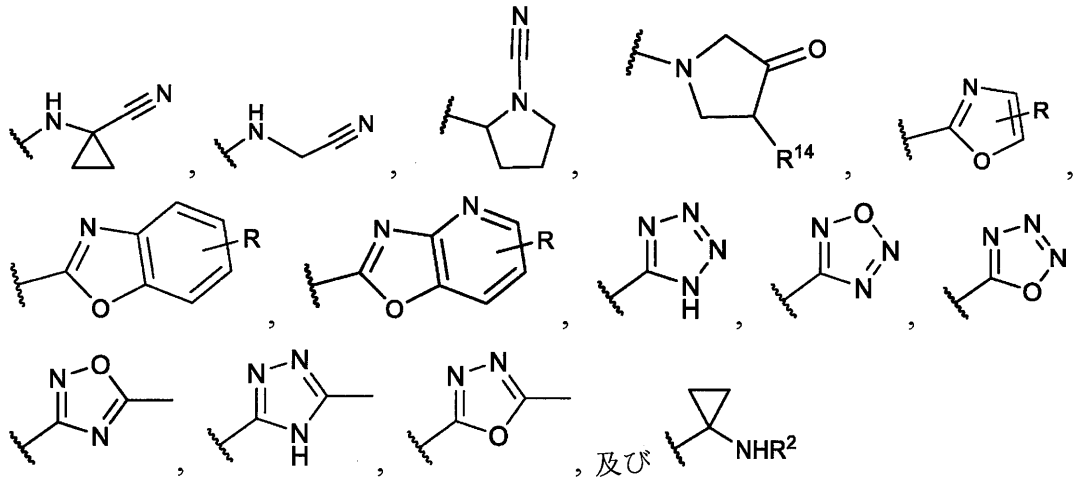
50

アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシで置換されていてもよい)からなる群から選択され、

R^1 は、H、-OH、-COOR²、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、-COOH、-CH₂NO₂、-C(=O)NOR、-NH₂、-CONR²

R³、-CH(CH₃)=CH₂、-CH(CF₃)NR²R³、-C(F)=CHCH₂CH₃、

【化10】



10

20

からなる群から選択され、

R^{14} は、ハロであり、

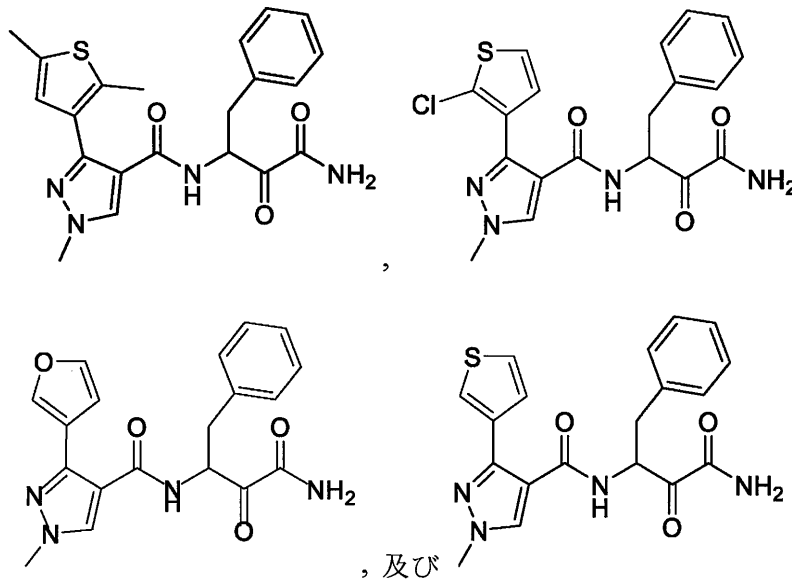
各R、R²及びR³は独立して、-H、置換されていてもよい $C_1 \sim 4$ アルキル、置換されていてもよい $C_1 \sim 8$ アルコシアルキル、置換されていてもよい2員～5員のポリエチレングリコール、置換されていてもよい $C_3 \sim 7$ カルボシクリル、置換されていてもよい5員～10員のヘテロシクリル、置換されていてもよい $C_6 \sim 10$ アリール、置換されていてもよい $C_6 \sim 10$ アリール($C_1 \sim C_6$)アルキル、及び置換されていてもよい5員～10員のヘテロアリールから選択され、

R⁶は独立して、-H及び置換されていてもよい $C_1 \sim 4$ アルキルから選択され、

nはそれぞれ独立して、0～3の整数となるように選択される]

30

【化 1 1】



10

20

からなる群から選択されない化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 5 3】

ZがNであり、YがNR⁵であり、XがCHである、請求項52に記載の化合物。

【請求項 5 4】

R⁵が、-H、C₁~₄アルキル、C₁~₄ハロアルキル及びシクロプロピルからなる群から選択される、請求項53に記載の化合物。

【請求項 5 5】

ZがNであり、YがSであり、XがNである、請求項52に記載の化合物。

【請求項 5 6】

R¹が-CONR²R³である、請求項52に記載の化合物。

30

【請求項 5 7】

R¹が-CONH₂である、請求項52に記載の化合物。

【請求項 5 8】

R²が-Hであり、R³が、置換されていてもよいC₁~₄アルキルである、請求項56に記載の化合物。

【請求項 5 9】

R²が-Hであり、R³が、-H、C-アミドで置換されていてもよいC₁~₄アルキル、及びC₃~₆シクロアルキルからなる群から選択される、請求項56に記載の化合物。

【請求項 6 0】

R³が、エチル又はシクロプロピルから選択される、請求項59に記載の化合物。

40

【請求項 6 1】

R³が、C-アミドで置換されているメチルである、請求項59に記載の化合物。

【請求項 6 2】

R³が-Hである、請求項59に記載の化合物。

【請求項 6 3】

R³が、置換されていてもよいC₁~₄アルキルである、請求項59に記載の化合物。

【請求項 6 4】

R³がベンジルである、請求項59に記載の化合物。

【請求項 6 5】

50

R¹が-COOR²である、請求項52に記載の化合物。

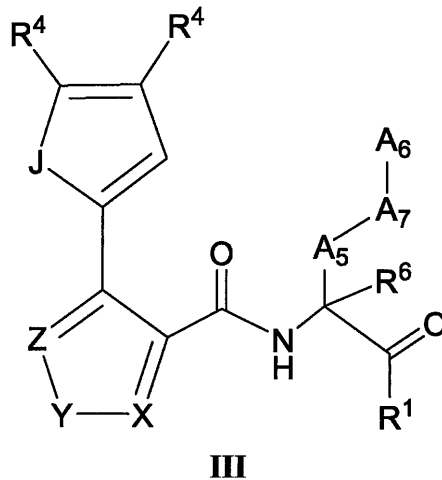
【請求項66】

R²が、-H、C-アミドで置換されていてもよいC₁~C₄アルキル、及びC₃~C₆シクロアルキルからなる群から選択される、請求項65に記載の化合物。

【請求項67】

式III:

【化12】



10

20

の構造を有する化合物であって、

[式中、

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

30

A₆は、置換されていてもよいC₆~10アリール、置換されていてもよい5員~10員のヘテロアリール、置換されていてもよい3員~10員のヘテロシクリル、置換されていてもよいC₃~10カルボシクリル、置換されていてもよいC₁~8アルキル、置換されていてもよいC₂~8アルケニル、置換されていてもよい-O-C₁~6アルキル、置換されていてもよい-O-C₂~6アルケニル、-OSO₂CF₃、及び任意の天然又は非天然アミノ酸側鎖からなる群から選択され、

A₇は、置換されていてもよいC₆~10アリール、置換されていてもよい5員~10員のヘテロアリール、置換されていてもよい3員~10員のヘテロシクリル、置換されていてもよいC₃~10カルボシクリル、置換されていてもよいC₁~8アルキル、-S-、S(=O)-、-SO₂-、-O-、-C(=S)-、-C(=O)-、-NR-、-CH=CH-、-OC(O)NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(O)O-、-NHC(O)-、-NHC(S)NH-、-NHC(S)O-、-NHC(S)-、及び単結合からなる群から選択され、

40

A₅及びA₇が単結合であるとき、A₆は、R⁶が結合している炭素に直接結合しており、

Yは、NR⁵及びSからなる群から選択され、

X及びZは各々独立して、C(R⁴)及びNからなる群から選択され、

Jは、O及びSからなる群から選択され、

各R⁴は独立して、-H、C₁~4アルキル、C₁~4ハロアルキル、C₃~7カルボシクリル(ハロ、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルコキシ、C₁~C₆ハロアルキル、及びC₁~C₆ハロアルコキシで置換されていてもよい)、ハロ、ヒドロキシ、及びC₁~C₆アルコキシからなる群から選択され、

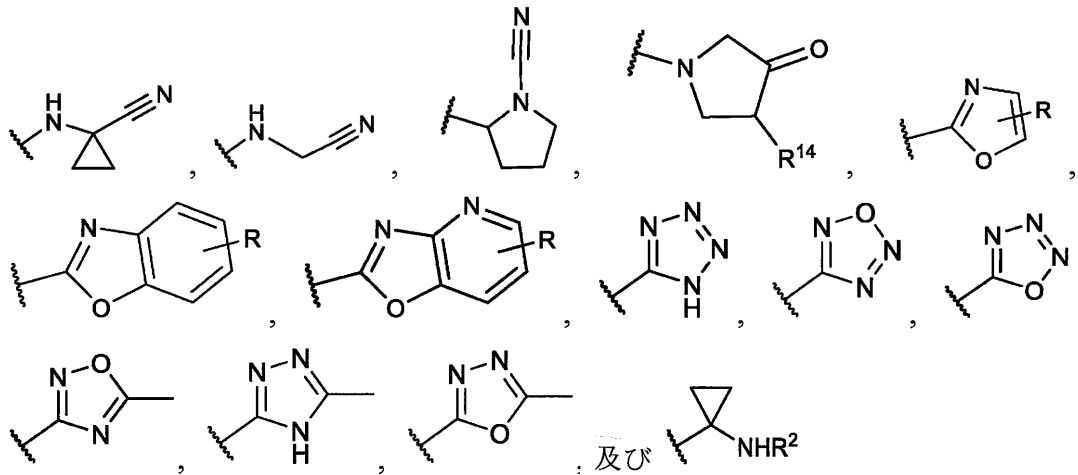
R⁵は、-H、C₁~4アルキル、C₁~4ハロアルキル、及びC₃~7カルボシクリル(ハロ、C₁~C₆

50

アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシで置換されていてもよい)からなる群から選択され、

R^1 は、H、-OH、-COOR²、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、-COOH、-CH₂NO₂、-C(=O)NOR、-NH₂、-CONR²、 R^3 、-CH(CH₃)=CH₂、-CH(CF₃)NR²R³、-C(F)=CHCH₂CH₃、

【化13】



10

20

からなる群から選択され、

R^{14} は、ハロであり、

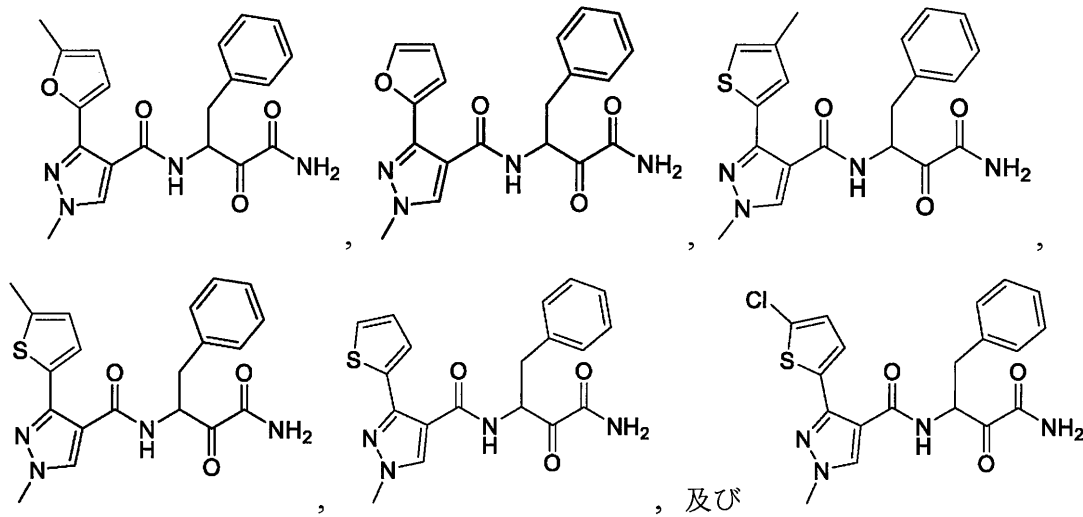
各R、 R^2 及び R^3 は独立して、-H、置換されていてもよい $C_1 \sim 4$ アルキル、置換されていてもよい $C_1 \sim 8$ アルコシアルキル、置換されていてもよい2員～5員のポリエチレングリコール、置換されていてもよい $C_3 \sim 7$ カルボシクリル、置換されていてもよい5員～10員のヘテロシクリル、置換されていてもよい $C_6 \sim 10$ アリール、置換されていてもよい $C_6 \sim 10$ アリール($C_1 \sim C_6$)アルキル、及び置換されていてもよい5員～10員のヘテロアリールから選択され、

30

R^6 は独立して、-H及び置換されていてもよい $C_1 \sim 4$ アルキルから選択され、

nはそれぞれ独立して、0～3の整数となるように選択される]

【化 1 4】



からなる群から選択されない化合物、又はその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 6 8】

ZがNであり、YがNR⁵であり、XがCHである、請求項67に記載の化合物。

【請求項 6 9】

R⁵が、-H、C₁~₄アルキル、C₁~₄ハロアルキル及びシクロプロピルからなる群から選択される、請求項68に記載の化合物。

【請求項 7 0】

ZがNであり、YがSであり、XがNである、請求項67に記載の化合物。

【請求項 7 1】

R¹が-CONR²R³である、請求項67に記載の化合物。

【請求項 7 2】

R¹が-CONH₂である、請求項67に記載の化合物。

30

【請求項 7 3】

R²が-Hであり、R³が、置換されていてもよいC₁~₄アルキルである、請求項71に記載の化合物。

【請求項 7 4】

R²が-Hであり、R³が、-H、C-アミドで置換されていてもよいC₁~₄アルキル、及びC₃~₆シクロアルキルからなる群から選択される、請求項71に記載の化合物。

【請求項 7 5】

R³が、エチル又はシクロプロピルから選択される、請求項74に記載の化合物。

【請求項 7 6】

R³が、C-アミドで置換されているメチルである、請求項74に記載の化合物。

40

【請求項 7 7】

R³が-Hである、請求項74に記載の化合物。

【請求項 7 8】

R³が、置換されていてもよいC₁~₄アルキルである、請求項74に記載の化合物。

【請求項 7 9】

R³がベンジルである、請求項74に記載の化合物。

【請求項 8 0】

R¹が-COOR²である、請求項67に記載の化合物。

【請求項 8 1】

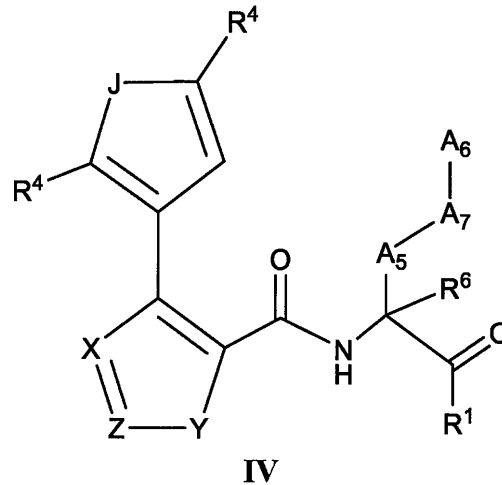
50

R²が、-H、C-アミドで置換されていてもよいC₁~C₄アルキル、及びC₃~C₆シクロアルキルからなる群から選択される、請求項80に記載の化合物。

【請求項82】

式IV:

【化15】



10

20

の構造を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩

[式中、

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

A₆は、置換されていてもよいC₆~10アリール、置換されていてもよい5員~10員のヘテロアリール、置換されていてもよい3員~10員のヘテロシクリル、置換されていてもよいC₃~10カルボシクリル、置換されていてもよいC₁~8アルキル、置換されていてもよいC₂~8アルケニル、置換されていてもよい-O-C₁~6アルキル、置換されていてもよい-O-C₂~6アルケニル、-OSO₂CF₃、及び任意の天然又は非天然アミノ酸側鎖からなる群から選択され、

A₇は、置換されていてもよいC₆~10アリール、置換されていてもよい5員~10員のヘテロアリール、置換されていてもよい3員~10員のヘテロシクリル、置換されていてもよいC₃~10カルボシクリル、置換されていてもよいC₁~8アルキル、-S-、S(=O)-、-SO₂-、-O-、-C(=S)-、-C(=O)-、-NR-、-CH=CH-、-OC(O)NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(O)O-、-NHC(O)-、-NHC(S)NH-、-NHC(S)O-、-NHC(S)-、及び単結合からなる群から選択され、

A₅及びA₇が単結合であるとき、A₆は、R⁶が結合している炭素に直接結合しており、

Yは、NR⁵、O、S及びSO₂からなる群から選択され、

X及びZは各々独立して、C(R⁴)及びNからなる群から選択され、

Jは、O及びSからなる群から選択され、

各R⁴は独立して、-H、C₁~4アルキル、C₁~4ハロアルキル、C₃~7カルボシクリル(ハロ、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルコキシ、C₁~C₆ハロアルキル、及びC₁~C₆ハロアルコキシで置換されていてもよい)、ハロ、ヒドロキシ、及びC₁~C₆アルコキシからなる群から選択され、

R⁵は、-H、C₁~4アルキル、C₁~4ハロアルキル、及びC₃~7カルボシクリル(ハロ、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルコキシ、C₁~C₆ハロアルキル、及びC₁~C₆ハロアルコキシで置換されていてもよい)からなる群から選択され、

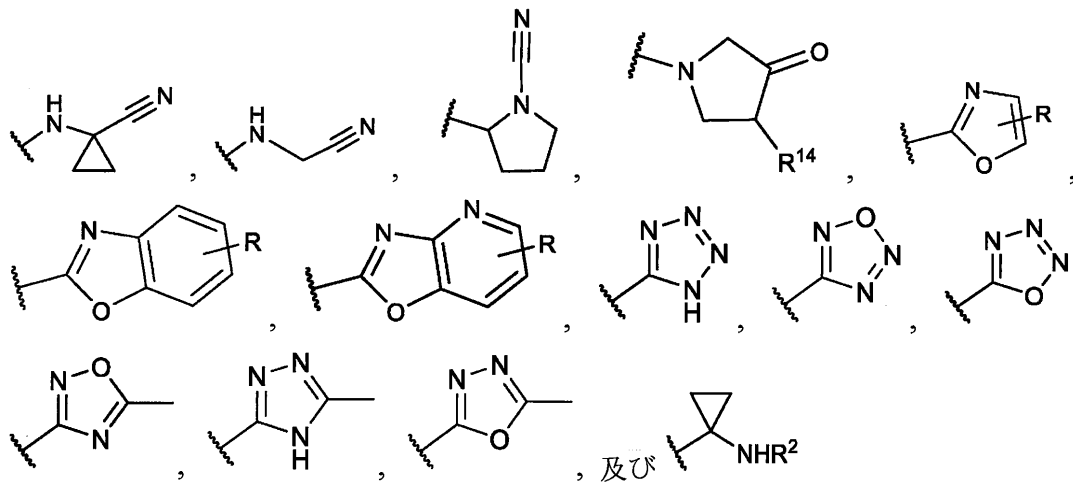
30

40

50

R¹は、H、-OH、-COOR²、C₁~₄ハロアルキル、-COOH、-CH₂NO₂、-C(=O)NOR、-NH₂、-CONR²
 R³、-CH(CH₃)=CH₂、-CH(CF₃)NR²R³、-C(F)=CHCH₂CH₃、

【化16】



10

20

からなる群から選択され、

R¹⁴は、ハロであり、

各R、R²及びR³は独立して、-H、置換されていてもよいC₁~₄アルキル、置換されていてもよいC₁~₈アルコキシアルキル、置換されていてもよい2員~5員のポリエチレングリコール、置換されていてもよいC₃~₇カルボシクリル、置換されていてもよい5員~10員のヘテロシクリル、置換されていてもよいC₆~₁₀アリール、置換されていてもよいC₆~₁₀アリール(C₁~C₆)アルキル、及び置換されていてもよい5員~10員のヘテロアリールから選択され、

R⁶は独立して、-H及び置換されていてもよいC₁~₄アルキルから選択され、

nはそれぞれ独立して、0~3の整数となるように選択される]。

30

【請求項83】

X及びZが独立して、C(R⁴)及びNからなる群から選択される、請求項82に記載の化合物。

【請求項84】

XがNであり、ZがC(R⁴)であり、YがOである、請求項82に記載の化合物。

【請求項85】

R⁴が、-H及びC₁~₄アルキルから選択される、請求項84に記載の化合物。

【請求項86】

R¹が-CONR²R³である、請求項82に記載の化合物。

【請求項87】

R¹が-CONH₂である、請求項82に記載の化合物。

40

【請求項88】

R²が-Hであり、R³が、置換されていてもよいC₁~₄アルキルである、請求項86に記載の化合物。

【請求項89】

R²が-Hであり、R³が、-H、C-アミドで置換されていてもよいC₁~C₄アルキル、及びC₃~C₆シクロアルキルからなる群から選択される、請求項86に記載の化合物。

【請求項90】

R³が、エチル又はシクロプロピルから選択される、請求項89に記載の化合物。

【請求項91】

R³が、C-アミドで置換されているメチルである、請求項89に記載の化合物。

50

【請求項 9 2】

R³が-Hである、請求項89に記載の化合物。

【請求項 9 3】

R³が、置換されていてもよいC₁ - ₄アルキルである、請求項89に記載の化合物。

【請求項 9 4】

R³がベンジルである、請求項89に記載の化合物。

【請求項 9 5】

R¹が-COOR²である、請求項82に記載の化合物。

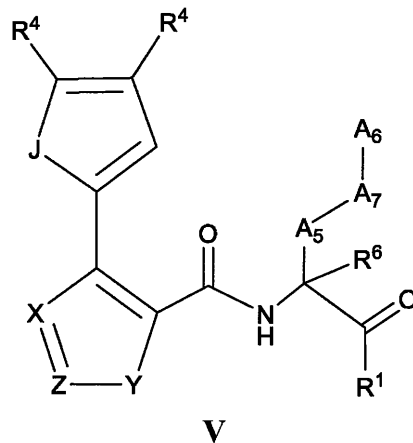
【請求項 9 6】

R²が、-H、C-アミドで置換されていてもよいC₁ ~ C₄アルキル、及びC₃ ~ C₆シクロアルキルからなる群から選択される、請求項95に記載の化合物。

【請求項 9 7】

式V:

【化 1 7】



20

30

の構造を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩

[式中、

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

A₆は、置換されていてもよいC₆ - ₁₀アリール、置換されていてもよい5員~10員のヘテロアリール、置換されていてもよい3員~10員のヘテロシクリル、置換されていてもよいC₃ - ₁₀カルボシクリル、置換されていてもよいC₁ - ₈アルキル、置換されていてもよいC₂ - ₈アルケニル、置換されていてもよい-O-C₁ - ₆アルキル、置換されていてもよい-O-C₂ - ₆アルケニル、-OSO₂CF₃、及び任意の天然又は非天然アミノ酸側鎖からなる群から選択され、

40

A₇は、置換されていてもよいC₆ - ₁₀アリール、置換されていてもよい5員~10員のヘテロアリール、置換されていてもよい3員~10員のヘテロシクリル、置換されていてもよいC₃ - ₁₀カルボシクリル、置換されていてもよいC₁ - ₈アルキル、-S-、S(=O)-、-SO₂-、-O-、-C(=S)-、-C(=O)-、-NR-、-CH=CH-、-OC(O)NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(O)O-、-NHC(O)-、-NHC(S)NH-、-NHC(S)O-、-NHC(S)-、及び単結合からなる群から選択され、

A₅及びA₇が単結合であるとき、A₆は、R⁶が結合している炭素に直接結合しており、

Yは、NR⁵、O、S及びSO₂からなる群から選択され、

X及びZは各々独立して、C(R⁴)及びNからなる群から選択され、

50

Jは、O及びSからなる群から選択され、

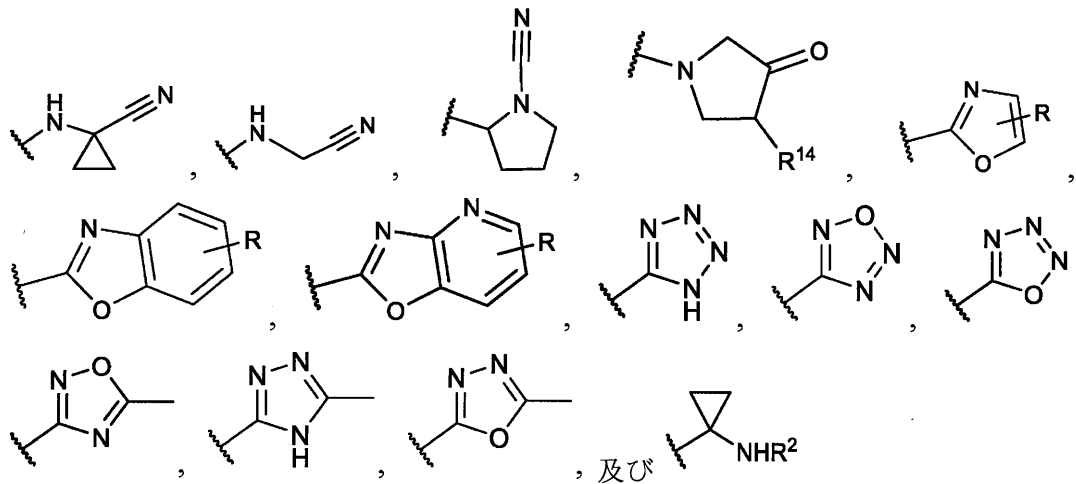
各 R^4 は独立して、-H、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 7$ カルボシクリル(ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシで置換されていてもよい)、ハロ、ヒドロキシ、及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシからなる群から選択され、

R^5 は、-H、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、及び $C_3 \sim 7$ カルボシクリル(ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシで置換されていてもよい)からなる群から選択され、

R^1 は、H、-OH、-COOR²、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、-COOH、-CH₂NO₂、-C(=O)NOR、-NH₂、-CONR²、 R^3 、-CH(CH₃)=CH₂、-CH(CF₃)NR²R³、-C(F)=CHCH₂CH₃、

10

【化18】



20

からなる群から選択され、

R^{14} は、ハロであり、

30

各R、 R^2 及び R^3 は独立して、-H、置換されていてもよい $C_1 \sim 4$ アルキル、置換されていてもよい $C_1 \sim 8$ アルコシアルキル、置換されていてもよい2員~5員のポリエチレングリコール、置換されていてもよい $C_3 \sim 7$ カルボシクリル、置換されていてもよい5員~10員のヘテロシクリル、置換されていてもよい $C_6 \sim 10$ アリール、置換されていてもよい $C_6 \sim 10$ アリール($C_1 \sim C_6$)アルキル、及び置換されていてもよい5員~10員のヘテロアリールから選択され、

R^6 は独立して、-H及び置換されていてもよい $C_1 \sim 4$ アルキルから選択され、

nはそれぞれ独立して、0~3の整数となるように選択される]。

【請求項98】

X及びZが独立して、C(R^4)及びNからなる群から選択される、請求項97に記載の化合物。

40

【請求項99】

XがNであり、ZがC(R^4)であり、YがOである、請求項97に記載の化合物。

【請求項100】

R^4 が、-H及び $C_1 \sim 4$ アルキルから選択される、請求項99に記載の化合物。

【請求項101】

R^1 が-CONR²R³である、請求項97に記載の化合物。

【請求項102】

R^1 が-CONH₂である、請求項97に記載の化合物。

【請求項103】

R^2 が-Hであり、 R^3 が、置換されていてもよい $C_1 \sim 4$ アルキルである、請求項101に記載の

50

化合物。

【請求項104】

R²が-Hであり、R³が、-H、C-アミドで置換されていてもよいC₁~C₄アルキル、及びC₃~C₆シクロアルキルからなる群から選択される、請求項101に記載の化合物。

【請求項105】

R³が、エチル又はシクロプロピルから選択される、請求項104に記載の化合物。

【請求項106】

R³が、C-アミドで置換されているメチルである、請求項104に記載の化合物。

【請求項107】

R³が-Hである、請求項104に記載の化合物。

10

【請求項108】

R³が、置換されていてもよいC₁~C₄アルキルである、請求項104に記載の化合物。

【請求項109】

R³がベンジルである、請求項104に記載の化合物。

【請求項110】

R¹が-COOR²である、請求項97に記載の化合物。

【請求項111】

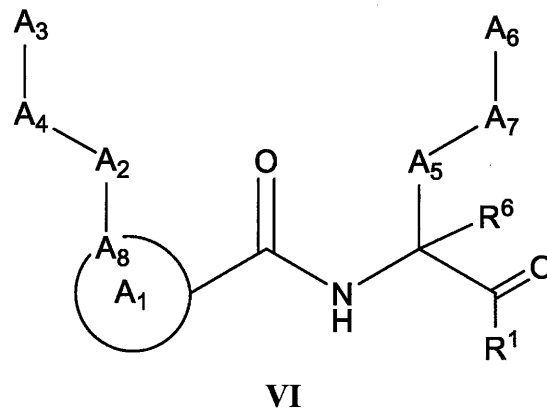
R²が、-H、C-アミドで置換されていてもよいC₁~C₄アルキル、及びC₃~C₆シクロアルキルからなる群から選択される、請求項110に記載の化合物。

【請求項112】

20

式VI:

【化19】



30

の構造を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩

[式中、

A₁は、置換されていてもよい5員~10員のヘテロアリール;置換されていてもよい5員~10員のヘテロシクリル;及び置換されていてもよいC₃~C₁₀カルボシクリルからなる群から選択され、

40

A₂は、置換されていてもよい3員~10員のヘテロシクリル、置換されていてもよいC₆~C₁₀アリール、置換されていてもよい5員~10員のヘテロアリール、置換されていてもよいC₃~C₁₀カルボシクリル、-CR₂-、-S-、-S(=O)-、-SO₂-、-O-、-C(=S)-、-C(=O)-、-NR-、-CH=CH-、-C=C-、-OC(O)NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(O)O-、-NHC(O)-、-NHC(S)NH-、-NHC(S)O-、-NHC(S)-、及び単結合からなる群から選択され、

A₄は、置換されていてもよいC₆~C₁₀アリール、置換されていてもよい5員~10員のヘテロアリール、置換されていてもよい3員~10員のヘテロシクリル、置換されていてもよいC₃~C₁₀カルボシクリル、置換されていてもよいC₁~C₄アルキル、-(CR₂)_n-S-(CR₂)_n-、-(CR₂)_n

50

n -S(=O)-(CR₂)_n-、-(CR₂)_n-SO₂-(CR₂)_n-、-(CR₂)_n-O-(CR₂)_n-、-(CR₂)_n-C(=S)-(CR₂)_n-、
 -(CR₂)_n-C(=O)-(CR₂)_n-、-(CR₂)_n-NR-(CR₂)_n-、-(CR₂)_n-CH=CH-(CR₂)_n-、-(CR₂)_n-OC(O)N
 H-(CR₂)_n-、-(CR₂)_n-NHC(O)NH-(CR₂)_n-、-(CR₂)_n-NHC(O)O-(CR₂)_n-、-(CR₂)_n-NHC(O)-(CR
 2)_n-、-(CR₂)_n-NHC(S)NH-(CR₂)_n-、-(CR₂)_n-NHC(S)O-(CR₂)_n-、-(CR₂)_n-NHC(S)-(CR₂)_n-
 、及び単結合からなる群から選択され、

A₂及びA₄が単結合であるとき、A₃は、A₈に直接結合しており、

A₃は、置換されていてもよいC₆~₁₀アリール、置換されていてもよい5員~10員のヘテロ
 アリール、置換されていてもよい3員~10員のヘテロシクリル、及び置換されていてもよ
 いC₃~₁₀カルボシクリルからなる群から選択され、又はA₂が、置換されていてもよい3員
 ~10員のヘテロシクリル、置換されていてもよいC₆~₁₀アリール、置換されていてもよい
 5員~10員のヘテロアリール、及び置換されていてもよいC₃~₁₀カルボシクリルから選択
 される場合、A₃は、水素、置換されていてもよいC₆~₁₀アリール、置換されていてもよい
 5員~10員のヘテロアリール、置換されていてもよい3員~10員のヘテロシクリル、置換さ
 れていてもよいC₃~₁₀カルボシクリル、-C-CH、及び置換されていてもよい2員~5員のポ
 リエチレングリコールからなる群から選択され、

A₈は、A₁の環員であり、C及びNからなる群から選択され、

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

A₆は、置換されていてもよいC₆~₁₀アリール、置換されていてもよい5員~10員のヘテロ
 アリール、置換されていてもよい3員~10員のヘテロシクリル、置換されていてもよいC₃
 ~₁₀カルボシクリル、置換されていてもよいC₁~₈アルキル、置換されていてもよいC₂~₈
 アルケニル、置換されていてもよい-O-C₁~₆アルキル、置換されていてもよい-O-C₂~₆ア
 ルケニル、-OSO₂CF₃、及び任意の天然又は非天然アミノ酸側鎖からなる群から選択され、
 A₇は、置換されていてもよいC₆~₁₀アリール、置換されていてもよい5員~10員のヘテロ
 アリール、置換されていてもよい3員~10員のヘテロシクリル、置換されていてもよいC₃
 ~₁₀カルボシクリル、置換されていてもよいC₁~₈アルキル、-S-、S(=O)-、-SO₂-、-O-、
 -C(=S)-、-C(=O)-、-NR-、-CH=CH-、-OC(O)NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(O)O-、-NHC(O)-、-NH
 C(S)NH-、-NHC(S)O-、-NHC(S)-、及び単結合からなる群から選択され、

A₅及びA₇が単結合であるとき、A₆は、R⁶が結合している炭素に直接結合しており、

R¹は、-C(=O)N(R²)O(R³)、-C(=O)N(R²)NR²R³及び-CR₂OR³からなる群から選択され、

各R、R²及びR³は独立して、-H、置換されていてもよいC₁~₄アルキル、置換されていても
 よいC₁~₈アルコキシアルキル、置換されていてもよい2員~5員のポリエチレングリコー
 ル、置換されていてもよいC₃~₇カルボシクリル、置換されていてもよい5員~10員のヘテ
 ロシクリル、置換されていてもよいC₆~₁₀アリール、置換されていてもよいC₆~₁₀アリー
 ル(C₁~C₆)アルキル、及び置換されていてもよい5員~10員のヘテロアリールから選択さ
 れ、

R⁶は独立して、-H及び置換されていてもよいC₁~₄アルキルから選択され、nはそれぞれ独
 立して、0~3の整数となるように選択される]。

【請求項 1 1 3】

式VI-a:

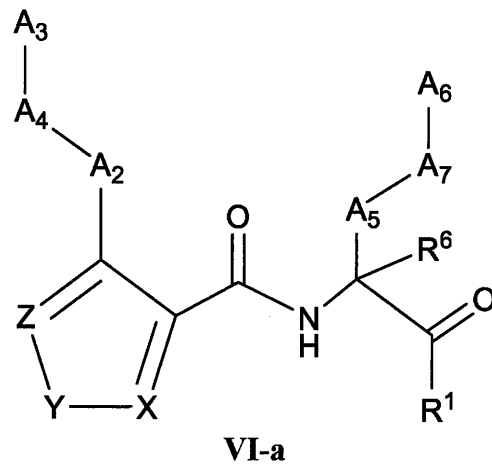
10

20

30

40

【化 2 0】



10

の構造を有する請求項112に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩
[式中、

Yは、NR⁵、O、S及びSO₂からなる群から選択され、

20

X及びZは各々独立して、C(R⁴)及びNからなる群から選択され、

各R⁴は独立して、-H、C₁~₄アルキル、C₁~₄ハロアルキル、C₃~₇カルボシクリル(ハロ、C₁~₆アルキル、C₁~₆アルコキシ、C₁~₆ハロアルキル、及びC₁~₆ハロアルコキシで置換されていてもよい)、ハロ、ヒドロキシ、及びC₁~₆アルコキシからなる群から選択され、

R⁵は、-H、C₁~₄アルキル、C₁~₄ハロアルキル、及びC₃~₇カルボシクリル(ハロ、C₁~₆アルキル、C₁~₆アルコキシ、C₁~₆ハロアルキル、及びC₁~₆ハロアルコキシで置換されていてもよい)からなる群から選択される]。

【請求項 1 1 4】

ZがNであり、YがNR⁵であり、XがCHである、請求項113に記載の化合物。

30

【請求項 1 1 5】

R⁵が、-H、C₁~₄アルキル、C₁~₄ハロアルキル及びシクロプロピルからなる群から選択される、請求項114に記載の化合物。

【請求項 1 1 6】

ZがNであり、YがSであり、XがNである、請求項113に記載の化合物。

【請求項 1 1 7】

R²が-Hであり、R³が、置換されていてもよいC₁~₄アルキル及びC₃~₆シクロアルキルからなる群から選択される、請求項113に記載の化合物。

【請求項 1 1 8】

R²が-Hであり、R³が、置換されていてもよいC₁~₄アルキルである、請求項117に記載の化合物。

40

【請求項 1 1 9】

R³が、メチル、エチル又はシクロプロピルから選択される、請求項118に記載の化合物。

【請求項 1 2 0】

R²が-Hである、請求項118に記載の化合物。

【請求項 1 2 1】

R¹が、-C(=O)NHOMe、-C(=O)NHN(Me)₂及び-CH₂OHからなる群から選択される、請求項113に記載の化合物。

【請求項 1 2 2】

50

A_5 、 A_7 及び A_6 の、置換されていてもよい部分の少なくとも1つが、 ^{18}F で置換されている、請求項1から121のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項123】

A_5 、 A_7 及び A_6 の、置換されていてもよい部分の少なくとも1つが、1つ又は複数の ^{11}C を含有する $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルで置換されている、請求項1から121のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項124】

A_6 がフェニルである、請求項1から121のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項125】

A_6 が、置換されていてもよい $\text{C}_6 \sim 10$ アリール、置換されていてもよい5員～10員のヘテロアリール、置換されていてもよい3員～10員のヘテロシクリル、置換されていてもよい $\text{C}_3 \sim 10$ カルボシクリル、置換されていてもよい $\text{C}_1 \sim 8$ アルキル、置換されていてもよい-O-C $_1 \sim 6$ アルキル、及び置換されていてもよい-O-C $_2 \sim 6$ アルケニルからなる群から選択される、請求項1から121のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項126】

A_7 が- CH_2 -である、請求項1から121のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項127】

A_7 が0である、請求項1から121のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項128】

A_7 が- $\text{CH}=\text{CH}$ -である、請求項1から121のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項129】

A_7 がSである、請求項1から121のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項130】

A_7 が単結合である、請求項1から121のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項131】

A_7 が、置換されていてもよい $\text{C}_6 \sim 10$ アリールである、請求項1から121のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項132】

A_7 がフェニルである、請求項131に記載の化合物。

【請求項133】

A_5 が- CH_2 -である、請求項1から132のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項134】

A_5 が、- CH_2 -又は- CH_2CH_2 -であり、 A_7 が単結合であり、 A_6 が、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい5員～10員のヘテロアリールからなる群から選択される、請求項1から121のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項135】

A_6 が、置換されていてもよいフェニルである、請求項134に記載の化合物。

【請求項136】

A_6 が非置換フェニルである、請求項134に記載の化合物。

【請求項137】

A_6 が、1つ又は複数の $\text{C}_1 \sim 4$ アルキル、 $\text{C}_3 \sim 7$ カルボシクリル、ハロ、ヒドロキシ、及び $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシで置換されていてもよいフェニルである、請求項134に記載の化合物。

40

【請求項138】

A_5 が単結合であり、 A_7 が単結合であり、 A_6 が $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルキルである、請求項1から121のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項139】

R^2 が、-H及び置換されていてもよい $\text{C}_1 \sim 4$ アルキルである、請求項1から138のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項140】

R^2 が、C-アミドで置換されていてもよい $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル、及び $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ シクロアルキルか

50

らなる群から選択される、請求項139に記載の化合物。

【請求項141】

R²が、メチル又はエチルから選択される、請求項139に記載の化合物。

【請求項142】

R²がベンジルである、請求項139に記載の化合物。

【請求項143】

R⁶が、-H及び置換されていてもよいC₁~₄アルキルである、請求項1から142のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項144】

R⁶が、置換されていてもよいC₁~₄アルキルである、請求項143に記載の化合物。

10

【請求項145】

R⁶がメチルである、請求項144に記載の化合物。

【請求項146】

A₁が、置換されていてもよい6員~10員のヘテロシクリル; 1つ又は複数のC₁~₄アルキル、C₃~₇カルボシクリル、ハロ、ヒドロキシ又はC₁~₆アルコキシで置換されていてもよい5員のヘテロシクリル; 置換されていてもよい5員、8員、又は9員のヘテロアリール; 及び置換されていてもよいC₃~₁₀カルボシクリルからなる群から選択される、請求項1から4のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項147】

A₁が、1つ又は複数のC₁~₄アルキル、C₃~₇カルボシクリル、ハロ、ヒドロキシ又はC₁~₆アルコキシで置換されていてもよい5員のヘテロシクリル、及び置換されていてもよい5員のヘテロアリールからなる群から選択される、請求項1から4のいずれか一項に記載の化合物。

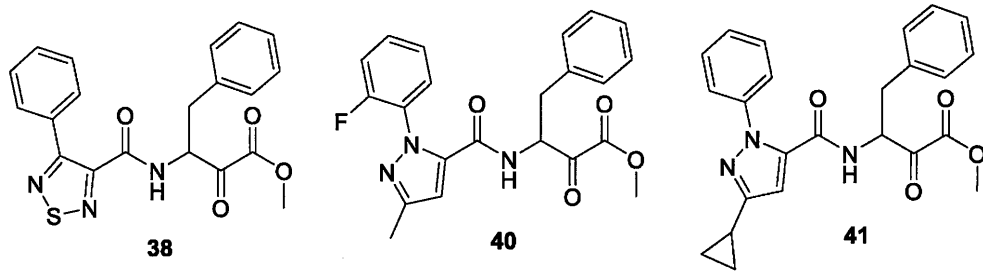
20

【請求項148】

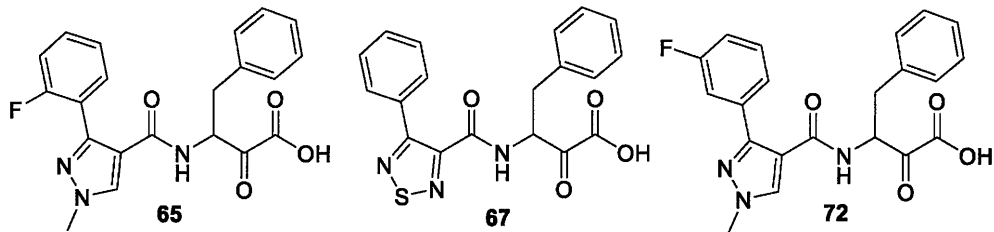
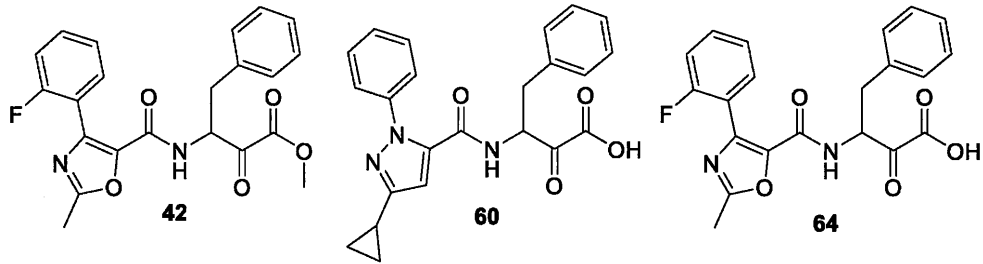
A₁が、置換されていてもよい5員のヘテロアリールである、請求項1から4のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項149】

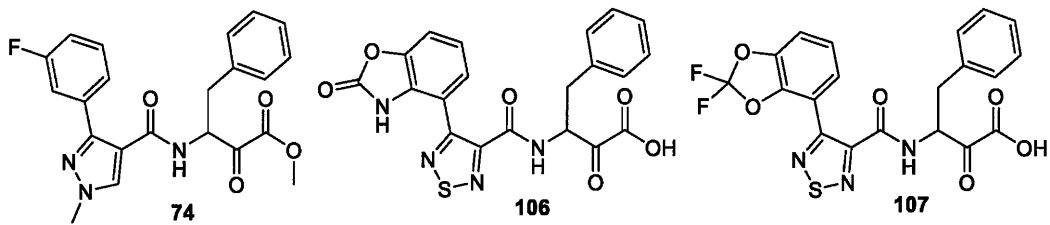
【化 2 1】



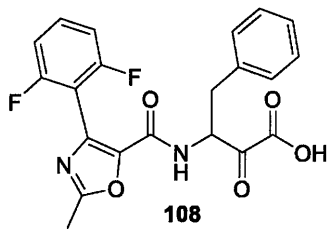
10



20



30

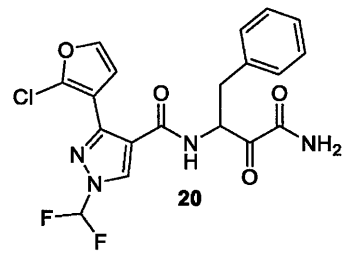
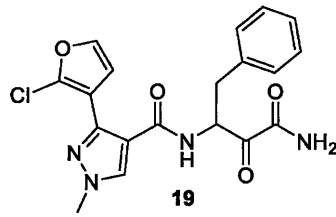
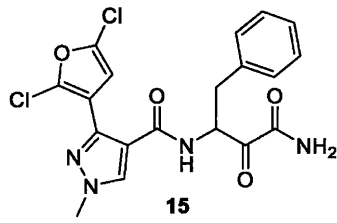


からなる群から選択される構造を有する請求項1に記載の化合物、及びその薬学的に許容される塩。

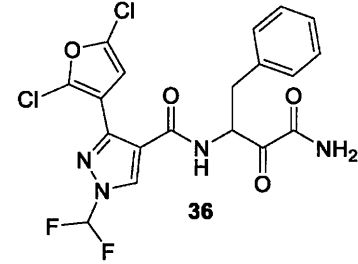
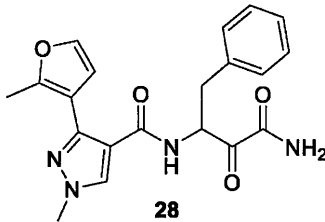
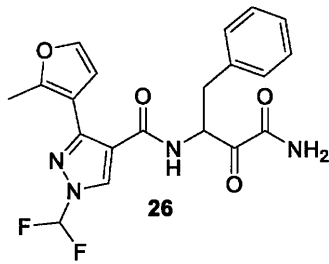
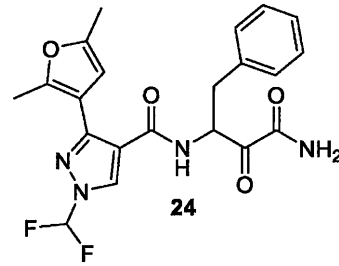
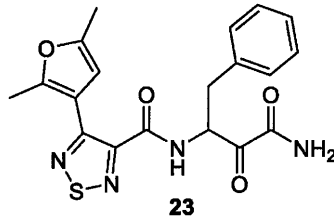
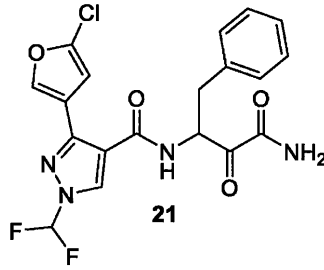
40

【請求項150】

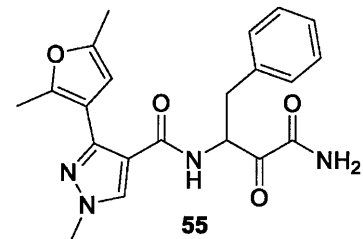
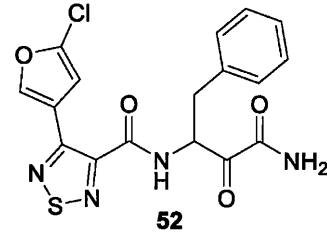
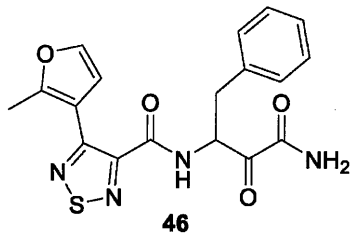
【化 2 2】



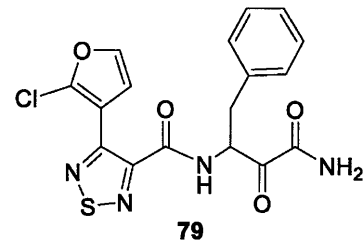
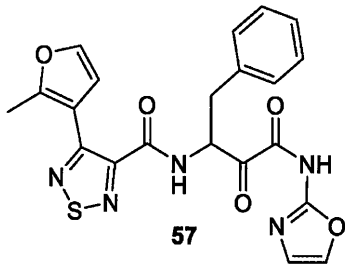
10



20



30

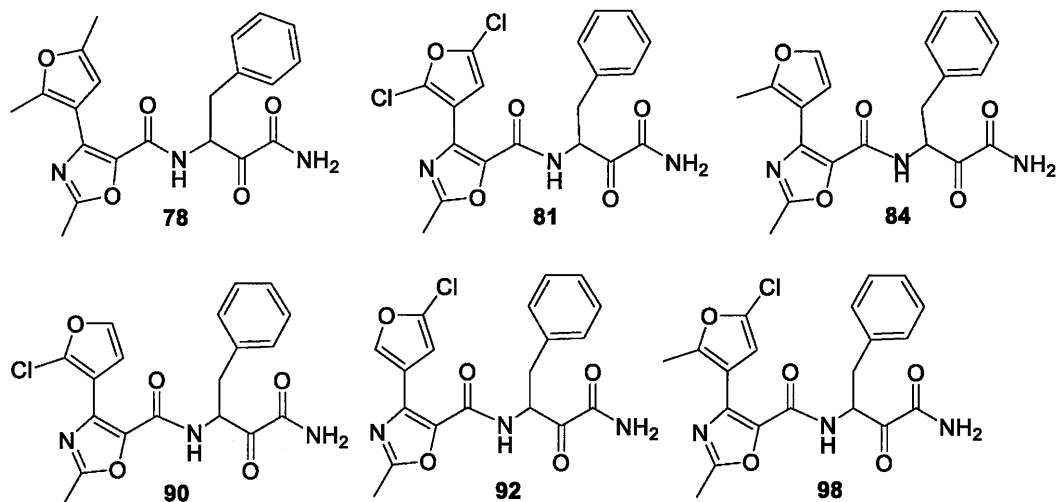


40

からなる群から選択される構造を有する請求項52に記載の化合物、及びその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 5 1】

【化23】



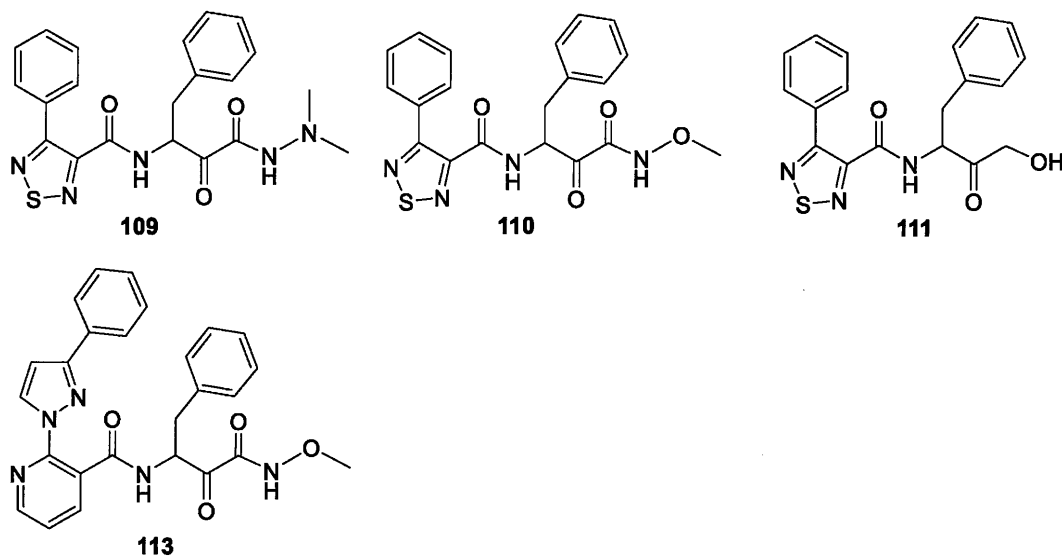
10

からなる群から選択される構造を有する請求項82に記載の化合物、及びその薬学的に許容

20

【請求項152】

【化24】



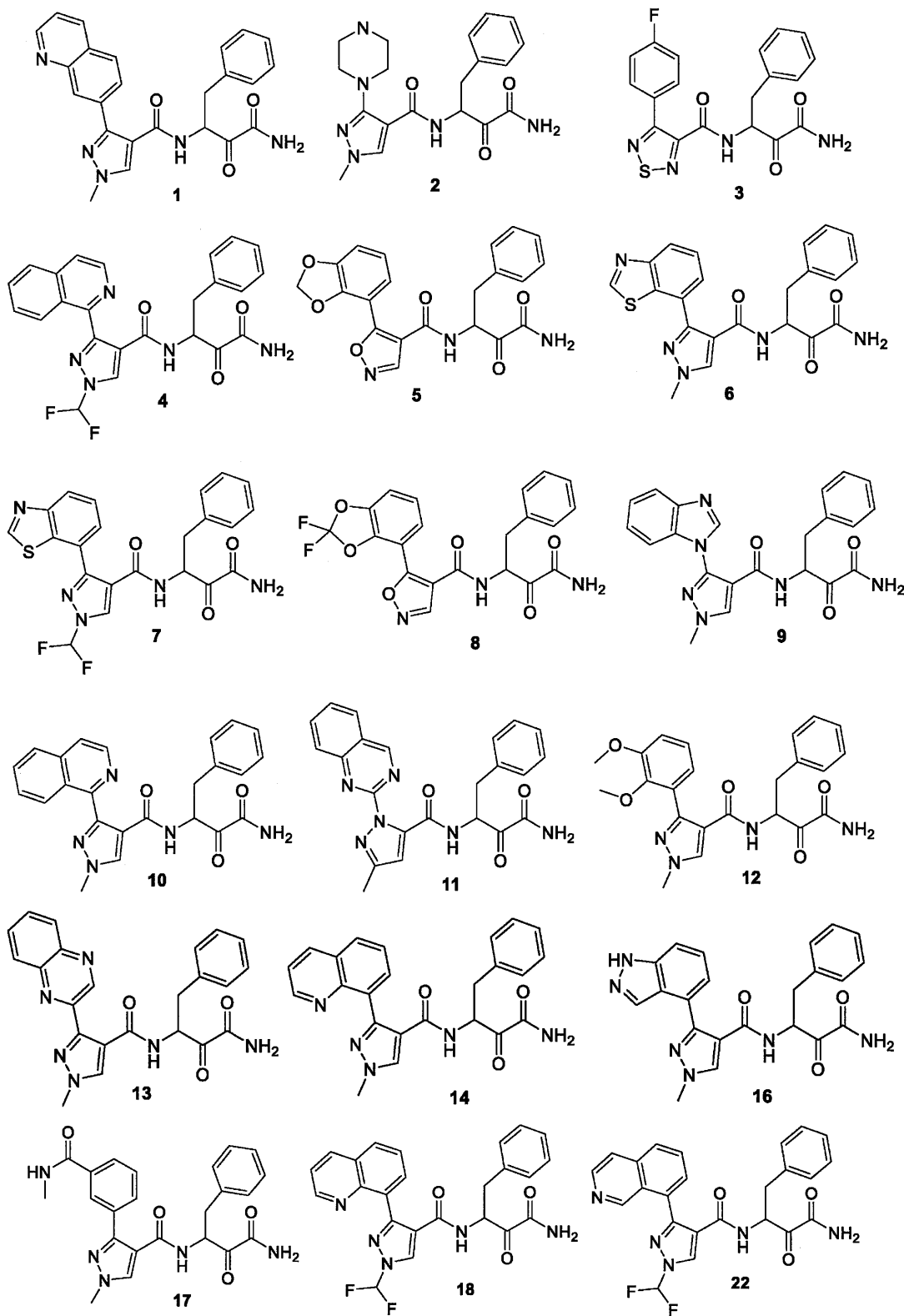
30

40

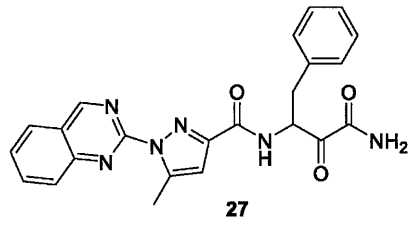
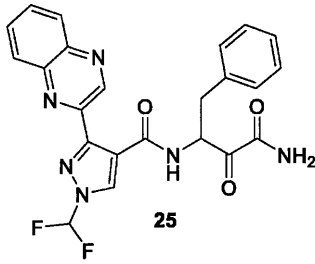
からなる群から選択される構造を有する請求項112に記載の化合物、及びその薬学的に許容

【請求項153】

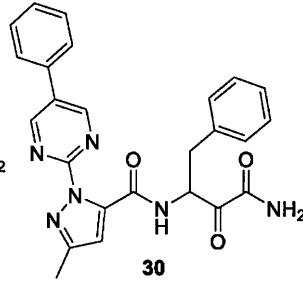
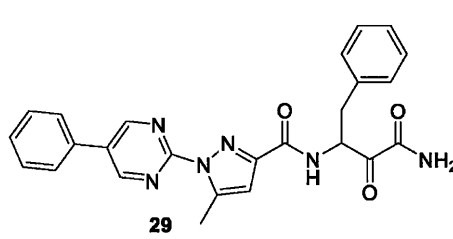
【化 2 5 A】



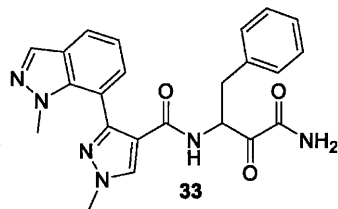
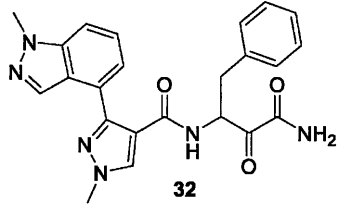
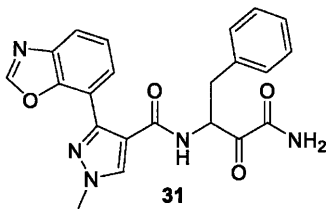
【化 2 5 B】



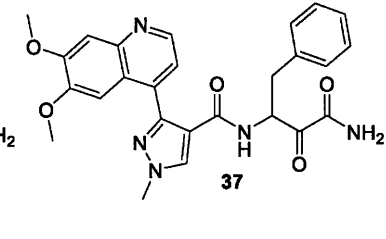
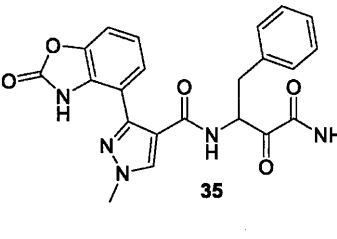
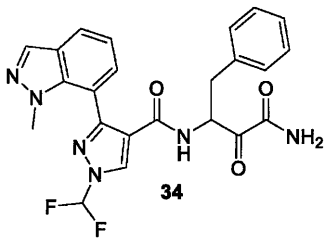
10



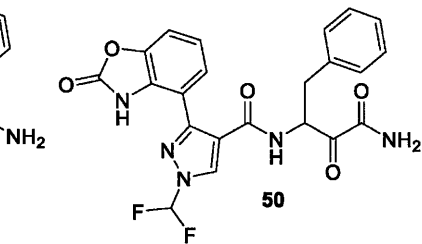
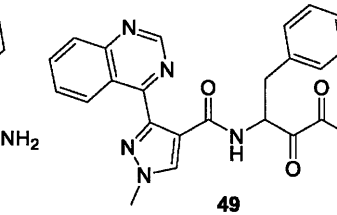
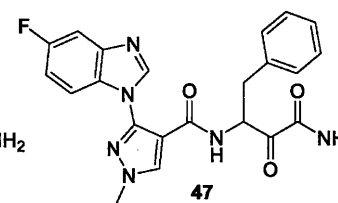
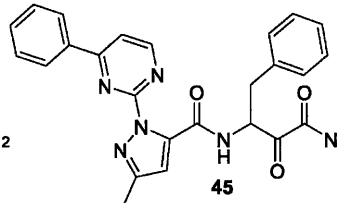
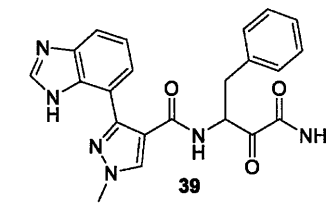
20



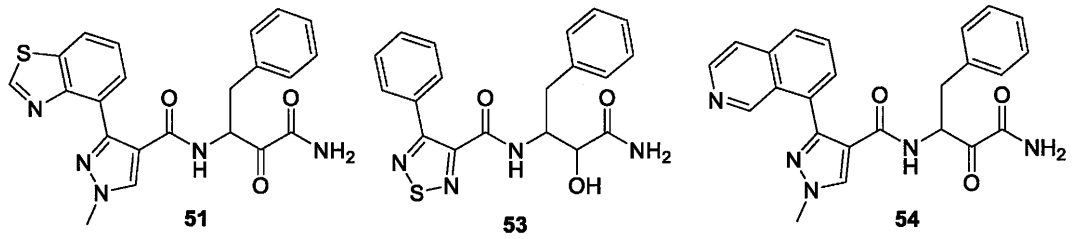
30



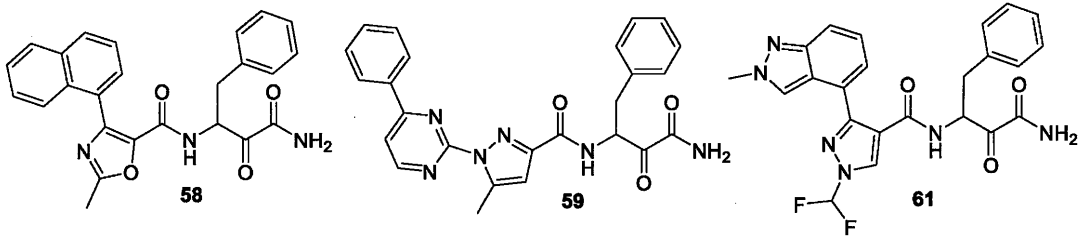
40



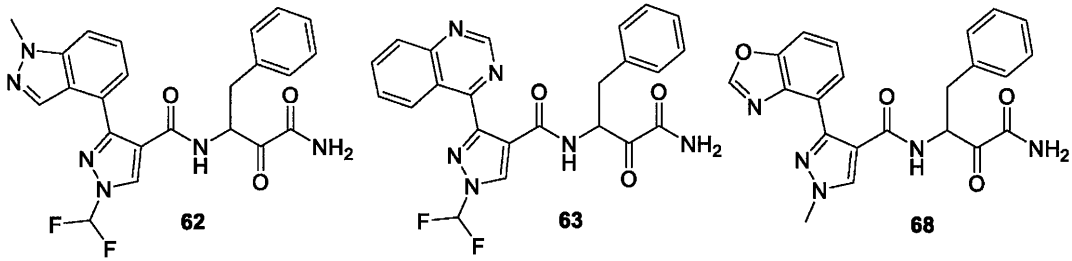
【化 2 5 C】



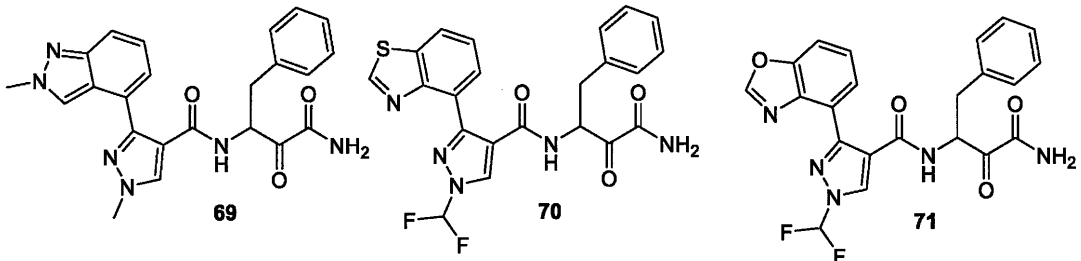
10



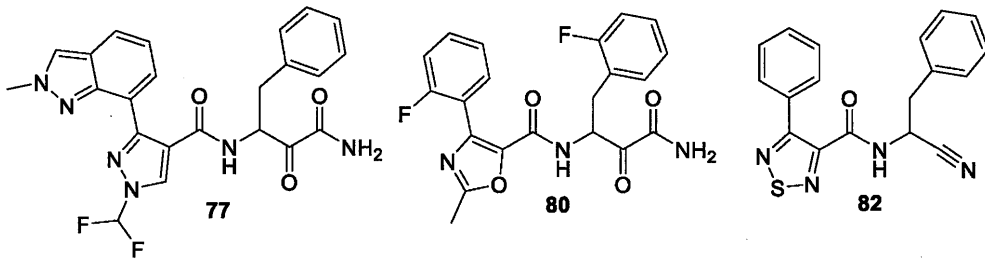
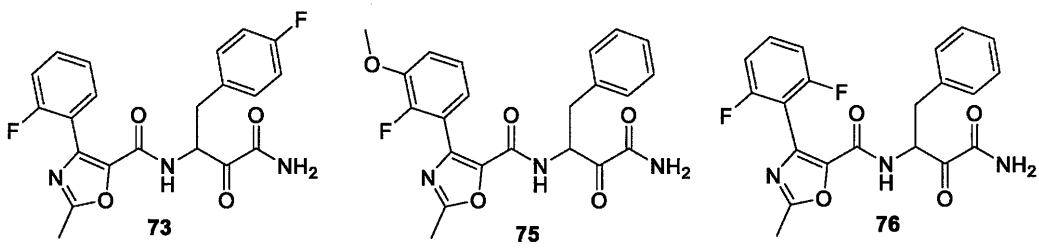
20



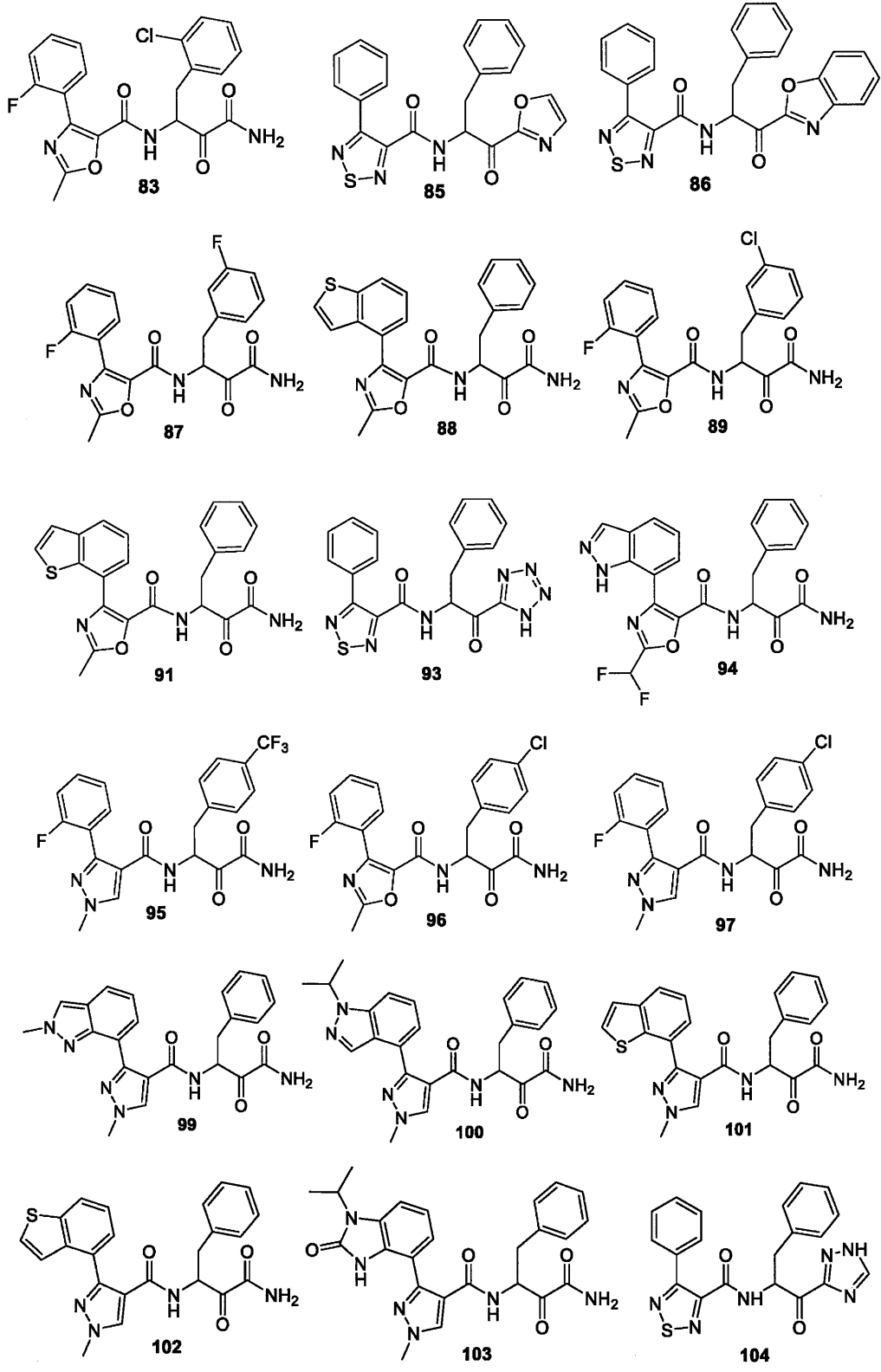
30



40



【化 2 5 D】



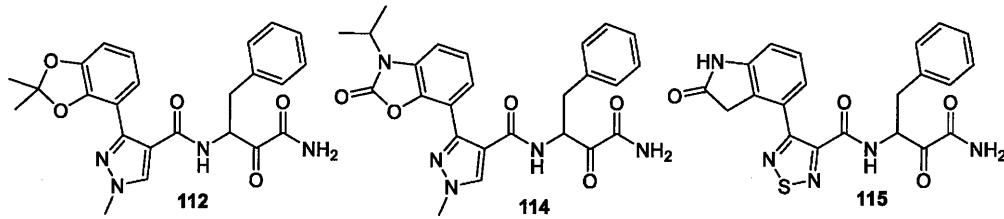
10

20

30

40

【化 2 5 E】



10

からなる群から選択される構造を有する化合物、及びその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 5 4】

請求項1から153のいずれか一項に記載の化合物の治療有効量及び薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 1 5 5】

請求項1から153のいずれか一項に記載の化合物を、それを必要とする対象に投与する工程を含む、線維性疾患又はその二次疾患状態若しくは病態を処置する方法。

【請求項 1 5 6】

疾患が、肝臓線維症、腎臓線維症、肺線維症、過敏性肺臓炎、間質性線維症、全身性強皮症、黄斑変性症、膵臓線維症、脾臓の線維症、心臓線維症、縦隔線維症、骨髄線維症、心内膜心筋線維症、後腹膜線維症、進行性塊状線維症、腎原性全身性線維症、外科手術の線維性合併症、移植臓器における慢性同種移植血管症及び/又は慢性拒絶、虚血性再灌流損傷関連線維症、注射による線維症、硬変、びまん性実質性肺疾患、精管切除後疼痛症候群、及び関節リウマチからなる群から選択される、請求項155に記載の方法。

20

【請求項 1 5 7】

処置が、カルパインの発現レベル及び/又は活性を減少させる、請求項155に記載の方法。

【請求項 1 5 8】

カルパインが、CAPN1、CAPN2又はCAPN9である、請求項157に記載の方法。

30

【請求項 1 5 9】

処置が、筋線維芽細胞分化を阻害する又は筋線維芽細胞分化と関連する疾患を処置する、請求項155に記載の方法。

【請求項 1 6 0】

処置が、線維芽細胞から筋線維芽細胞への移行(FMT)を阻害する、請求項155に記載の方法。

【請求項 1 6 1】

処置が、上皮間葉移行又は内皮間葉移行を阻害する、請求項155に記載の方法。

【請求項 1 6 2】

筋線維芽細胞分化が、TGF- β 媒介筋線維芽細胞分化である、請求項161に記載の方法。

40

【請求項 1 6 3】

線維性疾患ががんである、請求項155に記載の方法。

【請求項 1 6 4】

がんが、上皮起源のがんである、請求項163に記載の方法。

【請求項 1 6 5】

上皮起源のがんが、乳がん、基底細胞癌腫、腺癌腫、胃腸がん、口唇がん、口腔がん、食道がん、小腸がん、胃がん、結腸がん、肝臓がん、脳、膀胱がん、膵臓がん、卵巣がん、子宮頸がん、肺がん、皮膚がん、前立腺がん、及び腎細胞癌腫からなる群から選択される、請求項164に記載の方法。

【請求項 1 6 6】

50

線維性疾患が、皮膚硬化症候群(SKS)である、請求項155に記載の方法。

【請求項167】

化合物が式Iである、請求項155に記載の方法。

【請求項168】

対象が哺乳動物である、請求項155に記載の方法。

【請求項169】

対象がヒトである、請求項155に記載の方法。

【請求項170】

投与の経路が、経腸、静脈内、経口、関節内、筋肉内、皮下、腹腔内、硬膜外、経皮、及び経粘膜からなる群から選択される、請求項155に記載の方法。

10

【請求項171】

投与が静脈内である、請求項155に記載の方法。

【請求項172】

細胞を、請求項1から153のいずれか一項に記載の化合物と接触させる工程を含む、筋線維芽細胞分化を阻害する方法。

【請求項173】

細胞が、線維性組織中にある、請求項172に記載の方法。

【請求項174】

細胞が、がん性組織中にある、請求項172に記載の方法。

【請求項175】

20

細胞が、高いTGFシグナル伝達を有する組織中にある、請求項172に記載の方法。

【請求項176】

請求項1から153のいずれか一項に記載の化合物を、対象内に存在するCAPN1、CAPN2及び/又はCAPN9酵素と接触させる工程を含む、カルパインを阻害するための方法。

【請求項177】

請求項1から153のいずれか一項に記載の化合物を、対象内に存在するCAPN1、CAPN2及び/又はCAPN9酵素と接触させることを含む、カルパスタチン(CAST)と競合的な結合の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

30

本発明は、化学及び医療の分野に関する。更に特に、本発明は、小分子カルパインモジュレーターとしての非大環状 β -ケトアミド化合物、組成物、それらの調製、及び治療剤としてのそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

線維性疾患は、先進国世界における死亡の推定45%を占めるが、こうした疾患の治療の開発は、まだその幼年期にある。特発性肺線維症、腎線維症、全身性硬化症及び肝臓硬変等の線維性疾患のための現在の処置は、数が少なく、線維症の症状の一部を軽減するのみである一方で、根本原因を処置できないでいる。

【0003】

40

これらの病態に関与している多様な病因の現在の限定された理解にもかかわらず、諸線維性疾患にわたって、罹患臓器の表現型が類似していることは、共通の病原経路の存在を強く支持する。現在、線維性疾患の主要ドライバーは、正常に機能する細胞の線維症促進性細胞への形質転換を促進することができる高形質転換増殖因子ベータ(TGF β)シグナル伝達経路であることが認識されている。これらの形質転換細胞は、「筋線維芽細胞」と名付けられ、大量の細胞外マトリックスタンパク質及びマトリックス分解酵素を分泌して、癒痕組織の形成及び終局的な臓器不全をもたらすことがある。この細胞プロセスは、形質転換であり、「筋線維芽細胞分化」と名付けられる(これは、上皮間葉移行(EpMT)、並びにそのバリエーション、例えば内皮間葉移行(EnMT)、及び線維芽細胞から筋線維芽細胞への移行(FMT)を含む)。このプロセスは、線維性疾患の処置のための主要な標的である。

50

筋線維芽細胞分化は、高いTGF β に慢性的に曝露されたがん細胞内で起こり、静止した上皮細胞が運動型、侵襲的にし、転移を引き起こすことも示された。したがって、がんの文脈内で、シグナル伝達は、薬物耐性の獲得、免疫系回避、及び幹細胞特性の発達と関連することが報告されている。

【0004】

筋線維芽細胞分化阻害薬の非常に大きな潜在性、及び実際に役立つ処置を開発する多数の試みにもかかわらず、今までに集められたデータは、まだ実用的治療につながっていない。これは、一部には、理想的な標的タンパク質の欠如による。筋線維芽細胞分化プロセスを標的化するという初期の戦略は、標的リガンド活性化剤(例えばアルファ ν インテグリン)、リガンド受容体相互作用(例えば、中和抗体を使用すること)又はTGF β 受容体キナーゼ活性(例えば、シグナル伝達を遮断するための小分子化学化合物薬物)を含めて、様々な方法によるTGF β シグナル伝達経路の近位阻害に焦点を合わせた。残念ながら、TGF β は、多くの生理学的機能を有する多面発現性サイトカインであるので、TGF β シグナル伝達の全般的抑制は、重度の副作用とも関連した。加えて、現在のデータは、こうした近位阻害が、こうした薬物の有用性を限定する病理回避戦略(即ち、重複又は代償によるもの)に対して脆弱であり得ることを示唆する。問題を更に複雑にしているのは、がんにおいて、TGF β シグナル伝達が、抗腫瘍原性増殖インヒビターとして早くから機能するが、後に腫瘍促進性になり、シグナル伝達の病原性要素の選択的阻害が非常に強く所望される別の理由であることである。これらの固有の制限に照らして、現在の処置戦略は、TGF β シグナル伝達における重大な遠位事象の同定及び阻害に再び焦点を合わせており、これは理論上、TGF β シグナル伝達の生理学的機能ではなく、病理を優先的に標的化する。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【特許文献1】WO 87/05297、Johnstonら、9月11日公表、1987

【非特許文献】

【0006】

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

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

【非特許文献3】E. B. Rocheによって編集された「Bioreversible Carriers in Drug Design: Theory and Application」、Pergamon Press: New York、14~21 (1987)

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

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

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

【非特許文献7】P.G.M. Green、T.W. Wutts、Protecting Groups in Organic Synthesis (第3版) Wiley、New York (1999)

【非特許文献8】R. Larock、Comprehensive Organic Transformations、VCH Publishers、1989

【非特許文献9】L. Paquette、編集、Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis、John Wiley and Sons、1995

【非特許文献10】Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis、1~15巻(John Wiley、and Sons、1991)

【非特許文献11】Rodd's Chemistry of Carbon Compounds、1~5巻

【非特許文献12】Supplementals (Elsevier Science Publishers、1989)

【非特許文献13】Organic Reactions、1~40巻(John Wiley、and Sons、1991)

10

20

30

40

50

【非特許文献 1 4】March's Advanced Organic Chemistry、(John Wiley、and Sons、第5版、2001)

【非特許文献 1 5】Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc.、1989)

【非特許文献 1 6】Rotsteinら、Spirocyclic hypervalent iodine(III)-mediated radio fluorination of non-activated and hindered aromatics、Nature Communications、2014、5巻、4365 ~ 4371頁

【非特許文献 1 7】Rotsteinら、Mechanistic Studies and Radiofluorination of Structurally Diverse Pharmaceuticals with Spirocyclic Iodonium(III) Ylides、Chemical Science、2016、7巻、4407 ~ 4417頁

【非特許文献 1 8】Remington's The Science and Practice of Pharmacy、第21版、Lippincott Williams & Wilkins (2005)

【非特許文献 1 9】Modern Pharmaceutics、第4版、9章及び10章(Banker & Rhodes版、2002)

【非特許文献 2 0】Liebermanら、Pharmaceutical Dosage Forms; Tablets (1989)

【非特許文献 2 1】Ansel、Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms 第8版(2004)

【非特許文献 2 2】Powellら、Compendium of Excipients for Parenteral Formulations、PDA J Pharm Sci and Tech 1998、52 238 ~ 311頁

【非特許文献 2 3】Nemaら、Excipients and Their Role in Approved Injectable Products: Current Usage and Future Directions、PDA J Pharm Sci and Tech 2011、65 287 ~ 332頁

【非特許文献 2 4】March Advanced Organic Chemistry (Wiley)

【非特許文献 2 5】Care及びSundberg、Advanced Organic Chemistry

【非特許文献 2 6】T. Greene及びP. Wuts Protecting Groups in Organic Synthesis、第4版、John Wiley & Sons (2007)

【非特許文献 2 7】Miettinenら(1994)。「TGF-beta induced transdifferentiation of mammary epithelial cells to mesenchymal cells: involvement of type I receptors.」 J Cell Biol 127(6 Pt 2):2021 ~ 36頁

【非特許文献 2 8】Lamouilleら(2014)。「Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition」。Nat Rev Mol Cell Biol 15(3):178 ~ 96頁

【非特許文献 2 9】Pegorierら(2010)。「Bone Morphogenetic Protein (BMP)-4 and BMP-7 regulate differentially Transforming Growth Factor (TGF)-B1 in normal human lung fibroblasts (NHLF)」 Respir Res 11:85

【非特許文献 3 0】Lee、J Clin Invest、1995

【非特許文献 3 1】Tsukamoto、Semin Liver Dis、1990

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0007】

式(1):

【0008】

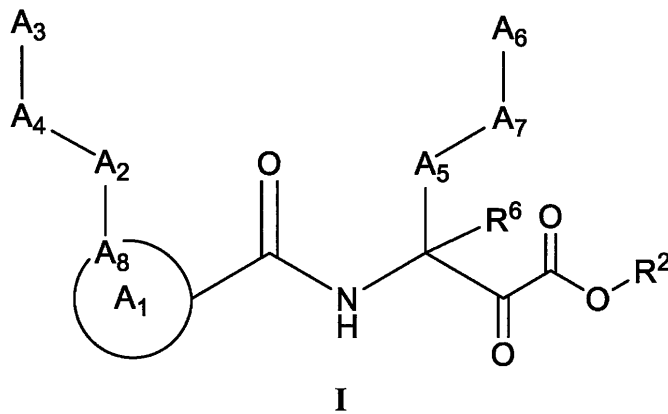
10

20

30

40

【化1】



10

【0009】

の構造を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩、式中、

A₁は、置換されていてもよい5員～10員のヘテロシクリル；置換されていてもよい5員、8員、又は9員のヘテロアリール；及び置換されていてもよいC₃～₁₀カルボシクリルからなる群から選択され、

20

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

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

30

A₂及びA₄が単結合であるとき、A₃は、A₈に直接結合しており、

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

40

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

A₆は、置換されていてもよいC₆～₁₀アリール、置換されていてもよい5員～10員のヘテロアリール、置換されていてもよい3員～10員のヘテロシクリル、置換されていてもよいC₃

50

C_{1-10} カルボシクリル、置換されていてもよい C_{1-8} アルキル、置換されていてもよい C_{2-8} アルケニル、置換されていてもよい $-O-C_{1-6}$ アルキル、置換されていてもよい $-O-C_{2-6}$ アルケニル、 $-OSO_2CF_3$ 、及び任意の天然又は非天然アミノ酸側鎖からなる群から選択され、 A_7 は、置換されていてもよい C_{6-10} アリール、置換されていてもよい5員~10員のヘテロアリール、置換されていてもよい3員~10員のヘテロシクリル、置換されていてもよい C_3-10 カルボシクリル、置換されていてもよい C_{1-8} アルキル、 $-S-$ 、 $S(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-NR-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-OC(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-NHC(O)O-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-NHC(S)NH-$ 、 $-NHC(S)O-$ 、 $-NHC(S)-$ 、及び単結合からなる群から選択され、 A_5 及び A_7 が単結合であるとき、 A_6 は、 R^8 が結合している炭素に直接結合しており、 A_8 は、 A_1 の環員であり、C及びNからなる群から選択され、
 R は、 $-H$ 、ハロ、置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、置換されていてもよい C_{1-8} アルコキシアリル、置換されていてもよい2員~5員のポリエチレングリコール、置換されていてもよい C_{3-7} カルボシクリル、置換されていてもよい5員~10員のヘテロシクリル、置換されていてもよい C_{6-10} アリール、置換されていてもよい C_{6-10} アリール(C_1-C_6)アルキル、及び置換されていてもよい5員~10員のヘテロアリールから独立して選択され、
 R^2 は、 $-H$ 、置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、置換されていてもよい C_{1-8} アルコキシアリル、置換されていてもよい2員~5員のポリエチレングリコール、置換されていてもよい C_{3-7} カルボシクリル、置換されていてもよい5員~10員のヘテロシクリル、置換されていてもよい C_{6-10} アリール、及び置換されていてもよい C_{6-10} アリール(C_1-C_6)アルキルから独立して選択され、
 R^6 は、 $-H$ 及び置換されていてもよい C_{1-4} アルキルから独立して選択され、
 n はそれぞれ独立して、0~3の整数となるように選択される。

10

20

30

40

50

【0010】

本明細書において開示されている他の実施形態としては、本明細書において開示されている化合物の治療有効量及び薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物が挙げられる。

【0011】

本明細書において開示されている他の実施形態としては、本明細書において開示されている化合物を、それを必要とする対象に投与する工程を含む、CAPN1、CAPN2若しくはCAP9、又はその組合せの生理学的効果によって少なくとも部分的に媒介される疾患及び病態を処置する方法が挙げられる。

【0012】

一部の実施形態において、本明細書において開示されている化合物は、以下の1つの特異的インヒビターである：CAPN1、CAPN2又はCAPN9。

【0013】

一部の実施形態において、本明細書において開示されている化合物は、以下の1つの選択的インヒビターである：CAPN1、CAPN2又はCAPN9。

【0014】

一部の実施形態において、本明細書において開示されている化合物は、以下の選択的インヒビターである：CAPN1及びCAPN2、又はCAPN1及びCAPN9、又はCAPN2及びCAPN9。

【0015】

一部の実施形態において、本明細書において開示されている化合物は、CAPN1、CAPN2及び/又はCAPN9の有効なインヒビターである。

【0016】

一部の実施形態において、本明細書において開示されている非大環状 α -ケトアミド化合物は、線維症又は炎症から生じ、具体的に筋線維芽細胞分化と関連するものを含めた病態の宿主を処置することに広く有効である。したがって、本明細書において開示されている化合物は、多様なセットの、限定されないが以下を含む疾患若しくは障害、又は限定されないが以下を含む症状を生じる疾患若しくは障害のための活性治療薬である：肝臓線維症、腎臓線維症、肺臓線維症、過敏性肺臓炎、間質性の線維症、全身性強皮症、黄斑変性症、膵臓線維症、脾臓の線維症、心臓線維症、縦隔線維症、骨髄線維症、心内膜心筋線維症、

後腹膜線維症、進行性塊状線維症、腎原性全身性線維症、外科手術の線維性合併症、移植臓器における慢性同種移植血管症及び/若しくは慢性拒絶、虚血性再灌流損傷関連線維症、注射による線維症、硬変、びまん性実質性肺疾患、精管切除後疼痛症候群、及び関節リウマチ疾患又は障害。他の実施形態において、本明細書において開示されている化合物は、代謝及び反応動態研究、検出及び画像化技術、並びに放射性処置において使用することができる。

【0017】

一部の実施形態において、本明細書において開示されている化合物は、限定されないが以下を含む疾患若しくは病態、又は限定されないが以下を含む対象における症状を生じる疾患若しくは病態を処置するために使用される：肝臓線維症、腎臓線維症、肺線維症、過敏性肺臓炎、間質性線維症、全身性強皮症、黄斑変性症、膵臓線維症、脾臓の線維症、心臓線維症、縦隔線維症、骨髄線維症、心内膜心筋線維症、後腹膜線維症、進行性塊状線維症、腎原性全身性線維症、外科手術の線維性合併症、移植臓器における慢性同種移植血管症及び/又は慢性拒絶、虚血性再灌流損傷関連線維症、注射による線維症、硬変、びまん性実質性肺疾患、精管切除後疼痛症候群、並びに関節リウマチ疾患。

10

【0018】

ある特定の実施形態において、方法は、カルパイン1 (CAPN1)、カルパイン2 (CAPN2)及び/若しくはカルパイン9 (CAPN9)の酵素活性によって少なくとも部分的に影響される又はCAPN1、CAPN2及び/若しくはCAPN9によって少なくとも部分的に媒介される病態又は障害を軽減又は軽快させるために提供され、ここで、病態は、以下を含む、又は以下を含む症状を生じる：肝臓線維症、腎臓線維症、肺線維症、過敏性肺臓炎、間質性線維症、全身性強皮症、黄斑変性症、膵臓線維症、脾臓の線維症、心臓線維症、縦隔線維症、骨髄線維症、心内膜心筋線維症、後腹膜線維症、進行性塊状線維症、腎原性全身性線維症、外科手術の線維性合併症、移植臓器における慢性同種移植血管症及び/若しくは慢性拒絶、虚血性再灌流損傷関連線維症、注射による線維症、硬変、びまん性実質性肺疾患、精管切除後疼痛症候群、並びに/又は関節リウマチ。

20

【0019】

一部の実施形態において、本発明の方法、化合物及び/又は組成物は、予防治療のために使用される。

【0020】

一部の実施形態において、CAPN1、CAPN2及び/又はCAPN9阻害化合物は、ヒト疾患の動物モデルにおいて効力を実証する。具体的に、本明細書において開示されている化合物を用いるマウス、ウサギ及び他の哺乳動物対象のインビボ処置は、ヒトにおけるCAPN1、CAPN2及び/又はCAPN9活性をモジュレートするとともにそれによって対応する医学的病態を軽快させるための治療剤として、これらの化合物の有用性を確立する。

30

【0021】

一部の実施形態は、筋線維芽細胞分化を阻害するための化合物、医薬組成物、及び使用の方法を提供する。一部の実施形態は、CAPN1、CAPN2及び/若しくはCAPN9又はこれらの酵素活性の組合せ、例えばCAPN1及びCAPN2、又はCAPN1及びCAPN9、又はCAPN2及びCAPN9を阻害するための化合物、医薬組成物、及び使用の方法を提供する。一部の実施形態は、CAPN1、CAPN2及び/若しくはCAPN9又はこれらの酵素活性組合せを阻害するための、疾患及び障害の処置のための方法を提供する。

40

【発明を実施するための形態】

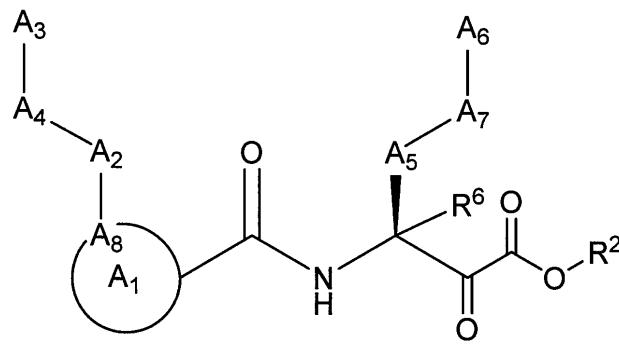
【0022】

一部の実施形態において、カルパインモジュレーターとして作用する非大環状 β -ケトアミドである化合物が提供される。これらの化合物の各種実施形態としては、上に記載されている通りの式Iの構造を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩が挙げられる。式Iの構造は、以下の構造及びその混合物を含めて、全ての立体異性体及びラセミ混合物を包含する：

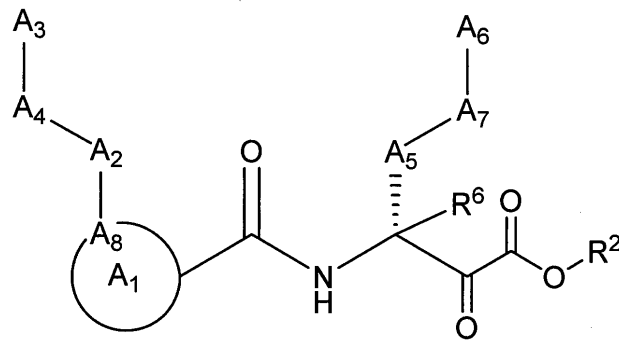
【0023】

50

【化2】



10



20

【0024】

式(1)の化合物の一部の実施形態において：

A₁は、置換されていてもよい6員～10員のヘテロシクリル；置換されていてもよい5員、8員、又は9員のヘテロアリール；及び置換されていてもよいC₃～₁₀カルボシクリルからなる群から選択され、

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

30

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

A₃は、置換されていてもよいC₆～₁₀アリール、置換されていてもよい5員～10員のヘテロアリール、置換されていてもよい3員～10員のヘテロシクリル、及び置換されていてもよいC₃～₁₀カルボシクリルからなる群から選択され、

40

A₆は、置換されていてもよいC₆～₁₀アリール、置換されていてもよい5員～10員のヘテロアリール、置換されていてもよい3員～10員のヘテロシクリル、置換されていてもよいC₃～₁₀カルボシクリル、置換されていてもよいC₁～₈アルキル、置換されていてもよい-O-C₁～₆アルキル、置換されていてもよい-O-C₂～₆アルケニル、及び任意の天然又は非天然アミノ酸側鎖からなる群から選択され、

Rは独立して、-H、ハロ、置換されていてもよいC₁～₄アルキル、置換されていてもよいC₁～₈アルコキシアルキル、置換されていてもよい2員～5員のポリエチレングリコール、置換されていてもよいC₃～₇カルボシクリル、置換されていてもよい5員～10員のヘテロシク

50

リル、置換されていてもよい $C_6 \sim 10$ アリール、置換されていてもよい $C_6 \sim 10$ アリール($C_1 \sim C_6$)アルキル、及び置換されていてもよい5員～10員のヘテロアリールから選択され、 R^2 は独立して、-H、置換されていてもよい $C_1 \sim 4$ アルキル、置換されていてもよい $C_1 \sim 8$ アルコシアルキル、置換されていてもよい2員～5員のポリエチレングリコール、置換されていてもよい $C_3 \sim 7$ カルボシクリル、置換されていてもよい5員～10員のヘテロシクリル、置換されていてもよい $C_6 \sim 10$ アリール、及び置換されていてもよい $C_6 \sim 10$ アリール($C_1 \sim C_6$)アルキルから選択される。

【0025】

式(1)の化合物の一部の実施形態としては、 A_1 が、置換されていてもよい5員～10員のヘテロシクリルである場合に、5員～10員のヘテロシクリルがオキソで置換されていない化合物が挙げられる。

10

【0026】

式(1)の化合物の一部の実施形態としては、 A_1 が、置換されていてもよい6員～10員のヘテロシクリルである場合、6員～10員のヘテロシクリルがオキソで置換されていない化合物が挙げられる。

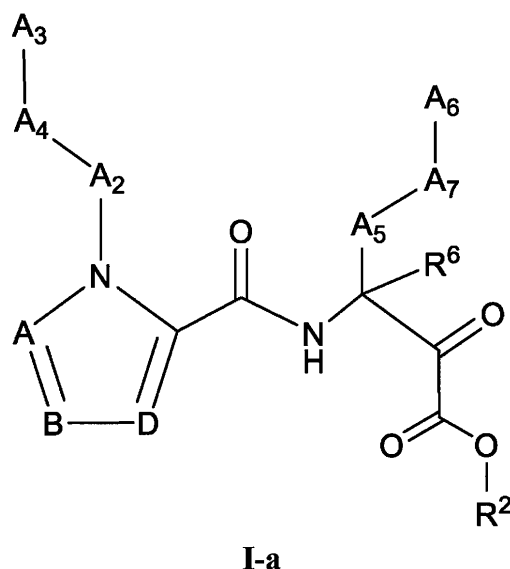
【0027】

式(1)の化合物の一部の実施形態としては、式(1-a)：

【0028】

【化3】

20



30

【0029】

の構造を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩が挙げられ、式中、A、B及びDは各々独立して、C(R^4)及びNからなる群から選択され、各 R^4 は独立して、-H、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 7$ カルボシクリル(ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシで置換されていてもよい)、ハロ、ヒドロキシ、及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシからなる群から選択される。

40

【0030】

式(1-a)の化合物又はそれらの薬学的に許容される塩の一部の実施形態において；A、B及びDは独立して、CH及びNからなる群から選択される。一部の実施形態において、AはNであり、BはCHであり、DはCHである。一部の実施形態において、AはCHであり、BはNであり、DはCHである。一部の実施形態において、AはNであり、BはNであり、DはNである。

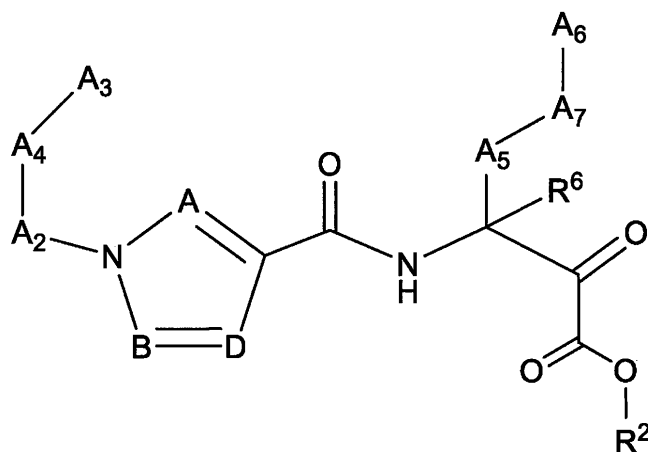
【0031】

式(1)の化合物の一部の実施形態としては、式(1-b)：

50

【 0 0 3 2 】

【 化 4 】



I-b

10

20

【 0 0 3 3 】

の構造を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩が挙げられ、式中、
 A、B及びDは各々独立して、C(R⁴)及びNからなる群から選択され、各R⁴は独立して、-H、C₁~₄アルキル、C₁~₄ハロアルキル、C₃~₇カルボシクリル(ハロ、C₁~₆アルキル、C₁~₆アルコキシ、C₁~₆ハロアルキル、及びC₁~₆ハロアルコキシで置換されていてもよい)、ハロ、ヒドロキシ、及びC₁~₆アルコキシからなる群から選択される。

【 0 0 3 4 】

式(I-b)の化合物又はそれらの薬学的に許容される塩の一部の実施形態において；A、B及びDは独立して、CH及びNからなる群から選択される。

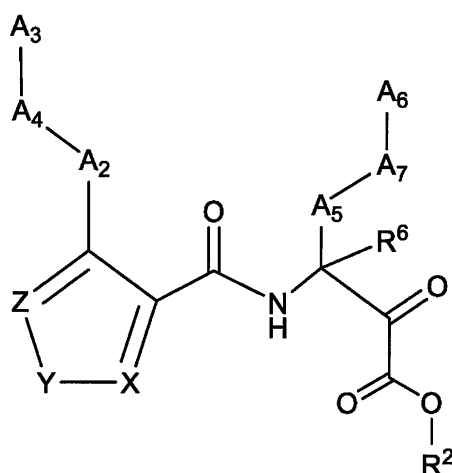
【 0 0 3 5 】

式(I)の化合物の一部の実施形態としては、式(I-c)：

30

【 0 0 3 6 】

【化5】



I-c

10

【0037】

20

の構造を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩が挙げられ、式中、Yは、NR⁵、O、S及びSO₂からなる群から選択され、X及びZは各々独立して、C(R⁴)及びNからなる群から選択され、各R⁴は独立して、-H、C₁~₄アルキル、C₁~₄ハロアルキル、C₃~₇カルボシクリル(ハロ、C₁~₆アルキル、C₁~₆アルコキシ、C₁~₆ハロアルキル、及びC₁~₆ハロアルコキシで置換されていてもよい)、ハロ、ヒドロキシ、及びC₁~₆アルコキシからなる群から選択され、R⁵は、-H、C₁~₄アルキル、C₁~₄ハロアルキル、及びC₃~₇カルボシクリル(ハロ、C₁~₆アルキル、C₁~₆アルコキシ、C₁~₆ハロアルキル、及びC₁~₆ハロアルコキシで置換されていてもよい)からなる群から選択される。

【0038】

30

式(I-c)の化合物の一部の実施形態において、ZはNであり、YはNR⁵であり、XはCHである。

【0039】

式(I-c)の化合物の一部の実施形態において、R⁵は、-H、C₁~₄アルキル、C₁~₄ハロアルキル及びシクロプロピルからなる群から選択される。

【0040】

式(I-c)の化合物の一部の実施形態において、ZはNであり、YはOであり、XはC(R⁴)である。式(I-c)の化合物の一部の実施形態において、ZはNであり、YはSであり、XはC(R⁴)である。式(I-c)の化合物の一部の実施形態において、ZはC(R⁴)であり、YはSであり、XはC(R⁴)である。

40

【0041】

式(I-c)の化合物の一部の実施形態において、ZはC(R⁴)であり、YはOであり、XはC(R⁴)である。式(I-c)の化合物の一部の実施形態において、ZはC(R⁴)であり、YはSであり、XはNである。式(I-c)の化合物の一部の実施形態において、ZはC(R⁴)であり、YはOであり、XはNである。

【0042】

式(I-c)の化合物の一部の実施形態において、ZはNであり、YはSであり、XはNである。式(I-c)の化合物の一部の実施形態において、ZはNであり、YはOであり、XはNである。

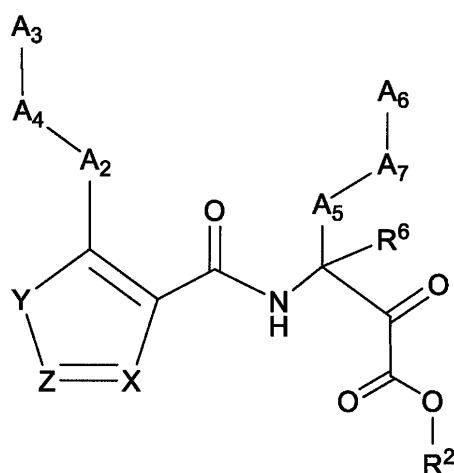
【0043】

式(I)の化合物の一部の実施形態としては、式(I-d):

【0044】

50

【化6】



I-d

10

【0045】

20

の構造を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩が挙げられ、式中、Yは、NR⁵、O、S及びSO₂からなる群から選択され、X及びZは各々独立して、C(R⁴)及びNからなる群から選択され、各R⁴は独立して、-H、C₁~₄アルキル、C₁~₄ハロアルキル、C₃~₇カルボシクリル(ハロ、C₁~₆アルキル、C₁~₆アルコキシ、C₁~₆ハロアルキル、及びC₁~₆ハロアルコキシで置換されていてもよい)、ハロ、ヒドロキシ、及びC₁~₆アルコキシからなる群から選択され、R⁵は、-H、C₁~₄アルキル、C₁~₄ハロアルキル、及びC₃~₇カルボシクリル(ハロ、C₁~₆アルキル、C₁~₆アルコキシ、C₁~₆ハロアルキル、及びC₁~₆ハロアルコキシで置換されていてもよい)からなる群から選択される。

【0046】

30

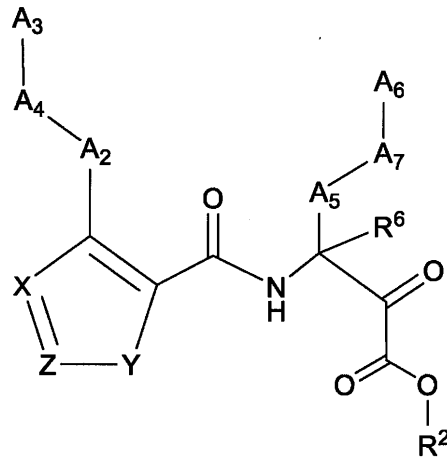
式(I-d)の化合物又はそれらの薬学的に許容される塩の一部の実施形態において；X及びZは独立して、CH及びNからなる群から選択される。式(I-d)の化合物の一部の実施形態において、YはNR⁵であり、ZはNであり、XはCHである。式(I-d)の化合物の一部の実施形態において、ZはC(R⁴)であり、YはOであり、XはNである。式(I-d)の化合物の一部の実施形態において、ZはC(R⁴)であり、YはSであり、XはNである。

【0047】

式(I)の化合物の一部の実施形態としては、式(I-e)：

【0048】

【化7】



I-e

10

【0049】

20

の構造を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩が挙げられ、式中、Yは、NR⁵、O、S及びSO₂からなる群から選択され、X及びZは各々独立して、C(R⁴)及びNからなる群から選択され、各R⁴は独立して、-H、C₁~₄アルキル、C₁~₄ハロアルキル、C₃~₇カルボシクリル(ハロ、C₁~₆アルキル、C₁~₆アルコキシ、C₁~₆ハロアルキル、及びC₁~₆ハロアルコキシで置換されていてもよい)、ハロ、ヒドロキシ、及びC₁~₆アルコキシからなる群から選択され、R⁵は、-H、C₁~₄アルキル、C₁~₄ハロアルキル、及びC₃~₇カルボシクリル(ハロ、C₁~₆アルキル、C₁~₆アルコキシ、C₁~₆ハロアルキル、及びC₁~₆ハロアルコキシで置換されていてもよい)からなる群から選択される。

【0050】

30

式(I-e)の化合物又はそれらの薬学的に許容される塩の一部の実施形態において；X及びZは独立して、CH及びNからなる群から選択される。式(I-e)の化合物の一部の実施形態において、XはでありCH、ZはでありN、YはNR⁵である。

【0051】

式(I-e)の化合物の一部の実施形態において、XはでありN、ZはでありC(R⁴)、YはOである。

【0052】

式(I-e)の化合物の一部の実施形態において、R⁴は、-H及びC₁~₄アルキルから選択される。

【0053】

40

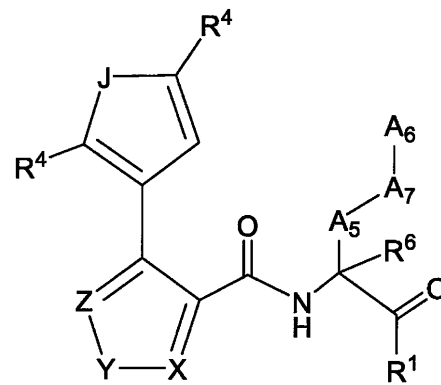
式(I-e)の化合物の一部の実施形態において、XはNであり、ZはC(R⁴)であり、YはSである。式(I-e)の化合物の一部の実施形態において、XはNであり、ZはNであり、YはSである。

【0054】

式(II)

【0055】

【化8】



II

10

【0056】

の化合物又はその薬学的に許容される塩の一部の実施形態において、式中、

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

A₆は、置換されていてもよいC₆～₁₀アリール、置換されていてもよい5員～10員のヘテロアリール、置換されていてもよい3員～10員のヘテロシクリル、置換されていてもよいC₃～₁₀カルボシクリル、置換されていてもよいC₁～₈アルキル、置換されていてもよいC₂～₈アルケニル、置換されていてもよい-O-C₁～₆アルキル、置換されていてもよい-O-C₂～₆アルケニル、-OSO₂CF₃、及び任意の天然又は非天然アミノ酸側鎖からなる群から選択され、

A₇は、置換されていてもよいC₆～₁₀アリール、置換されていてもよい5員～10員のヘテロアリール、置換されていてもよい3員～10員のヘテロシクリル、置換されていてもよいC₃～₁₀カルボシクリル、置換されていてもよいC₁～₈アルキル、-S-、S(=O)-、-SO₂-、-O-、-C(=S)-、-C(=O)-、-NR-、-CH=CH-、-OC(O)NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(O)O-、-NHC(O)-、-NHC(S)NH-、-NHC(S)O-、-NHC(S)-、及び単結合からなる群から選択され、

A₅及びA₇が単結合であるとき、A₆は、R⁶が結合している炭素に直接結合しており、

Yは、NR⁵及びSからなる群から選択され、

X及びZは各々独立して、C(R⁴)及びNからなる群から選択され、

Jは、O及びSからなる群から選択され、

各R⁴は独立して、-H、C₁～₄アルキル、C₁～₄ハロアルキル、C₃～₇カルボシクリル(ハロ、C₁～₆アルキル、C₁～₆アルコキシ、C₁～₆ハロアルキル、及びC₁～₆ハロアルコキシで置換されていてもよい)、ハロ、ヒドロキシ、及びC₁～₆アルコキシからなる群から選択され、

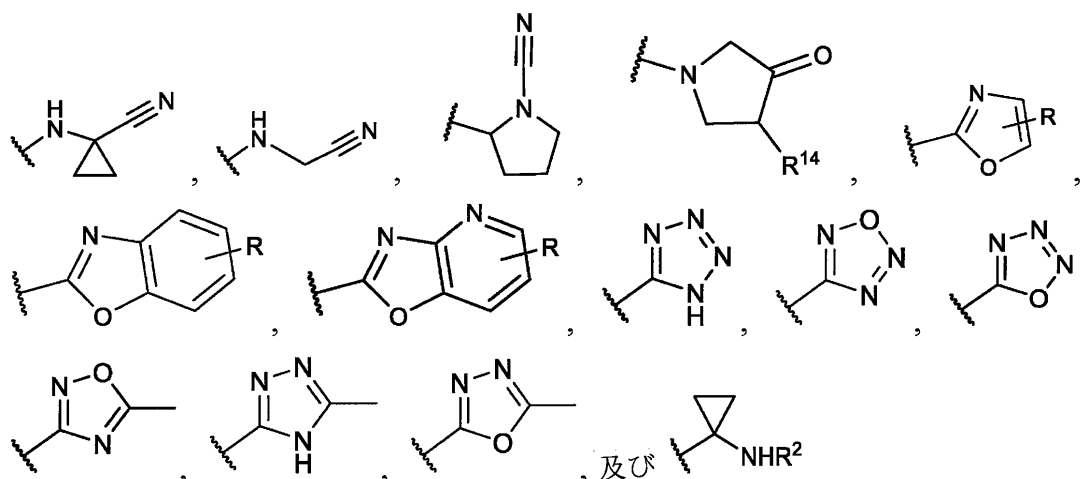
R⁵は、-H、C₁～₄アルキル、C₁～₄ハロアルキル、及びC₃～₇カルボシクリル(ハロ、C₁～₆アルキル、C₁～₆アルコキシ、C₁～₆ハロアルキル、及びC₁～₆ハロアルコキシで置換されていてもよい)からなる群から選択され、

R¹は、H、-OH、-COOR²、C₁～₄ハロアルキル、-COOH、-CH₂NO₂、-C(=O)NOR、-NH₂、-CONR²R³、-CH(CH₃)=CH₂、-CH(CF₃)NR²R³、-C(F)=CHCH₂CH₃、

【0057】

40

【化9】



10

【0058】

からなる群から選択され、

20

R¹⁴は、ハロであり、

各R、R²及びR³は独立して、-H、置換されていてもよいC₁~₄アルキル、置換されていてもよいC₁~₈アルコキシアルキル、置換されていてもよい2員~5員のポリエチレングリコール、置換されていてもよいC₃~₇カルボシクリル、置換されていてもよい5員~10員のヘテロシクリル、置換されていてもよいC₆~₁₀アリール、置換されていてもよいC₆~₁₀アリール(C₁~₆)アルキル、及び置換されていてもよい5員~10員のヘテロアリールから選択され、

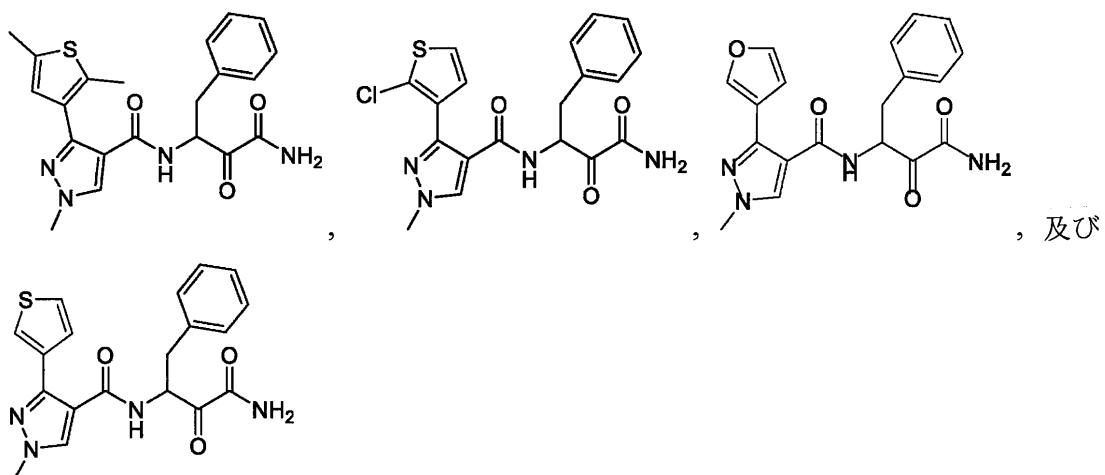
R⁶は独立して、-H及び置換されていてもよいC₁~₄アルキルから選択され、

nはそれぞれ独立して、0~3の整数となるように選択され、ここで、該化合物は、

30

【0059】

【化10】



40

【0060】

からなる群から選択されない。

50

【0061】

式(II)の化合物又はそれらの薬学的に許容される塩の一部の実施形態においてZはNであり、YはNR⁵であり、XはCHである。式(II)の化合物の一部の実施形態において、R⁵は、-H、C₁~₄アルキル、C₁~₄ハロアルキル及びシクロプロピルからなる群から選択される。式(II)の化合物の一部の実施形態において、ZはNであり、YはSであり、XはNである。

【0062】

式(II)の化合物又はそれらの薬学的に許容される塩の一部の実施形態において；R¹は-C(=O)NR²R³である。式(II)の化合物の一部の実施形態において、R¹は-CONH₂である。式(II)の化合物の一部の実施形態において、R²は-Hであり、R³は、置換されていてもよいC₁~₄アルキルである。式(II)の化合物の一部の実施形態において、R²は-Hであり、R³は、-H、C-アミドで置換されていてもよいC₁~₄アルキル、及びC₃~₆シクロアルキルからなる群から選択される。

10

【0063】

式(II)の化合物又はそれらの薬学的に許容される塩の一部の実施形態において；R³は、エチル又はシクロプロピルから選択される。式(II)の化合物の一部の実施形態において、R³は、C-アミドで置換されているメチルである。式(II)の化合物の一部の実施形態において、R³は-Hである。式(II)の化合物の一部の実施形態において、R³は、置換されていてもよいC₁~₄アルキルである。式(II)の化合物の一部の実施形態において、R³はベンジルである。

【0064】

式(II)の化合物の一部の実施形態において、R¹は-COOR²である。式(II)の化合物の一部の実施形態において、R²は、-H、C-アミドで置換されていてもよいC₁~₄アルキル、及びC₃~₆シクロアルキルからなる群から選択される。

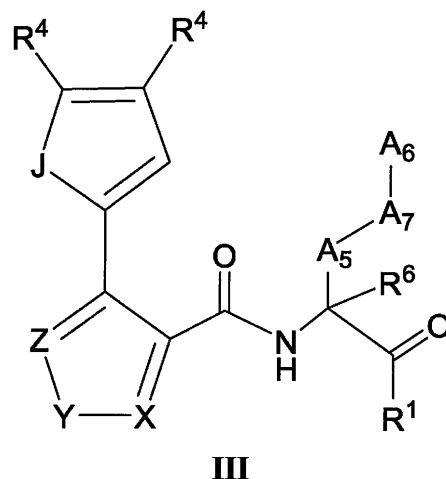
20

【0065】

式(III)

【0066】

【化11】



30

40

【0067】

の化合物又はその薬学的に許容される塩の一部の実施形態において、式中、A₅は、置換されていてもよい3員~10員のヘテロシクリル、置換されていてもよいC₆~₁₀アリール、置換されていてもよい5員~10員のヘテロアリール、置換されていてもよいC₃~₁₀カルボシクリル、置換されていてもよいC₁~₈アルキル、-S-、-S(=O)-、-SO₂-、-O-、-C(=S)-、-C(=O)-、-NR-、-CH=CH-、-OC(O)NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(O)O-、-NHC(O)-、-

50

NHC(S)NH-, -NHC(S)O-, -NHC(S)-、及び単結合からなる群から選択され、

A₆は、置換されていてもよいC₆-₁₀アリール、置換されていてもよい5員~10員のヘテロアリール、置換されていてもよい3員~10員のヘテロシクリル、置換されていてもよいC₃-₁₀カルボシクリル、置換されていてもよいC₁-₈アルキル、置換されていてもよいC₂-₈アルケニル、置換されていてもよい-O-C₁-₆アルキル、置換されていてもよい-O-C₂-₆アルケニル、-OSO₂CF₃、及び任意の天然又は非天然アミノ酸側鎖からなる群から選択され、

A₇は、置換されていてもよいC₆-₁₀アリール、置換されていてもよい5員~10員のヘテロアリール、置換されていてもよい3員~10員のヘテロシクリル、置換されていてもよいC₃-₁₀カルボシクリル、置換されていてもよいC₁-₈アルキル、-S-, S(=O)-、-SO₂-、-O-, -C(=S)-、-C(=O)-、-NR-, -CH=CH-, -OC(O)NH-, -NHC(O)NH-, -NHC(O)O-, -NHC(O)-、-NH

10

C(S)NH-, -NHC(S)O-, -NHC(S)-、及び単結合からなる群から選択され、

A₅及びA₇が単結合であるとき、A₆は、R⁶が結合している炭素に直接結合しており、

Yは、NR⁵及びSからなる群から選択され、

X及びZは各々独立して、C(R⁴)及びNからなる群から選択され、

Jは、O及びSからなる群から選択され、

各R⁴は独立して、-H、C₁-₄アルキル、C₁-₄ハロアルキル、C₃-₇カルボシクリル(ハロ、C₁-₆アルキル、C₁-₆アルコキシ、C₁-₆ハロアルキル、及びC₁-₆ハロアルコキシで置換されていてもよい)、ハロ、ヒドロキシ、及びC₁-₆アルコキシからなる群から選択され、

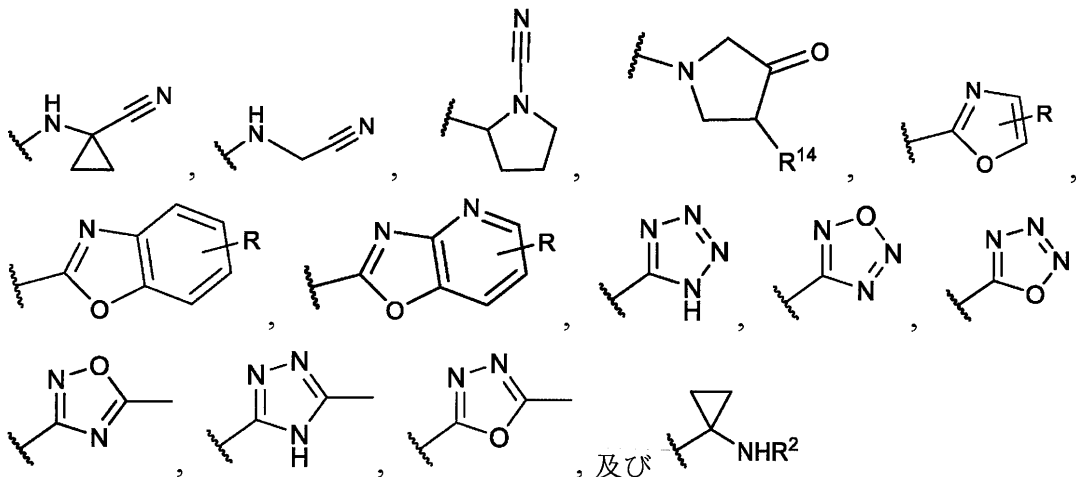
R⁵は、-H、C₁-₄アルキル、C₁-₄ハロアルキル、及びC₃-₇カルボシクリル(ハロ、C₁-₆アルキル、C₁-₆アルコキシ、C₁-₆ハロアルキル、及びC₁-₆ハロアルコキシで置換されていてもよい)からなる群から選択され、

20

R¹は、H、-OH、-COOR²、C₁-₄ハロアルキル、-COOH、-CH₂NO₂、-C(=O)NOR、-NH₂、-CONR² R³、-CH(CH₃)=CH₂、-CH(CF₃)NR²R³、-C(F)=CHCH₂CH₃、

【0068】

【化12】



30

40

【0069】

からなる群から選択され、

R¹⁴は、ハロであり、

各R、R²及びR³は独立して、-H、置換されていてもよいC₁-₄アルキル、置換されていてもよいC₁-₈アルコキシアルキル、置換されていてもよい2員~5員のポリエチレングリコール、置換されていてもよいC₃-₇カルボシクリル、置換されていてもよい5員~10員のヘテロシクリル、置換されていてもよいC₆-₁₀アリール、置換されていてもよいC₆-₁₀アリー

50

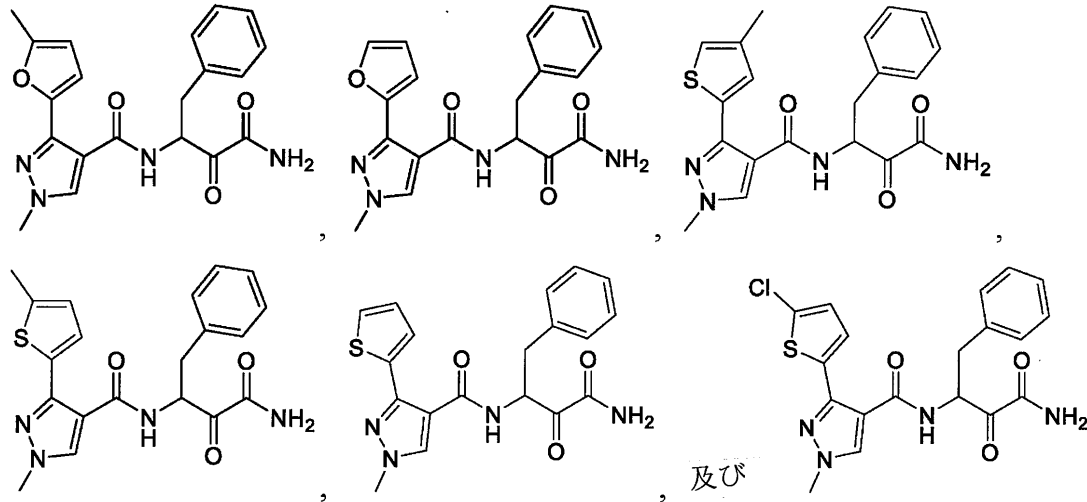
ル(C₁~C₆)アルキル、及び置換されていてもよい5員~10員のヘテロアリアルから選択され、

R⁶は独立して、-H及び置換されていてもよいC₁~₄アルキルから選択され、

nはそれぞれ独立して、0~3の整数となるように選択され、ここで、該化合物は、

【0070】

【化13】



10

20

【0071】

からなる群から選択されない。

【0072】

式(III)の化合物又はそれらの薬学的に許容される塩の一部の実施形態において;ZisN、YisNR⁵、及びXは、CHである。式(III)の化合物の一部の実施形態において、R⁵は、-H、C₁~₄アルキル、C₁~C₄ハロアルキル及びシクロプロピルからなる群から選択される。式(III)の化合物の一部の実施形態において、ZはNであり、YはSであり、XはNである。

30

【0073】

式(III)の化合物又はそれらの薬学的に許容される塩の一部の実施形態において;R¹は、-CONR²R³である。式(III)の化合物の一部の実施形態において、R¹は、-CONH₂である。式(III)の化合物の一部の実施形態において、R²は-Hであり、R³は、置換されていてもよいC₁~₄アルキルである。式(III)の化合物の一部の実施形態において、R²は-Hであり、R³は、-H、C-アミドで置換されていてもよいC₁~₄アルキル、及びC₃~₆シクロアルキルからなる群から選択される。

【0074】

式(III)の化合物又はそれらの薬学的に許容される塩の一部の実施形態において;R³は、エチル又はシクロプロピルから選択される。式(III)の化合物の一部の実施形態において、R³は、C-アミドで置換されているメチルである。式(III)の化合物の一部の実施形態において、R³は-Hである。式(III)の化合物の一部の実施形態において、R³は、置換されていてもよいC₁~₄アルキルである。式(III)の化合物の一部の実施形態において、R³はベンジルである。

40

【0075】

式(III)の化合物の一部の実施形態において、R¹は-COOR²である。式(III)の化合物の一部の実施形態において、R²は、-H、C-アミドで置換されていてもよいC₁~₄アルキル、及びC₃~₆シクロアルキルからなる群から選択される。

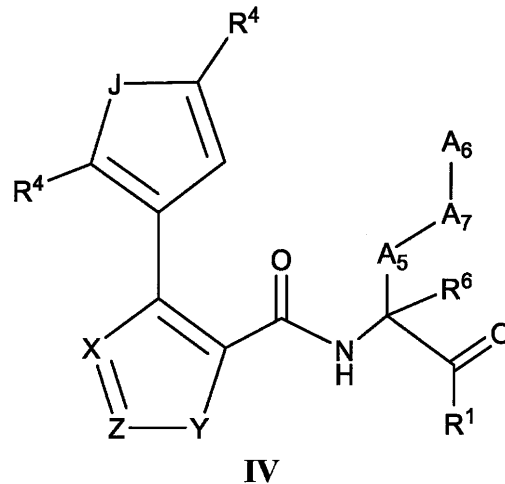
【0076】

式(IV):

50

【 0 0 7 7 】

【 化 1 4 】



10

【 0 0 7 8 】

20

の化合物又はその薬学的に許容される塩の一部の実施形態において、式中、
 A_5 は、置換されていてもよい3員～10員のヘテロシクリル、置換されていてもよい C_{6-10} アリール、置換されていてもよい5員～10員のヘテロアリール、置換されていてもよい C_{3-10} カルボシクリル、置換されていてもよい C_{1-8} アルキル、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-NR-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-OC(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-NHC(O)O-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-NHC(S)NH-$ 、 $-NHC(S)O-$ 、 $-NHC(S)-$ 、及び単結合からなる群から選択され、

A_6 は、置換されていてもよい C_{6-10} アリール、置換されていてもよい5員～10員のヘテロアリール、置換されていてもよい3員～10員のヘテロシクリル、置換されていてもよい C_{3-10} カルボシクリル、置換されていてもよい C_{1-8} アルキル、置換されていてもよい C_{2-8} アルケニル、置換されていてもよい $-O-C_{1-6}$ アルキル、置換されていてもよい $-O-C_{2-6}$ アルケニル、 $-OSO_2CF_3$ 、及び任意の天然又は非天然アミノ酸側鎖からなる群から選択され、

30

A_7 は、置換されていてもよい C_{6-10} アリール、置換されていてもよい5員～10員のヘテロアリール、置換されていてもよい3員～10員のヘテロシクリル、置換されていてもよい C_{3-10} カルボシクリル、置換されていてもよい C_{1-8} アルキル、 $-S-$ 、 $S(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-NR-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-OC(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-NHC(O)O-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-NHC(S)NH-$ 、 $-NHC(S)O-$ 、 $-NHC(S)-$ 、及び単結合からなる群から選択され、

A_5 及び A_7 が単結合であるとき、 A_6 は、 R^6 が結合している炭素に直接結合しており、

Y は、 NR^5 、 O 、 S 及び SO_2 からなる群から選択され、

X 及び Z は各々独立して、 $C(R^4)$ 及び N からなる群から選択され、

J は、 O 及び S からなる群から選択され、

40

各 R^4 は独立して、 $-H$ 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{3-7} カルボシクリル(ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{1-6} ハロアルコキシで置換されていてもよい)、ハロ、ヒドロキシ、及び C_{1-6} アルコキシからなる群から選択され、

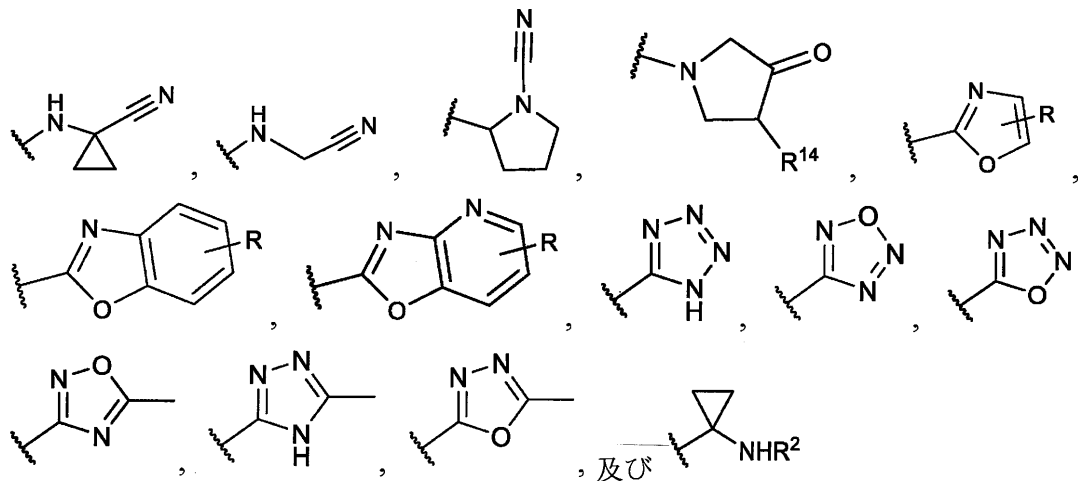
R^5 は、 $-H$ 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、及び C_{3-7} カルボシクリル(ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{1-6} ハロアルコキシで置換されていてもよい)からなる群から選択され、

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

【 0 0 7 9 】

50

【化15】



10

【0080】

からなる群から選択され、

20

R¹⁴は、ハロゲンであり、

各R、R²及びR³は独立して、-H、置換されていてもよいC₁~₄アルキル、置換されていてもよいC₁~₈アルコキシアルキル、置換されていてもよい2員~5員のポリエチレングリコール、置換されていてもよいC₃~₇カルボシクリル、置換されていてもよい5員~10員のヘテロシクリル、置換されていてもよいC₆~₁₀アリール、置換されていてもよいC₆~₁₀アリール(C₁~C₆)アルキル、及び置換されていてもよい5員~10員のヘテロアリールから選択され、

R⁶は独立して、-H及び置換されていてもよいC₁~₄アルキルから選択され、

nはそれぞれ独立して、0~3の整数となるように選択される。

【0081】

30

式(IV)の化合物又はそれらの薬学的に許容される塩の一部の実施形態において；X及びZは独立して、C(R⁴)及びNからなる群から選択される。式(IV)の化合物の一部の実施形態において、XはNであり、ZはC(R⁴)であり、YはOである。式(IV)の化合物の一部の実施形態において、R⁴は、-H及びC₁~₄アルキルから選択される。

【0082】

式(IV)の化合物又はそれらの薬学的に許容される塩の一部の実施形態において；R¹は-C(=O)NR²R³である。式(IV)の化合物の一部の実施形態において、R¹は-CONH₂である。式(IV)の化合物の一部の実施形態において、R²は-Hであり、R³は、置換されていてもよいC₁~₄アルキルである。式(IV)の化合物の一部の実施形態において、R²は-Hであり、R³は、-H、C-アミドで置換されていてもよいC₁~₄アルキル、及びC₃~₆シクロアルキルからなる群から選択される。

40

【0083】

式(IV)の化合物又はそれらの薬学的に許容される塩の一部の実施形態において；R³は、エチル又はシクロプロピルから選択される。式(IV)の化合物の一部の実施形態において、R³は、C-アミドで置換されているメチルである。式(IV)の化合物の一部の実施形態において、R³は-Hである。式(IV)の化合物の一部の実施形態において、R³は、置換されていてもよいC₁~₄アルキルである。式(IV)の化合物の一部の実施形態において、R³はベンジルである。

【0084】

式(IV)の化合物の一部の実施形態において、R¹は-COOR²である。式(IV)の化合物の一部

50

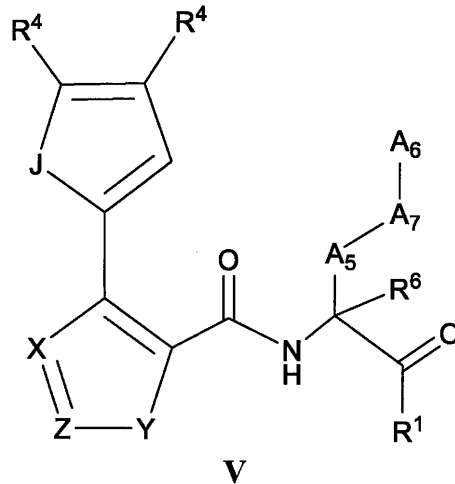
の実施形態において、 R^2 は、-H、C-アミドで置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ アルキル、及び $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルからなる群から選択される。

【0085】

式(V):

【0086】

【化16】



10

20

【0087】

の化合物又はその薬学的に許容される塩の一部の実施形態において、式中、

A_5 は、置換されていてもよい3員~10員のヘテロシクリル、置換されていてもよい $C_6 \sim 10$ アリール、置換されていてもよい5員~10員のヘテロアリール、置換されていてもよい $C_3 \sim 10$ カルボシクリル、置換されていてもよい $C_1 \sim 8$ アルキル、-S-、-S(=O)-、-SO₂-、-O-、-C(=S)-、-C(=O)-、-NR-、-CH=CH-、-OC(O)NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(O)O-、-NHC(O)-、-NHC(S)NH-、-NHC(S)O-、-NHC(S)-、及び単結合からなる群から選択され、

30

A_6 は、置換されていてもよい $C_6 \sim 10$ アリール、置換されていてもよい5員~10員のヘテロアリール、置換されていてもよい3員~10員のヘテロシクリル、置換されていてもよい $C_3 \sim 10$ カルボシクリル、置換されていてもよい $C_1 \sim 8$ アルキル、置換されていてもよい $C_2 \sim 8$ アルケニル、置換されていてもよい-O-C₁~₆アルキル、置換されていてもよい-O-C₂~₆アルケニル、-OSO₂CF₃、及び任意の天然又は非天然アミノ酸側鎖からなる群から選択され、

A_7 は、置換されていてもよい $C_6 \sim 10$ アリール、置換されていてもよい5員~10員のヘテロアリール、置換されていてもよい3員~10員のヘテロシクリル、置換されていてもよい $C_3 \sim 10$ カルボシクリル、置換されていてもよい $C_1 \sim 8$ アルキル、-S-、S(=O)-、-SO₂-、-O-、-C(=S)-、-C(=O)-、-NR-、-CH=CH-、-OC(O)NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(O)O-、-NHC(O)-、-NHC(S)NH-、-NHC(S)O-、-NHC(S)-、及び単結合からなる群から選択され、

40

A_5 及び A_7 が単結合であるとき、 A_6 は、 R^6 が結合している炭素に直接結合しており、

Yは、NR⁵、O、S及びSO₂からなる群から選択され、

X及びZは各々独立して、C(R^4)及びNからなる群から選択され、

Jは、O及びSからなる群から選択され、

各 R^4 は独立して、-H、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 7$ カルボシクリル(ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシで置換されていてもよい)、ハロ、ヒドロキシ、及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシからなる群から選択され、

R^5 は、-H、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、及び $C_3 \sim 7$ カルボシクリル(ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシで置換さ

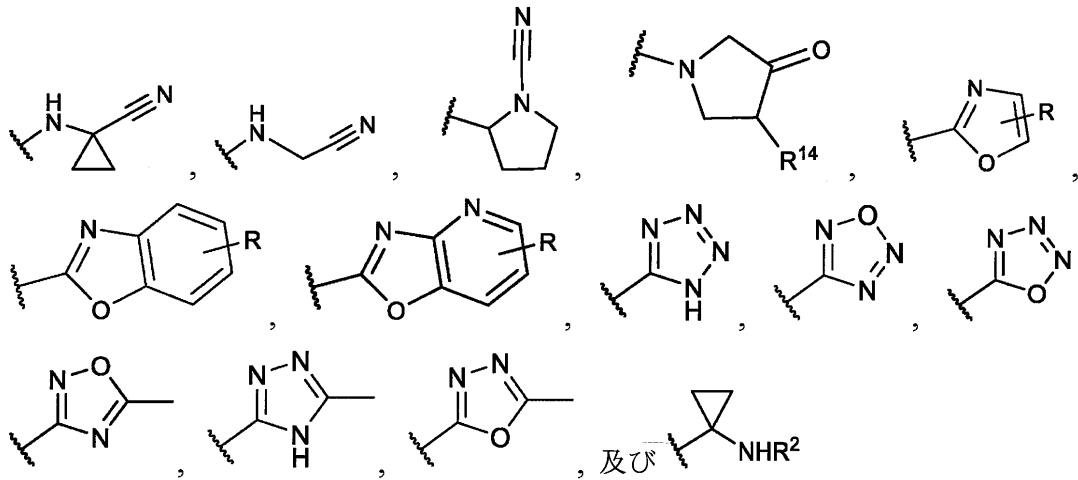
50

れていてもよい)からなる群から選択され、

R^1 は、H、-OH、-COOR²、C₁~₄ハロアルキル、-COOH、-CH₂NO₂、-C(=O)NOR、-NH₂、-CONR²、
R³、-CH(CH₃)=CH₂、-CH(CF₃)NR²R³、-C(F)=CHCH₂CH₃、

【0088】

【化17】



10

20

【0089】

からなる群から選択され、

R^{14} は、ハロであり、

各R、R²及びR³は独立して、-H、置換されていてもよいC₁~₄アルキル、置換されていてもよいC₁~₈アルコキシアリル、置換されていてもよい2員~5員のポリエチレングリコール、置換されていてもよいC₃~₇カルボシクリル、置換されていてもよい5員~10員のヘテロシクリル、置換されていてもよいC₆~₁₀アリール、置換されていてもよいC₆~₁₀アリール(C₁~C₆)アルキル、及び置換されていてもよい5員~10員のヘテロアリールから選択され、

30

R^6 は独立して、-H及び置換されていてもよいC₁~₄アルキルから選択され、

nはそれぞれ独立して、0~3の整数となるように選択される。

【0090】

式(V)の化合物又はそれらの薬学的に許容される塩の一部の実施形態において; X及びZは独立して、C(R⁴)及びNからなる群から選択される。式(V)の化合物の一部の実施形態において、XはNであり、ZはC(R⁴)であり、YはOである。式(V)の化合物の一部の実施形態において、R⁴は、-H及びC₁~₄アルキルから選択される。

【0091】

式(V)の化合物又はそれらの薬学的に許容される塩の一部の実施形態において; R¹は-CO NR²R³である。式(V)の化合物の一部の実施形態において、R¹は-CONH₂である。式(V)の化合物の一部の実施形態において、R²は-Hであり、R³は、置換されていてもよいC₁~₄アルキルである。式(V)の化合物の一部の実施形態において、R²は-Hであり、R³は、-H、C-アミドで置換されていてもよいC₁~₄アルキル、及びC₃~₆シクロアルキルからなる群から選択される。

40

【0092】

式(V)の化合物又はそれらの薬学的に許容される塩の一部の実施形態において; R³は、エチル又はシクロプロピルから選択される。式(V)の化合物の一部の実施形態において、R³は、C-アミドで置換されているメチルである。式(V)の化合物の一部の実施形態において、R³は-Hである。式(V)の化合物の一部の実施形態において、R³は、置換されていてもよ

50

いC₁~₄アルキルである。式(V)の化合物の一部の実施形態において、R³はベンジルである。

【0093】

式(V)の化合物の一部の実施形態において、R¹は-COOR²である。式(V)の化合物の一部の実施形態において、R²は、-H、C-アミドで置換されていてもよいC₁~₄アルキル、及びC₃~₆シクロアルキルからなる群から選択される。

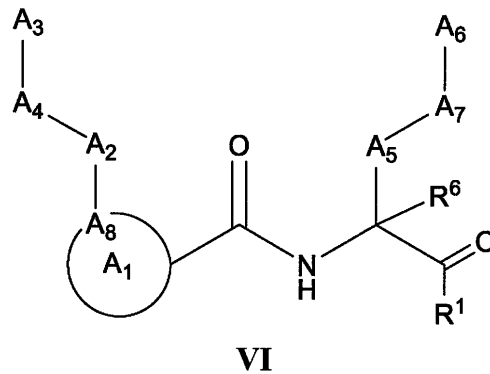
【0094】

式(VI):

【0095】

【化18】

10



20

【0096】

の化合物又はその薬学的に許容される塩の一部の実施形態において、式中、

A₁は、置換されていてもよい5員~10員のヘテロアリール;置換されていてもよい5員~10員のヘテロシクリル;及び置換されていてもよいC₃~₁₀カルボシクリルからなる群から選択され、

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

30

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

40

A₂及びA₄が単結合であるとき、A₃は、A₈に直接結合しており、

A₃は、置換されていてもよいC₆~₁₀アリール、置換されていてもよい5員~10員のヘテロアリール、置換されていてもよい3員~10員のヘテロシクリル、及び置換されていてもよいC₃~₁₀カルボシクリルからなる群から選択され、又はA₂が、置換されていてもよい3員~10員のヘテロシクリル、置換されていてもよいC₆~₁₀アリール、置換されていてもよい5員~10員のヘテロアリール、及び置換されていてもよいC₃~₁₀カルボシクリルから選択される場合、A₃は、水素、置換されていてもよいC₆~₁₀アリール、置換されていてもよい5員~10員のヘテロアリール、置換されていてもよい3員~10員のヘテロシクリル、置換さ

50

れていてもよいC₃ - 10カルボシクリル、-C CH、及び置換されていてもよい2員~5員のポリエチレングリコールからなる群から選択され、

A₈は、A₁の環員であり、C及びNからなる群から選択され、

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

A₆は、置換されていてもよいC₆ - 10アリール、置換されていてもよい5員~10員のヘテロアリール、置換されていてもよい3員~10員のヘテロシクリル、置換されていてもよいC₃ - 10カルボシクリル、置換されていてもよいC₁ - 8アルキル、置換されていてもよいC₂ - 8アルケニル、置換されていてもよい-O-C₁ - 6アルキル、置換されていてもよい-O C₂ - 6アルケニル、-OSO₂CF₃、及び任意の天然又は非天然アミノ酸側鎖からなる群から選択され、

A₇は、置換されていてもよいC₆ - 10アリール、置換されていてもよい5員~10員のヘテロアリール、置換されていてもよい3員~10員のヘテロシクリル、置換されていてもよいC₃ - 10カルボシクリル、置換されていてもよいC₁ - 8アルキル、-S-、S(=O)-、-SO₂-、-O-、-C(=S)-、-C(=O)-、-NR-、-CH=CH-、-OC(O)NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(O)O-、-NHC(O)-、-NHC(S)NH-、-NHC(S)O-、-NHC(S)-、及び単結合からなる群から選択され、

A₅及びA₇が単結合であるとき、A₆は、R⁶が結合している炭素に直接結合しており、

R¹は、-C(=O)N(R²)O(R³)、-C(=O)N(R²)NR²R³及び-CR₂OR³からなる群から選択され、

各R、R²及びR³は独立して、-H、置換されていてもよいC₁ - 4アルキル、置換されていてもよいC₁ - 8アルコキシアリール、置換されていてもよい2員~5員のポリエチレングリコール、置換されていてもよいC₃ - 7カルボシクリル、置換されていてもよい5員~10員のヘテロシクリル、置換されていてもよいC₆ - 10アリール、置換されていてもよいC₆ - 10アリール(C₁ - C₆)アルキル、及び置換されていてもよい5員~10員のヘテロアリールから選択され、

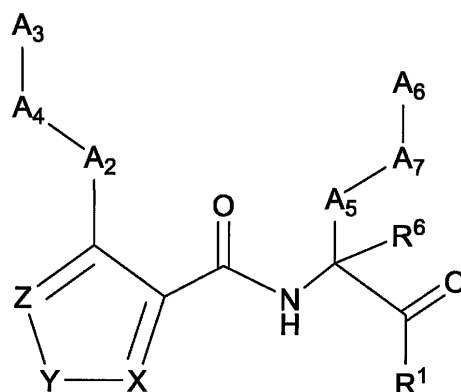
R⁶は独立して、-H及び置換されていてもよいC₁ - 4アルキルから選択され、nはそれぞれ独立して、0~3の整数となるように選択される。

【0097】

式(VI)の化合物の一部の実施形態としては、式(VI-a):

【0098】

【化19】



VI-a

【0099】

の構造を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩が挙げられ、式中、

10

20

30

40

50

Yは、NR⁵、O、S及びSO₂からなる群から選択され、

X及びZは各々独立して、C(R⁴)及びNからなる群から選択され、

各R⁴は独立して、-H、C₁~₄アルキル、C₁~₄ハロアルキル、C₃~₇カルボシクリル(ハロ、C₁~₆アルキル、C₁~₆アルコキシ、C₁~₆ハロアルキル、及びC₁~₆ハロアルコキシで置換されていてもよい)、ハロ、ヒドロキシ、及びC₁~₆アルコキシからなる群から選択され、

R⁵は、-H、C₁~₄アルキル、C₁~₄ハロアルキル、及びC₃~₇カルボシクリル(ハロ、C₁~₆アルキル、C₁~₆アルコキシ、C₁~₆ハロアルキル、及びC₁~₆ハロアルコキシで置換されていてもよい)からなる群から選択される。

【0100】

10

式(VI-a)の化合物又はそれらの薬学的に許容される塩の一部の実施形態において;ZはNであり、YはNR⁵であり、XはCHである。式(VI-a)の化合物の一部の実施形態において、R⁵は、-H、C₁~₄アルキル、C₁~₄ハロアルキル及びシクロプロピルからなる群から選択される。式(VI-a)の化合物の一部の実施形態において、ZはNであり、YはSであり、XはNである。式(VI-a)の化合物の一部の実施形態において、R²は-Hであり、R³は、置換されていてもよいC₁~₄アルキル及びC₃~₆シクロアルキルからなる群から選択される。

【0101】

式(VI-a)の化合物の一部の実施形態において、R²は-Hであり、R³は、置換されていてもよいC₁~₄アルキルである。式(VI-a)の化合物の一部の実施形態において、R³は、メチル、エチル又はシクロプロピルから選択される。式(VI-a)の化合物の一部の実施形態において、R²は-Hである。式(VI-a)の化合物の一部の実施形態において、R¹は、-C(=O)NHOMe、-C(=O)NHN(Me)₂及び-CH₂OHからなる群から選択される。

20

【0102】

式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)の一部の実施形態において、A₂、A₄及びA₃の、置換されていてもよい部分の少なくとも1つは、¹⁸Fで置換されている。

【0103】

式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)の一部の実施形態において、A₂、A₄及びA₃の、置換されていてもよい部分の少なくとも1つは、1つ又は複数の¹¹Cを含有するC₁~₆アルキルで置換されている。

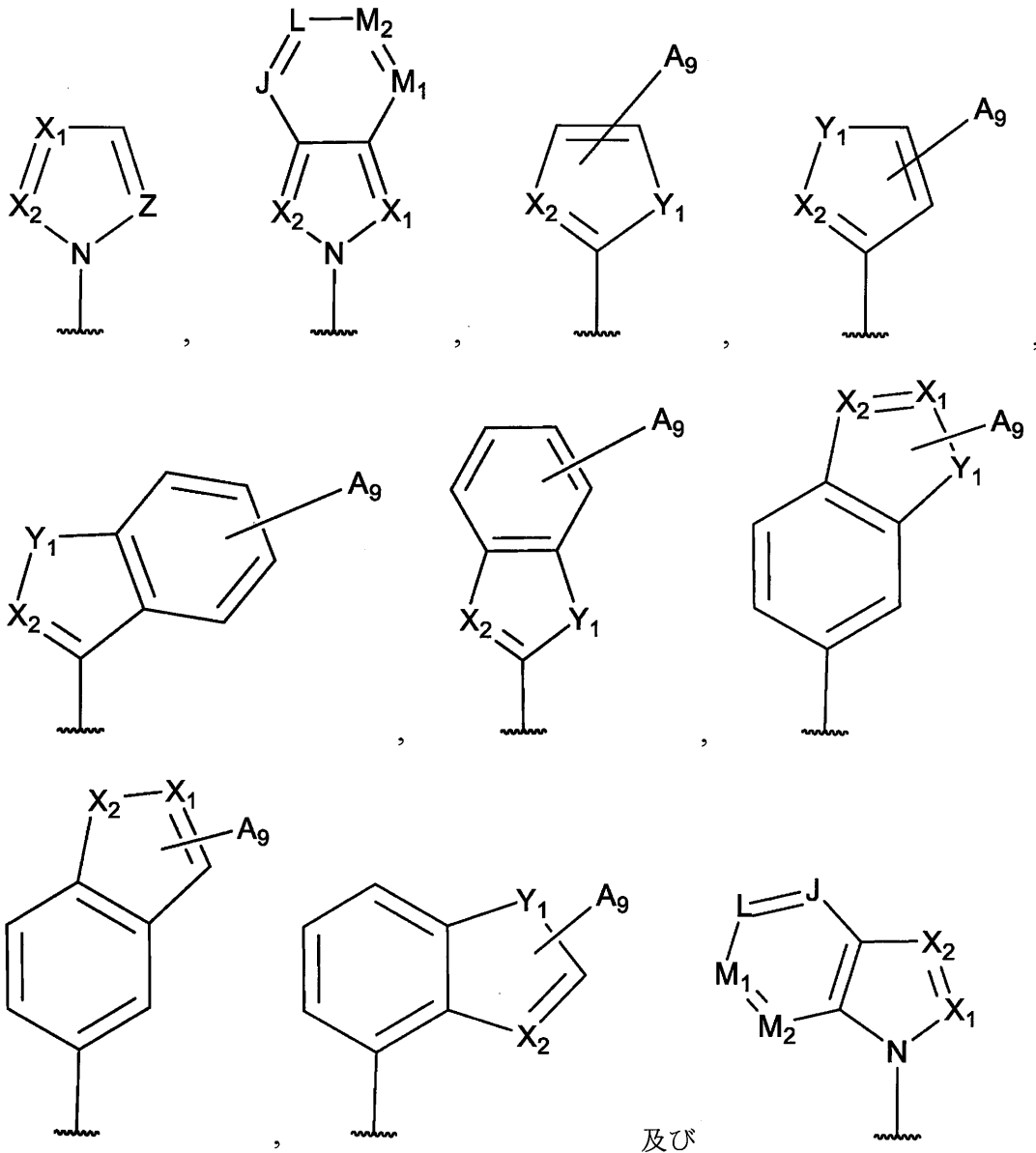
【0104】

30

式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)の化合物又はそれらの薬学的に許容される塩の一部の実施形態において; A₃は、

【0105】

【化20】



【0106】

からなる群から選択され、 A_9 は、H、 C_6-10 アリール、5員~10員のヘテロアリール、3員~10員のヘテロシクリル、及び C_3-10 カルボシクリル、 C_1-4 アルキルからなる群から選択され、 X_2 、 X_1 及びZは各々独立して、 $C(R^4)$ 及びNからなる群から選択され、 Y_1 は、 NR^5 、O及びSからなる群から選択され、J、L、 M_1 及び M_2 は各々独立して、 $C(R^4)$ 及びNからなる群から選択され、 R^4 は、-H、 C_1-4 アルキル、 C_1-4 ハロアルキル、 C_3-7 カルボシクリル(ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルキル、及び C_1-C_6 ハロアルコキシで置換されていてもよい)、ハロ、ヒドロキシ、及び C_1-C_6 アルコキシからなる群から選択され、 R^5 は、-H、 C_1-4 アルキル、 C_1-4 ハロアルキル、及び C_3-7 カルボシクリル(ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルキル、及び C_1-C_6 ハロアルコキシで置換されていてもよい)からなる群から選択される。

40

【0107】

式(1)、(1-a)、(1-b)、(1-c)、(1-d)、(1-e)の一部の実施形態において、 A_2 は- CH_2 -である。

50

【 0 1 0 8 】

式(1)、(1-a)、(1-b)、(1-c)、(1-d)、(1-e)の一部の実施形態において、 A_2 は-CH=CH-である。

【 0 1 0 9 】

式(1)、(1-a)、(1-b)、(1-c)、(1-d)、(1-e)の一部の実施形態において、 A_2 は-O-である。

【 0 1 1 0 】

式(1)、(1-a)、(1-b)、(1-c)、(1-d)、(1-e)の一部の実施形態において、 A_2 はSである。

【 0 1 1 1 】

式(1)、(1-a)、(1-b)、(1-c)、(1-d)、(1-e)の一部の実施形態において、 A_2 は単結合である。

10

【 0 1 1 2 】

式(1)、(1-a)、(1-b)、(1-c)、(1-d)、(1-e)の一部の実施形態において、 A_2 はフェニルである。

【 0 1 1 3 】

式(1)、(1-a)、(1-b)、(1-c)、(1-d)、(1-e)の一部の実施形態において、 A_3 は、置換されていてもよい C_{6-10} アリールである。

【 0 1 1 4 】

式(1)、(1-a)、(1-b)、(1-c)、(1-d)、(1-e)の一部の実施形態において、 A_2 は、置換されていてもよい3員～10員のヘテロシクリル、置換されていてもよい C_{6-10} アリール、置換されていてもよい5員又は7員～10員のヘテロアリール、置換されていてもよい C_{3-10} カルボシクリル、-S-、-S(=O)-、-SO₂-、-C(=S)-、-C(=O)-、-NR-、-CH=CH-、-C C-、-OC(O)NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(O)O-、-NHC(S)NH-、-NHC(S)O-及び-NHC(S)-からなる群から選択される。

20

【 0 1 1 5 】

式(1)、(1-a)、(1-b)、(1-c)、(1-d)、(1-e)の一部の実施形態において、 A_2 は、置換されていてもよい3員～10員のヘテロシクリル、置換されていてもよい C_{6-10} アリール、置換されていてもよい5員～10員のヘテロアリール、置換されていてもよい C_{3-10} カルボシクリル、及び-C C-からなる群から選択される。

30

【 0 1 1 6 】

式(1)、(1-a)、(1-b)、(1-c)、(1-d)、(1-e)の一部の実施形態において、 A_2 は、置換されていてもよい3員～10員のヘテロシクリル、置換されていてもよい C_{6-10} アリール、置換されていてもよい5員～10員のヘテロアリール、及び置換されていてもよい C_{3-10} カルボシクリルからなる群から選択される。

【 0 1 1 7 】

式(1)、(1-a)、(1-b)、(1-c)、(1-d)、(1-e)の一部の実施形態において、 A_4 は単結合である。

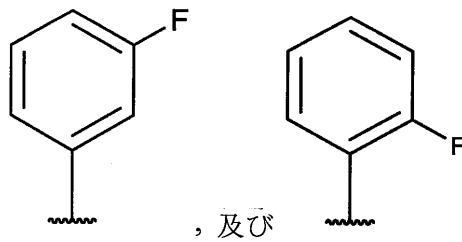
【 0 1 1 8 】

式(1)、(1-a)、(1-b)、(1-c)、(1-d)、(1-e)の一部の実施形態において、 A_3 は、

40

【 0 1 1 9 】

【化 2 1】



10

【 0 1 2 0 】

からなる群から選択される。

【 0 1 2 1 】

式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)の一部の実施形態において、 A_3 は、置換されていてもよい5員~10員のヘテロアリールである。

【 0 1 2 2 】

式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)及び(VI-a)の一部の実施形態において、 A_5 、 A_7 及び A_6 の、置換されていてもよい部分の少なくとも1つは、 ^{18}F で置換されている。

20

【 0 1 2 3 】

式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)及び(VI-a)の一部の実施形態において、 A_5 、 A_7 及び A_6 の、置換されていてもよい部分の少なくとも1つは、1つ又は複数の ^{11}C を含有する $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルで置換されている。

【 0 1 2 4 】

式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)及び(VI-a)の一部の実施形態において、 A_6 は、フェニルである。

【 0 1 2 5 】

式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)及び(VI-a)の一部の実施形態において、 A_6 は、置換されていてもよい $\text{C}_6 \sim 10$ アリール、置換されていてもよい5員~10員のヘテロアリール、置換されていてもよい3員~10員のヘテロシクリル、置換されていてもよい $\text{C}_3 \sim 10$ カルボシクリル、置換されていてもよい $\text{C}_1 \sim 8$ アルキル、置換されていてもよい $\text{-O-C}_1 \sim 6$ アルキル、及び置換されていてもよい $\text{-O-C}_2 \sim 6$ アルケニルからなる群から選択される。

30

【 0 1 2 6 】

式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)及び(VI-a)の一部の実施形態において、 A_7 は $\text{-CH}_2\text{-}$ である。

【 0 1 2 7 】

式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)及び(VI-a)の一部の実施形態において、 A_7 は -CH=CH- である。

40

【 0 1 2 8 】

式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(V)及び(VI-a)の一部の実施形態において、 A_7 は -O- である。

【 0 1 2 9 】

式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)及び(VI-a)の一部の実施形態において、 A_7 はSである。

【 0 1 3 0 】

式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)及び(VI-a)の一部の実施形態において、 A_7 は単結合である。

【 0 1 3 1 】

50

式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)及び(VI-a)の一部の実施形態において、 A_7 は、置換されていてもよい C_6-10 アリールである。

【0132】

式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)及び(VI-a)の一部の実施形態において、 A_7 はフェニルである。

【0133】

式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)及び(VI-a)の一部の実施形態において、 A_5 は $-CH_2-$ である。

【0134】

式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)及び(VI-a)の一部の実施形態において、 A_5 は、 $-CH_2-$ 又は $-CH_2CH_2-$ であり、 A_7 は単結合であり、 A_6 は、 C_1-C_4 アルキル、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい5員~10員のヘテロアリールからなる群から選択される。

【0135】

式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)及び(VI-a)の一部の実施形態において、 A_6 は、置換されていてもよいフェニルである。

【0136】

式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(V)及び(VI-a)の一部の実施形態において、 A_6 は非置換フェニルである。

【0137】

式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)及び(VI-a)の一部の実施形態において、 A_6 は、1つ又は複数の C_1-4 アルキル、 C_3-7 カルボシクリル、ハロ、ヒドロキシ、及び C_1-C_6 アルコキシで置換されていてもよいフェニルである。

【0138】

式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)及び(VI-a)の一部の実施形態において、 A_5 は単結合であり、 A_7 は単結合であり、 A_6 は C_1-C_5 アルキルである。

【0139】

式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)及び(VI-a)の一部の実施形態において、 R^2 は、 $-H$ 及び置換されていてもよい C_1-4 アルキルである。

【0140】

式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)及び(VI-a)の一部の実施形態において、 R^2 は、 C -アミドで置換されていてもよい C_1-C_4 アルキル、及び C_3-C_6 シクロアルキルからなる群から選択される。

【0141】

式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)及び(VI-a)の一部の実施形態において、 R^2 は、メチル又はエチルから選択される。

【0142】

式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)及び(VI-a)の一部の実施形態において、 R^2 はベンジルである。

【0143】

式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)及び(VI-a)の一部の実施形態において、 R^6 は、 $-H$ 及び置換されていてもよい C_1-4 アルキルである。

【0144】

式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)及び(VI-a)の一部の実施形態において、 R^6 は、置換されていてもよい C_1-4 アルキルである。

【0145】

式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)及び(VI-a)の一部の実施形態において、 R^6 は、置換されていてもよい C_1-4 アルキルである。

a)の一部の実施形態において、R⁶はメチルである。

【0146】

式(1)の一部の実施形態において、A₁は、置換されていてもよい6員～10員のヘテロシクリル；1つ又は複数のC₁～₄アルキル、C₃～₇カルボシクリル、ハロ、ヒドロキシ又はC₁～₆アルコキシで置換されていてもよい5員のヘテロシクリル；置換されていてもよい5員、8員、又は9員のヘテロアリアル；及び置換されていてもよいC₃～₁₀カルボシクリルからなる群から選択される。式(1)の一部の実施形態において、A₁は、1つ又は複数のC₁～₄アルキル、C₃～₇カルボシクリル、ハロ、ヒドロキシ又はC₁～₆アルコキシで置換されていてもよい5員のヘテロシクリル、及び置換されていてもよい5員のヘテロアリアルからなる群から選択される。

10

【0147】

式(1)の一部の実施形態において、A₁は、置換されていてもよい5員のヘテロアリアルである。

【0148】

一部の実施形態としては、本明細書に記載されている通りの化合物38、40、41、42、60、64、65、67、72、74、106、107、108からなる群から選択される化合物、及びその薬学的に許容される塩が挙げられる。

【0149】

一部の実施形態としては、本明細書に記載されている通りの化合物15、19～21、23～24、26、28、36、46、52、55、57、79からなる群から選択される化合物、及びその薬学的に許容される塩が挙げられる。

20

【0150】

一部の実施形態としては、本明細書に記載されている通りの化合物78、81、84、90、92、98からなる群から選択される化合物及びその薬学的に許容される塩が挙げられる。

【0151】

一部の実施形態としては、本明細書に記載されている通りの化合物109、110、111、113からなる群から選択される化合物、及びその薬学的に許容される塩が挙げられる。

【0152】

一部の実施形態としては、化合物1～14、16～18、22、25、27、29～35、37、39、45、47～51、53～54、58～59、61～63、68～71、73、75～77、80、82～83、85～88、89、91、93～97、99～104、112、112、115からなる群から選択される化合物、及びその薬学的に許容される塩が挙げられる。各種実施形態は、上記化合物のS-エナンチオマー、R-エナンチオマー又はラセミ体を含む。

30

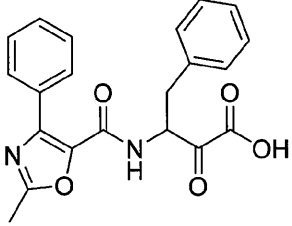
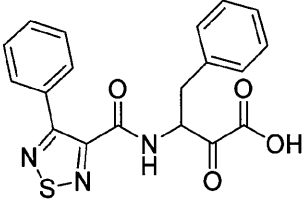
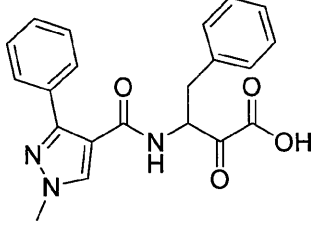
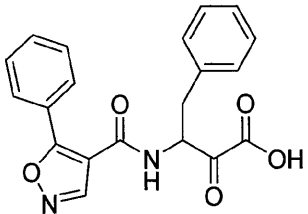
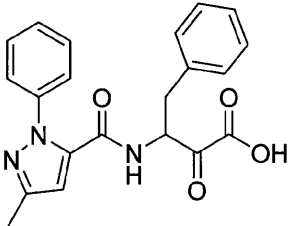
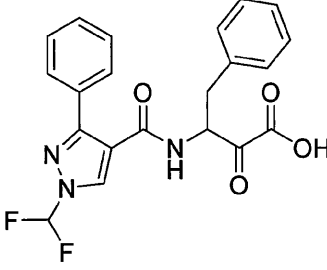
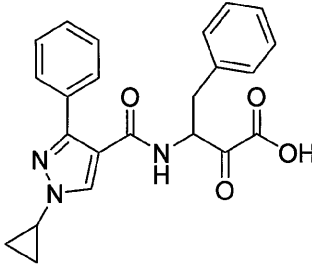
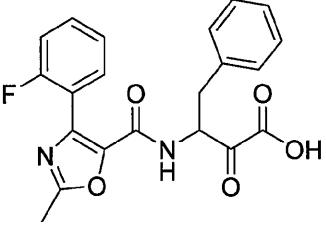
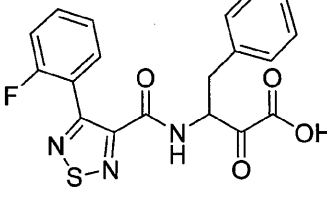
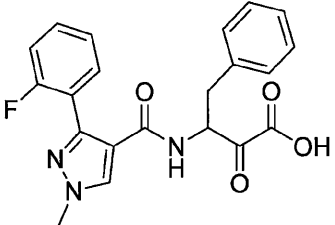
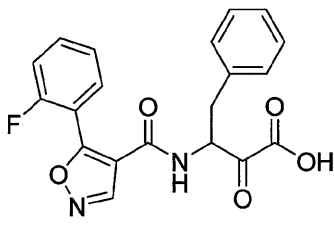
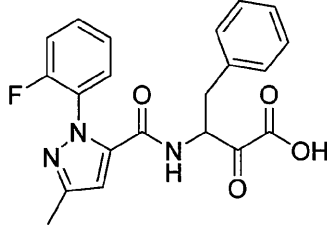
【0153】

本明細書に記載されている通りの使用に適切な追加の化合物及び本明細書に記載されている方法を使用することによって作製することができるものは、Table 1 (表1)に表されている。

【0154】

【表 1 A】

Table 1

10

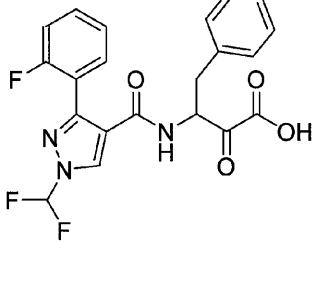
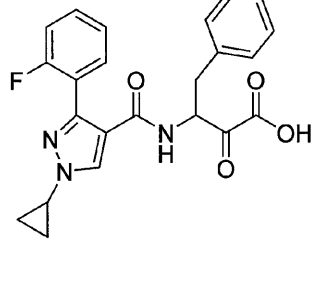
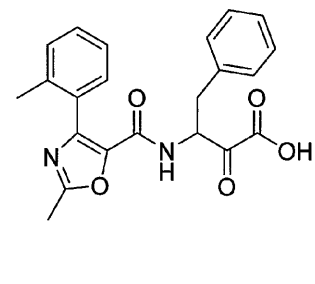
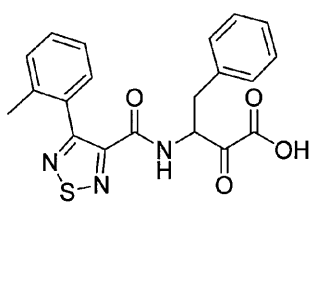
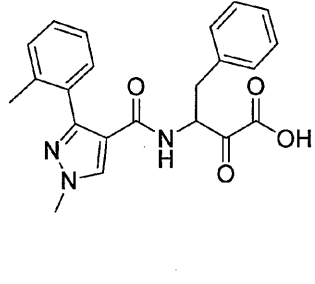
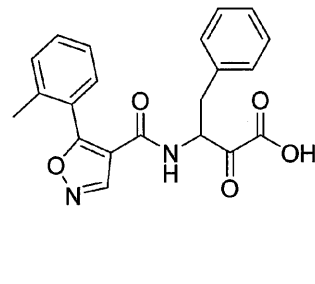
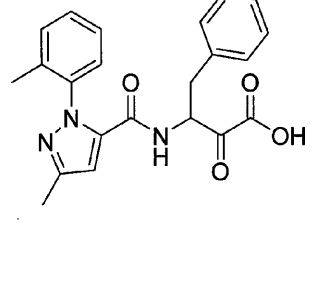
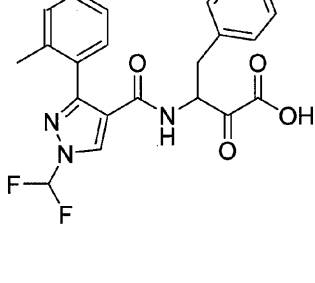
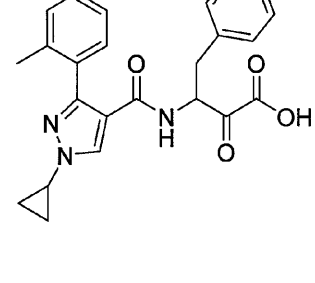
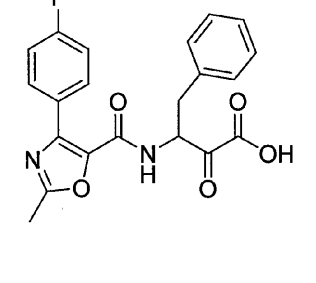
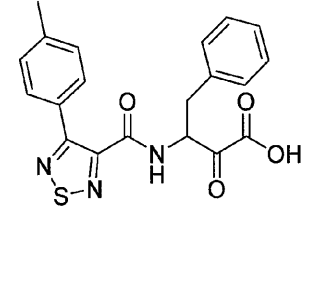
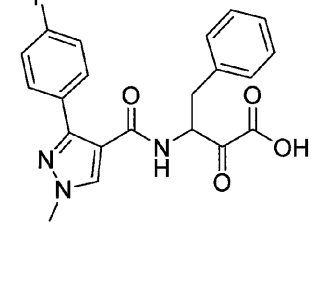
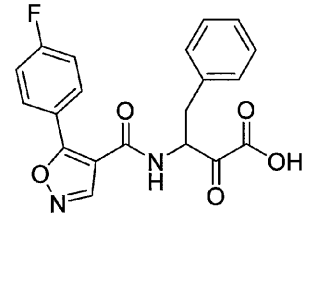
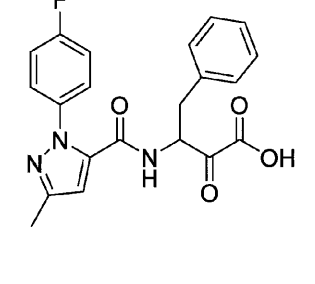
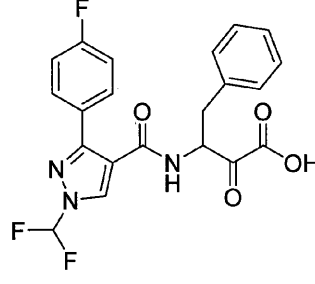
20

30

40

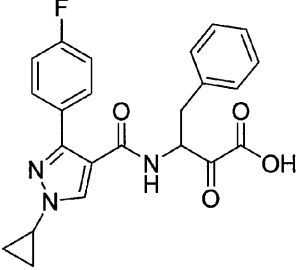
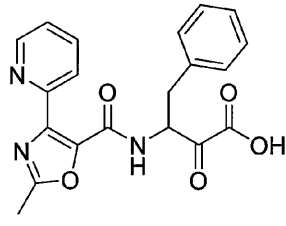
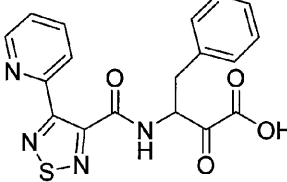
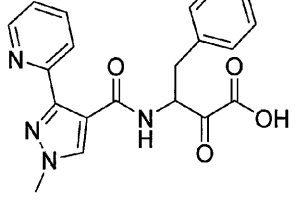
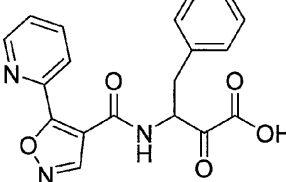
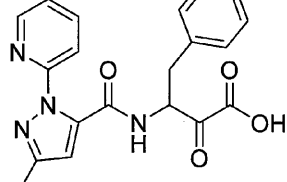
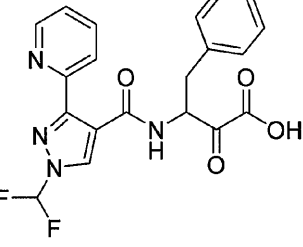
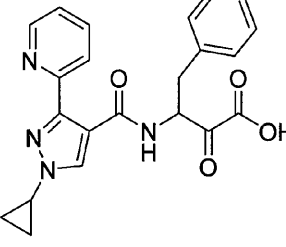
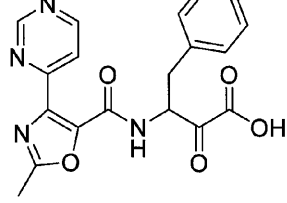
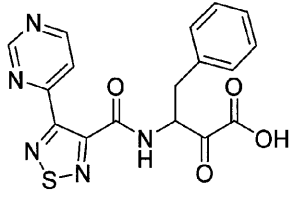
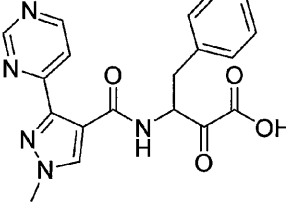
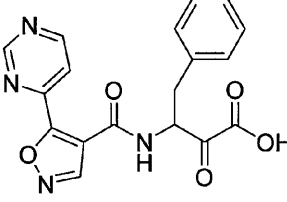
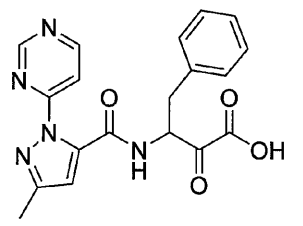
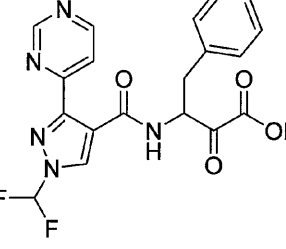
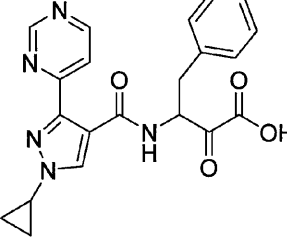
【 0 1 5 5 】

【表 1 B】

			10
			20
			30
			40
			

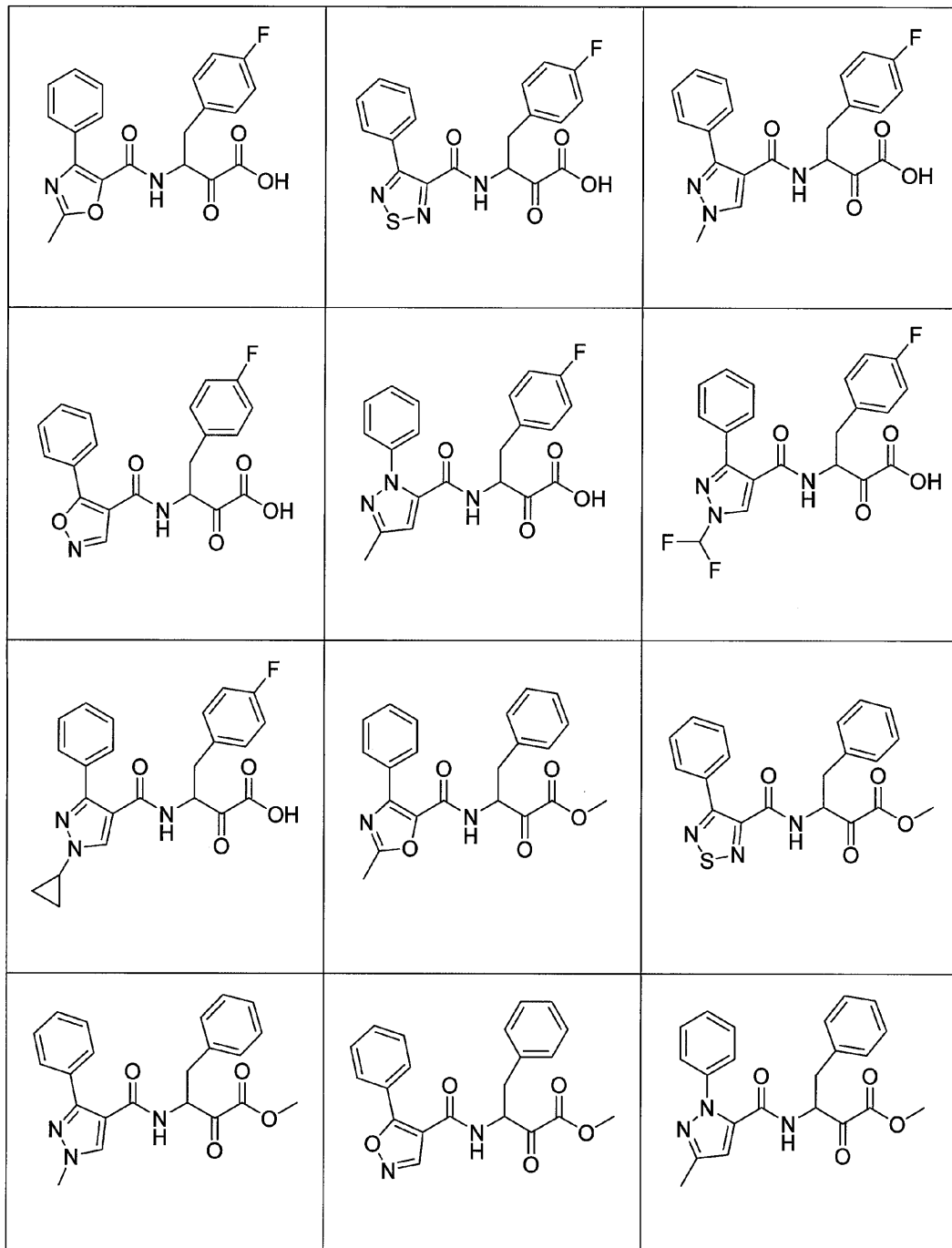
【 0 1 5 6 】

【表 1 C】

			10
			20
			30
			40
			

【 0 1 5 7 】

【表 1 D】



10

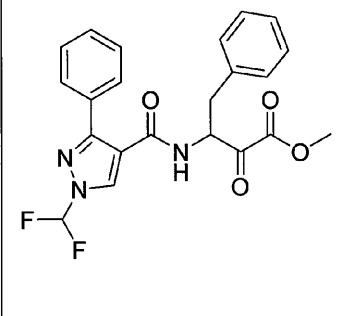
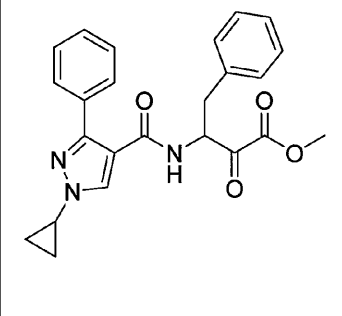
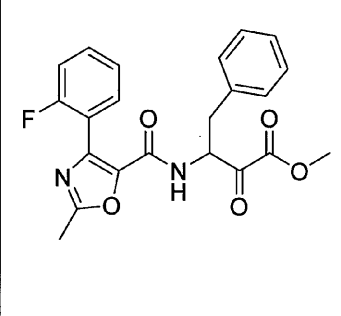
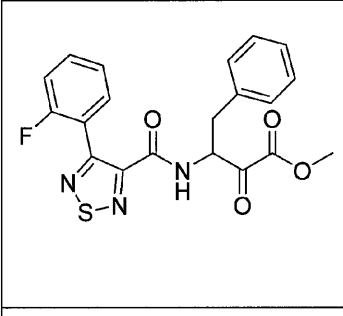
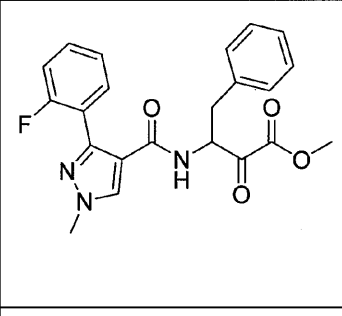
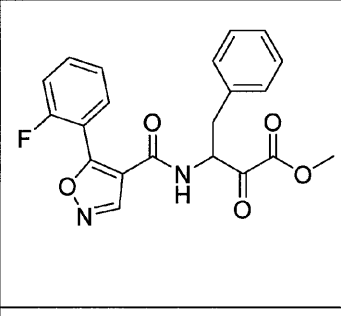
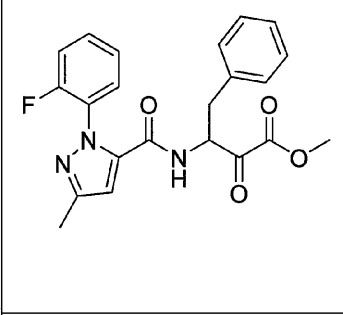
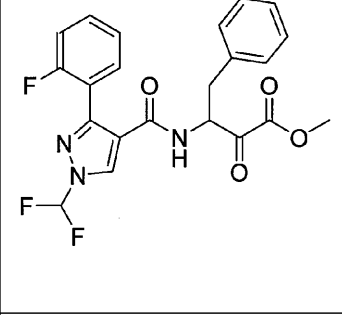
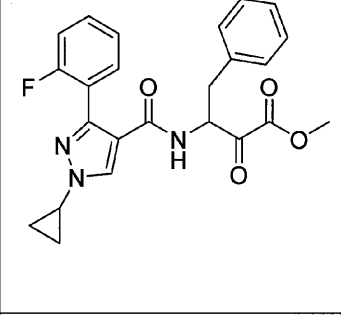
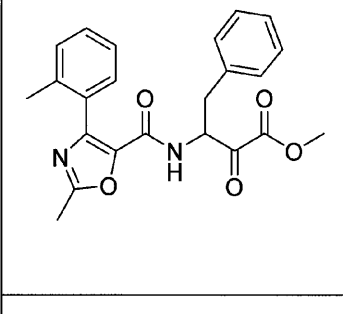
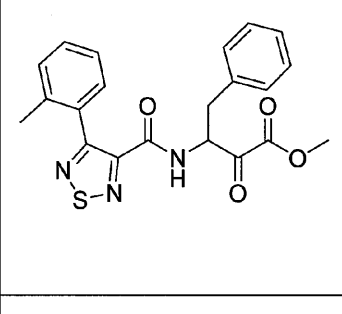
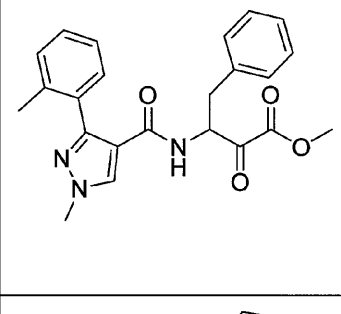
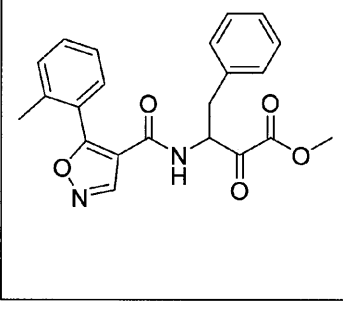
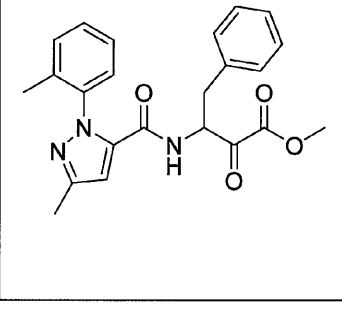
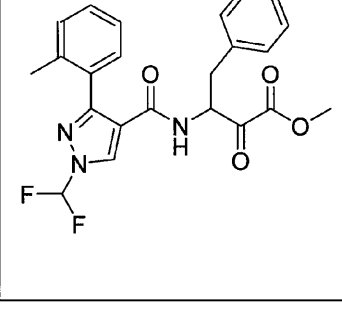
20

30

40

【 0 1 5 8 】

【表 1 E】

			10
			20
			30
			40
			

【 0 1 5 9 】

【表 1 F】

10

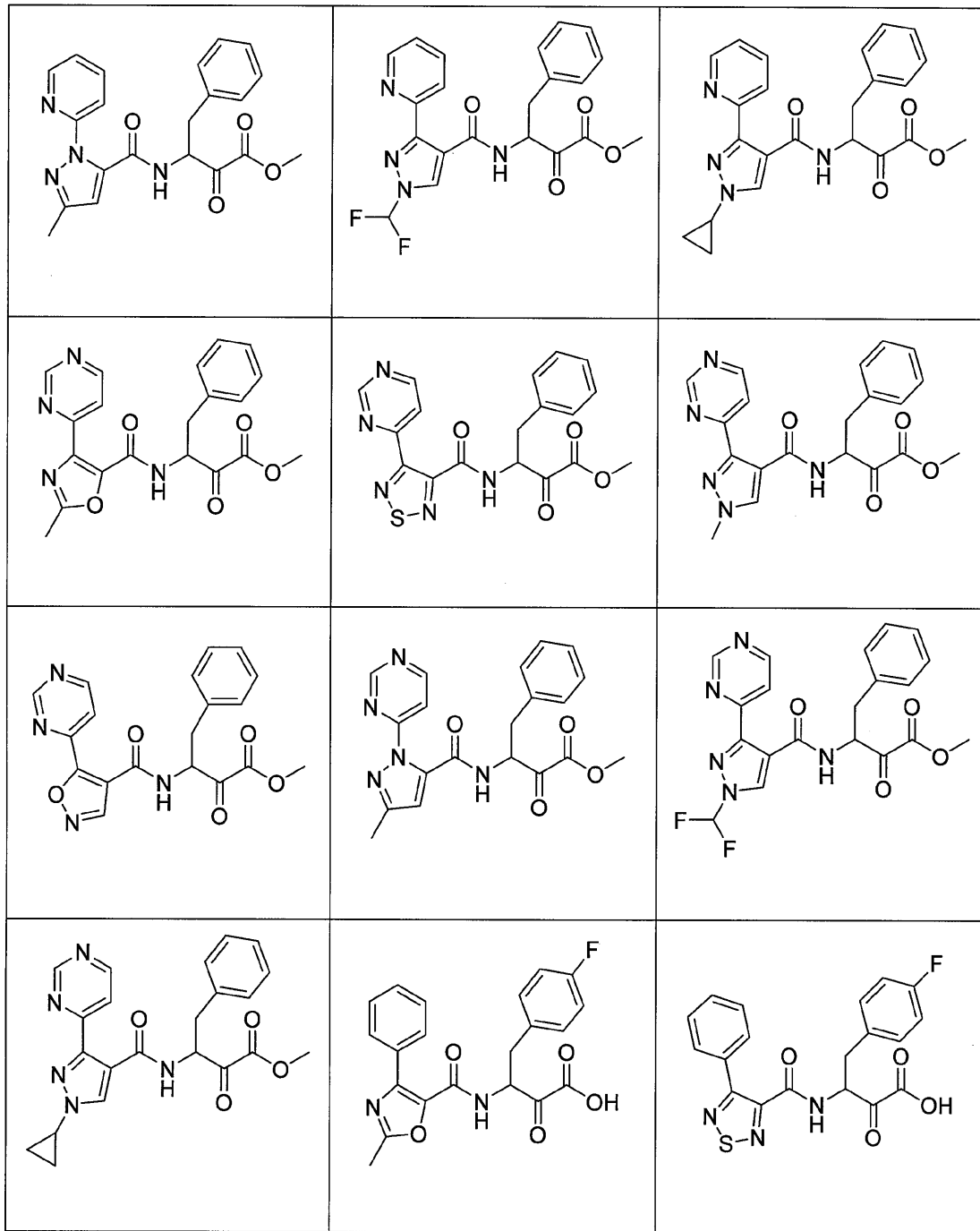
20

30

【 0 1 6 0 】

40

【表 1 G】



10

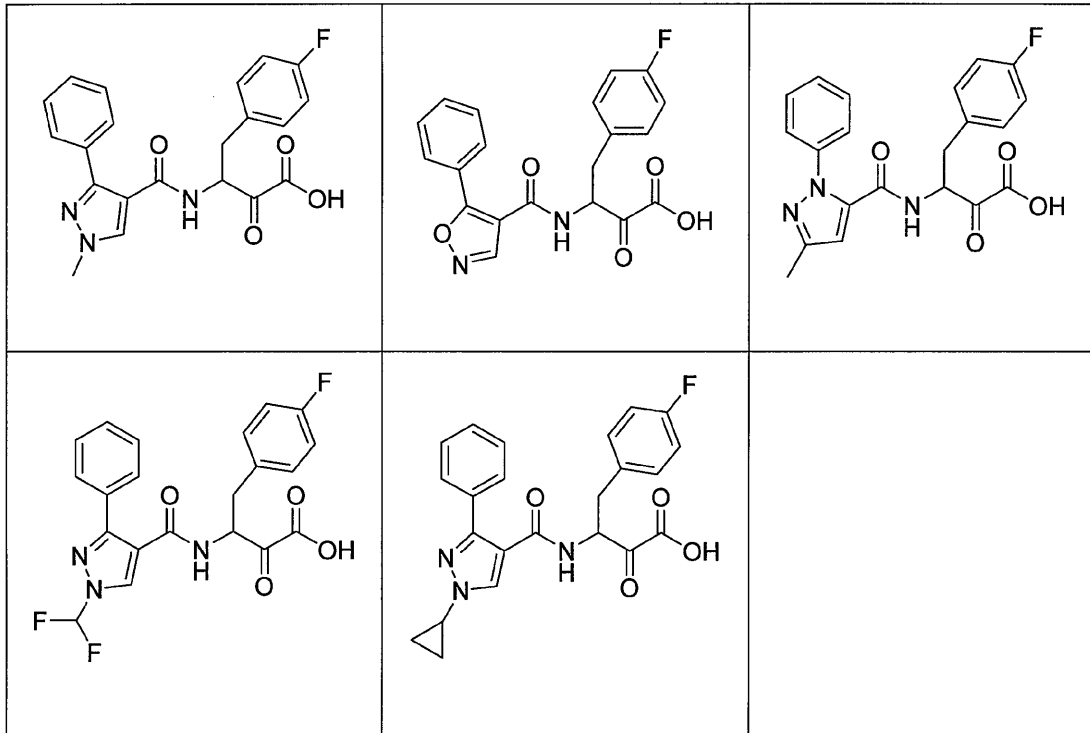
20

30

40

【 0 1 6 1 】

【表 1 H】



10

20

【0162】

本明細書において開示されている化合物が、少なくとも1つのキラル中心を有する場合、それらは、ラセミ体を含めて、個々のエナンチオマー及びジアステレオマーとして又はこうした異性体の混合物として存在することができる。個々の異性体の分離又は個々の異性体の選択的合成は、当技術分野における実務者によく知られている様々な方法の適用によって達成される。別段に表示されていない限り、全てのこうした異性体及びその混合物は、本明細書において開示されている化合物の範疇に含まれる。更に、本明細書において開示されている化合物は、1つ又は複数の結晶性又は非晶質形態で存在することができる。別段に表示されていない限り、全てのこうした形態は、任意の多形形態を含めて、本明細書において開示されている化合物の範疇に含まれる。加えて、本明細書において開示されている化合物の一部は、水を用いる溶媒和物(即ち、水和物)又は共通の有機溶媒を形成することができる。別段に表示されていない限り、こうした溶媒和物は、本明細書において開示されている化合物の範疇に含まれる。

30

【0163】

熟練技術者は、本明細書に記載されている一部の構造が、動力学的にであっても、他の化学構造によって顕著に表すことができる化合物の共鳴形態又は互変異性体であり得ることを認識され、当業者は、こうした構造が、こうした化合物の試料の非常にごく一部を表すのみであり得ることを認識すされよう。こうした化合物は、図示されている構造の範疇内であると考えられるが、こうした共鳴形態又は互変異性体は、本明細書において表されていない。

40

【0164】

同位体標識化合物

同位体は、記載されている化合物中に存在し得る。化合物構造に表されている通りの各化学元素は、前記元素の任意の同位体を含むことができる。同位体は、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^3Cl 、 ^{18}F 、 ^2H 、 ^3H 、 ^{123}I 、 ^{125}I 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 及び $^{99\text{m}}\text{Tc}$ を含めて、炭素、塩素、フッ素、水素、ヨウ素、窒素、酸素、リン、硫黄及びテクネチウムの同位体であってよい。例えば、化合物構造において、水素原子は、化合物中に存在すると明白に開示又は理解することができる。水素原子が存在することができる化合物の任意

50

の位置で、水素原子は、以下に限定されないが、水素-1 (プロチウム)及び水素-2 (重水素)を含めて、水素の任意の同位体であってよい。したがって、化合物への本明細書における言及は、別段に文脈が明らかに指示していない限り、全ての潜在的な同位体形態を包含する。

【0165】

本実施形態の同位体標識化合物は、薬物及び基質組織分布、並びに標的占有率アッセイにおいて有用である。例えば、同位体標識化合物は、本明細書において更に考察されている通り、SPECT (単一光子放射型コンピューター断層撮影法)において及びPET (ポジトロン放出断層撮影法)において特に有用である。

【0166】

定義

別段に定義されていない限り、本明細書において使用されている全ての技術的及び化学的用語は、この開示が属する当業者によって共通して理解されているのと同じ意味を有する。全ての特許、出願、公開された出願及び他の公報は、参照によりそれら全体が組み込まれる。本明細書における用語について複数の定義がある場合には、別段に明記されていない限り、このセクションにおけるものが優先される。

【0167】

「プロドラッグ」は、インビボで親薬物に変換される薬剤を指す。「プロドラッグ」は、しばしば有用であり、なぜならば一部の状況において、それらは、投与するのが親薬物よりも簡便であり得るからである。それらは、例えば、経口投与によって生体利用可能であり得るが、親薬物はそうでない。プロドラッグは、医薬組成物において親薬物よりも改善された可溶性を有することもある。プロドラッグの例は、限定せずに、水溶性が移動に有害である細胞膜を横切って透過することを容易にするためにエステル(「プロドラッグ」として投与されるが、次いで、水溶性が有益である細胞内に一旦入ると、活性実体であるカルボン酸に代謝的に加水分解される化合物である。プロドラッグのさらなる例は、酸基に結合されている短ペプチド(ポリアミノ酸)であり得、ここで、ペプチドは、代謝されることで活性部分を明らかにする。適当なプロドラッグ誘導体の選択及び調製のための従来の手順は、例えば、本明細書によって参照によりそれ全体が本明細書に組み込まれる Design of Prodrugs、(編集H. Bundgaard、Elsevier、1985)に記載されている。

【0168】

「プロドラッグエステル」という用語は、生理学的条件下で加水分解されるいくつかのエステル形成基のいずれかの添加によって形成される本明細書において開示されている化合物の誘導体を指す。プロドラッグエステル基の例としては、ピボイルオキシメチル、アセトキシメチル、フタリジル、インダニル及びメトキシメチル、並びに(5-R-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチル基を含めて当技術分野において知られている他のこうした基が挙げられる。プロドラッグエステル基の他の例は、例えば、T. Higuchi及びV. Stella、「Pro-drugs as Novel Delivery Systems」、14巻、A.C.S. Symposium Series、American Chemical Society (1975);及びE. B. Rocheによって編集された「Bioreversible Carriers in Drug Design: Theory and Application」、Pergamon Press: New York、14~21 (1987) (カルボキシル基を含有する化合物のためのプロドラッグとして有用なエステルの例を提供している)に見出すことができる。上述されている参照の各々は、参照によりそれら全体が本明細書に組み込まれる。

【0169】

本明細書において開示されている化合物の「代謝物」としては、生物学的環境への該化合物の導入で産生される活性種が挙げられる。

【0170】

「溶媒和物」は、溶媒と本明細書に記載されている化合物、代謝物、又はその塩との相互作用によって形成される化合物を指す。適当な溶媒和物は、水和物を含めて、薬学的に許容される溶媒和物である。

【0171】

10

20

30

40

50

「薬学的に許容される塩」という用語は、医薬品における使用のために生物学的に又はその他の点で望ましくないわけではない、化合物の生物学的有効性及び特性を保持する塩を指す。多くの場合、本明細書における化合物は、アミノ基及び/若しくはカルボキシル基又はそれと同様の基の存在により、酸及び/又は塩基の塩を形成することができる。薬学的に許容される酸付加塩は、無機酸及び有機酸を形成することができる。塩が誘導され得る無機酸としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等が挙げられる。塩が誘導され得る有機酸としては、例えば、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸等が挙げられる。薬学的に許容される塩基付加塩は、無機及び有機の塩基を用いて形成することができる。塩が誘導され得る無機塩基としては、例えば、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウム等が挙げられ、特に好ましいのは、アンモニウム塩、カリウム塩、ナトリウム塩、カルシウム塩及びマグネシウム塩である。塩が誘導され得る有機塩基としては、例えば、第1級、第2級及び第3級アミン、天然置換アミンを含めて置換アミン、環状アミン、塩基性イオン交換樹脂等、具体的にはイソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン及びエタノールアミン等が挙げられる。多くのこうした塩は、WO 87/05297、Johnstonら、1987年9月11日公表(参照により本明細書にそれ全体が組み込まれる)に記載されている通り、当技術分野において知られている。

10

20

【0172】

本明細書で使用される場合、「a」及び「b」が整数である「C_aからC_b」又は「C_{a-b}」は、特定された基における炭素原子の数を指す。即ち、該基は、包含的な「a」個から「b」個の炭素原子を含有することができる。したがって、例えば、「C1からC4アルキル」又は「C₁₋₄アルキル」基は、1個から4個の炭素を有する全てのアルキル基、即ち、CH₃-、C₂H₅CH₂-、CH₃CH₂CH₂-、(CH₃)₂CH-、CH₃CH₂CH₂CH₂-、CH₃CH₂CH(CH₃)-及び(CH₃)₃C-を指す。

【0173】

「ハロゲン」又は「ハロ」という用語は、本明細書で使用される場合、元素周期表の7列の放射性安定原子のいずれか1つ、例えば、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素を意味し、フッ素及び塩素が好ましい。

30

【0174】

本明細書で使用される場合、「アルキル」は、完全に飽和されている(即ち、二重又は三重結合を含有しない)直鎖又は分岐の炭化水素鎖を指す。アルキル基は、1個から20個の炭素原子を有することができる(それが本明細書において出現する場合は常に、「1から20」等の数値範囲は、所与の範囲における各整数を指し;例えば、「1個から20個の炭素原子」は、アルキル基が、1個の炭素原子、2個の炭素原子、3個の炭素原子等、最大20個までの及びそれを含めた炭素原子からなり得ることを意味するが、本定義は、数値範囲が指定されていない場合も「アルキル」という用語の出現を包含する)。アルキル基は、1個から9個の炭素原子を有する中サイズのアルキルであってもよい。アルキル基は、1個から4個の炭素原子を有する低級アルキルでもあり得る。該化合物のアルキル基は、「C₁₋₄アルキル」又は同様の名称として指定され得る。例のみとして、「C₁₋₄アルキル」は、1個から4個の炭素原子がアルキル鎖中にあることを示し、即ち、アルキル鎖は、メチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、n-ブチル、イソ-ブチル、sec-ブチル及びt-ブチルからなる群から選択される。典型的なアルキル基としては、以下に決して限定されないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチル、ペンチル、ヘキシル等が挙げられる。

40

【0175】

本明細書で使用される場合、「ハロアルキル」は、1つ又は複数の水素をハロゲンで置換する、鎖中に1個から12個の炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖アルキル基を指す。ハロアルキル基の例としては、以下に限定されないが、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CH₂CF₃、-CH₂C

50

HF₂、-CH₂CH₂F、-CH₂CH₂Cl、-CH₂CF₂CF₃、及び当技術分野における通常の技術及び本明細書において提供されている教示に照らして前述の例のいずれか1つと等価と考えられる他の基が挙げられる。

【0176】

本明細書で使用される場合、「アルコキシ」は、Rが上記で定義されている通りのアルキルである式-OR、例えば、以下に限定されないが、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、1-メチルエトキシ(イソプロポキシ)、n-ブトキシ、イソ-ブトキシ、sec-ブトキシ及びtert-ブトキシ等を含めて、「C₁~₉アルコキシ」を指す。

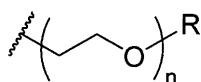
【0177】

本明細書で使用される場合、「ポリエチレングリコール」は、式

10

【0178】

【化22】



【0179】

を指し、式中、nは、1より大きい整数であり、Rは、水素又はアルキルである。「n」という反復単位の数は、多数の員を指すことによって示すことができる。したがって、例えば、「2員~5員のポリエチレングリコール」は、2から5から選択される整数であるnを指す。一部の実施形態において、Rは、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、1-メチルエトキシ(イソプロポキシ)、n-ブトキシ、イソ-ブトキシ、sec-ブトキシ及びtert-ブトキシから選択される。

20

【0180】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアルキル」は、鎖骨格中に1個又は複数のヘテロ原子を含有する直鎖又は分岐の炭化水素鎖、即ち、以下に限定されないが、窒素、酸素及び硫黄を含めて、炭素以外の元素を指す。ヘテロアルキル基は、1個から20個の炭素原子を有することができるが、本定義は、数値範囲が指定されていない場合に「ヘテロアルキル」という用語の出現も包含する。ヘテロアルキル基は、1個から9個の炭素原子を有する中サイズのヘテロアルキルであってもよい。ヘテロアルキル基は、1個から4個の炭素原子を有する低級ヘテロアルキルでもあり得る。各種実施形態において、ヘテロアルキルは、1個から4個のヘテロ原子、1個から3個のヘテロ原子、1個若しくは2個のヘテロ原子、又は1個のヘテロ原子を有することができる。該化合物のヘテロアルキル基は、「C₁~₄ヘテロアルキル」又は同様の名称として指定され得る。ヘテロアルキル基は、1個又は複数のヘテロ原子を含有することができる。例のみとして、「C₁~₄ヘテロアルキル」は、ヘテロアルキル鎖中に1個から4個の炭素原子及び追加として該鎖の骨格中に1個又は複数のヘテロ原子があることを示す。

30

【0181】

「芳香族の」という用語は、共役π電子系を有する環又は環系を指し、炭素環式芳香族基(例えば、フェニル)及び複素環式芳香族基(例えば、ピリジン)の両方を含む。該用語は、単環式又は縮合環多環式(即ち、隣接する対の原子を共有する環)基を含むが、ただし、環系全体は芳香族であるという条件である。

40

【0182】

本明細書で使用される場合、「アリール」は、環骨格中に炭素のみを含有する芳香族環又は環系(即ち、2個の隣接する炭素原子を共有する2つ以上の縮合環)を指す。アリールが環系である場合、該系中のあらゆる環は、芳香族である。アリール基は、6個から18個の炭素原子を有することができるが、本定義は、数値範囲が指定されていない場合に「アリール」という用語の出現も包含する。一部の実施形態において、アリール基は、6個から1

50

0個の炭素原子を有する。アリール基は、「C₆₋₁₀アリール」、「C₆又はC₁₀アリール」、又は同様の名称として指定することができる。アリール基の例としては、以下に限定されないが、フェニル、ナフチル、アズレニル及びアントラセニルが挙げられる。

【0183】

本明細書で使用される場合、「アリールオキシ」及び「アリールチオ」は、Rが上記で定義されている通りのアリールであるRO-及びRS-、例えば、以下に限定されないが、フェニルオキシを含めて、「C₆₋₁₀アリールオキシ」又は「C₆₋₁₀アリールチオ」等を指す。

【0184】

「アラルキル」又は「アリールアルキル」は、置換基としてアルキレン基を介して接続されるアリール基、例えば、以下に限定されないが、ベンジル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル及びナフチルアルキルを含めて、「C₇₋₁₄アラルキル」等である。一部の場
10
合において、アルキレン基は、低級アルキレン基(即ち、C₁₋₄アルキレン基)である。

【0185】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアリール」は、環骨格中に1個又は複数のヘテロ原子、即ち、以下に限定されないが、窒素、酸素及び硫黄を含めて炭素以外の元素を含有する芳香族環又は環系(即ち、2個の隣接する原子を共有する2つ以上の縮合環)を指す。ヘテロアリールが環系である場合、該系中のあらゆる環は、芳香族である。ヘテロアリール基は、5~18環員(即ち、炭素原子及びヘテロ原子を含めて、環骨格を構成する原子の数)を有することができるが、本定義は、数値範囲が指定されていない場合に「ヘテロアリール」という用語の出現も包含する。一部の実施形態において、ヘテロアリール基は、5個から10個の環員、又は5個から7個の環員を有する。ヘテロアリール基は、「5員~7員のヘテロアリール」、「5員~10員のヘテロアリール」、又は同様の名称として指定することができる。各種実施形態において、ヘテロアリールは、1個から4個のヘテロ原子、1個から3個のヘテロ原子、1個から2個のヘテロ原子、又は1個のヘテロ原子を含有する。例えば、各種実施形態において、ヘテロアリールは、1個から4個の窒素原子、1個から3個の窒素原子、1個から2個の窒素原子、2個の窒素原子及び1個の硫黄原子若しくは酸素原子、1個の窒素原子及び1個の硫黄原子若しくは酸素原子、又は1個の硫黄原子若しくは酸素原子を含有する。ヘテロアリール環の例としては、以下に限定されないが、フリル、チエニル、フタラジニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、インドリル、イソインドリル及びベンゾチエニルが挙げられる。
20
30

【0186】

「ヘテロアラルキル」又は「ヘテロアリールアルキル」は、置換基としてアルキレン基を介して接続されるヘテロアリール基である。例としては、以下に限定されないが、2-チエニルメチル、3-チエニルメチル、フリルメチル、チエニルエチル、ピロリルアルキル、ピリジルアルキル、イソオキサゾリルアルキル及びイミダゾリルアルキルが挙げられる。一部の場
40
合において、アルキレン基は、低級アルキレン基(即ち、C₁₋₄アルキレン基)である。

【0187】

本明細書で使用される場合、「カルボシクリル」は、環系骨格中に炭素原子のみを含有する非芳香族環式環又は環系を意味する。カルボシクリルが環系である場合、2つ以上の環は縮合、架橋又はスピロ接続様式で一緒に接合されていてよい。カルボシクリルは、任意の程度の飽和を有することができるが、ただし、該環系中の少なくとも1個の環が芳香族でないという条件である。したがって、カルボシクリルとしては、シクロアルキル、シクロアルケニル及びシクロアルキニルが挙げられる。カルボシクリル基は、3個から20個の炭素原子を有することができるが、本定義は、数値範囲が指定されていない場合に「カ
50

ルボシクリル」という用語の出現も包含する。カルボシクリル基は、3個から10個の炭素原子を有する中サイズのカルボシクリルであってもよい。カルボシクリル基は、3個から6個の炭素原子を有するカルボシクリルでもあり得る。カルボシクリル基は、「C₃₋₆カルボシクリル」又は同様の名称として指定することができる。カルボシクリル環の例としては、以下に限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、2,3-ジヒドロ-インデン、二環性[2.2.2]オクタニル、アダマンチル及びスピロ[4.4]ノナニルが挙げられる。

【0188】

「(カルボシクリル)アルキル」は、置換基としてアルキレン基を介して接続されるカルボシクリル基、例えば、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロプロピルエチル、シクロプロピルブチル、シクロブチルエチル、シクロプロピルイソプロピル、シクロペンチルメチル、シクロペンチルエチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘキシルエチル、シクロヘブチルメチル等を含めるが限定されない「C₄₋₁₀(カルボシクリル)アルキル」等である。一部の場において、アルキレン基は、低級アルキレン基である。

10

【0189】

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

【0190】

本明細書で使用される場合、「シクロアルケニル」は、少なくとも1個の二重結合を有するカルボシクリル環又は環系を意味し、ここで、該環系中の環は芳香族でない。例は、シクロヘキセニルである。

20

【0191】

本明細書で使用される場合、「ヘテロシクリル」は、環骨格に少なくとも1個のヘテロ原子を含有する非芳香族環式環又は環系を意味する。ヘテロシクリルは、縮合、架橋又はスピロ接続様式で一緒に接合されていてよい。ヘテロシクリルは、任意の程度の飽和を有することができるが、ただし、該環系中の少なくとも1個の環が芳香族でないという条件である。ヘテロ原子は、該環系における非芳香族環又は芳香族環のいずれか中に存在することができる。ヘテロシクリル基は、3個から20個の環員(即ち、炭素原子及びヘテロ原子を含めて、環骨格を構成する原子の数)を有することができるが、本定義は、数値範囲が指定されていない場合に「ヘテロシクリル」という用語の出現も包含する。ヘテロシクリル基は、3個から10個の環員を有する中サイズのヘテロシクリルであってもよい。ヘテロシクリル基は、3個から6個の環員を有するヘテロシクリルでもあり得る。ヘテロシクリル基は、「3員~6員のヘテロシクリル」又は同様の名称として指定することができる。

30

【0192】

各種実施形態において、ヘテロシクリルは、1個から4個のヘテロ原子、1個から3個のヘテロ原子、1個から2個のヘテロ原子、又は1個のヘテロ原子を含有する。例えば、各種実施形態において、ヘテロシクリルは、1個から4個の窒素原子、1個から3個の窒素原子、1個から2個の窒素原子、2個の窒素原子及び1個の硫黄原子若しくは酸素原子、1個の窒素原子及び1個の硫黄原子若しくは酸素原子、又は1個の硫黄若しくは酸素原子を含有する。好ましい6員の単環式ヘテロシクリルにおいて、ヘテロ原子は、1つから最大3つまでのO、N又はSから選択され、好ましい5員の単環式ヘテロシクリルにおいて、ヘテロ原子は、O、N又はSから選択される1個又は2個のヘテロ原子から選択される。ヘテロシクリル環の例としては、以下に限定されないが、アゼピニル、アクリジニル、カルバゾリル、シンノリニル、ジオキサニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、モルホリニル、オキシラニル、オキセパニル、チエパニル、ペペリジニル、ペペラジニル、ジオキソペペラジニル、ピロリジニル、ピロリドニル、ピロリジオニル、4-ペペリドニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、1,3-ジオキシニル、1,3-ジオキサニル、1,4-ジオキシニル、1,4-ジオキサニル、1,3-オキサチアニル、1,4-オキサチイニル、1,4-オキサチアニル、2H-1,2-オキサジニル、トリオキサニル、ヘキサヒドロ-1,3,5-トリアジニル、1,3-ジオキサニル、1,3-ジオキ

40

50

ソラニル、1,3-ジチオリル、1,3-ジチオラニル、イソオキサゾリニル、イソオキサゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、オキサゾリジノニル、チアゾリニル、チアゾリジニル、1,3-オキサチオラニル、インドリニル、イソインドリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオフエニル、テトラヒドロチオピラニル、テトラヒドロ-1,4-チアジニル、チアモルホリニル、ジヒドロベンゾフラニル、ベンズイミダゾリジニル及びテトラヒドロキノリンが挙げられる。

【0193】

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

10

【0194】

本明細書で使用される場合、「アシル」は、 $-C(=O)R$ を指し、ここで、Rは、水素、本明細書において定義されている通りの $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_2 - 6$ アルキニル、 $C_3 - 7$ カルボシクリル、アリール、5員~10員のヘテロアリール及び5員~10員のヘテロシクリルである。非限定的な例としては、ホルミル、アセチル、プロパノイル、ベンゾイル及びアクリルが挙げられる。

【0195】

「O-カルボキシ」基は、「 $-OC(=O)R$ 」基を指し、ここで、Rは、水素、本明細書において定義されている通りの $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_2 - 6$ アルキニル、 $C_3 - 7$ カルボシクリル、アリール、5員~10員のヘテロアリール及び5員~10員のヘテロシクリルから選択される。

20

【0196】

「C-カルボキシ」基は、「 $-C(=O)OR$ 」基を指し、ここで、Rは、水素、本明細書において定義されている通りの $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_2 - 6$ アルキニル、 $C_3 - 7$ カルボシクリル、アリール、5員~10員のヘテロアリール及び5員~10員のヘテロシクリルから選択される。非限定的な例としては、カルボキシル(即ち、 $-C(=O)OH$)が挙げられる。

【0197】

「シアノ」基は、「 $-CN$ 」基を指す。

【0198】

「シアナト」基は、「 $-OCN$ 」基を指す。

30

【0199】

「イソシアナート」基は、「 $-NCO$ 」基を指す。

【0200】

「チオシアナト」基は、「 $-SCN$ 」基を指す。

【0201】

「イソチオシアナト」基は、「 $-NCS$ 」基を指す。

【0202】

「スルフィニル」基は、「 $-S(=O)R$ 」基を指し、ここで、Rは、水素、本明細書において定義されている通りの $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_2 - 6$ アルキニル、 $C_3 - 7$ カルボシクリル、 $C_6 - 10$ アリール、5員~10員のヘテロアリール及び5員~10員のヘテロシクリルから選択される。

40

【0203】

「スルホニル」基は、「 $-SO_2R$ 」基を指し、ここで、Rは、水素、本明細書において定義されている通りの $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_2 - 6$ アルキニル、 $C_3 - 7$ カルボシクリル、 $C_6 - 10$ アリール、5員~10員のヘテロアリール及び5員~10員のヘテロシクリルから選択される。

【0204】

「S-スルホンアミド」基は、「 $-SO_2NR_A R_B$ 」基を指し、ここで、 R_A 及び R_B は各々独立して、水素、本明細書において定義されている通りの $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_2 - 6$ アルキニル、 $C_3 - 7$ カルボシクリル、 $C_6 - 10$ アリール、5員~10員のヘテロアリール及

50

び5員～10員のヘテロシクリルから選択される。

【0205】

「N-スルホンアミド」基は、「-N(R_A)SO₂R_B」基を指し、ここで、R_A及びR_Bは各々独立して、水素、本明細書において定義されている通りのC₁～₆アルキル、C₂～₆アルケニル、C₂～₆アルキニル、C₃～₇カルボシクリル、C₆～₁₀アリール、5員～10員のヘテロアリール及び5員～10員のヘテロシクリルから選択される。

【0206】

「O-カルバミル」基は、「-OC(=O)NR_AR_B」基を指し、ここで、R_A及びR_Bは各々独立して、水素、本明細書において定義されている通りのC₁～₆アルキル、C₂～₆アルケニル、C₂～₆アルキニル、C₃～₇カルボシクリル、C₆～₁₀アリール、5員～10員のヘテロアリール及び5員～10員のヘテロシクリルから選択される。

10

【0207】

「N-カルバミル」基は、「-N(R_A)OC(=O)R_B」基を指し、ここで、R_A及びR_Bは各々独立して、水素、本明細書において定義されている通りのC₁～₆アルキル、C₂～₆アルケニル、C₂～₆アルキニル、C₃～₇カルボシクリル、C₆～₁₀アリール、5員～10員のヘテロアリール及び5員～10員のヘテロシクリルから選択される。

【0208】

「O-チオカルバミル」基は、「-OC(=S)NR_AR_B」基を指し、ここで、R_A及びR_Bは各々独立して、水素、本明細書において定義されている通りのC₁～₆アルキル、C₂～₆アルケニル、C₂～₆アルキニル、C₃～₇カルボシクリル、C₆～₁₀アリール、5員～10員のヘテロアリール及び5員～10員のヘテロシクリルから選択される。

20

【0209】

「N-チオカルバミル」基は、「-N(R_A)OC(=S)R_B」基を指し、ここで、R_A及びR_Bは各々独立して、水素、本明細書において定義されている通りのC₁～₆アルキル、C₂～₆アルケニル、C₂～₆アルキニル、C₃～₇カルボシクリル、C₆～₁₀アリール、5員～10員のヘテロアリール及び5員～10員のヘテロシクリルから選択される。

【0210】

「C-アミド」基は、「-C(=O)NR_AR_B」基を指し、ここで、R_A及びR_Bは各々独立して、水素、本明細書において定義されている通りのC₁～₆アルキル、C₂～₆アルケニル、C₂～₆アルキニル、C₃～₇カルボシクリル、C₆～₁₀アリール、5員～10員のヘテロアリール及び5員～10員のヘテロシクリルから選択される。

30

【0211】

「N-アミド」基は、「-N(R_A)C(=O)R_B」基を指し、ここで、R_A及びR_Bは各々独立して、水素、本明細書において定義されている通りのC₁～₆アルキル、C₂～₆アルケニル、C₂～₆アルキニル、C₃～₇カルボシクリル、C₆～₁₀アリール、5員～10員のヘテロアリール及び5員～10員のヘテロシクリルから選択される。

【0212】

「アミノ」基は、「-NR_AR_B」基を指し、ここで、R_A及びR_Bは各々独立して、水素、本明細書において定義されている通りのC₁～₆アルキル、C₂～₆アルケニル、C₂～₆アルキニル、C₃～₇カルボシクリル、C₆～₁₀アリール、5員～10員のヘテロアリール及び5員～10員のヘテロシクリルから選択される。

40

【0213】

「アミノアルキル」基は、アルキレン基を介して接続されたアミノ基を指す。

【0214】

「アルコキシアルキル」基は、アルキレン基を介して接続されたアルコキシ基、例えば「C₂～₈アルコキシアルキル」等を指す。

【0215】

本明細書で使用される場合、「天然アミノ酸側鎖」は、天然発生アミノ酸の側鎖置換基を指す。天然発生アミノ酸は、 α -炭素に結合している置換基を有する。天然発生アミノ酸としては、アルギニン、リジン、アスパラギン酸、グルタミン酸、グルタミン、アスパ

50

ラギン、ヒスチジン、セリン、スレオニン、チロシン、システイン、メチオニン、トリプトファン、アラニン、イソロイシン、ロイシン、フェニルアラニン、バリン、プロリン及びグリシンが挙げられる。

【0216】

本明細書で使用される場合、「非天然アミノ酸側鎖」は、非天然発生アミノ酸の側鎖置換基を指す。非天然アミノ酸としては、 α -アミノ酸(³及び²)、ホモ-アミノ酸、プロリン及びピルビン酸誘導体、3-置換アラニン誘導体、グリシン誘導体、環-置換フェニルアラニン及びチロシン誘導体、線状コアアミノ酸及びN-メチルアミノ酸が挙げられる。例証的な非天然アミノ酸は、「非天然アミノ酸&誘導体」の下でリストされている、Sigma-Aldridge社から利用可能である。参照によりそれ全体が組み込まれるTravis S. Young及びPeter G. Schultz、「Beyond the Canonical 20 Amino Acids: Expanding the Genetic Lexicon」、J. Biol. Chem. 2010 285: 11039~11044頁も参照されたい。

【0217】

本明細書で使用される場合、置換されている基は、1個又は複数の水素原子と別の原子又は基との交換があった非置換親基から誘導される。別段に表示されていない限り、基が「置換されている」と見なされる場合、基は独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルケニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ カルボシクリル(八口、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシで置換されていてもよい)、 $C_3 \sim C_7$ -カルボシクリル- $C_1 \sim C_6$ -アルキル(八口、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシで置換されていてもよい)、5員~10員のヘテロシクリル(八口、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシで置換されていてもよい)、5員~10員のヘテロシクリル- $C_1 \sim C_6$ -アルキル(八口、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシで置換されていてもよい)、アリアル(八口、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシで置換されていてもよい)、アリアル($C_1 \sim C_6$)アルキル(八口、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシで置換されていてもよい)、5員~10員のヘテロアリアル(八口、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシで置換されていてもよい)、5員~10員のヘテロアリアル($C_1 \sim C_6$)アルキル(八口、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシで置換されていてもよい)、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ($C_1 \sim C_6$)アルキル(即ち、エーテル)、アリアルオキシ、スルフヒドリル(メルカプト)、ハロ($C_1 \sim C_6$)アルキル(例えば、 $-CF_3$)、ハロ($C_1 \sim C_6$)アルコキシ(例えば、 $-OCF_3$)、 $C_1 \sim C_6$ アルキルチオ、アリアルチオ、アミノ、アミノ($C_1 \sim C_6$)アルキル、ニトロ、O-カルバミル、N-カルバミル、O-チオカルバミル、N-チオカルバミル、C-アミド、N-アミド、S-スルホンアミド、N-スルホンアミド、C-カルボキシ、O-カルボキシ、アシル、シアナト、イソシアナト、チオシアナト、イソチオシアナト、スルフィニル、スルホニル及びオキソ(=O)から選択される1個又は複数の置換基で置換されていることが意味される。基が「置換されていてもよい」と記載されている場合は常に、その基は、上記の置換基で置換されていてもよい。

【0218】

一部の実施形態において、置換されている基は個々に及び独立して、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、アミノ、ヒドロキシ及びハロゲンから選択される1個又は複数の置換基で置換されている。

【0219】

ある特定の基命名慣例は、文脈に依存して、モノ基又はジ基のいずれかを含むことができると理解されるべきである。例えば、置換基が分子の残りへの2つの結合点を必要とする場合、置換基はジ基であると理解される。例えば、2つの結合点を必要とするアルキルと同定されている置換基としては、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$ 等のジ基が挙げられる。他の基命名慣例は、該基が「アルキレン」又は「アルケニレン」等のジ基であるこ

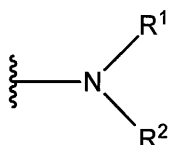
とを明らかに示す。

【0220】

2個のR基が、「それらが結合している原子と一緒に」環(例えば、カルボシクリル環、ヘテロシクリル環、アリール環又はヘテロアリール環)を形成すると述べられている場合、原子及び2個のR基の集合単位は、列挙されている環であるという意味される。該環は、個々に取り上げられている場合、各R基の定義によって別段に限定されない。例えば、以下のサブ構造が存在し：

【0221】

【化23】



10

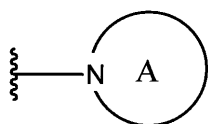
【0222】

R¹及びR²が、水素及びアルキルからなる群から選択されるとして定義されている、又はR¹及びR²が、それらが結合している窒素と一緒に、ヘテロシクリルを形成する場合、R¹及びR²は、水素若しくはアルキルから選択することができるという意味される、或いは代替として、サブ構造は、構造：

20

【0223】

【化24】



30

【0224】

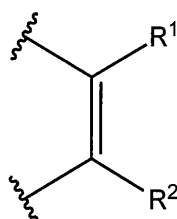
を有し、式中、環Aは、図示されている窒素を含有するヘテロシクリル環である。

【0225】

同様に、2個の「隣接する」R基が、「それらが結合している原子と一緒に」環を形成すると述べられている場合、原子、介在する結合、及び2個のR基の集合単位は、列挙されている環であるという意味される。例えば、以下のサブ構造が存在し：

【0226】

【化25】



40

【0227】

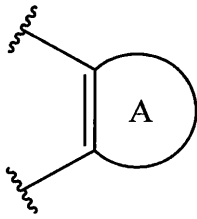
R¹及びR²が、水素及びアルキルからなる群から選択されるとして定義されている、又はR¹及びR²が、それらが結合している原子と一緒に、アリール若しくはカルボシクリルを形

50

成する場合、 R^1 及び R^2 は、水素若しくはアルキルから選択することができると意味される、或いは代替として、サブ構造は、構造：

【0228】

【化26】



10

【0229】

を有し、式中、Aは、アリール環、又は図示されている二重結合を含有するカルボシクリルである。

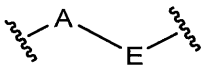
【0230】

置換基がジ基として図示されている(即ち、分子の残りへの2つの結合点を有する)場合は常に、置換基は、別段に表示されていない限り、任意の方向の配置で結合してよいと理解されるべきである。したがって、例えば、-AE-又は

20

【0231】

【化27】



【0232】

として図示されている置換基は、Aが分子の最左の結合点で結合しているような方向である場合、及びAが分子の最右の結合点で結合している場合の置換基を含む。

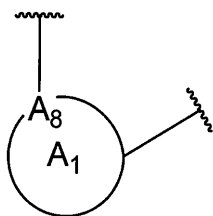
30

【0233】

本明細書で使用される場合、サブ構造：

【0234】

【化28】



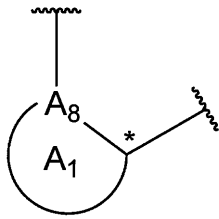
40

【0235】

は、 A_8 原子が、環又は環系 A_1 内の任意の環原子位置にあり得ることを意味する。サブ構造：

【0236】

【化29】



10

【0237】

は、 A_8 原子が、*によって示されている結合点に直に隣接する環原子位置(即ち、アルファ)にあることを意味する。

【0238】

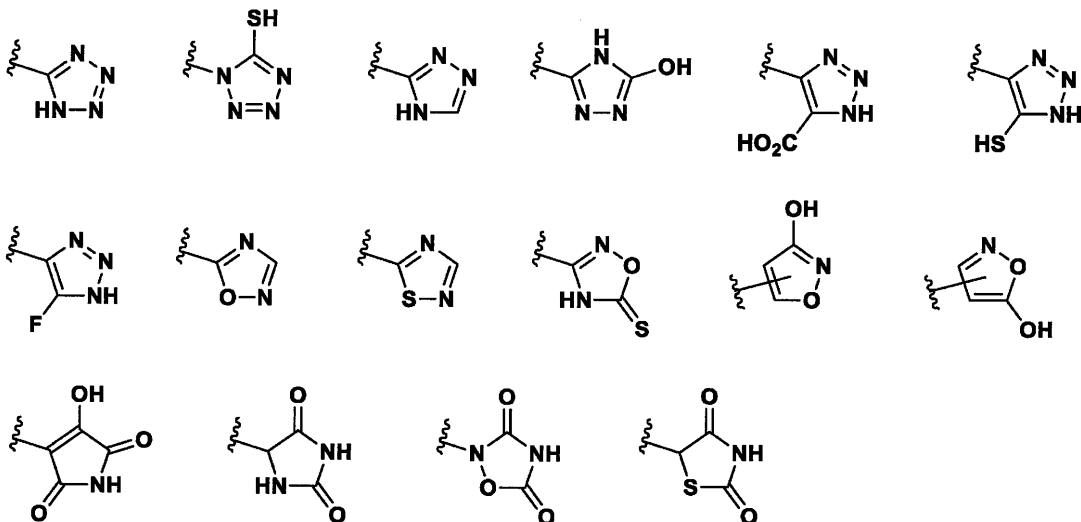
本明細書で使用される場合、化学基の「アイソスター」は、同じ又は同様の特性を呈する他の化学基である。例えば、テトラゾールは、カルボン酸のアイソスターであるが、なぜならば、それは、それらが両方とも非常に異なる分子式を有していてもカルボン酸の特性を模倣するからである。テトラゾールは、カルボン酸のための多くの可能なアイソスター置き換えの1つである。企図される他のカルボン酸アイソスターとしては、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2HNR$ 、 $-PO_2(R)_2$ 、 $-PO_3(R)_2$ 、 $-CONHNHSO_2R$ 、 $-COHNSO_2R$ 及び $-CONRCN$ が挙げられ、ここで、Rは、水素、本明細書において定義されている通りの C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} カルボシクリル、 C_{6-10} アリール、5員~10員のヘテロアリール及び3員~10員のヘテロシクリルから選択される。加えて、カルボン酸アイソスターは、任意の化学的に安定な酸化状態で CH_2 、O、S若しくはNの任意の組合せを含有する5員~7員の炭素環又は複素環を含み、ここで、前記環構造の原子のいずれかは、1つ又は複数の位置で置換されていてよい。以下の構造は、企図される炭素環式及び複素環式アイソスターの非限定的な例である。前記環構造の原子は、上記で定義されている通りのRで、1つ又は複数の位置で任意選択により置換されていてよい。

20

【0239】

30

【化30】



40

【0240】

50

化学的置換基が、カルボン酸アイソスターに付加される場合、化合物は、カルボン酸アイソスターの特性を保持することも企図される。カルボン酸アイソスターが、上記で定義されている通りのRから選択される1つ又は複数の部分で置換されていてもよい場合、置換及び置換位置は、それが化合物のカルボン酸アイソスター特性を排除しないように選択されることが企図される。同様に、炭素環式又は複素環式カルボン酸アイソスター上での1個又は複数のR置換基の置き換えは、こうした置換基が化合物のカルボン酸アイソスター特性を破壊するならば、化合物のカルボン酸アイソスター特性を維持する又はそれに不可欠である1個又は複数の原子での置換ではないことも企図される。

【0241】

この明細書において具体的に例証されていない他のカルボン酸アイソスターも企図される。

10

【0242】

「薬剤」又は「試験薬剤」という用語は、任意の物質、分子、元素、化合物、実体、又はその組合せを含む。それは、以下に限定されないが、例えば、タンパク質、ポリペプチド、ペプチド又は模倣物、小さい有機分子、多糖類、ポリヌクレオチド等を含む。それは、天然生成物、合成化合物若しくは化学化合物、又は2つ以上の物質の組合せであってよい。別段に特定されていない限り、「薬剤」、「物質」及び「化合物」という用語は、本明細書において相互交換可能に使用される。

【0243】

「類似体」という用語は、構造的に参照分子に似ているが、参照分子の特定の置換基を代替りの置換基で置き換えることによって標的化及び制御方式で修飾された分子を指すために、本明細書において使用されている。参照分子と比較して、類似体は、同じ、同様の又は改善された有用性を呈すると、当業者によって予想される。改善された特徴(標的分子に対するより高い結合親和性等)を有する公知の化合物の変異体を同定するための類似体の合成及びスクリーニングは、医薬品化学においてよく知られている手法である。

20

【0244】

「哺乳動物」という用語は、その通常の生物学的意味において使用される。したがって、それは、具体的に、以下に限定されないが、サル(チンパンジー、類人猿、モンキー)及びヒトを含めた霊長類、ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ブタ、ウサギ、イヌ、ネコ、ラット並びにマウスを含むが、多くの他の種も含む。

30

【0245】

「微生物感染」という用語は、生物体が脊椎動物、無脊椎動物、魚類、植物、トリ又は哺乳動物であろうとなかろうと、病原性微生物による宿主生物体の侵入を指す。これは、哺乳動物又は他の生物体の身体の中又は上に通常存在する微生物の過度の増殖を含む。より一般に、微生物感染は、微生物集団の存在が宿主哺乳動物に対して傷害性である任意の状況であり得る。したがって、哺乳動物は、過度の数の微生物集団が哺乳動物の身体の中若しくは上に存在する場合、又は微生物集団の存在の効果が哺乳動物の細胞若しくは他の組織を傷害している場合、微生物感染「を患って」いる。具体的に、この記載は、細菌感染に当てはまる。好ましい実施形態の化合物は、微生物増殖、或いは細胞培養若しくは他の培地又は無生物の表面若しくは物体の汚染を処置するのにも有用であり、請求項において明白にそう特定されている場合を除いて、本明細書において何も、好ましい実施形態を高等生物体の処置のみに限定するべきでないことを留意されたい。

40

【0246】

「薬学的に許容される担体」又は「薬学的に許容される賦形剤」という用語は、任意及び全ての溶媒、分散媒、コーティング、抗細菌剤及び抗真菌剤、等張剤及び吸収遅延剤等を含む。薬学的に活性な物質のためのこうした媒体及び薬剤の使用は、当技術分野においてよく知られている。任意の従来媒体又は薬剤が活性成分と不適合である限りを除いて、治療組成物におけるその使用が企図される。加えて、当技術分野において共通して使用されるような様々なアジュバントが含まれ得る。医薬組成物における様々な成分の包含についての考慮は、例えば、参照によりそれ全体が本明細書に組み込まれるGilmanら(編

50

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

【0247】

「対象」は、本明細書で使用される場合、ヒト又は非ヒト哺乳動物、例えば、イヌ、ネコ、マウス、ラット、雌ウシ、ヒツジ、ブタ、ヤギ、非ヒト霊長類又はトリ、例えば、ニワトリ、並びに任意の他の脊椎動物又は無脊椎動物を意味する。

【0248】

「有効量」又は「治療有効量」は、本明細書で使用される場合、疾患又は病態の症状の1つ又は複数がある程度緩和する又はその発現の可能性を低減するのに有効であるとともに、疾患又は病態を治癒することを含む治療剤の量を指す。「治癒すること」は、疾患又は病態の症状が排除されることを意味し;しかしながら、治癒が得られた後でさえ、ある特定の長期的又は恒久的効果が存在し得る(広範な組織傷害等)。

10

【0249】

「処置する」、「処置」又は「処置すること」は、本明細書で使用される場合、予防及び/又は治療の目的で医薬組成物を投与することを指す。「予防処置」という用語は、もう疾患又は病態の症状を呈することはないが、特別な疾患又は病態のリスクに感受性である又はそうでなければそのリスクがある対象を処置し、それによって処置が、疾患又は病態を患者が発症する可能性を低減することを指す。「治療的処置」という用語は、対象に処置を投与することを指す

20

【0250】

調製の方法

本明細書において開示されている化合物は、下に記載されている方法によって又はこれらの方法の修正によって合成することができる。該方法論を修正するやり方としては、とりわけ、当業者に知られている温度、溶媒、試薬等が挙げられる。一般に、本明細書において開示されている化合物の調製のためのプロセスのいずれかの最中に、関係している分子のいずれかの上の感受性基又は反応性基を保護することが必要及び/又は望ましいことがある。これは、従来の保護基、例えばProtective Groups in Organic Chemistry (編集 J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973);及びP.G.M. Green, T.W. Wutts, Protecting Groups in Organic Synthesis (第3版) Wiley, New York (1999)に記載されているもの手段によって達成することができ、これらは両方とも、本明細書によって参照によりそれら全体が本明細書に組み込まれる。保護基は、当技術分野から知られている方法を使用して、好都合な後続の段階で除去することができる。適用可能な化合物を合成することにおいて有用な合成化学転換は、当技術分野において知られており、例えば、R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, 1989、又はL. Paquette, 編集、Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 1995に記載されているものが挙げられ、これらは両方とも、本明細書によって参照によりそれら全体が本明細書に組み込まれる。本明細書に示されており、記載されている経路は例示のみであり、いかなる方式でも請求項の範疇を限定するとは全く意図されない又は解釈されるべきでない。当業者は、開示されている合成の修正を認識すること、及び本明細書における開示に基づいて代替の経路を講じることができ;全てのこうした修正及び代替の経路は、請求項の範疇内である。

30

40

【0251】

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

【0252】

本技術の化合物が1個又は複数のキラル中心を含有するならば、こうした化合物は、純粋な立体異性体として、即ち、個々のエナンチオマー若しくはd(l)立体異性体として又は立体異性体富化混合物として、調製又は単離することができる。全てのこうした立体異性

50

体(及び富化混合物)は、別段に表示されていない限り、本技術の範疇内に含まれる。純粋な立体異性体(又は富化混合物)は、例えば、当技術分野においてよく知られている光学活性出発材料又は立体選択的試薬を使用して調製することができる。代替として、こうした化合物のラセミ混合物は、例えば、キラルカラムクロマトグラフィー、キラル分割剤等を使用して分離することができる。

【0253】

以下の反応のための出発材料は、一般に知られている化合物である、又は公知の手順若しくはその明白な修正によって調製することができる。例えば、出発材料の多くは、Aldrich Chemical Co.社(Milwaukee, Wisconsin, USA)、Bachem社(Torrance, California, USA)、Emka-Chemce社又はSigma社(St. Louis, Missouri, USA)等の市販供給元から利用可能である。他は、Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis、1~15巻(John Wiley, and Sons, 1991)、Rodd's Chemistry of Carbon Compounds、1~5巻、及びSupplementals (Elsevier Science Publishers, 1989)、Organic Reactions、1~40巻(John Wiley, and Sons, 1991)、March's Advanced Organic Chemistry、(John Wiley, and Sons、第5版、2001)、及びLarock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989)等の標準的参照テキストに記載されている手順又はその明白な修正によって調製することができる。

10

【0254】

式Iの化合物の合成

一実施形態において、該方法は、適切に置換されている中間体(VI-a)をニトリル基と酸性条件下にて反応させ、続いて、塩基を用いる処置でナトリウム塩(VI-b)を提供することを伴う。この中間体を塩基性条件下にてBOC-無水物で処理することで、BOC-誘導体(VI)を提供し、これをエステル化条件に供することで、中間体(VII)を得た。エステル中間体を酸性条件下にて加水分解することで、アミン(VIII)を得た。(スキーム1)。アミン(VIII)をカルボン酸(IX)とのアミドカップリング条件に供することで、対応する付加物(X)を得た。結果として得られた付加物(X)を、DMP酸化を用いる(超原子価のヨウ素を用いる)又はPCC(クロロクロム酸ピリジニウム)等の酸化剤による酸化条件に供することで、 α -ケトエステル生成物(I)を得る。代わりに、付加物(X)を、EDC及びジクロロ酢酸を使用する又は酸化剤としてIBXを使用する酸化条件に供することで、 α -ケトエステル生成物(I)を得た。加えて、中間体(I)を酸性条件下にて加水分解することで、カルボン酸(XI)を得た。熟練技術者は、ヒドロキシル基を酸化させるために、この開示の範疇内にある他の酸化条件及び薬剤が多くあることを再度認められよう。この合成経路は、一般に、スキーム2に示されている。

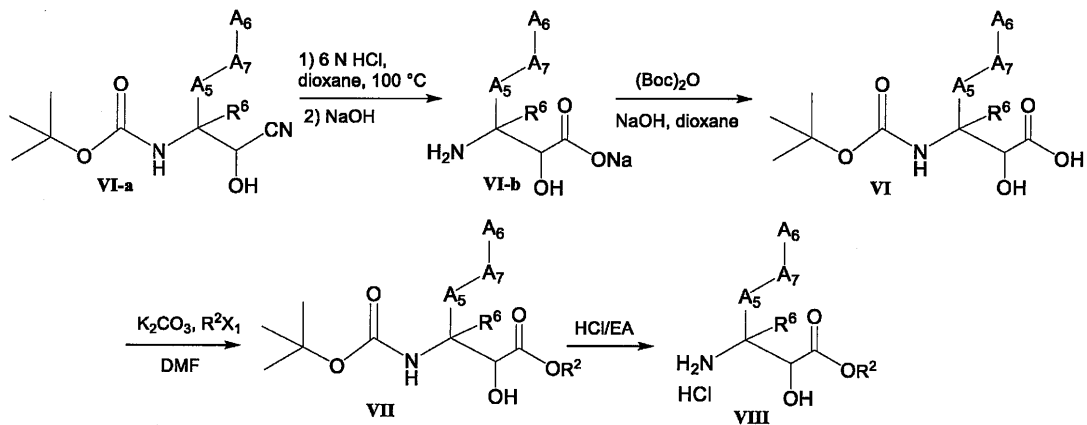
20

30

【0255】

【化31】

スキーム1:



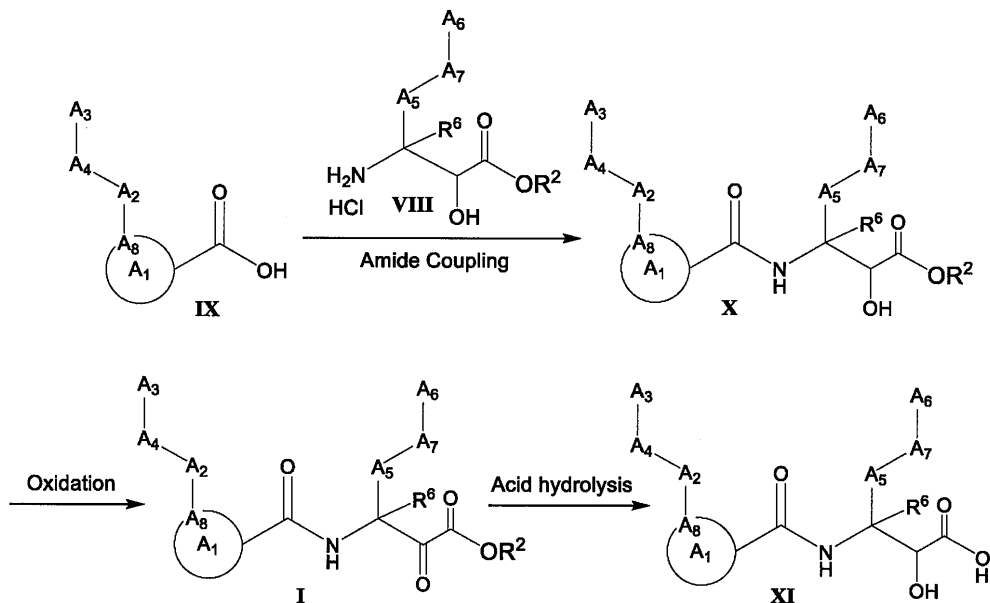
10

【0256】

【化32】

20

スキーム2:



30

40

【0257】

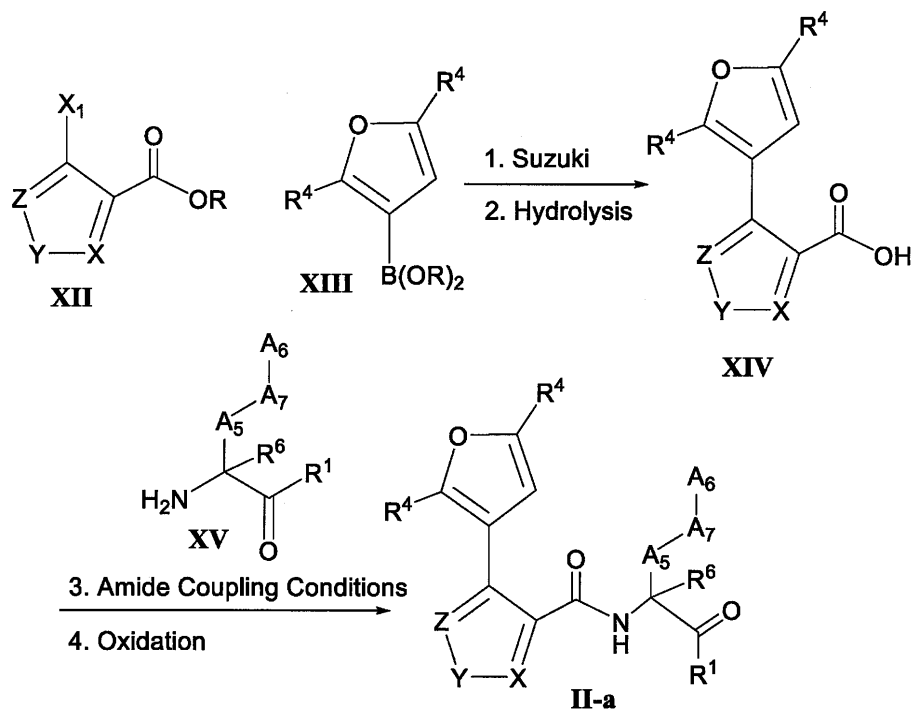
一実施形態において、該方法は、適切に置換されている中間体(XII)を、鈴木カップリング条件下にて、置換されているボロン酸エステル中間体(XIII)と反応させることで、生成物を得ることを伴い、これを加水分解することで、酸(XIV)を得た。該酸を中間体(XV)とカップリングし、次いで、DMP酸化を用いる(超原子価のヨウ素を用いる)又はPCC(クロロクロム酸ピリジニウム)等の酸化剤による酸化条件に供することで、 α -ケトアミド生成物(II-a)を得た。この合成経路は、一般に、スキーム3に示されている。

【0258】

50

【化 3 3】

スキーム3:



【 0 2 5 9 】

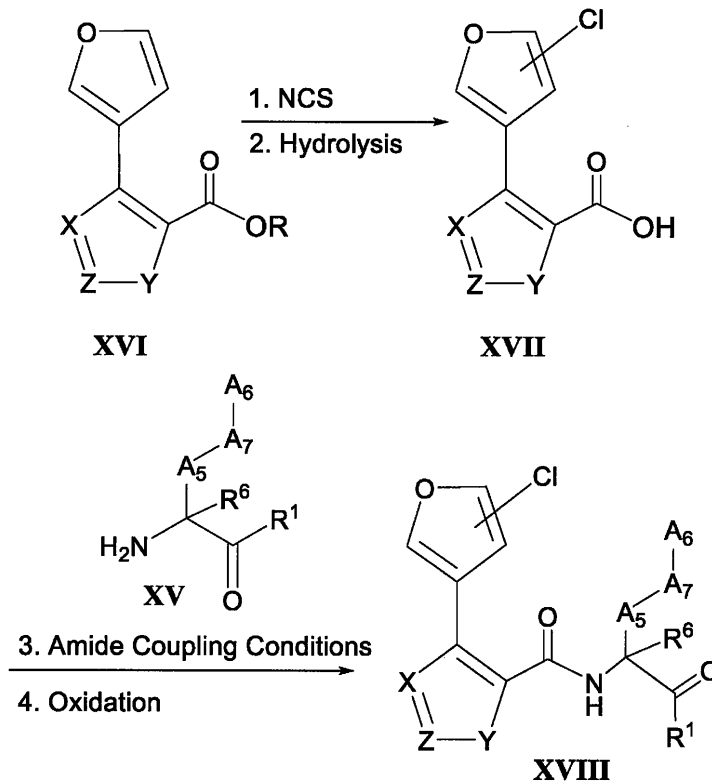
代わりに、中間体(XVI)を、NCSを使用する塩素化、続いて、エステルの加水分解に供することで、中間体(XVII)を得た。中間体(XVII)を中間体(XV)とカップリングし、次いで、DMP酸化を用いる(超原子価のヨウ素を用いる)又はPCC(クロロクロム酸ピリジニウム)等の酸化剤による酸化条件に供することで、クロロ-フラン置換-ケトアミド生成物(XVIII)

30

【 0 2 6 0 】

【化34】

スキーム4:



10

20

【0261】

上記スキーム例は、読者の手引きのために提供されており、本明細書に含まれる化合物を作製するための例示的方法を集合的に表している。更に、本明細書に記載されている化合物を調製するための他の方法は、以下の反応スキーム及び実施例に照らせば当業者には容易に明らかであろう。別段に表示されていない限り、全ての可変物は、上記で定義されている通りである。

30

【0262】

同位体標識化合物の使用

一部の実施形態は、本開示の同位体標識化合物及びプロドラッグを以下において使用する方法を提供する：(i)代謝研究(好ましくは ^{14}C を用いる)、反応動態研究(例えば、 2H 又は 3H を用いる)；(ii)薬物若しくは基質組織分布アッセイを含む、検出若しくは画像化技術[ポジトロン放出断層撮影法(PET)又は単一光子放射型コンピューター断層撮影法(SPECT)等]；又は(iii)患者の放射性処置。

40

【0263】

その実施形態の同位体標識化合物及びプロドラッグは、一般に、容易に利用可能な同位体標識化試薬を非同位体標識化試薬の代用とすることによって、スキーム又は下に記載されている実施例及び調製に開示されている手順を実施することにより調製することができる。 ^{18}F 又は ^{11}C 標識化合物は、PETにとって特に好ましいことがあり、 ^{123}I 標識化合物は、SPECT研究にとって特に好ましいことがある。より重い同位体、例えば重水素(即ち、 ^2H)でのさらなる置換は、より大きな代謝安定性に起因するある特定の治療的利点、例えば、インビボ半減期の増加又は投与量要求の低減を提供する。

【0264】

同位体標識化合物の合成

^{18}F 標識化合物は、下記のスキームに示されている通りに合成される。一実施形態に

50

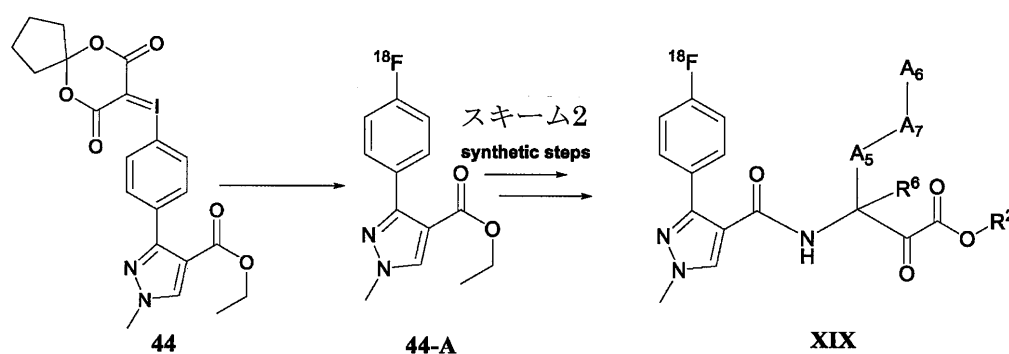
において、該方法は、共にそれら全体が参照により本明細書に組み込まれるRotsteinら、Spirocyclic hypervalent iodine(III)-mediated radiofluorination of non-activated and hindered aromatics、Nature Communications、2014、5巻、4365～4371頁及びRotsteinら、Mechanistic Studies and Radiofluorination of Structurally Diverse Pharmaceuticals with Spirocyclic Iodonium(III) Ylides、Chemical Science、2016、7巻、4407～4417頁に記載されている通りの条件を使用して、中間体44を ^{18}F -標識化剤と反応させることで、 ^{18}F -標識化中間体エチル3-(4-(フルオロ- ^{18}F)フェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート(44-A)を得、これを次いで、一般構造XIXによって表される最終の-ケトエステル又は-ケト酸生成物に転換させることを伴う(スキーム5)。

【0265】

【化35】

10

スキーム5:



20

【0266】

代わりに、 ^{18}F 標識化合物XXIIは、スキーム6に示されている通りに合成される。一実施形態においてRotsteinら、Spirocyclic hypervalent iodine(III)-mediated radiofluorination of non-activated and hindered aromatics、Nature Communications、2014、5巻、4365～4371及びRotsteinら、Mechanistic Studies and Radiofluorination of Structurally Diverse Pharmaceuticals with Spirocyclic Iodonium(III) Ylides、Chemical Science、2016、7巻、4407～4417頁に記載されている通りの条件を使用して導入された ^{18}F 標識を有するヨードニリデン中間体XXは、転換されることで、標識化された-ケトエステル又は-ケト酸生成物XXIIを得る。別の実施形態において、ヨードニリデン中間体(XXI)は、(スキーム6)に供して ^{18}F -標識を導入し、続いて、DMP酸化を用いる(超原子価のヨウ素を用いる)又はPCC(クロロクロム酸ピリジニウム)等の酸化剤による酸化条件に供して、-ケトエステル又は-ケト酸生成物(XXII)を得る。

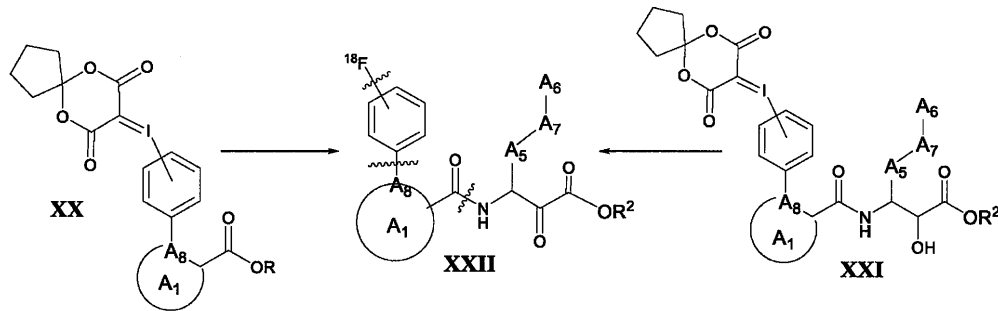
【0267】

30

40

【化36】

スキーム6:



10

【0268】

投与及び医薬組成物

該化合物は、治療有効投与量で投与される。ヒト投与量レベルはまだ、本明細書に記載されている化合物のために最適化されていないが、一般に、日用量は、体重の約0.25mg/kgから約120mg/kg若しくはそれ以上、体重の約0.5mg/kg若しくはそれ以下から約70mg/kg、約1.0mg/kgから約50mg/kg、又は体重の約1.5mg/kgから約10mg/kgであってよい。したがって、70kgの人間への投与について、投与量範囲は、1日当たり約17mgから1日当たり約8000mg、1日当たり約35mg若しくはそれ以下から1日当たり約7000mg若しくはそれ以上、1日当たり約70mgから1日当たり約6000mg、1日当たり約100mgから1日当たり約5000mg、又は1日当たり約200mgから約3000mgである。投与される活性化合物の量は、当然、処置されている対象及び疾患状態、苦痛の重症度、投与の方式及びスケジュール、並びに処方する医師の判断に依存する。

20

【0269】

本明細書において開示されている化合物又はその薬学的に許容される塩の投与は、以下に限定されないが、経口的、皮下、静脈内、鼻腔内、局所的、経皮的、腹腔内、筋肉内、肺内、経膈的、直腸的又は眼球内を含めて、同様の有用性に役立つ薬剤のための投与の許容モードのいずれかを介してよい。経口及び非経口投与は、好ましい実施形態の対象である適応症を処置する際の通例である。

30

【0270】

上に記載されている通りに有用な化合物は、これらの病態の処置における使用のための医薬組成物に製剤化することができる。参照によりそれ全体が組み込まれるRemington's The Science and Practice of Pharmacy、第21版、Lippincott Williams & Wilkins (2005)に開示されているもの等、標準的な医薬製剤技法が使用される。したがって、一部の実施形態としては、以下を含む医薬組成物が挙げられる：(a)本明細書に記載されている化合物(そのエナンチオマー、ジアステレオ異性体、互変異性体、多形体及び溶媒和物を含める)又はその薬学的に許容される塩の安全及び治療的に有効な量；及び(b)薬学的に許容される担体、希釈液、賦形剤又はその組合せ。

40

【0271】

上に記載されている通りに有用な選択化合物に加えて、一部の実施形態は、薬学的に許容される担体を含有する組成物を含む。「薬学的に許容される担体」又は「薬学的に許容される賦形剤」という用語は、任意及び全ての溶媒、分散媒、コーティング、抗細菌剤及び抗真菌剤、等張剤及び吸収遅延剤等を含む。薬学的に活性な物質のためのこうした媒体及び薬剤の使用は、当技術分野においてよく知られている。任意の従来媒体又は薬剤が活性成分と不適合である限りを除いて、治療組成物におけるその使用が企図される。加

50

えて、当技術分野において共通して使用されるような様々なアジュバントが含まれ得る。医薬組成物における様々な成分の包含についての考慮は、例えば、参照によりそれ全体が本明細書に組み込まれるGilmanら(編集)(1990); Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics、第8版、Pergamon Pressに記載されている。

【0272】

薬学的に許容される担体又はその成分として役立つことができる物質の一部の例は、糖、例えばラクトース、グルコース及びスクロース;デンプン、例えばコーンスターチ及びバレイショデンプン;セルロース及びその誘導体、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース及びメチルセルロース;粉末化トラガカント;麦芽;ゼラチン;タルク;固体潤滑剤、例えばステアリン酸及びステアリン酸マグネシウム;硫酸カルシウム;植物油、例えば落花生油、綿実油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油、及びテオブロマの油;ポリオール、例えばプロピレングリコール、グリセリン、ソルビトール、マンニトール及びポリエチレングリコール;アルギン酸;乳化剤、例えばツイーン;湿潤剤、例えばラウリル硫酸ナトリウム;着色剤;香味剤;錠剤化剤、安定剤;抗酸化剤;保存料;ピロゲンフリー水;等張生理食塩水;並びにリン酸緩衝溶液である。

【0273】

対象化合物と併せて使用される薬学的に許容される担体の選択は、基本的に、化合物が投与されるやり方によって決定される。

【0274】

本明細書に記載されている組成物は、好ましくは、単位剤形で提供される。本明細書で使用される場合、「単位剤形」は、良好な医療実践に従って、単一用量で、動物、好ましくは哺乳動物対象への投与に相当する化合物の量を含む組成物である。単一又は単位剤形の調製は、しかしながら、剤形が1日当たり1回又は1治療クール当たり1回投与されることを含意していない。こうした剤形は、1日当たり1回、2回、3回又はそれ以上投与されると企図され、ある時間期間(例えば、約30分から約2~6時間)かけて注入として投与する又は持続注入として投与することができ、治療クール中に1回超与えられてよいが、単回投与は具体的に除外されていない。熟練技術者は、製剤化が治療クール全体を具体的に企図せず、こうした決定が製剤化よりもむしろ処置の当業者に委ねられることを認識されよう。

【0275】

上に記載されている通りに有用な組成物は、投与のための様々な経路のための、例えば、経口、経鼻、直腸、局所的(経皮を含める)、眼球、脳内、頭蓋内、くも膜下腔内、動脈内、静脈内、筋肉内又は他の非経口の投与経路のための様々な適当な形態のいずれかであってよい。熟練技術者は、経口及び経鼻組成物が吸入によって投与され、利用可能な方法論を使用して作製される組成物を含むことを認められよう。所望される投与の特別な経路に依存して、当技術分野においてよく知られている様々な薬学的に許容される担体を使用され得る。薬学的に許容される担体としては、例えば、固体又は液体充填剤、希釈剤、ヒドロトロピー、表面活性剤、及びカプセル化用物質が挙げられる。化合物の阻害活性に実質的に干渉しない任意選択の薬学的に活性な材料が含まれ得る。該化合物と併せて用いられる担体の量は、化合物の単位用量当たりの投与のための材料の実用的定量を提供するのに十分である。本明細書に記載されている方法において有用な剤形を作製するための技法及び組成物は、全てが参照により本明細書に組み込まれる以下の参照に記載されている: Modern Pharmaceutics、第4版、9章及び10章(Banker & Rhodes版、2002); Liebermanら、Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (1989);及びAnsel、Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms 第8版(2004)。

【0276】

錠剤、カプセル、顆粒及びバルクパウダー等の固体形態を含めて、様々な経口剤形が使用され得る。錠剤は、適当なバインダー、滑沢剤、希釈剤、崩壊剤、着色剤、香味剤、流動誘発剤及び溶融剤を含有し、圧縮され、錠剤粉薬、腸溶化され、糖衣され、フィルムコートされ、又は多重圧縮され得る。液体経口剤形としては、適当な溶媒、保存料、乳化剤

10

20

30

40

50

、懸濁剤、希釈剤、甘味料、溶融剤、着色剤及び香味剤を含有する水溶液、エマルジョン、懸濁液、非発泡性顆粒から復元される溶液及び/又は懸濁液、並びに発泡性顆粒から復元される発泡性調製物が挙げられる。

【0277】

経口的投与のための単位剤形の調製に適当な薬学的に許容される担体は、当技術分野においてよく知られている。錠剤は、典型的に、不活性希釈剤、例えば炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、マンニトール、ラクトース及びセルロース;バインダー、例えばデンプン、ゼラチン及びスクロース;崩壊剤、例えばデンプン、アルギン酸及びクロスカルメロース;滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸及びタルクとして、従来の薬学的に適合性のあるアジュバントを含む。二酸化ケイ素等の流動促進剤は、粉末混合物流動特徴を改善するために使用することができる。FD&C色素等の着色剤は、外観のために添加することができる。甘味料及び香味剤、例えばアスパルテーム、サッカリン、メンソール、ペパーミント及び果実香味は、チュアブル錠剤のための有用なアジュバントである。カプセルは、典型的に、上記で開示されている1種又は複数の固体希釈剤を含む。担体成分の選択は、味、コスト及び保存安定性のような二次的考慮に依存し、重大でなく、当業者によって容易になされ得る。

10

【0278】

経口的組成物は、溶液、エマルジョン、懸濁液等も含む。こうした組成物の調製に適当な薬学的に許容される担体は、当技術分野においてよく知られている。シロップ、エリキシル、エマルジョン及び懸濁液のための担体の典型的な成分としては、エタノール、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、液体スクロース、ソルビトール及び水が挙げられる。懸濁液のため、典型的な懸濁剤としては、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アビセルRC-591、トラガカント及びアルギン酸ナトリウムが挙げられ;典型的な湿潤剤としては、レシチン及びポリソルベート80が挙げられ;典型的な保存料としては、メチルパラベン及び安息香酸ナトリウムが挙げられる。経口的液体組成物は、上記で開示されている甘味料、香味剤及び着色料等の1種又は複数の成分を含有することもできる。

20

【0279】

こうした組成物は、対象化合物が所望の局所的適用の近傍に、又は所望の作用を延長するために様々な時間で胃腸管中に放出されるように、pH又は時間依存性コーティングを典型的に用いる従来の方法によってコーティングすることもできる。こうした剤形は、典型的に、以下に限定されないが、セルロースアセテートフタレート、ポリビニルアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、エチルセルロース、Eudragitコーティング、ワックス及びセラックの1つ又は複数を含む。

30

【0280】

本明細書に記載されている組成物は、他の薬物活性物を任意選択により含むことができる。

【0281】

対象化合物の全身送達を達成するのに有用な他の組成物としては、舌下、バツカル及び経鼻剤形が挙げられる。こうした組成物は、典型的に、可溶性充填剤物質、例えばスクロース、ソルビトール及びマンニトール;並びにバインダー、例えばアカシア、微結晶性セルロース、カルボキシメチルセルロース及びヒドロキシプロピルメチルセルロースの1つ又は複数を含む。上記で開示されている流動促進剤、滑沢剤、甘味料、着色料、抗酸化剤及び香味剤も含むことができる。

40

【0282】

局所的眼科使用のために製剤化される液体組成物は、それが眼に局所的に投与され得るように製剤化される。快適性は可能なかぎり最大にされるべきであるが、時々製剤上の考慮(例えば薬物安定性)は、最適よりも低い快適性を要することもある。快適性が最大にされ得ない場合において、液体は、液体が局所的眼科使用のために患者にとって忍容できるように製剤化されるべきである。加えて、眼科的に許容される液体は、使い捨てのために

50

パッケージされる、又は複数の使用にわたって汚染を防止するための保存料を含有するのいずれかであるべきである。

【0283】

眼科用途のため、溶液又は医薬は、しばしば、主要なビヒクルとして生理的食塩溶液を使用して調製される。眼科用溶液は、好ましくは、適切な緩衝液系を用いて快適なpHで維持されるべきである。該製剤は、従来薬学的に許容される保存料、安定剤及び界面活性剤を含有することもできる。

【0284】

本明細書において開示されている医薬組成物中に使用することができる保存料としては、以下に限定されないが、塩化ベンザルコニウム、PHMB、クロロブタノール、チメロサル、酢酸フェニル水銀及び硝酸フェニル水銀が挙げられる。有用な界面活性剤は、例えば、ツイーン80である。同様に、様々な有用なビヒクルは、本明細書において開示されている眼科用調製物中に使用することができる。これらのビヒクルとしては、以下に限定されないが、ポリビニルアルコール、ポビドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポロキサマー、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース及び精製水が挙げられる。

10

【0285】

張度調整剤は、必要とされる又は好都合な場合に添加することができる。それらとしては、以下に限定されないが、塩、特に塩化ナトリウム、塩化カリウム、マンニトール及びグリセリン、又は任意の他の適当な眼科的に許容される張度調整剤が挙げられる。

20

【0286】

pHを調整するための様々な緩衝液及び手段は、結果として得られた調製が眼科的に許容される限り使用することができる。多くの組成物について、pHは、4から9の間である。したがって、緩衝液としては、酢酸緩衝液、クエン酸緩衝液、リン酸緩衝液及びホウ酸緩衝液が挙げられる。酸又は塩基は、必要とされる場合、これらの製剤のpHを調整するために使用することができる。

【0287】

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

30

【0288】

眼科用調製物中に含むことができる他の賦形剤成分は、キレート化剤である。有用なキレート化剤はエデト酸二ナトリウムであるが、他のキレート化剤も、適切に又はそれと併せて使用することができる。

【0289】

局所的使用のため、本明細書において開示されている化合物を含有するクリーム、軟膏、ゲル、溶液又は懸濁液等が用いられる。局所的製剤は、一般に、医薬担体、共溶媒、乳化剤、透過増強剤、保存剤系及び軟化薬から構成することができる。

【0290】

静脈内投与のため、本明細書に記載されている化合物及び組成物は、生理食塩水又はデキストロース溶液等の薬学的に許容される希釈液中に溶解又は分散させることができる。適当な賦形剤は、以下に限定されないが、NaOH、炭酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、HCl及びクエン酸を含めて、所望のpHを達成するために含まれ得る。各種実施形態において、最終組成物のpHは、2から8、又は好ましくは4から7を範囲とする。抗酸化賦形剤としては、亜硫酸水素ナトリウム、アセトン亜硫酸水素ナトリウム、ナトリウムホルムアルデヒド、スルホキシレート、チオ尿素及びEDTAを挙げることができる。最終静脈内組成物に見出される適当な賦形剤の他の非限定的な例としては、リン酸ナトリウム又はリン酸カリウム、クエン酸、酒石酸、ゼラチン、並びに炭水化物、例えばデキストロース、マンニトール及びデキストランを挙げることができる。更に許容される賦形剤は、両方がそれら全体が参照により本明細書に組み込まれるPowellら、Compendium of Excipients for Parentera

40

50

I Formulations、PDA J Pharm Sci and Tech 1998、52 238～311頁、及びNemaら、Excipients and Their Role in Approved Injectable Products: Current Usage and Future Directions、PDA J Pharm Sci and Tech 2011、65 287～332頁に記載されている。抗微生物剤も、以下に限定されないが、硝酸フェニル水銀、チメロサル、塩化ベンゼトニウム、塩化ベンザルコニウム、フェノール、クレゾール及びクロロブタノールを含めて、静細菌性又は静真菌性溶液を達成するために含むことができる。

【0291】

静脈内投与のための組成物は、投与の直前に滅菌水、生理食塩水、又は水中のデキストロース等の適当な希釈液で復元される1種又は複数の固体の形態で介護者に提供することができる。他の実施形態において、組成物は、非経口的に投与する準備が整っている溶液で提供される。また他の実施形態において、組成物は、投与の前に更に希釈される溶液で提供される。本明細書に記載されている化合物及び別の薬剤の組合せを投与することを含む実施形態において、該組合せは混合物として介護者に提供することができる、又は介護者が投与の前に2種の薬剤を混合することができる、又は2種の薬剤は別々に投与することができる。

10

【0292】

本明細書に記載されている活性化化合物の実際の用量は、特定の化合物、及び処置される病態に依存し;適切な用量の選択は、十分に熟練技術者の知識内である。

【0293】

本明細書に記載されている化合物及び組成物は、所望であれば、該活性成分を含有する1つ又は複数の単位剤形を含有するパック又はディスペンサー装置に存在することができる。こうしたパック又は装置は、例えば、金属箔若しくはプラスチック箔、例えばブリスターパック、又はバイアル中の等にガラス及びゴム栓を含むことができる。パック又はディスペンサー装置は、投与のための説明書が添付され得る。本明細書に記載されている化合物及び組成物は、適合性のある医薬担体中に製剤化され、その上、示されている病態の処置のために調製し、適切な容器に入れ、標識化することができる。

20

【0294】

製剤中の該化合物の量は、当業者によって用いられる全範囲内で変動することができる。典型的に、製剤は、質量パーセント(wt%)ベースで、総製剤に基づいて本技術の化合物の約0.0199.99wt%を含有し、残部は、1種又は複数の適当な医薬賦形剤である。好ましくは、該化合物は、約180wt%のレベルで存在する。代表的な医薬製剤が下に記載されている。

30

【0295】

製剤実施例

以下は、式Iの化合物を含有する代表的な医薬製剤である。

【0296】

製剤実施例1--錠剤製剤

以下の成分は、密接に混合され、単一の割線入り錠剤に加圧される。

【0297】

【表 2】

成分	錠剤当たりの 定量、mg	
本明細書において開示されている化合物	400	
コーンスターチ	50	
クロスカルメロースナトリウム	25	10
ラクトース	120	
ステアリン酸マグネシウム	5	

【0298】

製剤実施例2--カプセル製剤

以下の成分は、密接に混合され、硬シェルゼラチンカプセルに充填される。

【0299】

20

【表 3】

成分	カプセル当たりの 定量、mg	
本明細書において開示されている化合物	200	
ラクトース、スプレー乾燥される	148	
ステアリン酸マグネシウム	2	30

【0300】

製剤実施例3--懸濁液製剤

以下の成分が混合されることで、経口投与のための懸濁液を形成する。

【0301】

【表 4】

成分	量	
本明細書において開示されている化合物	1.0 g	
フマル酸	0.5 g	
塩化ナトリウム	2.0 g	
メチルパラベン	0.15 g	10
プロピルパラベン	0.05 g	
グラニュー糖	25.0 g	
ソルビトール(70%溶液)	13.00 g	
ビーガム K (Vanderbilt Co.社)	1.0 g	
香味	0.035 mL	
着色	0.5 mg	20
蒸留水	100mL まで適量	

【0302】

製剤実施例4--注射可能な製剤

以下の成分が混合されることで、注射可能な製剤を形成する。

【0303】

【表 5】

成分	量	
本明細書において開示されている化合物	0.2 mg-20 mg	
酢酸ナトリウム緩衝溶液、0.4M	2.0 mL	
HCl (1N)又はNaOH (1N)	適当な pH まで適量	
水(蒸留されている、滅菌)	20mL まで適量	40

【0304】

製剤実施例5--坐剤製剤

総質量2.5gの坐剤は、本技術の化合物とWitepsol(登録商標) H-15 (飽和植物性脂肪酸のトリグリセリド; Riches-Nelson、Inc.社、New York)とを混合することによって調製され、以下の組成を有する:

【0305】

【表 6】

成分	量
本明細書において開示されている化合物	500 mg
Witepsol(登録商標)H-15	残部

10

【0306】

処置の方法

本明細書において開示されている化合物若しくはそれらの互変異性体及び/又はその薬学的に許容される塩は、CAPN1、CAPN2及び/又はCAPN9インヒビターとして有効に作用し、CAPN1、CAPN2及び/又はCAPN9によって少なくとも部分的に影響された病態を処置する。一部の実施形態は、本明細書において開示されている1種又は複数の化合物及び薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物を提供する。一部の実施形態は、本明細書において開示されている通りの1種又は複数の化合物の有効量で線維性疾患を処置するための方法を提供する。

20

【0307】

一部の実施形態において、対象は、ヒトである。

【0308】

さらなる実施形態は、化合物の組合せを、それを必要とする対象に投与することを含む。組合せは、追加の医薬とともに本明細書に記載されている化合物、組成物、医薬組成物を含むことができる。

【0309】

一部の実施形態は、本明細書に記載されている化合物、組成物及び/又は医薬組成物を追加の医薬と同時投与することを含む。「同時投与」によって、2種以上の薬剤が、いつ又はどのようにそれらが実際に投与されるかにかかわらず、同じ時に患者の血流中に見出され得ることが意味される。一実施形態において、薬剤は同時に投与される。1つのこうした実施形態において、組合せにおける投与は、薬剤を単一剤形で組み合わせることによって達成される。別の実施形態において、薬剤は逐次に投与される。一実施形態において、薬剤は、同じ経路を介して、例えば経口的に投与される。別の実施形態において、薬剤は、異なる経路を介して投与され、例えば1種は経口的に投与され、もう1種はi.v.で投与される。

30

【0310】

一部の実施形態は、本明細書に記載されている化合物、組成物又は医薬組成物と、線維又は筋線維芽細胞分化関連の疾患又は障害を処置することについて承認された任意の他の医薬化合物との組合せを含む。

【0311】

一部の実施形態は、本明細書において開示されている通りの1種又は複数の化合物の有効量を用いて、CAPN1、CAPN2及び/若しくはCAPN9を阻害するための方法並びに/又はCAPN1、CAPN2及び/若しくはCAPN9によって少なくとも部分的に影響された疾患を処置するための方法を提供する。

40

【0312】

本明細書において開示されている化合物は、CAPN1、CAPN2及び/若しくはCAPN9酵素を阻害すること並びに/又は線維若しくは筋線維芽細胞分化に関する障害を処置することにおいて有用である。

【0313】

一部の実施形態は、CAPN1、CAPN2及び/又はCAPN9を阻害するための方法を提供し、この

50

方法は、細胞(ニューロン/ミクログリア/浸潤マクロファージを含める)を、本明細書において開示されている通りの1種又は複数の化合物の有効量と接触させることを含む。

【0314】

一部の実施形態は、線維性疾患を処置するための方法を提供し、この方法は、薬学的に許容される賦形剤を含む本明細書において開示されている1種又は複数の化合物又は医薬組成物の有効量を対象に投与することを含む。

【0315】

一部の実施形態は、CAPN1、CAPN2及び/又はCAPN9によって少なくとも部分的に影響される疾患を処置するための方法を提供し、この方法は、薬学的に許容される賦形剤を含む本明細書において開示されている1種又は複数の化合物又は医薬組成物の有効量を対象に投与することを含む。

10

【0316】

一部の実施形態は、CAPN1、CAPN2及び/又はCAPN9を阻害するための方法を提供し、ここで、該方法は、本明細書において開示されている1種又は複数の化合物の有効量と細胞を接触させることを含む。一部の実施形態において、CAPN1、CAPN2及び/又はCAPN9を阻害するための方法は、インビトロ又はインビボで行われる。

【0317】

カルパインは、ニューロン、ミクログリア及び浸潤マクロファージ以外の細胞中でも発現される。特に、それらは骨格筋において重要であり、本明細書において、カルパインの阻害は、同様に、これらの細胞における阻害も指す。

20

【0318】

選択的阻害

一部の実施形態は、カルパスタチン(CAST)と競合的な結合のための方法を提供し、該方法は、本明細書において開示されている化合物を、対象内に存在するCAPN1、CAPN2及び/又はCAPN9酵素と接触させることを含む。こうした方法において、該化合物は、具体的に、CAPN1、CAPN2及びCAPN9からなる群から選択される酵素の1つ又は複数を少なくとも2倍、少なくとも3倍、少なくとも4倍、少なくとも5倍、少なくとも10倍、少なくとも15倍、少なくとも20倍、少なくとも50倍、少なくとも100倍、少なくとも150倍、少なくとも200倍、少なくとも400倍、又は少なくとも500倍阻害する。

【0319】

一部の実施形態は、細胞(ニューロン/ミクログリア/浸潤マクロファージを含める)を、本明細書において開示されている1種又は複数の化合物の有効量と接触させることを含む、CAPN2及びCAPN9の存在下でCAPN1を選択的に阻害するための方法を提供する。

30

【0320】

一部の実施形態は、細胞(ニューロン/ミクログリア/浸潤マクロファージを含める)を、本明細書において開示されている1種又は複数の化合物の有効量と接触させることを含む、CAPN1及びCAPN9の存在下でCAPN2を選択的に阻害するための方法を提供する。

【0321】

一部の実施形態は、細胞(ニューロン/ミクログリア/浸潤マクロファージを含める)を、本明細書において開示されている1種又は複数の化合物の有効量と接触させることを含む、CAPN2及びCAPN1の存在下でCAPN9を選択的に阻害するための方法を提供する。

40

【0322】

一部の実施形態は、細胞(ニューロン/ミクログリア/浸潤マクロファージを含める)を、本明細書において開示されている1種又は複数の化合物の有効量と接触させることを含む、CAPN9の存在下でCAPN1及びCAPN2を選択的に阻害するための方法を提供する。

【0323】

一部の実施形態は、細胞(ニューロン/ミクログリア/浸潤マクロファージを含める)を、本明細書において開示されている1種又は複数の化合物の有効量と接触させることを含む、CAPN2の存在下でCAPN1及びCAPN9を選択的に阻害するための方法を提供する。

【0324】

50

一部の実施形態は、細胞(ニューロン/ミクログリア/浸潤マクロファージを含める)を、本明細書において開示されている1種又は複数の化合物の有効量と接触させることを含む、CAPN1の存在下でCAPN2及びCAPN9を選択的に阻害するための方法を提供する。

【0325】

一部の実施形態は、線維性疾患を処置するための方法を提供し、この方法は、CAPN1、CAPN2及び/又はCAPN9を特異的に阻害する1種又は複数の化合物の有効量を対象に投与することを含み、前記化合物又は医薬組成物は、本明細書において開示されている1種又は複数の化合物及び薬学的に許容される賦形剤を含む。

【0326】

一部の実施形態は、CAPN1、CAPN2及び/又はCAPN9によって少なくとも部分的に影響された疾患を処置するための方法を提供し、この方法は、CAPN1、CAPN2及び/又はCAPN9を特異的に阻害する1種又は複数の化合物の有効量を対象に投与することを含み、前記化合物は、本明細書において開示されている化合物から選択される、又は医薬組成物は、本明細書において開示されている1種又は複数の化合物及び薬学的に許容される賦形剤を含む。

10

【0327】

一部の実施形態は、線維性疾患を処置するための方法を提供し、この方法は、CAPN1、CAPN2及び/又はCAPN9を選択的に阻害する1種又は複数の化合物の有効量を対象に投与することを含み、前記化合物は、本明細書において開示されている化合物から選択される、又は医薬組成物は、本明細書において開示されている1種又は複数の化合物及び薬学的に許容される賦形剤を含む。

20

【0328】

一部の実施形態は、CAPN1、CAPN2及び/又はCAPN9によって少なくとも部分的に影響された疾患を処置するための方法を提供し、この方法は、CAPN1、CAPN2及び/又はCAPN9を選択的に阻害する1種又は複数の化合物の有効量を対象に投与することを含み、前記化合物は、本明細書において開示されている化合物から選択される、又は医薬組成物は、本明細書において開示されている1種又は複数の化合物及び薬学的に許容される賦形剤を含む。

【0329】

一部の実施形態は、線維性疾患を処置するための方法を提供し、この方法は、少なくとも1:1:5の比でCAPN1、CAPN2及びCAPN9からなる群から選択される2つ以上の酵素を特異的に阻害する1種又は複数の化合物の有効量を対象に投与することを含む。

30

【0330】

一部の実施形態は、線維性疾患を処置するための方法を提供し、この方法は、少なくとも1:1:10の比でCAPN1、CAPN2及びCAPN9からなる群から選択される2つ以上の酵素を特異的に阻害する1種又は複数の化合物の有効量を対象に投与することを含む。

【0331】

一部の実施形態は、線維性疾患を処置するための方法を提供し、この方法は、少なくとも1:1:20の比でCAPN1、CAPN2及びCAPN9からなる群から選択される2つ以上の酵素を特異的に阻害する1種又は複数の化合物の有効量を対象に投与することを含む。

【0332】

一部の実施形態は、線維性疾患を処置するための方法を提供し、この方法は、少なくとも1:1:50の比でCAPN1、CAPN2及びCAPN9からなる群から選択される2つ以上の酵素を特異的に阻害する1種又は複数の化合物の有効量を対象に投与することを含む。

40

【0333】

一部の実施形態は、線維性疾患を処置するための方法を提供し、この方法は、少なくとも1:1:100の比でCAPN1、CAPN2及びCAPN9からなる群から選択される2つ以上の酵素を特異的に阻害する1種又は複数の化合物の有効量を対象に投与することを含む。

【0334】

一部の実施形態は、線維性疾患を処置するための方法を提供し、この方法は、少なくとも1:1:200の比でCAPN1、CAPN2及びCAPN9からなる群から選択される2つ以上の酵素を特異的に阻害する1種又は複数の化合物の有効量を対象に投与することを含む。

50

【0335】

一部の実施形態は、線維性疾患を処置するための方法を提供し、この方法は、少なくとも1:1:250の比でCAPN1、CAPN2及びCAPN9からなる群から選択される2つ以上の酵素を特異的に阻害する1種又は複数の化合物の有効量を対象に投与することを含む。

【0336】

一部の実施形態は、線維性疾患を処置するための方法を提供し、この方法は、少なくとも1:1:500の比でCAPN1、CAPN2及びCAPN9からなる群から選択される2つ以上の酵素を特異的に阻害する1種又は複数の化合物の有効量を対象に投与することを含む。

【0337】

一部の実施形態は、線維性疾患を処置するための方法を提供し、この方法は、少なくとも1:1:5の比でCAPN1、CAPN2及びCAPN9からなる群から選択される2つ以上の酵素を選択的に阻害する1種又は複数の化合物の有効量を対象に投与することを含む。

10

【0338】

一部の実施形態は、線維性疾患を処置するための方法を提供し、この方法は、少なくとも1:1:10の比でCAPN1、CAPN2及びCAPN9からなる群から選択される2つ以上の酵素を選択的に阻害する1種又は複数の化合物の有効量を対象に投与することを含む。

【0339】

一部の実施形態は、線維性疾患を処置するための方法を提供し、この方法は、少なくとも1:1:20の比でCAPN1、CAPN2及びCAPN9からなる群から選択される2つ以上の酵素を選択的に阻害する1種又は複数の化合物の有効量を対象に投与することを含む。

20

【0340】

一部の実施形態は、線維性疾患を処置するための方法を提供し、この方法は、少なくとも1:1:50の比でCAPN1、CAPN2及びCAPN9からなる群から選択される2つ以上の酵素を選択的に阻害する1種又は複数の化合物の有効量を対象に投与することを含む。

【0341】

一部の実施形態は、線維性疾患を処置するための方法を提供し、この方法は、少なくとも1:1:100の比でCAPN1、CAPN2及びCAPN9からなる群から選択される2つ以上の酵素を選択的に阻害する1種又は複数の化合物の有効量を対象に投与することを含む。

【0342】

一部の実施形態は、線維性疾患を処置するための方法を提供し、この方法は、少なくとも1:1:200の比でCAPN1、CAPN2及びCAPN9からなる群から選択される2つ以上の酵素を選択的に阻害する1種又は複数の化合物の有効量を対象に投与することを含む。

30

【0343】

一部の実施形態は、線維性疾患を処置するための方法を提供し、この方法は、少なくとも1:1:250の比でCAPN1、CAPN2及びCAPN9からなる群から選択される2つ以上の酵素を選択的に阻害する1種又は複数の化合物の有効量を対象に投与することを含む。

【0344】

一部の実施形態は、線維性疾患を処置するための方法を提供し、この方法は、少なくとも1:1:500の比でCAPN1、CAPN2及びCAPN9からなる群から選択される2つ以上の酵素を選択的に阻害する1種又は複数の化合物の有効量を対象に投与することを含む。

40

【0345】

一部の実施形態は、CAPN1、CAPN2及び/又はCAPN9によって少なくとも部分的に影響された疾患を処置するための方法を提供し、この方法は、少なくとも1:1:5の比でCAPN1、CAPN2及びCAPN9からなる群から選択される2つ以上の酵素を特異的に阻害する1種又は複数の化合物の有効量を対象に投与することを含む。

【0346】

一部の実施形態は、CAPN1、CAPN2及び/又はCAPN9によって少なくとも部分的に影響された疾患を処置するための方法を提供し、この方法は、少なくとも1:1:10の比でCAPN1、CAPN2及びCAPN9からなる群から選択される2つ以上の酵素を特異的に阻害する1種又は複数の化合物の有効量を対象に投与することを含む。

50

【0347】

一部の実施形態は、CAPN1、CAPN2及び/又はCAPN9によって少なくとも部分的に影響された疾患を処置するための方法を提供し、この方法は、少なくとも1:1:20の比でCAPN1、CAPN2及びCAPN9からなる群から選択される2つ以上の酵素を特異的に阻害する1種又は複数の化合物の有効量を対象に投与することを含む。

【0348】

一部の実施形態は、CAPN1、CAPN2及び/又はCAPN9によって少なくとも部分的に影響された疾患を処置するための方法を提供し、この方法は、少なくとも1:1:50の比でCAPN1、CAPN2及びCAPN9からなる群から選択される2つ以上の酵素を特異的に阻害する1種又は複数の化合物の有効量を対象に投与することを含む。

10

【0349】

一部の実施形態は、CAPN1、CAPN2及び/又はCAPN9によって少なくとも部分的に影響された疾患を処置するための方法を提供し、この方法は、少なくとも1:1:100の比でCAPN1、CAPN2及びCAPN9からなる群から選択される2つ以上の酵素を特異的に阻害する1種又は複数の化合物の有効量を対象に投与することを含む。

【0350】

一部の実施形態は、CAPN1、CAPN2及び/又はCAPN9によって少なくとも部分的に影響された疾患を処置するための方法を提供し、この方法は、少なくとも1:1:200の比でCAPN1、CAPN2及びCAPN9からなる群から選択される2つ以上の酵素を特異的に阻害する1種又は複数の化合物の有効量を対象に投与することを含む。

20

【0351】

一部の実施形態は、CAPN1、CAPN2及び/又はCAPN9によって少なくとも部分的に影響された疾患を処置するための方法を提供し、この方法は、少なくとも1:1:250の比でCAPN1、CAPN2及びCAPN9からなる群から選択される2つ以上の酵素を特異的に阻害する1種又は複数の化合物の有効量を対象に投与することを含む。

【0352】

一部の実施形態は、CAPN1、CAPN2及び/又はCAPN9によって少なくとも部分的に影響された疾患を処置するための方法を提供し、この方法は、少なくとも1:1:500の比でCAPN1、CAPN2及びCAPN9からなる群から選択される2つ以上の酵素を特異的に阻害する1種又は複数の化合物の有効量を対象に投与することを含む。

30

【0353】

一部の実施形態は、CAPN1、CAPN2及び/又はCAPN9によって少なくとも部分的に影響された疾患を処置するための方法を提供し、この方法は、少なくとも1:1:5の比でCAPN1、CAPN2及びCAPN9からなる群から選択される2つ以上の酵素を選択的に阻害する1種又は複数の化合物の有効量を対象に投与することを含む。

【0354】

一部の実施形態は、CAPN1、CAPN2及び/又はCAPN9によって少なくとも部分的に影響された疾患を処置するための方法を提供し、この方法は、少なくとも1:1:10の比でCAPN1、CAPN2及びCAPN9からなる群から選択される2つ以上の酵素を選択的に阻害する1種又は複数の化合物の有効量を対象に投与することを含む。

40

【0355】

一部の実施形態は、CAPN1、CAPN2及び/又はCAPN9によって少なくとも部分的に影響された疾患を処置するための方法を提供し、この方法は、少なくとも1:1:20の比でCAPN1、CAPN2及びCAPN9からなる群から選択される2つ以上の酵素を選択的に阻害する1種又は複数の化合物の有効量を対象に投与することを含む。

【0356】

一部の実施形態は、CAPN1、CAPN2及び/又はCAPN9によって少なくとも部分的に影響された疾患を処置するための方法を提供し、この方法は、少なくとも1:1:50の比でCAPN1、CAPN2及びCAPN9からなる群から選択される2つ以上の酵素を選択的に阻害する1種又は複数の化合物の有効量を対象に投与することを含む。

50

【0357】

一部の実施形態は、CAPN1、CAPN2及び/又はCAPN9によって少なくとも部分的に影響された疾患を処置するための方法を提供し、この方法は、少なくとも1:1:100の比でCAPN1、CAPN2及びCAPN9からなる群から選択される2つ以上の酵素を選択的に阻害する1種又は複数の化合物の有効量を対象に投与することを含む。

【0358】

一部の実施形態は、CAPN1、CAPN2及び/又はCAPN9によって少なくとも部分的に影響された疾患を処置するための方法を提供し、この方法は、少なくとも1:1:200の比でCAPN1、CAPN2及びCAPN9からなる群から選択される2つ以上の酵素を選択的に阻害する1種又は複数の化合物の有効量を対象に投与することを含む。

10

【0359】

一部の実施形態は、CAPN1、CAPN2及び/又はCAPN9によって少なくとも部分的に影響された疾患を処置するための方法を提供し、この方法は、少なくとも1:1:250の比でCAPN1、CAPN2及びCAPN9からなる群から選択される2つ以上の酵素を選択的に阻害する1種又は複数の化合物の有効量を対象に投与することを含む。

【0360】

一部の実施形態は、CAPN1、CAPN2及び/又はCAPN9によって少なくとも部分的に影響された疾患を処置するための方法を提供し、この方法は、少なくとも1:1:500の比でCAPN1、CAPN2及びCAPN9からなる群から選択される2つ以上の酵素を選択的に阻害する1種又は複数の化合物の有効量を対象に投与することを含む。

20

【0361】

一部の実施形態は、線維性障害を有する対象の予防治療又は処置ための方法を提供し、ここで、前記方法は、本明細書において開示されている1種又は複数の化合物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む。

【0362】

一部の実施形態は、CAPN1、CAPN2及び/又はCAPN9によって影響された障害を有する対象の予防治療又は処置ための方法を提供し、ここで、前記方法は、本明細書において開示されている1種又は複数の化合物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む。

【0363】

一部の実施形態は、筋線維芽細胞分化(例えば、上皮/内皮間葉移行(EpMT/EnMT))を阻害するための方法を提供し、ここで、該方法は、細胞を、本明細書において開示されている1種又は複数の化合物の有効量と接触させることを含む。一態様において、筋線維芽細胞分化(例えば、上皮/内皮間葉移行(EpMT/EnMT))を阻害するための方法は、インビトロ又はインビボで行われる。

30

【0364】

一部の実施形態は、以下からなる群から選択される疾患又は病態、又は以下からなる群から選択される症状を生じる疾患又は病態を処置するための方法を提供し、ここで、この方法は、本明細書において開示されている1種又は複数の化合物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む:肝臓線維症、腎臓線維症、肺臓線維症、過敏性肺臓炎、間質性線維症、全身性強皮症、黄斑変性症、脾臓線維症、脾臓の線維症、心臓線維症、縦隔線維症、骨髄線維症、心内膜心筋線維症、後腹膜線維症、進行性塊状線維症、腎原性全身性線維症、外科手術の線維性合併症、移植臓器における慢性同種移植血管症及び/又は慢性拒絶、虚血性再灌流損傷関連線維症、注射による線維症、硬変、びまん性実質性肺疾患、精管切除後疼痛症候群、並びに関節リウマチ疾患。

40

【0365】

一部の実施形態は、肝臓線維症を処置するための方法を提供する。

【0366】

一部の実施形態は、心臓線維症を処置するための方法を提供する。

【0367】

50

一部の実施形態は、関節リウマチ疾患における線維症を処置するための方法を提供する。

【0368】

一部の実施形態は、CAPN1、CAPN2及び/又はCAPN9によって影響された病態を処置するための方法を提供し、これは、対象のための治療及び予防の両方の設定におけるものである。両方法は、本明細書において開示されている1種又は複数の化合物を、それを必要とする対象に投与することを含む。

【0369】

一部の実施形態は、皮膚硬化症候群を処置するための方法を提供する。

【0370】

好ましい実施形態は、本明細書に記載されている化合物、組成物又は医薬組成物と、他のCAPN1、CAPN2及び/若しくはCAPN9インヒビター薬剤、例えば抗CAPN1、CAPN2及び/若しくはCAPN9抗体若しくは抗体断片、CAPN1、CAPN2及び/若しくはCAPN9アンチセンス、iRNA、又は他の小分子CAPN1、CAPN2及び/若しくはCAPN9インヒビターとの組合せを含む。

【0371】

一部の実施形態は、筋線維芽細胞分化(例えば、上皮/内皮間葉移行(EpMT/EnMT))を阻害するための、本明細書に記載されている化合物、組成物又は医薬組成物の組合せを含む。

【0372】

一部の実施形態は、単独で又は他のTGFシグナル伝達インヒビターとの組合せで、1つ又は複数の(又は全て3つの)CAPN1、CAPN2及び/又はCAPN9インヒビターであり、以下を含む線維性、硬化性又は炎症後の疾患又は病態の症状を処置する、又はそれらに対して保護する、又はそれを低減するこれらの1種又は複数の化合物の組合せを含む:肝臓線維症、腎臓線維症、肺線維症、過敏性肺臓炎、間質性線維症、全身性強皮症、黄斑変性症、腓線維症、脾臓の線維症、心臓線維症、縦隔線維症、骨髄線維症、心内膜心筋線維症、後腹膜線維症、進行性塊状線維症、腎原性全身性線維症、外科手術の線維性合併症、移植臓器における慢性同種移植血管症及び/又は慢性拒絶、虚血性再灌流損傷関連線維症、注射による線維症、硬変、びまん性実質性肺疾患、精管切除後疼痛症候群、並びに関節リウマチ。

【0373】

一部の実施形態は、本明細書に記載されている化合物、組成物及び/又は医薬組成物と、追加の薬剤、例えば抗炎症薬、例えばグルココルチコイド、鎮痛薬(例えばイブプロフェン)、アスピリン、及びTh2-免疫応答をモジュレートする薬剤、免疫抑制剤、例えばメトトレキサート、ミコフェノレート、シクロホスファミド、シクロスポリン、サリドマイド、ボマリドミド、レフルノミド、ヒドロキシクロロキン、アザチオプリン、可溶性ウシ軟骨、血管拡張薬、例えばエンドセリン受容体アンタゴニスト、プロスタサイクリン類似体、ニフェジピン及びシルデナフィル、IL-6受容体アンタゴニスト、選択的及び非選択的チロシンキナーゼインヒビター、Wnt-経路モジュレーター、PPAR活性化剤、カスパーゼ-3インヒビター、LPA受容体アンタゴニスト、B細胞枯渇剤、CCR2アンタゴニスト、ピルフェニドン、カンナビノイド受容体アゴニスト、ROCKインヒビター、miRNA-標的剤、トル様受容体アンタゴニスト、CTGF-標的剤、NADPHオキシダーゼインヒビター、トリプターゼインヒビター、TGFDインヒビター、リラキシン受容体アゴニスト、並びに自己脂肪由来再生成細胞との組合せを含む。

【0374】

適応症

一部の実施形態において、本明細書に記載されている化合物を含む化合物及び組成物は、線維症又は炎症から生じる及び具体的に筋線維芽細胞分化と関連するものを含めた病態の宿主を処置するために使用することができる。病態例としては、肝臓線維症(アルコール性、ウイルス性、自己免疫性、代謝性及び遺伝性慢性疾患)、腎臓線維症(例えば、慢性炎症、感染又はII型糖尿病に起因する)、肺線維症(特発性、又は環境侵襲、例えば毒性粒子、サルコイドーシス、石綿肺症、過敏性肺臓炎、細菌感染、例えば結核、薬等に起因する)、間質性線維症、全身性強皮症(多くの臓器が線維性になる自己免疫疾患)、黄斑変性症(

10

20

30

40

50

眼の線維性疾患)、腓線維症(例えば、アルコール乱用及び腓臓の慢性炎症性疾患に起因する)、脾臓の線維症(鎌状赤血球貧血、他の血液障害から)、心臓線維症(感染、炎症及び肥大化に起因する)、縦隔線維症、骨髄線維症、心内膜心筋線維症、後腹膜線維症、進行性塊状線維症、腎原性全身性線維症、外科手術の線維性合併症、移植臓器における慢性同種移植血管症及び/又は慢性拒絶、虚血再灌流損傷関連線維症、注射による線維症、硬変、びまん性実質性肺疾患、精管切除後疼痛症候群、並びに関節リウマチ疾患又は障害が挙げられる。

【0375】

この発明を更に例示するため、以下の実施例が挙げられる。実施例は、当然、本発明を具体的に限定すると解釈されるべきでない。請求項の範疇内におけるこれらの実施例のパリエーションは、当業者の知識範囲内であり、本明細書に記載及び請求されている通りの本発明の範疇内に入ると考えられる。読者は、本開示及び当技術分野における技能を備えた熟練技術者が、網羅的な実施例を用いずに本発明を調製及び使用することができることを認識されよう。以下の実施例は、本発明を更に記載し、例示のみの目的で使用され、限定していると解釈されるべきでない。

10

【実施例】

【0376】

一般的手順

本明細書において請求されている化合物に関連している前駆体及び官能基を調製するための方法が一般に文献に記載されていることは、熟練技術者に明らかである。これらの反応において、それら自体当業者に知られているが、より詳細に記述されていない変異体を利用することも可能である。文献及びこの開示を与えられた熟練技術者は、該化合物のいずれかを調製する能力が十分に備わっている。

20

【0377】

有機化学の当技術分野における熟練技術者は、さらなる指示なく操作を容易に実施することができることが認識され、即ち、これらの操作を実施するのは、十分に熟練技術者の範疇及び実践内である。これらとしては、カルボニル化合物のそれらの対応するアルコールへの還元、酸化、アシル化、芳香族置換、求電子性及び求核性の両方、エーテル化、エステル化及びケン化等が挙げられる。これらの操作は、March Advanced Organic Chemistry (Wiley)、Carey and Sundberg, Advanced Organic Chemistry(参照によりそれら全体が本明細書に組み込まれる)等の標準的なテキストにおいて考察されている。本発明の全ての中間体化合物は、別段に特定されていない限り、更に精製することなく使用した。

30

【0378】

ある特定の反応は、他の官能基が分子においてマスク又は保護されている場合に最も良く実施され、したがって、任意の望ましくない副反応を回避し、及び/又は反応の収率を増加させることを、熟練技術者は容易に認められよう。しばしば、熟練技術者は保護基を利用することで、こうした収率増加を達成する、又は所望されない反応を回避する。これらの反応は、文献に見出され、十分に熟練技術者の範疇内でもある。これらの操作の多くの例は、例えば、参照によりそれ全体が本明細書に組み込まれるT. Greene及びP. Wuts Protecting Groups in Organic Synthesis、第4版、John Wiley & Sons (2007)に見出すことができる。

40

【0379】

以下のスキーム例は、読者の手引きのために提供され本明細書において例証されている化合物を作製するための好ましい方法を表す。これらの方法は限定的でなく、これらの化合物を調製するのに他の経路が用いられ得ることは明らかである。こうした方法は、具体的に、コンビナトリアル化学を含めて固相ベースの化学を含む。熟練技術者は、文献及びこの開示で与えられているような方法によってこれらの化合物を調製する能力が完全に備わっている。下記に図示されている合成スキームにおいて使用される化合物番号付けは、それらの特定のスキームのみのために意味を持ち、本出願の他のセクションにおける同じ番号付けと解釈又は混同されるべきでない。

50

【0380】

本明細書において使用されている商標は例にすぎず、本発明の時点で使用された例示的材料を反映している。熟練技術者は、ロット、製造プロセス等における変動が予想されることを認識されよう。それゆえに、実施例及びそれらにおいて使用される商標は非限定的であり、それらは限定的であると意図されないが、単に、熟練技術者が本発明の実施形態の1つ又は複数を行うために、どのように選択することができるかの例示である。

【0381】

以下の略語は、示されている意味を有する：

【0382】

【表 7】

DCM	=ジクロロメタン	
DIEA	=N,N-ジイソプロピルエチルアミン	
DIPEA	=N,N-ジイソプロピルエチルアミン	
DMF	=N,N-ジメチルホルムアミド	
DMP	=デス・マーチンペルヨージナン	10
DNs	=ジニトロスルホニル	
ESBL	=拡張スペクトルβ-ラクタマーゼ	
EtOAc	=酢酸エチル	
EA	=酢酸エチル	
FCC	=フラッシュカラムクロマトグラフィー	
HATU	=2-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)- 1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロ ホスフェート	20
MeCN	=アセトニトリル	
NMR	=核磁気共鳴	
PE	=石油エーテル	
Prep	=調製用	30
Py	=ピリジン	
Sat.	=飽和水溶液	
TBDMSCI	= <i>tert</i> -ブチルジメチルシリルクロリド	
TBS	= <i>tert</i> -ブチルジメチルシリル	
TFA	=トリフルオロ酢酸	
THF	=テトラヒドロフラン	40
TLC	=薄層クロマトグラフィー	

【0383】

以下のスキーム例は、読者の手引きのために提供されており、本明細書において提供されている化合物を作製するための例示的方法を集合的に表している。更に、本明細書に記載されている化合物を調製するための他の方法は、以下の反応スキーム及び実施例に照らせば当業者には容易に明らかであろう。別段に表示されていない限り、全ての可変物は、上記で定義されている通りである。

【0384】

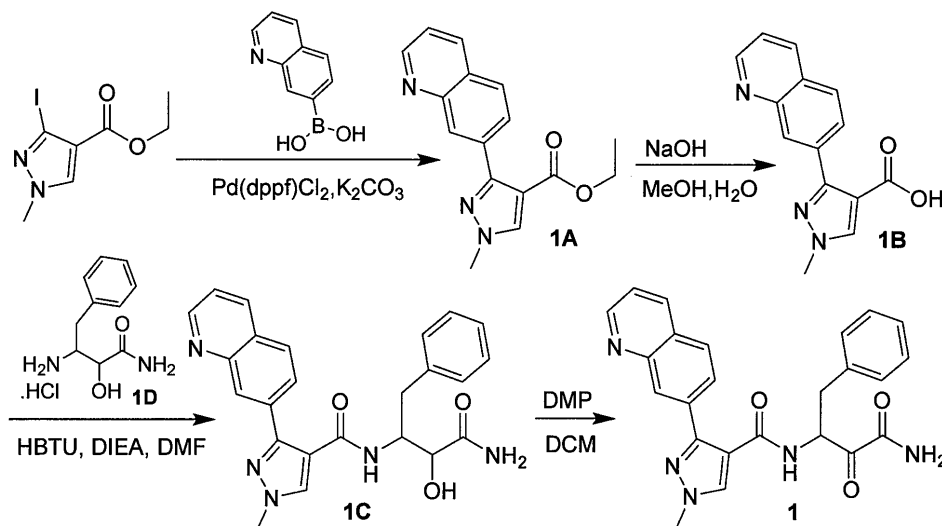
(実施例1)

化合物1、12、14、18、22、28、54、94、99、100、101及び102

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-メチル-3-(キノリン-7-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(1)

【0385】

【化37】



10

20

【0386】

エチル3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート(0.5g、1.79mmol)及び7-キノリルボロン酸(463mg、2.68mmol)のジオキサン(15mL)及びH₂O(1mL)中溶液に、K₂CO₃(494mg、3.57mmol)を加え、次いでPd(dppf)Cl₂(261mg、357.06μmol)をN₂雰囲気下に加え、混合物をN₂雰囲気下80℃で17時間撹拌した。反応混合物を濃縮して溶媒を除去し、次いでEA(30mL)で希釈し、濾過し、EA(30mL×2)で洗浄し、濾液を濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(ISCO(登録商標);SepaFlash(登録商標)シリカフラッシュカラム4g、20mL/分で0~70%酢酸エチル/石油エーテル濃度勾配の溶離液)により精製した。化合物1A(0.48g、収率:91.4%)を黄色油状物として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 8.94 (dd, J = 1.8, 4.2 Hz, 1H), 8.56 - 8.49 (m, 1H), 8.18 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.04 - 7.94 (m, 2H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 1H), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 1.30 - 1.24 (m, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺282.2.

30

【0387】

化合物1A(0.48g、1.71mmol)のMeOH(10mL)中溶液に、NaOH(341mg、8.53mmol)のH₂O(2mL)中溶液を加え、混合物を50℃で18時間撹拌した。反応混合物を濃縮してMeOHを除去し、水(10mL)で希釈し、EA(20mL)で抽出し、水性相を1N HClでpH約3に酸性化し、沈殿物が生成し、固体を濾過し、凍結乾燥した。化合物1B(0.22g、収率:50.9%)を黄色固体として得、これを更には精製せずに次のステップに使用した。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 9.10 (dd, J = 1.4, 4.7 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.23 - 8.11 (m, 2H), 7.81 (dd, J = 4.6, 8.4 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺254.2.

40

【0388】

化合物1B(210mg、829.20μmol)、中間体1D(230mg、997.01μmol、HCl)のDMF(6mL)中混合物に、DIEA(4.13mmol、720μL)を加え、次いでHBTU(377mg、994.09μmol)を加えた。混合物を25℃で1.5時間撹拌した。反応混合物をH₂O(40mL、0℃)中で加え、多量の黄色沈殿物が

50

生成し、次いで0 で15分間攪拌した。固体をH₂O(10mL×2)で洗浄し、凍結乾燥した。残渣をDCM(3mL)及びPE(20mL)中で摩砕し、次いで濾過した。化合物1C(190mg、収率:50.8%)を黄色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 8.90 (s, 1H), 8.39 - 8.30 (m, 2H), 8.19 - 8.07 (m, 1H), 7.95 - 7.83 (m, 2H), 7.81 - 7.72 (m, 1H), 7.56 - 7.46 (m, 1H), 7.41 - 7.11 (m, 7H), 5.92 - 5.74 (m, 1H), 4.58 - 4.41 (m, 1H), 4.12 - 4.03 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.85 (br d, J = 4.3 Hz, 1H), 3.19 - 2.74 (m, 2H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 430.2.

【 0 3 8 9 】

化合物1C(0.19g、442.41umol)のDMSO(10mL)及びDCM(60mL)中溶液に、DMP(751mg、1.77mmol)を加え、混合物を25 で1.5時間攪拌した。反応混合物をDCM(20mL)で希釈し、次いで飽和Na₂S₂O₃(60mL)及び飽和NaHCO₃(60mL)でクエンチし、DCM(50mL×2)で抽出し、有機層を水(100mL×2)及びブライン(100mL×2)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、残渣を得た。残渣をCH₃CN(3mL)及びイソプロピルエーテル(3mL)中で摩砕し、次いで濾過し、凍結乾燥した。化合物1(30mg、収率:15.5%)を薄黄色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 8.89 (br s, 1H), 8.42 - 8.26 (m, 2H), 8.12 (br s, 1H), 8.00 - 7.43 (m, 5H), 7.33 - 6.76 (m, 6H), 5.43 - 4.51 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.21 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 2.96 - 2.84 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 428.1.

【 0 3 9 0 】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(12)

化合物12、14、18、22、28、54、94、99、100、101及び102を、各々対応するボロン酸又はボロン酸エステルを使用して、実施例1においてと同様に調製した。化合物12(88mg、収率:66.5%)を薄黄色固体として得た:¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 8.15 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.83 - 7.73 (m, 2H), 7.30 - 7.11 (m, 5H), 7.09 - 6.98 (m, 2H), 6.72 (dd, J = 1.5, 7.3 Hz, 1H), 5.42 - 5.15 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.10 (dd, J = 3.5, 14.1 Hz, 1H), 2.74 (dd, J = 9.5, 13.6 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 437.2.

【 0 3 9 1 】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-メチル-3-(キノリン-8-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(14)

化合物14(90mg、収率:53.7%)を白色固体として得た:¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 8.64 (dd, J = 1.9, 4.1 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 1.8, 8.4 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.99 (dd, J = 1.5, 8.2 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.82 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.65 - 7.55 (m, 2H), 7.47 (dd, J = 4.1, 8.3 Hz, 1H), 7.19 - 7.11 (m, 3H), 6.92 (dd, J = 2.0, 7.3 Hz, 2H), 5.13 - 5.05 (m, 1H), 3.94 - 3.85 (m, 3H), 2.94 (dd, J = 4.0, 13.9 Hz, 1H), 2.59 - 2.50 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 428.2.

【 0 3 9 2 】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(ジフルオロメチル)-3-(キノリン-8-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(18)

化合物18(80mg、収率:54.7%)を白色固体として得た:¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 8.67 - 8.60 (m, 1H), 8.56 (dd, J = 1.8, 4.2 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.38 - 8.33 (m, 1H), 8.03 (dd, J = 1.3, 8.4 Hz, 1H), 7.95 - 7.77 (m, 2H), 7.76 - 7.69 (m, 2H), 7.65 - 7.59 (m, 1H), 7.46 (dd, J = 4.2, 8.4 Hz, 1H), 7.26 - 7.16 (m, 3H), 7.10 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 5.22 - 5.05 (m, 1H), 3.02 (dd, J = 3.6, 14.0 Hz, 1H), 2.64 (dd, J = 9.7, 13.9 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 464.1.

【 0 3 9 3 】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(ジフルオロメチル)-3-(イソキノリン-8-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(22)

化合物22(90mg、収率:53.1%)を白色固体として得た:¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 9.14 - 9.06 (m, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.51 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.29 (br s, 1H), 8.09

- 7.79 (m, 3H), 7.76 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.51 (br s, 1H), 7.25 - 7.12 (m, 5H), 5.36 - 5.07 (m, 1H), 3.16 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 2.83 (dd, J = 9.2, 13.9 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 464.1.

【 0 3 9 4 】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-メチル-3-(2-メチルフラン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(28)

化合物28(170mg、収率:85.5%)を白色固体として得た: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 8.12 - 7.99 (m, 3H), 7.77 (s, 1H), 7.40 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.29 - 7.15 (m, 5H), 6.48 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.38 - 5.13 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.12 (dd, J = 3.9, 13.8 Hz, 1H), 2.79 (dd, J = 9.7, 13.9 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 381.1.

10

【 0 3 9 5 】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-(イソキノリン-8-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(54)

化合物54(15mg、収率:14.5%)を白色固体として得た: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 9.17 - 9.03 (m, 1H), 8.44 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.94 - 7.92 (m, 1H), 7.82 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.82 - 7.79 (m, 1H), 7.74 - 7.61 (m, 2H), 7.46 - 7.28 (m, 2H), 7.26 - 6.97 (m, 6H), 5.16 - 5.11 (m, 0.5H), 4.47 - 4.31 (m, 0.5H), 3.99 - 3.92 (m, 3H), 3.19 - 2.70 (m, 2H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 428.1.

20

【 0 3 9 6 】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-2-(ジフルオロメチル)-4-(1H-インダゾール-7-イル)オキサゾール-5-カルボキサミド(94)

中間体誘導体7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インダゾール及びエチル1-(ジフルオロメチル)-3-ヨード-1H-ピラゾール-4-カルボキシレートを化合物12にて記載した通りの条件に供して、化合物94を得た。化合物94(63mg、収率:40.9%)を淡黄色固体として得た: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.94 (br s, 1H), 8.91 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.19 - 8.12 (m, 2H), 8.01 - 7.84 (m, 2H), 7.81 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 4.3 Hz, 4H), 7.26 - 7.22 (m, 1H), 7.10 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 5.42 - 5.34 (m, 1H), 3.21 (dd, J = 3.9, 13.9 Hz, 1H), 2.85 (dd, J = 9.9, 13.9 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 453.1.

30

【 0 3 9 7 】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-メチル-3-(2-メチル-2H-インダゾール-7-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(99)

中間体誘導体(2-メチル-2H-インダゾール-7-イル)ボロン酸及びエチル3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレートを化合物12にて記載した通りの条件に供して、化合物99を得た。化合物99(70mg、収率:23.4%)を白色固体として得た: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 8.41 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.93 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.80 - 7.74 (m, 2H), 7.18 - 7.05 (m, 5H), 6.82 - 6.78 (m, 2H), 5.25 - 5.18 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.92 - 3.87 (m, 3H), 3.01 - 2.95 (m, 1H), 2.47 - 2.41 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 431.1.

40

【 0 3 9 8 】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-(1-イソプロピル-1H-インダゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(100)

中間体誘導体1-イソプロピル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インダゾール及びエチル1-(ジフルオロメチル)-3-ヨード-1H-ピラゾール-4-カルボキシレートを化合物12にて記載した通りの条件に供して、化合物100を得た。化合物100(60mg、収率:48.41%)を白色固体として得た。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 459.2. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 8.31 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.09 - 8.05 (m, 2H), 8.04 (br. s, 1H), 7.79 (br. s, 1H), 7.60 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.30 - 7.14 (m, 7H), 5.31 - 5.20

50

(m, 1H), 5.03 - 4.91 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.16 - 3.04 (m, 1H), 2.83 - 2.71 (m, 1H), 1.45 (d, J = 6.4 Hz, 6H).

【 0 3 9 9 】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-(ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(101)

化合物101(50mg、収率:11.58%)を白色固体として得た: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) 7.96 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 1.1, 7.9 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.51 - 7.47 (m, 2H), 7.44 - 7.38 (m, 1H), 7.23 - 7.19 (m, 3H), 7.00 (dd, J = 2.9, 6.7 Hz, 2H), 6.97 - 6.92 (m, 1H), 6.58 (br d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.20 (br s, 1H), 5.37 (ddd, J = 4.8, 7.0, 8.5 Hz, 1H), 3.99 - 3.93 (m, 3H), 3.17 (dd, J = 4.9, 13.9 Hz, 1H), 2.81 (dd, J = 8.7, 13.9 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ =433.1.

10

【 0 4 0 0 】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(102)

化合物102(100mg、収率:71.0%)を白色固体として得た: $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , 400MHz): 8.19 (s, 1H), 8.15 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.00 - 7.94 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.67 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.37 - 7.15 (m, 8H), 5.31 - 5.14 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.11 (dd, J = 3.8, 13.8 Hz, 1H), 2.77 (dd, J = 9.7, 13.9 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 433.1.

20

【 0 4 0 1 】

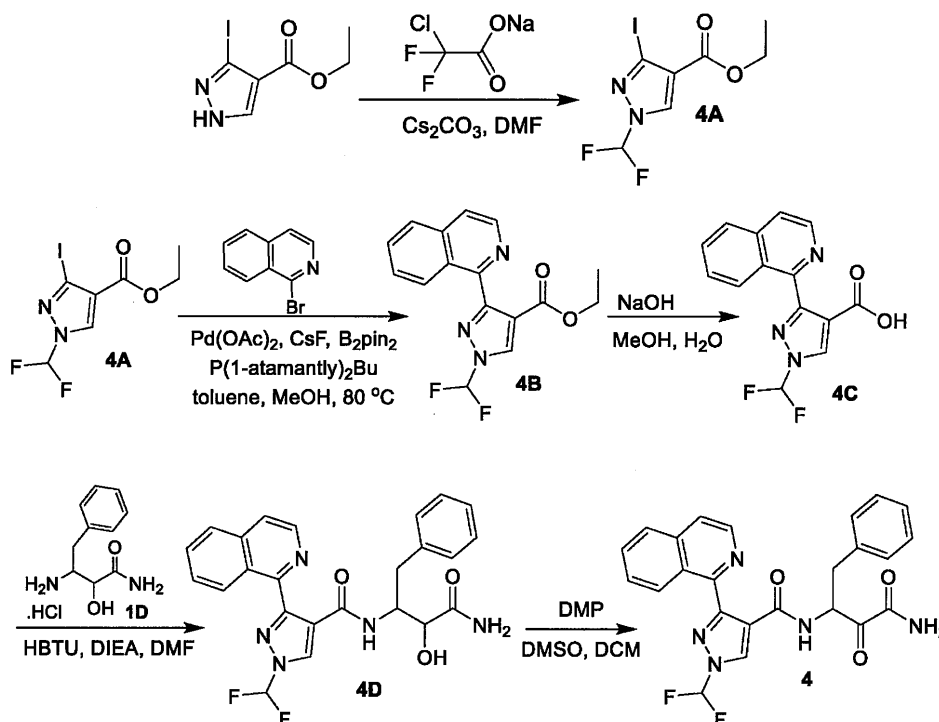
(実施例2)

化合物4、10、13、25、37、49及び63

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(ジフルオロメチル)-3-(イソキノリン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(3)

【 0 4 0 2 】

【 化 3 8 】



30

40

【 0 4 0 3 】

50

エチル3-ヨード-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート(20g、75.18mmol)のDMF(100mL)中溶液に、ナトリウム2-クロロ-2,2-ジフルオロアセテート(22.92g、150.36mmol)及びCs₂CO₃(48.99g、150.36mmol)を加えた。混合物を100 で16時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をH₂O(200mL)で希釈し、EtOAc(100mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(200mL)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(ISCO(登録商標);SepaFlash(登録商標)シリカフラッシュカラムXg、0%~10%~20%酢酸エチル/石油エーテル濃度勾配の溶離液)により精製した。化合物4A(9.1g、収率:38.30%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 8.47 - 7.95 (m, 1H), 7.44 - 6.95 (m, 1H), 4.53 - 4.17 (m, 2H), 1.54 - 1.17 (m, 3H).

10

【0404】

化合物4A(500mg、1.58mmol)、1-プロモイソキノリン(329mg、1.58mmol)、CsF(480mg、3.16mmol)及びB₂pin₂(603mg、2.37mmol)のトルエン(8mL)及びMeOH(8mL)中溶液に、N₂雰囲気下Pd(OAc)₂(35.52mg、158.21μmol)及びP(1-アダマンチル)₂Bu(57mg、158.98μmol)を一度に加えた。混合物をN₂雰囲気下80 で16時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濃縮し、残渣をH₂O(10mL)で希釈し、EA(10mL×3)で抽出した。有機層をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(PE:EA=5:1から2:1)により精製した。化合物4B(80mg、収率:12.1%)を黄色固体として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 8.64 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.83 - 7.75 (m, 2H), 7.74 - 7.68 (m, 1H), 7.55 (ddd, J = 1.1, 7.0, 8.4 Hz, 1H), 7.48 - 7.29 (m, 1H), 4.01 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 0.86 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺317.9.

20

【0405】

化合物4B(80mg、252.14μmol)のMeOH(10mL)及びH₂O(3mL)中溶液に、NaOH(40mg、1.00mmol)を加えた。混合物を50 で16時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、水(10mL)で希釈し、MTBE(10mL)で抽出し、次いで水性相を2N HClでpH約2~3に酸性化し、凍結乾燥した。次いで残渣を溶液(DCM:MeOH=10:1)中で撹拌し、濾過し、濃縮して、残渣を得た。化合物4C(39mg、収率:53.5%)を茶褐色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 8.91 (s, 1H), 8.51 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.01 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 7.98 - 7.85 (m, 2H), 7.81 - 7.72 (m, 1H), 7.62 (t, J = 7.7 Hz, 1H).

30

【0406】

化合物4C(64mg、221.27μmol)及び中間体1D(56mg、242.75μmol、HCl)のDMF(10mL)中溶液に、HBTU(101mg、266.32μmol)を加え、次いでDIEA(114mg、882.06μmol、153.64μL)を加え、25 で2時間撹拌した。反応混合物を水(40mL)で希釈し、EA(30mL×3)で抽出し、有機層を濃縮して、残渣を得た。残渣をPE:EA(10:1、20mL)中で摩砕し、濾取した。化合物4D(80mg、収率:76.8%)を淡黄色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 9.71 - 9.27 (m, 1H), 8.84 - 8.54 (m, 2H), 8.41 - 7.57 (m, 6H), 7.30 (br s, 1H), 7.16 - 6.62 (m, 6H), 6.17 - 5.76 (m, 1H), 4.52 - 4.23 (m, 1H), 3.93 - 3.75 (m, 1H), 2.85 - 2.67 (m, 2H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺466.1.

【0407】

化合物4D(80mg、171.88μmol)のDMSO(10mL)及びDCM(50mL)中溶液に、DMP(292mg、688.45μmol)を加えた。混合物を25 で3時間撹拌した。反応混合物をDCM(20mL)で希釈し、飽和NaHCO₃(25mL)及び飽和Na₂S₂O₃(25mL)でクエンチし、混合物を10分撹拌した。有機層を水(40mL×2)、ブライン(40mL×2)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、次いで濾過し、濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(PE:EA=1:1から0:1)により精製した。化合物4(25mg、収率:29.9%)を淡黄色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 9.81 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.37 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.14 - 7.97 (m, 3H), 7.92 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.83 (br d, J = 5.3 Hz, 2H), 7.72 - 7.66 (m, 1H), 7.06 - 6.92 (m, 5H), 5.46 - 5.36 (m, 1H), 3.15 (br dd, J = 4.5, 14.0 Hz, 1H), 2.88 (dd, J = 8.7, 14.0 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+

40

50

H)⁺464.1.

【0408】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-(イソキノリン-1-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(10)

化合物10、13、25、37、49及び63を、各々対応するカルボン酸を使用して、実施例2においてと同様に調製した。エチル3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレートを使用して、化合物10(55mg、収率:61.2%)を淡黄色固体として得た: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 10.21 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.32 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.12 - 8.02 (m, 2H), 7.90 - 7.80 (m, 3H), 7.69 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.05 - 6.88 (m, 5H), 5.47 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.17 (dd, J = 4.7, 13.8 Hz, 1H), 2.91 (dd, J = 7.3, 14.3 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 428.2.

10

【0409】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-メチル-3-(キノキサリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(13)

エチル3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレートを使用して、化合物13(20mg、収率:76.2%)を白色固体として得た: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 11.18 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.92 - 7.84 (m, 2H), 7.77 (dt, J = 1.3, 7.7 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.01 - 6.93 (m, 4H), 6.90 - 6.79 (m, 1H), 5.79 - 5.74 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.29 - 3.18 (m, 2H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 429.1.

20

【0410】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(ジフルオロメチル)-3-(キノキサリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(25)

化合物25(20mg、収率:52.2%)を白色固体として得た: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 10.80 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.23 - 7.82 (m, 5H), 7.78 (dt, J = 1.3, 7.6 Hz, 1H), 7.71 - 7.65 (m, 1H), 7.01 - 6.89 (m, 4H), 6.88 - 6.82 (m, 1H), 5.77 - 5.67 (m, 1H), 3.24 - 3.12 (m, 2H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 465.1.

【0411】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(37)

化合物37(15mg、収率:47.2%)を淡黄色固体として得た: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 8.62 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.35 - 8.23 (m, 1H), 7.71 (br d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.65 (br s, 1H), 7.49 (br s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.26 - 7.17 (m, 5H), 7.10 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 5.27 - 5.18 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.16 - 3.21 (m, 1H), 2.75 - 2.81 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 488.2.

30

【0412】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-メチル-3-(キナゾリン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(49)

エチル3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレートを使用して、化合物49(62mg、収率:61.3%)を白色固体として得た: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 10.10 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.06 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.80 - 7.72 (m, 1H), 7.01 (s, 5H), 5.61 - 5.35 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.18 (dd, J = 5.0, 14.2 Hz, 1H), 2.99 (dd, J = 7.6, 14.0 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 429.1.

40

【0413】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(ジフルオロメチル)-3-(キナゾリン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(63)

化合物63(28mg、収率:73.3%)を淡黄色固体として得た: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 9.51 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.23 (d, J = 8.6 Hz, 1H),

50

8.18 - 7.99 (m, 4H), 7.90 - 7.80 (m, 1H), 7.79 - 7.71 (m, 1H), 7.14 - 7.03 (m, 5 H), 5.36 (dt, J = 4.6, 7.9 Hz, 1H), 3.14 (dd, J = 4.2, 13.9 Hz, 1H), 2.89 (dd, J = 8.5, 14.0 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 465.1.

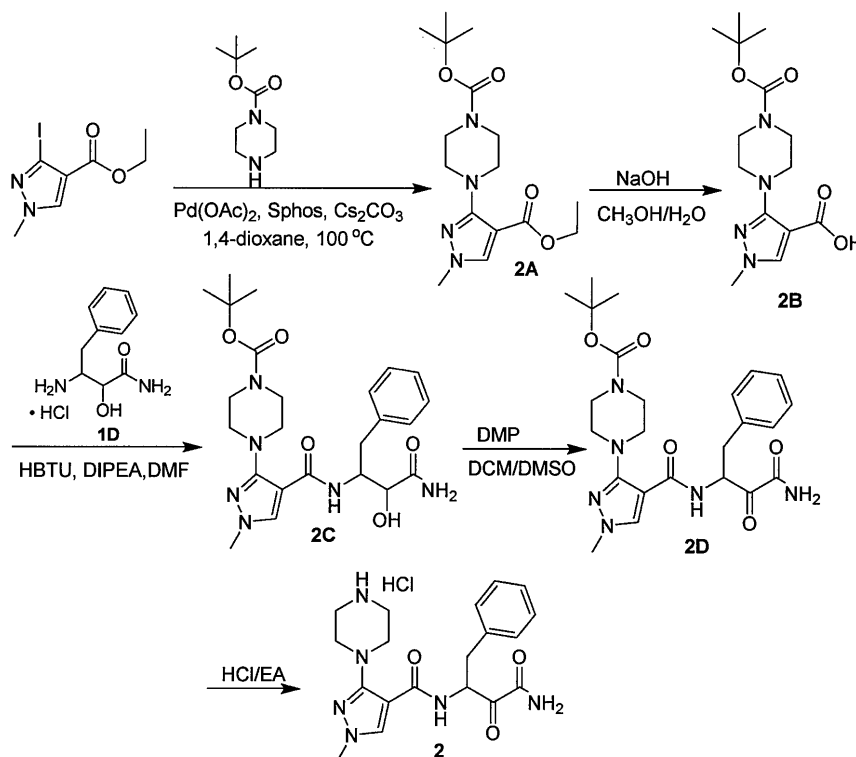
【0414】

(実施例3)

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-メチル-3-(ピペラジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド塩酸塩(2)

【0415】

【化39】



10

20

30

【0416】

エチル3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート(0.5g、1.79mmol)及びtert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート(665mg、3.57mmol)のジオキサン(20mL)中溶液に、S-Phos(147mg、357.06umol)及びCs₂CO₃(1.16g、3.57mmol)を加え、次いでPd(OAc)₂(40mg、178.53umol)をN₂雰囲気下で加えた。反応液を100 で17時間攪拌した。反応混合物を濾過し、EA(30mL×2)で洗浄し、濾液を濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(ISCO(登録商標);SepaFlash(登録商標)シリカフラッシュカラム4g、20mL/分で0~10%酢酸エチル/石油エーテル濃度勾配の溶離液)により精製した。化合物2A(0.15g、収率:22.8%)を薄黄色油状物として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.75 (s, 1H), 4.24 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.61 - 3.54 (m, 4H), 3.30 - 3.20 (m, 4H), 1.47 (s, 9H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 339.1.

40

【0417】

実施例1に示した通りに、化合物2Aを化合物2Dに変換した。化合物2D(0.10g、収率:72.2%)を黄色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 8.30 - 7.84 (m, 4H), 7.30 - 7.17 (m, 3H), 7.07 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 5.57 - 5.44 (m, 1H), 3.76 - 3.67 (m, 3H), 3.28 - 3.08 (m, 6H), 2.86 - 2.70 (m, 4H), 1.43 - 1.38 (m, 9H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 485.3.

50

【0418】

化合物2D(100mg、206.38 μ mol)のEtOAc(2mL)中溶液に、HCl/EtOAc(4M、4mL)を加え、混合物を25℃で4時間撹拌した。反応混合物を濃縮して、残渣を得た。残渣をCH₃CN(10mL×2)中で摩砕し、次いで濃縮して、残渣を得た。化合物2(75mg、収率:94.3%)を黄色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 9.35 (br s, 2H), 8.17 - 8.06 (m, 2H), 7.87 (br s, 1H), 7.32 - 7.12 (m, 5H), 5.53 - 5.29 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.28 - 2.86 (m, 10H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 385.2.

【0419】

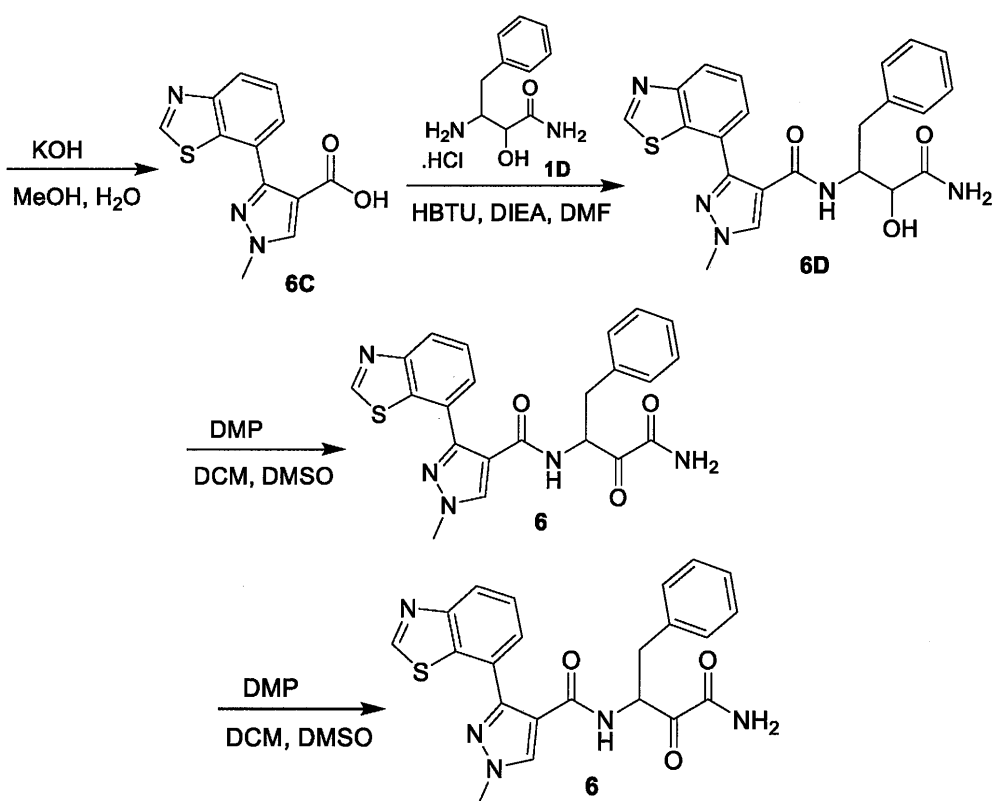
(実施例4)

化合物6~7

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-(ベンゾ[D]チアゾール-7-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(7)

【0420】

【化40】



10

20

30

【0421】

7-プロモベンゾ[d]チアゾール(900mg、4.2mmol)のジオキサン(20mL)中溶液に、KOAc(843mg、8.5mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン)(1.07g、4.2mmol)、Pd(dppf)Cl₂(307mg、420 μ mol)を加えた。次いで混合物をN₂雰囲気下90℃で12時間撹拌した。反応液を室温に冷却し、反応液を濾過した。濾過した液体を減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。H₂O(20mL)を残渣に加え、混合物をEA(20mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(20mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物6A(1.0g、粗製物)を黒色油状物として得、これを次のステップに直接使用した。

40

【0422】

実施例1に記載した通りの手順を使用して、化合物6Aを化合物6に変換した。化合物6(50mg、収率:33%)を白色固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 9.36 (s, 1H), 8.

50

60 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.33 - 7.27 (m, 4H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 5.41 - 5.22 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.18 (dd, $J = 3.8, 14.1$ Hz, 1H), 2.83 (dd, $J = 10.2, 13.9$ Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 434.1.

【0423】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-(ベンゾ[D]チアゾール-7-イル)-1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(7)

実施例1に記載した通りの手順を使用して、化合物6A及び4Aを化合物7に変換した。化合物7(60mg、収率:51.6%)を黄色固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 9.41 (s, 1H), 8.99 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.17 - 8.09 (m, 2H), 8.02 - 7.83 (m, 2H), 7.73 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.53 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.30 (s, 4H), 7.24 (br s, 1H), 5.42 - 5.32 (m, 1H), 3.21 (br dd, $J = 3.3, 13.9$ Hz, 1H), 2.82 (dd, $J = 10.1, 13.5$ Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 470.1.

10

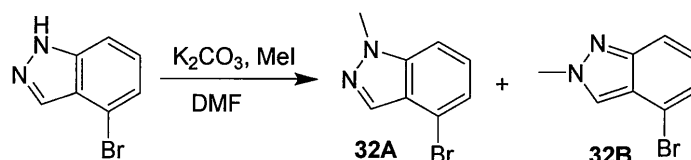
【0424】

(実施例5)

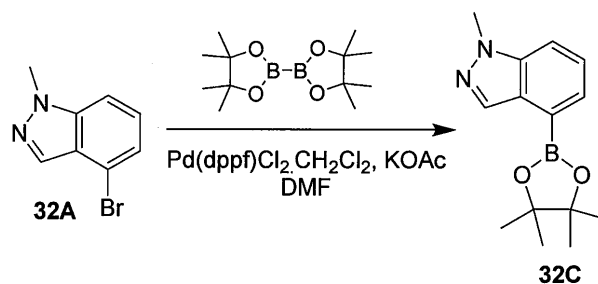
化合物32、62、69及び61

【0425】

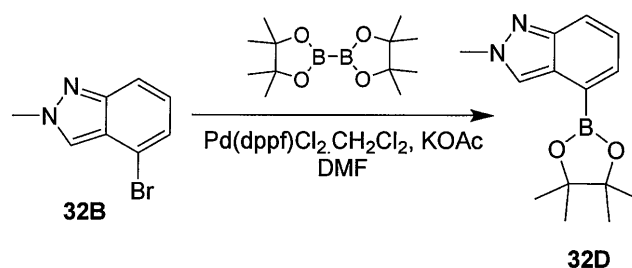
【化41】



20



30



40

【0426】

K₂CO₃ (5.26g, 38.06mmol) を、4-プロモ-1H-インダゾール (5g、25.38mmol) のDMF (50mL) 中混合物に加えた。30分後、MeI (18.2g、128.22mmol、8.0mL) を加え、混合物を25℃で3時間攪拌した。混合物をH₂O (150mL) 及びEA (50mL) で処理した。有機層を分離し、水性層をEA (50mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50mL × 2) で洗浄し、MgSO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー (PE/EA = 10/1 から 5/1) により精製して、一对の異性体を得た。

【0427】

50

異性体1(化合物32A、 $R_f=0.54$ 、PE/EA=5/1):4-プロモ-1-メチル-インダゾール(3.2g、収率59.8%)を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): 7.98 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.67 - 7.65 (m, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 2H), 4.04 (s, 3H).

【0428】

異性体2(化合物32B、 $R_f=0.24$ 、PE/EA=5/1):4-プロモ-2-メチル-インダゾール(1.3g、収率24.3%)を無色粘着性油状物として得た。 $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): 8.37 (s, 1H), 7.60 - 7.57 (m, 1H), 7.26 - 7.21 (m, 1H), 7.13 (dd, $J=7.3, 8.6$ Hz, 1H), 4.16 (s, 3H).

【0429】

KOAc(1.12g、11.37mmol)を、化合物32A(1.2g、5.69mmol)及び4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン)(2.17g、8.53mmol)のDMF(25mL)中混合物に加え、続いてPd(dppf) $\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (232mg、284.09 μmol)を加えた。次いで窒素ガスを混合物に通して吹き込んだ。混合物を85 に加熱し、12時間撹拌した。混合物をEA(75mL)及びブライン(100mL)で処理した。混合物をセライトに通して濾過した。濾液を分離漏斗に移した。有機層を分離し、 MgSO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=10/1から5/1)により精製して、化合物32C(1.5g、収率87.9%)を無色粘着性油状物として得た。 $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): 8.15 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.54 - 7.50 (m, 1H), 7.41 (dd, $J = 6.8, 8.5$ Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 1.35 (s, 12H).

10

【0430】

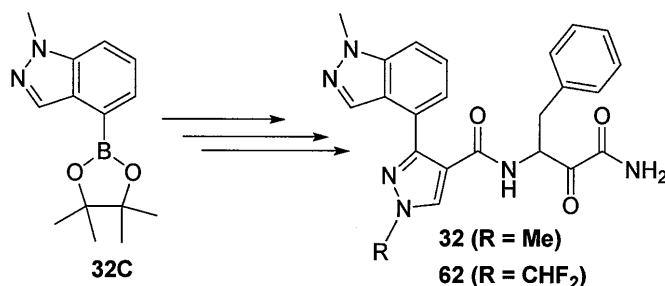
KOAc(1.2g、12.3mmol)を、化合物32B(1.3g、6.2mmol)及び4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン)(2.4g、9.3mmol)のDMF(20mL)中混合物に加えた。 N_2 ガスを混合物に通して吹き込んだ。次いでPd(dppf) $\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (253mg、309.8 μmol)を加えた。混合物を窒素雰囲気下85 で12時間撹拌した。混合物をEA(50mL)及びブライン(50mL)で希釈した。混合物をセライトに通して濾過した。濾液を分離漏斗に移した。有機層を分離し、水性層をEA(15mL \times 2)で抽出した。合わせた有機層をブライン(35mL)で洗浄し、 MgSO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー(PE/EA=5/1から2/1)により精製して、化合物32D(1.5g、収率94.4%)を白色固体として得た。MS(ESI) m/z (M+H) $^+$ 259.2.

20

【0431】

【化42】

30



40

【0432】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-メチル-3-(1-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(32)

実施例1に記載した通りの手順を使用して、化合物32C及びエチル3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート化合物32に変換した。化合物32(60mg、収率:60.0%)を淡黄色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): 8.38 (br d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 8.09 (br d, $J = 9.5$ Hz, 3H), 7.82 (br s, 1H), 7.61 - 7.53 (m, 1H), 7.35 - 7.19

50

(m, 7H), 5.38 - 5.25 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.15 (br dd, J = 3.4, 13.7 Hz, 1H), 2.81 (br dd, J = 10.2, 13.4 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 431.1.

【0433】

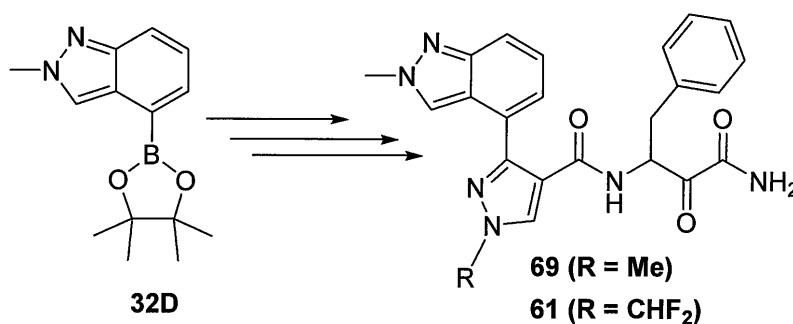
N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(ジフルオロメチル)-3-(1-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(62)

実施例1に記載した通りの手順を使用して、化合物32C及び中間体4Aを化合物62に変換した。化合物62(96mg、収率:48.9%)を白色固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz):

8.52 (s, 1H), 8.46 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 8.18 - 7.70 (m, 3H), 7.69 - 7.51 (m, 2H), 7.42 - 7.33 (m, 2H), 7.31 - 7.19 (m, 5H), 5.45 - 5.28 (m, 1H), 4.11 - 4.04 (m, 3H), 3.21 (dd, J = 4.4, 14.2 Hz, 1H), 2.89 (dd, J = 9.4, 14.2 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 467.1.

【0434】

【化43】



【0435】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-メチル-3-(2-メチル-2H-インダゾール-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(69)

実施例1に記載した通りの手順を使用して、化合物32D及びエチル3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート(230mg、収率:69.7%)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.39 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.32 - 7.22 (m, 6H), 7.15 (dd, J = 7.2, 8.4 Hz, 1H), 5.33 - 5.28 (m, 1H), 4.17 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.16 (dd, J = 3.9, 13.9 Hz, 1H), 2.81 (dd, J = 9.9, 13.9 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 431.1.

【0436】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(ジフルオロメチル)-3-(2-メチル-2H-インダゾール-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(61)

実施例1に記載した通りの手順を使用して、化合物32D及び中間体4A(250mg、収率:85.9%)を淡黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)

8.91 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.17 - 8.11 (m, 1H), 7.98 - 7.82 (m, 2H), 7.62 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.34 - 7.22 (m, 6H), 7.19 (dd, J = 7.2, 8.4 Hz, 1H), 5.40 - 5.32 (m, 1H), 4.21 - 4.09 (m, 3H), 3.25 - 3.17 (m, 1H), 2.88 - 2.78 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 467.2.

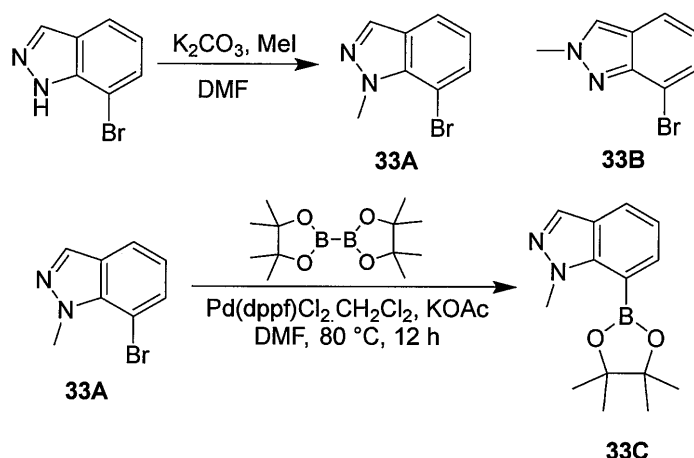
【0437】

(実施例6)

化合物33~34、77

【0438】

【化 4 4】



10

【0 4 3 9】

K_2CO_3 (3.51g、25.38mmol) を、7-ブromo-1H-インダゾール (5g、25.38mmol) の DMF (50mL) 中混合物に加えた。30分後、MeI (18.05g、7.92mL、127.17mmol) を加え、混合物を25 で3時間攪拌した。不溶物質を濾過により除去した。濾液を真空で濃縮した。残渣を H_2O (50mL) 及び EA (50mL) で処理した。有機層を分離し、ブライン (15mL × 2) で洗浄し、 $MgSO_4$ で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EA=10/1から3/1) により精製して、一对の異性体を得た。

20

【0 4 4 0】

異性体1 (化合物33A、 $R_f=0.54$ 、PE/EA=5/1): 7-ブromo-1-メチル-1H-インダゾール (2.85g、収率53.2%) を無色油状物として得、これは静置した後、白色固体になった。 1H NMR (DMF- d_6 , 400 MHz): 8.09 (s, 1H), 7.74 (dd, $J = 0.9, 7.9$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 0.8, 7.4$ Hz, 1H), 7.02 - 6.97 (m, 1H), 4.28 (s, 3H)。

30

【0 4 4 1】

異性体2 (化合物33B、 $R_f=0.18$ 、PE/EA=5/1): 7-ブromo-2-メチル-2H-インダゾール (1.85g、収率34.5%) を白色固体として得た。 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 8.47 (s, 1H), 7.69 (dd, $J = 0.7, 8.4$ Hz, 1H), 7.49 - 7.44 (m, 1H), 6.91 (dd, $J = 7.3, 8.2$ Hz, 1H), 4.17 (s, 3H)。

【0 4 4 2】

KOAc (1.35g、13.74mmol) を、化合物33A (1.45g、6.87mmol) 及び4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン) (2.62g、10.31mmol) の DMF (25mL) 中混合物に加えた。窒素ガスを混合物に通して吹込み、 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (280mg、342.87 μ mol) を加えた。次いで混合物を85 に加熱し、12時間攪拌した。混合物をEA (75mL) 及びブライン (100mL) で処理した。混合物をセライトに通して濾過した。濾液を分離漏斗に移した。有機層を分離し、 $MgSO_4$ で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=10/1から5/1) により精製して、化合物33C (1.7g、収率90.1%) を白色固体として得た。 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 7.99 (s, 1H), 7.89 (dd, $J = 1.0, 7.0$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J = 1.3, 8.0$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J = 7.0, 8.0$ Hz, 1H), 4.31 (s, 3H), 1.41 (s, 12H)。MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 259.2。

40

【0 4 4 3】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-メチル-3-(1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (33)

実施例1に記載した通りの手順を使用して、化合物33C及びエチル3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート化合物33に変換した。化合物33 (70mg、収率:43.6%) を

50

淡黄色固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 8.37 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.93 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.82 - 7.70 (m, 2H), 7.26 - 7.17 (m, 3H), 7.13 - 7.06 (m, 4H), 5.26 - 5.17 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.10 (br dd, J = 3.4, 13.9 Hz, 1H), 2.69 (br dd, J = 9.8, 13.8 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 431.2.

【0444】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(ジフルオロメチル)-3-(1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(34)

実施例1に記載した通りの手順を使用して、化合物33C及び中間体4Aを化合物34に変換した。化合物34(30mg、収率:27.0%)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.81 (s, 1H), 8.10 - 8.00 (m, 2H), 7.92 - 7.43 (m, 4H), 7.22 - 7.07 (m, 7H), 5.30 - 5.22 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.15 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 2.79 (dd, J = 9.4, 13.9 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 467.2, 4.21 - 4.09 (m, 3H), 3.25 - 3.17 (m, 1H), 2.88 - 2.78 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 467.2.

10

【0445】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(ジフルオロメチル)-3-(2-メチル-2H-インダゾール-7-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(77)

実施例1に記載した通りの手順を使用して、化合物2-メチル-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2H-インダゾール(33Cと同様の手順を使用して中間体33Bから調製した)及び中間体4Aを化合物77に変換した。化合物77(30mg、収率:42.6%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 8.59 (s, 1H), 8.40 - 8.35 (m, 2H), 8.05 - 7.88 (m, 2H), 7.77 - 7.73 (m, 2H), 7.22 - 7.11 (m, 4H), 7.08 - 7.02 (m, 1H), 7.00 - 6.95 (m, 2H), 5.25 - 5.18 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.06 - 2.99 (m, 1H), 2.61 - 2.53 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 467.2.

20

【0446】

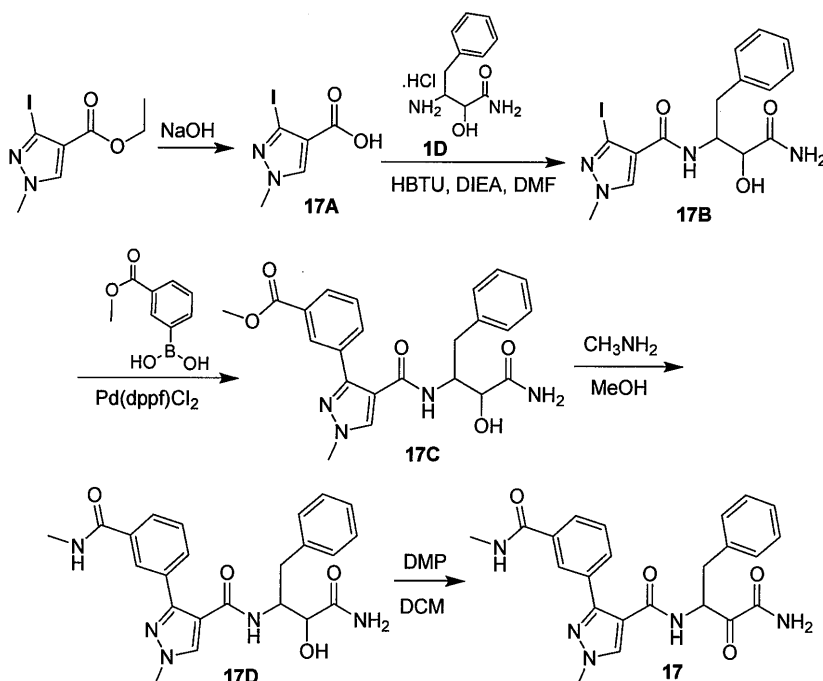
(実施例7)

化合物17、31、51、70、24、26及び55

【0447】

【化45】

30



40

50

【 0 4 4 8 】

エチル3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート(1g、3.57mmol)のMeOH(15mL)中溶液に、NaOH(714mg、17.85mmol)のH₂O(2mL)中溶液を加え、混合物を50 で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮してMeOHを除去し、次いで水(30mL)で希釈し、1N HClでpH約3に酸性化し、沈殿物が生成し、固体を濾過し、真空乾固した。残渣を更には精製せずに次のステップに使用した。化合物17A(850mg、収率:94.5%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 12.45 (s, 1H), 8.31 - 8.08 (m, 1H), 3.96 - 3.76 (m, 3H).

【 0 4 4 9 】

化合物17A(0.85g、3.37mmol)及び中間体1D(856mg、3.71mmol、HCl)のDMF(20mL)中溶液に、HBTU(1.53g、4.05mmol)及びDIEA(13.49mmol、2.35mL)を加え、混合物を25 で1時間攪拌した。反応混合物を0 で水(50mL)にて希釈し、沈殿物が生成し、固体を濾過し、真空乾固した。残渣を更には精製せずに次のステップに使用した。化合物17B(1.2g、収率:83.0%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 8.13 (s, 1H), 7.62 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.33 (s, 2H), 7.29 - 7.17 (m, 4H), 7.16 - 7.09 (m, 1H), 5.87 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.56 - 4.36 (m, 1H), 4.01 (dd, J = 3.3, 5.7 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.89 - 2.62 (m, 2H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺429.0.

10

【 0 4 5 0 】

化合物17B(1.2g、2.80mmol)及び(3-メトキシカルボニルフェニル)ボロン酸(756mg、4.20mmol)のジオキサン(30mL)及びH₂O(3mL)中溶液に、K₂CO₃(775mg、5.60mmol)を加え、次いでPd(dppf)Cl₂(205mg、280.23umol)をN₂雰囲気下で加え、混合物を80 で18時間攪拌した。反応混合物を濃縮して溶媒を除去し、EA(50mL)で希釈し、濾過し、EA(20mL×2)で洗浄し、濾液を水(50mL×2)で洗浄し、次いでNa₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(ISCO(登録商標);SepaFlash(登録商標)シリカフラッシュカラム12g、30mL/分で0~100%酢酸エチル/石油エーテル濃度勾配からEA:MeOH=10:1の溶離液)により精製した。化合物17C(0.4g、収率:32.7%)を黄色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 8.29 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.90 - 7.80 (m, 2H), 7.77 - 7.74 (m, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 1H), 7.34 - 7.11 (m, 7H), 5.82 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.58 - 4.40 (m, 1H), 4.02 (dd, J = 3.5, 5.7 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.87 - 2.66 (m, 2H).

20

【 0 4 5 1 】

化合物17C(120mg、274.94umol)のMeOH(3mL)中溶液に、CH₃NH₂(549.88umol、8mL)を加え、次いで混合物を45 で40時間攪拌した。反応混合物を濃縮して溶媒を除去し、DCM(20mL)で希釈し、濾過し、固体を集めた。残渣を分取HPLC(カラム:YMC-Actus Triart C18 100×30mm×5um;移動相:[水(0.05%HCl)-ACN];B%:10%~66%、8.5分)により精製した。化合物17D(60mg、収率49.8%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 8.43 (br d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 18.1 Hz, 2H), 7.75 (dd, J = 8.6, 11.0 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.41 - 7.11 (m, 8H), 4.47 (br s, 1H), 4.02 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.82 - 2.65 (m, 5H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺436.1.

30

【 0 4 5 2 】

化合物17D(60mg、137.78umol)のDMSO(3mL)及びDCM(50mL)中溶液に、DMP(234mg、551.12umol)を加え、混合物を25 で1時間攪拌した。反応混合物をDCM(20mL)で希釈し、Na₂S₂O₃(飽和、30mL)及びNaHCO₃(飽和、30mL)を加えることによりクエンチし、混合物をDCM(30mL×2)で抽出した。合わせた有機層をH₂O(50mL)で洗浄し、次いでブライン(50mL×2)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をCH₃CN中で摩砕し、濾過し、固体を真空乾固した。化合物17(15mg、収率:22.8%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 8.48 - 8.35 (m, 2H), 8.15 - 8.07 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.74 (td, J = 1.5, 7.8 Hz, 1H), 7.64 (td, J = 1.4, 8.0 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.32 - 7.17 (m, 5H), 5.30 - 5.24 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.15 (dd, J = 4.0, 13.9 Hz, 1H), 2.89 - 2.74 (m, 4H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺434.2.

40

50

【 0 4 5 3 】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-(ベンゾ[D]オキサゾール-7-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(31)

実施例1に記載した通りの手順を使用して、化合物7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール(33Cと同様の手順を使用して7-プロモベンゾ[d]オキサゾールから調製した)及び中間体17Bを化合物31に変換した。化合物31(60mg、収率:60.2%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 8.61 (s, 1H), 8.44 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.80 - 7.74 (m, 2H), 7.47 - 7.43 (m, 1H), 7.39 - 7.20 (m, 6H), 5.26 - 5.19 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.17 - 3.10 (m, 1H), 2.86 - 2.79 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺418.1.

10

【 0 4 5 4 】

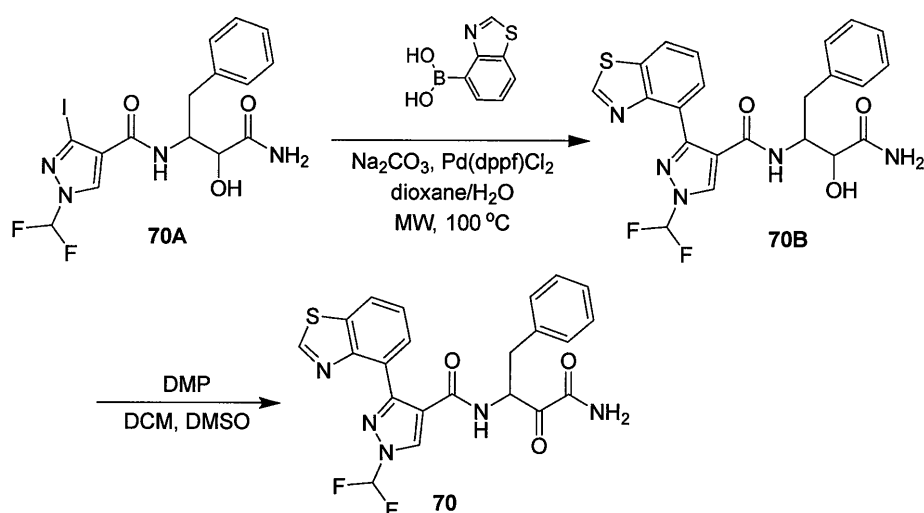
N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-(ベンゾ[D]チアゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(51)

実施例1に記載した通りの手順を使用して、化合物ベンゾ[d]チアゾール-4-イルボロン酸(33Cと同様の手順を使用して4-プロモベンゾ[d]チアゾールから調製した)及び中間体17Bを化合物51に変換した。化合物51(75mg、収率:69.6%)を淡黄色固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 9.19 (s, 1H), 8.22 - 8.12 (m, 2H), 7.99 - 7.90 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.51 - 7.42 (m, 2H), 7.27 - 7.15 (m, 3H), 7.13 - 7.06 (m, 2H), 5.22 - 5.06 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.11 - 2.94 (m, 1H), 2.80 - 2.63 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 434.1.

20

【 0 4 5 5 】

【 化 4 6 】



30

【 0 4 5 6 】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-(ベンゾ[D]チアゾール-4-イル)-1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(70)

実施例1に記載した通りの手順を使用して、化合物ベンゾ[d]チアゾール-4-イルボロン酸(33Cと同様の手順を使用して4-プロモベンゾ[d]チアゾールから調製した)及び中間体70A(17Bと同様の手順を使用して4Aから調製した)を化合物70に変換した。化合物70(50mg、収率:48.5%)を淡黄色固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 9.14 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.52 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.20 - 8.16 (m, 1H), 8.11 - 7.87 (m, 2H), 7.79 - 7.69 (m, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 2H), 7.27 - 7.13 (m, 5H), 5.16 - 5.07 (m, 1H), 3.04 (dd, J = 3.7, 13.9 Hz, 1H), 2.72 (dd, J = 9.7, 13.9 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 470.1.

40

50

【 0 4 5 7 】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(ジフルオロメチル)-3-(2,5-ジメチルフラン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(24)

実施例1に記載した通りの手順を使用して、化合物2-(2,5-ジメチルフラン-3-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン及び中間体70A(17Bと同様の手順を使用して4Aから調製した)を化合物24に変換した。化合物24(140mg、収率:79.8%)を薄黄色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 8.67 - 8.56 (m, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.04 - 7.67 (m, 2H), 7.35 - 7.16 (m, 5H), 6.09 (s, 1H), 5.35 - 5.29 (m, 1H), 3.18 (dd, J = 4.0, 14.1 Hz, 1H), 2.81 (dd, J = 9.9, 13.9 Hz, 1H), 2.20 (d, J = 12.1 Hz, 6H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 431.1.

10

【 0 4 5 8 】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(ジフルオロメチル)-3-(2-メチルフラン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(26)

実施例1に記載した通りの手順を使用して、化合物4,4,5,5-テトラメチル-2-(2-メチルフラン-3-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン及び中間体70A(17Bと同様の手順を使用して4Aから調製した)を化合物26に変換した。化合物26(128mg、収率:95.87%)を淡黄色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 8.63 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.11 - 7.67 (m, 3H), 7.44 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.30 - 7.22 (m, 4H), 7.22 - 7.15 (m, 1H), 6.49 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.37 - 5.23 (m, 1H), 3.16 (dd, J = 3.6, 14.0 Hz, 1H), 2.79 (br dd, J = 10.1, 13.9 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺417.1.

20

【 0 4 5 9 】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-(2,5-ジメチルフラン-3-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(55)

実施例1に記載した通りの手順を使用して、化合物2-(2,5-ジメチルフラン-3-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン及び中間体17Bを化合物55に変換した。化合物55(22mg、収率:26.5%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 8.09 - 8.03 (m, 2H), 8.01 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 2H), 7.25 - 7.17 (m, 3H), 6.13 - 6.02 (s, 1H), 5.28 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.15 (dd, J = 4.0, 13.9 Hz, 1H), 2.82 (dd, J = 9.7, 13.9 Hz, 1H), 2.23 - 2.12 (m, 6H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺395.2.

30

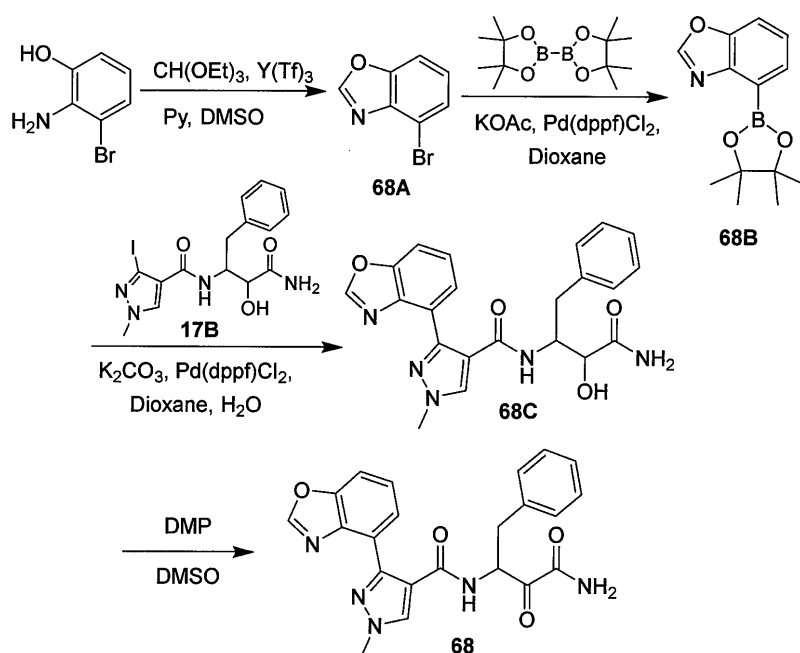
【 0 4 6 0 】

(実施例8)

化合物68及び71

【 0 4 6 1 】

【化47】



10

20

【0462】

イットリウムトリス(トリフルオロメタンスルホネート)(249mg、0.5mmol)及びトリエチルオルトホルメート(15mL、93.1mmol)を合わせた。この混合物に、2-アミノ-3-ブロモフェノール(1.8g、9.31mmol)のDMSO(20mL)及びピリジン(1.5mL、18.6mmol)中溶液を加えた。反応混合物を加熱ブロック中60℃で18時間撈拌した。混合物に H_2O (200mL)を加え、EA(50mL)で抽出した。有機相をブライン(20mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、真空下で濃縮した。生成物をFCC(0~50%EA/PE)により精製して、化合物68A(1g、収率51.7%)を赤色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) 8.96 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.53 - 7.44 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 198.0.

30

【0463】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-(ベンゾ[D]オキサゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(68)

実施例1に記載した通りの手順を使用して、化合物4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール(68B)(33Cと同様の手順を使用して68Aから調製した)及び中間体17Bを化合物68に変換した。化合物68(10mg、収率:6.7%)を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) 8.52 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.73 (dd, $J = 1.6, 7.7$ Hz, 1H), 7.69 - 7.46 (m, 3H), 7.45 - 7.37 (m, 2H), 7.25 - 7.15 (m, 3H), 7.08 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 5.26 - 5.21 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.22 - 3.10 (m, 1H), 2.83 (dd, $J = 8.5, 14.1$ Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 418.1.

40

【0464】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-(ベンゾ[D]オキサゾール-4-イル)-1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(71)

実施例1に記載した通りの手順を使用して、化合物68B及び中間体70A(17Bと同様の手順を使用して4Aから調製した)を化合物71に変換した。化合物71(124mg、収率:77.99%)を淡黄色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) 8.65 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.10 - 7.88 (m, 2H), 7.79 (dd, $J = 2.9, 6.4$ Hz, 1H), 7.75 - 7.64 (m, 1H), 7.53 - 7.44 (m, 2H), 7.30 - 7.14 (m, 5H), 5.30 - 5.21 (m, 1H), 3.17 - 3.12 (m, 1H), 2.87 (dd, $J = 8.9, 14.2$ Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 454.1.

【0465】

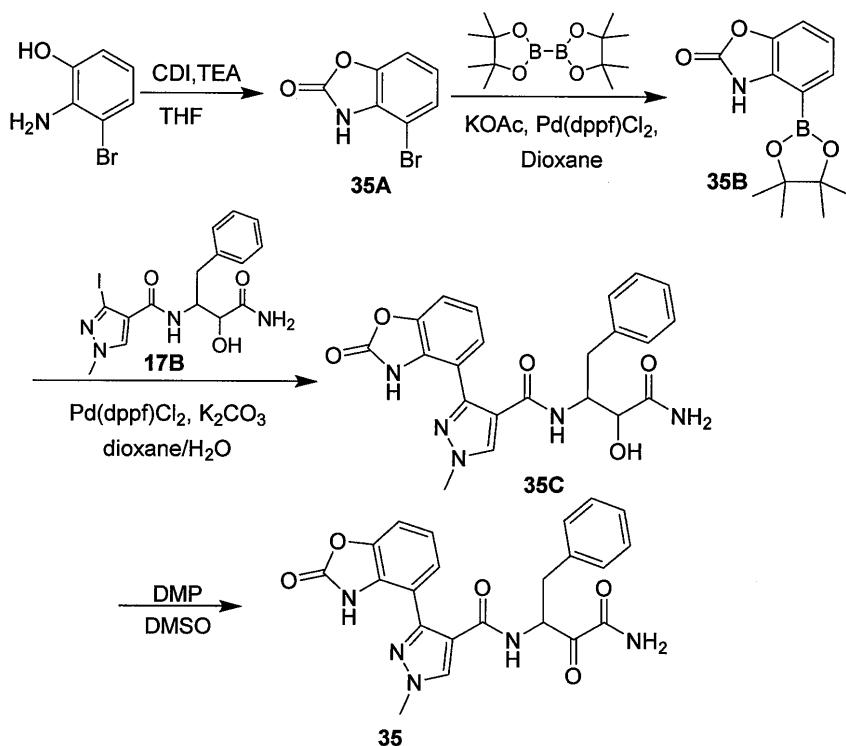
50

(実施例9)

化合物35及びび50

【0466】

【化48】



10

20

【0467】

TEA(1.5mL、10.64mmol)を、2-アミノ-3-ブロモフェノール(1g、5.32mmol)及びCDI(1.72g、10.64mmol)のTHF(20mL)中混合物に加えた。混合物を60℃で18時間撹拌した。反応混合物を蒸発させ、ジクロロメタン(60mL)で希釈した。有機層を1M塩酸(2×30mL)及び水(30mL)で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空下で濃縮した。化合物35A(1.1g、収率96.64%)を赤色固体として得、これを次のステップに直接使用した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.19 (br s, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 7.08 - 7.01 (m, 1H).

30

【0468】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-メチル-3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[D]オキサゾール-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(35)

実施例1に記載した通りの手順を使用して、化合物4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン(35B)(33Cと同様の手順を使用して35Aから調製した)及び中間体17Bを化合物35に変換した。化合物35(18mg、収率:29.62%)を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.47 (br s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.36 - 7.21 (m, 5H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (br t, J = 8.2 Hz, 2H), 6.96 (br d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.25 (br s, 1H), 5.49 - 5.40 (m, 1H), 4.01 - 3.93 (m, 3H), 3.30 (dd, J = 4.8, 14.1 Hz, 1H), 2.93 (dd, J = 9.0, 14.1 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 434.2.

40

【0469】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(ジフルオロメチル)-3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[D]オキサゾール-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(50)

実施例1に記載した通りの手順を使用して、化合物35B及び中間体70A(17Bと同様の手順を使用して4Aから調製した)を化合物50に変換した。化合物50(20mg、収率:22.8%)を白色

50

固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.27 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.12 - 7.90 (m, 1H), 7.83 - 7.58 (m, 2H), 7.23 - 6.59 (m, 9H), 5.24 (s, 1H), 2.99 - 2.97 (m, 1H), 2.70 - 2.60 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 470.1.

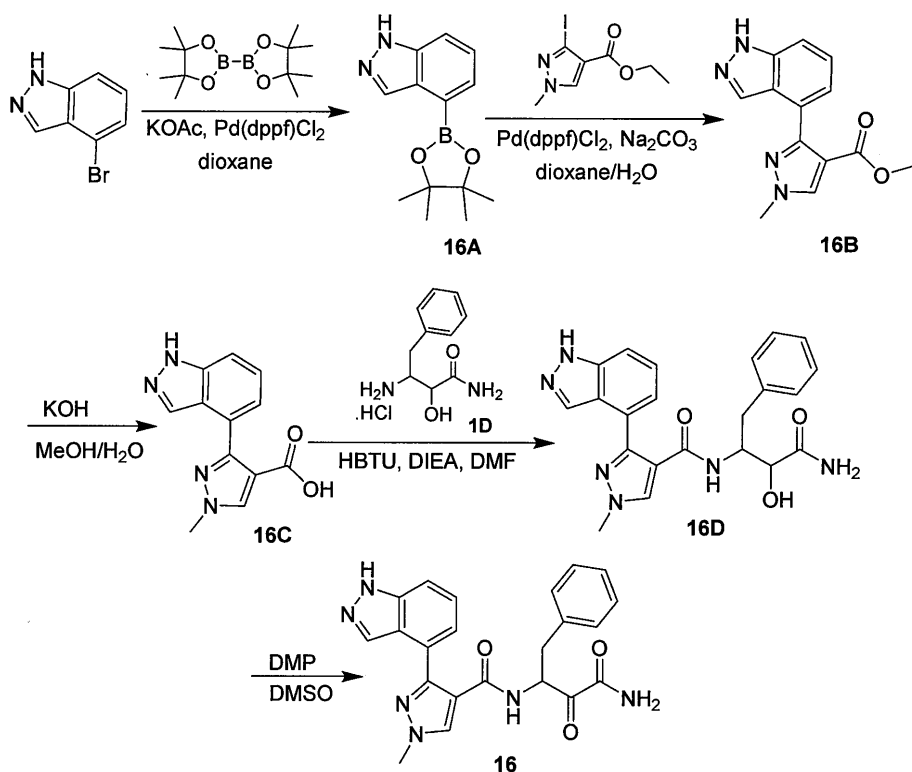
【0470】

(実施例10)

化合物16

【0471】

【化49】



【0472】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-(1H-インダゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(16)

実施例1に記載した通りの手順を使用して、化合物4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インダゾール(16A)(33Cと同様の手順を使用して4-プロモ-1H-インダゾールから調製した)及びエチル3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート(16B)を化合物16に変換した。化合物16(60mg、収率:77.4%)を白色固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 13.05 (br s, 1H), 8.34 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.13 - 8.08 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.52 - 7.45 (m, 1H), 7.32 - 7.19 (m, 7H), 5.34 - 5.24 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.14 (dd, J = 3.8, 14.1 Hz, 1H), 2.80 (dd, J = 9.9, 13.9 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 417.1.

40

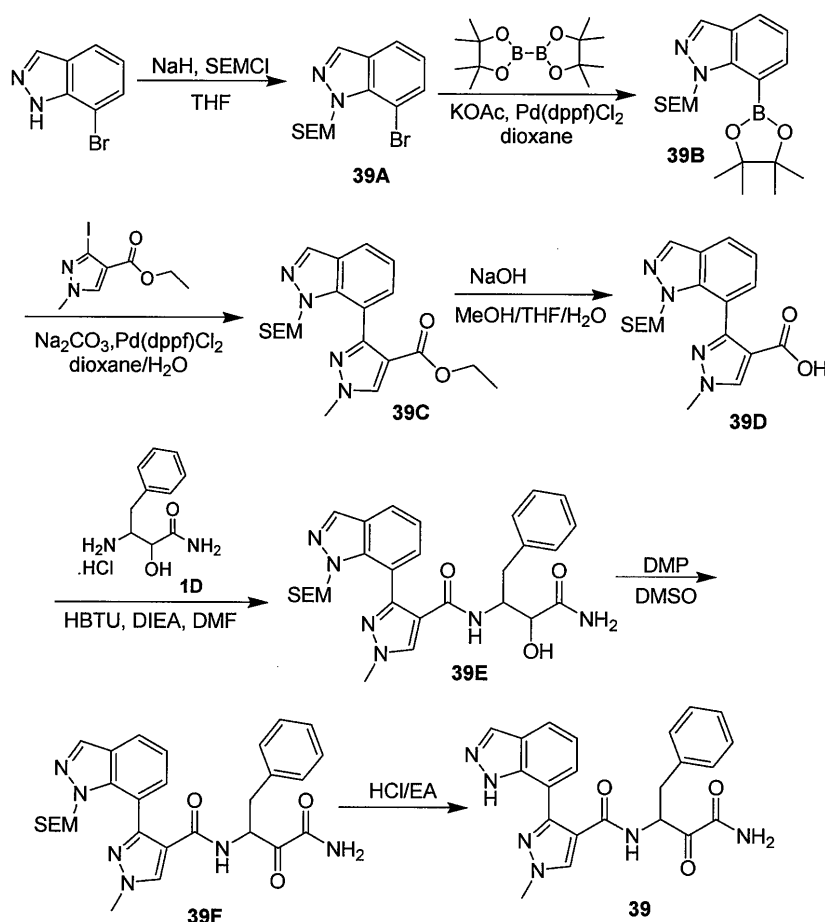
【0473】

(実施例11)

化合物39

【0474】

【化50】



10

20

30

【0475】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-(1H-インダゾール-7-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (39)

NaH(406mg、10.2mmol、純度60%)を、0 で7-プロモ-1H-インダゾール(1g、5.1mmol)のTHF(15mL)中混合物に加えた。混合物を0 で1時間攪拌し、次いでSEM-Cl(1.35mL、7.62mmol)を加えた。添加後、反応温度を室温(22)にゆっくり上げ、混合物を22 で15時間攪拌した。混合物を飽和NH₄Cl(30mL)を加えてクエンチした。次いで混合物をEA(3×25mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(20mL)で洗浄し、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=1/0から8/1)により精製して、化合物39A(1.1g、収率66.2%)を黄色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.26 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 0.9, 7.9 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 0.9, 7.5 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 3.52 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 0.78 (t, J = 7.8 Hz, 2H), -0.13 (s, 9H).

40

【0476】

実施例1に記載した通りの手順を使用して、化合物7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インダゾール(39B)(33Cと同様の手順を使用して39Aから調製した)及びエチル3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート(39C)を化合物39Fに変換した。化合物39F(203mg、収率:70.49%)を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.31 (s, 1H), 8.19 - 8.16 (m, 1H), 7.86 - 7.80 (m, 1H), 7.71 - 7.50 (m, 2H), 7.25 - 7.13 (m, 6H), 7.01 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 5.31 (s, 2H), 5.28 - 5.19 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.74 (dd, J = 8.

50

5, 14.1 Hz, 1H), 0.90 - 0.83 (m, 3H), 0.57 (t, J = 8.0 Hz, 2H), -0.14 (s, 9H).

【0477】

HCl/EtOAc(4M、4mL)を化合物39F(160mg、0.3mmol)の混合物に加えた。混合物を30 で3時間攪拌した。混合物を濾過し、濾過したケーキを真空下で濃縮した。化合物39(66mg、収率54.1%)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.74 (s, 1H), 8.44 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.11 - 8.04 (m, 3H), 7.81 - 7.73 (m, 2H), 7.68 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.28 - 7.22 (m, 4H), 7.21 - 7.16 (m, 1H), 7.02 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.33 - 5.26 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.14 (dd, J = 3.9, 14.0 Hz, 1H), 2.85 - 2.75 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺=417.1.

【0478】

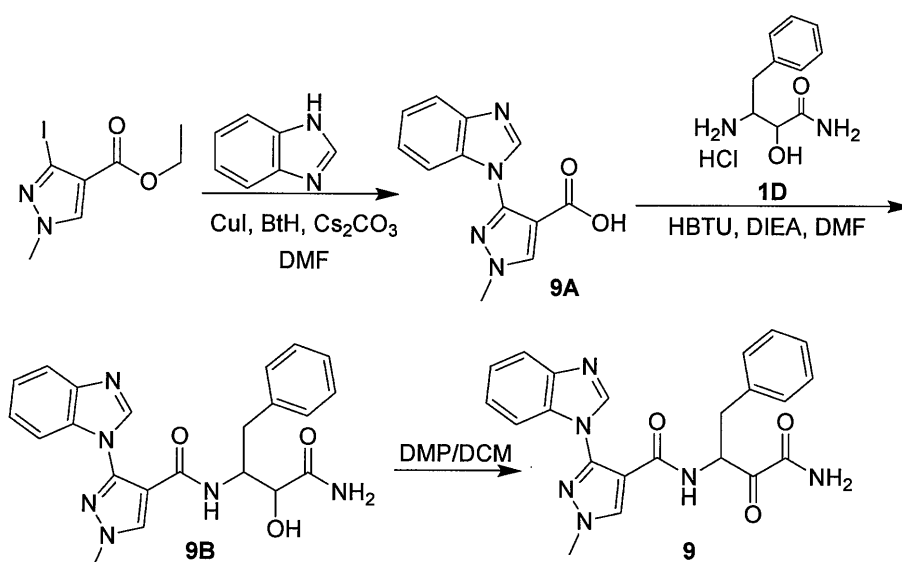
10

(実施例12)

化合物9、47及び48

【0479】

【化51】



20

30

【0480】

エチル3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート(4g、14.28mmol)及び1H-ベンゾ[d]イミダゾール(2g、16.93mmol)のDMF(40mL)中溶液に、Cs₂CO₃(9.31g、28.57mmol)、1H-ベンゾトリアゾール(340mg、2.86mmol)及びCuI(272mg、1.43mmol)を加えた。混合物をN₂下110 で48時間攪拌した。混合物をH₂O(100mL)で希釈し、EtOAc(150mL)で洗浄した。水性相を集め、1N HClでpHを約4に調節し、EtOAc(300mL)で洗浄した。水性相を集め、真空で濃縮した。残渣をMeOH(40mL)で摩砕した。固体を濾別した。濾液を集め、濃縮した。残渣を分取HPLC(HCl)により精製して、化合物9A(380mg、収率:10.74%)を白色固体として得た。MS (ESI) m/z (M+H)⁺242.9.

40

【0481】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-(1H-ベンゾ[D]イミダゾール-1-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(9)

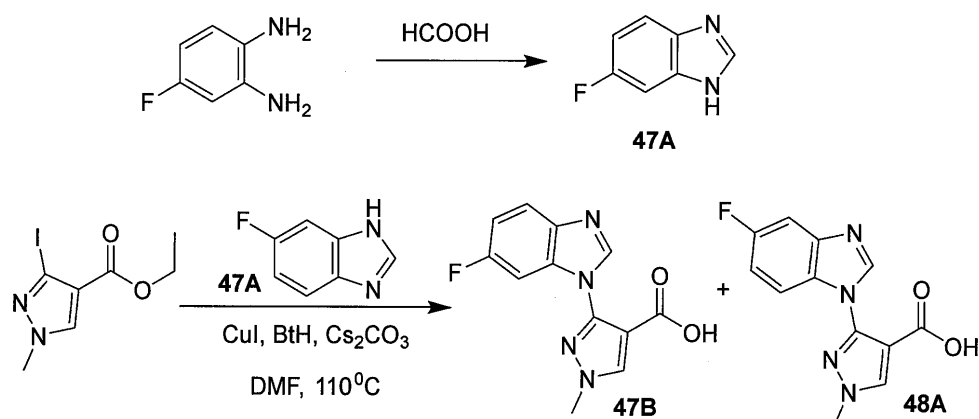
実施例1に記載した通りの手順を使用して、化合物49A及び中間体1Dを化合物9に変換した。化合物9(70mg、収率:46.85%)を白色固体として得た。MS (ESI) m/z (M+H)⁺417.1. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 8.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.02 (br. s, 1H), 7.77 (br. s, 1H), 7.71 - 7.65 (m, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 1H), 7.30 - 7.16 (m, 7H), 5.29 - 5.20 (m, 1H), 4.00 - 3.91 (m, 3H), 3.18 - 3.09 (m, 1H)

50

, 2.85 - 2.75 (m, 1H).

【 0 4 8 2 】

【 化 5 2 】



10

【 0 4 8 3 】

4-フルオロベンゼン-1,2-ジアミン(1g、7.93mmol)及びHCOOH(10mL)の混合物を90 で2時間攪拌した。溶液を5N NaOHでpH約7に調節した。混合物をEtOAc(50mL×3)で抽出した。有機物を集め、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮して、化合物47A(1g、粗製物)を茶褐色固体として得、これを更には精製せずに次のステップに直接使用した。

20

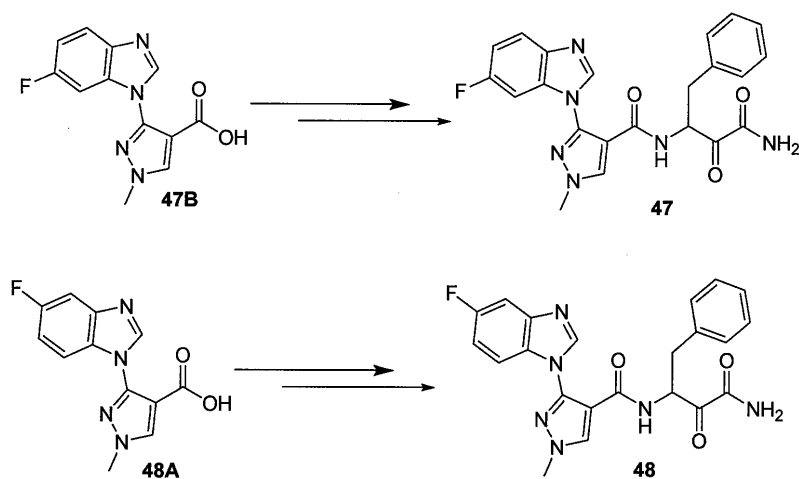
【 0 4 8 4 】

エチル3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート及び中間体47Aを中間体9Aにおいて同様の反応条件に供し、反応により生成物47B及び48Aを得た。生成物を分取PLC(HCl)により精製して、混合物400mgを茶褐色固体として得、これをSFC(カラム:AD(250mm×30mm、5um);移動相:[0.1%NH₃H₂O MEOH];B%:25%~25%、分)により再度精製して、化合物47B(100mg、収率:2.61%)を白色固体として;化合物48A(100mg、収率:2.61%)を白色固体として得、これをSFCにより再度精製して、48A(90mg)を得た。MS(ESI) m/z (M+H)⁺260.9

30

【 0 4 8 5 】

【 化 5 3 】



40

50

【 0 4 8 6 】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-(6-フルオロ-1H-ベンゾ[D]イミダゾール-1-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(47)

実施例1に記載した通りの手順を使用して、化合物47B及び中間体1Dを化合物47に変換した。化合物47(50mg、収率:48.0%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 8.42 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.33 - 8.27 (m, 1H), 7.72 (br s, 1H), 7.58 - 7.44 (m, 3H), 7.32 - 7.17 (m, 5H), 7.16 - 7.07 (m, 1H), 5.34 - 5.26 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.24 - 3.17 (m, 1H), 2.95 - 2.85 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 435.2.

【 0 4 8 7 】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-(5-フルオロ-1H-ベンゾ[D]イミダゾール-1-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(48)

実施例1に記載した通りの手順を使用して、化合物48A及び中間体1Dを化合物48に変換した。化合物48(40mg、収率:28.2%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 8.46 - 8.21 (m, 3H), 7.80 - 7.41 (m, 3H), 7.38 - 7.04 (m, 7H), 5.31 (br. s, 1H), 4.04 - 3.90 (m, 3H), 3.27 - 3.16 (m, 1H), 2.95 - 2.83 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 435.2.

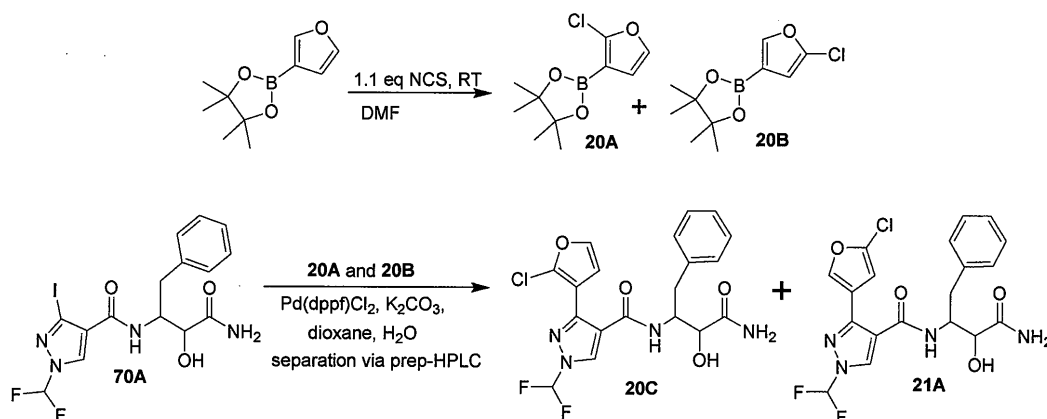
【 0 4 8 8 】

(実施例13)

化合物20及び21

【 0 4 8 9 】

【化 5 4 】



【 0 4 9 0 】

2-(フラン-3-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(1g、5.15mmol)のDMF(15mL)中溶液に、NCS(723mg、5.41mmol)を加えた。混合物を25℃で4時間攪拌した。得られた溶液を10%Na₂S₂O₃水溶液(50mL)で処理し、MTBE(50mL×3)で抽出した。合わせた有機相をブライン(100mL)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水した。減圧下で溶媒を除去した後、残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(ISCO(登録商標);SepaFlash(登録商標)シリカフラッシュカラム12g、25mL/分で0~10%酢酸エチル/石油エーテル濃度勾配の溶離液)により精製した。化合物20A(0.37g、収率:31.4%)を無色油状物として得た。化合物20B(0.13g、収率:11.0%)を無色油状物として得た。化合物20A及び化合物20Bの混合物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.92 (s, 1H), 7.34 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.23 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺254.9.

10

20

30

40

50

【 0 4 9 1 】

化合物70A(400mg、861.69 μ mol)及び化合物20A(216mg、945.38 μ mol)及び化合物20B(80mg、350.14 μ mol)のジオキサン(20mL)及びH₂O(2mL)中溶液に、N₂下Pd(dppf)Cl₂(70mg、95.67 μ mol)及びK₂CO₃(300mg、2.17mmol)を加え、混合物をN₂雰囲気下90℃で16時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をEA(30mL)及びH₂O(40mL)で希釈し、濾過し、濾液をEA(20mL×2)で抽出し、次いで有機相をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、残渣を得た。残渣を分取TLC(SiO₂、PE:EA=1:2.5)により精製した。次いで残渣を分取HPLC(HCl条件;カラム:YMC-Actus Triart C18 100×30mm×5 μ m;移動相:[水(0.05% HCl)-ACN];B%:30%~60%、10分)により精製した。化合物20C(120mg、収率:31.6%)を白色固体として得た。化合物21A(45mg、収率:11.8%)を白色固体として得た。

10

【 0 4 9 2 】

化合物20C: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 8.61 (s, 0.3H), 8.54 (s, 0.7H), 8.21 - 7.71 (m, 2H), 7.69 - 7.62 (m, 1H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.25 - 7.09 (m, 6H), 6.65 - 6.57 (m, 1H), 5.86 (d, J = 5.7 Hz, 0.7H), 5.75 (d, J = 5.7 Hz, 0.3H), 4.50 - 4.36 (m, 1H), 4.03 - 3.96 (m, 0.7H), 3.87-3.83 (m, 0.3H), 2.91 - 2.69 (m, 2H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺439.0.

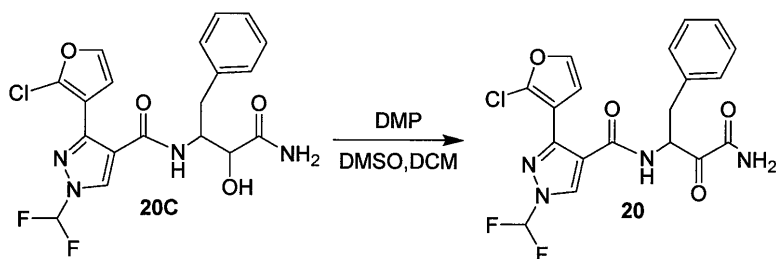
【 0 4 9 3 】

化合物21A: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 8.65 (s, 0.2H), 8.62 (s, 0.8H), 8.23 - 7.69 (m, 3H), 7.32 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.26 - 7.08 (m, 6H), 6.71 - 6.66 (m, 1H), 5.86 (d, J = 5.7 Hz, 0.8H), 5.74 (d, J = 6.0 Hz, 0.2H), 4.54 - 4.41 (m, 1H), 4.01 (dd, J = 3.5, 5.7 Hz, 0.8H), 3.88 (d, J = 5.3 Hz, 0.2H), 2.92 - 2.67 (m, 2H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺439.0.

20

【 0 4 9 4 】

【 化 5 5 】



30

【 0 4 9 5 】

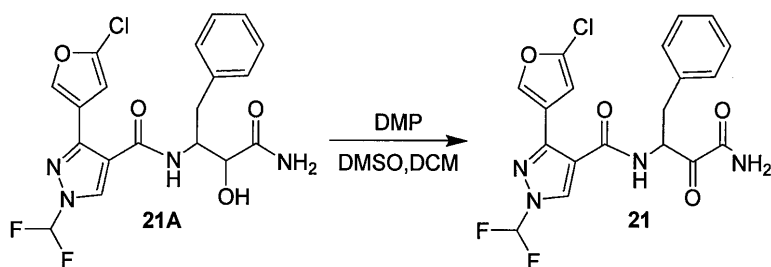
N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-(2-クロロフラン-3-イル)-1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(20)

実施例1に記載した通りの手順を使用して、化合物20Cを化合物20に変換した。化合物20(90mg、収率:70.6%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 8.73 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.13 - 7.71 (m, 3H), 7.67 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.30 - 7.22 (m, 4H), 7.21 - 7.14 (m, 1H), 6.66 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.38 - 5.21 (m, 1H), 3.15 (dd, J = 3.7, 13.9 Hz, 1H), 2.77 (dd, J = 10.0, 13.8 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺437.0.

40

【 0 4 9 6 】

【化56】



10

【0497】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-(5-クロロフラン-3-イル)-1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(21)

実施例1に記載した通りの手順を使用して、化合物21Aを化合物21に変換した。化合物21(30mg、収率:65.7%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 8.81 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.16 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.03 - 7.71 (m, 2H), 7.26 (d, J = 4.2 Hz, 4H), 7.20 - 7.16 (m, 1H), 6.74 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 5.36 - 5.23 (m, 1H), 3.17 (dd, J = 3.9, 14.0 Hz, 1H), 2.80 (dd, J = 10.3, 14.0 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺437.1.

20

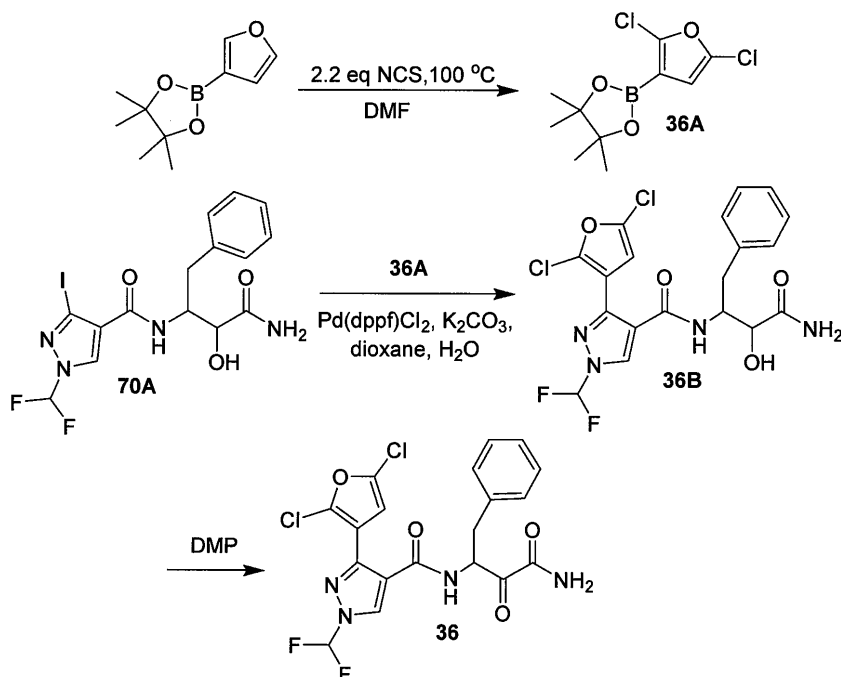
【0498】

(実施例14)

化合物36

【0499】

【化57】



30

40

【0500】

2-(フラン-3-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(1g、5.10mmol)のDMF(15mL)中溶液に、NCS(1.50g、11.21mmol)を加えた。混合物を100 で2時間攪拌した。

50

得られた溶液を10%Na₂S₂O₃水溶液(50mL)で処理し、MTBE(50mL×3)で抽出した。合わせた有機相をブライン(100mL)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水した。減圧下で溶媒を除去した後、残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(ISCO(登録商標);SepaFlash(登録商標)シリカフラッシュカラム12g、20mL/分で0~10%酢酸エチル/石油エーテル濃度勾配の溶離液)により精製した。化合物36A(0.5g、収率:37.0%)を黄色油状物として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 6.45 - 6.23 (m, 1H), 1.31 (s, 12H).

【0501】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-(2,5-ジクロロフラン-3-イル)-1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(36)

実施例1に記載した通りの手順を使用して、化合物36A及び中間体70A(17Bと同様の手順を使用して4Aから調製した)を化合物36に変換した。化合物36(100mg、収率:71.7%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 8.78 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.16 - 7.72 (m, 3H), 7.32 - 7.22 (m, 4H), 7.21 - 7.12 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.47 - 5.19 (m, 1H), 3.15 (dd, J = 3.6, 13.8 Hz, 1H), 2.76 (dd, J = 10.1, 13.9 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺471.0.

10

【0502】

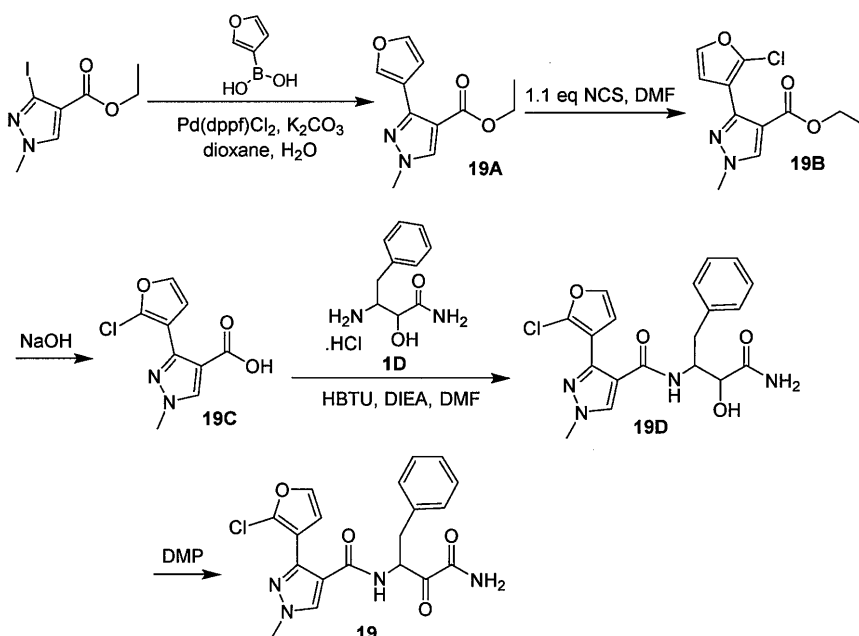
(実施例15)

化合物19及び15

【0503】

【化58】

20



30

40

【0504】

2-(フラン-3-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(500mg、1.79mmol)及び3-フリルボロン酸(250mg、2.23mmol)のジオキサン(20mL)及びH₂O(1mL)中溶液に、N₂下K₂CO₃(620mg、4.49mmol)及びPd(dppf)Cl₂(131mg、179.03umol)を加えた。混合物をN₂下80℃で16時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をEA(30mL)及びH₂O(30mL)で希釈し、濾過した。濾液をEA(20mL)で抽出し、次いで有機相をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(ISCO(登録商標);SepaFlash(登録商標)シリカフラッシュカラム24g、30mL/分で0~30%酢酸エチル/石油エーテル濃度勾配の溶離液)により精製した。化合物19A(350mg、収率:88.8%)を薄黄色油状物として

50

得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 8.39 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.44 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 4.30 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 1.35 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺221.0.

【0505】

化合物19A(100mg、454.08umol)のDMF(3mL)中溶液に、NCS(68mg、509.24umol)を加えた。混合物を25℃で2時間攪拌した。反応液をH₂O(20mL)で希釈し、EA(20mL×2)で抽出し、有機相をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、残渣を得た。残渣を分取TLC(SiO₂、PE:EA=2:1)により精製した。化合物19B(70mg、収率:60.5%)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.92 (s, 1H), 7.34 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.23 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 254.9.

10

【0506】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-(2-クロロフラン-3-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(19)

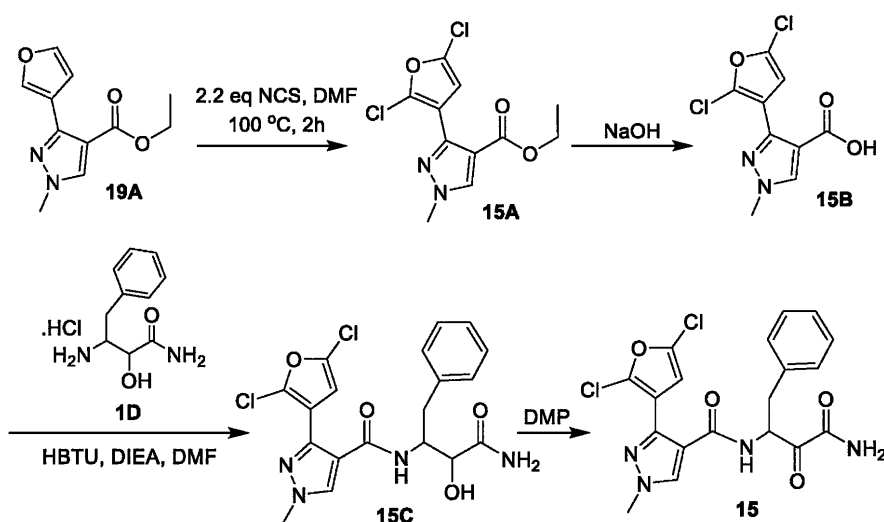
実施例1に記載した通りの手順を使用して、化合物19Bを化合物19に変換した。化合物19(40mg、収率:35.0%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 8.32 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.64 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 4H), 7.23 - 7.19 (m, 1H), 6.66 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.33 - 5.25 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.15 (dd, J = 3.9, 13.9 Hz, 1H), 2.82 (dd, J = 9.9, 13.9 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺401.1.

20

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-(2,5-ジクロロフラン-3-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(15)

【0507】

【化59】



30

40

【0508】

化合物19A(50mg、227.04umol)のDMF(2mL)中溶液に、NCS(68mg、509.24umol)を加えた。混合物を100℃で1.5時間攪拌した。反応液をH₂O(20mL)で希釈し、EA(20mL×2)で抽出し、有機相をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、残渣を得た。残渣を分取TLC(SiO₂、PE:EA=2:1)により精製した。化合物15A(40mg、収率60.9%)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.93 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.34 - 4.18 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺289.0.

【0509】

50

実施例1に記載した通りの手順を使用して、化合物15Aを化合物15に変換した。化合物15 (35mg、収率:47.2%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 8.40 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.29 - 7.21 (m, 4H), 7.20 - 7.15 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.35 - 5.19 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.12 (dd, J = 3.7, 13.9 Hz, 1H), 2.78 (dd, J = 10.1, 13.9 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺435.0.

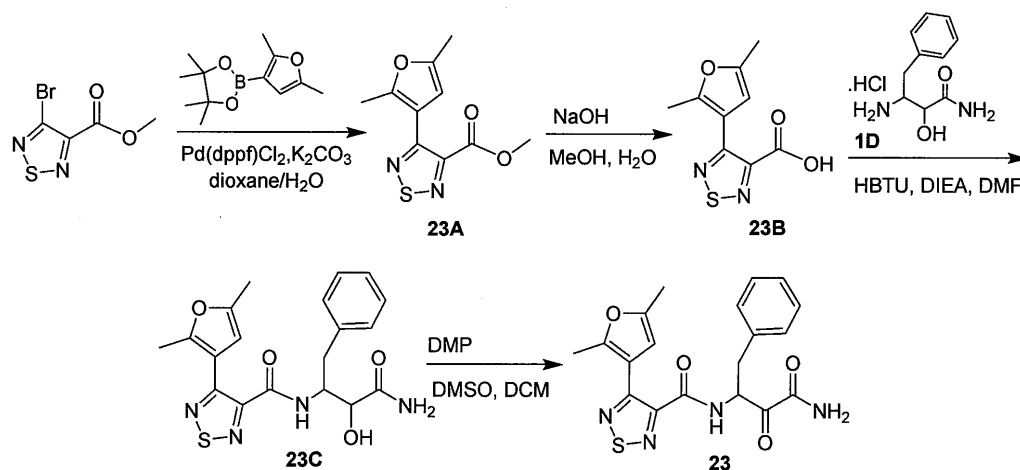
【0510】

(実施例16)

化合物23、3、46、52及び79

【0511】

【化60】



10

20

【0512】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-4-(2,5-ジメチルフラン-3-イル)-1,2,5-チアジアゾール-3-カルボキサミド(23)

実施例1に記載した通りの手順を使用して、化合物メチル4-プロモ-1,2,5-チアジアゾール-3-カルボキシレート及び2-(2,5-ジメチルフラン-3-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランを化合物23に変換した。化合物23(110mg、収率:65.02%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 9.34 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.37 - 7.18 (m, 5H), 5.94 (s, 1H), 5.61 - 5.41 (m, 1H), 3.23 (dd, J = 3.5, 14.1 Hz, 1H), 2.85 (dd, J = 10.0, 14.0 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.18 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺399.1.

30

【0513】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-1,2,5-チアジアゾール-3-カルボキサミド(3)

実施例1に記載した通りの手順を使用して、化合物メチル4-プロモ-1,2,5-チアジアゾール-3-カルボキシレート及び(4-フルオロフェニル)ボロン酸を化合物3に変換した。化合物3(235mg、収率:68.1%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 9.43 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.26 - 8.12 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.67 - 7.56 (m, 2H), 7.34 - 7.16 (m, 7H), 5.56 - 5.38 (m, 1H), 3.24 (dd, J = 3.6, 14.0 Hz, 1H), 2.86 (dd, J = 10.3, 14.0 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺399.1.

40

【0514】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-4-(2-メチルフラン-3-イル)-1,2,5-チアジアゾール-3-カルボキサミド(46)

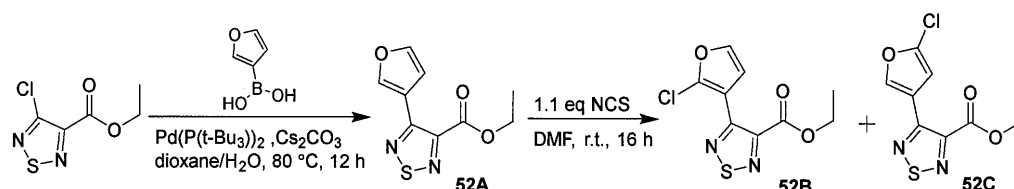
実施例1に記載した通りの手順を使用して、化合物エチル4-クロロ-1,2,5-チアジアゾール-3-カルボキシレート及び4,4,5,5-テトラメチル-2-(2-メチルフラン-3-イル)-1,3,2-ジ

50

オキサボロランを化合物46に変換した。化合物46(45mg、収率:42.84%)を淡黄色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 9.34 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.46 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 4H), 7.22 (qd, J = 4.1, 8.7 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.60 - 5.43 (m, 1H), 3.22 (dd, J = 3.5, 13.9 Hz, 1H), 2.85 (dd, J = 10.1, 14.1 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺385.1.

【 0 5 1 5 】

【 化 6 1 】



10

【 0 5 1 6 】

エチル4-クロロ-1,2,5-チアジアゾール-3-カルボキシレート(3.0g、15.57mmol)のジオキササン(50mL)及びH₂O(5mL)中溶液に、Cs₂CO₃(15.2g、46.72mmol)及び3-フリルボロン酸(2.1g、18.69mmol)を加え、混合物を脱気し、N₂で3回パージし、次いでPd(P(t-Bu)₃)₂(796mg、1.56mmol)を加えた。混合物をN₂下80℃で12時間攪拌し、室温に冷却し、濃縮し、残渣をH₂O(100mL)で希釈し、EA(100mL×3)で抽出した。得られた有機相を合わせ、ブライン(50mL×3)で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濾液を濃縮して、残渣を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE:EA=1:0から10:1)により精製して、化合物52A(2g、収率57.3%)を無色油状物として得た。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 8.44 (s, 1H), 7.51 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.50 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.49 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

20

【 0 5 1 7 】

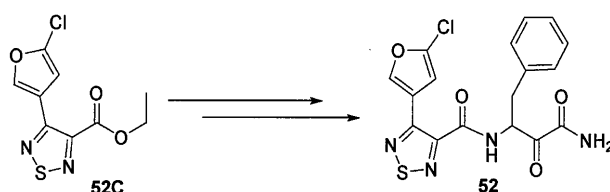
化合物52A(1.5g、6.69mmol)のDMF(20mL)中溶液に、NCS(1.0g、7.49mmol)を加えた。混合物を25℃で16時間攪拌した。反応液をH₂O(60mL)で希釈し、EA(20mL×3)で抽出し、合わせた有機相をNa₂S₂O₃(10%水溶液、20mL)及びブライン(20mL×3)で洗浄し、濃縮して、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE:EA=1:0から10:1)により精製して、純粋な化合物52B(330mg、収率:19.5%)を無色油状物として、及び化合物52A及び化合物52Cから成る混合物(500mg)を得た。化合物52A及び化合物52Cから成る混合物を分取TLC(PE:EA=100:1、5回)により精製して、化合物52C(135mg、収率:7.8%)を白色固体として得た。化合物52B: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 7.43 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.60 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3H). 化合物52C: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 8.35 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.50 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.48 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

30

40

【 0 5 1 8 】

【化62】



10

【0519】

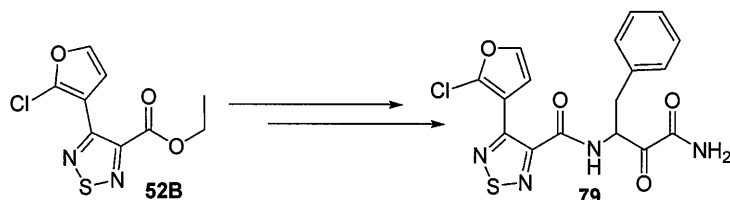
N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-4-(5-クロロフラン-3-イル)-1,2,5-チアジアゾール-3-カルボキサミド(52)

実施例1に記載した通りの手順を使用して、化合物エチル4-(5-クロロフラン-3-イル)-1,2,5-チアジアゾール-3-カルボキシレート(52C)を化合物52に変換した。化合物52(60mg、収率:62.8%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 9.37 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.06 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.32 - 7.18 (m, 5H), 6.81 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 5.57 - 5.49 (m, 1H), 3.25 (dd, J = 3.9, 14.0 Hz, 1H), 2.89 (dd, J = 10.3, 14.0 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 405.0.

20

【0520】

【化63】



30

【0521】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-4-(2-クロロフラン-3-イル)-1,2,5-チアジアゾール-3-カルボキサミド(79)

実施例1に記載した通りの手順を使用して、化合物エチル4-(2-クロロフラン-3-イル)-1,2,5-チアジアゾール-3-カルボキシレート(52B)を化合物79に変換した。化合物52(50mg、収率:52.3%)を淡黄色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 9.37 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.73 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.32 - 7.17 (m, 5H), 6.59 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.56 - 5.47 (m, 1H), 3.29 - 3.18 (m, 1H), 2.88 (dd, J = 10.0, 14.0 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 405.0.

40

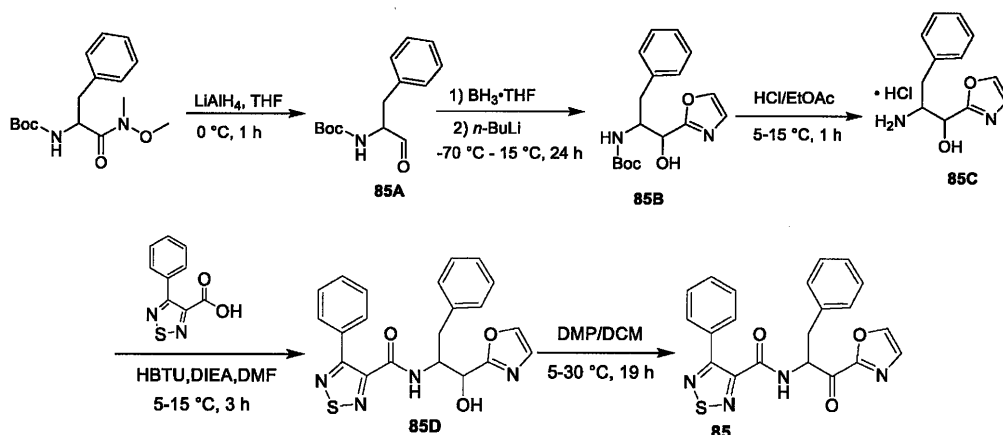
【0522】

(実施例17)

化合物85~86、57及び82

【0523】

【化64】



10

【0524】

N-(1-(オキサゾール-2-イル)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)-4-フェニル-1,2,5-チアジアゾール-3-カルボキサミド(85)

20

LiAlH_4 (406.2mg、10.70mmol) の THF (20mL) 中混合物に、tert-ブチル(1-(メトキシ(メチル)アミノ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)カルバメート(3g、9.73mmol) の THF (20 mL) 中溶液を N_2 雰囲気下 0°C で滴下添加した。添加後、混合物を 0°C で1時間撹拌した。5 未満に温度を維持しながら、EtOAc(6mL)を反応混合物に滴下添加し、この後HCl(1M、10mL)を加えた。反応混合物を分離漏斗中で分離し、水溶液をEtOAc(30mL \times 2)で抽出し、合わせた有機相をHCl(1M、30mL \times 3)、飽和 NaHCO_3 (30mL)及びブライン(30mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水した。濾過し、濾液を濃縮して、化合物85A(2.3g、収率:94.8%)を白色固体として得た。生成物を次のステップに直接使用した。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) 9.52 (s, 1H), 7.40 - 7.10 (m, 6H), 4.15 - 4.00 (m, 1H), 3.13 - 3.05 (m, 1H), 2.75 - 2.65 (m, 1H), 1.31 (s, 9H).

30

【0525】

オキサゾール(166.2mg、2.41mmol)を含むTHF(20mL)中溶液を窒素下 $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ (1M、2.41mL)で処理し、混合物を $5\text{--}15^\circ\text{C}$ で30分間撹拌し、次いで -70°C に冷却した。 $n\text{-BuLi}$ を含む溶液(シクロヘキサン中2.5M、1mL)を滴下添加し、混合物を -70°C で30分間撹拌した。化合物85A(300mg、1.20mmol)を含むTHF(10mL)中溶液を加え、混合物を撹拌し、反応が完結する(24時間後)間、室温($5\text{--}15^\circ\text{C}$)に加熱した。次いで混合物を -78°C に冷却し、エタノール中5%酢酸(13.8mL)をゆっくり加えることによりクエンチし、室温($5\text{--}15^\circ\text{C}$)に加熱し、18時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を H_2O (15mL)で希釈し、EtOAc(20mL \times 3)で抽出した。有機相を合わせ、ブライン(30mL)で洗浄し、濃縮して、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE:EA=1:0から0:1)により精製して、化合物85B(170mg、収率:24.4%)を無色油状物として得た。MS(ESI) m/z (M-Boc) $^+$ 218.9.

40

【0526】

化合物85B(170mg、533.97 μmol)のEtOAc(5mL)中混合物をHCl/EtOAc(4M、10mL)と混合し、室温($5\text{--}15^\circ\text{C}$)で1時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去して、化合物85C(150mg、粗製物、HCl)を白色固体として得た。生成物を次のステップに直接使用した。

【0527】

4-フェニル-1,2,5-チアジアゾール-3-カルボン酸(121.4mg、588.9 μmol)、化合物85C(150mg、588.90 μmol 、HCl)、DIEA(0.3mL、1.77mmol)及びHBTU(245.67mg、647.79 μmol)のDMF(10mL)中混合物を $5\text{--}15^\circ\text{C}$ で3時間撹拌した。反応液を H_2O (30mL)で希釈し、EtOAc(30mL \times 3)で抽出した。有機相を合わせ、HCl(1M、30mL)、飽和 NaHCO_3 水溶液(30mL)、ブライン(30mL

50

×2)で洗浄し、濃縮して、残渣を得た。残渣を分取HPLC(HClシステム)精製により精製して、化合物85D(50mg、収率:20.8%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 9.02 - 8.83 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.52 - 7.16 (m, 12H), 4.88 - 4.74 (m, 1H), 4.64 - 4.49 (m, 1H), 3.20 - 2.77 (m, 2H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺407.0.

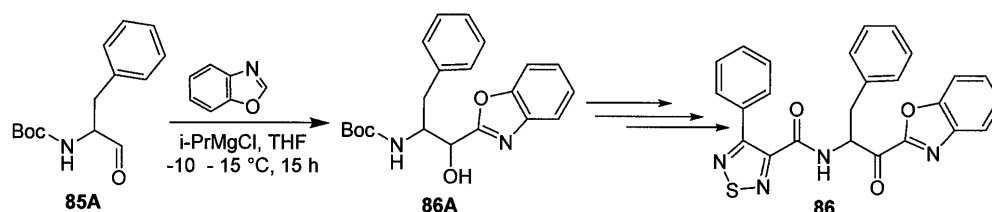
【0528】

化合物85D(50mg、123.01μmol)のDCM(20mL)中混合物に、DMP(156.5mg、369.04μmol)を加え、室温(5~15℃)で撹拌した。1.5時間後、DMP(100mg)を加え、反応液を30℃で終夜(16時間)撹拌した。反応液をDCM(20mL)で希釈し、飽和Na₂S₂O₃水溶液(30mL)でクエンチし、分離した。有機相を飽和NaHCO₃水溶液(20mL)及びブライン(20mL×3)で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水した。濾過し、濾液を濃縮した。化合物85(40mg、収率:62.3%)を淡黄色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 9.68 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 2H), 7.49 - 7.42 (m, 1H), 7.41 - 7.22 (m, 7H), 5.74 - 5.66 (m, 1H), 3.41 - 3.36 (m, 1H), 3.06 - 2.95 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺405.1. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.88 (s, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 3H), 7.47 - 7.38 (m, 4H), 7.32 - 7.22 (m, 3H), 7.19 - 7.13 (m, 2H), 5.99 (dt, J = 5.3, 7.8 Hz, 1H), 3.52 (dd, J = 5.1, 13.9 Hz, 1H), 3.26 (dd, J = 7.5, 14.1 Hz, 1H).

N-(1-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)-4-フェニル-1,2,5-チアジアゾール-3-カルボキサミド(86)

【0529】

【化65】



【0530】

1,3-ベンゾオキサゾール(573.4mg、4.81mmol)のTHF(20mL)中溶液に、-10℃で*i*-PrMgCl(2.0M、1.60mL)を加え、反応混合物を-10℃で1時間撹拌した。次いで化合物85A(400mg、1.60mmol)をTHF(20mL)中溶液として加え、反応混合物を-10℃で2時間、続いて5~15℃で12時間撹拌した。反応液を濃縮し、残渣をEtOAc(60mL)で希釈し、ブライン(30mL×2)で洗浄し、濃縮して、残渣を得た。残渣をEtOAc(100mL)で希釈し、ブライン(30mL×3)で洗浄し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE:EA=1:0から5:1)により精製して、化合物86A(270mg、収率:45%)を黄色油状物として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.77 - 7.63 (m, 1H), 7.52 (dt, J = 2.6, 6.7 Hz, 1H), 7.41 - 7.30 (m, 4H), 7.26 - 7.13 (m, 3H), 5.11 - 4.88 (m, 2H), 4.53 - 4.19 (m, 2H), 3.08 (br. d, J=7.6 Hz, 1H), 3.00 - 2.83 (m, 1H), 1.43 - 1.27 (m, 9H). MS (ESI) m/z (M+Na⁺) 391.0.

【0531】

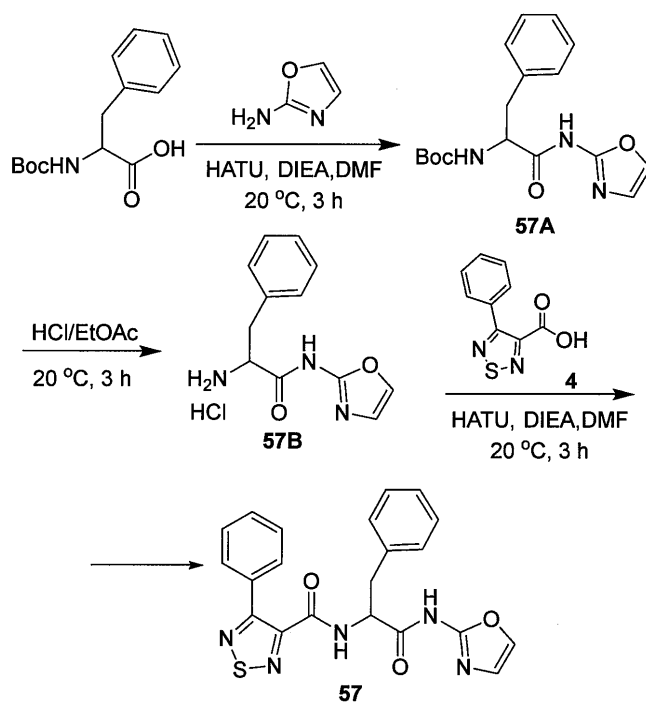
化合物85にて記載した通りの手順を使用して、化合物86Aを化合物86に変換した。化合物86(180mg、収率:78.53%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 9.78 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.60 - 7.52 (m, 3H), 7.46 - 7.40 (m, 1H), 7.40 - 7.28 (m, 6H), 7.27 - 7.21 (m, 1H), 5.89 - 5.79 (m, 1H), 3.49 (dd, J = 3.8, 14.1 Hz, 1H), 3.07 (dd, J = 9.9, 14.1 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺455.0.

N-(1-(オキサゾール-2-イルアミノ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)-4-フェニル-

1,2,5-チアジアゾール-3-カルボキサミド (57)

【 0 5 3 2 】

【 化 6 6 】



10

20

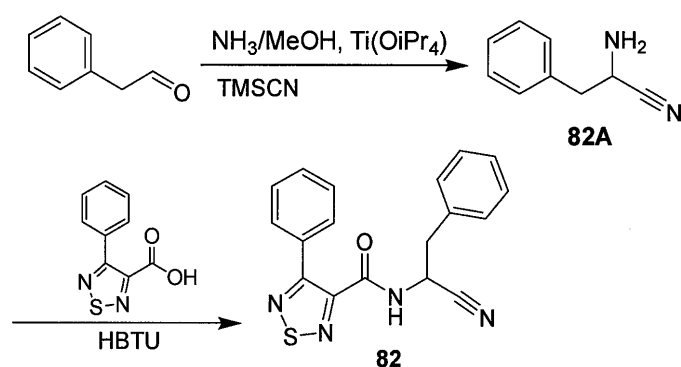
【 0 5 3 3 】

化合物(*tert*-ブトキシカルボニル)フェニルアラニン及びオキサゾール-2-アミンを化合物85にて記載した条件を使用してカップリングして、中間体57Aを得、これを化合物57に変換した。化合物57(35mg、収率:11.2%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 11.72 (br. s, 1H), 9.47 (br. d, J=7.7 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.51 (d, J=7.3 Hz, 2H), 7.46 - 7.36 (m, 3H), 7.36 - 7.22 (m, 5H), 7.15 (s, 1H), 5.00 - 4.80 (m, 1H), 3.25 - 3.10 (m, 1H), 3.05 - 2.93 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 420.2. N-(1-シアノ-2-フェニルエチル)-4-フェニル-1,2,5-チアジアゾール-3-カルボキサミド (82)

30

【 0 5 3 4 】

【 化 6 7 】



40

【 0 5 3 5 】

50

2-フェニルアセトアルデヒド(3g、24.97mmol、1.95mL)のMeOH(70mL)中攪拌溶液に、MeOH中NH₃(30mL)及びTi(i-PrO)₄(10.64g、37.45mmol、11.05mL)を加え、得られた溶液を15で2時間攪拌した。次いで反応混合物にTMSCN(4.46g、44.94mmol、5.62mL)を加え、次いで反応混合物を15で16時間攪拌した。反応混合物を水(150mL)でクエンチし、得られた白色沈殿物を濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、酢酸エチル(50mL×3)で抽出し、有機相をブライン(100mL)で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。化合物82A(2g、収率:54.8%)を黄色油状物として得、これを更には精製せずに次のステップに使用した。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 7.36 - 7.20 (m, 5H), 4.03 - 3.85 (m, 1H), 3.00 - 2.80 (m, 2H), 2.38 (br s, 2H)

【0536】

化合物85にて記載した通りの条件を使用して、化合物82Aを4-フェニル-1,2,5-チアジアゾール-3-カルボン酸とカップリングして、化合物82を得た。化合物82(130mg、収率:40.1%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 9.88 (br d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.61 - 7.46 (m, 3H), 7.45 - 7.39 (m, 2H), 7.38 - 7.20 (m, 5H), 5.25 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 3.30 - 3.07 (m, 2H).

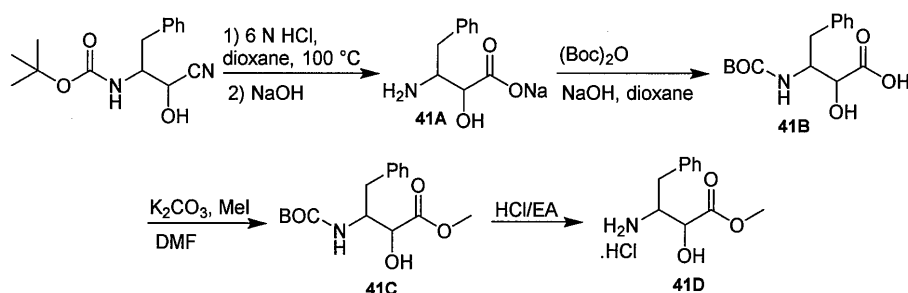
【0537】

(実施例18)

化合物41、40、38、67、40、65、42、64、74、72、106及び107

【0538】

【化68】



10

20

30

【0539】

tert-ブチル(1-シアノ-1-ヒドロキシ-3-フェニルプロパン-2-イル)カルバメート(27g、97.7mmol)のジオキサン(150mL)中混合物に、HCl(6N、360mL)を加えた。混合物を100で2時間攪拌した。加水分解反応液を室温に冷却し、次いで真空で濃縮して120mLにした。水性相をNaOH(固体)でpHを約11~12にまでアルカリ性化した。アルカリ性化した水性相を精製せずに次のステップに使用した。

【0540】

アルカリ性化した水性溶液化合物41A(97.7mmol)のH₂O(120mL)中混合物に、ジオキサン(60mL)及び(Boc)₂O(45mL、195.9mmol)を加え、pHをNaOH(2M)にて10と11の間で維持しながら、これを25で12時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して、ジオキサンを除去した。pHを約12~13にアルカリ性化した後、水性相をEA(80mL×2)で洗浄し、6N HClでpHを約2~3にまで酸性化し、次いでEA(50mL×3)で抽出した。合わせた有機相をブライン(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、真空で濃縮して、化合物41B(29.5g、粗製物)を薄赤色粘性液体として得、これを精製せずに次のステップに使用した。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 7.32 - 7.14 (m, 6H), 6.73 - 6.35 (m, 1H), 4.00 - 3.83 (m, 2H), 2.87 - 2.75 (m, 1H), 2.74 - 2.66 (m, 1H), 1.32 - 1.24 (m, 9H).

40

【0541】

化合物41B(11g、37.3mmol)のDMF(80mL)中混合物に、K₂CO₃(10.3g、74.5mmol)を、続いてMeI(4.9mL、78.9mmol)を加えた。混合物を25で2時間攪拌した。混合物を濾過した。

50

濾液を減圧下で濃縮し、次いでH₂O(200mL)で希釈し、EA(50mL×3)で抽出した。合わせた有機相をブライン(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、真空で濃縮して、化合物41C(8.56g、収率74.2%)を薄黄色固体として得、これを精製せずに次のステップに使用した。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 7.33 - 7.11 (m, 5H), 6.84 - 5.99 (m, 1H), 5.91 - 5.34 (m, 1H), 4.03 - 3.80 (m, 2H), 3.64 - 3.52 (m, 3H), 2.86 - 2.75 (m, 1H), 2.71 - 2.59 (m, 1H), 1.33 - 1.15 (m, 9H). MS (ESI) m/z (M+Na)⁺ 332.1, (M-Boc+H)⁺ 210.1.

【0542】

化合物41C(4g、12.9mmol)のEtOAc(10mL)中混合物に、HCl/EtOAc(4M、40mL)を加えた。混合物を25℃で3時間攪拌した。混合物を真空で濃縮した。残渣をEA(20mL)で摩砕した。固体を集め、真空乾固して、化合物41D(2.68g、収率84.3%、HCl)を白色固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 8.27 (s, 3H), 7.41 - 7.17 (m, 5H), 6.71 - 6.34 (m, 1H), 4.53 - 3.93 (m, 1H), 3.77 - 3.60 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.27 (s, 1H), 3.11 - 2.82 (m, 2H).

10

メチル3-(1-シクロプロピル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)-2-オキソ-4-フェニルブタン酸(41)

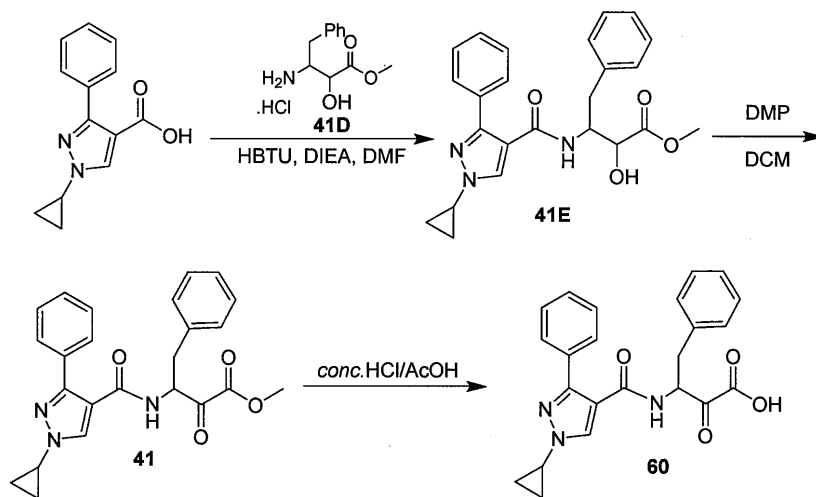
及び

3-(1-シクロプロピル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)-2-オキソ-4-フェニルブタン酸(60)

【0543】

20

【化69】



30

【0544】

1-シクロプロピル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(0.3g、1.3mmol)及び中間体41D(387.5mg、1.6mmol、HCl)のDMF(10mL)中混合物に、HBTU(500mg、1.3mmol)及びDIEA(750μL、4.31mmol)を加えた。混合物を25℃で1時間攪拌した。混合物を濃縮し、次いでH₂O(100mL)で希釈し、EA(30mL×3)で抽出した。合わせた有機相を1N HCl(30mL)、飽和NaHCO₃(30mL)、ブライン(30mL×3)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、真空で濃縮して、化合物41E(0.55g、収率99.7%)を白色固体として得、これを精製せずに次のステップに使用した。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 8.10 - 7.99 (m, 1H), 7.96 - 7.67 (m, 1H), 7.57 - 7.45 (m, 2H), 7.33 - 7.13 (m, 8H), 5.96 - 5.55 (m, 1H), 4.52 - 4.33 (m, 1H), 4.16 - 4.07 (m, 1H), 3.83 - 3.73 (m, 1H), 3.63 - 3.51 (m, 3H), 2.97 - 2.68 (m, 2H), 1.14 - 0.96 (m, 4H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 420.1.

40

【0545】

化合物41E(0.54g、1.3mmol)のDCM(50mL)中混合物に、DMP(1.6g、3.9mmol)を加えた。混

50

化合物を25 で50分間攪拌した。反応液をDCM(20mL)で希釈し、飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液40mL及び飽和 NaHCO_3 溶液40mLによりクエンチし、5分間攪拌した。反応をクエンチした後、反応混合物を分離漏斗中に注ぎ入れ、分離した。分離した水性相をDCM(30mL x 2)で抽出した。合わせた有機相をブライン(30mL x 2)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、真空で濃縮して、化合物41(0.51g、収率93.6%)を淡黄色固体として得、これを精製せずに次のステップに使用した。 $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): . 8.61 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.59 - 7.48 (m, 2H), 7.36 - 7.19 (m, 8H), 5.11 - 4.96 (m, 1H), 3.87 - 3.78 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.24 - 3.13 (m, 1H), 2.97 - 2.84 (m, 1H), 1.12 - 0.98 (m, 4H). MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 418.2.

【 0 5 4 6 】

10

化合物41(0.15g、359.3 μmol)のAcOH(2mL)中混合物に、HCl(12M、2mL)を一度に加えた。混合物を40 で1時間攪拌した。混合物を H_2O (50mL)で希釈し、EA(30mL x 3)で抽出した。合わせた有機相をブライン(30mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、真空で濃縮した。残渣を分取HPLC(HCl条件)により精製して、化合物60(40mg、収率27.6%)を淡黄色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): . 8.52 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.60 - 7.50 (m, 2H), 7.36 - 7.18 (m, 8H), 5.08 - 4.97 (m, 1H), 3.88 - 3.74 (m, 1H), 3.24 - 3.12 (m, 1H), 2.95 - 2.81 (m, 1H), 1.14 - 0.96 (m, 4H). MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 404.1.

メチル2-オキソ-4-フェニル-3-(4-フェニル-1,2,5-チアジアゾール-3-カルボキサミド)ブタン酸 (38)

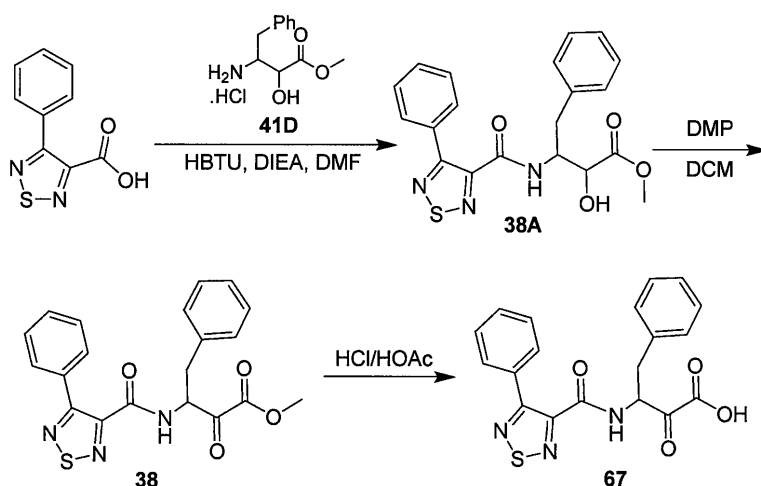
20

及び

2-オキソ-4-フェニル-3-(4-フェニル-1,2,5-チアジアゾール-3-カルボキサミド)ブタン酸 (67)

【 0 5 4 7 】

【 化 7 0 】



30

40

【 0 5 4 8 】

化合物41においてと同様の手順を使用して、化合物38を4-フェニル-1,2,5-チアジアゾール-3-カルボン酸及び中間体41Dから調製した。化合物38(0.440g、収率88.4%)を白色固体として得、これを精製せずに次のステップに使用した。 $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) 9.27 (br d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.64 (br d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.51 - 7.38 (m, 3H), 7.31 - 7.21 (m, 5H), 5.32 (ddd, $J = 5.0, 7.5, 9.1$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.28 (d, $J = 4.9, 14.2$ Hz, 1H), 3.03 - 2.98 (m, 1H). MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 396.1.

【 0 5 4 9 】

化合物60においてと同様の手順を使用して、化合物67を化合物38から調製した。化合物

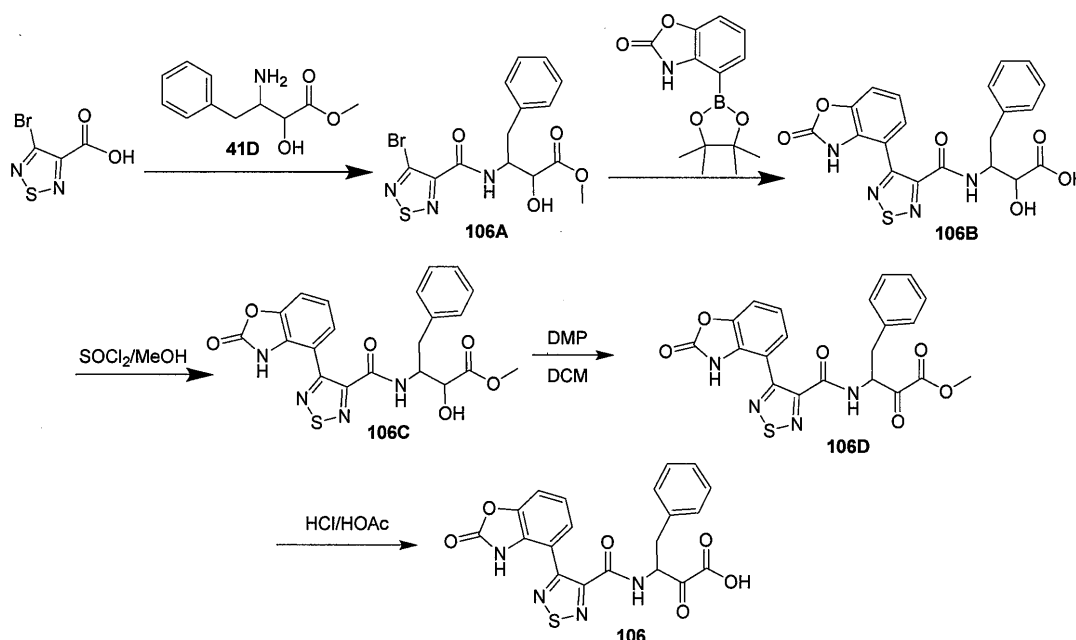
50

67(0.123g、収率82.89%)を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz): 7.84 (br d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.63 - 7.59 (m, 2H), 7.53 - 7.42 (m, 3H), 7.35 - 7.24 (m, 5H), 5.40 (ddd, $J = 4.8, 7.8, 9.0$ Hz, 1H), 3.38 (dd, $J = 4.8, 14.1$ Hz, 1H), 3.04 (dd, $J = 9.0, 14.1$ Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 382.1.

2-オキソ-3-(4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[D]オキサゾール-4-イル)-1,2,5-チアジアゾール-3-カルボキサミド)-4-フェニルブタン酸(106)

【0550】

【化71】



10

20

【0551】

化合物41においてと同様の手順を使用して、化合物106Aを4-プロモ-1,2,5-チアジアゾール-3-カルボン酸及び中間体41Dから調製した。化合物106A(0.640g、収率33.42%)を白色固体として得、これを精製せずに次のステップに使用した。MS(ESI) m/z (M+H) $^+$ 401.7.

30

【0552】

化合物106A(540mg、1.35mmol)及び4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン(422.69mg、1.62mmol)のジオキサン(30mL)及び H_2O (10mL)中溶液に、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (98.72mg、134.92 μmol)、 Na_2CO_3 (428.99mg、4.05mmol)を加えた。混合物を N_2 下80 $^\circ\text{C}$ で5時間撹拌した。混合物を H_2O (150mL)で希釈し、EtOAc(150mL \times 2)で洗浄した。水性相を集め、1N HClでpHを約4に調節し、EtOAc(100mL \times 2)で抽出した。有機物を集め、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮した。化合物106B(40mg、粗製物)を茶褐色油状物として得、これを更には精製せずに次のステップに直接使用した。MS(ESI) m/z (M+H) $^+$ 440.9.

40

【0553】

化合物106B(490mg、1.11mmol)のMeOH(20mL)中溶液に、0 $^\circ\text{C}$ で SOCl_2 (330.9mg、2.78mmol)を滴下添加した。次いで混合物を60 $^\circ\text{C}$ に加熱し、1時間撹拌した。溶媒を真空で除去した。残渣を分取HPLC(HCl)により精製して、化合物106C(140mg、収率26.72%、純度96.5%)を薄黄色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) 8.63 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.35 - 7.34 (m, 1H), 7.33 - 7.20 (m, 5H), 6.99 - 6.98 (m, 1H), 5.84 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.49 - 4.43 (m, 1H), 4.14 - 4.12 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.94 - 2.78 (m, 2H).

【0554】

化合物106においてと同様の手順を使用して、化合物106を化合物106Cから調製した。化

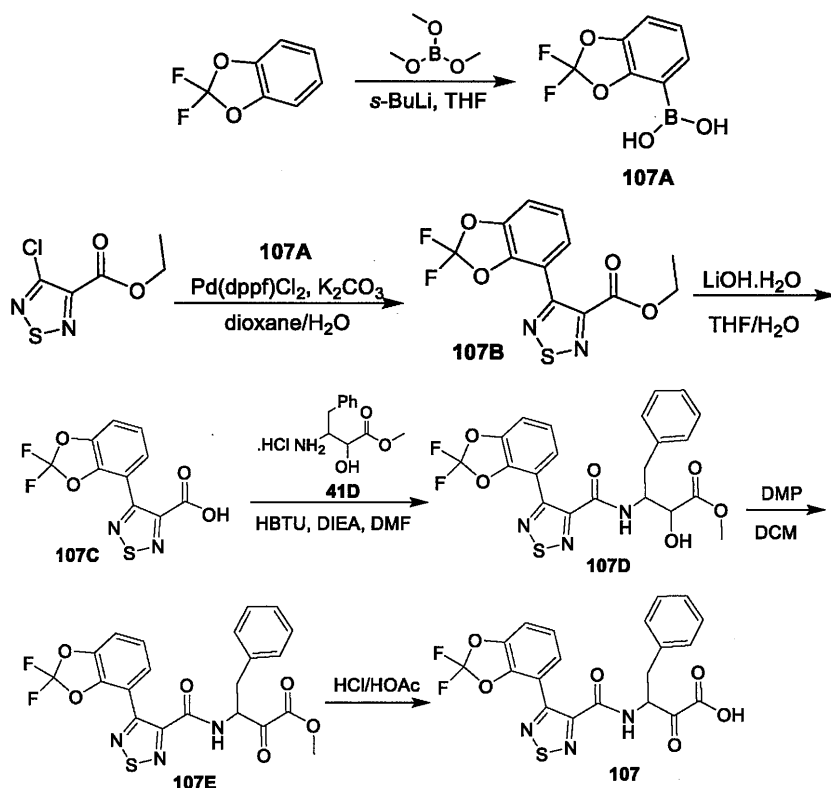
50

化合物106(0.040g、収率37.49%)を白色固体として得た。¹H NMR (CD₃CN, 400MHz): 9.35 (br. s, 1H), 7.88 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.36 - 7.23 (m, 7H), 7.17 -7.05 (m, 1H), 5.49 - 5.36 (m, 1H), 3.41 - 3.33 (m, 1H), 3.09 - 3.00 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 439.1.

3-(4-(2,2-ジフルオロベンゾ[D][1,3]ジオキサール-4-イル)-1,2,5-チアジアゾール-3-カルボキサミド)-2-オキソ-4-フェニルブタン酸(107)

【 0 5 5 5 】

【 化 7 2 】



10

20

30

【 0 5 5 6 】

2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキサール(3g、18.98mmol)をTHF(60mL)に溶解し、得られた溶液を-78 に冷却した。sec-ブチルリチウム(1.3M、15mL)を滴下添加し、反応混合物を-78 で1.5時間撹拌した。ホウ酸トリメチル(2.44mL、21.63mmol)を加え、混合物を-30 に1時間ゆっくり加温した。反応混合物をHClの2N溶液でクエンチし、pHを約2~3に調節し、H₂O(30mL)で希釈した。反応液をEA(200mL)で抽出し、2相を分離し、有機層をブライン(100mL)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、蒸発乾固した。化合物107A(3.25g、収率84.82%)を白色固体として得、これを精製せずに次のステップに使用した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.44 (br s, 2H), 7.42 (dd, J = 7.8, 15.3 Hz, 2H), 7.23 - 7.12 (m, 1H).

40

【 0 5 5 7 】

Cs₂CO₃(7.26g、22.29mmol)及びパラジウム-トリtert-ブチルホスファン(1.14g、2.23mmol)を、N₂雰囲気下エチル4-クロロ-1,2,5-チアジアゾール-3-カルボキシレート(1.43g、7.43mmol)及び化合物107A(1.5g、7.43mmol)の1,4-ジオキサール(15mL)及びH₂O(6mL)中混合物に加えた。混合物を90 で2時間撹拌した。混合物を濾過し、真空下で濃縮した。生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(0~30%EA/PE)により精製した。化合物107B(726mg、2.31mmol、収率31.10%)を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.58

50

(dd, $J = 1.0, 8.1$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 1.0, 8.1$ Hz, 1H), 7.37 - 7.35 (m, 1H), 4.28 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.17 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

【0558】

LiOH·H₂O(485mg、11.55mmol)を、0 で化合物107B(726mg、2.31mmol)のTHF(6mL)及びH₂O(2mL)中混合物に加え、次いで混合物を20 で1時間撹拌した。次いで混合物を1N HClによりpHを約1~2に調節し、EA(40mL)で抽出した。有機相をブライン(10mL)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、真空下で濃縮した。化合物107C(629mg、収率95.13%)を黄色固体として得、これを精製せずに次のステップに使用した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 14.3 (br. s., 1H), 7.59 (dd, $J = 1.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 1.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 1H).

10

【0559】

化合物67においてと同様の手順を使用して、化合物107を化合物107Cから調製した。化合物107(0.014g、収率15.12%)を白色固体として得た。¹H NMR (CD₃CN, 400MHz): 7.90 (br. d., $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.47 - 7.16 (m, 8H), 5.43 - 5.32 (m, 1H), 3.37 (dd, $J = 4.9, 14.2$ Hz, 1H), 3.09 (br dd, $J = 8.5, 14.1$ Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 462.1.

メチル3-(3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)-2-オキソ-4-フェニルブタンオート(40)

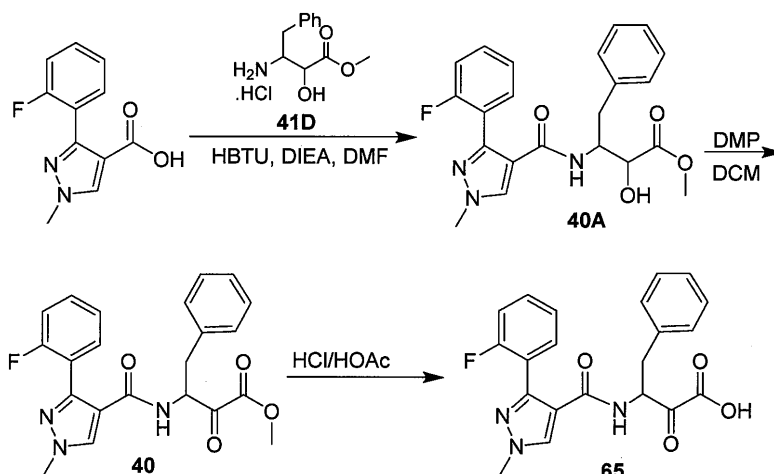
及び

3-(3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)-2-オキソ-4-フェニルブタン酸(65)

20

【0560】

【化73】



30

40

【0561】

化合物41においてと同様の手順を使用して、化合物40を3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸及び中間体41Dから調製した。化合物40(0.520g、収率87.1%)を黄色固体として得、これを精製せずに次のステップに使用した。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 8.12 (br. s., 2H), 7.44 - 7.33 (m, 2H), 7.31 - 7.25 (m, 2H), 7.22 - 7.10 (m, 5H), 5.00 (br d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.17 (dd, $J = 5.3, 14.1$ Hz, 1H), 2.94 (br. dd, $J = 8.9, 13.9$ Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 410.1.

【0562】

化合物60においてと同様の手順を使用して、化合物65を化合物40から調製した。化合物

50

65(60mg、収率40.5%)を白色固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 14.10 (s, 1H), 8.44 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.42 - 7.26 (m, 4H), 7.25 - 7.20 (m, 3H), 7.19 - 7.12 (m, 2H), 4.95 (ddd, J = 4.8, 6.8, 9.5 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.15 (dd, J = 4.6, 13.9 Hz, 1H), 2.87 (dd, J = 9.7, 13.9 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 396.2.

メチル3-(4-(2-フルオロフェニル)-2-メチルオキサゾール-5-カルボキサミド)-2-オキソ-4-フェニルブタノエート(42)

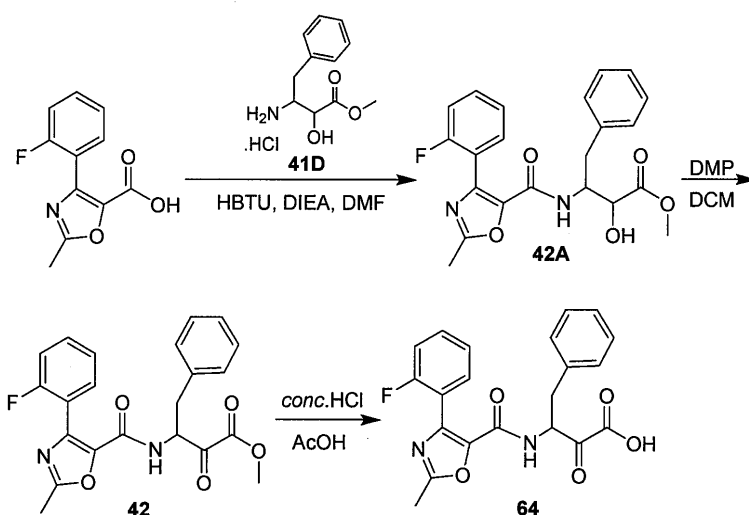
及び

3-(4-(2-フルオロフェニル)-2-メチルオキサゾール-5-カルボキサミド)-2-オキソ-4-フェニルブタン酸(64)

10

【 0 5 6 3 】

【 化 7 4 】



20

30

【 0 5 6 4 】

化合物41においてと同様の手順を使用して、化合物42を4-(2-フルオロフェニル)-2-メチルオキサゾール-5-カルボン酸及び中間体41Dから調製した。化合物42(0.290g、収率67.0%)を薄黄色固体として得、これを精製せずに次のステップに使用した。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 9.10 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.51 - 7.38 (m, 2H), 7.34 - 7.17 (m, 7H), 5.19 - 5.05 (m, 1H), 3.81 - 3.54 (m, 3H), 3.24 - 3.15 (m, 1H), 3.03 - 2.92 (m, 1H), 2.59 - 2.52 (m, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 411.1.

【 0 5 6 5 】

化合物60においてと同様の手順を使用して、化合物64を化合物42から調製した。化合物64(40mg、収率50.4%)を白色固体として得た。¹H NMR (CD₃CN-d₃, 400 MHz): 7.54 - 7.39 (m, 2H), 7.37 - 7.11 (m, 8H), 5.31 - 5.16 (m, 1H), 3.29 (dd, J = 5.0, 14.1 Hz, 1H), 3.00 (dd, J = 8.8, 14.1 Hz, 1H), 2.50 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 397.2.

40

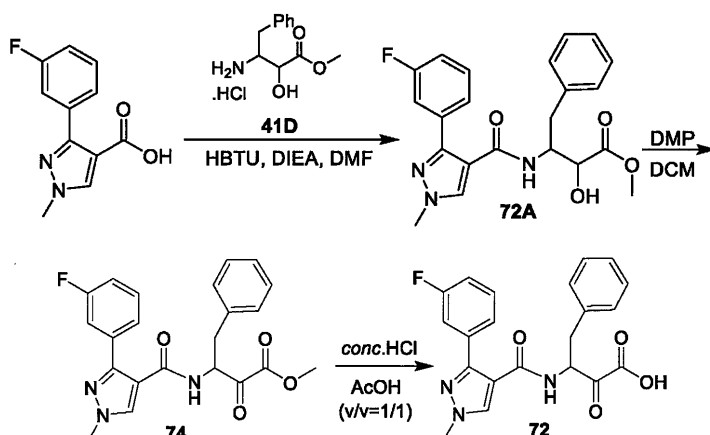
メチル-3-(3-(3-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)-2-オキソ-4-フェニルブタノエート(74)

及び

3-(3-(3-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)-2-オキソ-4-フェニルブタン酸(72)

【 0 5 6 6 】

【化75】



10

【0567】

化合物41においてと同様の手順を使用して、化合物74を4-(2-フルオロフェニル)-2-メチルオキサゾール-5-カルボン酸及び中間体41Dから調製した。化合物74(0.150g、収率75.3%)を薄黄色固体として得た、¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 8.73 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.45 - 7.29 (m, 4H), 7.28 - 7.20 (m, 4H), 7.14 (dt, J=2.1, 8.4 Hz, 1H), 5.06 (ddd, J = 5.0, 6.8, 9.4 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.20 (dd, J = 4.9, 13.9 Hz, 1H), 2.91 (dd, J = 9.5, 13.7 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 410.1.

20

【0568】

化合物60においてと同様の手順を使用して、化合物72を化合物74から調製した。化合物72(50mg、収率64.7%)を白色固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 8.66 (br d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.44 (br d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.38 - 7.19 (m, 6H), 7.18 - 7.10 (m, 1H), 5.13 - 4.99 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.24 - 3.15 (m, 1H), 2.89 (dd, J = 9.8, 14.1 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 396.2.

30

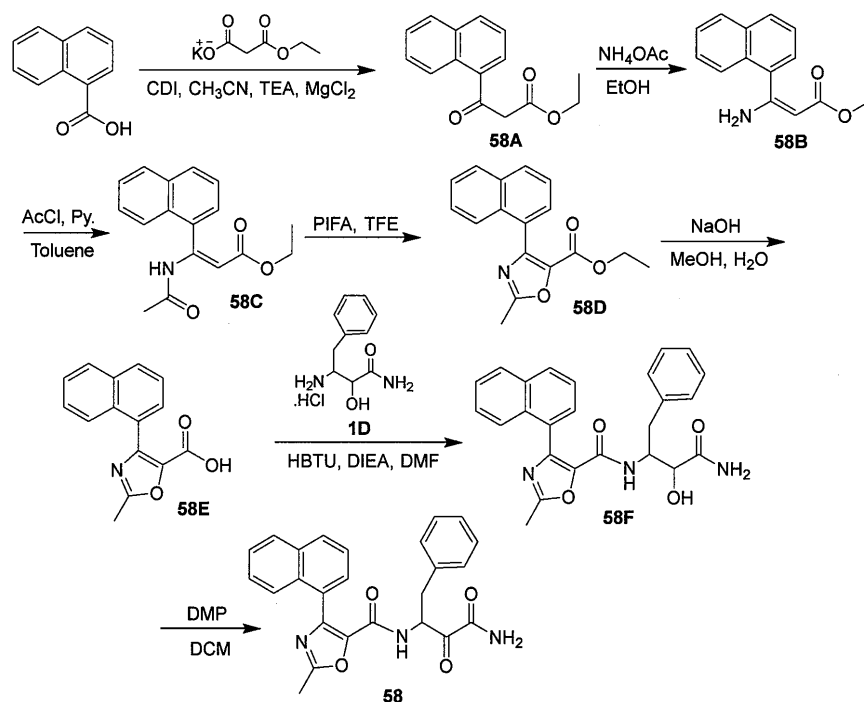
【0569】

(実施例19)

化合物58、75、76、73、78、81、84、88、90、91、92、98、105及び108

【0570】

【化76】



10

20

【0571】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-2-メチル-4-(ナフタレン-1-イル)オキサゾール-5-カルボキサミド(58)

(フラスコA)1-ナフトエ酸(25g、145.2mmol)の CH_3CN (40ml)中混合物に CDI (28.3g、174.2mmol)を加え、混合物を25℃で2時間攪拌した。(フラスコB)エチルカリウムマロネート(32.3g、191.7mmol)の CH_3CN (200mL)中混合物に MgCl_2 (15.2g、64.0mmol)及び TEA (44.8g、435.6mmol)を少しずつ加えた。混合物を50℃で2時間攪拌した。フラスコA中の溶液をフラスコB中のスラリー液に移し、混合物を70℃で12時間攪拌した。反応混合物を HCl (3N、600mL)でクエンチし、溶液を減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。得られた濃出物を MTBE (150mL×3)で抽出した。有機層を H_2O (150mL×3)、飽和 NaHCO_3 (150mL×3)及び飽和 NaCl (150mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物58A(18g、収率46.9%)を無色油状物として得、これを次のステップに直接使用した。 $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz)

30

8.59 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.19 - 8.15 (m, 2H), 8.03 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.68 - 7.58 (m, 3H), 4.31 (s, 2H), 4.09 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.11 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 243.1.

【0572】

化合物58A(18g、74.3mmol、1当量)の EtOH (150mL)中混合物に、 NH_4OAc (45.8g、594.4mmol)を一度に加えた。混合物を90℃で24時間攪拌した。溶媒を除去し、減圧下で濃縮した。 EA (100ml)及び H_2O (50mL)を混合物に加え、有機層を分離した。水溶液を EA (50mL×2)で抽出し、合わせた有機層を水(100ml×2)、飽和 NaHCO_3 (100mL×2)、ブライン(100mL×2)で洗浄した。次いで無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル=20/1から5/1)により精製して、化合物58B(16g、収率81.2%)を無色油状物として得た。 $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) 8.21 (br. s, 1H), 8.13 - 8.06 (m, 1H), 8.02 - 7.95 (m, 2H), 7.61 - 7.42 (m, 5H), 4.51 (s, 1H), 4.08 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 242.0.

40

【0573】

50

ピリジン(10mL、124.3mmol)を、化合物58B(3g、12.4mmol)のトルエン(20mL)中攪拌溶液に加え、反応混合物を0℃に冷却した。塩化アセチル(6.7mL、93.3mmol)を滴下添加し、混合物を窒素の雰囲気下0℃で6時間攪拌した。化合物58BをLCMSによりモニターしたので、追加の塩化アセチル(20mL、279.8mmol)を反応混合物中に加え、混合物を窒素の雰囲気下0℃で12時間攪拌した。反応液をブライン(30ml)でクエンチし、EA(50ml×3)で抽出し、Na₂SO₄で脱水し、溶媒を真空で蒸発させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、PE/EA=20/1から5/1)により精製して、化合物58C(2.5g、収率66.4%)を白色固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) 10.89 (s, 1H), 7.99 - 7.87 (m, 3H), 7.58 - 7.36 (m, 4H), 5.22 - 5.14 (m, 1H), 4.20 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 284.1.

10

【0574】

[ビス(トリフルオロアセトキシ)ヨード]ベンゼン(986.6mg、2.3mmol)を、化合物58C(0.5g、1.8mmol)の2,2,2-トリフルオロエタノール(15mL)中攪拌溶液中加入した。混合物を25℃で30分間攪拌した。反応液を飽和NaHCO₃水溶液(20ml)でクエンチし、混合物をEtOAc(20ml)で希釈し、EtOAc(20ml×2)で抽出した。有機層を水(15ml×2)、ブライン(15ml)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、真空で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=20/1から5/1)により精製して、化合物58D(380mg、収率74.2%)を淡黄色固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) 8.02 (dd, J = 7.8, 14.6 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.65 - 7.48 (m, 4H), 4.09 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H), 0.98 (t, J = 7.0 Hz, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 282.0.

20

【0575】

化合物58Dを加水分解して中間体58Eを得、実施例1に記載した手順と同様の手順を使用してこれを中間体1Dと反応させて、化合物58を得た。化合物58(0.140g、収率64.8%)を黄色固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) 8.63 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.97 (br d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.86 - 7.76 (m, 2H), 7.58 - 7.42 (m, 4H), 7.32 - 7.18 (m, 5H), 5.37 - 5.27 (m, 1H), 3.15 (br dd, J = 3.4, 13.9 Hz, 1H), 2.94 (br dd, J = 9.8, 13.8 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 428.1.

【0576】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-4-(2-フルオロ-3-メトキシフェニル)-2-メチルオキサゾール-5-カルボキサミド(75)

30

化合物58にて記載した手順と同様の手順を使用して、化合物75を2-フルオロ-3-メトキシ安息香酸から調製して、化合物75を得た。化合物75(0.160g、収率53.6%)を黄色固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) 8.71 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.30 - 7.05 (m, 7H), 6.97 - 6.89 (m, 1H), 5.37 - 5.27 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.13 (dd, J = 3.9, 13.9 Hz, 1H), 2.93 (dd, J = 9.8, 14.2 Hz, 1H), 2.51 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 426.1.

【0577】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-4-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-メチルオキサゾール-5-カルボキサミド(76)

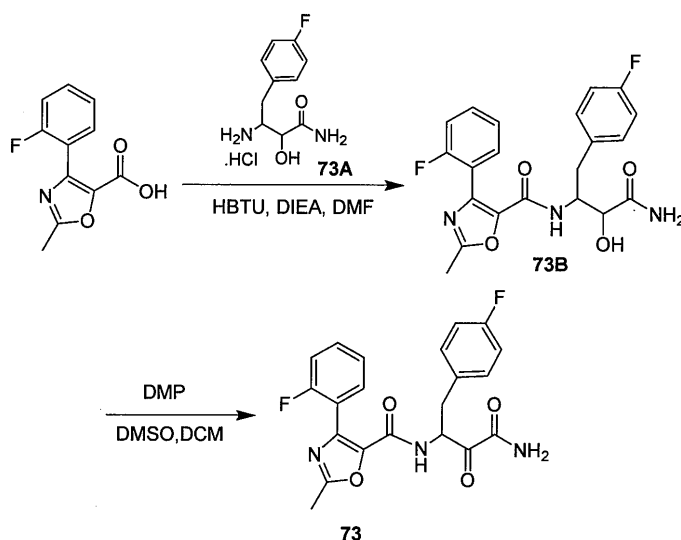
40

化合物58にて記載した手順と同様の手順を使用して、化合物76を2,6-ジフルオロ安息香酸から調製して、化合物76を得た。化合物76(0.153g、収率53.8%)を黄色固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) 8.88 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.58 - 7.46 (m, 1H), 7.35 - 7.07 (m, 7H), 5.39 - 5.28 (m, 1H), 3.16 (dd, J = 3.5, 14.1 Hz, 1H), 2.96 (dd, J = 10.0, 14.2 Hz, 1H), 2.57 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 414.1.

N-(4-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3,4-ジオキソブタン-2-イル)-4-(2-フルオロフェニル)-2-メチルオキサゾール-5-カルボキサミド(73)

【0578】

【化77】



10

【0579】

20

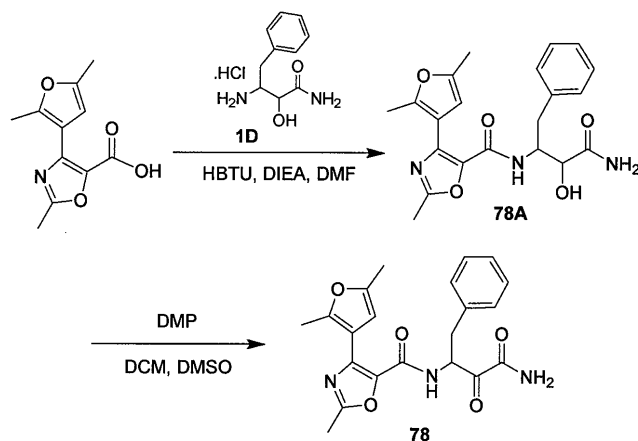
実施例1にて記載した手順と同様の手順を使用して、化合物73を4-(2-フルオロフェニル)-2-メチルオキサゾール-5-カルボン酸及び中間体73Aから調製して、化合物73を得た。化合物73(0.160g、収率73.08%)を白色固体として得た、¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 8.80 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.45 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 7.33 - 7.25 (m, 2H), 7.24 - 7.17 (m, 2H), 7.11 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 5.32 (s, 1H), 3.15 (dd, J = 3.4, 13.9 Hz, 1H), 3.02 - 2.87 (m, 1H), 2.55 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 414.1.

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-4-(2,5-ジメチルフラン-3-イル)-2-メチルオキサゾール-5-カルボキサミド(78)

【0580】

30

【化78】



40

【0581】

化合物58にて記載した手順と同様の手順を使用して、化合物78を4-(2,5-ジメチルフラン-3-イル)-2-メチルオキサゾール-5-カルボン酸及び中間体1Dから調製して、化合物78を

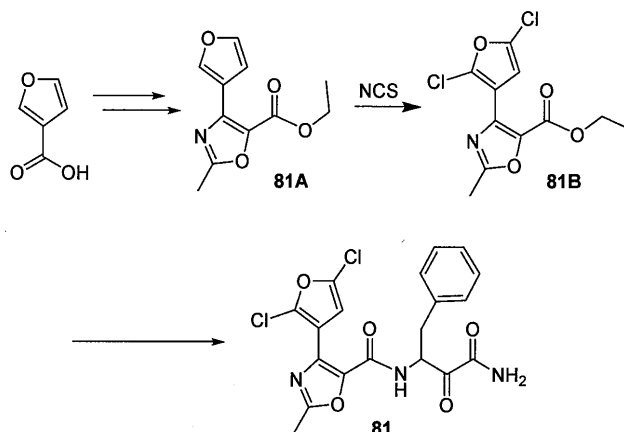
50

得た。化合物78(65mg、収率40.9%)を白色固体として得た、 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) 8.60 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 8.14 - 8.04 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.29 - 7.23 (m, 4H), 7.20 - 7.15 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.39 - 5.34 (m, 1H), 3.16 (dd, $J = 3.8, 13.8$ Hz, 1H), 2.95 (dd, $J = 9.8, 13.9$ Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.19 - 2.12 (m, 3H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 396.1.

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-4-(2,5-ジクロロフラン-3-イル)-2-メチルオキサゾール-5-カルボキサミド(81)

【0582】

【化79】



10

20

【0583】

化合物58Dにて記載した手順と同様の手順を使用して、化合物81Aをフラン-3-カルボン酸から調製して、化合物81Aを得た。化合物81A(1.28g、収率64.2%)を白色固体として得た、 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) 8.37 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.13 - 7.07 (m, 1H), 4.43 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.43 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 221.9.

30

【0584】

化合物81A(300mg、1.36mmol)のDMF(3mL)中溶液に、NCS(580mg、4.34mmol)を加えた。混合物を100 で6時間撹拌した。反応液を H_2O (30mL)で希釈し、EA(20mL \times 3)で抽出し、有機相を Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(PE:EA=10:1から5:1)により精製した。化合物81B(80mg、収率:20.3%)を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) 6.85 (s, 1H), 4.40 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.39 (br t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

【0585】

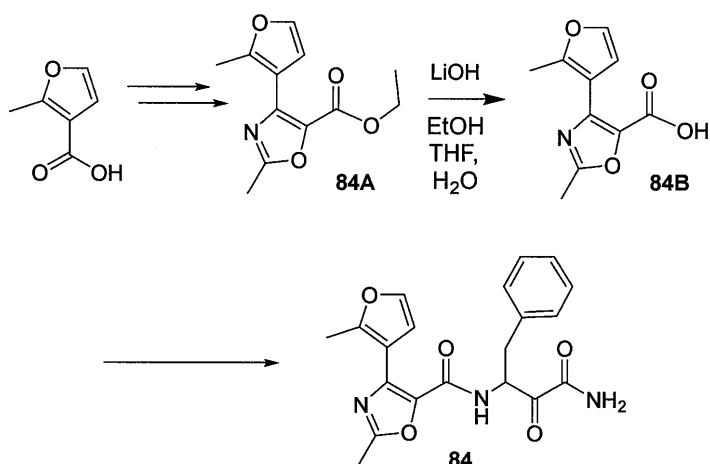
化合物81Bを加水分解して中間体の酸を得、実施例1に記載した手順と同様の手順を使用してこれを中間体1Dと反応させて、化合物81を得た。化合物81(68mg、収率88.3%)を淡黄色固体として得た、 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) 8.93 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.27 - 7.24 (m, 4H), 7.19 - 7.15 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.42 - 5.31 (m, 1H), 3.22 - 3.13 (m, 1H), 2.96 - 2.89 (m, 1H), 2.50 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 436.0.

40

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-2-メチル-4-(2-メチルフラン-3-イル)オキサゾール-5-カルボキサミド(84)

【0586】

【化80】



10

【0587】

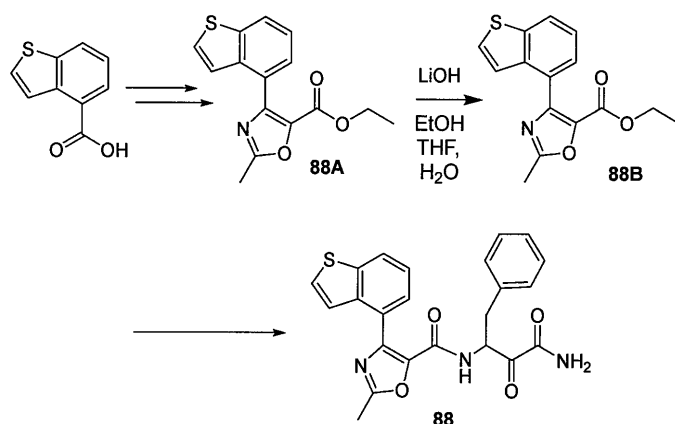
化合物58にて記載した手順と同様の手順を使用して、化合物84を2-メチルフラン-3-カルボン酸から中間体84A及び84Bを経由して調製して、化合物84を得た。化合物84(60mg、
 収率37.52%)を白色固体として得た。MS (ESI) m/z (M+1)⁺ 382.1. ¹H NMR (DMSO-d₆, 40
 0 MHz): 8.65 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.08 (br. s, 1H), 7.81 (br. s, 1H), 7.45 (d
 , J = 2.0 Hz, 1H), 7.30 - 7.21 (m, 4H), 7.21 - 7.13 (m, 1H), 6.94 (d, J = 2.0 Hz
 , 1H), 5.45 - 5.32 (m, 1H), 3.21 - 3.09 (m, 1H), 3.01 - 2.88 (m, 1H), 2.48 (s, 3
 H), 2.39 (s, 3H).

20

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)-2-メチルオキサゾール-5-カルボキサミド(88)

【0588】

【化81】



30

40

【0589】

化合物58にて記載した手順と同様の手順を使用して、化合物88をベンゾ[b]チオフェン-4-カルボン酸から中間体88A及び88Bを経由して調製して、化合物88を得た。化合物88(110
 mg、収率92.6%)を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.73 (d, J = 7.
 3 Hz, 1H), 8.07 - 7.98 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.71 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.52 - 7.
 47 (m, 1H), 7.37 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.30 - 7.16 (m,

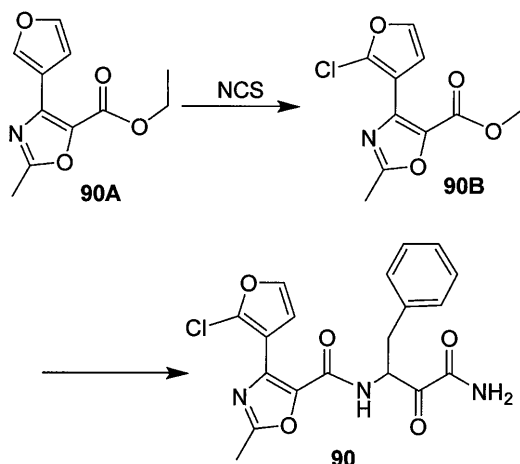
50

5H), 5.38 - 5.28 (m, 1H), 3.14 (dd, $J = 3.5, 13.8$ Hz, 1H), 2.92 (dd, $J = 9.9, 14.1$ Hz, 1H), 2.56 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺=434.1.

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-4-(2-クロロフラン-3-イル)-2-メチルオキサゾール-5-カルボキサミド(90)

【0590】

【化82】



10

20

【0591】

化合物90A(400mg、1.81mmol)のDMF(3mL)中溶液に、NCS(266mg、1.99mmol)を加えた。混合物を15℃で16時間攪拌した。次いで混合物を25℃で16時間攪拌した。反応液をH₂O(40mL)で希釈し、EA(30mL×2)で抽出し、有機相をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(PE:EA=10:1から4:1)により精製した。化合物90B(300mg、収率:64.9%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃)

7.37 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.46 - 4.34 (m, 2H), 2.62 - 2.53 (m, 3H), 1.46 - 1.33 (m, 3H).

30

【0592】

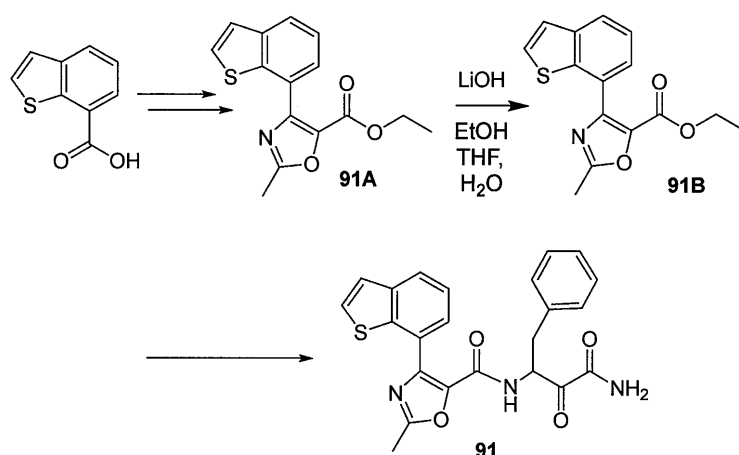
化合物90Bを加水分解して中間体の酸を得、実施例1に記載した手順と同様の手順を使用してこれを中間体1Dと反応させて、化合物90を得た。化合物90(90mg、収率51.8%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 8.86 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.73 - 7.68 (m, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 4H), 7.25 - 7.17 (m, 1H), 7.07 - 6.99 (m, 1H), 5.43 - 5.38 (m, 1H), 3.19 (dd, $J = 3.8, 14.1$ Hz, 1H), 2.97 (dd, $J = 10.0, 13.9$ Hz, 1H), 2.53 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺402.1.

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-4-(ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-2-メチルオキサゾール-5-カルボキサミド(91)

【0593】

40

【化 8 3】



10

【0594】

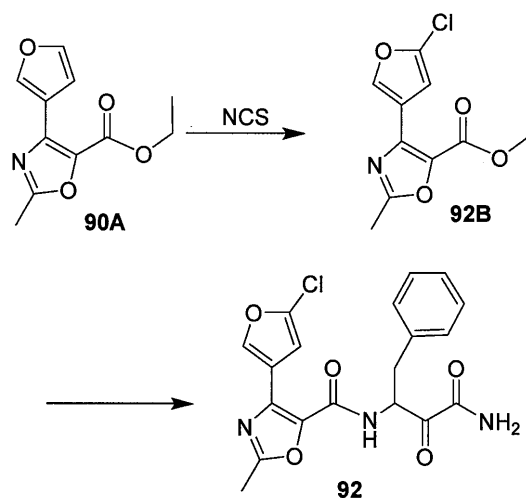
化合物58にて記載した手順と同様の手順を使用して、化合物91をベンゾ[b]チオフェン-7-カルボン酸から中間体91A及び91Bを経由して調製して、化合物91を得た。化合物91(15mg、収率49.6%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 8.90 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.02 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.93 - 7.85 (m, 2H), 7.75 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.31 - 7.28 (m, 3H), 7.25 - 7.16 (m, 2H), 5.45 - 5.41 (m, 1H), 3.20 (dd, J = 3.9, 13.9 Hz, 1H), 2.98 (dd, J = 9.8, 13.8 Hz, 1H), 2.62 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺434.1.

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-4-(5-クロロフラン-3-イル)-2-メチルオキサゾール-5-カルボキサミド(92)

20

【0595】

【化 8 4】



30

40

【0596】

化合物90A(400mg、1.81mmol)のDMF(3mL)中溶液に、NCS(266mg、1.99mmol)を加えた。混合物を15℃で16時間攪拌した。次いで混合物を25℃で16時間攪拌した。反応液をH₂O(40mL)で希釈し、EA(30mL×2)で抽出し、有機相をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、残渣を

50

得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(PE:EA=10:1から4:1)により精製した。化合物92B(55mg、収率:11.9%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 8.22 (s, 1H), 6.93 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 4.46 - 4.40 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.42 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

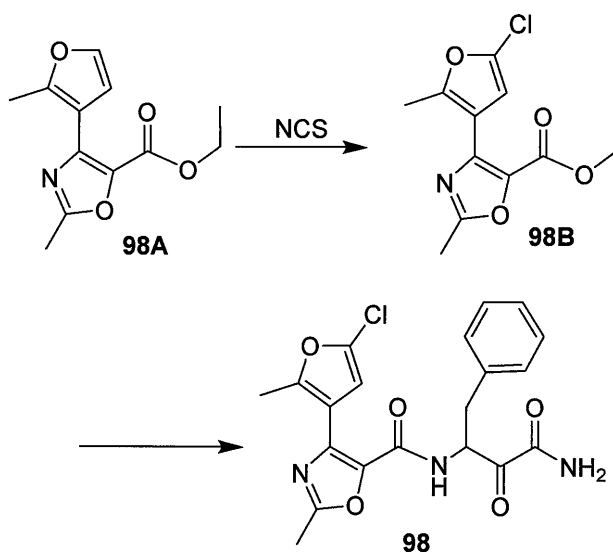
【0597】

化合物92Bを加水分解して中間体の酸を得、実施例1に記載した手順と同様の手順を使用してこれを中間体1Dと反応させて、化合物92を得た。化合物92(45mg、収率61.3%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 8.90 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 4H), 7.24 - 7.16 (m, 1H), 7.02 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 5.45 - 5.41 (m, 1H), 3.21 (dd, J = 3.9, 13.9 Hz, 1H), 3.00 (dd, J = 9.9, 14.1 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 402.1. N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-4-(5-クロロ-2-メチルフラン-3-イル)-2-メチルオキサゾール-5-カルボキサミド(98)

10

【0598】

【化85】



20

30

【0599】

化合物98A(100mg、0.42mmol)のDMF(5mL)中溶液に、NCS(57mg、0.42mmol)を加えた。混合物を20 で12時間攪拌した。混合物をH₂O(20mL)で洗浄し、EtOAc(15mL x 2)で抽出した。有機物を集め、濃縮した。残渣をカラム(PE:EA=10:1)により精製して、化合物2(60mg、収率:52.34%)を無色固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 6.94 (s, 1h), 4.34 - 4.27 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 1.31 - 1.27 (m, 3H).

【0600】

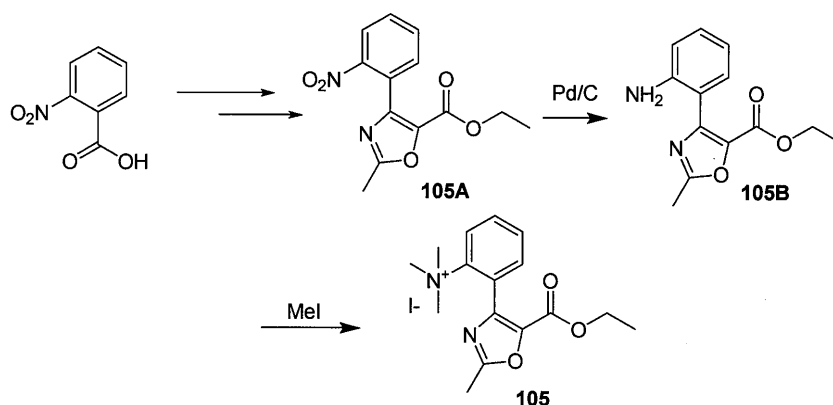
40

化合物98Bを加水分解して中間体の酸を得、実施例1に記載した手順と同様の手順を使用してこれを中間体1Dと反応させて、化合物98を得た。化合物98(80mg、収率40.15%)を薄黄色固体として得た、MS (ESI) m/z (M+1)⁺ 416.1. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 8.77 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.09 (br. s, 1H), 7.82 (br. s, 1H), 7.29 - 7.22 (m, 4H), 7.20 - 7.13 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.41 - 5.32 (m, 1H), 3.20 - 3.12 (m, 1H), 3.00 - 2.89 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).

2-(5-(エトキシカルボニル)-2-メチルオキサゾール-4-イル)-N,N,N-トリメチルベンゼンアミニウム(105)

【0601】

【化 8 6】



10

【 0 6 0 2】

2-ニトロ安息香酸を化合物58にて記載した通りの条件に供して、化合物105Aを得た。化合物105A(480mg、収率60.4%)を黄色油状物として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 8.14 - 8.09 (m, 1H), 7.87 - 7.80 (m, 1H), 7.78 - 7.70 (m, 2H), 4.21 - 4.13(m, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.17 - 1.11 (m, 3H).

20

【 0 6 0 3】

化合物105A(200mg、724.00umol)のEtOH(20mL)中溶液に、Pd/C(45mg、72.40umol、純度10%)及びNH₃・H₂O(2.17mmol、270uL、純度30%)を加えた。混合物をH₂風船(15psi)下25℃で1時間攪拌した。混合物を濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=2/1から0/1)により精製した。化合物105B(75mg、収率42.1%)を黄色固体として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.58 - 7.48 (m, 1H), 7.22 - 7.16 (m, 1H), 6.79 - 6.72 (m, 2H), 4.67 (br s, 2H), 4.37 - 4.30 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.34 - 1.28 (m, 3H).

30

【 0 6 0 4】

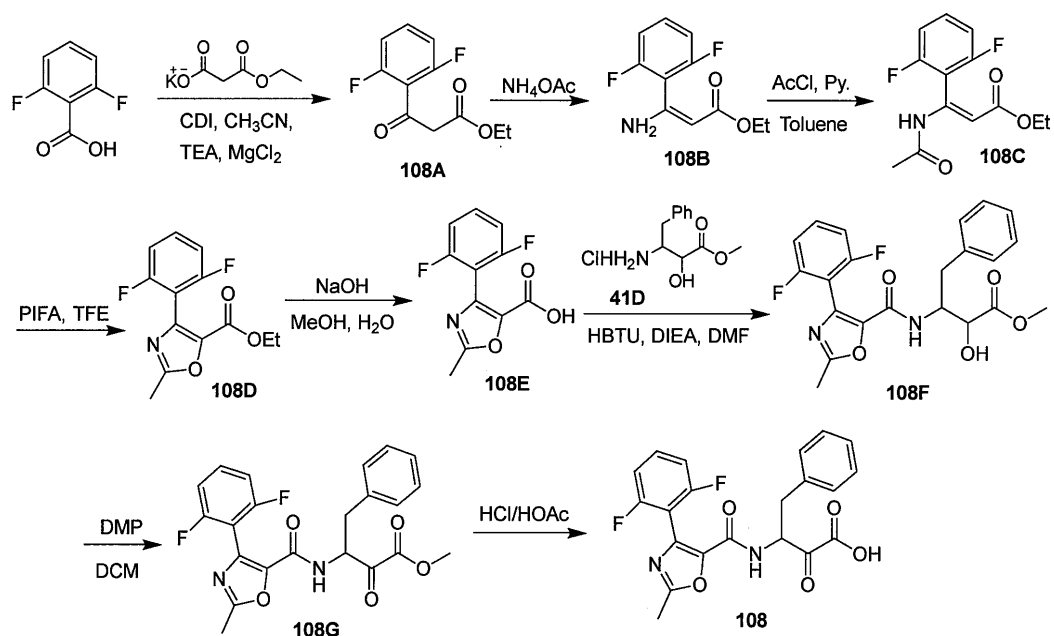
化合物105B(120mg、487.29umol)及びMeI(2.77g、19.49mmol、1.21mL)のアセトン(3mL)中溶液に、K₂CO₃(300mg、2.17mmol)を加えた。混合物を40℃で48時間攪拌し、MeI(2.77g、19.49mmol、1.21mL)を加えた。混合物を40℃で48時間攪拌し、反応液を濾過し、濾液を濃縮し、残渣を分取TLC(SiO₂、DCM:EA=1:1)により精製した。化合物105(40mg、収率27.2%)を黄色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 8.10 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.76 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.13 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.74 - 3.47 (m, 9H), 2.61 (s, 3H), 1.06 (t, J = 7.0 Hz, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 433.1.

3-(4-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-メチルオキサゾール-5-カルボキサミド)-2-オキソ-4-フェニルブタン酸(108)

40

【 0 6 0 5】

【化 8 7】



10

20

【 0 6 0 6 】

化合物58にて記載した手順と同様の手順を使用して、化合物108を2,6-ジフルオロ安息香酸から調製して、化合物108を得た。化合物108(0.025g、収率25.17%)を白色固体として得た、 $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) 1 7.52 - 7.39 (m, 2H), 7.32 - 7.27 (m, 2H), 7.26 - 7.19 (m, 3H), 7.04 (br t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.29 - 5.20 (m, 1H), 3.30 (br dd, $J = 4.9, 14.2$ Hz, 1H), 3.00 (br dd, $J = 9.0, 14.1$ Hz, 1H), 2.51 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 415.2.

【 0 6 0 7 】

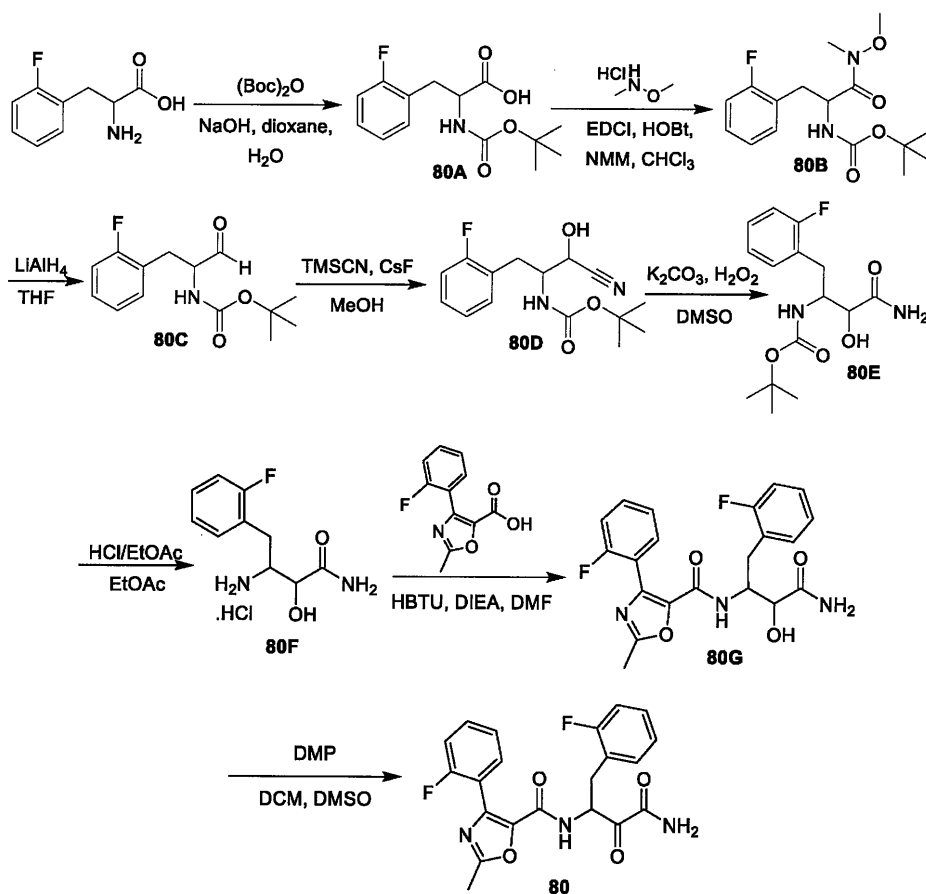
(実施例20)

化合物80、83、87、89、95、96、97及び115

【 0 6 0 8 】

30

【化 8 8】



10

20

【0609】

N-(4-アミノ-1-(2-フルオロフェニル)-3,4-ジオキソブタン-2-イル)-4-(2-フルオロフェニル)-2-メチルオキサゾール-5-カルボキサミド(80)

2-アミノ-3-(2-フルオロフェニル)プロパン酸(5.77g、31.50mmol)のジオキサソ(45mL)中溶液に、H₂O(12mL)中のNaOH(1.95g、48.82mmol)及びジオキサソ(15mL)中のBoc₂O(8.66g、39.69mmol、9.12mL)を加えた。混合物を25℃で20時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、H₂O(60mL)を混合物に加えた。水溶液をHCl(0.5M)でpHが約3になるまで処理し、反応液をEA(50mL×3)で抽出した。合わせた有機層をH₂O(50mL)及びブライン(50mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、残渣を得た。化合物80A(8.58g、収率:96.2%)を黄色固体として得、これを更には精製せずに次のステップに使用した。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 12.66 (br s, 1H), 7.35 - 7.22 (m, 2H), 7.17 - 7.07 (m, 3H), 4.19 - 4.07 (m, 1H), 3.13 (br dd, J = 4.9, 13.9 Hz, 1H), 2.81 (br dd, J = 10.5, 13.7 Hz, 1H), 1.30 (s, 9H).

30

40

【0610】

化合物80A(8.58g、30.29mmol)及びN-メトキシメタンアミン(4.14g、42.41mmol、HCl)、HOBt(4.50g、33.32mmol)のCHCl₃(100mL)中混合物に、NMM(12.25g、121.16mmol、13.32mL)を滴下添加した。次いでEDCI(8.13g、42.41mmol)を混合物に加え、混合物を25℃で18時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮した。H₂O(100mL)及びEA(100mL)を混合物に加え、有機層を分離した。水性層をEA(60mL×2)で抽出した。合わせた有機層をHCl(0.5M、100mL)、飽和NaHCO₃(100mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。化合物80B(9.26g、収率:91.7%)を黄色固体として得、これを更には精製せずに次のステップに使用した。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 7.38 - 7.19 (m, 2H), 7.17 - 6.99

50

(m, 3H), 4.66 (br s, 1H), 3.67 (br s, 3H), 3.13 - 3.02 (m, 3H), 2.95 (br dd, J = 4.5, 13.6 Hz, 1H), 2.76 - 2.61 (m, 1H), 1.27 (s, 9H). MS (ESI) m/z (M+Na)⁺348.9.

【 0 6 1 1 】

LiAlH₄(1.18g、31.21mmol)のTHF(50mL)中溶液に、N₂雰囲気下0℃で化合物80B(9.26g、28.37mmol)のTHF(100mL)中溶液を滴下添加した。添加後、混合物を0℃で2時間撹拌した。反応混合物に0℃でEA(100mL)及びHCl(1M、100mL)を加えた。有機層を分離し、水性層をEA(100mL×2)で抽出した。合わせた有機層をHCl(1M、100mL)、H₂O(100mL)、ブライン(100mL)で洗浄した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。化合物80C(5.65g、収率:74.5%)を黄色油状物として得、これを更には精製せずに次のステップに使用した。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 9.50 (s, 1H), 7.37 (br d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.31 - 7.22 (m, 2H), 7.16 - 7.08 (m, 2H), 4.03 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.13 (br dd, J = 4.6, 13.9 Hz, 1H), 2.74 (br dd, J = 10.1, 13.6 Hz, 1H), 1.32 (s, 9H).

10

【 0 6 1 2 】

化合物80C(2g、7.48mmol)及びCsF(568mg、3.74mmol)のMeOH(50mL)中溶液に、0℃でトリメチルシリルホルモノトリル(890.76mg、8.98mmol、1.12mL)を滴下添加した。混合物を20℃に加温し、5時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、次いでH₂O(30mL)で希釈し、EA(30mL×3)で抽出し、合わせた有機層をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、残渣を得た。化合物80D(2.62g、粗製物)を黄色油状物として得、これを更には精製せずに次のステップに使用した。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 7.23 (br d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.15 - 7.03 (m, 3H), 4.63 - 4.28 (m, 1H), 3.93 - 3.75 (m, 1H), 3.12 - 2.93 (m, 1H), 2.78 - 2.58 (m, 1H), 1.25 (s, 4.5H), 1.22 (s, 4.5H).

20

【 0 6 1 3 】

化合物80D(530mg、1.80mmol)のDMSO(10mL)中溶液に、K₂CO₃(498mg、3.60mmol)を加え、H₂O₂(3.06g、27.01mmol、2.60mL、純度30%)を混合物に滴下添加した。混合物を20℃で3時間撹拌した。反応液を飽和Na₂S₂O₃(20mL)でクエンチし、H₂O(30mL)で希釈した。混合物をEA(40mL×3)で抽出し、合わせた有機層をH₂O(40mL)、ブライン(40mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、残渣を得た。化合物80E(507mg、収率:90.1%)を淡黄色固体として得、これを更には精製せずに次のステップに使用した。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 7.34 - 7.16 (m, 4H), 7.14 - 7.04 (m, 2H), 6.52 - 6.04 (m, 1H), 5.69 (dd, J = 6.0, 12.6 Hz, 1H), 4.04 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.94 - 3.74 (m, 1H), 2.90 - 2.61 (m, 2H), 1.24 (s, 9H).

30

【 0 6 1 4 】

化合物80E(1.39g、4.45mmol)のEtOAc(15mL)中溶液に、HCl/EtOAc(4M、15mL)を加えた。混合物を25℃で2時間撹拌した。沈殿物を濾過し、濾過ケーキをEA(20mL)で洗浄した。固体を減圧乾固した。化合物80F(933mg、収率:84.3%、HCl)を淡黄色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 8.17 - 7.90 (m, 3H), 7.55 - 7.43 (m, 2H), 7.43 - 7.23 (m, 2H), 7.21 - 7.07 (m, 2H), 6.74 - 6.36 (m, 1H), 4.23 - 3.77 (m, 1H), 3.72 - 3.53 (m, 1H), 2.92 (br d, J = 7.1 Hz, 1H), 2.82 (br d, J = 7.1 Hz, 1H).

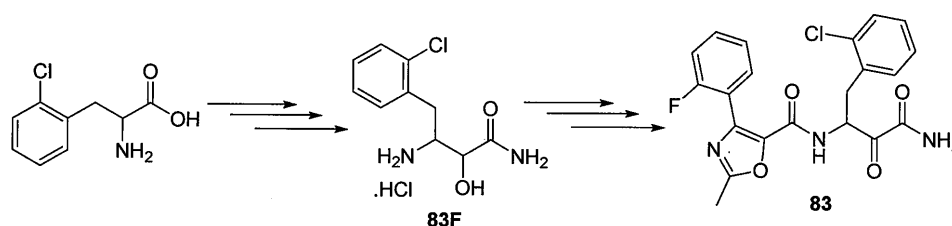
40

【 0 6 1 5 】

化合物80F及び4-(2-フルオロフェニル)-2-メチルオキサゾール-5-カルボン酸を中間体58E及び1Dにおいて同様の条件を使用してカップリングし、次いで実施例1に記載した通りの手順を使用して、化合物80を得た。化合物80(95mg、収率60.7%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 8.77 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.50 - 7.38 (m, 2H), 7.32 - 7.17 (m, 4H), 7.16 - 7.06 (m, 2H), 5.39 - 5.29 (m, 1H), 3.22 (br dd, J = 4.8, 14.3 Hz, 1H), 3.01 (dd, J = 9.0, 13.9 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺414.1.

【 0 6 1 6 】

【化89】



10

【0617】

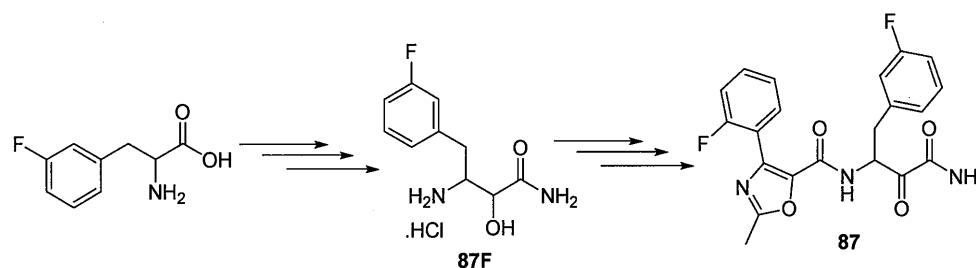
N-(4-アミノ-1-(2-クロロフェニル)-3,4-ジオキソブタン-2-イル)-4-(2-フルオロフェニル)-2-メチルオキサゾール-5-カルボキサミド(83)

化合物2-アミノ-3-(2-クロロフェニル)プロパン酸を中間体83Fに変換し、次いで化合物80においてと同様の条件を使用してこれを4-(2-フルオロフェニル)-2-メチルオキサゾール-5-カルボン酸とカップリングし、次いで実施例1に記載した通りの手順を更に使用して、化合物83を得た。化合物83(120mg、収率36%)を白色固体として得た、¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 8.89 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.50 - 7.39 (m, 3H), 7.38 - 7.30 (m, 1H), 7.29 - 7.17 (m, 4H), 5.46 - 5.33 (m, 1H), 3.33 - 3.26 (m, 1H), 3.08 (dd, J = 9.8, 14.2 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 430.1.

20

【0618】

【化90】



30

【0619】

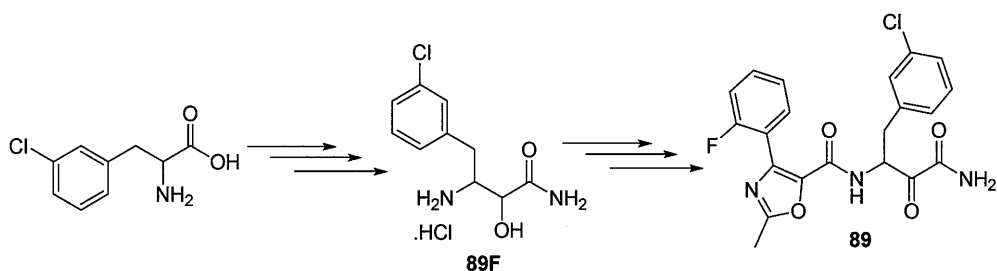
N-(4-アミノ-1-(3-フルオロフェニル)-3,4-ジオキソブタン-2-イル)-4-(2-フルオロフェニル)-2-メチルオキサゾール-5-カルボキサミド(87)

化合物2-アミノ-3-(3-フルオロフェニル)プロパン酸を中間体87Fに変換し、次いで化合物80においてと同様の条件を使用してこれを4-(2-フルオロフェニル)-2-メチルオキサゾール-5-カルボン酸とカップリングし、次いで実施例1に記載した通りの手順を更に使用して、化合物87を得た。化合物87(160mg、収率55%)を薄黄色固体として得た、¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 8.87 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 2H), 7.38 - 7.30 (m, 1H), 7.25 - 7.17 (m, 2H), 7.13 - 7.01 (m, 3H), 5.42 - 5.27 (m, 1H), 3.19 (dd, J = 3.8, 14.1 Hz, 1H), 2.98 (dd, J = 9.9, 13.9 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 414.1.

40

【0620】

【化91】



10

【0621】

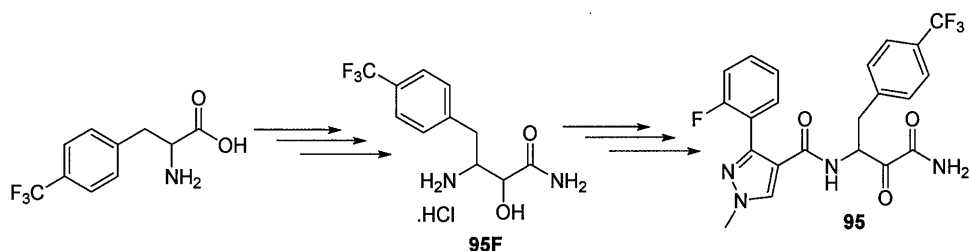
N-(4-アミノ-1-(3-クロロフェニル)-3,4-ジオキソブタン-2-イル)-4-(2-フルオロフェニル)-2-メチルオキサゾール-5-カルボキサミド(89)

化合物2-アミノ-3-(3-クロロフェニル)プロパン酸を中間体89Fに変換し、次いで化合物80においてと同様の条件を使用してこれを4-(2-フルオロフェニル)-2-メチルオキサゾール-5-カルボン酸とカップリングし、次いで実施例1に記載した通りの手順を更に使用して、化合物89を得た。化合物89(70mg、収率31.5%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 8.89 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.44 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 7.35 - 7.25 (m, 3H), 7.25 - 7.16 (m, 3H), 5.37 - 5.26 (m, 1H), 3.17 (dd, J = 3.7, 13.9 Hz, 1H), 2.95 (dd, J = 10.0, 13.9 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 430.1.

20

【0622】

【化92】



30

【0623】

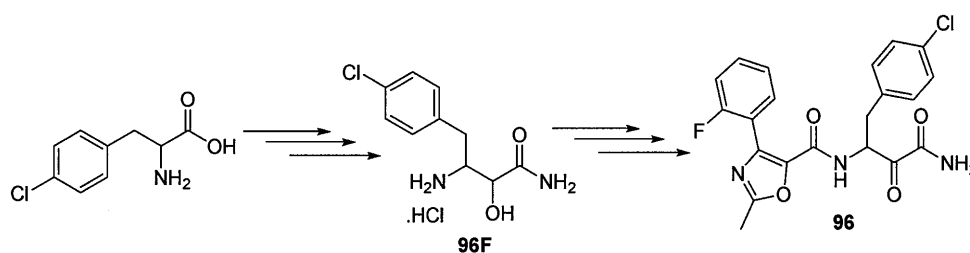
N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ブタン-2-イル)-3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(95)

化合物2-アミノ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパン酸を中間体95Fに変換し、次いで化合物80においてと同様の条件を使用してこれを3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸とカップリングし、次いで実施例1に記載した通りの手順を更に使用して、化合物95を得た。化合物96(70mg、収率55.13%)を淡黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.92 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.47 - 7.37 (m, 2H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.25 - 7.18 (m, 1H), 7.16 - 7.09 (m, 1H), 6.96 (br s, 1H), 6.69 (br d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.22 (br s, 1H), 5.40 - 5.32 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.31 (dd, J = 4.6, 14.2 Hz, 1H), 2.97 (dd, J = 8.9, 13.9 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺=463.1.

40

【0624】

【化93】



10

【0625】

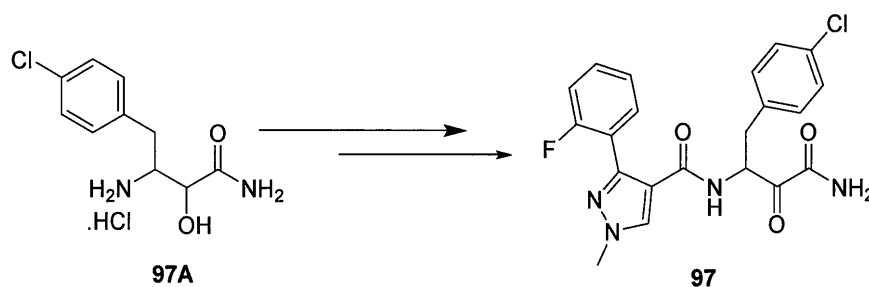
N-(4-アミノ-1-(4-クロロフェニル)-3,4-ジオキソブタン-2-イル)-4-(2-フルオロフェニル)-2-メチルオキサゾール-5-カルボキサミド(96)

化合物2-アミノ-3-(4-クロロフェニル)プロパン酸を中間体96Fに変換し、次いで化合物80においてと同様の条件を使用してこれを4-(2-フルオロフェニル)-2-メチルオキサゾール-5-カルボン酸とカップリングし、次いで実施例1に記載した通りの手順を更に使用して、化合物96を得た。化合物96(120mg、収率77%)を白色固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 8.86 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 2H), 7.38 - 7.33 (m, 2H), 7.31 - 7.26 (m, 2H), 7.24 - 7.18 (m, 2H), 5.37 - 5.26 (m, 1H), 3.16 (dd, J = 3.7, 14.2 Hz, 1H), 2.94 (dd, J = 10.0, 13.9 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 430.1.

20

【0626】

【化94】



30

【0627】

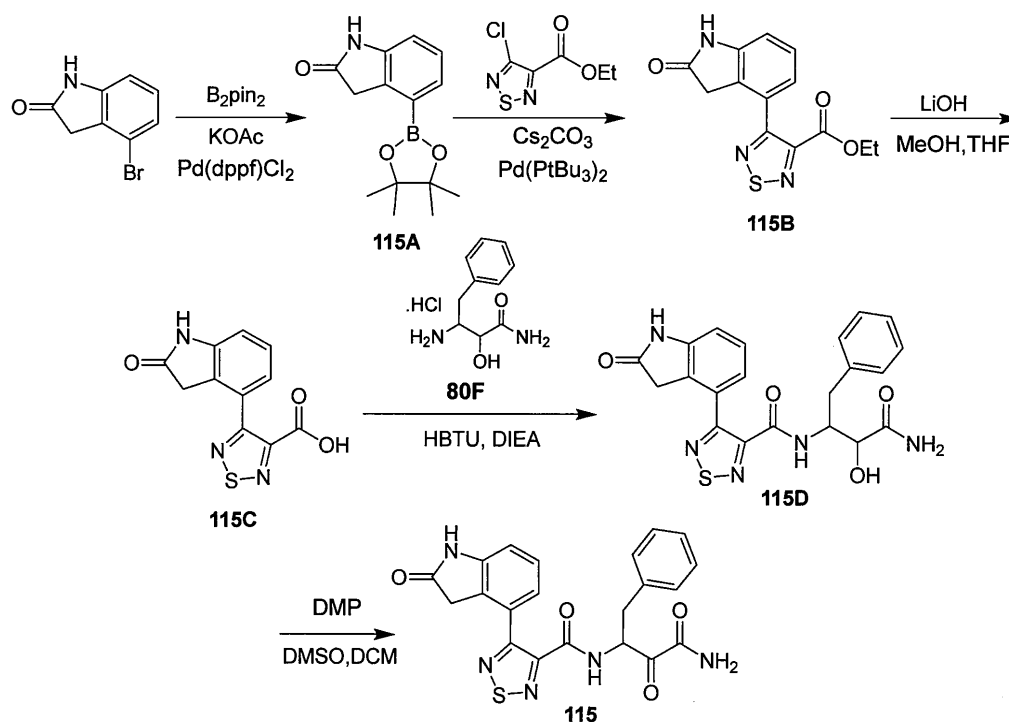
N-(4-アミノ-1-(4-クロロフェニル)-3,4-ジオキソブタン-2-イル)-3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(97)

化合物3-アミノ-4-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシブタンアミドを3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸と化合物80においてと同様の条件を使用してカップリングし、次いで実施例1に記載した通りの手順を更に使用して、化合物97を得た。化合物97(120mg、収率65.3%)を白色固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 8.28 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.41 - 7.30 (m, 4H), 7.28 - 7.24 (m, 2H), 7.19 - 7.09 (m, 2H), 5.29 - 5.11 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.11 (dd, J = 3.7, 13.9 Hz, 1H), 2.80 (dd, J = 10.1, 13.8 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 429.1.

40

【0628】

【化95】



10

20

【0629】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-4-(2-オキソインドリン-4-イル)-1,2,5-チアジアゾール-3-カルボキサミド(115)

4-プロモインドリン-2-オン(500.0mg、2.36mmol)、 B_2pin_2 (898.2mg、3.54mmol)、KOAc(462.8mg、4.72mmol)、 $Pd(dppf)Cl_2$ (172.5mg、235.80 μ mol)のジオキサン(20mL)中混合物を脱気し、 N_2 で3回パーズし、次いで混合物を N_2 雰囲気下80℃で12時間攪拌した。混合物を濃縮し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル=10/1から0:1)により精製した。化合物115A(600.0mg、粗製物)を黄色固体として得た。粗生成物を次のステップに直接使用した。

30

【0630】

エチル4-クロロ-1,2,5-チアジアゾール-3-カルボキシレート(446.0mg、2.32mmol)、化合物115A(600.0mg、2.32mmol)、パラジウム;トリtert-ブチルホスファン(118.3mg、231.56 μ mol)、 Cs_2CO_3 (2.26g、6.95mmol)の H_2O (5mL)及びジオキサン(50mL)中混合物を脱気し、 N_2 で3回パーズし、次いで混合物を N_2 雰囲気下80℃で1時間攪拌した。混合物を濃縮し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル=5/1から0:1)により精製した。化合物115B(500.0mg、収率50.3%、純度67.4%)を黄色固体として得た。MS(ESI) m/z (M+H)⁺290.0。

40

【0631】

化合物115B(480.0mg、1.66mmol)のTHF(10mL)及びMeOH(10mL)中溶液に、LiOH· H_2O (2M、4.15mL)を加えた。混合物を20℃で10分間攪拌した。混合物を濃縮し、 H_2O (50mL)で希釈し、DCM(50mL)で洗浄し、水相がpH約3になるまでHCl(1M)を加え、次いで混合物をEA(50mL×2)で抽出し、 Na_2SO_4 で脱水し、濃縮した。化合物115C(110.0mg、粗製物)を黄色固体として得た。粗生成物を次のステップに直接使用した。

【0632】

次いで化合物80においてと同様の条件を使用して化合物115Cを中間体80Fとカップリングし、次いで実施例1に記載した通りの手順を更に使用して、化合物115を得た。化合物115(30mg、収率34.3%、純度91.1%)を白色固体として得た。¹H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 1

50

0.54 (s, 1H), 9.37 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.33 - 7.19 (m, 5H), 7.17 - 7.11 (m, 1H), 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.52 - 5.45 (m, 1H), 3.53 (s, 2H), 3.25 - 3.17 (m, 1H), 2.94 - 2.85 (m, 1H).

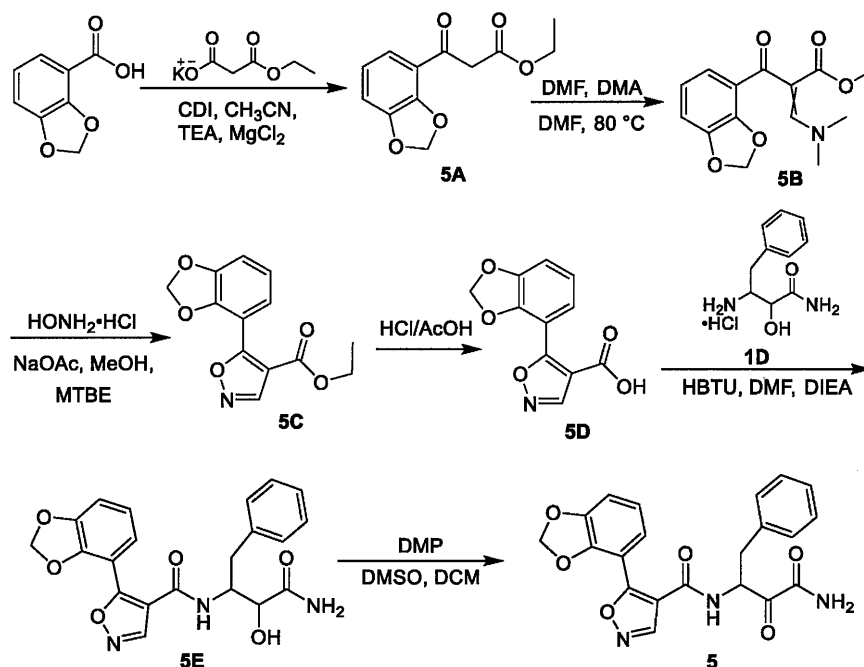
【0633】

(実施例21)

化合物5及び8

【0634】

【化96】



10

20

30

【0635】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-4-イル)イソキサゾール-4-カルボキサミド(5)

フラスコ1:ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-4-カルボン酸(2g、12.04mmol)のCH₃CN(15mL)中溶液に、CDI(2.19g、13.48mmol)を加えた。混合物を25℃で4時間攪拌した。

【0636】

フラスコ2:エチルカリウムマロネート(2.70g、15.89mmol)のCH₃CN(25mL)中溶液に、MgCl₂(1.15g、12.04mmol)を15分かけて数回に分けて加えた。混合物を25℃で0.5時間攪拌し、次いでTEA(3.65g、36.12mmol)を加え、スラリー液を0.5時間攪拌した。フラスコ1中の溶液をフラスコ2中のスラリー液に移した。混合物を25℃で18時間攪拌した。反応混合物を3N HCl(40mL)でクエンチし、溶液を減圧下で濃縮した。得られたものをMTBE(50mL×2)で抽出した。有機層をH₂O(50mL)、飽和NaHCO₃(50mL)、飽和NaCl(50mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物5A(2.1g、収率73.9%)を黄色油状物として得、これを精製せずに次のステップに使用した。

40

【0637】

化合物5A(1.1g、4.66mmol)及びDMFDMA(2.47mL、18.63mmol)のDMF(15mL)中混合物を80℃で3時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮して、化合物5B(1.2g、収率88.5%)を茶褐色油状物として得、これを精製せずに次のステップに使用した。

【0638】

NaOAc(676mg、8.24mmol)を、化合物5B(1.20g、4.12mmol)及びヒドロキシルアミン塩酸

50

塩(573mg、8.24mmol)のMeOH(7mL)及びMTBE(7mL)中混合物に加えた。混合物を25℃で17時間攪拌した。混合物に飽和NH₄Cl(20mL)を加え、MTBE(20mL×2)で抽出した。合わせた有機相をブライン(10mL)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、真空下で濃縮した。生成物をFC C(0~10%EA/PE)により精製して、化合物5C(444mg、収率41.3%)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.07 (s, 1H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.03 - 6.97 (m, 1H), 6.13 (s, 2H), 4.24 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

【0639】

HCl(12M、5mL)を、化合物5C(244mg、0.93mmol)のAcOH(5mL)中混合物に加えた。混合物を118℃で4.5時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮した。H₂O(50mL)を混合物に加え、混合物をDCM(50mL)で抽出した。有機相をブライン(30mL)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、真空下で濃縮して、化合物5D(185mg、収率84.9%)を黄色固体として得、これを精製せずに次のステップに使用した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.96 (s, 1H), 7.28 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 1.0, 7.8 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.14 - 6.06 (m, 2H).

10

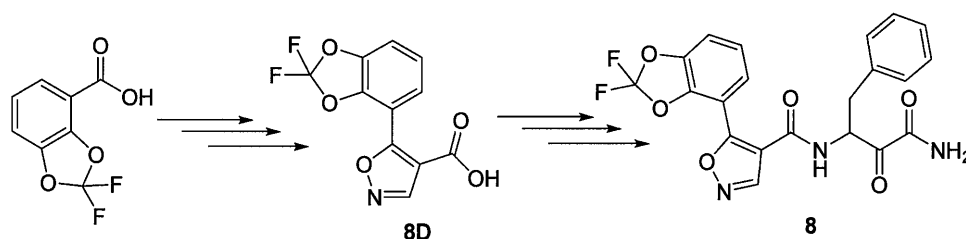
【0640】

化合物5D及び中間体1Dを中間体58E及び1Dにおいてと同様の条件を使用してカップリングし、次いで実施例1に記載した通りの手順を使用して、化合物5を得た。化合物5(40mg、収率20.8%)を淡黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.88 (br d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.08 (br s, 1H), 7.82 (br s, 1H), 7.30 - 7.17 (m, 5H), 7.07 (br dd, J = 7.7, 15.7 Hz, 2H), 6.92 - 6.86 (m, 1H), 6.03 - 5.86 (m, 2H), 5.31 (br s, 1H), 3.15 (br dd, J = 3.4, 13.6 Hz, 1H), 2.81 (br dd, J = 10.3, 13.8 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 408.1.

20

【0641】

【化97】



30

【0642】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)イソキサゾール-4-カルボキサミド(8)

化合物2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-カルボン酸を、化合物5にて記載した通りの手順を使用して中間体8Dに変換し、次いで化合物58にて記載した通りの手順を使用して中間体8Dを中間体1Dとカップリングして、化合物8を得た。化合物8(60mg、収率54%)を白色固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 9.06 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.65 - 7.47 (m, 2H), 7.36 - 7.14 (m, 6H), 5.38 (s, 1H), 3.24 - 3.07 (m, 1H), 2.89 - 2.75 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 444.1.

40

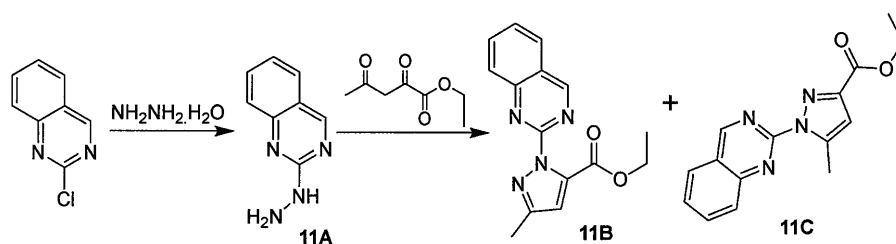
【0643】

(実施例22)

化合物11、27、30、29、45及び59

【0644】

【化98】



10

【0645】

2-クロロキナゾリン(1g、6.08mmol)及び K_2CO_3 (1.00g、7.24mmol)の混合物に、 $NH_2NH_2 \cdot H_2O$ (5mL、純度85%)を加えた。混合物を100 で0.5時間攪拌した。反応混合物を氷冷し、得られた粗製の結晶を濾取した。結晶を氷水で洗浄し、空気乾燥して、残渣を得た。残渣をPE(20mL)中で摩砕し、濾取した。化合物11A(490mg、収率:50.4%)を黄色固体として得た。

【0646】

化合物11A(490mg、3.06mmol)及びエチル2,4-ジオキソペンタノエート(484mg、3.06mmol)の溶液に、HOAc(5mL)を加えた。混合物を100 で16時間攪拌した。混合物を濃縮し、EA(25mL)で希釈し、濾過した。有機層を $NaHCO_3$ (25mL)、ブライン(25mL×3)で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、次いで濾過し、濃縮して、残渣を得た。残渣を分取TLC(PE:EA=1:1)により精製した。化合物11B(180mg、収率:18.1%)を黄色油状物として得た。化合物11C(110mg、収率:11.3%)を黄色油状物として得た。

20

【0647】

化合物11B: 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) 9.69 (s, 1H), 8.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.12 - 8.03 (m, 1H), 8.00 - 7.93 (m, 1H), 7.78 (dt, J = 1.0, 7.6 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.21 - 4.09 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.03 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 282.9.

【0648】

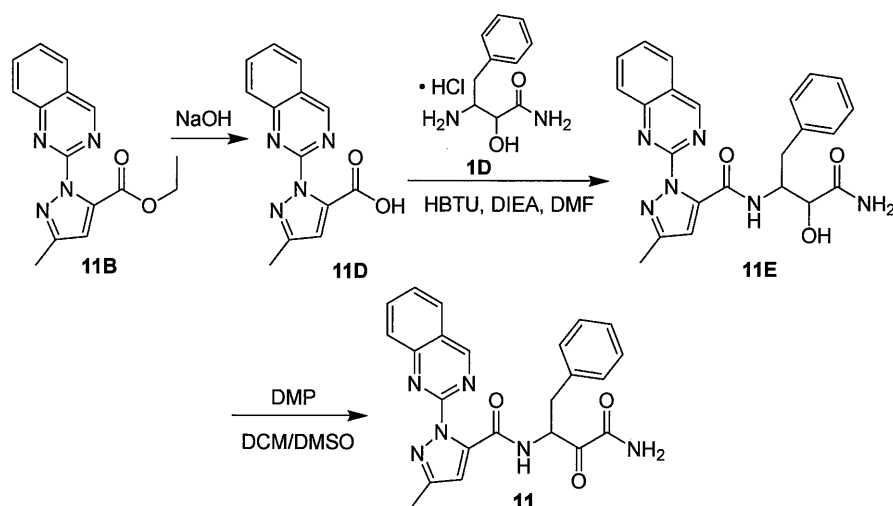
化合物11C: 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) 9.79 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.16 - 8.05 (m, 2H), 7.83 (ddd, J = 1.5, 6.4, 8.1 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 4.32 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.68 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 282.9.

30

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-メチル-1-(キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(11)

【0649】

【化99】



10

【0650】

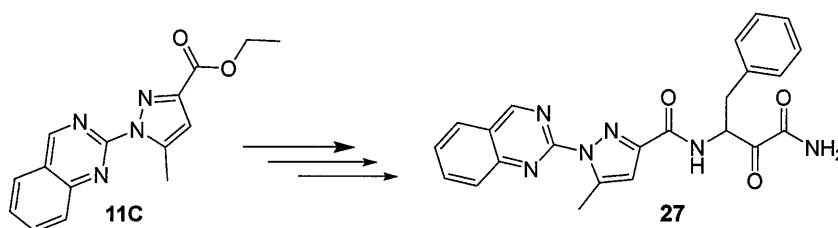
化合物11Bを、実施例19に記載した通りに中間体58Dから化合物58への変換に使用した通りの手順に供して、化合物11を得た。化合物11(45mg、収率41.4%)を淡黄色固体として得た、 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) 9.51 (s, 1H), 9.11 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.09 - 7.98 (m, 2H), 7.88 - 7.79 (m, 2H), 7.75 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.28 - 7.16 (m, 5H), 6.58 (s, 1H), 5.43 - 5.15 (m, 1H), 3.13 (dd, $J = 3.1, 14.1$ Hz, 1H), 2.83 (dd, $J = 9.9, 13.9$ Hz, 1H), 2.28 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+429.1$.

20

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-メチル-1-(キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(27)

【0651】

【化100】



30

40

【0652】

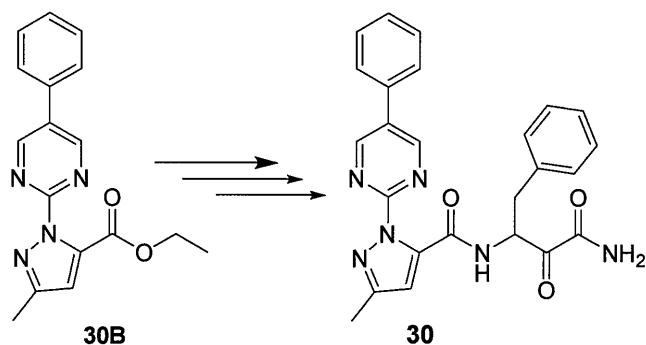
化合物11Cを、実施例19に記載した通りに中間体58Dから化合物58への変換に使用した通りの手順に供して、化合物27を得た。化合物27(28mg、収率77.1%)を淡黄色固体として得た、 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) 9.76 (s, 1H), 8.48 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.15 - 7.98 (m, 3H), 7.89 - 7.73 (m, 2H), 7.27 - 7.19 (m, 4H), 7.19 - 7.11 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.56 - 5.29 (m, 1H), 3.24 - 3.00 (m, 2H), 2.64 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+429.2$.

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-メチル-1-(5-フェニルピリミジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(30)

【0653】

50

【化101】



10

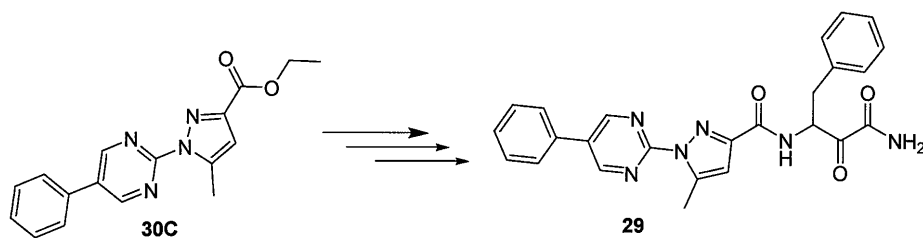
【0654】

化合物11にて記載した通りの手順を使用して、化合物30Bを2-クロロ-5-フェニルピリミジンから調製した。次いで、化合物30Bを、実施例19に記載した通りに中間体58Dから化合物58への変換に使用した通りの手順に供して、化合物30を得た。化合物30(130mg、収率82.9%)を白色固体として得た、¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 9.07 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 9.01 (s, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.84 - 7.79 (m, 3H), 7.58 - 7.44 (m, 3H), 7.28 - 7.21 (m, 4H), 7.15 - 7.10 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.29 - 5.21 (m, 1H), 3.18 - 3.10 (m, 1H), 2.88 - 2.78 (m, 1H), 2.26 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 455.1.
N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-メチル-1-(5-フェニルピリミジン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(29)

20

【0655】

【化102】



30

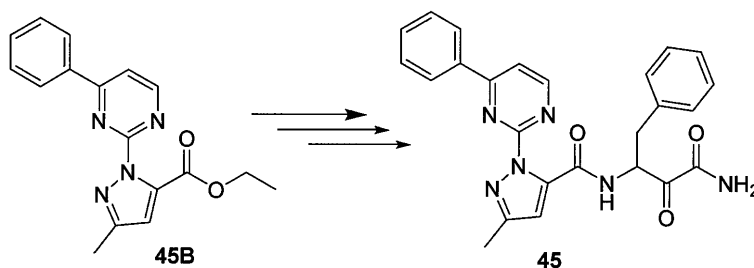
【0656】

化合物11にて記載した通りの手順を使用して、化合物30Cを2-クロロ-5-フェニルピリミジンから調製した。次いで、化合物30Cを、実施例19に記載した通りに中間体58Dから化合物58への変換に使用した通りの手順に供して、化合物29を得た。化合物29(50mg、収率33.8%)を白色固体として得た、¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 9.25 (s, 2H), 8.12 (br s, 1H), 7.90 - 7.47 (m, 7H), 7.33 - 7.15 (m, 5H), 6.69 (s, 1H), 5.56 - 5.42 (m, 1H), 3.35 - 3.12 (m, 2H), 2.65 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 455.2.
N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-メチル-1-(4-フェニルピリミジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(45)

40

【0657】

【化103】



10

【0658】

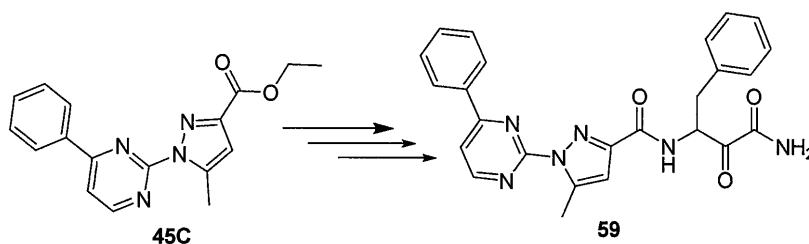
化合物11にて記載した通りの手順を使用して、化合物45Bを2-クロロ-4-フェニルピリミジンから調製した。次いで、化合物45Bを、実施例19に記載した通りに中間体58Dから化合物58への変換に使用した通りの手順に供して、化合物45を得た。化合物45(110mg、収率73.5%)を白色固体として得た、 $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz): 9.06 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 8.78 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.12 - 8.05 (m, 3H), 8.00 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.58 - 7.46 (m, 3H), 7.25 - 7.13 (m, 5H), 6.55 (s, 1H), 5.44 - 5.36 (m, 1H), 3.11 (dd, $J = 3.9, 14.0$ Hz, 1H), 2.76 (dd, $J = 9.9, 13.9$ Hz, 1H), 2.28 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 455.2.

20

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-メチル-1-(4-フェニルピリミジン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(59)

【0659】

【化104】



30

【0660】

化合物11にて記載した通りの手順を使用して、化合物45Cを2-クロロ-4-フェニルピリミジンから調製した。次いで、化合物45Cを、実施例19に記載した通りに中間体58Dから化合物58への変換に使用した通りの手順に供して、化合物59を得た。化合物59(25mg、収率11.9%)を黄色固体として得た、 $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz): 8.99 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.29 - 8.25 (m, 2H), 8.10 (br d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 7.82 (br s, 1H), 7.65 - 7.58 (m, 4H), 7.31 - 7.24 (m, 4H), 7.23 - 7.17 (m, 1H), 6.72 - 6.68 (m, 1H), 5.49 (dt, $J = 4.9, 8.1$ Hz, 1H), 3.29 (dd, $J = 4.9, 14.2$ Hz, 1H), 3.16 (br d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 2.71 - 2.69 (m, 3H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 455.1.

40

【0661】

(実施例23)

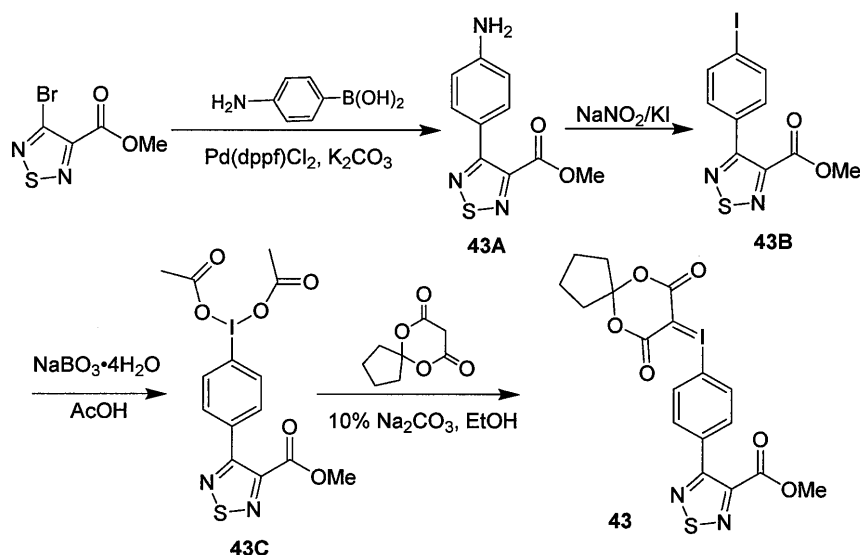
化合物43~44

メチル4-(4-((7,9-ジオキソ-6,10-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-イリデン)- 3 -ヨードニル)フェニル)-1,2,5-チアジアゾール-3-カルボキシレート(43)

50

【 0 6 6 2 】

【 化 1 0 5 】



10

20

【 0 6 6 3 】

メチル4-プロモ-1,2,5-チアジアゾール-3-カルボキシレート(2g、8.97mmol)及び(4-アミノフェニル)ボロン酸(1.60g、11.66mmol)のジオキサン(25mL)及びH₂O(2mL)中溶液に、K₂CO₃(3.72g、26.90mmol)を加え、Pd(dppf)Cl₂(656mg、896.67μmol)をN₂雰囲気下に加え、混合物をN₂雰囲気下80℃で18時間撹拌した。反応混合物を濃縮して溶媒を除去し、次いでEA(50mL)で希釈し、濾過し、有機層を濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(ISCO(登録商標);SepaFlash(登録商標)シリカフラッシュカラム12g、30mL/分で0~30%酢酸エチル/石油エーテル濃度勾配の溶離液)により精製した。化合物43A(1.3g、収率:61.6%)を薄黄色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 7.47 - 7.33 (m, 2H), 6.65 - 6.56 (m, 2H), 5.64 (s, 2H), 3.94 - 3.85 (m, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺236.1.

30

【 0 6 6 4 】

TsOH·H₂O(2.63g、13.81mmol)のH₂O(20mL)中溶液に、0℃で化合物43A(1.3g、5.53mmol)のCH₃CN(30mL)中懸濁液を加え、混合物を30分間撹拌し、次いでNaNO₂(572mg、8.29mmol)のH₂O(10mL)中溶液及びKI(1.38g、8.29mmol)のH₂O(10mL)中溶液を、0℃で混合物に滴下添加した。添加後、混合物を25℃で16時間撹拌した。混合物を0℃で飽和Na₂SO₃(約20mL)を加えることによりクエンチした。混合物を真空で濃縮して、CH₃CNを除去した。反応液を濾過し、濾過ケーキを真空乾固した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(ISCO(登録商標);SepaFlash(登録商標)シリカフラッシュカラム12g、30mL/分で0~10%酢酸エチル/石油エーテル濃度勾配の溶離液)により精製した。化合物43B(1.4g、収率:73.2%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.90 - 7.77 (m, 2H), 7.52 - 7.37 (m, 2H), 4.02 - 3.92 (s, 3H).

40

【 0 6 6 5 】

過ホウ酸ナトリウム四水和物(4g、26.00mmol)を、化合物43B(900mg、2.60mmol)のAcOH(15mL)中溶液に少しずつ加え、混合物を50℃で10時間撹拌した。反応混合物をDCM(50mL)で希釈し、濾過し、濾液を水(100mL)で希釈し、DCM(40mL×2)で3回抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮して、残渣を得た。残渣をDCM:PE(1:15)(20mL×3)中で摩砕した。濾過し、ケーキを得た。化合物43C(590mg、収率:48.9%)を薄黄色固体として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 8.26 - 8.15 (m, 2H), 7.89 - 7.84 (m, 2H), 4.05 - 3.98 (m, 3H), 2.10 - 2.00 (m, 6H).

50

【 0 6 6 6 】

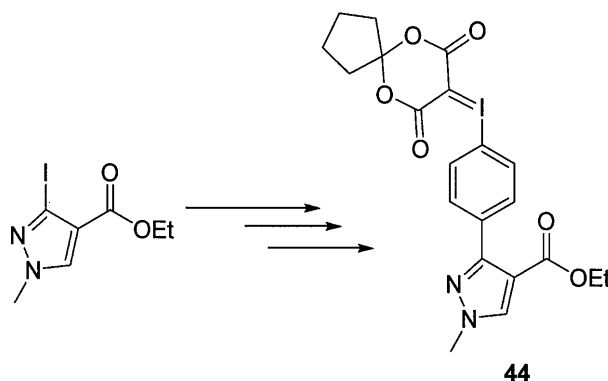
化合物43C(590mg、1.27mmol)のEtOH(20mL)中溶液に、Na₂CO₃(539mg、5.08mmol)のH₂O(10mL)中溶液を加え、次いで6,10-ジオキサスピロ[4.5]デカン-7,9-ジオン(281mg、1.65mmol)を加え、混合物を20℃で1時間撹拌した。次いで反応混合物を水(80mL)で希釈し、DCM(50mL×3)で抽出した。合わせた有機抽出物を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(ISCO(登録商標);SepaFlash(登録商標)シリカフラッシュカラム4g、20mL/分で0~100%酢酸エチル/石油エーテル濃度勾配の溶離液)により精製した。生成物(一部のメチルエステルをエチルエステルに変換した)をMeOH(20mL)に溶解し、次いでNa₂CO₃(100mg)のH₂O(2mL)中溶液を加え、混合物を20℃で4時間撹拌した。次いで反応混合物を水(50mL)で希釈し、DCM(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮して、所望の生成物を得た。化合物43(130mg、収率:19.9%)を薄黄色固体として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 8.02 - 7.92 (m, 2H), 7.86 - 7.75 (m, 2H), 4.04 - 3.90 (m, 3H), 2.24 - 2.15 (m, 4H), 1.85 - 1.78 (m, 4H). MS (ESI) m/z (M+Na)⁺537.0.

10

エチル3-(4-((7,9-ジオキソ-6,10-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-イリデン)-³-ヨードニル)フェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート(44)

【 0 6 6 7 】

【 化 1 0 6 】



20

30

【 0 6 6 8 】

化合物43にて記載した手順を使用して、化合物エチル3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレートを化合物44に変換した。化合物44(120mg、収率57.5%)を淡黄色固体として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.98 (s, 1H), 7.91 (s, 4H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.16 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 1.82 - 1.77 (m, 4H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI) m/z (M+Na)⁺546.9.

【 0 6 6 9 】

(実施例24)

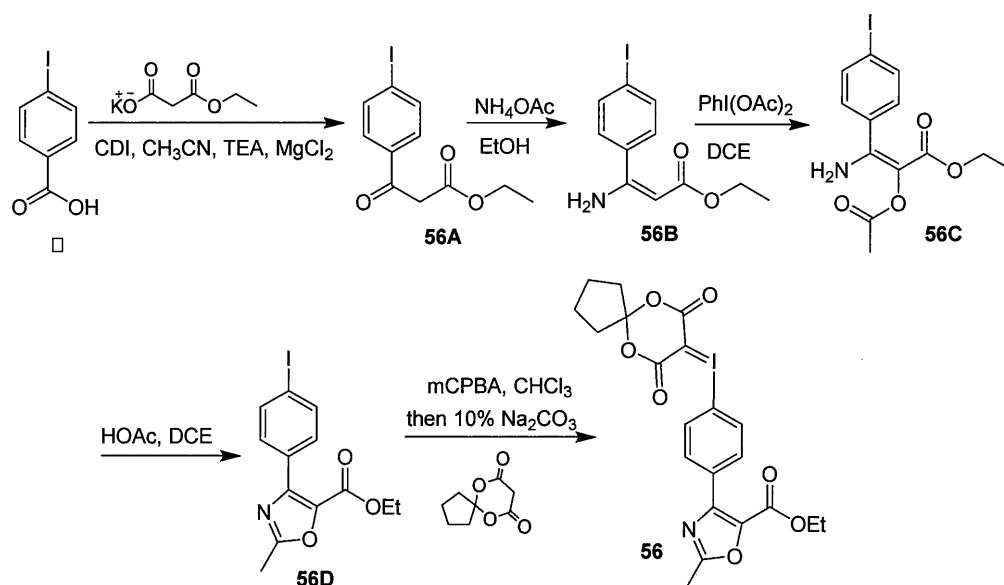
化合物56及び66

エチル-4-(4-((7,9-ジオキソ-6,10-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-イリデン)-³-ヨードニル)フェニル)-2-メチルオキサゾール-5-カルボキシレート(56)

40

【 0 6 7 0 】

【化107】



10

20

【0671】

(フラスコA)4-ヨード安息香酸(25g、100.80mmol)の CH_3CN (300mL)中溶液に、 CDI (18.5g、114.09mmol)を加え、混合物を20℃で2時間撹拌した。同時に、フラスコB中、カリウム；3-エトキシ-3-オキソ-プロパノエート(22.30g、131.04mmol)の CH_3CN (300mL)中溶液に、 MgCl_2 (10.6g、111.33mmol)及び TEA (301.75mmol、42mL)を加え、混合物を20℃で2時間撹拌した。次いでフラスコAの溶液をフラスコBに移し、混合物を20℃で18時間撹拌した。反応混合物を H_2O (200mL)で希釈し、 HCl (4M)でpHを約4に調節し、 EA (300mL×3)で抽出し、有機層を合わせ、 NaHCO_3 (水溶液)(500mL)、ブライン(500mL)で洗浄した。次いで有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮して、残渣を得た。化合物56A(31.5g、収率:98.2%)を黄色油状物として得、これを更には精製せずに次のステップに使用した。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) 7.91 - 7.73 (m, 2H), 7.70 - 7.42 (m, 2H), 4.30 - 4.15 (m, 2H), 3.97 - 3.89 (m, 2H), 1.30 - 1.19 (m, 3H).

30

【0672】

化合物56A(31.5g、99.02mmol)の EtOH (300mL)中溶液に、 NH_4OAc (20g、259.46mmol)を加え、次いで混合物を85℃で18時間撹拌した。反応混合物を濃縮して溶媒を除去し、次いで水(150mL)で希釈し、 EA (100mL×3)で抽出し、有機層を飽和 NaHCO_3 (100mL×2)で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(ISCO(登録商標);SepaFlash(登録商標)シリカフラッシュカラム220g、100mL/分で0~10%酢酸エチル/石油エーテル濃度勾配の溶離液)により精製した。化合物56B(26g、収率:71.5%)を薄黄色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 7.86 - 7.75 (m, 2H), 7.44 - 7.34 (m, 2H), 4.77 (s, 1H), 4.05 (q, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 2H), 1.19 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 3H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 317.9.

40

【0673】

化合物56B(2g、6.31mmol)の DCE (20mL)中溶液に、0℃で $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (2.44g、7.57mmol)を少しずつ加え、次いで混合物を20℃で1時間撹拌した。混合物を0℃に冷却し、飽和 NaHCO_3 (80mL)で洗浄し、水性相を DCM (30mL)で抽出し、有機層を集め、 H_2O (50mL)で洗浄し、次いで Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(ISCO(登録商標);SepaFlash(登録商標)シリカフラッシュカラム20g、30mL/分で0~10%酢酸エチル/石油エーテル濃度勾配の溶離液)により精製した。化合物56C(220mg、収率:8.2%)を薄黄色油状物として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 7.84 - 7.80 (

50

m, 2H), 7.16 - 7.12 (m, 2H), 4.13 - 4.06 (m, 2H), 1.88 (s, 3H), 1.19 - 1.15 (m, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 376.0.

【0674】

化合物56C(220mg、586.42 μ mol)のAcOH(2mL)及びDCE(1mL)中溶液を90℃で1時間攪拌した。溶媒を真空で除去した。残渣をEtOAc(30mL)に溶解し、飽和NaHCO₃(30mL)で洗浄した。有機物を集め、濃縮して、残渣を得た。残渣を分取TLC(PE:EA=5:1)により精製した。化合物56D(110mg、収率:52.5%)を薄黄色固体として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.86 - 7.72 (m, 4H), 4.39 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.38 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

【0675】

化合物56D(0.4g、1.12mmol)のCHCl₃(8mL)中溶液に、*m*-CPBA(314mg、1.46mmol、純度80%)を加え、混合物を20℃で18時間攪拌した。混合物を濃縮し、ほとんどの溶媒を除去して、残渣を得た。残渣をEtOH(15mL)に溶解し、反応液にH₂O(10mL)中のNa₂CO₃(475mg、4.48mmol)を加え、次いで6,10-ジオキサスピロ[4.5]デカン-7,9-ジオン(248mg、1.46mmol)を素早く加えた。次いで反応混合物を20℃で2時間攪拌した。残渣を水(100mL)で希釈し、EA(50mL×2)で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(100mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(ISCO(登録商標);SepaFlash(登録商標)シリカフラッシュカラム12g、30mL/分で0~100%酢酸エチル/石油エーテル濃度勾配の溶離液)により精製した。化合物56(190mg、収率:30.7%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 8.25 - 8.09 (m, 2H), 7.97 - 7.85 (m, 2H), 4.40 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.21 - 2.12 (m, 4H), 1.84 - 1.75 (m, 4H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI) m/z (M+Na)⁺ 548.1.

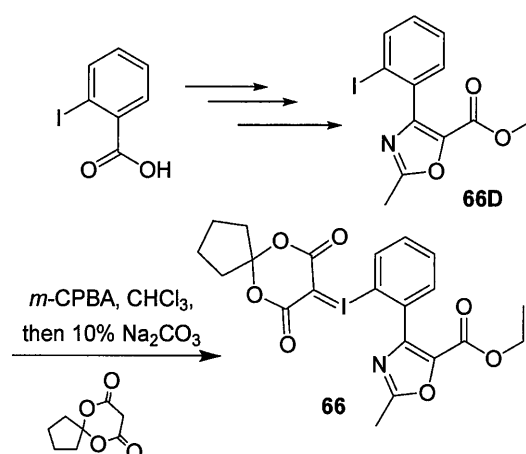
10

20

エチル-4-(2-((7,9-ジオキサ-6,10-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-イリデン)-3-ヨードニル)フェニル)-2-メチルオキサゾール-5-カルボキシレート(66)

【0676】

【化108】



30

40

【0677】

中間体58Dの合成にて記載した手順と同様の手順を使用して、化合物2-ヨード安息香酸を中間体66Dに変換した。更に、化合物56にて記載した条件と同様の条件を使用して、中間体66Dを6,10-ジオキサスピロ[4.5]デカン-7,9-ジオンで処理して、最終化合物66を得た。化合物66(90mg、収率15.3%)を白色固体として得た。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): 8.77 (dd, J = 1.8, 7.8 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 1.1, 8.2 Hz, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 1H), 4.46 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.29 - 2.21 (m, 4H), 1.85 (td, J = 3.9, 7.1 Hz, 4H), 1.43 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 548.0.

50

【 0 6 7 8 】

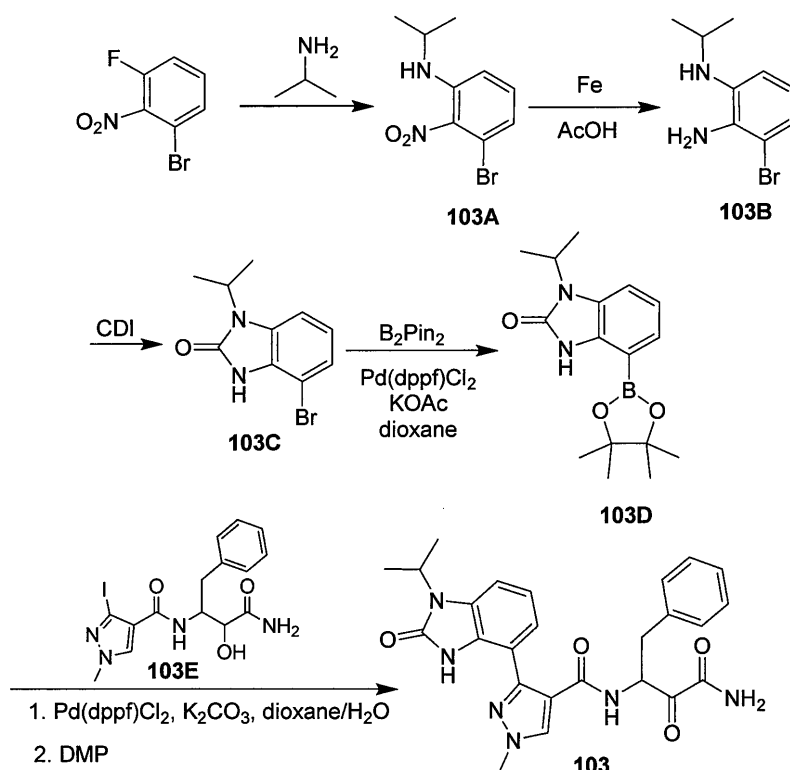
(実施例25)

化合物103、114及び112

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-(1-イソプロピル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[D]イミダゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(103)

【 0 6 7 9 】

【 化 1 0 9 】



10

20

30

【 0 6 8 0 】

1-ブロモ-3-フルオロ-2-ニトロベンゼン(4.5g、20.45mmol)及びイソプロピルアミン(1.21g、20.45mmol)のEtOH(20mL)中溶液を50℃で48時間攪拌した。溶媒を真空で除去した。残渣をカラム(PE:EA=10:1)により精製して、化合物103A(5g、収率:94.34%)を茶褐色油状物として得た。

【 0 6 8 1 】

化合物103A(5g、19.30mmol)のAcOH(60mL)中溶液に、Fe(5.39g、96.49mmol)を加えた。混合物を60℃で1時間攪拌した。溶媒を真空で除去した。残渣を飽和NaHCO₃(200mL)で洗浄し、EtOAc(100mL×2)で抽出した。有機物を集め、ブライン(200mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮して、化合物103B(4.4g、粗製物)を茶褐色油状物として得、これを用いるには精製せずに次のステップに直接使用した。

40

【 0 6 8 2 】

化合物103B(4.4g、19.20mmol)のTHF(60mL)中溶液に、TEA(5.4mL、38.41mmol)、CDI(6.23g、38.41mmol)を加えた。混合物を20℃で12時間攪拌した。混合物をH₂O(50mL)で洗浄し、EtOAc(50mL×2)で抽出した。有機物を集め、濃縮した。残渣をカラム(PE:EA=2:1)により精製して、化合物103C(2.5g、収率:51.03%)を茶褐色固体として得た。

【 0 6 8 3 】

化合物103C(400mg、1.57mmol)及び4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-

50

ジオキサボロラン)(B_2Pin_2)(398mg、1.57mmol)のジオキサン(10mL)中溶液に、 $Pd(dppf)Cl_2$ (115mg、156.79 μ mol)、 $KOAc$ (462mg、4.70mmol)を加えた。混合物を N_2 下90 で12時間攪拌した。溶液を濾過した。濾液を集め、濃縮した。残渣をカラム(PE:EA=2:1)により精製して、化合物103D(398mg、収率:84.00%)を薄茶褐色固体として得た。

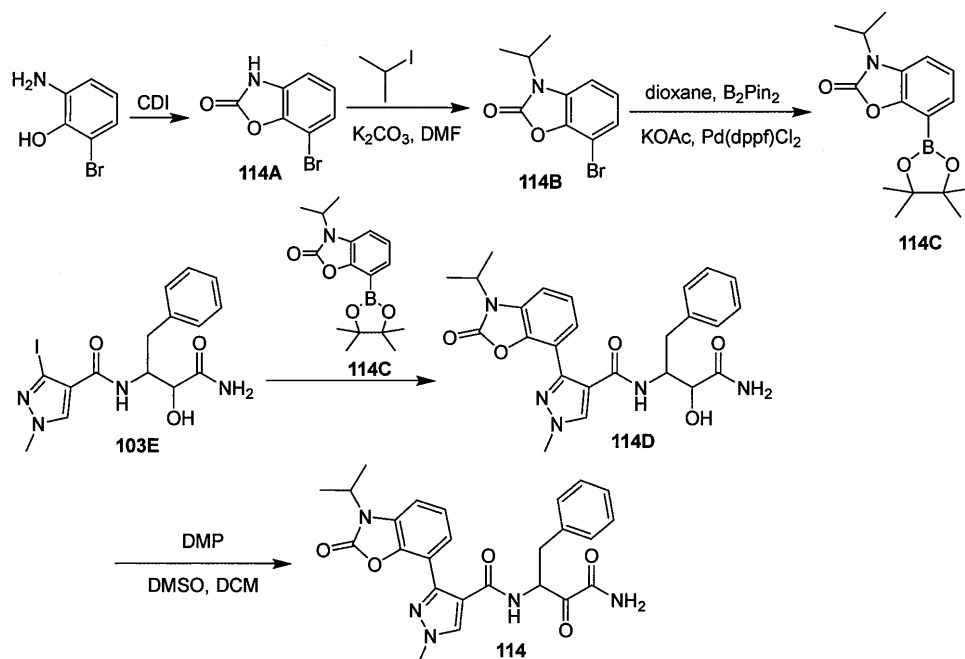
【0684】

実施例1に記載した通りの手順を使用して、化合物103D及び中間体103Eを化合物103に変換した。化合物103(70mg、収率:64.6%)を白色固体として得た。 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9.96 (br s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.92 - 7.46 (m, 3H), 7.35 - 7.11 (m, 8H), 6.97 - 6.92 (m, 1H), 5.37 - 5.31 (m, 1H), 4.65 - 4.57 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.21 - 3.16 (m, 1H), 2.90 - 2.84 (m, 1H), 1.49 (d, $J = 7.2$ Hz, 6H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 475.2.

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-(3-イソプロピル-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[D]オキサゾール-7-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(14)

【0685】

【化110】



【0686】

2-アミノ-6-ブロモフェノール(3g、15mmol)のTHF(20mL)中溶液に、 CDI (5.2g、32mmol)、 TEA (4.5mL、32mmol)を加えた。次いで混合物を60 で18時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。 H_2O (15mL)及びEA(20mL)を反応液に加え、有機層を分離した。水性層をEA(15mL)で抽出し、合わせた有機層を HCl (1M、20mL \times 2)、ブライン(20mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物114A(2.5g、収率73%)を茶褐色固体として得、これを次のステップに直接使用した。 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 11.96 (br s, 1H), 7.30 - 7.23 (m, 1H), 7.13 - 7.04 (m, 2H).

【0687】

化合物114A(1.2g、5mmol)のDMF(20mL)中溶液に、0 で Cs_2CO_3 (3.7g、11mmol)、2-ヨードプロパン(1.5mL、15mmol)を加えた。次いで混合物を15 で2時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。 H_2O (20mL)及びEA(20mL)を反応液に加え、有機層を分離した。水性層をEA(20mL \times 2)で抽出し、合わせた有機層をブライン(20mL)で洗浄し、無

水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物114B(1.4g、収率97.5%)を茶褐色固体として得、これを次のステップに直接使用した。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 7.46 - 7.40 (m, 1H), 7.33 (dd, $J=0.8, 8.3$ Hz, 1H), 7.19 - 7.12 (m, 1H), 4.53 - 4.39 (m, 1H), 1.45 (d, $J=6.8$ Hz, 6H).

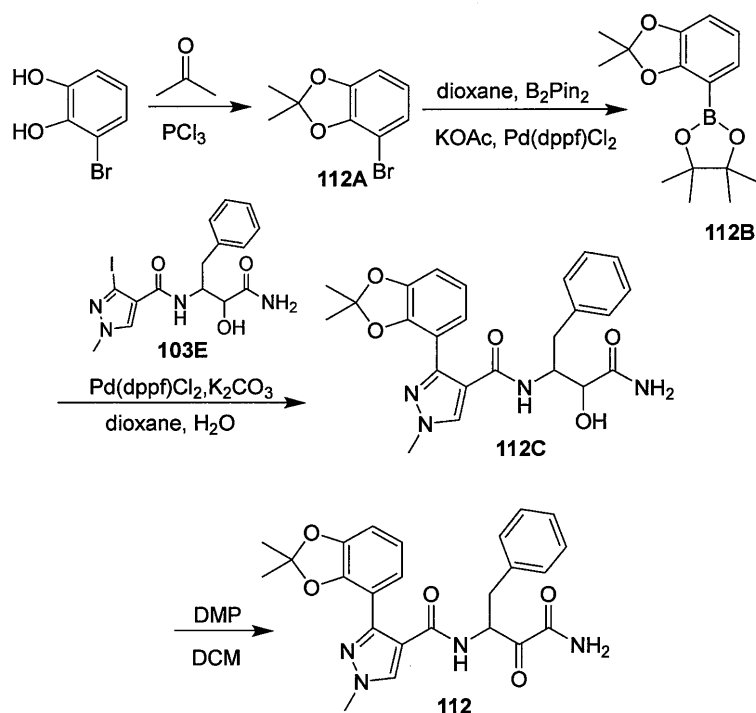
【0688】

実施例1に記載した通りの手順を使用して、化合物103E及び中間体114Cを化合物114に変換した。化合物114(78mg、収率:77.55%)を白色固体として得た。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 8.33 - 8.22 (m, 2H), 8.00 - 7.93 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.38 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.31 - 7.18 (m, 5H), 7.15 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.10 - 7.06 (m, 1H), 5.30 - 5.19 (m, 1H), 4.50 (五重線, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.97 - 3.88 (m, 3H), 3.13 (dd, $J = 3.9, 13.9$ Hz, 1H), 2.90 - 2.73 (m, 1H), 1.47 (d, $J=6.8$ Hz, 6H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 476.1.

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-(2,2-ジメチルベンゾ[D][1,3]ジオキソール-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(112)

【0689】

【化111】



【0690】

3-プロモベンゼン-1,2-ジオール(2g、10.58mmol)、アセトン(1mL、12.70mmol)のトルエン(11mL)中冷却(0)溶液に、 PCl_3 (581mg、4.23mmol)を滴下添加し、次いで混合物を80で48時間撹拌した。混合物を H_2O (20mL)でクエンチし、DCM(10mL x 2)で抽出した。有機相を Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、真空下で濃縮した。生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(0~50%EA/PE)により精製した。化合物112A(1g、収率41.26%)を白色液体として得た。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 6.98 (dd, $J = 1.0, 8.3$ Hz, 1H), 6.85 (dd, $J = 1.0, 7.8$ Hz, 1H), 6.80 - 6.71 (m, 1H), 1.76 - 1.60 (m, 7H)

【0691】

化合物112A(300mg、1.31mmol)及び B_2Pin_2 (665mg、2.62mmol)のジオキサン(5mL)中混合物に、 KOAc (386mg、3.93mmol)及び $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (96mg、130.96 μmol)を一度に加えた。混合物を N_2 雰囲気下90で18時間撹拌した。混合物を濾過し、真空下で濃縮した。化合物112B

(400mg、粗製物)を黒色油状物として得、これを精製せずに次のステップに使用した。

【0692】

実施例1に記載した通りの手順を使用して、化合物103E及び中間体112Bを化合物114に変換した。化合物112(41mg、収率:74.51%)を淡黄色固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 8.05 (br s, 2H), 7.99 (br s, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.30 - 7.06 (m, 5H), 6.72 (br s, 3H), 5.25 (br s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.08 (br d, J = 13.2 Hz, 1H), 2.82 - 2.72 (m, 1H), 1.42 (br d, J = 11.2 Hz, 6H).

【0693】

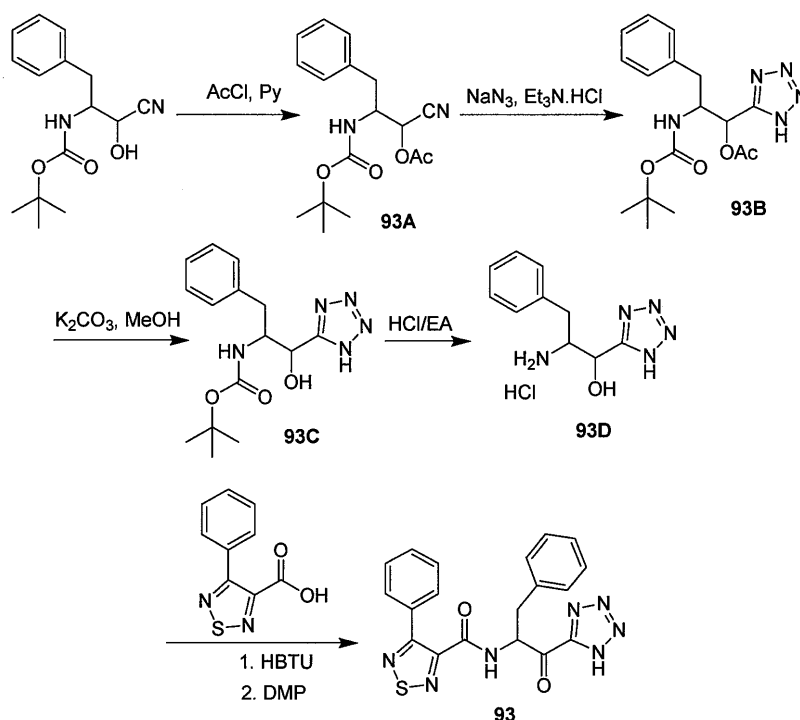
(実施例26)

化合物93及び104

N-(1-オキソ-3-フェニル-1-(1H-テトラゾール-5-イル)プロパン-2-イル)-4-フェニル-1,2,5-チアジアゾール-3-カルボキサミド(93)

【0694】

【化112】



【0695】

tert-ブチル(1-シアノ-1-ヒドロキシ-3-フェニルプロパン-2-イル)カルバメート(1g、3.62mmol)のDCM(15mL)中溶液に、ピリジン(6.19mmol、0.5mL)を加え、次いで塩化アセチル(5.61mmol、0.4mL)を滴下添加し、混合物を10℃で20時間攪拌した。反応混合物をDCM(20mL)及び水(50mL)で希釈し、水性相をDCM(20mL×2)で抽出し、有機層を1N HCl(30mL)、飽和NaHCO₃(30mL)及びブライン(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、残渣を得た。化合物93A(1g、収率:86.7%)を薄黄色油状物として得、これを更には精製せずに次のステップに使用した。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.36 - 7.27 (m, 3H), 7.22 - 7.16 (m, 2H), 5.42 - 5.33 (m, 1H), 4.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.32 (br s, 1H), 3.10 - 2.83 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.40 (s, 9H). MS (ESI) m/z (M+Na)⁺341.1.

【0696】

化合物93A(500mg、1.57mmol)、Et₃N·HCl(432mg、3.14mmol)のトルエン(15mL)中混合物に、NaN₃(250mg、3.85mmol)を加え、混合物を110℃で18時間攪拌した。反応混合物をトルエン(20mL)で希釈し、水(50mL×3)で抽出し、合わせた水層を濃HClでpH約2に酸性化し、E

10

20

30

40

50

A(30mL × 2)で抽出し、有機層をブライン(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、残渣を得た。残渣をEA(2mL)及びPE(20mL)中で2回摩砕し、濾過し、真空乾固した。化合物93B(500mg、収率:74.4%)を薄黄色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 7.33 - 7.16 (m, 6H), 7.02 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.01 - 5.89 (m, 1H), 4.23 - 4.16 (m, 1H), 2.86 - 2.64 (m, 2H), 2.21 - 2.10 (m, 3H), 1.26 - 1.18 (m, 9H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺362.2.

【 0 6 9 7 】

化合物93B(400mg、1.11mmol)のMeOH(15mL)中溶液に、H₂O(3mL)中のK₂CO₃(610mg、4.41mmol)を加え、混合物を15℃で4時間攪拌した。反応混合物を濃縮してMeOHを除去し、水(20mL)で希釈し、EA(20mL)で抽出し、水性層を濃HClでpH約2に酸性化し、EA(20mL × 2)で抽出し、有機層をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、残渣を得た。化合物93C(420mg、粗製物)を薄黄色固体として得、これを更には精製せずに次のステップに使用した。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 7.30 - 7.16 (m, 6H), 6.56 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.37 (br d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.02 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 3.99 - 3.92 (m, 1H), 2.98 - 2.57 (m, 2H), 1.24 (s, 9H). MS (ESI) m/z (M+Na)⁺342.2.

10

【 0 6 9 8 】

化合物93C(420mg、1.32mmol)のEA(3mL)中溶液に、HCl/EtOAc(4M、3mL)を加え、混合物を15℃で2時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、残渣を得た。残渣をEA(3mL)及びPE(20mL)中で摩砕し、濾過し、真空乾固した。化合物93D(300mg、収率:89.2%、HCl)を薄黄色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 8.26 (br s, 3H), 7.39 - 7.12 (m, 6H), 5.03 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.08 - 2.91 (m, 2H). MS (ESI) m/z (M+Na)⁺276.2

20

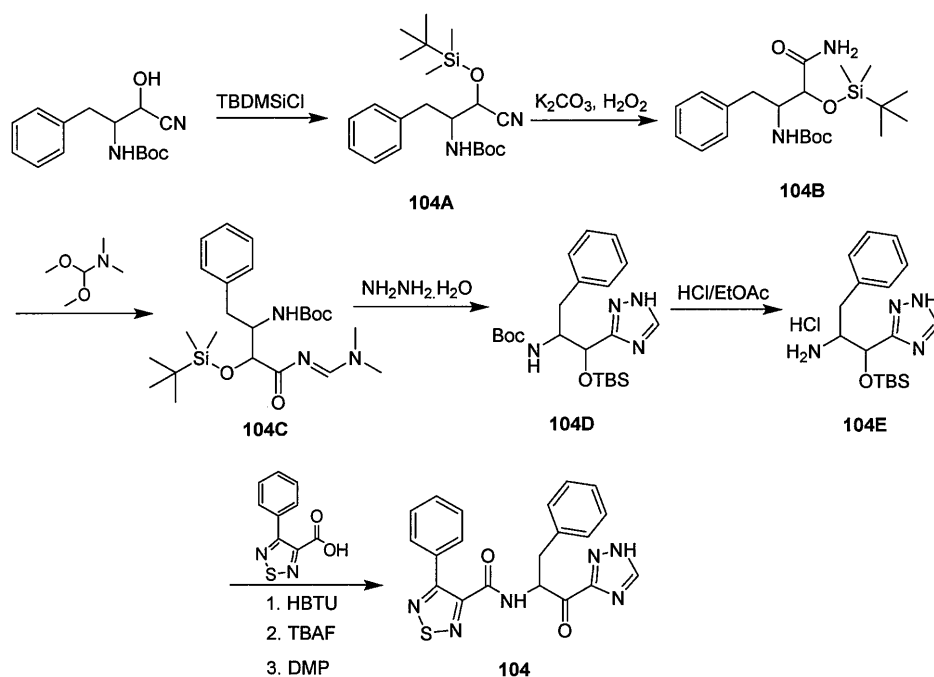
【 0 6 9 9 】

実施例17に記載した通りの手順を使用して、化合物93D及び4-フェニル-1,2,5-チアジアゾール-3-カルボン酸を化合物93に変換した。化合物93(15mg、収率:37.7%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 9.33 (br dd, J = 7.3, 16.8 Hz, 1H), 7.66 - 7.56 (m, 2H), 7.49 - 7.42 (m, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 7.33 - 7.06 (m, 5H), 5.74 - 5.67 (m, 1H), 3.16 - 3.10 (m, 2H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺406.1.
N-(1-オキソ-3-フェニル-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)プロパン-2-イル)-4-フェニル-1,2,5-チアジアゾール-3-カルボキサミド(104)

30

【 0 7 0 0 】

【化 1 1 3】



10

20

【0701】

tert-ブチル(1-シアノ-1-ヒドロキシ-3-フェニルプロパン-2-イル)カルバメート(500mg、1.81mmol)のDMF(5mL)中溶液に、0 でイミダゾール(246mg、3.62mmol)及びTBDMSiCl(2.90mmol、0.35mL)を加えた。混合物を25 で12時間撹拌した。混合物をEA(200mL)で希釈し、ブライン(200mL)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=10/1から1/1)により精製した。化合物104A(2.9g)を無色油状物として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.36 - 7.14 (m, 6H), 4.75 - 4.61 (m, 1H), 4.10 - 3.97 (m, 1H), 3.20 - 2.70 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.00 - 0.83 (m, 9H), 0.26 - 0.08 (m, 6H).

30

【0702】

化合物104A(450mg、1.15mmol)及びK₂CO₃(318mg、2.30mmol)のDMSO(10mL)中溶液に、0 でH₂O₂(23.04mmol、2.21mL、純度30%)を加え、混合物を15 で20時間撹拌した。反応混合物を氷水にて飽和Na₂S₂O₃(20mL)でゆっくりクエンチし、水(30mL)で希釈し、EtOAc(30mL×3)で抽出し、有機層をブライン(30mL×2)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、残渣を得た。化合物104B(400mg、粗製物)を無色油状物として得、これを更には精製せずに次のステップに使用した。

40

【0703】

化合物104B(400mg、978.94μmol)の1,1-ジメトキシ-N,N-ジメチル-メタンアミン(75.28mmol、10mL)中溶液を30 で1時間撹拌した。反応混合物を氷水にて水(50mL)で希釈し、EA(20mL×3)で抽出し、有機層をブライン(30mL×2)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、残渣を得た。化合物104C(420mg、粗製物)を薄黄色油状物として得、これを更には精製せずに次のステップに使用した。

【0704】

化合物104C(410mg、884.22μmol)のCH₃COOH(5mL)中溶液に、NH₂NH₂·H₂O(884.22μmol、0.43mL)を加え、混合物を85 で1.5時間撹拌した。反応混合物を氷水で水(60mL)にて希釈し、EA(30mL×3)で抽出し、有機層をブライン(80mL×2)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、残渣を得た。化合物104D(400mg、粗製物)を薄黄色油状物として得、これを

50

更には精製せずに次のステップに使用した。MS(ESI) m/z (M+H)⁺433.3。

【0705】

化合物104D(400mg、924.58 μ mol)のEA(3mL)中溶液に、HCl/EtOAc(4M、4.62mL)を加え、混合物を15 で2時間撹拌した。反応混合物を濃縮して、残渣を得た。化合物104E(350mg、粗製物、HCl)を黄色固体として得、これを更には精製せずに次のステップに使用した。MS(ESI) m/z (M+H)⁺333.2。

【0706】

化合物104E及び4-フェニル-1,2,5-チアジアゾール-3-カルボン酸を、実施例17においてと同様のペプチドカップリング条件を使用してカップリングし、次いで実施例17での手順を使用してTBAFを使用して脱保護化し、続いて酸化して、化合物104を得た。化合物104(400mg、収率:53.5%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, CD₃CN) 8.45 (s, 1H), 7.83 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.66 - 7.55 (m, 2H), 7.49 - 7.36 (m, 3H), 7.34 - 7.16 (m, 6H), 5.92 - 5.87 (m, 1H), 3.45 (dd, J = 4.6, 14.2 Hz, 1H), 3.12 (dd, J = 8.6, 13.9 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺405.1。

10

【0707】

(実施例27)

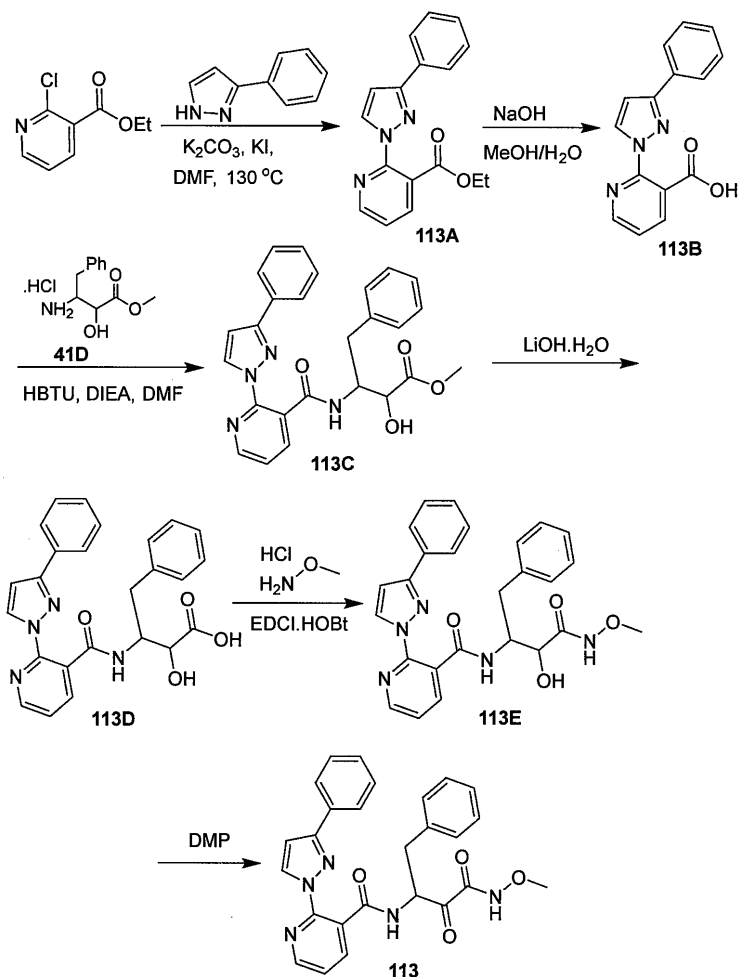
化合物113、110及び109

N-(4-(メトキシアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-2-(3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)ニコチンアミド(113)

20

【0708】

【化114】



30

40

【0709】

50

エチル2-クロロニコチネート(2g、10.78mmol)及び3-フェニル-1H-ピラゾール(2.33g、16.16mmol)のDMF(30mL)中溶液に、 K_2CO_3 (4.47g、32.33mmol)及びKI(1.79g、10.78mmol)を加えた。混合物を130 で16時間撹拌した。反応液を濾過し、濾液に H_2O (100mL)を加え、EA(30mL×2)で抽出し、有機相をブライン(100mL)で洗浄し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィ(ISCO(登録商標);SepaFlash(登録商標)シリカフラッシュカラム40g、40mL/分で15%酢酸エチル/石油エーテル濃度勾配の溶離液)により精製した。化合物113A(1g、収率:28.5%)を白色固体として得た。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$)

8.49 (dd, $J = 1.7, 4.6$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.94 (dd, $J = 1.7, 7.6$ Hz, 1H), 7.89 - 7.78 (m, 2H), 7.40 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.33 (br d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.29 - 7.23 (m, 1H), 6.79 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 4.45 - 4.25 (m, 2H), 1.14 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 294.1.

10

【0710】

化合物113A(1g、3.41mmol)のMeOH(20mL)中溶液に、 H_2O (5mL)中のNaOH(410mg、10.25mmol)を加えた。混合物を15 で16時間撹拌した。反応液を H_2O (20mL)で希釈し、混合物を減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。水性層をMTBE(20mL)で洗浄し、水性層をHCl(1N)でpHが約4になるまで処理した。水性層をEA(20mL×3)で抽出し、合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。化合物113B(600mg、収率:66.4%)を白色固体として得、これを次のステップに直接使用した。 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) 14.19 - 12.15 (m, 1H), 8.64 - 8.48 (m, 2H), 8.06 (dd, $J = 1.7, 7.6$ Hz, 1H), 7.95 - 7.84 (m, 2H), 7.52 - 7.39 (m, 3H), 7.38 - 7.29 (m, 1H), 7.04 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H)

20

【0711】

化合物113B(250mg、942 μ mol)のDMF(10mL)中溶液に、中間体41D(280mg、1mmol、HCl)、HBTU(428mg、1mmol)、DIEA(500 μ L、2mmol)を加えた。次いで混合物を15 で6時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。 H_2O (10mL)を反応液に加え、沈殿物を濾過した。濾過したケーキを減圧下で濃縮して、化合物113C(420mg、収率:97.6%)を薄黄色固体として得、これを次のステップに直接使用した。 1H NMR ($DMSO-d_6$, 400MHz): 8.66 - 8.53 (m, 1H), 8.53 - 8.36 (m, 2H), 7.91 - 7.75 (m, 3H), 7.69 - 7.46 (m, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 2H), 7.37 - 7.25 (m, 3H), 7.22 - 7.14 (m, 3H), 7.03 - 6.95 (m, 1H), 5.77 - 5.53 (m, 1H), 4.62 - 4.36 (m, 1H), 4.33 - 3.87 (m, 1H), 3.55 - 3.51 (m, 3H), 2.84 - 2.75 (m, 1H), 2.69 - 2.62 (m, 1H).

30

【0712】

化合物113C(300mg、657 μ mol)のMeOH(10mL)中溶液に、 $LiOH \cdot H_2O$ (140mg、3mmol)の H_2O (2mL)中溶液を加えた。次いで混合物を15 で8時間撹拌した。反応液を H_2O (20mL)で希釈し、混合物を減圧下で濃縮した。水性層をMTBE(20mL)で洗浄し、水性層をHCl(1N)でpHが約3になるまで処理した。沈殿物を濾過し、減圧下で濃縮して、化合物113D(270mg、収率:92.8%)を白色固体として得、これを次のステップに直接使用した。 1H NMR ($DMSO-d_6$, 400MHz): 8.12 - 8.01 (br s, 1H), 8.68 - 8.54 (m, 1H), 8.53 - 8.40 (m, 1H), 8.39 - 8.31 (m, 1H), 7.93 - 7.74 (m, 3H), 7.52 - 7.47 (m, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 2H), 7.34 - 7.24 (m, 3H), 7.23 - 7.16 (m, 3H), 7.03 - 6.97 (m, 1H), 5.56 - 5.17 (m, 1H), 4.63 - 4.40 (m, 1H), 4.32 - 3.80 (m, 1H), 2.90 - 2.63 (m, 2H).

40

【0713】

化合物113D(220mg、497.21 μ mol)及びO-メチルヒドロキシルアミン(330mg、3.95mmol、HCl)のDMF(5mL)及びDCM(15mL)中溶液に、EDCI(760mg、3.96mmol)、HOBt(540mg、4.00mmol)及びTEA(4.96mmol、0.69mL)を加え、混合物を30 で20時間撹拌した。反応混合物を濃縮して溶媒を除去し、次いで水(80mL)で希釈し、EA(30mL×3)で抽出し、有機層を水(50mL)及びブライン(50mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィ(SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル=5/1から0/1からEA/MeOH=5/1)により精製した。化合物113E(70mg、収率:28.8%)を白色固体として得た。 1H NMR (400MHz, メタノール- d_4) 8.53 (dd, $J = 1.8, 4.8$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.01 - 7.81 (m, 3H), 7.45 - 7.33 (m, 3H), 7.31 - 7.17 (m, 6H), 6.88 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H)

50

z, 1H), 4.67 - 4.57 (m, 1H), 4.01 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.93 - 2.80 (m, 2H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺472.3.

【0714】

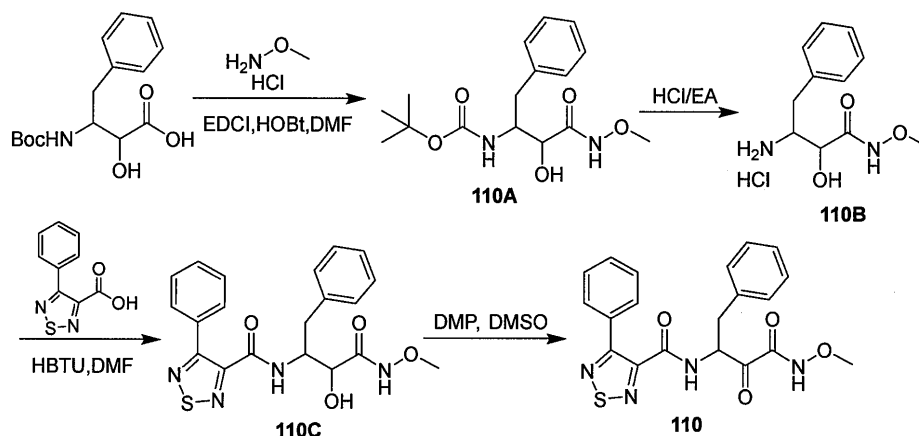
化合物113E(60mg、127.25 μ mol)のDMSO(3mL)及びDCM(40mL)中溶液に、DMP(170mg、400.8 μ mol)を加え、混合物を20℃で2時間撹拌した。反応混合物をNa₂S₂O₃(30mL)及びNaHCO₃(30mL)でクエンチし、DCM(30mL×2)で抽出し、有機層を水(50mL)及びブライン(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮して残渣を得、これを分取TLC(プレート1、DCM:i-Pr₂O=13:1)により精製した。化合物113(23mg、収率:38.5%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, CD₃CN) 8.50 (dd, J = 1.7, 4.9 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.6 Hz, 3H), 7.42 - 7.33 (m, 4H), 7.16 (s, 3H), 7.08 (s, 2H), 6.86 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.67 - 5.56 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.16 (dd, J = 5.7, 14.6 Hz, 1H), 2.89 (dd, J = 7.5, 14.1 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺470.2.

10

N-(4-(メトキシアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-2-(3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)ニコチンアミド(110)

【0715】

【化115】



20

30

【0716】

3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタン酸(600mg、2.03mmol)、O-メチルヒドロキシルアミン(340mg、4.07mmol、HCl)、EDCI(900mg、4.69mmol)、DIEA(1.11g、8.61mmol、1.50mL)及びHOBT(300mg、2.22mmol)のDMF(10mL)中混合物を脱気し、N₂で3回パージし、次いで混合物をN₂雰囲気下20℃で16時間撹拌した。反応混合物をH₂O(100mL)で希釈し、EA(50mL×3)で抽出し、NaHCO₃(水溶液)(100mL)で洗浄した。有機層をブライン(100mL)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。粗生成物化合物110A(620mg、粗製物)を黄色固体として得、これを更には精製せずに次のステップに使用した。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 11.09 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 7.28 - 7.06 (m, 5H), 6.69 - 6.04 (m, 1H), 5.82 - 5.53 (m, 1H), 3.96 - 3.72 (m, 2H), 3.52 (d, J = 12.7 Hz, 3H), 2.79 - 2.68 (m, 1H), 2.61 (br d, J = 6.6 Hz, 1H), 1.25 (s, 4.5H), 1.23 (s, 4.5H).

40

【0717】

化合物110A(800mg、2.47mmol)のEA(8mL)中溶液に、HCl/EtOAc(4M、8mL)を加えた。混合物を20℃で1.5時間撹拌した。反応液を濃縮して、残渣を得た。残渣をEA:MTBE=1:1(20mL)中で摩砕し、濾過し、ケーキを得た。化合物110B(550mg、収率:85.5%、HCl)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 11.44 (s, 0.5H), 11.41 (s, 0.5H), 8.15 - 7.92 (m, 3H), 7.35 - 7.13 (m, 5H), 6.67 (br s, 0.5H), 6.45 (br s, 0.5H), 4.25 (d,

50

J = 2.2 Hz, 0.5H), 3.87 (br s, 0.5H), 3.72 - 3.56 (m, 1H), 3.54 (s, 1.5H), 3.46 (s, 1.5H), 2.89 - 2.74 (m, 2H).

【 0 7 1 8 】

4-フェニル-1,2,5-チアジアゾール-3-カルボン酸(200mg、969.83 μ mol)及び化合物110B(300mg、1.15mmol、HCl)のDMF(10mL)中溶液に、HBTU(440mg、1.16mmol)及びDIEA(593.60mg、4.59mmol、0.8mL)を加えた。混合物を20℃で1時間攪拌した。反応混合物をH₂O(50mL)で希釈し、EA(30mL×3)で抽出した。有機層をブライン(100mL)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取TLC(SiO₂、DCM:MeOH=15:1)により精製した。化合物110C(300mg、収率:73.5%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 11.32 (s, 0.5H), 11.19 (s, 0.5H), 8.95 (d, J = 9.0 Hz, 0.5H), 8.57 (d, J = 9.3 Hz, 0.5H), 7.55 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.47 - 7.23 (m, 9H), 6.08 (d, J = 6.0 Hz, 0.5H), 6.00 (d, J = 6.3 Hz, 0.5H), 4.62 - 4.41 (m, 1H), 4.11 (dd, J = 4.4, 5.9 Hz, 0.5H), 4.02 (dd, J = 3.3, 6.3 Hz, 0.5H), 3.60 (s, 1.5H), 3.52 (s, 1.5H), 2.97 - 2.88 (m, 1H), 2.85 - 2.77 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺413.1.

10

【 0 7 1 9 】

化合物110C(150mg、363.67 μ mol)のDCM(30mL)及びDMSO(3mL)中溶液に、DMP(500mg、1.18mmol、364.96 μ L)を加えた。混合物を20℃で2時間攪拌した。反応混合物をDCM(20mL)で希釈し、飽和NaHCO₃(40mL)及び飽和Na₂S₂O₃(40mL)でクエンチし、混合物を5分攪拌した。有機層を水(40mL×2)、ブライン(40mL×2)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、次いで濃縮して、残渣を得た。残渣を分取TLC(SiO₂、DCM:i-PrOH=10:1)により精製した。化合物110(20mg、収率:11.7%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 9.15 (br s, 1H), 8.05 - 7.92 (m, 1H), 7.71 (br d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.65 (br d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.50 - 7.39 (m, 3H), 7.33 - 7.21 (m, 5H), 5.48 (br s, 1H), 3.72 (br s, 3H), 3.26 (br dd, J = 3.8, 14.3 Hz, 1H), 3.01 - 2.90 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺411.1.

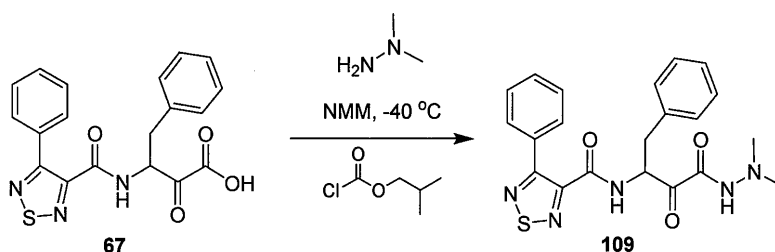
20

N-(4-(2,2-ジメチルヒドラジニル)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-4-フェニル-1,2,5-チアジアゾール-3-カルボキサミド(109)

【 0 7 2 0 】

【 化 1 1 6 】

30



【 0 7 2 1 】

化合物67(150mg、393.28 μ mol)のTHF(3mL)中溶液に、-40℃で4-メチルモルホリン(59.67mg、589.92 μ mol、64.86 μ L)、イソブチルカルボノクロリド(59.09mg、432.61 μ mol、56.81 μ L)を加えた。混合物を-40℃で30分間攪拌した。1,1-ジメチルヒドラジン(79.20mg、1.32mmol、0.1mL)のTHF(3mL)中溶液を-40℃で加えた。混合物を-40℃で1.5時間攪拌した。反応混合物をH₂O(2mL)でクエンチし、EtOAc(20mL)とH₂O(20mL)との間で分配した。有機相を分離し、NaHCO₃(20mL)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取TLC(SiO₂、EA)により精製した。化合物109(15mg、収率:8.3%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 9.50 (s, 1H), 9.06 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.73 - 7.54 (m, 2H), 7.48 - 7.38 (m, 3H), 7.32 - 7.24 (m, 5H), 5.63 - 5.13 (m, 1H), 3.35 - 3.21 (m, 1H), 3.02 - 2.95 (m, 1H), 2.60 - 2.52 (m, 6H). MS (ESI)

40

50

m/z (M+H)⁺424.1

【 0 7 2 2 】

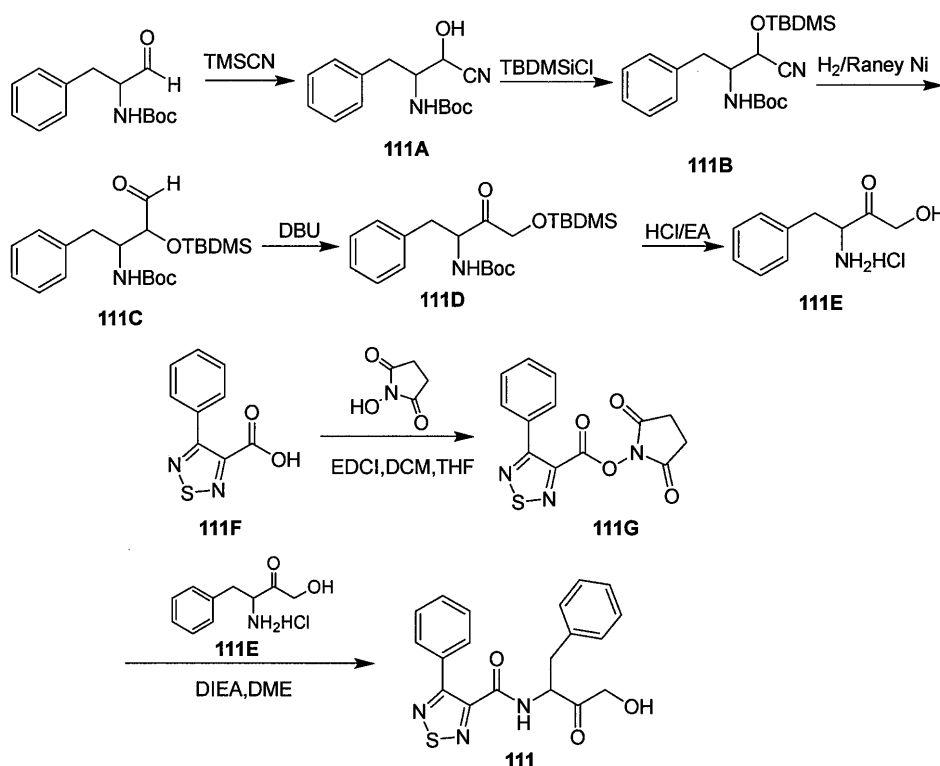
(実施例28)

化合物111

N-(4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-4-フェニル-1,2,5-チアジアゾール-3-カルボキサミド(111)

【 0 7 2 3 】

【 化 1 1 7 】



10

20

30

【 0 7 2 4 】

tert-ブチル(1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)カルバメート(8.3g、33.29mmol)のMeOH(200mL)中溶液に、TMSCN(66.59mmol、8.33mL)及びCsF(2.53g、16.65mmol)を加えた。混合物を25℃で0.5時間攪拌した。混合物を濃縮し、EA(200mL)で希釈し、H₂O(200mL)、ブライン(200mL)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=10/1から1:1)により精製した。化合物111A(9.4g、粗製物)を黄色油状物として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 7.34 - 6.70 (m, 6H), 4.60 - 4.31 (m, 1H), 3.87 - 3.76 (m, 1H), 3.05 - 2.89 (m, 1H), 2.74 - 2.54 (m, 1H), 1.35 - 1.12 (m, 9H).

40

【 0 7 2 5 】

化合物111A(9.4g、34.02mmol)のDMF(100mL)中溶液に、0℃でイミダゾール(4.63g、68.03mmol)及びTBDMSiCl(8.20g、54.43mmol)を加えた。混合物を25℃で12時間攪拌した。混合物を濃縮し、EA(200mL)で希釈し、H₂O(200mL)、ブライン(200mL)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濃縮し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=20/1から1:1)により精製した。化合物111B(9g、収率67.7%)を無色油状物として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 7.36 - 7.14 (m, 6H), 4.79 - 4.62 (m, 1H), 3.90 - 3.68 (m, 1H), 3.01 - 2.86 (m, 1H), 2.79 - 2.56 (m, 1H), 1.37 - 1.15 (m, 9H), 0.99 - 0.82 (m, 9H), 0.23 - 0.09 (m, 6H).

【 0 7 2 6 】

50

化合物111B(7g、17.92mmol)のH₂O(60mL)及びEtOH(240mL)中溶液に、ラネーNi(3.07g、35.84mmol)及びH₂SO₄(1M、35.84mL)を加えた。混合物をH₂(4psi)下25℃で2時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液にNaHCO₃(水溶液)をpH=8になるまで加え、次いで混合物を濃縮し、EA(200mL)で希釈し、H₂O(200mL)、ブライン(200mL)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濃縮し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=10/1)により精製した。化合物111C(7g、粗製物)を無色油状物として得た。粗生成物を次のステップに直接使用した。

【0727】

化合物111C(3g、7.62mmol)のDCM(200mL)中溶液に、DBU(19.06mmol、2.87mL)を加えた。混合物を20℃で3時間撹拌した。合わせた混合物をH₂O(200mL)、ブライン(200mL)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=1/0から5:1)により精製した。残渣を分取HPLC(塩基性条件)により精製した。化合物111D(400.0mg、収率13.3%)を無色油状物として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.24 - 7.11 (m, 3H), 7.07 - 7.01 (m, 2H), 5.04 - 4.91 (m, 1H), 4.80 - 4.69 (m, 1H), 4.29 - 4.04 (m, 2H), 3.15 - 2.81 (m, 2H), 1.31 (s, 9H), 0.84 (s, 9H), 0.08 - 0.04 (m, 6H).

10

【0728】

化合物111D(350.0mg、889.25umol)のEA(5mL)中溶液に、HCl/EtOAc(4M、4.45mL)を加えた。混合物を25℃で0.5時間撹拌した。混合物を濃縮した。粗生成物をEA(10mL)で摩砕し、ケーキを真空乾固した。化合物111E(160.0mg、粗製物、HCl)を白色固体として得た。粗生成物を次のステップに直接使用した。

20

【0729】

化合物111F(300.0mg、1.45mmol)のDCM(10mL)及びTHF(10mL)中溶液に、1-ヒドロキシピロリジン-2,5-ジオン(184.2mg、1.60mmol)及びEDCI(334.6mg、1.75mmol)を加えた。混合物を25℃で2時間撹拌した。混合物を濃縮し、EA(20mL)で希釈し、HCl(1M、20mL)、飽和NaHCO₃(水溶液、20mL)、ブライン(20mL)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濃縮した。化合物111G(440.0mg、収率94.6%)を白色固体として得た。MS(ESI) m/z (M+Na)⁺326.0。

【0730】

化合物111G(80.0mg、263.77umol)のDME(10mL)中溶液に、DIEA(791.31umol、140uL)及び3-アミノ-1-ヒドロキシ-4-フェニル-ブタン-2-オン(111E)(56.9mg、263.77umol、HCl)を加えた。混合物を25℃で1時間撹拌した。混合物を濃縮した。残渣を分取HPLC(塩基性条件)により精製した。化合物111(15.0mg、収率15.3%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 9.42 - 9.33 (m, 1H), 7.54 - 7.22 (m, 10H), 5.43 - 5.34 (m, 1H), 5.04 - 4.94 (m, 1H), 4.46 - 4.19 (m, 2H), 3.27 - 3.17 (m, 1H), 2.91 - 2.80 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 368.1.

30

【0731】

生物学データ

(実施例29)

カルpain1、2、及び9活性並びにその阻害を、連続的な蛍光アッセイの手段によって判定した。カルpain活性を検出するために、Sensolyte 520カルpain基質(Anaspec Inc社)を最適化した。この基質は、内部クエンチ5-FAM/QXLTM 520 FRET対を含有する。カルpain1、2、及び9は、FRET基質を2つの別々の断片に切断し、カルpain活性に比例する5-FAM蛍光の増加をもたらす。

40

【0732】

アッセイを典型的に、以下の通りに自動化液体ハンドリングを使用して黒色384ウェルプレート中にセットアップした。カルpainアッセイ塩基緩衝液は、典型的に、50mMのトリリス、pH7.5、100mMのNaCl及び1mMのDTTを含有する。インヒビターをDMSO中で系列希釈し、前に記述の緩衝液中にカルpainとともに2×混合物をセットアップするために使用した。周囲温度(25℃)でのインキュベートした後、同じ緩衝液中のリン酸化ペプチド基質及びCaCl₂ (in-situでのカルpain活性化に必要とされる)の2×ミックスを添加することに

50

よって、反応を開始した。SpectraMax i3x又はFLIPR-Tetraプレートリーダー(Molecular Devices Inc社)上にて490nm/520nmの励起/発光波長を使用して、反応進行曲線データを10分間典型的に収集した。反応速度を典型的に1~5分にわたる進行曲線勾配から算出した。用量応答曲線(速度対logインヒビター濃度)を4-パラメータロジスティック関数に典型的にフィットさせることで、IC50値を抽出した。

【0733】

SH-SY5Y細胞におけるカルpain活性及びその阻害を、細胞透過性及びプロ蛍光性カルpain基質Suc-LLVY-AMC (Sigma-Aldrich Inc社)を使用する均質蛍光アッセイの手段によって判定した。Suc-LLVY-AMCの細胞内カルpain切断で、蛍光性アミノ-メチル-クマリン(AMC)は培地中に放出され、細胞内カルpain活性に比例する蛍光シグナルの連続的な増加をもたらす。

10

【0734】

黒色384ウェルプレートにおいて、1%血清を含有するRPMI-1640中で40k/1ウェル当たりでSH-SY5Y細胞を播種し、続いて、37Cで終夜インキュベートすることによって、アッセイを典型的にセットアップした。翌朝、細胞系列希釈化合物で30分間予備インキュベートし、続いて、100uMのSuc-LLVY-AMC基質を添加した。FLIPRテトラプレートリーダー(Molecular Devices Inc社)を使用して、AMC蛍光の連続的な増加をモニタリングし、勾配を測定して、カルpain活性を報告する。用量応答曲線(勾配対logインヒビター濃度)を4-パラメータロジスティック関数に典型的にフィットさせることで、IC50値を抽出した。

【0735】

20

非赤血球スペクトリン(SBDP-150)のアルファ鎖のカルpain特異的分解生成物を測定するウエスタンブロットベースのアッセイによっても、SH-SY5Y細胞におけるカルpain活性及びその阻害を判定した。カルシウムイオノフォアA23187の添加を使用することで、カルpain活性及びSBDP-150形成を誘発した。

【0736】

10%血清を含有するDMEM中で150k/1ウェル当たりで96ウェルプレートにSH-SY5Y細胞播種し、続いて、24時間の間37Cでインキュベートすることによって、これらのアッセイを典型的にセットアップした。細胞を次いで、系列希釈化合物で60分間予備インキュベートし、続いて、25uMのA23187を添加し90分間更にインキュベートした。総細胞タンパク質をRIPA緩衝液中に抽出し、ゲル負荷用緩衝液中で沸騰させ、SDS-PAGEゲル上で走らせた。ウエスタンブロットティング(乾燥転写)を介してゲルを処理することで、SBDP-150 (AA6抗体、Enzo Inc社)及びGAPDH又はHSP90のいずれかを負荷対照として定量化した。正規化SBDP-150レベル対logインヒビター濃度をプロットすることで用量応答曲線が得られ、これを4-パラメータロジスティック関数に典型的にフィットさせることで、IC50値を抽出する。

30

【0737】

カルpain阻害

【0738】

【表 8 A】

Table 2. カルパイン阻害アッセイ

カラム A: ヒトカルパイン 1/NS1 IC50

カラム B: ヒトカルパイン 2/NS1 IC50

カラム C: ヒトカルパイン 9/NS1 IC50

カラム D: SH-SY5Y スペクトリン IC50

カラム E: SH-SY5Y + AMC IC50

10

化合物番号	カラム A	カラム B	カラム C	カラム D	カラム E
1	A	A	A	F	F
2	C	B	C	F	E
3	A	A	A	E	D
4	A	A	A	F	D
5	A	A	A	E	D
6	A	A	A	D	D
7	A	A	A	D	D
8	A	A	A	E	F
9	A	A	A	E	F
10	B	A	A	F	F
11	A	A	A	E	D
12	B	A	A	F	F
13	A	A	A	F	F
14	A	A	A	F	F
15	A	A	A	E	D
16	A	A	A	E	E
17	A	A	A	F	E
18	A	A	A	F	D
19	A	A	A	F	D
20	A	A	A	D	D

20

30

40

【表 8 B】

21	A	A	A	D	D
22	A	A	A	D	D
23	A	A	A	D	D
24	A	A	A	E	D
25	A	A	A	E	ND
26	A	A	A	D	D
27	C	B	B	F	D
28	A	A	A	F	D
29	B	A	B	F	D
30	A	A	A	D	F
31	A	A	A	D	D
32	A	A	A	E	E
33	B	A	A	F	ND
34	A	A	A	E	D
35	A	A	A	D	D
36	A	A	A	D	D
37	A	A	A	F	F
38	A	A	A	D	D
39	A	A	A	D	E
40	A	A	A	F	D
41	A	A	A	F	D
42	A	A	A	D	D
45	A	A	A	E	D
46	A	A	A	D	D
47	A	A	A	E	F
48	A	A	A	D	E
49	A	A	A	F	E
50	A	A	A	E	E
51	A	A	A	E	F
52	A	A	A	E	F

10

20

30

40

【表 8 C】

53	ND	ND	ND	ND	ND
54	A	A	A	F	F
55	A	A	A	F	D
57	C	C	C	F	F
58	A	A	A	D	D
59	C	B	C	F	D
60	A	A	A	E	E
61	A	A	A	D	D
62	A	A	A	D	D
63	A	A	A	E	D
64	A	A	A	F	D
65	A	A	A	F	D
67	A	A	A	D	D
68	A	A	A	E	D
69	A	A	A	E	E
70	A	A	A	D	D
71	A	A	A	D	D
72	A	A	A	F	D
73	A	A	A	D	ND
74	A	A	A	F	ND
75	A	A	A	E	ND
76	A	A	A	E	ND
77	A	A	A	E	ND
78	A	A	A	E	D
79	A	A	A	D	D
80	A	A	A	D	D
81	A	A	A	E	D
82	C	C	C	F	F
83	A	A	A	F	D
84	A	A	A	E	D

10

20

30

40

【表 8 D】

85	C	C	C	F	D
86	C	C	C	F	F
87	A	A	A	E	D
88	A	A	A	F	D
89	A	A	A	D	D
90	A	A	A	E	D
91	A	A	A	D	D
92	A	A	A	E	D
93	C	C	C	F	F
94	A	A	A	D	D
95	A	A	A	E	F
96	A	A	A	D	D
97	A	A	A	D	D
98	A	A	A	E	D
99	A	A	A	F	F
100	A	A	A	E	E
101	A	A	A	D	E
102	A	A	A	D	F
103	A	A	A	D	E
104	C	C	C	F	F
106	A	A	A	ND	E
107	A	A	A	ND	E
108	A	A	A	ND	D
109	A	A	A	ND	E
110	A	A	A	ND	D
111	B	B	C	ND	F
112	A	A	A	ND	F
113	A	A	A	ND	E
114	A	A	A	ND	F
115	A	A	A	ND	D

10

20

30

40

【表 8 E】

A: < 3 uM;

B: 3~10 uM;

C: > 10 uM;

D: < 10 uM;

E: 10~25 uM;

F: > 25 uM

ND:決定されず

10

【0743】

マウス又はラットにおける四塩化炭素誘発肝臓線維症

四塩化炭素誘発肝臓線維症は、新規な抗線維化治療を評価するために広く使用されているとともに許容されているモデルである。四塩化炭素投与によって肝臓線維症を誘発するための方法は、Lee、J Clin Invest、1995及びTsukamoto、Semin Liver Dis、1990において記載されている。簡潔には、雄性C57BL/6匹のマウスに、4週の期間の間に週2回腹腔内注射によって投与される1mg/kgの四塩化炭素(Sigma Aldrich社、コーン油又はオリーブ油中で1:7に希釈されている)を負荷する。マウスを28日目に安楽死させる。代替の実施において、Wistarラットに、8~12週間に1週当たり3回の腹腔内注射によって四塩化炭素を投与する。研究開始の8~12週後、実験の終了時に、ラットを安楽死させる。

20

【0744】

研究の全体にわたっていくつかの時点で、及び研究の終了時に、肝臓酵素(ALT、AST、ALP等を含める)の評価のために血液を心穿刺によって収集し、処理して血清を得る。線維症重症度の評価のための標準的な組織学的方法を使用して、全ての動物からの肝臓組織を、10%中性緩衝ホルマリン中の浸漬によって収集及び固定し、処理し、パラフィン包埋し、切片化し、取り付け、Masson's Trichrome (Tri)又はPicrosirius Red (PSR)で染色する。

30

【0745】

マウス片側尿管閉塞腎臓線維症モデル

雌性C57BL/6匹のマウス(Harlan社、4~6週齢)に、食物及び水を自由に摂取させ、試験開始の前に少なくとも7日間順化させておく。順化後、マウスを麻酔にかけ、片側尿管閉塞(UUO)外科手術又は偽手術を左の腎臓に受けさせる。簡潔には、縦方向の上部左切開を行うことで、左の腎臓を曝露する。腎動脈の位置を見つけ、6/0絹糸を動脈と尿管との間に通過させる。糸を尿管の周囲に巻き付け、3回結び、尿管の完全結紮を確実にする。腎臓を腹部に戻し、腹部筋肉を縫合し、皮膚をホッチキスで閉じた。全ての動物をUUO外科手術の4日、8日、14日、21日、又は28日後に安楽死させる。屠殺に続いて、心穿刺を介して血液を収集し、腎臓を収穫し、腎臓の半分の一方を-80℃で凍結し、他方の半部分を腎臓線維症の組織病理学的判定のために10%中性緩衝ホルマリン中に固定する。

40

【0746】

ブレオマイシン皮膚線維症モデル

ブレオマイシン(Calbiochem社、Billerica MA)をリン酸緩衝生理食塩水(PBS)中に10ug/mlで溶解させ、濾過によって滅菌する。ブレオマイシン又はPBS対照を、C57/BL6又はS129マウス(Charles River社/Harlan Labs社、20~25g)の剃毛背部上の2つの位置に1日1回28日間、イソフロラン麻酔(100%のO2中5%)下で皮下注射する。28日後、マウスを安楽死させ、6mm全厚のパンチ生検を各注射部位から得る。標準的な組織病理学及びヒドロキシブ

50

ロリン生化学的アッセイによって、皮膚線維症を判定する。

【0747】

(実施例30)

カルパインを標的化する

EpMTの阻害

インビトロでのEMTの判定のため、NMuMG細胞(ATCC)を10%血清(ウシ胎児血清)増殖培地(10ug/mLのインスリンが補充されたDubecco's Modified Eagles Medium)中でコンフルエンスに至るまで増殖させ、次いで、0.5%血清培地+/-薬物インヒビター中にて24時間の飢餓を行った。細胞を次いで、0.5%血清培地中にて組換えヒトのTGF 1 (R&D Systems 5ng/mL)+/-薬物インヒビターで処置する。24時間を超える時点について、前に記述の培地を24時間毎に新しくする。細胞可溶化物をウエスタンブロットによってaSMAタンパク質発現について分析した。

【0748】

Miettinenら(1994)。「TGF-beta induced transdifferentiation of mammary epithelial cells to mesenchymal cells: involvement of type I receptors.」J Cell Biol 127 (6 Pt 2): 2021~36頁。

【0749】

Lamouilleら(2014)。「Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition.」Nat Rev Mol Cell Biol 15(3): 178~96頁。

【0750】

インビトロFMTの判定のため、正常のヒト肺線維芽細胞(NHLF)細胞(Lonza社)を線維芽細胞増殖培地-2 (Lonza CC-3131/CC-4126一括キットとともに)中で増殖させ、次いで、血清/増殖因子不含の線維芽細胞基底培地-2 (Lonza CC-3131)+/-薬物インヒビター中で24時間の飢餓を行った。細胞を次いで、TGF 1 (5ng/mL)線維芽細胞基底培地+/-薬物インヒビターで処置した。細胞可溶化物をウエスタンブロットによってaSMAタンパク質発現について分析する。

【0751】

さらなる詳細は、参照によりそれ全体が本明細書に組み込まれるPegorierら(2010)。「Bone Morphogenetic Protein (BMP)-4 and BMP-7 regulate differentially Transforming Growth Factor (TGF)-B1 in normal human lung fibroblasts (NHLF)」Respir Res 11: 85に見出すことができる。

【0752】

(実施例31)

ヒト処置

特発性肺線維症(IPF)を有する患者においてプラセボと比較した好ましい実施形態の化合物を用いる処置の効力、及びIPFを有する患者においてプラセボと比較した好ましい実施形態の化合物を用いる処置の安全性を判定する。主要転帰変数は、ベースラインから52週目までの、パーセント予測努力肺活量(FVC)の絶対変化である。他の可能なエンドポイントとしては、限定されないが以下が挙げられる:死亡率、無進行生存、FVC減退率の変化、SpO2の変化、及びバイオマーカー(HRCT画像解析;疾患活性の分子及び細胞マーカー)の変化。二次転帰尺度としては、以下が挙げられる:重要なIPF関連事象の複合転帰;無進行生存;任意の原因からの死亡率; IPFからの死亡率;ベースラインから52週目までの、パーセント予測FVCの絶対変化のカテゴリー判定;ベースラインから52週目までの息切れの変化;ベースラインから52週目までの、肺のパーセント予測ヘモグロビン(Hb)補正一酸化炭素拡散能(DLco)の変化;ベースラインから52週目までの、6分歩行試験(6MWT)中の酸素飽和度の変化;ベースラインから52週目までの、高分解能コンピューター断層撮影(HRCT)判定の変化;ベースラインから52週目までの、6MWTで歩いた距離の変化。この研究に適格な患者としては、限定されないが以下が挙げられる:以下の包含基準を満足させるような患者: IPFの診断; 40歳から80歳; FVC 50%の予測値; DLco 35%の予測値; FVC又はDLcoいずれかの90%の予測値;過去に改善なし; FVCに対する1秒(FEV1)における努力呼気量の0.80以上

10

20

30

40

50

の比;6分で150メートル歩き、6L/分未満の酸素補給で飽和 83%を維持することができる。患者は、以下の基準のいずれかを満たすならば、この研究から除外される:肺機能試験を受けられない;著しい閉塞性肺疾患又は気道の過剰応答性のエビデンス;調査者の臨床的見解において、患者は、無作為化の52週内に肺移植を必要とするとともにそれに適格であると予想される;活動性感染;肝臓疾患;2年内に死亡をもたらす可能性が高いがん又は他の医学的病態;糖尿病;妊娠又は泌乳;物質乱用;QT延長症候群の個人歴又は家族歴;他のIPF処置;研究薬物療法を受けられない;他のIPFトライアルからの離脱。患者は、プラセボ又はある量の好ましい実施形態の化合物(1mg/日~1000mg/日)のいずれかを経口的に投薬される。主要転帰変数は、ベースラインから52週目までのパーセント予測FVCの絶対変化である。患者は、無作為化の時点から、無作為化された最後の患者が52週間処置されるまで、盲検研究処置を受ける。物理的及び臨床的な実験室判定は、処置持続期間中に定義されている間隔で、例えば2週目、4週目、8週目、13週目、26週目、39週目、及び52週目で行われる。肺機能、運動耐容能、及び息切れは、処置持続期間中に定義されている間隔で、例えば13週目、26週目、39週目、及び52週目で判定される。データモニタリング委員会(DMC)は、患者の安全性を確実にするために安全性及び効力データを周期的に審査する。

10

【0753】

SScにおけるトライアル例

全身性硬化症(SSc)を有する患者においてプラセボと比較した好ましい実施形態の化合物を用いる処置の効力、及びSScを有する患者においてプラセボと比較した好ましい実施形態の化合物を有する処置の安全性を判定する。主要転帰変数は、ベースラインから48週目までの修正ロドナン皮膚スコア(mRSS)の絶対変化である。他の可能なエンドポイントとしては、限定されないが以下が挙げられる:死亡率、処置で出現した有害事象(AE)及び重篤な有害事象(SAE)を有する患者の百分率、疾患進行の複合測定、並びにバイオマーカー(C-反応性タンパク質等、疾患活性の分子及び細胞マーカー)の変化。二次転帰尺度としては、限定されないが以下が挙げられる:強皮症健康評価質問(SHAQ)スコア;健康評価質問能力障害指標(HAQ-DI);慢性疾病治療-倦怠感の機能性評価(FACIT)スコア;5-D痒みスケール等の標準化スケールによって測定される掻痒症の重症度;St. George's呼吸質問(SGRQ)スコア;圧痛関節数28(TCJ28);肺機能パラメータ;標準的バイタルサイン(血圧、心拍数、及び温度を含める);心電図測定(ECG);実験室試験(臨床化学、血液学、及び検尿);薬物動態(PK)測定。これらの測定に含まれるとともにこれらの測定に加えて、臨床的及びバイオマーカー試料、例えば皮膚生検及び血液(又は血清及び/若しくは血漿)も、処置の開始前に収集される。加えて、この研究に適格な患者としては、限定されないが、以下の基準を満足させるような患者が挙げられる:少なくとも18歳の患者;活性疾患についての基準に合うとともに60カ月以下の総疾患持続期間を有する、米国リウマチ学会(ACR)及び欧州リウマチ学会(EULAR)基準に従ったSScの診断;10 mRSS 35。患者は、以下の基準のいずれかを満たすならば、この研究から除外される:スクリーニング前の8週内の大外科手術;肘又は膝に対して遠位の領域に限定される強皮症;SSc以外のリウマチ性自己免疫疾患;スクリーニングの4週内の関節内又は非経口の副腎皮質ステロイドを含めて、任意の調査の、生物学的な、又は免疫抑制の治療の使用。患者は、プラセボ又はある量の好ましい実施形態の化合物(1mg/日~1000mg/日)のいずれかを経口的に投薬される。主要転帰変数は、ベースラインから48週目までのmRSSの絶対変化である。患者は、無作為化の時点から、無作為化された最後の患者が48週間処置されるまで、盲検研究処置を受容する。物理的及び臨床的な実験室判定は、処置持続期間中の定義されている間隔、例えば2週目、4週目、8週目、12週目、24週目、36週目、及び48週目で行われる。臨床的及びバイオマーカー試料も48週目で収集される。データモニタリング委員会(DMC)は、患者の安全性を確実にするために安全性及び効力データを周期的に審査する。

20

30

40

【0754】

一部の実施形態が例示及び記載されてきたが、当技術分野における通常の技術を有する人は、前述の明細書を読んだ後に、本明細書において説明されている通りの本技術の化合物若しくは塩、医薬組成物、誘導体、プロドラッグ、代謝物、互変異性体又はそのラセミ

50

混合物に対する変化、等価物の置換及び他の型の変更をもたらすことができる。上に記載されている各態様及び実施形態は、他の態様及び実施形態のいずれか又は全てに関して開示されているような変形形態又は態様を、それとともに含んでいる又は組み込んでいることもある。

【0755】

本技術は、その上、本技術の個々の態様の単一の例示として意図される本明細書に記載されている特別な態様に関して限定されるべきでない。この本技術の多くの修正及び変形形態は、当業者に明らかである通り、その趣旨及び範疇から逸脱することなく実施することができる。本明細書において列挙されているものに加えて本技術の範疇内の機能的に同等の方法は、前述の説明から当業者に明らかである。こうした修正及び変形形態は、添付の請求項の範疇内に入ると意図される。この本技術は、当然変動し得る特別な方法、試薬、化合物、組成物、標識化合物又は生物系に限定されないと理解されるべきである。その上、本明細書において使用されている用語法は、特別な態様のみを記載する目的であり、限定していると意図されないと理解されるべきである。したがって、本明細書は例証のみとして考えられると意図され、本技術の幅、範疇及び趣旨は、添付の請求項、その定義及びその任意の均等物によってのみ示される。

10

【0756】

本明細書において例示的に記載されている実施形態は、本明細書において具体的に開示されていない任意の要素(単数又は複数)、限定(単数又は複数)なしで適当に実践することができる。したがって、例えば、「含む」、「含める」、「含有する」等という用語は、広義に及び限定せずに読まれるものとする。加えて、本明細書において用いられる用語及び表現は、記載用語として使用されており、限定ではなく、こうした用語及び表現の使用において、表示及び記載されている特色又はその一部の任意の均等物を除外するという意図はないが、請求されている技術の範疇内で様々な修正が可能であることは認識される。加えて、「から本質的になること」という成句は、具体的に列挙されているような要素、並びに請求されている技術の基本的及び新規な特徴に実質的に影響しないような追加の要素を含むと理解される。「からなること」という成句は、特定されていない任意の要素を除外する。

20

【0757】

加えて、本開示の特色又は態様がマーカッシュグループに関して記載されている場合、当業者は、本開示がそれによって、マーカッシュグループの任意の個々のメンバー又はそのメンバーのサブグループに関して記載されていることを認識されよう。包括的開示内に入る、より狭い種及び亜属の分類の各々も、本技術の一部を形成する。これは、削除された材料が本明細書において具体的に列挙されているか否かにかかわらず、任意の対象物を類概念から除く但し書き又は否定的な限定を有する本技術の包括的記載を含む。

30

【0758】

この明細書において参照されている全ての公報、特許出願、発行特許、及び他の文献(例えば、学術誌、記事及び/又は教科書)は、各個々の公報、特許出願、発行特許、又は他の文献が参照によりそれ全体が組み込まれると具体的に及び個々に示されているごとく、参照により本明細書に組み込まれる。参照により組み込まれるテキストに含有される定義は、この開示における定義と矛盾する範囲については除外される。

40

【0759】

他の実施形態は、以下の請求項において、こうした請求項が権利を与えられるものと均等物の全範疇と一緒に説明されている。

【0760】

本発明は、特に、好ましい実施形態及び様々な代替実施形態を参照して表示及び記載されてきたが、形態及び詳細における様々な変化が、本発明の趣旨及び範疇から逸脱することなく、その中で行われ得ることが、関連技術分野における技能者によって理解されよう。

【0761】

50

本明細書の本体内で列挙されている全ての参照、発行特許及び特許出願は、本明細書によって参照によりそれら全体が全ての目的で組み込まれる。

【 0 7 6 2 】

本発明は、実施形態及び実施例を参照して記載されてきたが、多数の及び様々な修正が本発明の趣旨から逸脱することなく行われ得ると、理解されるべきである。したがって、本発明は、以下の請求項によってのみ限定される。

【 0 7 6 3 】

(参考文献)

1. U.S. Patent No. 5,145,684
2. Goll et al. (2003). "The calpain system." *Physiol Rev* 83(3):731-801.
3. Schad et al. (2002). "A novel human small subunit of calpains." *Biochem J* 362(Pt 2):383-8.
4. Ravulapalli et al. (2009). "Distinguishing between calpain heterodimerization and homodimerization." *FEBS J* 276(4):973-82.
5. Dourdin et al. (2001). "Reduced cell migration and disruption of the actin cytoskeleton in calpain-deficient embryonic fibroblasts." *J Biol Chem* 276(51):48382-8. 20
6. Leloup et al. (2006). "Involvement of calpains in growth factor-mediated migration." *Int J Biochem Cell Biol* 38(12):2049-63.
7. Janossy et al. (2004). "Calpain as a multi-site regulator of cell cycle." *Biochem Pharmacol* 67(8):1513-21.
8. Santos et al. (2012). "Distinct regulatory functions of calpain 1 and 2 during neural stem cell self-renewal and differentiation." *PLoS One* 7(3):e33468.
9. Miettinen et al. (1994). "TGF-beta induced transdifferentiation of mammary epithelial cells to mesenchymal cells: involvement of type I receptors." *J Cell Biol* 127(6 Pt 2):2021-36. 30
10. Lamouille et al. (2014). "Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition." *Nat Rev Mol Cell Biol* 15(3):178-96.
11. Pegorier et al. (2010). "Bone Morphogenetic Protein (BMP)-4 and BMP-7 regulate differentially Transforming Growth Factor (TGF)-B1 in normal human lung fibroblasts (NHLF)" *Respir Res* 11:85. 40

【 手 続 補 正 書 】

【 提 出 日 】 令 和 2 年 3 月 9 日 (2 0 2 0 . 3 . 9)

【 手 続 補 正 1 】

【 補 正 対 象 書 類 名 】 特 許 請 求 の 範 囲

【 補 正 対 象 項 目 名 】 全 文

【 補 正 方 法 】 変 更

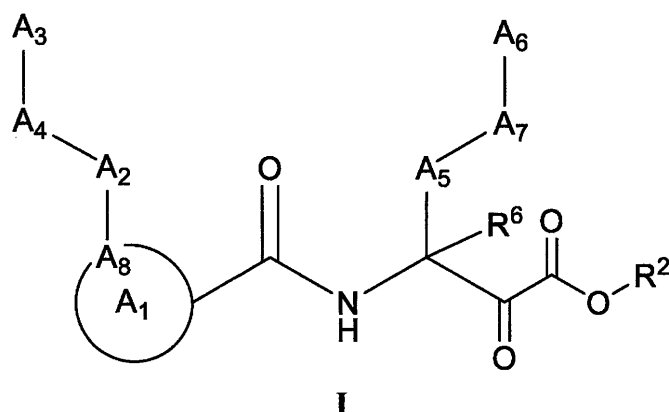
【 補 正 の 内 容 】

【 特 許 請 求 の 範 囲 】

【請求項1】

式I:

【化1】



の構造を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩

[式中、

A_1 は、置換されていてもよい5員、8員、又は9員のヘテロアリールからなる群から選択され、

A_2 は、置換されていてもよい3員~10員のヘテロシクリル、置換されていてもよい C_{6-10} アリール、置換されていてもよい5員~10員のヘテロアリール、置換されていてもよい C_{3-10} カルボシクリル、 $-CR_2-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-NR-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-C-C-$ 、 $-OC(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-NHC(O)O-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-NHC(S)NH-$ 、 $-NHC(S)O-$ 、 $-NHC(S)-$ 、及び単結合からなる群から選択され、

A_4 は、置換されていてもよい C_{6-10} アリール、置換されていてもよい5員~10員のヘテロアリール、置換されていてもよい3員~10員のヘテロシクリル、置換されていてもよい C_{3-10} カルボシクリル、置換されていてもよい C_1-4 アルキル、 $-(CR_2)_n-S-(CR_2)_n-$ 、 $-(CR_2)_n-S(=O)-(CR_2)_n-$ 、 $-(CR_2)_n-SO_2-(CR_2)_n-$ 、 $-(CR_2)_n-O-(CR_2)_n-$ 、 $-(CR_2)_n-C(=S)-(CR_2)_n-$ 、 $-(CR_2)_n-C(=O)-(CR_2)_n-$ 、 $-(CR_2)_n-NR-(CR_2)_n-$ 、 $-(CR_2)_n-CH=CH-(CR_2)_n-$ 、 $-(CR_2)_n-OC(O)NH-(CR_2)_n-$ 、 $-(CR_2)_n-NHC(O)NH-(CR_2)_n-$ 、 $-(CR_2)_n-NHC(O)O-(CR_2)_n-$ 、 $-(CR_2)_n-NHC(O)-(CR_2)_n-$ 、 $-(CR_2)_n-NHC(S)NH-(CR_2)_n-$ 、 $-(CR_2)_n-NHC(S)O-(CR_2)_n-$ 、 $-(CR_2)_n-NHC(S)-(CR_2)_n-$ 、及び単結合からなる群から選択され、

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

A_3 は、置換されていてもよい C_{6-10} アリール、置換されていてもよい5員~10員のヘテロアリール、置換されていてもよい3員~10員のヘテロシクリル、及び置換されていてもよい C_{3-10} カルボシクリルからなる群から選択され、又は A_2 が、置換されていてもよい3員~10員のヘテロシクリル、置換されていてもよい C_{6-10} アリール、置換されていてもよい5員~10員のヘテロアリール、及び置換されていてもよい C_{3-10} カルボシクリルから選択される場合、 A_3 は、水素、置換されていてもよい C_{6-10} アリール、置換されていてもよい5員~10員のヘテロアリール、置換されていてもよい3員~10員のヘテロシクリル、置換されていてもよい C_{3-10} カルボシクリル、 $-C-CH$ 、及び置換されていてもよい2員~5員のポリエチレングリコールからなる群から選択され、

A_5 は、置換されていてもよい3員~10員のヘテロシクリル、置換されていてもよい C_{6-10} アリール、置換されていてもよい5員~10員のヘテロアリール、置換されていてもよい C_{3-10} カルボシクリル、置換されていてもよい C_1-8 アルキル、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-NR-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-OC(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-NHC(O)O-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-NHC(S)NH-$ 、 $-NHC(S)O-$ 、 $-NHC(S)-$ 、及び単結合からなる群から選択され、

A_6 は、置換されていてもよい $C_6 \sim 10$ アリアル、置換されていてもよい5員～10員のヘテロアリアル、置換されていてもよい3員～10員のヘテロシクリル、置換されていてもよい $C_3 \sim 10$ カルボシクリル、置換されていてもよい $C_1 \sim 8$ アルキル、置換されていてもよい $C_2 \sim 8$ アルケニル、置換されていてもよい-O- $C_1 \sim 6$ アルキル、置換されていてもよい-O $C_2 \sim 6$ アルケニル、-OSO₂CF₃、及び任意の天然又は非天然アミノ酸側鎖からなる群から選択され、 A_7 は、置換されていてもよい $C_6 \sim 10$ アリアル、置換されていてもよい5員～10員のヘテロアリアル、置換されていてもよい3員～10員のヘテロシクリル、置換されていてもよい $C_3 \sim 10$ カルボシクリル、置換されていてもよい $C_1 \sim 8$ アルキル、-S-、S(=O)-、-SO₂-、-O-、-C(=S)-、-C(=O)-、-NR-、-CH=CH-、-OC(O)NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(O)O-、-NHC(O)-、-NHC(S)NH-、-NHC(S)O-、-NHC(S)-、及び単結合からなる群から選択され、 A_5 及び A_7 が単結合であるとき、 A_6 は、 R^6 が結合している炭素に直接結合しており、 A_8 は、 A_1 の環員であり、C及びNからなる群から選択され、 R は独立して、-H、ハロ、置換されていてもよい $C_1 \sim 4$ アルキル、置換されていてもよい $C_1 \sim 8$ アルコキシアルキル、置換されていてもよい2員～5員のポリエチレングリコール、置換されていてもよい $C_3 \sim 7$ カルボシクリル、置換されていてもよい5員～10員のヘテロシクリル、置換されていてもよい $C_6 \sim 10$ アリアル、置換されていてもよい $C_6 \sim 10$ アリアル($C_1 \sim C_6$)アルキル、及び置換されていてもよい5員～10員のヘテロアリアルから選択され、 R^2 は独立して、-H、置換されていてもよい $C_1 \sim 4$ アルキル、置換されていてもよい $C_1 \sim 8$ アルコキシアルキル、置換されていてもよい2員～5員のポリエチレングリコール、置換されていてもよい $C_3 \sim 7$ カルボシクリル、置換されていてもよい5員～10員のヘテロシクリル、置換されていてもよい $C_6 \sim 10$ アリアル、及び置換されていてもよい $C_6 \sim 10$ アリアル($C_1 \sim C_6$)アルキルから選択され、 R^6 は独立して、-H及び置換されていてもよい $C_1 \sim 4$ アルキルから選択され、 n はそれぞれ独立して、0～3の整数となるように選択される]。

【請求項2】

式中、

A_1 が、置換されていてもよい5員、8員、又は9員のヘテロアリアルからなる群から選択され、

A_2 が、置換されていてもよい3員～10員のヘテロシクリル、置換されていてもよい $C_6 \sim 10$ アリアル、置換されていてもよい5員～10員のヘテロアリアル、置換されていてもよい $C_3 \sim 10$ カルボシクリル、-CR₂-、-S-、-S(=O)-、-SO₂-、-O-、-C(=S)-、-C(=O)-、-NR-、-CH=CH-、-OC(O)NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(O)O-、-NHC(O)-、-NHC(S)NH-、-NHC(S)O-、-NHC(S)-、及び単結合からなる群から選択され、

A_4 が、置換されていてもよい $C_6 \sim 10$ アリアル、置換されていてもよい5員～10員のヘテロアリアル、置換されていてもよい3員～10員のヘテロシクリル、置換されていてもよい $C_3 \sim 10$ カルボシクリル、置換されていてもよい $C_1 \sim 4$ アルキル、-S-、S(=O)-、-SO₂-、-O-、-C(=S)-、-C(=O)-、-NR-、-CH=CH-、-OC(O)NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(O)O-、-NHC(O)-、-NHC(S)NH-、-NHC(S)O-、-NHC(S)-、及び単結合からなる群から選択され、

A_3 が、置換されていてもよい $C_6 \sim 10$ アリアル、置換されていてもよい5員～10員のヘテロアリアル、置換されていてもよい3員～10員のヘテロシクリル、及び置換されていてもよい $C_3 \sim 10$ カルボシクリルからなる群から選択され、

A_6 が、置換されていてもよい $C_6 \sim 10$ アリアル、置換されていてもよい5員～10員のヘテロアリアル、置換されていてもよい3員～10員のヘテロシクリル、置換されていてもよい $C_3 \sim 10$ カルボシクリル、置換されていてもよい $C_1 \sim 8$ アルキル、置換されていてもよい-O- $C_1 \sim 6$ アルキル、置換されていてもよい-O- $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び任意の天然又は非天然アミノ酸側鎖からなる群から選択され、

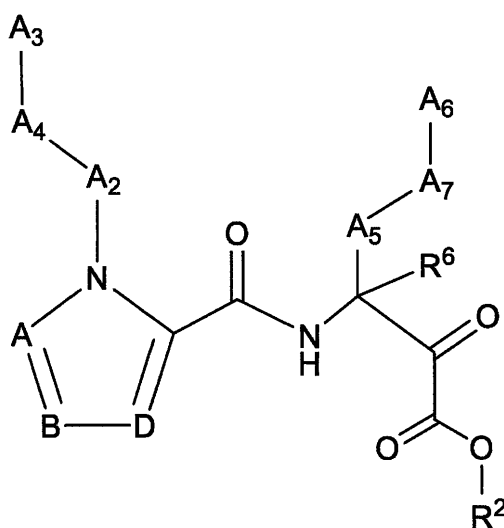
R が独立して、-H、ハロ、置換されていてもよい $C_1 \sim 4$ アルキル、置換されていてもよい $C_1 \sim 8$ アルコキシアルキル、置換されていてもよい2員～5員のポリエチレングリコール、置換されていてもよい $C_3 \sim 7$ カルボシクリル、置換されていてもよい5員～10員のヘテロシクリル、置換されていてもよい $C_6 \sim 10$ アリアル、置換されていてもよい $C_6 \sim 10$ アリアル(C_1

~C₆)アルキル、及び置換されていてもよい5員~10員のヘテロアリールから選択され、R²が独立して、-H、置換されていてもよいC₁~₄アルキル、置換されていてもよいC₁~₈アルコシアルキル、置換されていてもよい2員~5員のポリエチレングリコール、置換されていてもよいC₃~₇カルボシクリル、置換されていてもよい5員~10員のヘテロシクリル、置換されていてもよいC₆~₁₀アリール、及び置換されていてもよいC₆~₁₀アリール(C₁~C₆)アルキルから選択される、
請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

式I-a:

【化2】



I-a

の構造を有する請求項1又は2に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩
[式中、

A、B及びDは各々独立して、C(R⁴)及びNからなる群から選択され、

各R⁴は独立して、-H、C₁~₄アルキル、C₁~₄ハロアルキル、C₃~₇カルボシクリル(ハロ、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルコキシ、C₁~C₆ハロアルキル、及びC₁~C₆ハロアルコキシで置換されていてもよい)、ハロ、ヒドロキシ、及びC₁~C₆アルコキシからなる群から選択される]。

【請求項4】

A、B及びDが独立して、CH及びNからなる群から選択される、請求項3に記載の化合物。

【請求項5】

AがNであり、BがCHであり、DがCHである、請求項3に記載の化合物。

【請求項6】

AがCHであり、BがNであり、DがCHである、請求項3に記載の化合物。

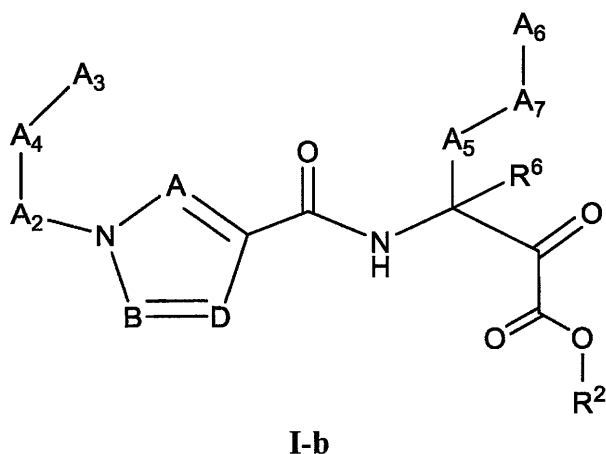
【請求項7】

AがNであり、BがNであり、DがNである、請求項3に記載の化合物。

【請求項8】

式I-b:

【化3】



の構造を有する請求項1又は2に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩
[式中、

A、B及びDは各々独立して、C(R⁴)及びNからなる群から選択され、
各R⁴は独立して、-H、C₁~₄アルキル、C₁~₄ハロアルキル、C₃~₇カルボシクリル(ハロ、
C₁~₆アルキル、C₁~₆アルコキシ、C₁~₆ハロアルキル、及びC₁~₆ハロアルコキシで
置換されていてもよい)、ハロ、ヒドロキシ、及びC₁~₆アルコキシからなる群から選択
される]。

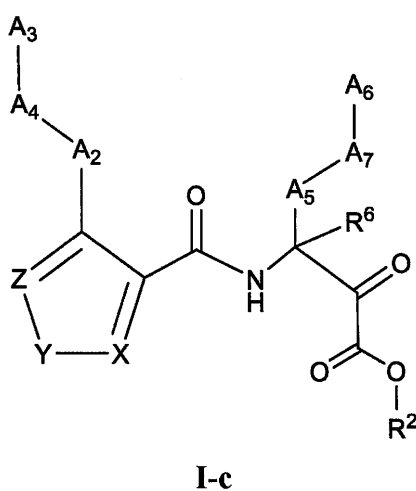
【請求項9】

A、B及びDが独立して、CH及びNからなる群から選択される、請求項8に記載の化合物。

【請求項10】

式I-c:

【化4】



の構造を有する請求項1又は2に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩
[式中、

Yは、NR⁵、O、S及びSO₂からなる群から選択され、

X及びZは各々独立して、C(R⁴)及びNからなる群から選択され、

各R⁴は独立して、-H、C₁~₄アルキル、C₁~₄ハロアルキル、C₃~₇カルボシクリル(ハロ、C₁~₆アルキル、C₁~₆アルコキシ、C₁~₆ハロアルキル、及びC₁~₆ハロアルコキシで置換されていてもよい)、ハロ、ヒドロキシ、及びC₁~₆アルコキシからなる群から選択され、

R⁵は、-H、C₁~₄アルキル、C₁~₄ハロアルキル、及びC₃~₇カルボシクリル(ハロ、C₁~₆アルキル、C₁~₆アルコキシ、C₁~₆ハロアルキル、及びC₁~₆ハロアルコキシで置換されていてもよい)からなる群から選択される]。

【請求項 1 1】

ZがNであり、YがNR⁵であり、XがCHである、請求項10に記載の化合物。

【請求項 1 2】

R⁵が、-H、C₁~₄アルキル、C₁~₄ハロアルキル及びシクロプロピルからなる群から選択される、請求項11に記載の化合物。

【請求項 1 3】

ZがNであり、YがOであり、XがC(R⁴)である、請求項10に記載の化合物。

【請求項 1 4】

ZがNであり、YがSであり、XがC(R⁴)である、請求項10に記載の化合物。

【請求項 1 5】

ZがC(R⁴)であり、YがSであり、XがC(R⁴)である、請求項10に記載の化合物。

【請求項 1 6】

ZがC(R⁴)であり、YがOであり、XがC(R⁴)である、請求項10に記載の化合物。

【請求項 1 7】

ZがC(R⁴)であり、YがSであり、XがNである、請求項10に記載の化合物。

【請求項 1 8】

ZがC(R⁴)であり、YがOであり、XがNである、請求項10に記載の化合物。

【請求項 1 9】

ZがNであり、YがSであり、XがNである、請求項10に記載の化合物。

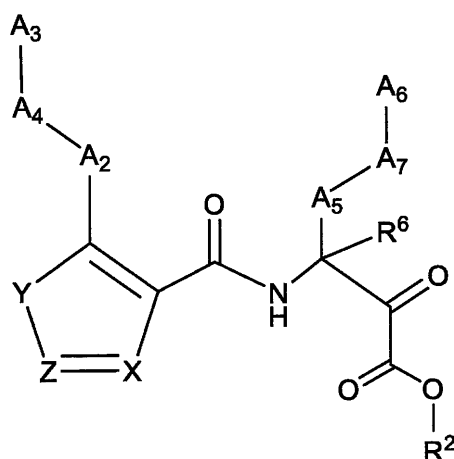
【請求項 2 0】

ZがNであり、YがOであり、XがNである、請求項10に記載の化合物。

【請求項 2 1】

式 I-d:

【化 5】



I-d

の構造を有する請求項1又は2に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩

[式中、

Yは、NR⁵、O、S及びSO₂からなる群から選択され、

X及びZは各々独立して、C(R⁴)及びNからなる群から選択され、

各R⁴は独立して、-H、C₁~₄アルキル、C₁~₄ハロアルキル、C₃~₇カルボシクリル(ハロ、C₁~₆アルキル、C₁~₆アルコキシ、C₁~₆ハロアルキル、及びC₁~₆ハロアルコキシで置換されていてもよい)、ハロ、ヒドロキシ、及びC₁~₆アルコキシからなる群から選択され、

R⁵は、-H、C₁~₄アルキル、C₁~₄ハロアルキル、及びC₃~₇カルボシクリル(ハロ、C₁~₆アルキル、C₁~₆アルコキシ、C₁~₆ハロアルキル、及びC₁~₆ハロアルコキシで置換されていてもよい)からなる群から選択される]。

【請求項22】

X及びZが独立して、CH及びNからなる群から選択される、請求項21に記載の化合物。

【請求項23】

YがNR⁵であり、ZがNであり、XがCHである、請求項21に記載の化合物。

【請求項24】

ZがC(R⁴)であり、YがOであり、XがNである、請求項21に記載の化合物。

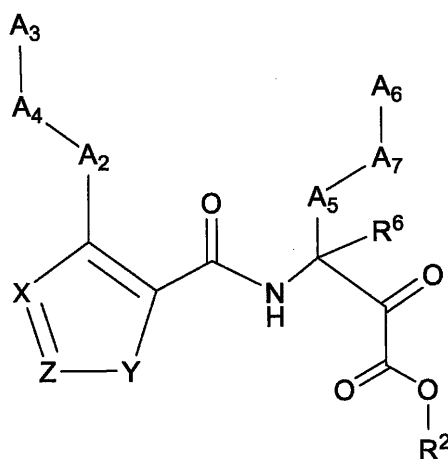
【請求項25】

ZがC(R⁴)であり、YがSであり、XがNである、請求項21に記載の化合物。

【請求項26】

式I-e:

【化6】



I-e

の構造を有する請求項1又は2に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩

[式中、

Yは、NR⁵、O、S及びSO₂からなる群から選択され、

X及びZは各々独立して、C(R⁴)及びNからなる群から選択され、

各R⁴は独立して、-H、C₁~₄アルキル、C₁~₄ハロアルキル、C₃~₇カルボシクリル(ハロ、C₁~₆アルキル、C₁~₆アルコキシ、C₁~₆ハロアルキル、及びC₁~₆ハロアルコキシで置換されていてもよい)、ハロ、ヒドロキシ、及びC₁~₆アルコキシからなる群から選択され、

R⁵は、-H、C₁~₄アルキル、C₁~₄ハロアルキル、及びC₃~₇カルボシクリル(ハロ、C₁~₆アルキル、C₁~₆アルコキシ、C₁~₆ハロアルキル、及びC₁~₆ハロアルコキシで置換されていてもよい)からなる群から選択される]。

【請求項27】

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

【請求項28】

XがCHであり、ZがNであり、YがNR⁵である、請求項26に記載の化合物。

【請求項29】

XがNであり、ZがC(R⁴)であり、YがOである、請求項26に記載の化合物。

【請求項30】

R⁴が、-H及びC₁~₄アルキルから選択される、請求項29に記載の化合物。

【請求項31】

XがNであり、ZがC(R⁴)であり、YがSである、請求項30に記載の化合物。

【請求項32】

XがNであり、ZがNであり、YがSである、請求項30に記載の化合物。

【請求項33】

A₂、A₄及びA₃の、置換されていてもよい部分の少なくとも1つが、¹⁸Fで置換されている、請求項1から32のいずれか一項に記載の化合物。

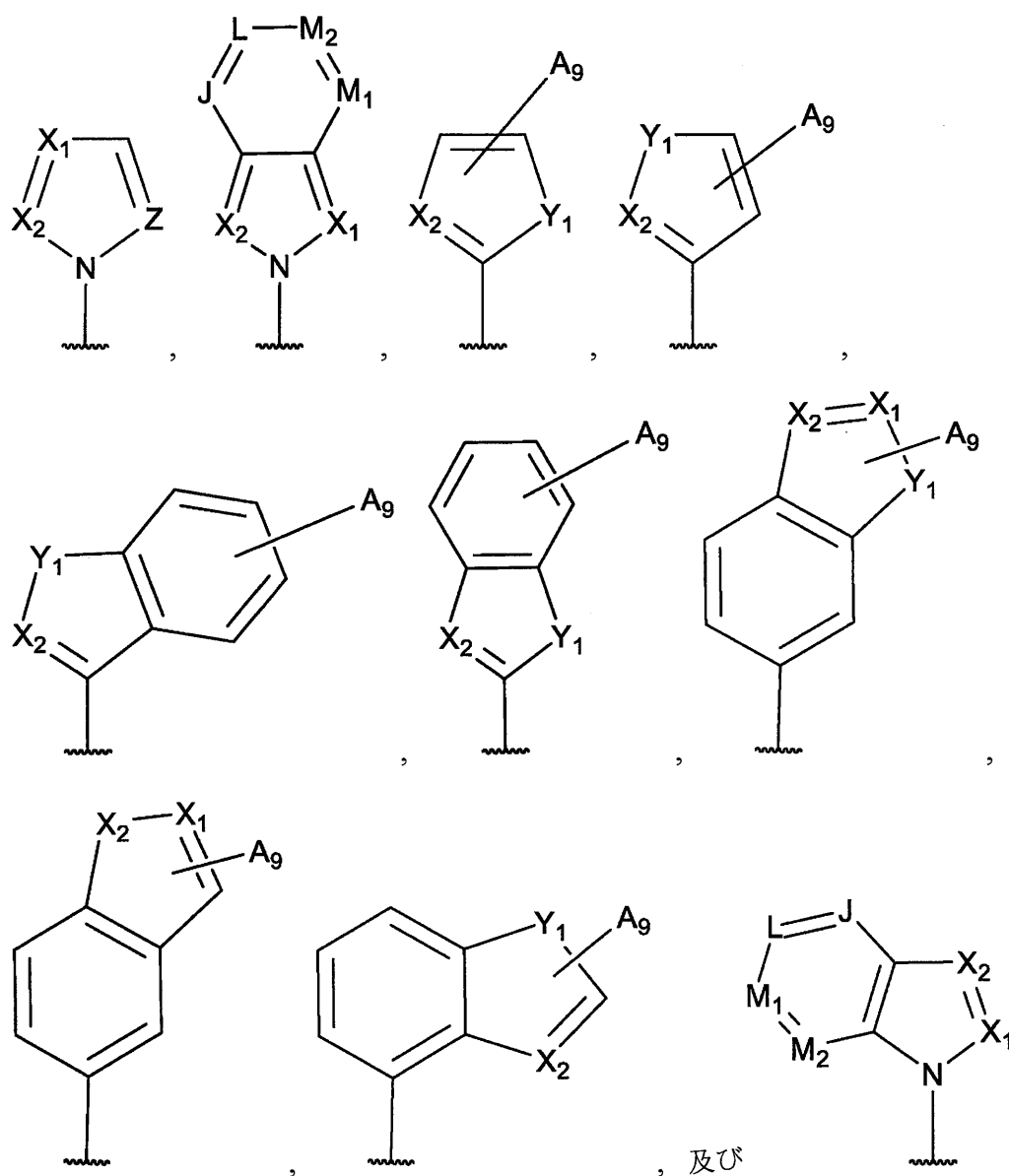
【請求項34】

A₂、A₄及びA₃の、置換されていてもよい部分の少なくとも1つが、1つ又は複数の¹¹Cを含有するC₁~₆アルキルで置換されている、請求項1から33のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項35】

A₃が、

【化7】



からなる群から選択され、

A₉が、H、C₆-₁₀アリール、5員~10員のヘテロアリール、3員~10員のヘテロシクリル、及びC₃-₁₀カルボシクリル、C₁-₄アルキルからなる群から選択され、

X₂、X₁及びZが各々独立して、C(R⁴)及びNからなる群から選択され、

Y₁が、NR⁵、O及びSからなる群から選択され、

J、L、M₁及びM₂が各々独立して、C(R⁴)及びNからなる群から選択され、

R⁴が、-H、C₁-₄アルキル、C₁-₄ハロアルキル、C₃-₇カルボシクリル(ハロ、C₁-₆アルキル、C₁-₆アルコキシ、C₁-₆ハロアルキル、及びC₁-₆ハロアルコキシで置換されていてもよい)、ハロ、ヒドロキシ、及びC₁-₆アルコキシからなる群から選択され、

R⁵が、-H、C₁-₄アルキル、C₁-₄ハロアルキル、及びC₃-₇カルボシクリル(ハロ、C₁-₆アルキル、C₁-₆アルコキシ、C₁-₆ハロアルキル、及びC₁-₆ハロアルコキシで置換されていてもよい)からなる群から選択される、

請求項1~34のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項36】

A₃が、置換されていてもよいC₆~₁₀アリールである、請求項1から34のいずれか一項に記載の化合物。

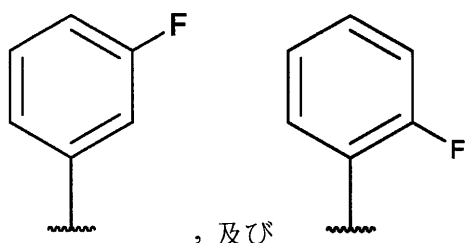
【請求項37】

A₃がフェニルである、請求項36に記載の化合物。

【請求項38】

A₃が、

【化8】



からなる群から選択される、請求項36に記載の化合物。

【請求項39】

A₃が、置換されていてもよい5員~10員のヘテロアリールである、請求項1から34のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項40】

A₂が単結合である、請求項1から38のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項41】

A₂が-CH₂-である、請求項1から38のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項42】

A₂が-CH=CH-である、請求項1から38のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項43】

A₂が-O-である、請求項1から39のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項44】

A₂が-S-である、請求項1から38のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項45】

A₂がフェニルである、請求項1から38のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項46】

A₂が、置換されていてもよい3員~10員のヘテロシクリル、置換されていてもよいC₆~₁₀アリール、置換されていてもよい5員又は7員~10員のヘテロアリール、置換されていてもよいC₃~₁₀カルボシクリル、-S-、-S(=O)-、-SO₂-、-C(=S)-、-C(=O)-、-NR-、-CH=CH-、-C C-、-OC(O)NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(O)O-、-NHC(S)NH-、-NHC(S)O-及び-NHC(S)-からなる群から選択される、請求項1から38のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項47】

A₂が、置換されていてもよい3員~10員のヘテロシクリル、置換されていてもよいC₆~₁₀アリール、置換されていてもよい5員~10員のヘテロアリール、置換されていてもよいC₃~₁₀カルボシクリル、及び-C C-からなる群から選択される、請求項1から38のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項48】

A₂が、置換されていてもよい3員~10員のヘテロシクリル、置換されていてもよいC₆~₁₀アリール、置換されていてもよい5員~10員のヘテロアリール、及び置換されていてもよいC₃~₁₀カルボシクリルからなる群から選択される、請求項1から38のいずれか一項に記載の化合物。

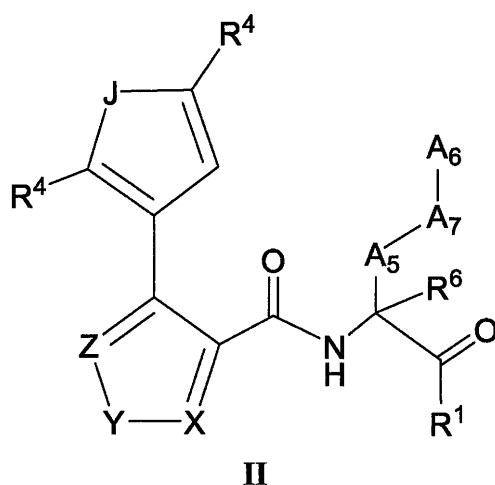
【請求項 49】

A₄が単結合である、請求項1から48のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 50】

式II:

【化 9】



の構造を有する化合物であって、

[式中、

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

A₆は、置換されていてもよいC₆～10アリール、置換されていてもよい5員～10員のヘテロアリール、置換されていてもよい3員～10員のヘテロシクリル、置換されていてもよいC₃～10カルボシクリル、置換されていてもよいC₁～8アルキル、置換されていてもよいC₂～8アルケニル、置換されていてもよい-O-C₁～6アルキル、置換されていてもよい-O-C₂～6アルケニル、-OSO₂CF₃、及び任意の天然又は非天然アミノ酸側鎖からなる群から選択され、

A₇は、置換されていてもよいC₆～10アリール、置換されていてもよい5員～10員のヘテロアリール、置換されていてもよい3員～10員のヘテロシクリル、置換されていてもよいC₃～10カルボシクリル、置換されていてもよいC₁～8アルキル、-S-、S(=O)-、-SO₂-、-O-、-C(=S)-、-C(=O)-、-NR-、-CH=CH-、-OC(O)NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(O)O-、-NHC(O)-、-NHC(S)NH-、-NHC(S)O-、-NHC(S)-、及び単結合からなる群から選択され、

A₅及びA₇が単結合であるとき、A₆は、R⁶が結合している炭素に直接結合しており、

Yは、NR⁵及びSからなる群から選択され、

X及びZは各々独立して、C(R⁴)及びNからなる群から選択され、

Jは、O及びSからなる群から選択され、

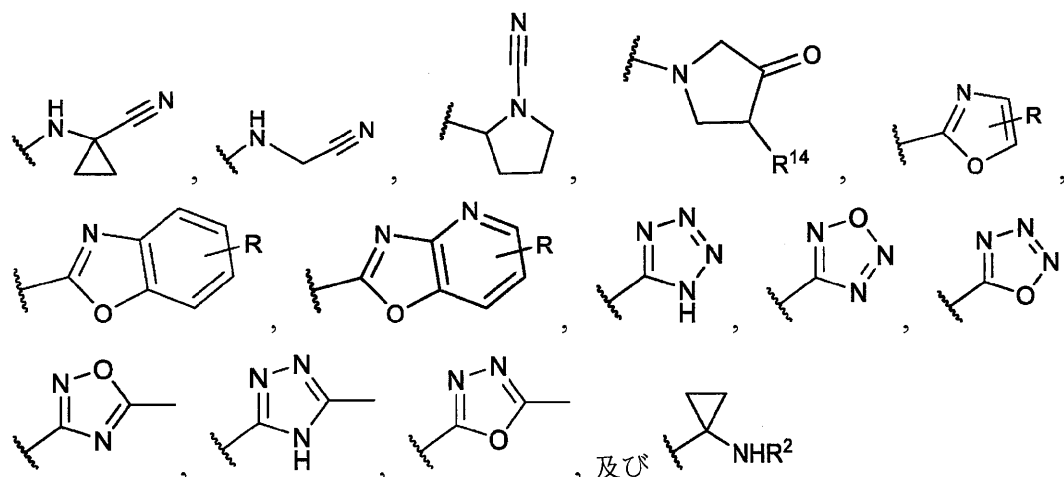
各R⁴は独立して、-H、C₁～4アルキル、C₁～4ハロアルキル、C₃～7カルボシクリル(ハロ、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆ハロアルキル、及びC₁～C₆ハロアルコキシで置換されていてもよい)、ハロ、ヒドロキシ、及びC₁～C₆アルコキシからなる群から選択され、

R⁵は、-H、C₁～4アルキル、C₁～4ハロアルキル、及びC₃～7カルボシクリル(ハロ、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆ハロアルキル、及びC₁～C₆ハロアルコキシで置換されていてもよい)からなる群から選択され、

R¹は、H、-OH、-COOR²、C₁～4ハロアルキル、-COOH、-CH₂NO₂、-C(=O)NOR、-NH₂、-CONR²

R^3 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CF}_3)\text{NR}^2\text{R}^3$ 、 $-\text{C}(\text{F})=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ 、

【化10】



からなる群から選択され、

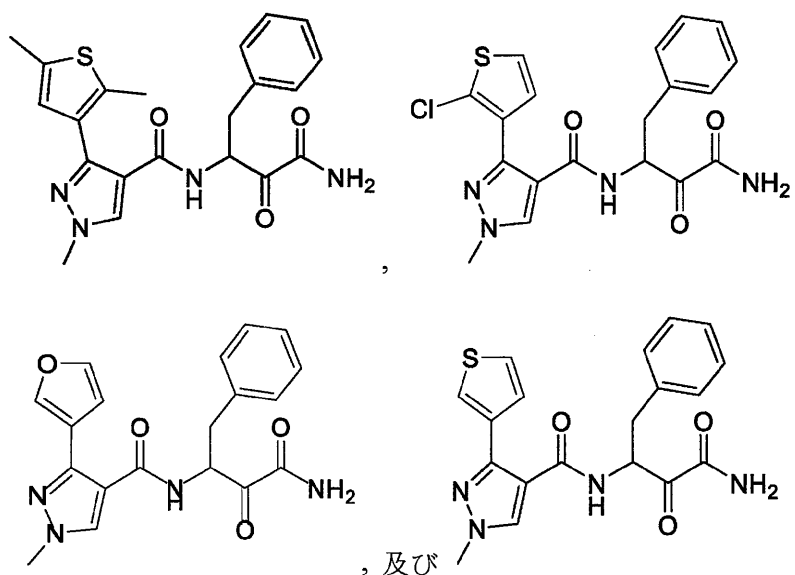
R^{14} は、ハロゲンであり、

各 R 、 R^2 及び R^3 は独立して、 $-\text{H}$ 、置換されていてもよい $\text{C}_1 \sim 4$ アルキル、置換されていてもよい $\text{C}_1 \sim 8$ アルコキシアルキル、置換されていてもよい2員～5員のポリエチレングリコール、置換されていてもよい $\text{C}_3 \sim 7$ カルボシクリル、置換されていてもよい5員～10員のヘテロシクリル、置換されていてもよい $\text{C}_6 \sim 10$ アリール、置換されていてもよい $\text{C}_6 \sim 10$ アリール($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$)アルキル、及び置換されていてもよい5員～10員のヘテロアリールから選択され、

R^6 は独立して、 $-\text{H}$ 及び置換されていてもよい $\text{C}_1 \sim 4$ アルキルから選択され、

n はそれぞれ独立して、0～3の整数となるように選択される]

【化11】



からなる群から選択されない化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 5 1】

ZがNであり、YがNR⁵であり、XがCHである、請求項50に記載の化合物。

【請求項 5 2】

R⁵が、-H、C₁ - 4アルキル、C₁ ~ C₄ハロアルキル及びシクロプロピルからなる群から選択される、請求項51に記載の化合物。

【請求項 5 3】

ZがNであり、YがSであり、XがNである、請求項50に記載の化合物。

【請求項 5 4】

R¹が-CONR²R³である、請求項50に記載の化合物。

【請求項 5 5】

R¹が-CONH₂である、請求項50に記載の化合物。

【請求項 5 6】

R²が-Hであり、R³が、置換されていてもよいC₁ - 4アルキルである、請求項54に記載の化合物。

【請求項 5 7】

R²が-Hであり、R³が、-H、C-アミドで置換されていてもよいC₁ ~ C₄アルキル、及びC₃ ~ C₆シクロアルキルからなる群から選択される、請求項54に記載の化合物。

【請求項 5 8】

R³が、エチル又はシクロプロピルから選択される、請求項57に記載の化合物。

【請求項 5 9】

R³が、C-アミドで置換されているメチルである、請求項57に記載の化合物。

【請求項 6 0】

R³が-Hである、請求項57に記載の化合物。

【請求項 6 1】

R³が、置換されていてもよいC₁ - 4アルキルである、請求項57に記載の化合物。

【請求項 6 2】

R³がベンジルである、請求項57に記載の化合物。

【請求項 6 3】

R¹が-COOR²である、請求項50に記載の化合物。

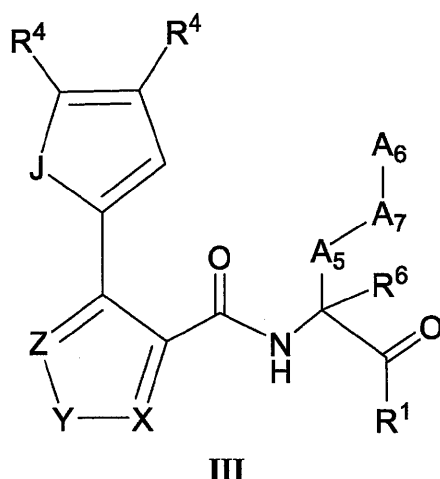
【請求項 6 4】

R²が、-H、C-アミドで置換されていてもよいC₁ ~ C₄アルキル、及びC₃ ~ C₆シクロアルキルからなる群から選択される、請求項63に記載の化合物。

【請求項 6 5】

式III:

【化 1 2】



の構造を有する化合物であって、

[式中、

A_5 は、置換されていてもよい3員～10員のヘテロシクリル、置換されていてもよい C_{6-10} アリール、置換されていてもよい5員～10員のヘテロアリール、置換されていてもよい C_3-10 カルボシクリル、置換されていてもよい C_1-8 アルキル、-S-、-S(=O)-、-SO₂-、-O-、-C(=S)-、-C(=O)-、-NR-、-CH=CH-、-OC(O)NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(O)O-、-NHC(O)-、-NHC(S)NH-、-NHC(S)O-、-NHC(S)-、及び単結合からなる群から選択され、

A_6 は、置換されていてもよい C_{6-10} アリール、置換されていてもよい5員～10員のヘテロアリール、置換されていてもよい3員～10員のヘテロシクリル、置換されていてもよい C_3-10 カルボシクリル、置換されていてもよい C_1-8 アルキル、置換されていてもよい C_2-8 アルケニル、置換されていてもよい-O- C_1-6 アルキル、置換されていてもよい-O- C_2-6 アルケニル、-OSO₂CF₃、及び任意の天然又は非天然アミノ酸側鎖からなる群から選択され、

A_7 は、置換されていてもよい C_{6-10} アリール、置換されていてもよい5員～10員のヘテロアリール、置換されていてもよい3員～10員のヘテロシクリル、置換されていてもよい C_3-10 カルボシクリル、置換されていてもよい C_1-8 アルキル、-S-、S(=O)-、-SO₂-、-O-、-C(=S)-、-C(=O)-、-NR-、-CH=CH-、-OC(O)NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(O)O-、-NHC(O)-、-NHC(S)NH-、-NHC(S)O-、-NHC(S)-、及び単結合からなる群から選択され、

A_5 及び A_7 が単結合であるとき、 A_6 は、 R^6 が結合している炭素に直接結合しており、

Y は、NR⁵ 及びSからなる群から選択され、

X 及びZ は各々独立して、C(R^4) 及びNからなる群から選択され、

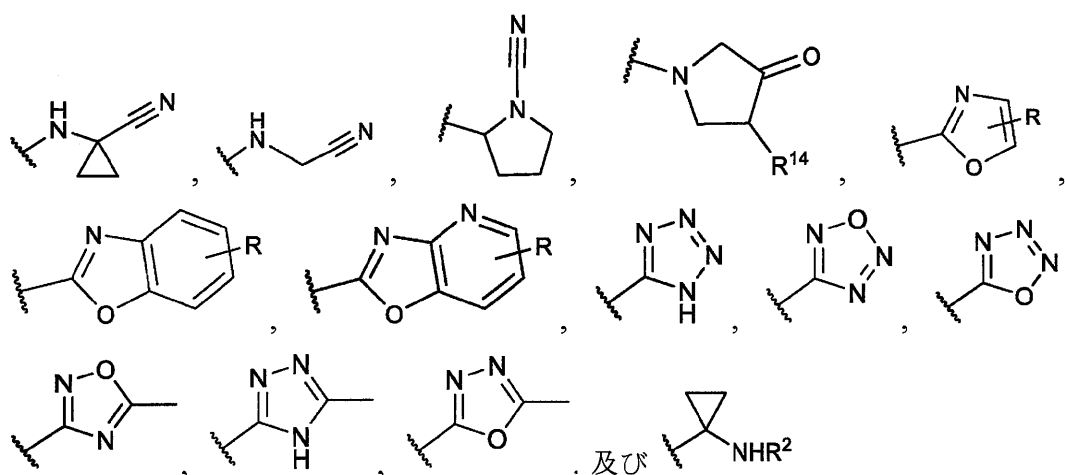
J は、O 及びSからなる群から選択され、

各 R^4 は独立して、-H、 C_1-4 アルキル、 C_1-4 ハロアルキル、 C_3-7 カルボシクリル(ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルキル、及び C_1-C_6 ハロアルコキシで置換されていてもよい)、ハロ、ヒドロキシ、及び C_1-C_6 アルコキシからなる群から選択され、

R^5 は、-H、 C_1-4 アルキル、 C_1-4 ハロアルキル、及び C_3-7 カルボシクリル(ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルキル、及び C_1-C_6 ハロアルコキシで置換されていてもよい)からなる群から選択され、

R^1 は、H、-OH、-COOR²、 C_1-4 ハロアルキル、-COOH、-CH₂NO₂、-C(=O)NOR、-NH₂、-CONR²R³、-CH(CH₃)=CH₂、-CH(CF₃)NR²R³、-C(F)=CHCH₂CH₃、

【化 1 3】



からなる群から選択され、

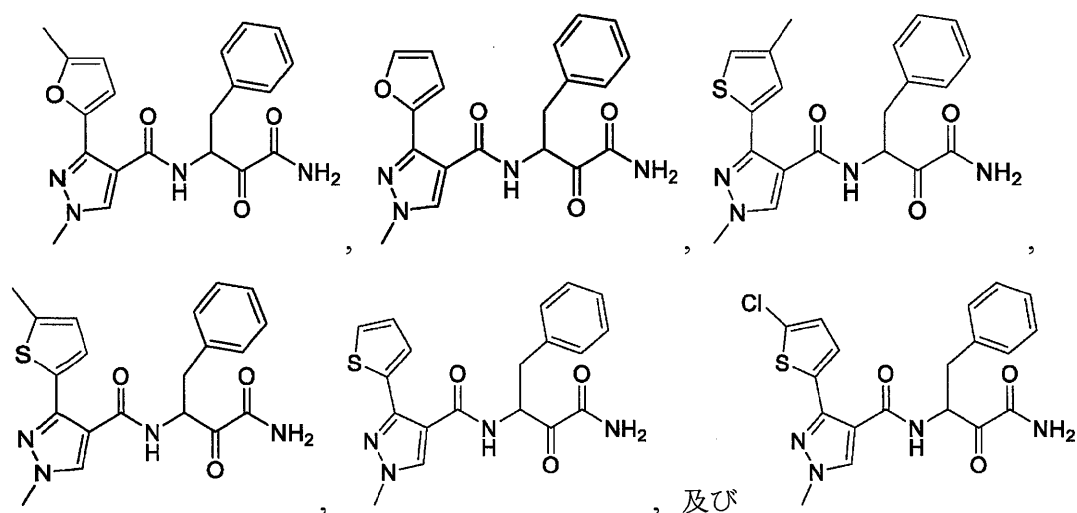
R^{14} は、ハロであり、

各R、 R^2 及び R^3 は独立して、-H、置換されていてもよい $C_1 \sim 4$ アルキル、置換されていてもよい $C_1 \sim 8$ アルコキシアルキル、置換されていてもよい2員～5員のポリエチレングリコール、置換されていてもよい $C_3 \sim 7$ カルボシクリル、置換されていてもよい5員～10員のヘテロシクリル、置換されていてもよい $C_6 \sim 10$ アリール、置換されていてもよい $C_6 \sim 10$ アリール($C_1 \sim C_6$)アルキル、及び置換されていてもよい5員～10員のヘテロアリールから選択され、

R^6 は独立して、-H及び置換されていてもよい $C_1 \sim 4$ アルキルから選択され、

nはそれぞれ独立して、0～3の整数となるように選択される]

【化 1 4】



からなる群から選択されない化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 6 6】

ZがNであり、Yが NR^5 であり、XがCHである、請求項65に記載の化合物。

【請求項 67】

R⁵が、-H、C₁~₄アルキル、C₁~₄ハロアルキル及びシクロプロピルからなる群から選択される、請求項66に記載の化合物。

【請求項 68】

ZがNであり、YがSであり、XがNである、請求項65に記載の化合物。

【請求項 69】

R¹が-CONR²R³である、請求項65に記載の化合物。

【請求項 70】

R¹が-CONH₂である、請求項65に記載の化合物。

【請求項 71】

R²が-Hであり、R³が、置換されていてもよいC₁~₄アルキルである、請求項69に記載の化合物。

【請求項 72】

R²が-Hであり、R³が、-H、C-アミドで置換されていてもよいC₁~₄アルキル、及びC₃~₆シクロアルキルからなる群から選択される、請求項69に記載の化合物。

【請求項 73】

R³が、エチル又はシクロプロピルから選択される、請求項72に記載の化合物。

【請求項 74】

R³が、C-アミドで置換されているメチルである、請求項72に記載の化合物。

【請求項 75】

R³が-Hである、請求項72に記載の化合物。

【請求項 76】

R³が、置換されていてもよいC₁~₄アルキルである、請求項72に記載の化合物。

【請求項 77】

R³がベンジルである、請求項72に記載の化合物。

【請求項 78】

R¹が-COOR²である、請求項65に記載の化合物。

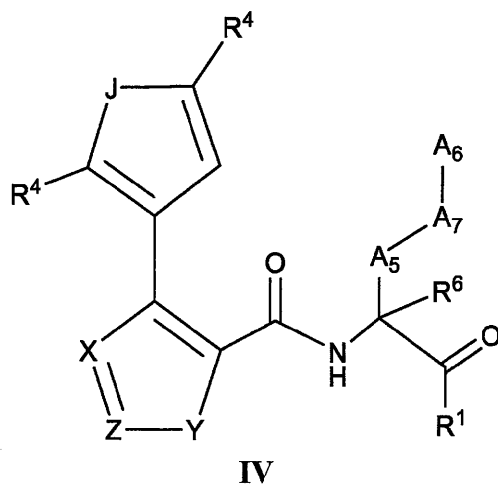
【請求項 79】

R²が、-H、C-アミドで置換されていてもよいC₁~₄アルキル、及びC₃~₆シクロアルキルからなる群から選択される、請求項78に記載の化合物。

【請求項 80】

式IV:

【化 15】



の構造を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩

[式中、

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

A₆は、置換されていてもよいC₆~₁₀アリール、置換されていてもよい5員~10員のヘテロアリール、置換されていてもよい3員~10員のヘテロシクリル、置換されていてもよいC₃~₁₀カルボシクリル、置換されていてもよいC₁~₈アルキル、置換されていてもよいC₂~₈アルケニル、置換されていてもよい-O-C₁~₆アルキル、置換されていてもよい-O-C₂~₆アルケニル、-OSO₂CF₃、及び任意の天然又は非天然アミノ酸側鎖からなる群から選択され、

A₇は、置換されていてもよいC₆~₁₀アリール、置換されていてもよい5員~10員のヘテロアリール、置換されていてもよい3員~10員のヘテロシクリル、置換されていてもよいC₃~₁₀カルボシクリル、置換されていてもよいC₁~₈アルキル、-S-、S(=O)-、-SO₂-、-O-、-C(=S)-、-C(=O)-、-NR-、-CH=CH-、-OC(O)NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(O)O-、-NHC(O)-、-NHC(S)NH-、-NHC(S)O-、-NHC(S)-、及び単結合からなる群から選択され、

A₅及びA₇が単結合であるとき、A₆は、R⁶が結合している炭素に直接結合しており、

Yは、NR⁵、O、S及びSO₂からなる群から選択され、

X及びZは各々独立して、C(R⁴)及びNからなる群から選択され、

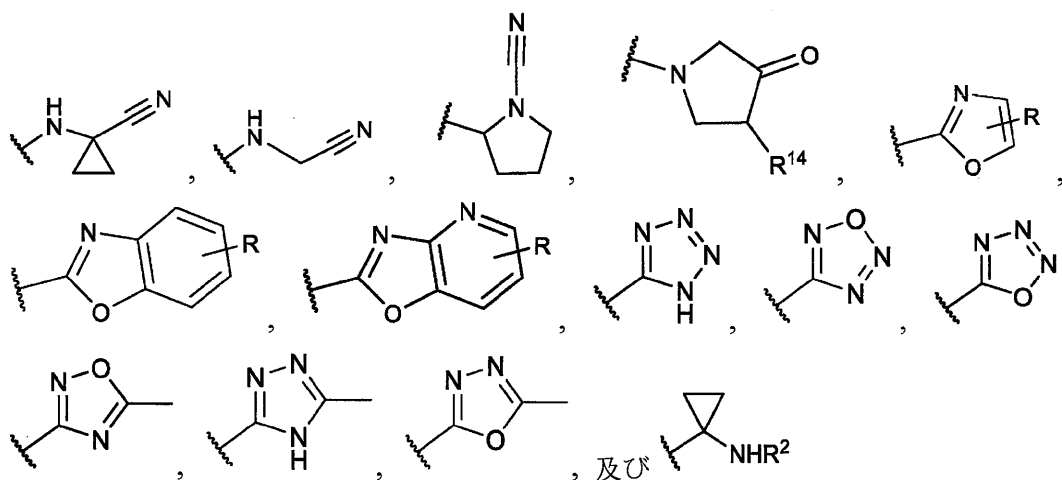
Jは、O及びSからなる群から選択され、

各R⁴は独立して、-H、C₁~₄アルキル、C₁~₄ハロアルキル、C₃~₇カルボシクリル(ハロ、C₁~₆アルキル、C₁~₆アルコキシ、C₁~₆ハロアルキル、及びC₁~₆ハロアルコキシで置換されていてもよい)、ハロ、ヒドロキシ、及びC₁~₆アルコキシからなる群から選択され、

R⁵は、-H、C₁~₄アルキル、C₁~₄ハロアルキル、及びC₃~₇カルボシクリル(ハロ、C₁~₆アルキル、C₁~₆アルコキシ、C₁~₆ハロアルキル、及びC₁~₆ハロアルコキシで置換されていてもよい)からなる群から選択され、

R¹は、H、-OH、-COOR²、C₁~₄ハロアルキル、-COOH、-CH₂NO₂、-C(=O)NOR、-NH₂、-CONR²R³、-CH(CH₃)=CH₂、-CH(CF₃)NR²R³、-C(F)=CHCH₂CH₃、

【化16】



からなる群から選択され、

R¹⁴は、ハロであり、

各R、R²及びR³は独立して、-H、置換されていてもよいC₁~₄アルキル、置換されていてもよいC₁~₈アルコキシアルキル、置換されていてもよい2員~5員のポリエチレングリコー

ル、置換されていてもよい $C_3 \sim 7$ カルボシクリル、置換されていてもよい5員～10員のヘテロシクリル、置換されていてもよい $C_6 \sim 10$ アリール、置換されていてもよい $C_6 \sim 10$ アリール($C_1 \sim C_6$)アルキル、及び置換されていてもよい5員～10員のヘテロアリールから選択され、

R^6 は独立して、-H及び置換されていてもよい $C_1 \sim 4$ アルキルから選択され、 n はそれぞれ独立して、0～3の整数となるように選択される]。

【請求項 8 1】

X及びZが独立して、C(R^4)及びNからなる群から選択される、請求項80に記載の化合物。

【請求項 8 2】

XがNであり、ZがC(R^4)であり、YがOである、請求項80に記載の化合物。

【請求項 8 3】

R^4 が、-H及び $C_1 \sim 4$ アルキルから選択される、請求項82に記載の化合物。

【請求項 8 4】

R^1 が-CONR²R³である、請求項80に記載の化合物。

【請求項 8 5】

R^1 が-CONH₂である、請求項80に記載の化合物。

【請求項 8 6】

R^2 が-Hであり、 R^3 が、置換されていてもよい $C_1 \sim 4$ アルキルである、請求項84に記載の化合物。

【請求項 8 7】

R^2 が-Hであり、 R^3 が、-H、C-アミドで置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ アルキル、及び $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルからなる群から選択される、請求項84に記載の化合物。

【請求項 8 8】

R^3 が、エチル又はシクロプロピルから選択される、請求項87に記載の化合物。

【請求項 8 9】

R^3 が、C-アミドで置換されているメチルである、請求項87に記載の化合物。

【請求項 9 0】

R^3 が-Hである、請求項87に記載の化合物。

【請求項 9 1】

R^3 が、置換されていてもよい $C_1 \sim 4$ アルキルである、請求項87に記載の化合物。

【請求項 9 2】

R^3 がベンジルである、請求項87に記載の化合物。

【請求項 9 3】

R^1 が-COOR²である、請求項80に記載の化合物。

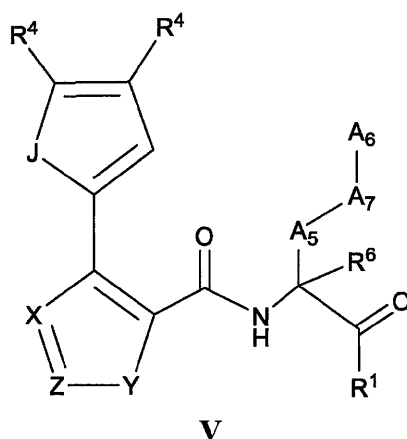
【請求項 9 4】

R^2 が、-H、C-アミドで置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ アルキル、及び $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルからなる群から選択される、請求項93に記載の化合物。

【請求項 9 5】

式V:

【化 17】



の構造を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩
[式中、

A_5 は、置換されていてもよい3員～10員のヘテロシクリル、置換されていてもよい C_{6-10} アリール、置換されていてもよい5員～10員のヘテロアリール、置換されていてもよい C_3-10 カルボシクリル、置換されていてもよい C_1-8 アルキル、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-NR-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-OC(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-NHC(O)O-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-NHC(S)NH-$ 、 $-NHC(S)O-$ 、 $-NHC(S)-$ 、及び単結合からなる群から選択され、

A_6 は、置換されていてもよい C_{6-10} アリール、置換されていてもよい5員～10員のヘテロアリール、置換されていてもよい3員～10員のヘテロシクリル、置換されていてもよい C_3-10 カルボシクリル、置換されていてもよい C_1-8 アルキル、置換されていてもよい C_2-8 アルケニル、置換されていてもよい $-O-C_1-6$ アルキル、置換されていてもよい $-O-C_2-6$ アルケニル、 $-OSO_2CF_3$ 、及び任意の天然又は非天然アミノ酸側鎖からなる群から選択され、

A_7 は、置換されていてもよい C_{6-10} アリール、置換されていてもよい5員～10員のヘテロアリール、置換されていてもよい3員～10員のヘテロシクリル、置換されていてもよい C_3-10 カルボシクリル、置換されていてもよい C_1-8 アルキル、 $-S-$ 、 $S(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-NR-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-OC(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-NHC(O)O-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-NHC(S)NH-$ 、 $-NHC(S)O-$ 、 $-NHC(S)-$ 、及び単結合からなる群から選択され、

A_5 及び A_7 が単結合であるとき、 A_6 は、 R^6 が結合している炭素に直接結合しており、

Y は、 NR^5 、 O 、 S 及び SO_2 からなる群から選択され、

X 及び Z は各々独立して、 $C(R^4)$ 及び N からなる群から選択され、

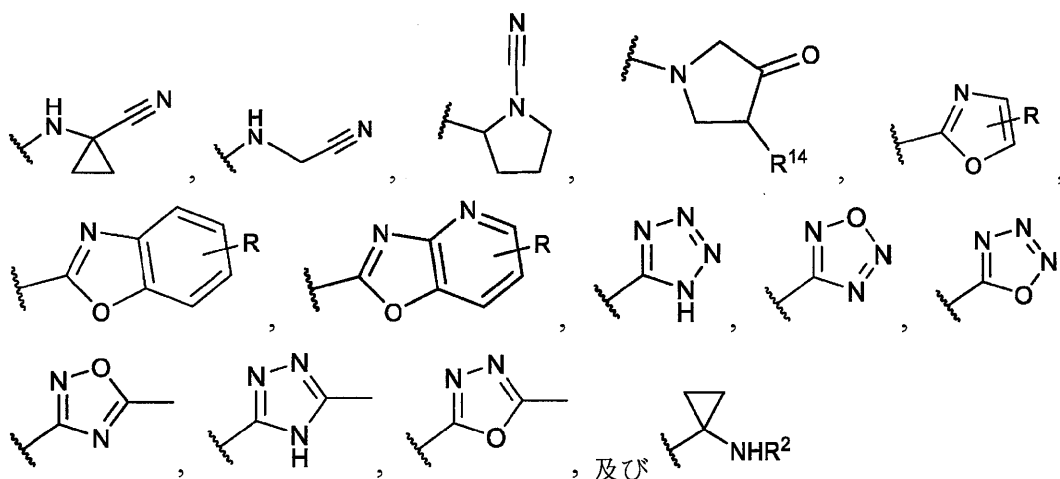
J は、 O 及び S からなる群から選択され、

各 R^4 は独立して、 $-H$ 、 C_1-4 アルキル、 C_1-4 ハロアルキル、 C_3-7 カルボシクリル(ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルキル、及び C_1-C_6 ハロアルコキシで置換されていてもよい)、ハロ、ヒドロキシ、及び C_1-C_6 アルコキシからなる群から選択され、

R^5 は、 $-H$ 、 C_1-4 アルキル、 C_1-4 ハロアルキル、及び C_3-7 カルボシクリル(ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルキル、及び C_1-C_6 ハロアルコキシで置換されていてもよい)からなる群から選択され、

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

【化 1 8】



からなる群から選択され、

R^{14} は、ハロゲンであり、

各R、 R^2 及び R^3 は独立して、-H、置換されていてもよい $C_1 \sim 4$ アルキル、置換されていてもよい $C_1 \sim 8$ アルコキシアルキル、置換されていてもよい2員～5員のポリエチレングリコール、置換されていてもよい $C_3 \sim 7$ カルボシクリル、置換されていてもよい5員～10員のヘテロシクリル、置換されていてもよい $C_6 \sim 10$ アリール、置換されていてもよい $C_6 \sim 10$ アリール($C_1 \sim C_6$)アルキル、及び置換されていてもよい5員～10員のヘテロアリールから選択され、

R^6 は独立して、-H及び置換されていてもよい $C_1 \sim 4$ アルキルから選択され、

nはそれぞれ独立して、0～3の整数となるように選択される]。

【請求項 9 6】

X及びZが独立して、C(R^4)及びNからなる群から選択される、請求項95に記載の化合物。

【請求項 9 7】

XがNであり、ZがC(R^4)であり、YがOである、請求項95に記載の化合物。

【請求項 9 8】

R^4 が、-H及び $C_1 \sim 4$ アルキルから選択される、請求項97に記載の化合物。

【請求項 9 9】

R^1 が-CONR²R³である、請求項95に記載の化合物。

【請求項 1 0 0】

R^1 が-CONH₂である、請求項95に記載の化合物。

【請求項 1 0 1】

R^2 が-Hであり、 R^3 が、置換されていてもよい $C_1 \sim 4$ アルキルである、請求項99に記載の化合物。

【請求項 1 0 2】

R^2 が-Hであり、 R^3 が、-H、C-アミドで置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ アルキル、及び $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルからなる群から選択される、請求項99に記載の化合物。

【請求項 1 0 3】

R^3 が、エチル又はシクロプロピルから選択される、請求項102に記載の化合物。

【請求項 1 0 4】

R^3 が、C-アミドで置換されているメチルである、請求項102に記載の化合物。

【請求項 1 0 5】

R^3 が-Hである、請求項102に記載の化合物。

【請求項106】

R³が、置換されていてもよいC₁~₄アルキルである、請求項102に記載の化合物。

【請求項107】

R³がベンジルである、請求項102に記載の化合物。

【請求項108】

R¹が-COOR²である、請求項95に記載の化合物。

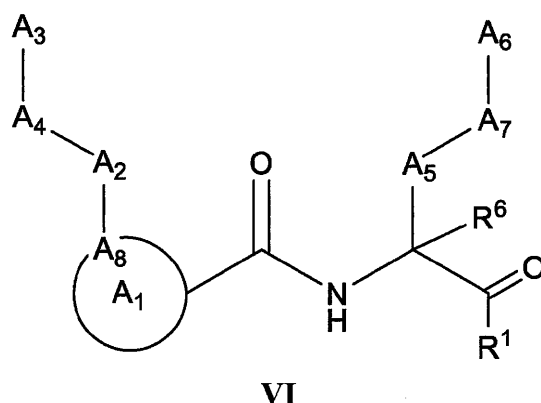
【請求項109】

R²が、-H、C-アミドで置換されていてもよいC₁~₄アルキル、及びC₃~₆シクロアルキルからなる群から選択される、請求項108に記載の化合物。

【請求項110】

式VI:

【化19】



の構造を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩

[式中、

A₁は、置換されていてもよい5員~10員のヘテロアリール;置換されていてもよい5員~10員のヘテロシクリル;及び置換されていてもよいC₃~₁₀カルボシクリルからなる群から選択され、

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

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

A₂及びA₄が単結合であるとき、A₃は、A₈に直接結合しており、

A₃は、置換されていてもよいC₆~₁₀アリール、置換されていてもよい5員~10員のヘテロアリール、置換されていてもよい3員~10員のヘテロシクリル、及び置換されていてもよいC₃~₁₀カルボシクリルからなる群から選択され、又はA₂が、置換されていてもよい3員~10員のヘテロシクリル、置換されていてもよいC₆~₁₀アリール、置換されていてもよい5員~10員のヘテロアリール、及び置換されていてもよいC₃~₁₀カルボシクリルから選択

される場合、 A_3 は、水素、置換されていてもよい $C_6 \sim 10$ アリール、置換されていてもよい5員～10員のヘテロアリール、置換されていてもよい3員～10員のヘテロシクリル、置換されていてもよい $C_3 \sim 10$ カルボシクリル、 $-C \equiv CH$ 、及び置換されていてもよい2員～5員のポリエチレングリコールからなる群から選択され、

A_8 は、 A_1 の環員であり、C及びNからなる群から選択され、

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

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

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

A_5 及び A_7 が単結合であるとき、 A_6 は、 R^6 が結合している炭素に直接結合しており、

R^1 は、 $-C(=O)N(R^2)O(R^3)$ 、 $-C(=O)N(R^2)NR^2R^3$ 及び $-CR_2OR^3$ からなる群から選択され、

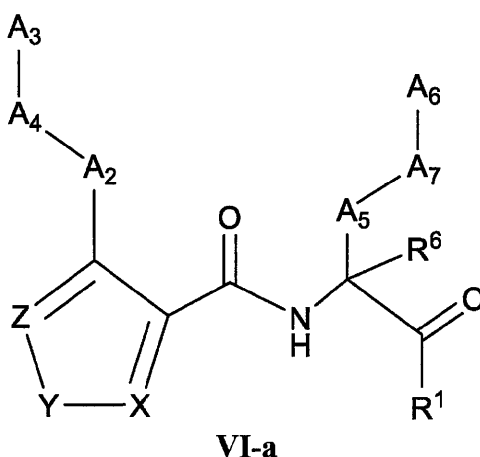
各 R 、 R^2 及び R^3 は独立して、 $-H$ 、置換されていてもよい $C_1 \sim 4$ アルキル、置換されていてもよい $C_1 \sim 8$ アルコキシアルキル、置換されていてもよい2員～5員のポリエチレングリコール、置換されていてもよい $C_3 \sim 7$ カルボシクリル、置換されていてもよい5員～10員のヘテロシクリル、置換されていてもよい $C_6 \sim 10$ アリール、置換されていてもよい $C_6 \sim 10$ アリール($C_1 \sim C_6$)アルキル、及び置換されていてもよい5員～10員のヘテロアリールから選択され、

R^6 は独立して、 $-H$ 及び置換されていてもよい $C_1 \sim 4$ アルキルから選択され、 n はそれぞれ独立して、0～3の整数となるように選択される]。

【請求項 1 1 1】

式VI-a:

【化 2 0】



の構造を有する請求項110に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩

[式中、

Yは、NR⁵、O、S及びSO₂からなる群から選択され、

X及びZは各々独立して、C(R⁴)及びNからなる群から選択され、

各R⁴は独立して、-H、C₁~₄アルキル、C₁~₄ハロアルキル、C₃~₇カルボシクリル(ハロ、C₁~₆アルキル、C₁~₆アルコキシ、C₁~₆ハロアルキル、及びC₁~₆ハロアルコキシで置換されていてもよい)、ハロ、ヒドロキシ、及びC₁~₆アルコキシからなる群から選択され、

R⁵は、-H、C₁~₄アルキル、C₁~₄ハロアルキル、及びC₃~₇カルボシクリル(ハロ、C₁~₆アルキル、C₁~₆アルコキシ、C₁~₆ハロアルキル、及びC₁~₆ハロアルコキシで置換されていてもよい)からなる群から選択される]。

【請求項112】

ZがNであり、YがNR⁵であり、XがCHである、請求項111に記載の化合物。

【請求項113】

R⁵が、-H、C₁~₄アルキル、C₁~₄ハロアルキル及びシクロプロピルからなる群から選択される、請求項112に記載の化合物。

【請求項114】

ZがNであり、YがSであり、XがNである、請求項111に記載の化合物。

【請求項115】

R²が-Hであり、R³が、置換されていてもよいC₁~₄アルキル及びC₃~₆シクロアルキルからなる群から選択される、請求項111に記載の化合物。

【請求項116】

R²が-Hであり、R³が、置換されていてもよいC₁~₄アルキルである、請求項115に記載の化合物。

【請求項117】

R³が、メチル、エチル又はシクロプロピルから選択される、請求項116に記載の化合物。

【請求項118】

R²が-Hである、請求項116に記載の化合物。

【請求項119】

R¹が、-C(=O)NHOMe、-C(=O)NHN(Me)₂及び-CH₂OHからなる群から選択される、請求項111に記載の化合物。

【請求項120】

A₅、A₇及びA₆の、置換されていてもよい部分の少なくとも1つが、¹⁸Fで置換されている、請求項1から119のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項121】

A₅、A₇及びA₆の、置換されていてもよい部分の少なくとも1つが、1つ又は複数の¹¹Cを含有するC₁~₆アルキルで置換されている、請求項1から119のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項122】

A₆がフェニルである、請求項1から119のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項123】

A₆が、置換されていてもよいC₆~₁₀アリール、置換されていてもよい5員~10員のヘテロアリール、置換されていてもよい3員~10員のヘテロシクリル、置換されていてもよいC₃~₁₀カルボシクリル、置換されていてもよいC₁~₈アルキル、置換されていてもよい-O-C₁~₆アルキル、及び置換されていてもよい-O-C₂~₆アルケニルからなる群から選択される、請求項1から119のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項124】

A₇が-CH₂-である、請求項1から119のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項125】

A₇がOである、請求項1から119のいずれか一項に記載の化合物。

- 【請求項 1 2 6】
A₇が-CH=CH-である、請求項1から119のいずれか一項に記載の化合物。
- 【請求項 1 2 7】
A₇がSである、請求項1から119のいずれか一項に記載の化合物。
- 【請求項 1 2 8】
A₇が単結合である、請求項1から119のいずれか一項に記載の化合物。
- 【請求項 1 2 9】
A₇が、置換されていてもよいC₆ - ₁₀アリールである、請求項1から119のいずれか一項に記載の化合物。
- 【請求項 1 3 0】
A₇がフェニルである、請求項129に記載の化合物。
- 【請求項 1 3 1】
A₅が-CH₂-である、請求項1から130のいずれか一項に記載の化合物。
- 【請求項 1 3 2】
A₅が、-CH₂-又は-CH₂CH₂-であり、A₇が単結合であり、A₆が、C₁ ~ C₄アルキル、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい5員 ~ 10員のヘテロアリールからなる群から選択される、請求項1から119のいずれか一項に記載の化合物。
- 【請求項 1 3 3】
A₆が、置換されていてもよいフェニルである、請求項132に記載の化合物。
- 【請求項 1 3 4】
A₆が非置換フェニルである、請求項132に記載の化合物。
- 【請求項 1 3 5】
A₆が、1つ又は複数のC₁ - ₄アルキル、C₃ - ₇カルボシクリル、ハロ、ヒドロキシ、及びC₁ - C₆アルコキシで置換されていてもよいフェニルである、請求項132に記載の化合物。
- 【請求項 1 3 6】
A₅が単結合であり、A₇が単結合であり、A₆がC₁ ~ C₅アルキルである、請求項1から119のいずれか一項に記載の化合物。
- 【請求項 1 3 7】
R²が、-H及び置換されていてもよいC₁ - ₄アルキルである、請求項1から136のいずれか一項に記載の化合物。
- 【請求項 1 3 8】
R²が、C-アミドで置換されていてもよいC₁ ~ C₄アルキル、及びC₃ ~ C₆シクロアルキルからなる群から選択される、請求項137に記載の化合物。
- 【請求項 1 3 9】
R²が、メチル又はエチルから選択される、請求項137に記載の化合物。
- 【請求項 1 4 0】
R²がベンジルである、請求項137に記載の化合物。
- 【請求項 1 4 1】
R⁶が、-H及び置換されていてもよいC₁ - ₄アルキルである、請求項1から140のいずれか一項に記載の化合物。
- 【請求項 1 4 2】
R⁶が、置換されていてもよいC₁ - ₄アルキルである、請求項141に記載の化合物。
- 【請求項 1 4 3】
R⁶がメチルである、請求項142に記載の化合物。
- 【請求項 1 4 4】
A₁が、置換されていてもよい6員 ~ 10員のヘテロシクリル; 1つ又は複数のC₁ - ₄アルキル、C₃ - ₇カルボシクリル、ハロ、ヒドロキシ又はC₁ ~ C₆アルコキシで置換されていてもよい5員のヘテロシクリル; 置換されていてもよい5員、8員、又は9員のヘテロアリール; 及び置換されていてもよいC₃ - ₁₀カルボシクリルからなる群から選択される、請求項1又は2に記載の化合物。

【請求項145】

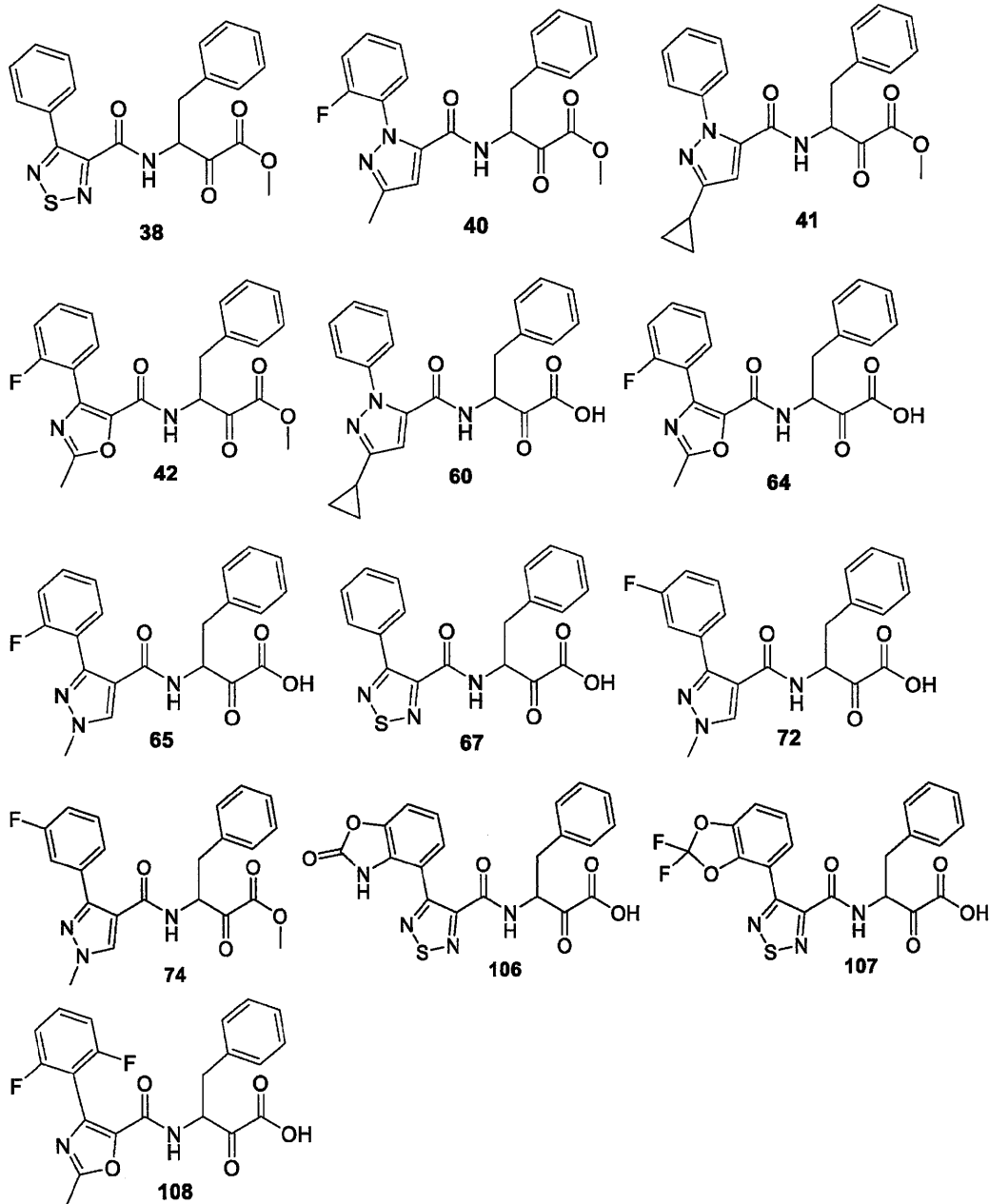
A₁が、1つ又は複数のC₁~₄アルキル、C₃~₇カルボシクリル、ハロ、ヒドロキシ又はC₁~₆アルコキシで置換されていてもよい5員のヘテロシクリル、及び置換されていてもよい5員のヘテロアリールからなる群から選択される、請求項1又は2に記載の化合物。

【請求項146】

A₁が、置換されていてもよい5員のヘテロアリールである、請求項1又は2に記載の化合物。

【請求項147】

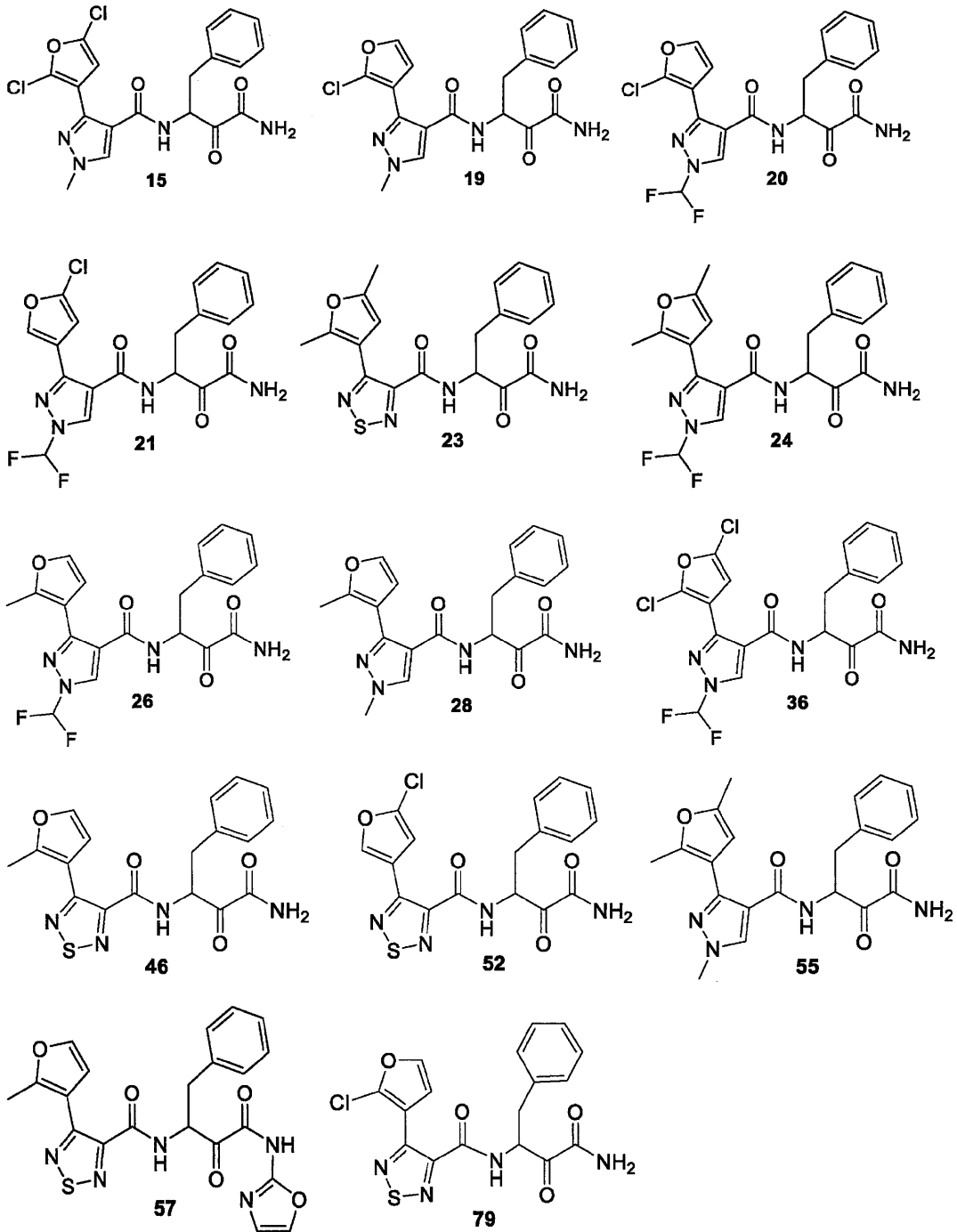
【化21】



からなる群から選択される構造を有する請求項1に記載の化合物、及びその薬学的に許容される塩。

【請求項148】

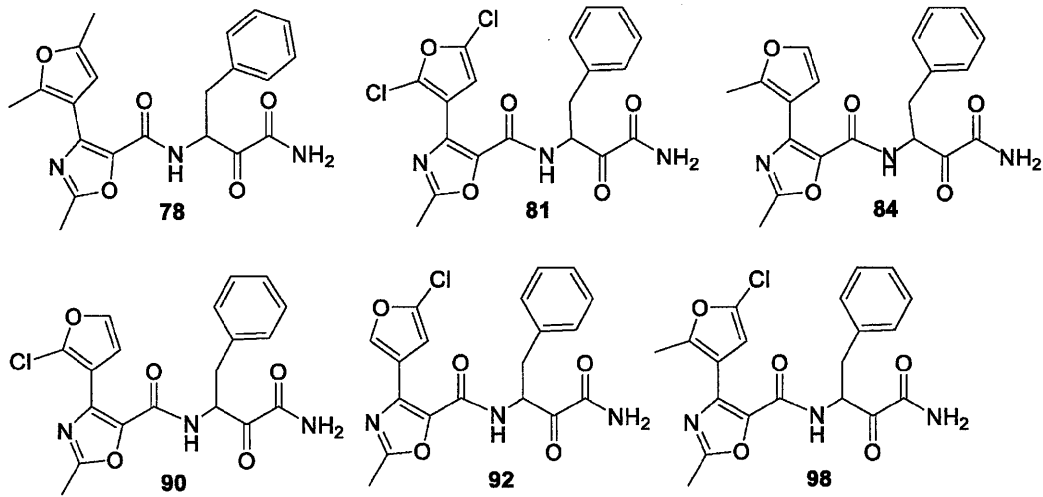
【化 2 2】



からなる群から選択される構造を有する請求項50に記載の化合物、及びその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 4 9】

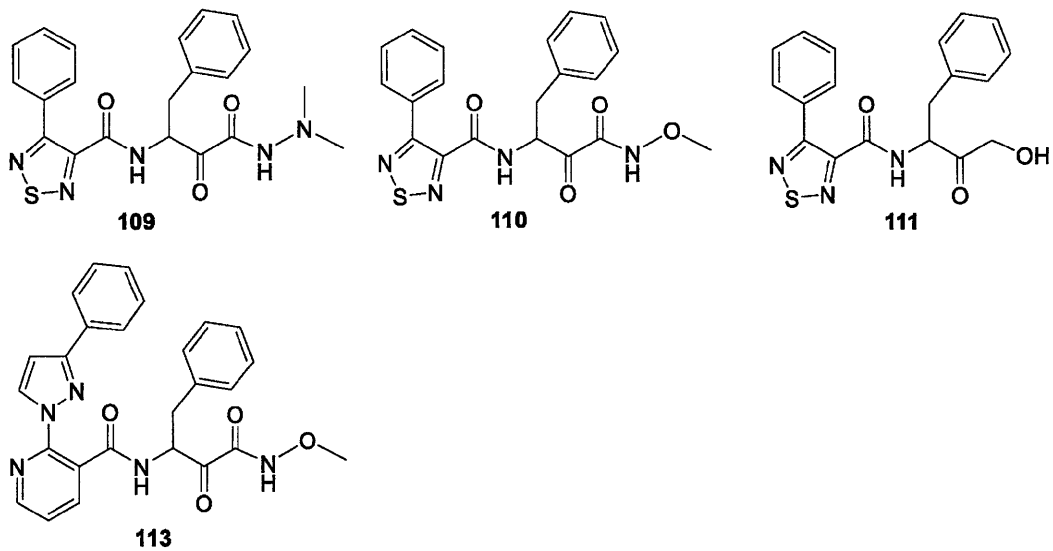
【化 2 3】



からなる群から選択される構造を有する請求項80に記載の化合物、及びその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 5 0】

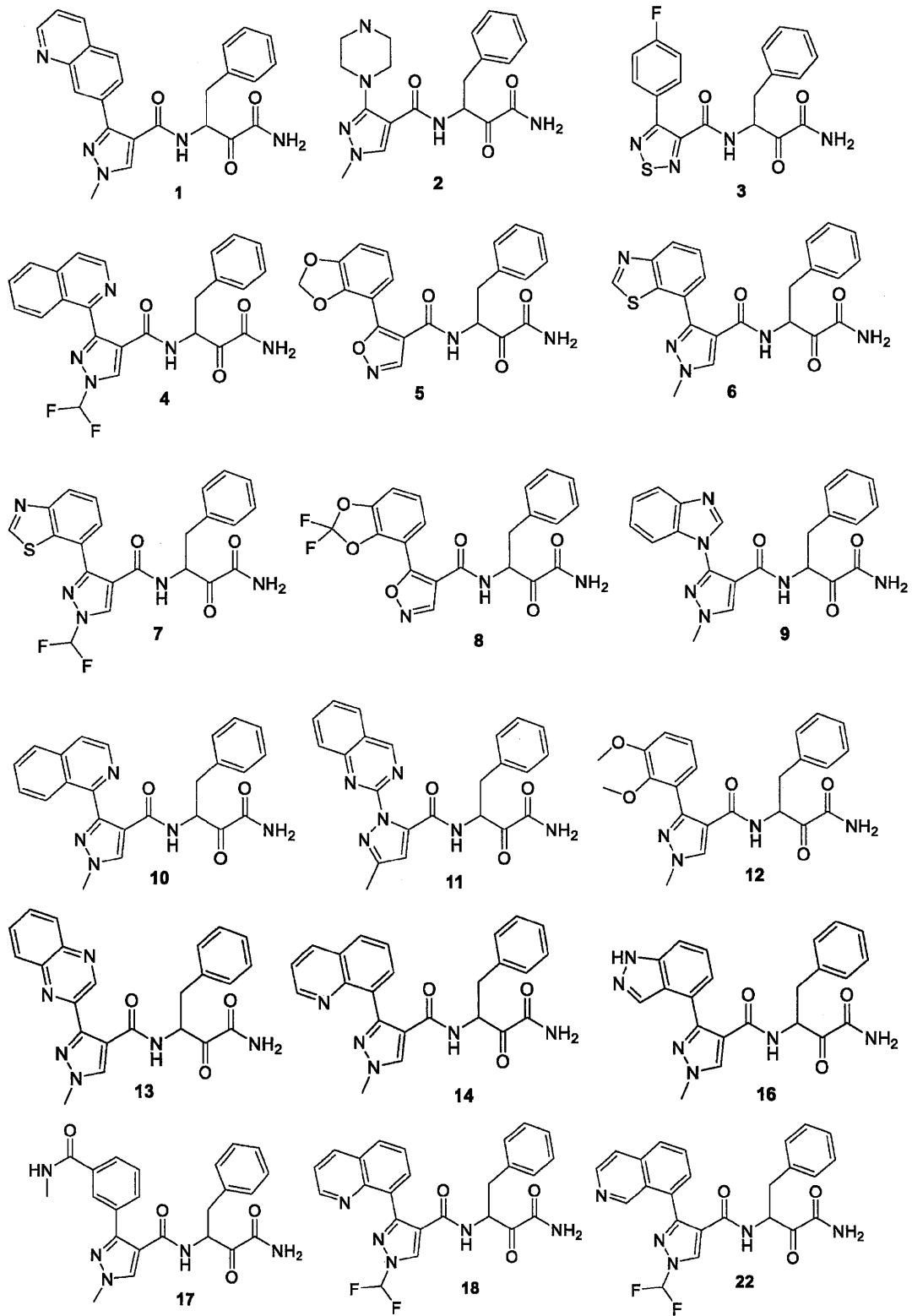
【化 2 4】



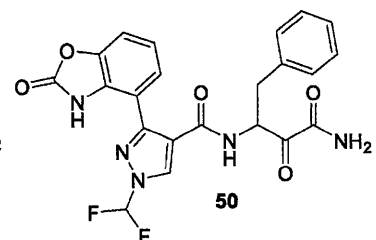
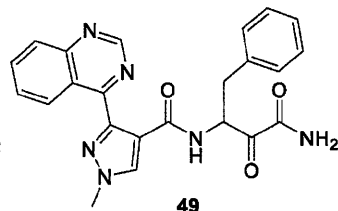
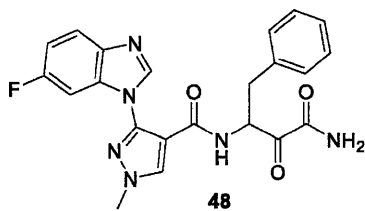
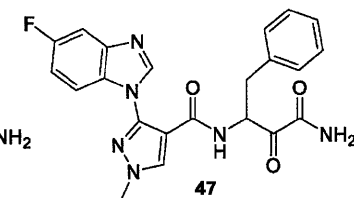
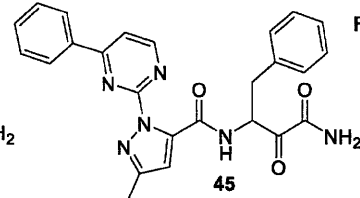
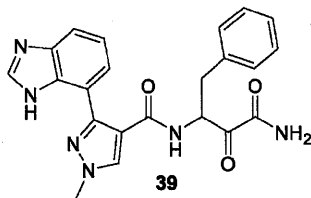
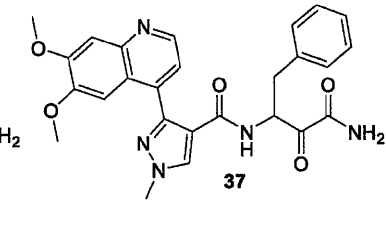
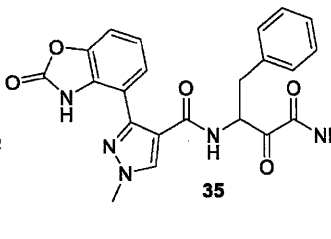
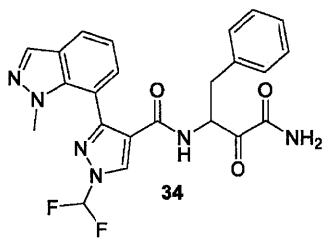
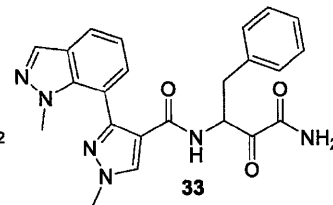
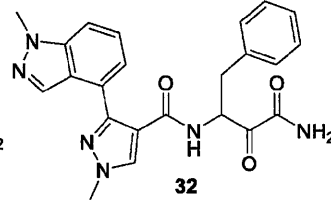
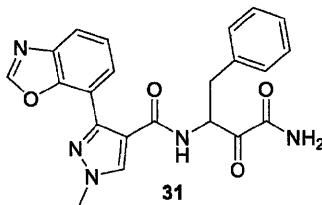
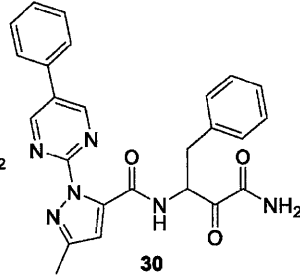
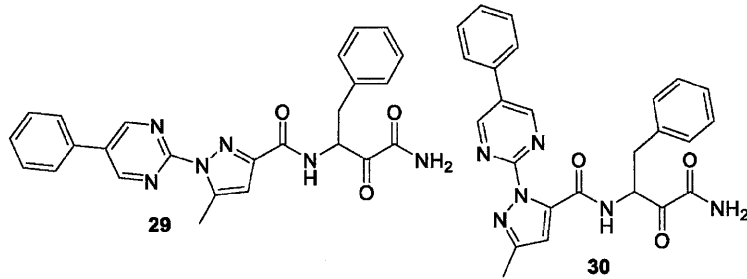
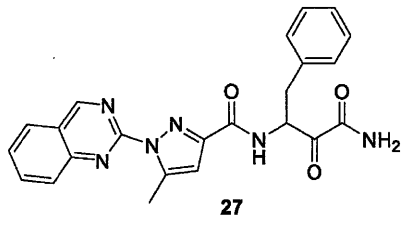
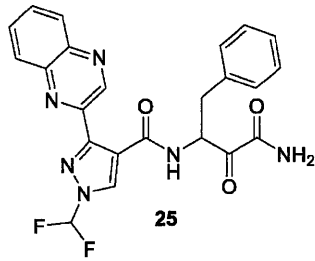
からなる群から選択される構造を有する請求項110に記載の化合物、及びその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 5 1】

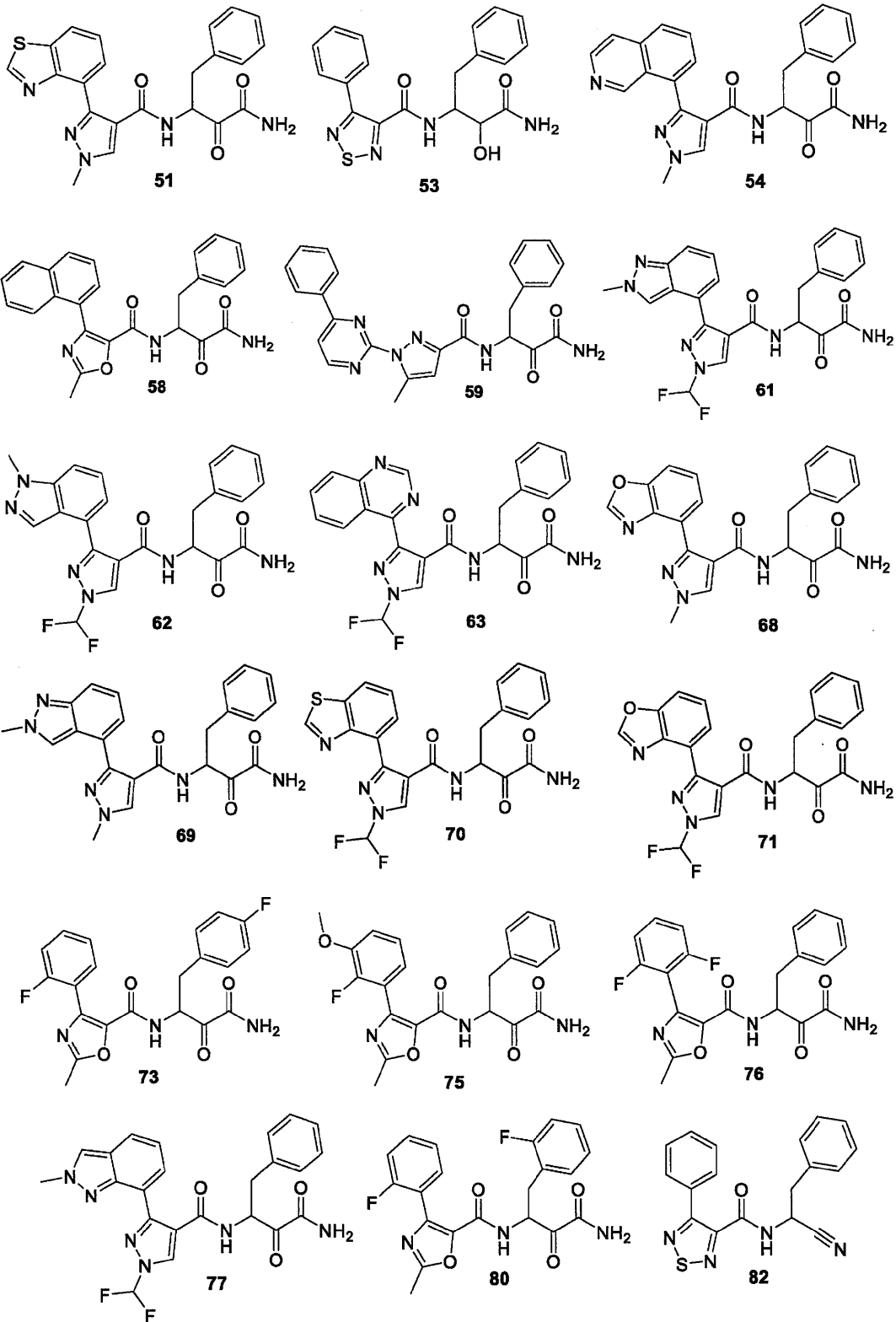
【化 2 5 A】



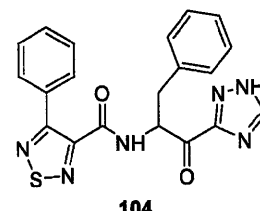
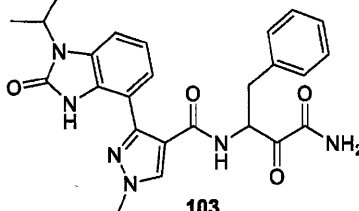
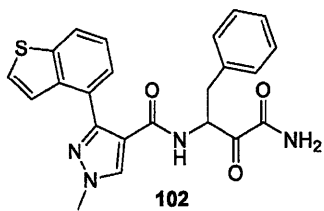
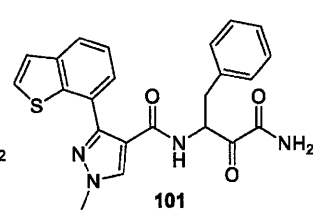
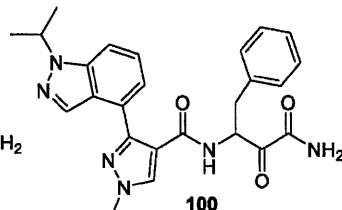
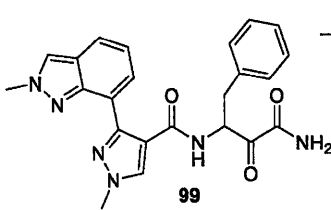
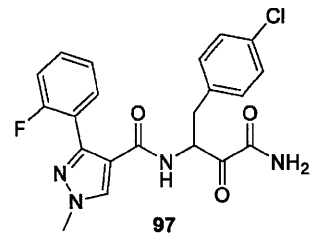
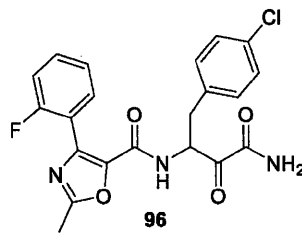
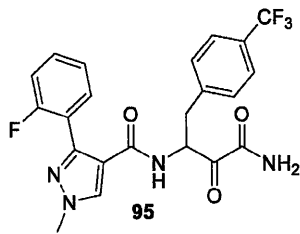
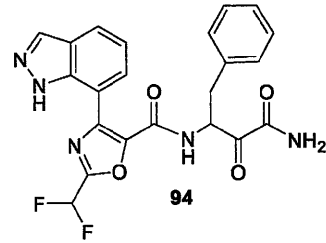
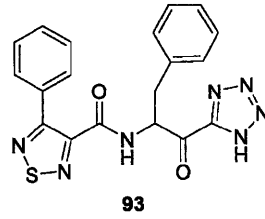
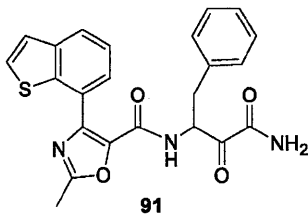
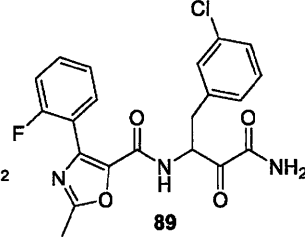
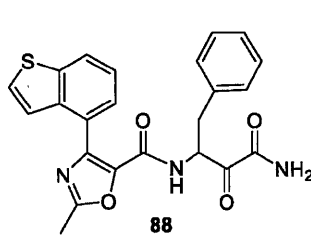
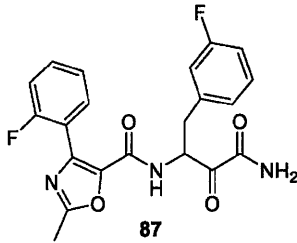
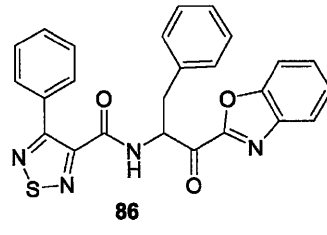
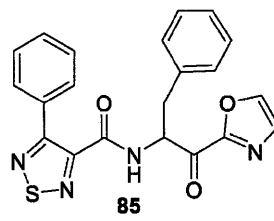
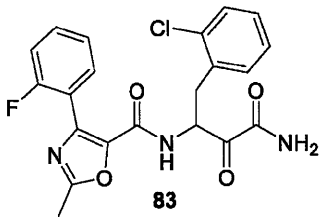
【化 2 5 B】



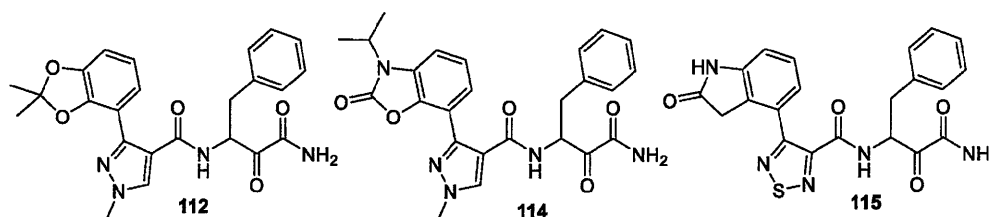
【化 2 5 C】



【化 2 5 D】



【化 2 5 E】



からなる群から選択される構造を有する化合物、及びその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 5 2】

請求項1から151のいずれか一項に記載の化合物の治療有効量及び薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 1 5 3】

請求項1から151のいずれか一項に記載の化合物を、それを必要とする対象に投与する工程を含む、線維性疾患又はその二次疾患状態若しくは病態を処置する方法。

【請求項 1 5 4】

疾患が、肝臓線維症、腎臓線維症、肺臓線維症、過敏性肺臓炎、間質性線維症、全身性強皮症、黄斑変性症、膵臓線維症、脾臓の線維症、心臓線維症、縦隔線維症、骨髄線維症、心内膜心筋線維症、後腹膜線維症、進行性塊状線維症、腎原性全身性線維症、外科手術の線維性合併症、移植臓器における慢性同種移植血管症及び/又は慢性拒絶、虚血性再灌流損傷関連線維症、注射による線維症、硬変、びまん性実質性肺疾患、精管切除後疼痛症候群、及び関節リウマチからなる群から選択される、請求項153に記載の方法。

【請求項 1 5 5】

処置が、カルパインの発現レベル及び/又は活性を減少させる、請求項153に記載の方法。

【請求項 1 5 6】

カルパインが、CAPN1、CAPN2又はCAPN9である、請求項155に記載の方法。

【請求項 1 5 7】

処置が、筋線維芽細胞分化を阻害する又は筋線維芽細胞分化と関連する疾患を処置する、請求項153に記載の方法。

【請求項 1 5 8】

処置が、線維芽細胞から筋線維芽細胞への移行(FMT)を阻害する、請求項153に記載の方法。

【請求項 1 5 9】

処置が、上皮間葉移行又は内皮間葉移行を阻害する、請求項153に記載の方法。

【請求項 1 6 0】

筋線維芽細胞分化が、TGF- β 媒介筋線維芽細胞分化である、請求項159に記載の方法。

【請求項 1 6 1】

線維性疾患ががんである、請求項153に記載の方法。

【請求項 1 6 2】

がんが、上皮起源のがんである、請求項161に記載の方法。

【請求項 1 6 3】

上皮起源のがんが、乳がん、基底細胞癌腫、腺癌腫、胃腸がん、口唇がん、口腔がん、食道がん、小腸がん、胃がん、結腸がん、肝臓がん、脳、膀胱がん、膵臓がん、卵巣がん、子宮頸がん、肺がん、皮膚がん、前立腺がん、及び腎細胞癌腫からなる群から選択される、請求項162に記載の方法。

【請求項 1 6 4】

線維性疾患が、皮膚硬化症候群(SKS)である、請求項153に記載の方法。

【請求項165】

化合物が式Iである、請求項153に記載の方法。

【請求項166】

対象が哺乳動物である、請求項153に記載の方法。

【請求項167】

対象がヒトである、請求項153に記載の方法。

【請求項168】

投与の経路が、経腸、静脈内、経口、関節内、筋肉内、皮下、腹腔内、硬膜外、経皮、及び経粘膜からなる群から選択される、請求項153に記載の方法。

【請求項169】

投与が静脈内である、請求項153に記載の方法。

【請求項170】

細胞を、請求項1から151のいずれか一項に記載の化合物と接触させる工程を含む、筋線維芽細胞分化を阻害する方法。

【請求項171】

細胞が、線維性組織中にある、請求項170に記載の方法。

【請求項172】

細胞が、がん性組織中にある、請求項170に記載の方法。

【請求項173】

細胞が、高いTGFシグナル伝達を有する組織中にある、請求項170に記載の方法。

【請求項174】

請求項1から151のいずれか一項に記載の化合物を、対象内に存在するCAPN1、CAPN2及び/又はCAPN9酵素と接触させる工程を含む、カルパインを阻害するための方法。

【請求項175】

請求項1から151のいずれか一項に記載の化合物を、対象内に存在するCAPN1、CAPN2及び/又はCAPN9酵素と接触させることを含む、カルパスタチン(CAST)と競合的な結合の方法。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2019/023457
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D 231/14 (2006.01) C07D 231/56 (2006.01) C07D 263/34 (2006.01) C07D 285/10 (2006.01) C07D 295/027 (2006.01) C07D 401/04 (2006.01) C07D 403/04 (2006.01) C07D 405/04 (2006.01) C07D 413/04 (2006.01) C07D 417/04 (2006.01) C07D 417/12 (2006.01) C07D 417/14 (2006.01) A61K 31/33 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
Caplus and Registry: Substructure search based on formula I, Ia-Ie, II, III, IV, V, VI and VIa.		
Applicant and Inventor Name Search: Google and Esp@cenet: Blade Therapeutics, Inc. (Applicant); Buckman, B. O.; Yuan, S.; Emayan, K.; Adler, M.; Ibrahim, P. (Inventors).		
Keywords used calpain or CAPN* or fibrosis or fibrotic and the like		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Documents are listed in the continuation of Box C		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "&" document member of the same patent family "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 6 June 2019		Date of mailing of the international search report 06 June 2019
Name and mailing address of the ISA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA Email address: pct@ipaustralia.gov.au		Authorised officer Ansari Samad AUSTRALIAN PATENT OFFICE (ISO 9001 Quality Certified Service) Telephone No. +61262832718

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.
C (Continuation).		PCT/US2019/023457
DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2015/124443 A1 (Eth Zurich) 27 August 2015 page 59, claim 6, last compound,	1-2, 48, 124-126, 130, 133-137, 139, 143 and 146-147
X	US 7964624 B1 (Cottrell et al.) 21 June 2011 column 920, Compound R	1-4, 42, 48, 125-126, 130, 133-134, 138-139, 143 and 146
X	WO 1994/000095 A2 (Cortex Pharmaceuticals, Inc. et al.) 06 January 1994 : L-Prolinamide, N-(4-methoxy-1,4-dioxobutyl)-L-valyl-N-[3-methoxy-2,3-dioxo-1-(phenylmethyl)propyl]-; L-Prolinamide, N-[(phenylmethoxy)carbonyl]-L-alanyl-N-(3-ethoxy-1-methyl-2,3-dioxopropyl)-; and 1-Pyrrolidinecarboxylic acid, 2-[[[1-(2-ethoxy-2-oxoacetyl)-5- [[(phenylmethoxy)carbonyl]amino]pentyl]amino]carbonyl]-, phenylmethyl ester, Abstract	1-2, 38-39, 42, 48, 124-126, 130, 133-137, 139-141, 143, 146-147 and 154-177
X	CAS Registry Number: 1347051-33-5, Entered STN: 01 Dec 2011; 1H-Imidazole-5-hexanoic acid, β-[[[(6S,8aS)-octahydro-4-oxo-2-[(phenylmethyl)sulfonyl]pyrrolo[1,2-a]pyrazin-6-yl]carbonyl]amino]-α-oxo-, methyl ester the whole document	1, 3, 38-39, 42, 48, 125-126, 130, 133-134, 139-141, 143 and 146
X	CAS Registry Number: 1026166-23-3, Entered STN: 08 Jun 2008; Hexanoic acid, 3-[[[(1R,2S,5S)-3-[(2S)-2-cyclohexyl-2-[(3,3-dimethyl-1-oxobutyl)amino]acetyl]-6,6-dimethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hex-2-yl]carbonyl]amino]-6,6,6-trifluoro-2-oxo- the whole document	1, 3-4, 48, 125-126, 130, 133, 139, 143 and 146
X	WO 2005/000793 A1 (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.) 06 January 2005 page 94, Table 21, compound 243, Abstract	1, 3, 38-39, 42, 48, 51, 124-126, 130-137, 139, 143, 146 and 154-177
X	WO 1998/016512 A1 (BASF Aktiengesellschaft) 23 April 1998 Examples 1, 6, 10, 12, claim 7	1-4, 38-39, 42, 48, 51, 124-126, 130, 133-141, 143, 146 and 154-177
X	CAS Registry Number: 2026817-08-1, Entered STN: 08 Nov 2016; D-Leucine, N-[[3-(3-thienyl)-1H-pyrazol-4-yl]carbonyl]- the whole document	52-54, 125-126, 130, 133-134, 138, 143 and 146-148
X	CAS Registry Number: 2049278-49-9, Entered STN: 15 Dec 2016; 4-Hexenoic acid, 2-[[[1-methyl-3-(2-thienyl)-1H-pyrazol-4-yl]carbonyl]amino]- the whole document	67-69, 125-126, 128, 130, 133, 143 and 146-148
X	CAS Registry Number: 2039960-52-4, Entered STN: 28 Nov 2016; 5-Hexenoic acid, 2-[[[1-methyl-3-(2-thienyl)-1H-pyrazol-4-yl]carbonyl]amino]- the whole document	67-69, 126, 130, 133, 143 and 146-148
	CAS Registry Number: 2026895-95-2, Entered STN: 08 Nov 2016; L-Norleucine, N-[[3-(5-chloro-2-thienyl)-1H-pyrazol-4-yl]carbonyl]-	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.
C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		PCT/US2019/023457
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	the whole document	67-69, 125-126, 130, 133-134, 138, 143 and 146-148
X	CAS Registry Number: 2026863-64-7, Entered STN: 08 Nov 2016; L-Norleucine, N-[[4-(5-chloro-2-thienyl)-1H-pyrrol-3-yl]carbonyl]- the whole document	67, 125-126, 130, 133-134, 138, 143 and 146-148
X	CAS Registry Number: 1796920-43-8, Entered STN: 08 Jul 2015; 1H-Pyrrole-3-carboxamide, N-(2-amino-1-methyl-2-oxoethyl)-4-(5-chloro-2-thienyl)- the whole document	67, 125-126, 130, 133-134, 138, 143 and 146-148
X	Kling, A. et al. "Mitigating the metabolic liability of carbonyl reduction: novel csalpain inhibitors with P1' extension", ACS Medicinal Chemistry Letters, 2018, 9, 221-226 [Published 04 February 2018] page 224, Table 4, compounds 23-32	112, 124-126, 130, 133-137, 143, 154-166 and 168-177
X	US 2011/0152265 A1 (Kling et al.) 23 June 2011 Table A, page 44, Table 1	112, 124-126, 130, 133-137, 143, 154-166 and 168-177
X	EP 0530167 A1 (Aktienbolaget Astra) 03 March 1993 claims 3, 4 and 7	112, 143, 146, 147 and 154
X	EP 1493739 A1 (Warner-Lambert Company LLC) 05 January 2005 example 23, claims 14, 17 and 18	112, 124-125, 130, 135-137, 143, 146-148, 154-156, 163-166 and 168-174

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members		International application No. PCT/US2019/023457	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
WO 2015/124443 A1	27 August 2015	WO 2015124443 A1	27 Aug 2015
		EP 3107952 A1	28 Dec 2016
		EP 3107952 B1	26 Sep 2018
		JP 2017517475 A	29 Jun 2017
		US 2017088878 A1	30 Mar 2017
US 7964624 B1	21 June 2011	US 7964624 B1	21 Jun 2011
		AR 055395 A1	22 Aug 2007
		AR 065499 A1	10 Jun 2009
		AU 2006282771 A1	01 Mar 2007
		AU 2006282771 B2	09 Aug 2012
		AU 2008219689 A1	04 Sep 2008
		BR PI0615223 A2	14 Jul 2009
		BR PI0807904 A2	03 Feb 2015
		CA 2620621 A1	01 Mar 2007
		CA 2679429 A1	04 Sep 2008
		CN 101316852 A	03 Dec 2008
		CN 102015727 A	13 Apr 2011
		CO 6220931 A2	19 Nov 2010
		EA 200800670 A1	30 Dec 2009
		EA 200970805 A1	26 Feb 2010
		EC SP088258 A	30 Jun 2008
		EC SP099601 A	30 Oct 2009
		EP 1917269 A2	07 May 2008
		EP 1917269 B1	26 Oct 2011
		EP 2114958 A1	11 Nov 2009
		EP 2364984 A1	14 Sep 2011
		EP 2366704 A1	21 Sep 2011
		EP 2366704 B1	23 Oct 2013
		EP 2631238 A1	28 Aug 2013
		GE P20115280 B	12 Sep 2011
		JP 2009506078 A	12 Feb 2009
		JP 5394063 B2	22 Jan 2014
		JP 2010523474 A	15 Jul 2010
		KR 20080041715 A	13 May 2008
		KR 20090127292 A	10 Dec 2009
Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.			

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.	
Information on patent family members		PCT/US2019/023457	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
		MX 2008002606 A	14 Mar 2008
		MX 2009009174 A	07 Sep 2009
		NZ 566197 A	29 Jul 2011
		NZ 579296 A	26 Oct 2012
		PE 17922008 A1	18 Dec 2008
		TW 200730533 A	16 Aug 2007
		TW 200843738 A	16 Nov 2008
		US 2007179167 A1	02 Aug 2007
		US 7985762 B2	26 Jul 2011
		US 2011182856 A1	28 Jul 2011
		US 8372873 B2	12 Feb 2013
		US 2011165120 A1	07 Jul 2011
		US 8440706 B2	14 May 2013
		UY 30941 A1	30 Sep 2008
		WO 2007025307 A2	01 Mar 2007
		WO 2008106139 A1	04 Sep 2008
		ZA 200801793 B	31 Dec 2008

Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.
Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(revised January 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.	
Information on patent family members		PCT/US2019/023457	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
WO 1994/000095 A2	06 January 1994	WO 9400095 A2	06 Jan 1994
		AU 4544993 A	24 Jan 1994
		CA 2138124 A1	06 Jan 1994
		EP 0650368 A1	03 May 1995
		JP H09500087 A	07 Jan 1997
WO 2005/000793 A1	06 January 2005	WO 2005000793 A1	06 Jan 2005
WO 1998/016512 A1	23 April 1998	WO 9816512 A1	23 Apr 1998
		AR 009379 A1	12 Apr 2000
		AU 4777097 A	11 May 1998
		AU 736754 B2	02 Aug 2001
		BG 103338 A	31 Jan 2000
		BR 9711908 A	24 Aug 1999
		CA 2268917 A1	23 Apr 1998
		CN 1239950 A	29 Dec 1999
		CO 4930264 A1	27 Jun 2000
		DE 19642591 A1	16 Apr 1998
		EP 0934273 A1	11 Aug 1999
		HR P970549 A2	31 Aug 1998
		HU 9904104 A2	28 May 2000
		JP 2001501955 A	13 Feb 2001
		KR 20000049130 A	25 Jul 2000
		NZ 334979 A	23 Feb 2001
		PL 332720 A1	11 Oct 1999
		US 6380220 B1	30 Apr 2002
		ZA 9709175 B	14 Apr 1999

Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.

Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(revised January 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members		International application No. PCT/US2019/023457	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
US 2011/0152265 A1	23 June 2011	US 2011152265 A1	23 Jun 2011
		US 9051304 B2	09 Jun 2015
		AR 079668 A1	08 Feb 2012
		AU 2010334915 A1	21 Jun 2012
		AU 2010334915 B2	06 Nov 2014
		BR 112012015659 A2	24 May 2016
		CA 2783704 A1	30 Jun 2011
		CN 102933548 A	13 Feb 2013
		CN 102933548 B	11 Mar 2015
		EP 2516393 A1	31 Oct 2012
		EP 2516393 B1	29 Oct 2014
		HK 1176066 A1	21 Aug 2015
		IL 220586 A	29 Oct 2015
		JP 2013515039 A	02 May 2013
		JP 5726207 B2	27 May 2015
		KR 20120102132 A	17 Sep 2012
		MX 2012007323 A	06 Nov 2012
		NZ 600342 A	20 Dec 2013
		RU 2012131276 A	27 Jan 2014
		SG 181915 A1	30 Jul 2012
		TW 201138771 A	16 Nov 2011
		US 2015252017 A1	10 Sep 2015
		UY 33150 A	30 Jun 2011
WO 2011076811 A1	30 Jun 2011		
ZA 201204496 B	27 Feb 2013		
EP 0530167 A1	03 March 1993	EP 0530167 A1	03 Mar 1993
		AP 313 A	10 Feb 1994
		AU 2499092 A	05 Apr 1993

Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.
Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(revised January 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.	
Information on patent family members		PCT/US2019/023457	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
		BG 98583 A	30 Sep 1994
		CA 2116527 A1	18 Mar 1993
		CN 1069736 A	10 Mar 1993
		DZ 1613 A1	17 Feb 2002
		EP 0605462 A1	13 Jul 1994
		EP 0605462 B1	30 Jan 2002
		FI 940945 A	28 Feb 1994
		HU T66060 A	28 Sep 1994
		IS 3906 A	01 Mar 1993
		JP H06510059 A	10 Nov 1994
		JP 3353297 B2	03 Dec 2002
		MA 22632 A1	01 Apr 1993
		MX 9204767 A	01 May 1993
		NZ 243675 A	27 Jun 1994
		SI 9200193 A	30 Jun 1993
		TN SN92076 A1	08 Jun 1993
		TW 221816 B	21 Mar 1994
		US 5424291 A	13 Jun 1995
		WO 9305069 A1	18 Mar 1993
		ZA 9205737 B	01 Mar 1993
EP 1493739 A1	05 January 2005	EP 1493739 A1	05 Jan 2005
		US 2005014816 A1	20 Jan 2005
		WO 2005003115 A1	13 Jan 2005
End of Annex			
Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001. Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(revised January 2019)			

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 1/18 (2006.01)	A 6 1 P 1/18	
A 6 1 P 1/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 15/00 (2006.01)	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 401/04 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	C 0 7 D 401/04	C S P
C 0 7 D 231/38 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709	
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	C 0 7 D 231/38	B
C 0 7 D 417/04 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/428 (2006.01)	C 0 7 D 417/04	
C 0 7 D 231/56 (2006.01)	A 6 1 K 31/428	
C 0 7 D 413/04 (2006.01)	C 0 7 D 231/56	Z
C 0 7 D 403/04 (2006.01)	C 0 7 D 413/04	
C 0 7 D 405/04 (2006.01)	C 0 7 D 403/04	
C 0 7 D 417/12 (2006.01)	C 0 7 D 405/04	
C 0 7 D 285/10 (2006.01)	C 0 7 D 417/12	
C 0 7 D 263/34 (2006.01)	C 0 7 D 285/10	
C 0 7 D 405/12 (2006.01)	C 0 7 D 263/34	
A 6 1 K 31/4184 (2006.01)	C 0 7 D 405/12	
A 6 1 K 31/415 (2006.01)	A 6 1 K 31/4184	
A 6 1 K 31/427 (2006.01)	A 6 1 K 31/415	
A 6 1 K 31/423 (2006.01)	A 6 1 K 31/427	
A 6 1 K 31/416 (2006.01)	A 6 1 K 31/423	
A 6 1 K 31/433 (2006.01)	A 6 1 K 31/416	
A 6 1 K 31/422 (2006.01)	A 6 1 K 31/433	
A 6 1 K 31/517 (2006.01)	A 6 1 K 31/422	
	A 6 1 K 31/517	

(81)指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(72)発明者 ブラッド・オーウェン・バックマン
アメリカ合衆国・カリフォルニア・9 4 6 0 2・オークランド・レイマート・ブルヴァード・2
0 4 2

(72)発明者 シェンドン・ユアン
アメリカ合衆国・カリフォルニア・9 4 5 8 2・サン・ラモン・エラン・レーン・2 3 2 8

- (72)発明者 クマラスワミー・エマヤン
アメリカ合衆国・カリフォルニア・94706・オールバニー・ピアス・ストリート・555・
1424
- (72)発明者 マーク・アドラー
アメリカ合衆国・カリフォルニア・94563・オリнда・エル・トヨナル・110
- (72)発明者 プラバ・イブラヒム
アメリカ合衆国・カリフォルニア・94040・マウンテン・ビュー・ルビック・ドライブ・33
80

Fターム(参考) 4C036 AD06 AD23 AD27 AD30
4C056 AA01 AB01 AC02 AD01 AE03 AF04 BA07 BB14 BC01
4C063 AA01 BB01 BB02 CC22 CC26 CC29 CC31 CC52 CC62 CC67
CC75 CC81 CC82 CC94 DD12 DD14 DD22 DD41 DD47 DD51
DD52 DD67 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC36 BC37 BC46 BC50 BC69 BC70 BC84
BC85 GA02 GA04 GA05 GA07 GA08 GA09 GA10 GA12 MA01
MA04 MA52 MA56 MA63 MA65 MA66 NA05 NA14 ZA33 ZA36
ZA59 ZA66 ZA75 ZA81 ZA89 ZA96 ZB15 ZB21 ZB26 ZC01
ZC41 ZC54