

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2015年1月8日(08.01.2015)



(10) 国際公開番号
WO 2015/002231 A1

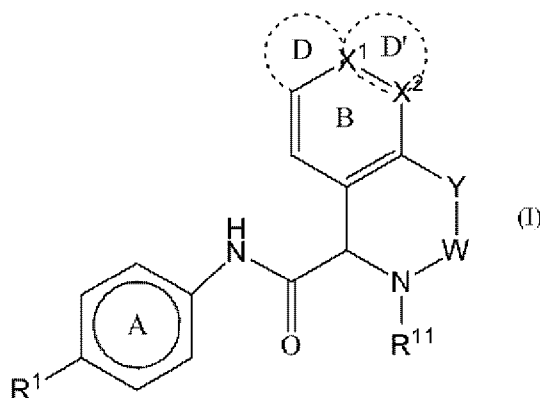
- (51) 国際特許分類:
C07D 217/26 (2006.01) *A61P 25/00* (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)
A61K 31/472 (2006.01) *C07D 401/06* (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01) *C07D 405/06* (2006.01)
A61K 31/4741 (2006.01) *C07D 409/06* (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01) *C07D 413/06* (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) *C07D 417/06* (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) *C07D 471/04* (2006.01)
A61K 31/695 (2006.01) *C07D 491/048* (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01) *C07D 491/056* (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01) *C07F 7/10* (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2014/067650
- (22) 国際出願日: 2014年7月2日(02.07.2014)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
 特願 2013-140210 2013年7月3日(03.07.2013) JP
- (71) 出願人: 武田薬品工業株式会社(TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号 Osaka (JP).
- (72) 発明者: 山本 哲史(YAMAMOTO, Satoshi); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地の1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 白井 淳也(SHIRAI, Junya); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地の1 武田薬品工業

株式会社内 Kanagawa (JP). 渡邊 浩之(WATANABE, Hiroyuki); 〒6512273 兵庫県神戸市西区糺台2-26-3-907 Hyogo (JP). 福本正司(FUKUMOTO, Shoji); 〒6512274 兵庫県神戸市西区竹の台5丁目12番地の2 Hyogo (JP). 小田恒夫(ODA, Tsuneo); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地の1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 徳原 秀和(TOKUHARA, Hidekazu); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地の1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 遠又 慶英(TOMATA, Yoshihide); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地の1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 石井 直樹(ISHII, Naoki); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地の1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 多和田 倫子(TAWADA, Michiko); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地の1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). ▲高▼野 光功(KOUNO, Mitsunori); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地の1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 落田 温子(OCHIDA, Atsuko); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地の1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 今田 岐(IMADA, Takashi); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地の1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 深瀬 嘉之(FUKASE, Yoshiyuki); 10065 ニューヨーク州ニューヨーク、イースト69番 ストリート 413、トライ-インスティテューショナル セラピューティクス ディスカバリー インスティテュート New York (US). 湯川 智也(YUKAWA, Tomoya); 10065

[続葉有]

(54) Title: HETEROCYCLIC COMPOUND

(54) 発明の名称: 複素環化合物



(57) Abstract: The present invention relates to compounds (I), which have RORγt inhibitory effects, and salts thereof. In formula (I), each notation is as described in the Specification. (I)

(57) 要約: 本発明は、RORγt 阻害作用を有する化合物 (I) またはその塩に関する。式 (I) 中、各記号は明細書に記載のとおりである。

WO 2015/002231 A1



ニューヨーク州ニューヨーク、イースト 6
9番 ストリート 413、トライ-インス
ティテューショナル セラピューティクス
ディスカバリー インスティテュート New
York (US).

(74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒
5410044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目1番
1号 明治安田生命大阪御堂筋ビル Osaka (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保
護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA,
BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG,
ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL,
IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN,
MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE,
PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE,

SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT,
TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保
護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW,
MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラ
シア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロ
ッパ (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),
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

- 国際調査報告 (条約第 21 条(3))
- 明細書の別個の部分として表した配列リスト
(規則 5.2(a))

明 細 書

発明の名称：複素環化合物

技術分野

[0001] 本発明は、ROR γ t阻害作用を有する複素環化合物および当該化合物を含む医薬等に関する。

[0002] (発明の背景)

Th17細胞およびそれが産生する炎症性サイトカイン(IL-17AやIL-17Fなど)は、炎症性腸疾患(IBD)、リウマチ性関節炎、多発性硬化症または乾癬をはじめとする各種自己免疫疾患において、全身性の新たな免疫反応の亢進に伴う深刻な病因細胞および因子としてQOL低下を引き起こす。しかしながら、既存の治療薬では効果が限定的であるため、一日も早い新規治療薬の開発が切望されている。

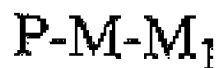
これら免疫疾患の病態には、T細胞、なかでも近年Th17細胞とそれが産生する炎症性サイトカイン(IL-17AやIL-17Fなど)の関与が注目されている。

また最近、Th17細胞の分化やIL-17A/IL-17Fの産生には、orphan核内受容体の一つであるRetinoid-related Orphan Receptor (ROR) γ tが重要な役割を担っていることが明らかにされた。すなわち、ROR γ tは主にTh17細胞に発現し、IL-17AやIL-17Fの転写因子ならびにTh17細胞分化のマスターレギュレータとして働くことが報告されている。

従って、ROR γ tの作用を阻害する薬剤は、Th17細胞の分化ならびに活性化を抑制することにより、各種免疫疾患において治療効果を発揮することが期待される。

特許文献1には、以下の一般式で表される化合物が報告されている。

[0003] [化1]



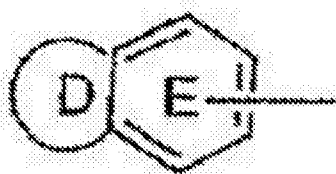
[0004] [式中、

Mは、炭素原子、0-3個のカルボニル基、0-1個のチオカルボニル基、およびO、NおよびS(O)_pから選ばれる0-4個のヘテロ原子からなる3-8員の直鎖であり、

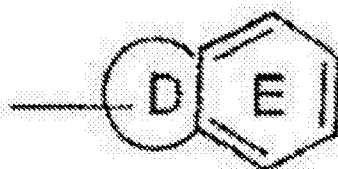
PおよびM₁の一方は-Gであり、他方は-A-Bである；

Gは、式(IIa)または式(IIb)：

[0005] [化2]



IIa



IIb

[0006] で示される基である；

それが結合する環Eの2個の原子を含む環Dは、炭素原子およびN、OおよびS(O)_pから選ばれる0-3個のヘテロ原子からなる5-6員環である；

環Dは、0-2個のR、0-2個のカルボニルで置換され、0-3個の環二重結合が存在する；

Eは、フェニル、ピリジル、ピリミジル、ピラジニルおよびピリダジニルから選ばれ、1-3個のRで置換される；

Aは、0-2個のR⁴で置換されたC₃₋₁₀炭素環ならびに炭素原子およびN、OおよびS(O)_pから選ばれる1-4個のヘテロ原子からなり、0-2個のR⁴で置換された5-12員複素環から選ばれる；

Bは、X-Y-R^{4a}等であり；

Xは、存在しないか、または-(CR²R^{2a})₁₋₄-等であり；

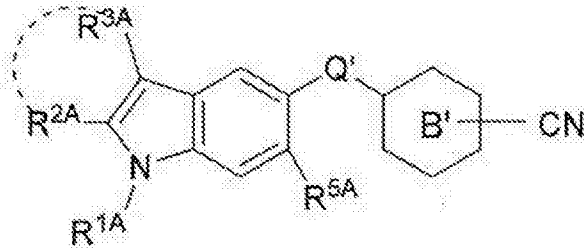
Yは、C₃₋₁₀炭素環および3-10員複素環から選ばれ；

R^{4a}は、0-2個のR^{4c}で置換されたC₁₋₆アルキル等である。]

で表される化合物が、X a 因子阻害作用を有し、血栓塞栓症の治療に有用であることが記載されている。

[0007] 特許文献 2 には、縮合複素環化合物として、式：

[0008] [化3]



[0009] [式中、

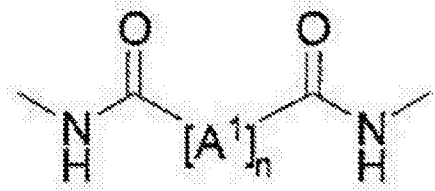
R^{1A}は、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい炭化水素-オキシ基を、

R^{2A}およびR^{3A}は、それぞれ独立して、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基等を示すか、またはR^{2A}とR^{3A}とが、それらが結合する炭素原子と一緒に、置換されていてもよい炭化水素環を形成していてもよく、

R^{5A}は、水素原子またはハロゲン原子を、

Q' は、

[0010] [化4]



[0011] (式中、

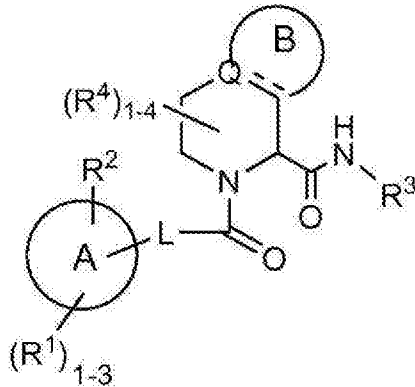
[A¹] は、同一または異なってヒドロキシ基等で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基で置換されていてもよく、同一の炭素原子に結合する2個の置換基が一緒になって炭化水素環を形成していてもよいメチレン基を、nは1～5の整数を示す。) 等であり、

環B' は、さらなる置換基を有していてもよいベンゼン環等を示す。]

で表される化合物が、ROR γ t阻害作用を有し、炎症性腸疾患（IBD）等の治療に有用であることが記載されている。

[0012] 特許文献3には、式：

[0013] [化5]



[0014] [式中、環Aは、C₃₋₁₀炭化水素環であり；

Lは、結合手、-CHR¹⁰CHR¹⁰-、-CR¹⁰=CR¹⁰-および-C≡C-から選ばれる基であり；

R¹⁰は、H、ハロゲン、OHまたはC₁₋₄アルキルであり；

Qは、C、CHおよびNから選択され；

---は、更なる結合手であり；ただしQがNのときは存在せず；

環Bは、5～6員複素環であり、N、NR⁶、OおよびS(O)_pから選ばれるヘテロ原子を含有し、当該複素環は0～3個のR⁵で置換され；

さらに、環Bは0～2個のR⁵で置換されたフェニルまたはN、NR⁶、OおよびS(O)_pから選ばれる1～2個のヘテロ原子を含有してなる、0～2個のR⁵で置換された5～6員芳香族複素環と縮合していてもよい；

R¹は、それぞれ独立して、H、ハロ、C₁₋₂アルキル、-O(C₁₋₄アルキル)、CN、-CH₂NH₂、または-C(=NH)NH₂であり；

R²は、H、ハロ、CN、OH、C₁₋₆アルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆ハロアルコキシ、CO(C₁₋₄アルキル)、CONH₂、CO₂H、および、N、NH、N(C₁₋₄アルキル)、OおよびS(O)_pから

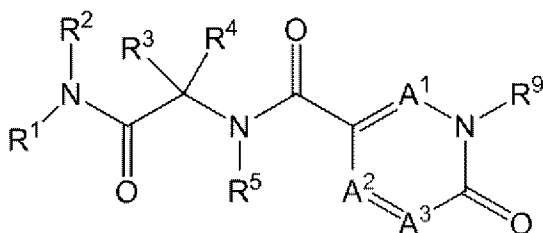
選ばれる 1～4 個のヘテロ原子を含む 5～7 員複素環であり；当該複素環は 1～2 個の R^{2a} で置換され；

R^3 は、1～3 個の R^{3a} で置換された C_{1-6} アルキル基、1～3 個の R^{3a} で置換された C_{3-10} 炭化水素環、または 1～3 個の R^{3a} で置換された、N、NR⁷、O および S (O)_p から選ばれる 1～4 個のヘテロ原子を含有してなる、5～10 員複素環である。]

で表される化合物が、Factor X11a 因子であって、血栓塞栓症状および炎症性疾患の治療に有用であることが記載されている。

[0015] 特許文献 4 には、式：

[0016] [化6]



[0017] [式中、

A^1 は、 CR^{A1} (R^{A1} は、水素原子または置換基を示す。) または窒素原子を示し、

A^2 は、 CR^{A2} (R^{A2} は、水素原子または置換基を示す。) または窒素原子を示し、

A^3 は、 CR^{A3} (R^{A3} は、水素原子または置換基を示す。) または窒素原子を示し、あるいは、

A^2 が CR^{A2} (R^{A2} が、置換基である。) であり、かつ、 A^3 が CR^{A3} (R^{A3} が、置換基である。) であるとき、 R^{A2} および R^{A3} は、これらが結合する炭素原子とともに炭化水素環または複素環を形成していてもよく、

R^1 は、置換されていてもよい炭化水素環基等を示し、

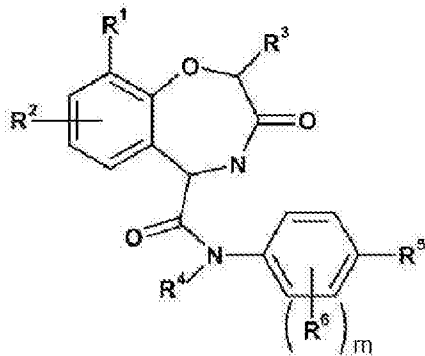
R^2 は、水素原子または置換基を示し、

R^3 または R^4 は、一方が、置換されていてもよい炭化水素環基、置換されていてもよい芳香族含窒素複素環基または置換されていてもよい縮合非芳香族

複素環基を示し、もう一方が、水素原子または置換基を示し、
 R^5 は、水素原子または置換基を示し、
 R^9 は、水素原子またはヒドロキシ基を示し、 R^9 がヒドロキシ基であるとき
、 A^1 、 A^2 および A^3 は、それぞれ、 CR^{A1} 、 CR^{A2} 、 CR^{A3} である。]
で表される化合物が開示されている。

[0018] 特許文献5には、式：

[0019] [化7]



[式中、

R^1 は、 C_{1-2} アルキル、ハロゲンまたは CF_3 であり；

R^2 は、H、Cl、Fまたはメチルであり；

R^3 は、H、メチルであり；

R^4 は、H、 C_{1-6} アルキルまたは CF_3 で置換されていてもよいベンジルであり；

R^5 は、メチル、ニトロ、ハロゲン、CN、 CF_3 または $-C(O)OCH_2CH_3$ であり；

R^6 は、Cl、Fまたは CF_3 であり；

m は、0または1である。]

で表される化合物が、アンドロゲン受容体のmodulatorである非ステロイド化合物として記載されている。

先行技術文献

特許文献

- [0020] 特許文献1：国際公開第2004/108892号
特許文献2：国際公開第2013/042782号
特許文献3：国際公開第2013/055984号
特許文献4：国際公開第2013/100027号
特許文献5：国際公開第2008/121602号

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0021] 本発明は、優れたROR γ tの阻害作用を有し、乾癬、炎症性腸疾患（IBD）、潰瘍性大腸炎（UC）、クローン病（CD）、リウマチ性関節炎、多発性硬化症、ぶどう膜炎、喘息、強直性脊椎炎、全身性エリテマトーデス（SLE）などの予防または治療剤として有用な化合物を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

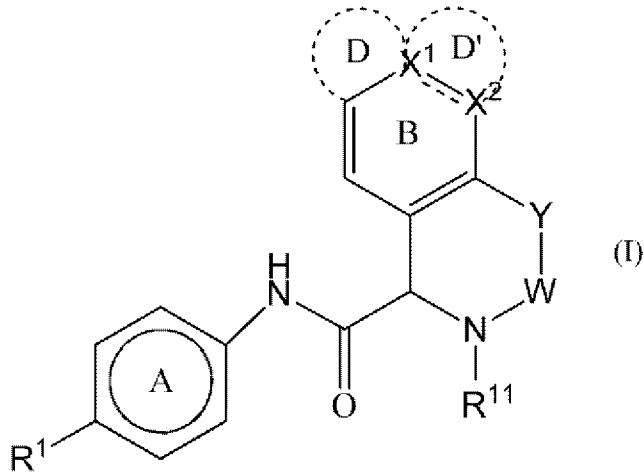
- [0022] 本発明者らは、以下の式（1）で表される化合物（式（1a）で表される化合物を含む）またはその塩が、その特異な化学構造に基づいて優れたROR γ tの阻害作用を有し、乾癬、炎症性腸疾患（IBD）、潰瘍性大腸炎（UC）、クローン病（CD）、リウマチ性関節炎、多発性硬化症、ぶどう膜炎、喘息、強直性脊椎炎、全身性エリテマトーデス（SLE）などの予防または治療剤として優れた薬効を有することを見出した。この知見に基づいて、本発明者らは、鋭意研究を行い、本発明を完成するに至った。

- [0023] すなわち、本発明は、以下の通りである。

[1] 下記式（1）：

[0024]

[化8]



[0025] [式中、

環Aは、さらに置換されていてもよい6員芳香環を、

R¹は、

(1) 式： $-Q(R^{1a})(R^{1b})(R^{1c})$ (式中、Qは炭素原子、ケイ素原子、またはゲルマニウム原子を、R^{1a}、R^{1b}およびR^{1c}は、それぞれ独立して、置換基を示すか、あるいはR^{1a}とR^{1b}は結合して、隣接するQとともに、さらに置換されていてもよい環を形成していてもよく、R^{1c}は、環Aのひとつの置換基と結合してさらに置換されていてもよい環を形成していてもよい。) で表される基、

(2) ネオペンチル基、または

(3) トリメチルシリルメチル基を、

R¹¹は、 $-CR^{12}R^{12'}-R^{12''}$ 、 $-C(=O)-R^4$ 、または $-SO_2-R^{13}$ を示し、

R¹²、R^{12'} およびR^{12''} は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、置換されていてもよいC₂₋₆アルケニル基、置換されていてもよいC₂₋₆アルキニル基、置換されていてもよい複素環基、または置換されていてもよいチオカルバモイル基を、

R⁴は、

置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい複素環基、アシル基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいチオカルバモイル基、置換されていてもよいスルファモイル基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいスルファニル(SH)基、または置換されていてもよいシリル基を示し、

R^4 で示される「置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基」、「置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基」、「置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基」における、「 C_{1-6} アルキル基」、「 C_{2-6} アルケニル基」および「 C_{2-6} アルキニル基」は、それぞれ、(1)ハロゲン原子、(2)ニトロ基、(3)シアノ基、(4)オキソ基、(5)ヒドロキシ基、(6)ハロゲン原子およびカルボキシ基から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、(7) C_{6-14} アリールオキシ基、(8) C_{7-16} アラルキルオキシ基、(9)5ないし14員芳香族複素環オキシ基、(10)3ないし14員非芳香族複素環オキシ基、(11) C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基、(12) C_{6-14} アリール-カルボニルオキシ基、(13) C_{1-6} アルコキシ-カルボニルオキシ基、(14)モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ基、(15) C_{6-14} アリール-カルバモイルオキシ基、(16)5ないし14員芳香族複素環カルボニルオキシ基、(17)3ないし14員非芳香族複素環カルボニルオキシ基、(18)ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基、(19) C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい C_{6-14} アリールスルホニルオキシ基、(20)ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、(21)ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基およびカルボキシ基から選ばれる置換基で置換されていてもよい5ないし14員芳香族複素環基、(22)オキソ基および C_{1-6} アルキル基から選ばれる置換基で置換されていてもよい3ないし14員非芳香族複素環基、(23)ホルミル基、(24)カルボキシ基、(25)ハロゲン化され

ていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基、(26) C_{6-14} アリール-カルボニル基、(27) 5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、(28) 3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、(29) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、(30) C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル基、(31) C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル基、(32) カルバモイル基、(33) チオカルバモイル基、(34) モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、(35) C_{6-14} アリール-カルバモイル基、(36) 5ないし14員芳香族複素環カルバモイル基、(37) 3ないし14員非芳香族複素環カルバモイル基、(38) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基、(39) C_{6-14} アリールスルホニル基、(40) 5ないし14員芳香族複素環スルホニル基、(41) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルフィニル基、(42) C_{6-14} アリールスルフィニル基、(43) 5ないし14員芳香族複素環スルフィニル基、(44) アミノ基、(45) モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルアミノ基(当該 C_{1-6} アルキルはカルボキシ基で置換されていてもよい)、(46) モノ-またはジ- C_{6-14} アリールアミノ基、(47) 5ないし14員芳香族複素環アミノ基、(48) C_{7-16} アラルキルアミノ基、(49) ホルミルアミノ基、(50) C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基、(51) (C_{1-6} アルキル) (C_{1-6} アルキル-カルボニル) アミノ基、(52) C_{6-14} アリール-カルボニルアミノ基、(53) C_{1-6} アルコキシ-カルボニルアミノ基、(54) C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニルアミノ基、(55) C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、(56) C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい C_{6-14} アリールスルホニルアミノ基、(57) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、(58) C_{2-6} アルケニル基、及び(59) C_{2-6} アルキニル基、から選ばれる1ないし5個の置換基で置換されていてもよく、

R^{13} は、置換基を、

環Bは、それぞれさらに置換されていてもよい、ベンゼン環、ピリジン環、またはジヒドロピリジン環を、

式：

[0026] [化9]



[0027] で表される部分構造は、 $CR^{5a} = CR^6$ 、 $CR^{5b} = N$ 、または $C(=O) - NR^7$ を、

R^{5a} および R^{5b} は、それぞれ独立して、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基、置換されていてもよいアルキルスルホニル基、シアノ基、置換されていてもよい環状アミノ基またはオキサタン-3-イルオキシ基を、

R^6 および R^7 は、独立して、水素原子または置換基を、あるいは

環Dは、環Bがさらに有していてもよい置換基と、 R^{5a} または R^{5b} とが一緒になって形成する、当該位置に縮合していてもよい、炭素原子の他にヘテロ原子として酸素原子を1ないし2個含有する、5または6員の含酸素複素環を、あるいは

環D'は、 R^{5a} と R^6 とが一緒になって形成する、当該位置に縮合していてもよい、炭素原子の他にヘテロ原子として酸素原子を1ないし2個含有する、5または6員の含酸素複素環を、

Yは、置換されていてもよいメチレン基または酸素原子を、

Wは、置換されていてもよい C_{1-2} アルキレン基を示す。] で表される化合物またはその塩（以下、化合物（1）ともいう。）。

[2] R^1 が、トリメチルシリル基、エチルジメチルシリル基、または置換されていてもよいtert-ブチル基であるか、あるいは、式： $-C(R^{1a})(R^{1b})(R^{1c})$ （式中、 R^{1a} および R^{1b} は、それぞれ独立して、置換基を示すか、あるいは R^{1a} と R^{1b} は結合して、隣接する炭素原子とともに、さらに置換されていてもよい環を形成していてもよく、 R^{1c} は、環Aのひとつの置換基と結合して、さらに置換されていてもよい環を形成する。）で表される基である、上記[1]記載の化合物またはその塩。

[3] 環Aが、ハロゲン原子またはシアノ基でさらに置換されていてもよいベンゼン環である、上記[1]記載の化合物またはその塩。

[4] R^4 が、(1) (a) ハロゲン原子、(b) シアノ基、(c) ヒドロキシ基、(d) 5ないし6員単環式芳香族複素環基、(e) 4ないし6員単環式非芳香族複素環基、および(f) カルボキシ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、または(2) 置換されていてもよい複素環基である、上記[1]記載の化合物またはその塩。

[5] 環D'が、ジオキソール環である、上記[1]記載の化合物またはその塩。

[6] YおよびWが、ともにメチレン基である、上記[1]記載の化合物またはその塩。

[7] R^{5a} が、(1) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、(2) 置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、または(3) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基である、上記[1]記載の化合物またはその塩。

[8] R^{5b} が、(1) 置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ基、または(2) 置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基である、上記[1]記載の化合物またはその塩。

[9] R^6 が、水素原子である、上記[1]記載の化合物またはその塩。

[10] 環Bが、それぞれさらに置換されていてもよい、ベンゼン環またはピリジン環である、上記[1]記載の化合物またはその塩。

[11] 5-(5R)-5-(7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモイル)-2-メトキシ-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)-5-オキソペンタン酸またはその塩。

[12] (1-((6R)-6-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-8,9-ジヒドロ[1,3]ジオキソロ[4,5-f]イソキノリン-7(6H)-イル)カルボニル)アゼチジン-3-イル)酢酸またはその塩。

[13] (1-((5R)-5-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-2-メトキシ-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)カルボニル)アゼチジン-3-イル)酢酸またはその塩。

[14] 上記[1]記載の化合物またはその塩を含有してなる医薬。

[15] ROR γ t阻害薬である上記[14]記載の医薬。

[16] 乾癬、炎症性腸疾患(IBD)、潰瘍性大腸炎(UC)、クローン病(CD)、リウマチ性関節炎、多発性硬化症、ぶどう膜炎、喘息、強直性脊椎炎または全身性エリテマトーデス(SLE)の予防又は治療薬である上記[14]記載の医薬。

[17] 上記[1]記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、ROR γ tの阻害方法。

[18] 上記[1]記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、乾癬、炎症性腸疾患(IBD)、潰瘍性大腸炎(UC)、クローン病(CD)、リウマチ性関節炎、多発性硬化症、ぶどう膜炎、喘息、強直性脊椎炎または全身性エリテマトーデス(SLE)の予防又は治療方法。

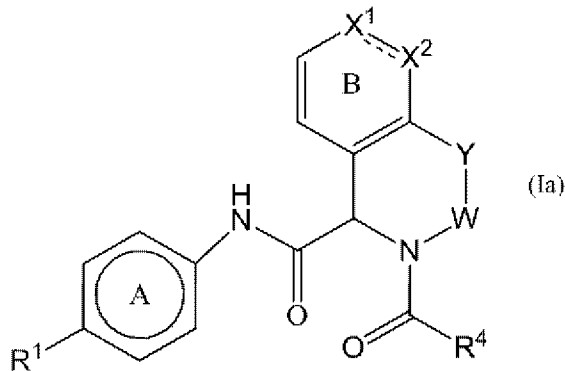
[19] 乾癬、炎症性腸疾患(IBD)、潰瘍性大腸炎(UC)、クローン病(CD)、リウマチ性関節炎、多発性硬化症、ぶどう膜炎、喘息、強直性脊椎炎または全身性エリテマトーデス(SLE)の予防又は治療薬の製造のための、上記[1]記載の化合物またはその塩の使用。

[20] 乾癬、炎症性腸疾患(IBD)、潰瘍性大腸炎(UC)、クローン病(CD)、リウマチ性関節炎、多発性硬化症、ぶどう膜炎、喘息、強直性脊椎炎または全身性エリテマトーデス(SLE)の予防又は治療に使用するための、上記[1]記載の化合物またはその塩。

[1a] 式(1a) :

[0028]

[化10]



[0029] [式中、

環Aは、さらに置換されていてもよい6員芳香環を、

R¹は、

(1) 式： $-Q(R^{1a})(R^{1b})(R^{1c})$ (式中、Qは炭素原子、ケイ素原子、またはゲルマニウム原子を、R^{1a}、R^{1b}およびR^{1c}は、それぞれ独立して、置換基を示すか、あるいはR^{1a}とR^{1b}は結合して、隣接するQとともに、さらに置換されていてもよい環を形成していてもよく、R^{1c}は、環Aのひとつの置換基と結合して、さらに置換されていてもよい環を形成していてもよい。) で表される基、

(2) ネオペンチル基、または

(3) トリメチルシリルメチル基を、

R⁴は、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、置換されていてもよいC₂₋₆アルケニル基、置換されていてもよいC₂₋₆アルキニル基、置換されていてもよい複素環基、アシル基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいチオカルバモイル基、置換されていてもよいスルファモイル基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいスルファニル(SH)基、または置換されていてもよいシリル基を示し、

R⁴で示される「置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基」、「置換されていてもよいC₂₋₆アルケニル基」、「置換されていてもよいC₂₋₆アルキニル基」は、それぞれ、(1) ハロゲン原子、(2) ニトロ基、(3) シアノ基、

(4) オキシ基、(5) ヒドロキシ基、(6) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、(7) C_{6-14} アリールオキシ基、(8) C_{7-16} アラルキルオキシ基、(9) 5 ないし 14 員芳香族複素環オキシ基、(10) 3 ないし 14 員非芳香族複素環オキシ基、(11) C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基、(12) C_{6-14} アリール-カルボニルオキシ基、(13) C_{1-6} アルコキシ-カルボニルオキシ基、(14) モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ基、(15) C_{6-14} アリール-カルバモイルオキシ基、(16) 5 ないし 14 員芳香族複素環カルボニルオキシ基、(17) 3 ないし 14 員非芳香族複素環カルボニルオキシ基、(18) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基、(19) C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい C_{6-14} アリールスルホニルオキシ基、(20) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、(21) 5 ないし 14 員芳香族複素環基、(22) 3 ないし 14 員非芳香族複素環基、(23) ホルミル基、(24) カルボキシ基、(25) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基、(26) C_{6-14} アリール-カルボニル基、(27) 5 ないし 14 員芳香族複素環カルボニル基、(28) 3 ないし 14 員非芳香族複素環カルボニル基、(29) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、(30) C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル基、(31) C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル基、(32) カルバモイル基、(33) チオカルバモイル基、(34) モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、(35) C_{6-14} アリール-カルバモイル基、(36) 5 ないし 14 員芳香族複素環カルバモイル基、(37) 3 ないし 14 員非芳香族複素環カルバモイル基、(38) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基、(39) C_{6-14} アリールスルホニル基、(40) 5 ないし 14 員芳香族複素環スルホニル基、(41) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルフィニル基、(42) C_{6-14} アリールスルフィニル基、(43) 5 ないし 14 員芳香族複素環スルフィニル基、(44) アミノ基、(45) モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、(46) モノ-またはジ- C_{6-14} アリールアミノ基、(47) 5 ない

し14員芳香族複素環アミノ基、(48) C₇₋₁₆アラルキルアミノ基、(49)ホルミルアミノ基、(50) C₁₋₆アルキル-カルボニルアミノ基、(51) (C₁₋₆アルキル) (C₁₋₆アルキル-カルボニル)アミノ基、(52) C₆₋₁₄アリール-カルボニルアミノ基、(53) C₁₋₆アルコキシ-カルボニルアミノ基、(54) C₇₋₁₆アラルキルオキシ-カルボニルアミノ基、(55) C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基、(56) C₁₋₆アルキル基で置換されていてもよいC₆₋₁₄アリールスルホニルアミノ基、(57)ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基、(58) C₂₋₆アルケニル基、及び(59) C₂₋₆アルキニル基、から選ばれる1ないし5個の置換基で置換されていてもよく、

環Bは、それぞれさらに置換されていてもよい、ベンゼン環、ピリジン環、またはジヒドロピリジン環を、

式：

[0030] [化11]



[0031] で表される部分構造は、C R^{5a}=C R⁶、C R^{5b}=N、またはC (=O) - N R⁷を、

R^{5a}およびR^{5b}は、それぞれ独立して、置換されていてもよいアルキル基または置換されていてもよいアルコキシ基を、

R⁶およびR⁷は、独立して、水素原子または置換基を、

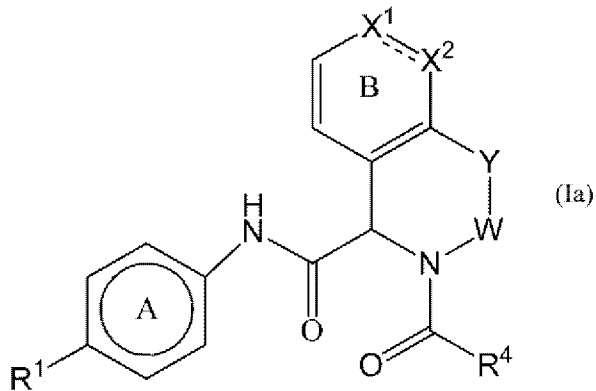
Yは、置換されていてもよいメチレン基または酸素原子を、

Wは、置換されていてもよいC₁₋₂アルキレン基を示す。] で表される化合物またはその塩（以下、化合物(1a)ともいう。）。

[2a] 式(1a)：

[0032]

[化12]



[0033] [式中、

環Aは、さらに置換されていてもよい6員芳香環を、

R^1 は、式： $-Q(R^{1a})(R^{1b})(R^{1c})$ （式中、Qは炭素原子またはケイ素原子を、 R^{1a} 、 R^{1b} および R^{1c} は、それぞれ独立して、置換基を示すか、あるいは、 R^{1a} と R^{1b} は結合して、隣接するQとともに、置換されていてもよい環を形成していてもよく、 R^{1c} は、環Aのひとつの置換基と結合して、置換されていてもよい環を形成していてもよい。）で表される基、またはネオペンチル基を、

R^4 は、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい複素環基、アシル基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいチオカルバモイル基、置換されていてもよいスルファモイル基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいスルファニル（SH）基、または置換されていてもよいシリル基を示し、

R^4 で示される「置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基」、「置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基」、「置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基」は、それぞれ、（1）ハロゲン原子、（2）ニトロ基、（3）シアノ基、（4）オキソ基、（5）ヒドロキシ基、（6）ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、（7） C_{6-14} アリーールオキシ基、（8） C_{7-16} アラルキルオキシ基、（9）5ないし14員芳香族複素環オキシ基、（10）3な

いし14員非芳香族複素環オキシ基、(11) C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基、(12) C_{6-14} アリール-カルボニルオキシ基、(13) C_{1-6} アルコキシ-カルボニルオキシ基、(14) モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ基、(15) C_{6-14} アリール-カルバモイルオキシ基、(16) 5ないし14員芳香族複素環カルボニルオキシ基、(17) 3ないし14員非芳香族複素環カルボニルオキシ基、(18) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基、(19) C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい C_{6-14} アリールスルホニルオキシ基、(20) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、(21) 5ないし14員芳香族複素環基、(22) 3ないし14員非芳香族複素環基、(23) ホルミル基、(24) カルボキシ基、(25) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基、(26) C_{6-14} アリール-カルボニル基、(27) 5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、(28) 3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、(29) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、(30) C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル基、(31) C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル基、(32) カルバモイル基、(33) チオカルバモイル基、(34) モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、(35) C_{6-14} アリール-カルバモイル基、(36) 5ないし14員芳香族複素環カルバモイル基、(37) 3ないし14員非芳香族複素環カルバモイル基、(38) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基、(39) C_{6-14} アリールスルホニル基、(40) 5ないし14員芳香族複素環スルホニル基、(41) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルフィニル基、(42) C_{6-14} アリールスルフィニル基、(43) 5ないし14員芳香族複素環スルフィニル基、(44) アミノ基、(45) モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、(46) モノ-またはジ- C_{6-14} アリールアミノ基、(47) 5ないし14員芳香族複素環アミノ基、(48) C_{7-16} アラルキルアミノ基、(49) ホルミルアミノ基、(50) C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基、(51) (C_{1-6} アルキル) (C_{1-6} アルキル-カルボニル) アミノ基、(52)

C₆₋₁₄アリーールカルボニルアミノ基、(53) C₁₋₆アルコキシカルボニルアミノ基、(54) C₇₋₁₆アラルキルオキシカルボニルアミノ基、(55) C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基、(56) C₁₋₆アルキル基で置換されていてもよいC₆₋₁₄アリーールスルホニルアミノ基、(57) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基、(58) C₂₋₆アルケニル基、及び(59) C₂₋₆アルキニル基、から選ばれる1ないし5個の置換基で置換されていてもよく、

環Bは、それぞれさらに置換されていてもよい、ベンゼン環、ピリジン環、またはジヒドロピリジン環を、

式：

[0034] [化13]



[0035] で表される部分構造は、CR^{5a}=CR⁶、CR^{5b}=N、またはC(=O)-NR⁷を、

R^{5a}およびR^{5b}は、それぞれ独立して、置換されていてもよいアルキル基または置換されていてもよいアルコキシ基を、

R⁶およびR⁷は、独立して、水素原子または置換基を、

Yは、置換されていてもよいメチレン基または酸素原子を、

Wは、置換されていてもよいC₁₋₂アルキレン基を示す。]

で表される化合物またはその塩。

発明の効果

[0036] 本発明の化合物は、優れたROR γ tの阻害作用を有し、乾癬、炎症性腸疾患(IBD)、潰瘍性大腸炎(UC)、クローン病(CD)、リウマチ性関節炎、多発性硬化症、ぶどう膜炎、喘息、強直性脊椎炎、全身性エリテマトーデス(SLE)などの予防・治療剤として有用である。

[0037] (発明の詳細な説明)

以下に、本発明について詳細に説明する。

以下、本明細書中で用いられる各置換基の定義について詳述する。特記しない限り各置換基は以下の定義を有する。

[0038] 本明細書中、「ハロゲン原子」としては、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられる。

本明細書中、「C₁₋₆アルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチルが挙げられる。

本明細書中、「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基」としては、例えば、1ないし7個、好ましくは1ないし5個のハロゲン原子を有していてもよいC₁₋₆アルキル基が挙げられる。具体例としては、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブロモエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、テトラフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、2, 2-ジフルオロプロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5, 5, 5-トリフルオロペンチル、ヘキシル、6, 6, 6-トリフルオロヘキシルが挙げられる。

本明細書中、「C₂₋₆アルケニル基」としては、例えば、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、3-ヘキセニル、5-ヘキセニルが挙げられる。

本明細書中、「C₂₋₆アルキニル基」としては、例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-

ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル、4-メチル-2-ペンチニルが挙げられる。

本明細書中、「C₃₋₁₀シクロアルキル基」としては、例えば、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、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビスクロ[2, 2, 1]ヘプチル、ビスクロ[2, 2, 2]オクチル、ビスクロ[3, 2, 1]オクチル、アダマンチルが挙げられる。

本明細書中、「ハロゲン化されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルキル基」としては、例えば、1ないし7個、好ましくは1ないし5個のハロゲン原子を有していてもよいC₃₋₁₀シクロアルキル基が挙げられる。具体例としては、シクロプロピル、2, 2-ジフルオロシクロプロピル、2, 3-ジフルオロシクロプロピル、シクロブチル、ジフルオロシクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルが挙げられる。

本明細書中、「C₃₋₁₀シクロアルケニル基」としては、例えば、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニルが挙げられる。

本明細書中、「C₆₋₁₄アリール基」としては、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントリル、2-アントリル、9-アントリルが挙げられる。

本明細書中、「C₇₋₁₆アラルキル基」としては、例えば、ベンジル、フェネチル、ナフチルメチル、フェニルプロピルが挙げられる。

[0039] 本明細書中、「C₁₋₆アルコキシ基」としては、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシが挙げられる。

本明細書中、「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基」としては、例えば、1ないし7個、好ましくは1ないし5個のハロゲン原子を有していてもよいC₁₋₆アルコキシ基が挙げられる。具体例としては、メトキシ、ジ

フルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4, 4, 4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシが挙げられる。

本明細書中、「C₃₋₁₀シクロアルキルオキシ基」としては、例えば、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシ、シクロオクチルオキシが挙げられる。

本明細書中、「C₁₋₆アルキルチオ基」としては、例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオが挙げられる。

本明細書中、「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ基」としては、例えば、1ないし7個、好ましくは1ないし5個のハロゲン原子を有していてもよいC₁₋₆アルキルチオ基が挙げられる。具体例としては、メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4, 4, 4-トリフルオロブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオが挙げられる。

本明細書中、「C₁₋₆アルキル-カルボニル基」としては、例えば、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、2-メチルプロパノイル、ペンタノイル、3-メチルブタノイル、2-メチルブタノイル、2, 2-ジメチルプロパノイル、ヘキサノイル、ヘプタノイルが挙げられる。

本明細書中、「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル基」としては、例えば、1ないし7個、好ましくは1ないし5個のハロゲン原子を有していてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル基が挙げられる。具体例としては、アセチル、クロロアセチル、トリフルオロアセチル、トリクロロアセチル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイルが挙げられる。

本明細書中、「C₁₋₆アルコキシーカルボニル基」としては、例えば、メト

キシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、*sec*-ブトキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニルが挙げられる。

本明細書中、「 C_{6-14} アリール-カルボニル基」としては、例えば、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイルが挙げられる。

本明細書中、「 C_{7-16} アラルキル-カルボニル基」としては、例えば、フェニルアセチル、フェニルプロピオニルが挙げられる。

本明細書中、「5ないし14員芳香族複素環カルボニル基」としては、例えば、ニコチノイル、イソニコチノイル、テノイル、フロイルが挙げられる。

本明細書中、「3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基」としては、例えば、モルホリニルカルボニル、ピペリジニルカルボニル、ピロリジニルカルボニルが挙げられる。

[0040] 本明細書中、「モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基」としては、例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、*N*-エチル-*N*-メチルカルバモイルが挙げられる。

本明細書中、「モノ-またはジ- C_{7-16} アラルキル-カルバモイル基」としては、例えば、ベンジルカルバモイル、フェネチルカルバモイルが挙げられる。

本明細書中、「 C_{1-6} アルキルスルホニル基」としては、例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、*sec*-ブチルスルホニル、*tert*-ブチルスルホニルが挙げられる。

本明細書中、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基」としては、例えば、1ないし7個、好ましくは1ないし5個のハロゲン原子を有していてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基が挙げられる。具体例として

は、メチルスルホニル、ジフルオロメチルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、4, 4, 4-トリフルオロブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、ヘキシルスルホニルが挙げられる。

本明細書中、「 C_{6-14} アリールスルホニル基」としては、例えば、フェニルスルホニル、1-ナフチルスルホニル、2-ナフチルスルホニルが挙げられる。

[0041] 本明細書中、「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、アシル基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいチオカルバモイル基、置換されていてもよいスルファモイル基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいスルファニル (SH) 基、置換されていてもよいシリル基が挙げられる。

本明細書中、「炭化水素基」(「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」を含む)として、例えば、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-16} アラルキル基が挙げられる。

[0042] 本明細書中、「置換されていてもよい炭化水素基」としては、例えば、下記の置換基群Aから選ばれる置換基を有していてもよい炭化水素基が挙げられる。

[置換基群A]

- (1) ハロゲン原子、
- (2) ニトロ基、
- (3) シアノ基、
- (4) オキソ基、
- (5) ヒドロキシ基、
- (6) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、

- (7) C_{6-14} アリールオキシ基 (例、フェノキシ、ナフトキシ)、
- (8) C_{7-16} アラルキルオキシ基 (例、ベンジルオキシ)、
- (9) 5ないし14員芳香族複素環オキシ基 (例、ピリジルオキシ)、
- (10) 3ないし14員非芳香族複素環オキシ基 (例、モルホリニルオキシ、ピペリジニルオキシ)、
- (11) C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基 (例、アセトキシ、プロパノイルオキシ)、
- (12) C_{6-14} アリール-カルボニルオキシ基 (例、ベンゾイルオキシ、1-ナフトイルオキシ、2-ナフトイルオキシ)、
- (13) C_{1-6} アルコキシ-カルボニルオキシ基 (例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシ)、
- (14) モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ基 (例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシ)、
- (15) C_{6-14} アリール-カルバモイルオキシ基 (例、フェニルカルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイルオキシ)、
- (16) 5ないし14員芳香族複素環カルボニルオキシ基 (例、ニコチノイルオキシ)、
- (17) 3ないし14員非芳香族複素環カルボニルオキシ基 (例、モルホリニルカルボニルオキシ、ピペリジニルカルボニルオキシ)、
- (18) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基 (例、メチルスルホニルオキシ、トリフルオロメチルスルホニルオキシ)、
- (19) C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい C_{6-14} アリールスルホニルオキシ基 (例、フェニルスルホニルオキシ、トルエンスルホニルオキシ)、
- (20) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、
- (21) 5ないし14員芳香族複素環基、

- (22) 3ないし14員非芳香族複素環基、
- (23) ホルミル基、
- (24) カルボキシ基、
- (25) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル基、
- (26) C₆₋₁₄アリアル-カルボニル基、
- (27) 5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、
- (28) 3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、
- (29) C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基、
- (30) C₆₋₁₄アリアルオキシ-カルボニル基（例、フェニルオキシカルボニル、1-ナフチルオキシカルボニル、2-ナフチルオキシカルボニル）、
- (31) C₇₋₁₆アラルキルオキシ-カルボニル基（例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル）、
- (32) カルバモイル基、
- (33) チオカルバモイル基、
- (34) モノ-またはジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル基、
- (35) C₆₋₁₄アリアル-カルバモイル基（例、フェニルカルバモイル）、
- (36) 5ないし14員芳香族複素環カルバモイル基（例、ピリジルカルバモイル、チエニルカルバモイル）、
- (37) 3ないし14員非芳香族複素環カルバモイル基（例、モルホリニルカルバモイル、ピペリジニルカルバモイル）、
- (38) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル基、
- (39) C₆₋₁₄アリアルスルホニル基、
- (40) 5ないし14員芳香族複素環スルホニル基（例、ピリジルスルホニル、チエニルスルホニル）、
- (41) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルフィニル基、
- (42) C₆₋₁₄アリアルスルフィニル基（例、フェニルスルフィニル、1-ナフチルスルフィニル、2-ナフチルスルフィニル）、
- (43) 5ないし14員芳香族複素環スルフィニル基（例、ピリジルスルフ

イニル、チエニルスルフィニル)、

(44) アミノ基、

(45) モノ-またはジ-C₁₋₆アルキルアミノ基 (例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、N-エチル-N-メチルアミノ)、

(46) モノ-またはジ-C₆₋₁₄アリアルアミノ基 (例、フェニルアミノ)

、

(47) 5ないし14員芳香族複素環アミノ基 (例、ピリジルアミノ)、

(48) C₇₋₁₆アラルキルアミノ基 (例、ベンジルアミノ)、

(49) ホルミルアミノ基、

(50) C₁₋₆アルキル-カルボニルアミノ基 (例、アセチルアミノ、プロパノイルアミノ、ブタノイルアミノ)、

(51) (C₁₋₆アルキル) (C₁₋₆アルキル-カルボニル) アミノ基 (例、N-アセチル-N-メチルアミノ)、

(52) C₆₋₁₄アリアル-カルボニルアミノ基 (例、フェニルカルボニルアミノ、ナフチルカルボニルアミノ)、

(53) C₁₋₆アルコキシ-カルボニルアミノ基 (例、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、ブトキシカルボニルアミノ、tert-ブトキシカルボニルアミノ)、

(54) C₇₋₁₆アラルキルオキシ-カルボニルアミノ基 (例、ベンジルオキシカルボニルアミノ)、

(55) C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基 (例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ)、

(56) C₁₋₆アルキル基で置換されていてもよいC₆₋₁₄アリアルスルホニルアミノ基 (例、フェニルスルホニルアミノ、トルエンスルホニルアミノ)

、

(57) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基、

- (58) C₂₋₆アルケニル基、
- (59) C₂₋₆アルキニル基、
- (60) C₃₋₁₀シクロアルキル基、
- (61) C₃₋₁₀シクロアルケニル基、及び
- (62) C₆₋₁₄アリール基。

[0043] 「置換されていてもよい炭化水素基」における上記置換基の数は、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

本明細書中、「複素環基」（「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」を含む）としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子をそれぞれ含有する、(i)芳香族複素環基、(ii)非芳香族複素環基および(iii)7ないし10員複素架橋環基が挙げられる。

[0044] 本明細書中、「芳香族複素環基」（「5ないし14員芳香族複素環基」を含む）としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含有する5ないし14員（好ましくは5ないし10員）の芳香族複素環基が挙げられる。

該「芳香族複素環基」の好適な例としては、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニルなどの5ないし6員単環式芳香族複素環基；ベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、イミダゾピリジニル、チエノピリジニル、フロピリジニル、ピロロピリジニル、ピラゾロピリジニル、オキサゾロピリジニル、チアゾロピリジニル、イミダゾピラジニル、イミダゾピリミジニル、チエ

ノピリミジニル、フロピリミジニル、ピロロピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、オキサゾロピリミジニル、チアゾロピリミジニル、ピラゾロトリアジニル、ナフト [2, 3-b] チエニル、フェノキサチニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、プリニル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、カルバゾリル、 β -カルボリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニルなどの8ないし14員縮合多環式（好ましくは2または3環式）芳香族複素環基が挙げられる。

[0045] 本明細書中、「非芳香族複素環基」（「3ないし14員非芳香族複素環基」を含む）としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含有する3ないし14員（好ましくは4ないし10員）の非芳香族複素環基が挙げられる。

該「非芳香族複素環基」の好適な例としては、アジリジニル、オキシラニル、チイラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロフラニル、ピロリニル、ピロリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、チアゾリニル、チアゾリジニル、テトラヒドロイソチアゾリル、テトラヒドロオキサゾリル、テトラヒドロイソオキサゾリル、ペリジニル、ペラジニル、テトラヒドロピリジニル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロチオピラニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロピリダジニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、アゼパニル、ジアゼパニル、アゼピニル、オキセパニル、アゾカニル、ジアゾカニルなどの3ないし8員単環式非芳香族複素環基；

ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾイミダゾリル、ジヒドロベンゾオキサゾリル、ジヒドロベンゾチアゾリル、ジヒドロベンゾイソチアゾリル、

ジヒドロナフト [2, 3-b] チエニル、テトラヒドロイソキノリル、テトラヒドロキノリル、4H-キノリジニル、インドリニル、イソインドリニル、テトラヒドロチエノ [2, 3-c] ピリジニル、テトラヒドロベンゾアゼピニル、テトラヒドロキノキサリニル、テトラヒドロフェナントリジニル、ヘキサヒドロフェノチアジニル、ヘキサヒドロフェノキサジニル、テトラヒドロフタラジニル、テトラヒドロナフチリジニル、テトラヒドロキナゾリニル、テトラヒドロシンノリニル、テトラヒドロカルバゾリル、テトラヒドロ-β-カルボリニル、テトラヒドロアクリジニル、テトラヒドロフェナジニル、テトラヒドロチオキサントニル、オクタヒドロイソキノリルなどの9ないし14員縮合多環式（好ましくは2または3環式）非芳香族複素環基が挙げられる。

[0046] 本明細書中、「7ないし10員複素架橋環基」の好適な例としては、キヌクリジニル、7-アザビシクロ [2, 2, 1] ヘプタニルが挙げられる。

本明細書中、「含窒素複素環基」としては、「複素環基」のうち、環構成原子として少なくとも1個以上の窒素原子を含有するものが挙げられる。

本明細書中、「置換されていてもよい複素環基」としては、例えば、前記した置換基群Aから選ばれる置換基を有していてもよい複素環基が挙げられる。

「置換されていてもよい複素環基」における置換基の数は、例えば、1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

[0047] 本明細書中、「アシル基」としては、例えば、「ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基、ヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基およびカルバモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₃₋₁₀シクロアルキル基、C₃₋₁₀シクロアルケニル基、C₆₋₁₄アリール基、C₇₋₁₆アラルキル基、5ないし14員芳香族複素環基および3ないし14員非芳香族複素環基から選ばれる1または2個の置換基」をそれぞれ有していてもよい

、ホルミル基、カルボキシ基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、スルフィノ基、スルホ基、スルファモイル基、ホスホノ基が挙げられる。

また、「アシル基」としては、炭化水素－スルホニル基、複素環－スルホニル基、炭化水素－スルフィニル基、複素環－スルフィニル基も挙げられる。

ここで、炭化水素－スルホニル基とは、炭化水素基が結合したスルホニル基を、複素環－スルホニル基とは、複素環基が結合したスルホニル基を、炭化水素－スルフィニル基とは、炭化水素基が結合したスルフィニル基を、複素環－スルフィニル基とは、複素環基が結合したスルフィニル基を、それぞれ意味する。

「アシル基」の好適な例としては、ホルミル基、カルボキシ基、 C_{1-6} アルキル－カルボニル基、 C_{2-6} アルケニル－カルボニル基（例、クロトノイル）、 C_{3-10} シクロアルキル－カルボニル基（例、シクロブタンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル、シクロヘプタンカルボニル）、 C_{3-10} シクロアルケニル－カルボニル基（例、2－シクロヘキセンカルボニル）、 C_{6-14} アリール－カルボニル基、 C_{7-16} アラルキル－カルボニル基、5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、 C_{1-6} アルコキシ－カルボニル基、 C_{6-14} アリーロキシ－カルボニル基（例、フェニルオキシカルボニル、ナフチルオキシカルボニル）、 C_{7-16} アラルキルオキシ－カルボニル基（例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル）、カルバモイル基、モノーまたはジ－ C_{1-6} アルキル－カルバモイル基、モノーまたはジ－ C_{2-6} アルケニル－カルバモイル基（例、ジアリルカルバモイル）、モノーまたはジ－ C_{3-10} シクロアルキル－カルバモイル基（例、シクロプロピルカルバモイル）、モノーまたはジ－ C_{6-14} アリール－カルバモイル基（例、フェニルカルバモイル）、モノーまたはジ－ C_{7-16} アラルキル－カルバモイル基、5ないし14員芳香族複素環カルバモイル基（例、ピリジルカルバモイル）、チオカルバモイル基、モノーまたはジ－ C_{1-6} アルキル－チオカルバモイル基（例、メチ

ルチオカルバモイル、N-エチル-N-メチルチオカルバモイル)、モノーまたはジ- C_{2-6} アルケニル-チオカルバモイル基(例、ジアリルチオカルバモイル)、モノーまたはジ- C_{3-10} シクロアルキル-チオカルバモイル基(例、シクロプロピルチオカルバモイル、シクロヘキシルチオカルバモイル)、モノーまたはジ- C_{6-14} アリール-チオカルバモイル基(例、フェニルチオカルバモイル)、モノーまたはジ- C_{7-16} アラルキル-チオカルバモイル基(例、ベンジルチオカルバモイル、フェネチルチオカルバモイル)、5ないし14員芳香族複素環チオカルバモイル基(例、ピリジルチオカルバモイル)、スルフィニル基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基(例、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル)、スルホ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{6-14} アリールスルホニル基、ホスホ基、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルホスホ基(例、ジメチルホスホノ、ジエチルホスホノ、ジイソプロピルホスホノ、ジブチルホスホノ)が挙げられる。

[0048] 本明細書中、「置換されていてもよいアミノ基」としては、例えば、置換基群Aから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-16} アラルキル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、 C_{6-14} アリール-カルボニル基、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル基、5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、5ないし14員芳香族複素環基、カルバモイル基、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、モノーまたはジ- C_{7-16} アラルキル-カルバモイル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基および C_{6-14} アリールスルホニル基から選ばれる1または2個の置換基」を有していてもよいアミノ基が挙げられる。

置換されていてもよいアミノ基の好適な例としては、アミノ基、モノーまたはジ- (ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル) アミノ基(例、メチルアミノ、トリフルオロメチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、プロピルアミノ、ジブチルアミノ)、モノーまたはジ- C_{2-6}

アルケニルアミノ基（例、ジアリルアミノ）、モノーまたはジ- C_{3-10} シクロアルキルアミノ基（例、シクロプロピルアミノ、シクロヘキシルアミノ）、モノーまたはジ- C_{6-14} アリールアミノ基（例、フェニルアミノ）、モノーまたはジ- C_{7-16} アラルキルアミノ基（例、ベンジルアミノ、ジベンジルアミノ）、モノーまたはジ-（ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル）-カルボニルアミノ基（例、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ）、モノーまたはジ- C_{6-14} アリール-カルボニルアミノ基（例、ベンゾイルアミノ）、モノーまたはジ- C_{7-16} アラルキル-カルボニルアミノ基（例、ベンジルカルボニルアミノ）、モノーまたはジ-5ないし14員芳香族複素環カルボニルアミノ基（例、ニコチノイルアミノ、イソニコチノイルアミノ）、モノーまたはジ-3ないし14員非芳香族複素環カルボニルアミノ基（例、ピペリジニルカルボニルアミノ）、モノーまたはジ- C_{1-6} アルコキシ-カルボニルアミノ基（例、tert-ブトキシカルボニルアミノ）、5ないし14員芳香族複素環アミノ基（例、ピリジルアミノ）、カルバモイルアミノ基、（モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル）アミノ基（例、メチルカルバモイルアミノ）、（モノーまたはジ- C_{7-16} アラルキル-カルバモイル）アミノ基（例、ベンジルカルバモイルアミノ）、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基（例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ）、 C_{6-14} アリールスルホニルアミノ基（例、フェニルスルホニルアミノ）、（ C_{1-6} アルキル）（ C_{1-6} アルキル-カルボニル）アミノ基（例、N-アセチル-N-メチルアミノ）、（ C_{1-6} アルキル）（ C_{6-14} アリール-カルボニル）アミノ基（例、N-ベンゾイル-N-メチルアミノ）が挙げられる。

[0049] 本明細書中、「置換されていてもよいカルバモイル基」としては、例えば、「置換基群Aから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-16} アラルキル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、 C_{6-14} アリール-カルボニル基、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル基、5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、3ないし14員非芳香族複素環カルボニ

ル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、5ないし14員芳香族複素環基、カルバモイル基、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基およびモノーまたはジ- C_{7-16} アラルキルカルバモイル基から選ばれる1または2個の置換基」を有していてもよいカルバモイル基が挙げられる。

置換されていてもよいカルバモイル基の好適な例としては、カルバモイル基、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基、モノーまたはジ- C_{2-6} アルケニルカルバモイル基（例、ジアリルカルバモイル）、モノーまたはジ- C_{3-10} シクロアルキルカルバモイル基（例、シクロプロピルカルバモイル、シクロヘキシルカルバモイル）、モノーまたはジ- C_{6-14} アリールカルバモイル基（例、フェニルカルバモイル）、モノーまたはジ- C_{7-16} アラルキルカルバモイル基、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルカルボニルカルバモイル基（例、アセチルカルバモイル、プロピオニルカルバモイル）、モノーまたはジ- C_{6-14} アリールカルボニルカルバモイル基（例、ベンゾイルカルバモイル）、5ないし14員芳香族複素環カルバモイル基（例、ピリジルカルバモイル）が挙げられる。

[0050] 本明細書中、「置換されていてもよいチオカルバモイル基」としては、例えば、「置換基群Aから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-16} アラルキル基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、 C_{6-14} アリールカルボニル基、 C_{7-16} アラルキルカルボニル基、5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、5ないし14員芳香族複素環基、カルバモイル基、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルチオカルバモイル基およびモノーまたはジ- C_{7-16} アラルキルチオカルバモイル基から選ばれる1または2個の置換基」を有していてもよいチオカルバモイル基が挙げられる。

置換されていてもよいチオカルバモイル基の好適な例としては、チオカルバモイル基、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルチオカルバモイル基（例、メチルチオカルバモイル、エチルチオカルバモイル、ジメチルチオカルバモイ

ル、ジエチルチオカルバモイル、N-エチル-N-メチルチオカルバモイル)、モノ-またはジ-C₂₋₆アルケニル-チオカルバモイル基(例、ジアリルチオカルバモイル)、モノ-またはジ-C₃₋₁₀シクロアルキル-チオカルバモイル基(例、シクロプロピルチオカルバモイル、シクロヘキシルチオカルバモイル)、モノ-またはジ-C₆₋₁₄アリール-チオカルバモイル基(例、フェニルチオカルバモイル)、モノ-またはジ-C₇₋₁₆アラルキル-チオカルバモイル基(例、ベンジルチオカルバモイル、フェネチルチオカルバモイル)、モノ-またはジ-C₁₋₆アルキル-カルボニル-チオカルバモイル基(例、アセチルチオカルバモイル、プロピオニルチオカルバモイル)、モノ-またはジ-C₆₋₁₄アリール-カルボニル-チオカルバモイル基(例、ベンゾイルチオカルバモイル)、5ないし14員芳香族複素環チオカルバモイル基(例、ピリジルチオカルバモイル)が挙げられる。

[0051] 本明細書中、「置換されていてもよいスルファモイル基」としては、例えば、「置換基群Aから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₃₋₁₀シクロアルキル基、C₆₋₁₄アリール基、C₇₋₁₆アラルキル基、C₁₋₆アルキル-カルボニル基、C₆₋₁₄アリール-カルボニル基、C₇₋₁₆アラルキル-カルボニル基、5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基、5ないし14員芳香族複素環基、カルバモイル基、モノ-またはジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル基およびモノ-またはジ-C₇₋₁₆アラルキル-カルバモイル基から選ばれる1または2個の置換基」を有していてもよいスルファモイル基が挙げられる。

置換されていてもよいスルファモイル基の好適な例としては、スルファモイル基、モノ-またはジ-C₁₋₆アルキル-スルファモイル基(例、メチルスルファモイル、エチルスルファモイル、ジメチルスルファモイル、ジエチルスルファモイル、N-エチル-N-メチルスルファモイル)、モノ-またはジ-C₂₋₆アルケニル-スルファモイル基(例、ジアリルスルファモイル)、モノ-またはジ-C₃₋₁₀シクロアルキル-スルファモイル基(例、シクロブ

ロピルスルファモイル、シクロヘキシルスルファモイル)、モノーまたはジ- C_{6-14} アリール-スルファモイル基(例、フェニルスルファモイル)、モノーまたはジ- C_{7-16} アラルキル-スルファモイル基(例、ベンジルスルファモイル、フェネチルスルファモイル)、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルボニル-スルファモイル基(例、アセチルスルファモイル、プロピオニルスルファモイル)、モノーまたはジ- C_{6-14} アリール-カルボニル-スルファモイル基(例、ベンゾイルスルファモイル)、5ないし14員芳香族複素環スルファモイル基(例、ピリジルスルファモイル)が挙げられる。

[0052] 本明細書中、「置換されていてもよいヒドロキシ基」としては、例えば、「置換基群Aから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-16} アラルキル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、 C_{6-14} アリール-カルボニル基、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル基、5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、5ないし14員芳香族複素環基、カルバモイル基、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、モノーまたはジ- C_{7-16} アラルキル-カルバモイル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基および C_{6-14} アリールスルホニル基から選ばれる置換基」を有していてもよいヒドロキシ基が挙げられる。

置換されていてもよいヒドロキシ基の好適な例としては、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルケニルオキシ基(例、アリルオキシ、2-ブテニルオキシ、2-ペンテニルオキシ、3-ヘキセニルオキシ)、 C_{3-10} シクロアルキルオキシ基(例、シクロヘキシルオキシ)、 C_{6-14} アリールオキシ基(例、フェノキシ、ナフチルオキシ)、 C_{7-16} アラルキルオキシ基(例、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ)、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基(例、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ、ピバロイルオキシ)、 C_{6-14} アリール-カルボニルオキシ基(例、ベンゾイルオキシ)、 C_{7-16} アラルキル-カルボニルオキシ基(例、ベ

ンジルカルボニルオキシ)、5ないし14員芳香族複素環カルボニルオキシ基(例、ニコチノイルオキシ)、3ないし14員非芳香族複素環カルボニルオキシ基(例、ピペリジニルカルボニルオキシ)、 C_{1-6} アルコキシーカルボニルオキシ基(例、tert-ブトキシカルボニルオキシ)、5ないし14員芳香族複素環オキシ基(例、ピリジルオキシ)、カルバモイルオキシ基、 C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ基(例、メチルカルバモイルオキシ)、 C_{7-16} アラルキル-カルバモイルオキシ基(例、ベンジルカルバモイルオキシ)、 C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基(例、メチルスルホニルオキシ、エチルスルホニルオキシ)、 C_{6-14} アリールスルホニルオキシ基(例、フェニルスルホニルオキシ)が挙げられる。

[0053] 本明細書中、「置換されていてもよいスルファニル基」としては、例えば、「置換基群Aから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-16} アラルキル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、 C_{6-14} アリール-カルボニル基および5ないし14員芳香族複素環基から選ばれる置換基」を有していてもよいスルファニル基、ハロゲン化されたスルファニル基が挙げられる。

置換されていてもよいスルファニル基の好適な例としては、スルファニル(-SH)基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{2-6} アルケニルチオ基(例、アリルチオ、2-ブテニルチオ、2-ペンテニルチオ、3-ヘキセニルチオ)、 C_{3-10} シクロアルキルチオ基(例、シクロヘキシルチオ)、 C_{6-14} アリールチオ基(例、フェニルチオ、ナフチルチオ)、 C_{7-16} アラルキルチオ基(例、ベンジルチオ、フェネチルチオ)、 C_{1-6} アルキル-カルボニルチオ基(例、アセチルチオ、プロピオニルチオ、ブチリルチオ、イソブチリルチオ、ピバロイルチオ)、 C_{6-14} アリール-カルボニルチオ基(例、ベンゾイルチオ)、5ないし14員芳香族複素環チオ基(例、ピリジルチオ)、ハロゲン化チオ基(例、ペンタフルオロチオ)が挙げられる。

[0054] 本明細書中、「置換されていてもよいシリル基」としては、例えば、「置

換基群Aから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基および C_{7-16} アラルキル基から選ばれる1ないし3個の置換基」を有していてもよいシリル基が挙げられる。

置換されていてもよいシリル基の好適な例としては、トリ- C_{1-6} アルキルシリル基（例、トリメチルシリル、tert-ブチル（ジメチル）シリル）が挙げられる。

[0055] 本明細書中、「 C_{1-6} アルキレン基」としては、例えば、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 、 $-(CH_2)_6-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH(C_2H_5)-$ 、 $-CH(C_3H_7)-$ 、 $-CH(CH(CH_3)_2)-$ 、 $-(CH(CH_3))_2-$ 、 $-CH_2-CH(CH_3)-$ 、 $-CH(CH_3)-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-C(CH_3)_2-$ 、 $-C(CH_3)_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-C(CH_3)_2-$ 、 $-C(CH_3)_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ が挙げられる。

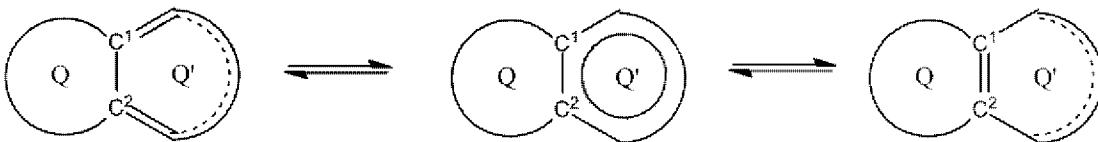
本明細書中、「 C_{2-6} アルケニレン基」としては、例えば、 $-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH_2-$ 、 $-C(CH_3)_2-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-CH=CH-$ が挙げられる。

本明細書中、「 C_{2-6} アルキニレン基」としては、例えば、 $-C\equiv C-$ 、 $-CH_2-C\equiv C-$ 、 $-C\equiv C-CH_2-$ 、 $-C(CH_3)_2-C\equiv C-$ 、 $-C\equiv C-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH_2-C\equiv C-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-C\equiv C-$ 、 $-C\equiv C-CH_2-CH_2-$ 、 $-C\equiv C-C\equiv C-$ 、 $-C\equiv C-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-C\equiv C-$ が挙げられる。

[0056] 本明細書中、式：

[0057]

[化14]



[0058] で表されるように、芳香環 Q' に縮合する非芳香環 Q が存在する場合、非芳香環 Q を、結合 C^1C^2 が二重結合である環として表記する。

例えば、上記縮合環 QQ' がインダン環の場合は、非芳香環 Q をシクロペンテン環、芳香環 Q' をベンゼン環と表記する。

例えば、上記縮合環 QQ' が2,3-ジヒドロベンゾフラン環の場合は、非芳香環 Q をジヒドロフラン環(例、2,3-ジヒドロフラン)、芳香環 Q' をベンゼン環と表記する。

例えば、上記縮合環 QQ' が1,3-ベンゾジオキサール環の場合は、非芳香環 Q をジオキサール環(例、1,3-ジオキサール)、芳香環 Q' をベンゼン環と表記する。

例えば、上記縮合環 QQ' が2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン環の場合は、非芳香環 Q をジヒドロジオキシン環(例、2,3-ジヒドロ-1,4-ジオキシン)、芳香環 Q' をベンゼン環と表記する。

[0059] 以下、式(1)および(1a)中の各記号の定義について詳述する。

[0060] 環Aは、さらに置換されていてもよい6員芳香環を示す。

[0061] 環Aで示される「さらに置換されていてもよい6員芳香環」の「6員芳香環」としては、ベンゼン環、ピリジン環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環およびトリアジン環が挙げられる。

[0062] 該「6員芳香環」は、例えば、前記した置換基群Aから選ばれる置換基でさらに置換されていてもよく、置換基の数は、例えば、1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

[0063] 環Aは、好ましくは、

(1) ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子)、

(2) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）、および

(3) シアノ基

から選ばれる1ないし3個（好ましくは、1または2個）の置換基でさらに置換されていてもよい6員芳香環（例、ベンゼン環、ピリジン環）である。

[0064] 環Aは、より好ましくは、

(1) ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、および

(2) シアノ基

から選ばれる1ないし3個（好ましくは、1または2個）の置換基でさらに置換されていてもよいベンゼン環である。

[0065] 環Aは、さらに好ましくは、1ないし3個（好ましくは、1または2個）のハロゲン原子（例、フッ素原子）でさらに置換されていてもよいベンゼン環である。

[0066] 別の実施態様では、環Aは、より好ましくは、ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）またはシアノ基でさらに置換されていてもよいベンゼン環である。

[0067] 環Aは、さらに好ましくは、ハロゲン原子（例、フッ素原子）でさらに置換されていてもよいベンゼン環である。

[0068] R¹は、

(1) 式： $-Q(R^{1a})(R^{1b})(R^{1c})$ （式中、Qは炭素原子、ケイ素原子、またはゲルマニウム原子を、R^{1a}、R^{1b}およびR^{1c}は、それぞれ独立して、置換基を示すか、あるいはR^{1a}とR^{1b}は結合して、隣接するQとともに、さらに置換されていてもよい環を形成していてもよく、R^{1c}は、環Aのひとつの置換基と結合してさらに置換されていてもよい環を形成していてもよい。）で表される基、

(2) ネオペンチル基、または

(3) トリメチルシリルメチル基を示す。

[0069] R^{1a}とR^{1b}が結合して、隣接するQとともに形成する「置換されていても

よい環」としては、例えば、前記した置換基群Aから選ばれる置換基でそれぞれさらに置換されていてもよい、 C_{3-10} シクロアルカン環、 C_{3-10} シクロアルケン環または非芳香族複素環（3ないし14員非芳香族複素環を含む）が挙げられる。該「置換されていてもよい環」における置換基の数は、例えば、1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

[0070] R^{1a} と R^{1b} が結合して、隣接するQとともに形成する「置換されていてもよい環」の「 C_{3-10} シクロアルカン環」としては、上記「 C_{3-10} シクロアルキル基」に対応する環が挙げられる。

[0071] R^{1a} と R^{1b} が結合して、隣接するQとともに形成する「置換されていてもよい環」の「 C_{3-10} シクロアルケン環」としては、上記「 C_{3-10} シクロアルケニル基」に対応する環が挙げられる。

[0072] R^{1a} と R^{1b} が結合して、隣接するQとともに形成する「置換されていてもよい環」の「非芳香族複素環」としては、上記「非芳香族複素環基」に対応する環が挙げられる。

[0073] R^{1c} が環Aのひとつの置換基と結合して形成する「さらに置換されていてもよい環」としては、例えば、前記した置換基群Aから選ばれる置換基でそれぞれさらに置換されていてもよい、 C_{3-10} シクロアルケン環または非芳香族複素環（3ないし14員非芳香族複素環を含む）が挙げられる。該「置換されていてもよい環」における置換基の数は、例えば、1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

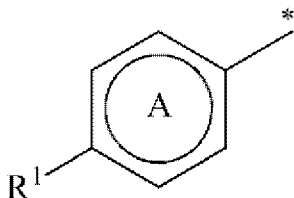
[0074] R^{1c} が環Aのひとつの置換基と結合して形成する「さらに置換されていてもよい環」の「 C_{3-10} シクロアルケン環」としては、上記「 C_{3-10} シクロアルケニル基」に対応する環が挙げられる。

[0075] R^{1c} が環Aのひとつの置換基と結合して形成する「さらに置換されていてもよい環」の「非芳香族複素環」としては、上記「非芳香族複素環基」に対応する環が挙げられる。

[0076] R^{1c} が環Aのひとつの置換基と結合して「さらに置換されていてもよい環」を形成する場合において、

式(1)又は式(1a)中、式：

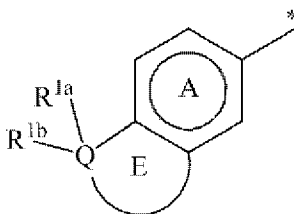
[0077] [化15]



[0078] [式中、*は、結合部位であり、その他の各記号は、上記定義の通りである。]

で表される部分構造は、好ましくは、

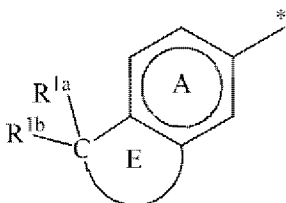
[0079] [化16]



[0080] [式中、環Eは、 R^{1c} が環Aのひとつの置換基と結合して形成した「さらに置換されていてもよい環」であり、その他の各記号は、上記定義の通りである。]

で表される部分構造であり、より好ましくは、式：

[0081] [化17]

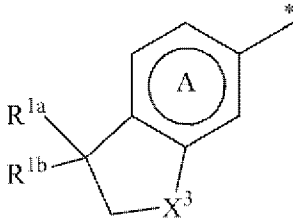


[0082] [式中、各記号は、上記定義の通りである。]

で表される部分構造であり、さらに好ましくは、式：

[0083]

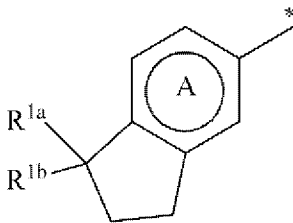
[化18]



[式中、 X^3 は、メチレン基又は酸素原子であり、その他の各記号は、上記定義の通りである。]

で表される部分構造 (R^{1c} が、環Aのひとつの置換基と結合して、ジヒドロフラン環 (一例) またはシクロペンテン環を形成した場合の部分構造) であり、特に好ましくは、式：

[0084] [化19]



[0085] で表される部分構造 (R^{1c} が、環Aのひとつの置換基と結合して、シクロペンテン環を形成した場合の部分構造) である。

[0086] Qは、好ましくは、炭素原子またはケイ素原子である。

[0087] R^{1a} および R^{1b} は、好ましくは、それぞれ独立して、 C_{1-6} アルキル基 (例、メチル) である。

[0088] R^{1c} は、好ましくは、

(a)(i) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、

(ii) C_{3-10} シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)、および

(iii) C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ)

から選択される1ないし3個の置換基で置換されていてもよい1ないし3個の C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ) で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチル)、

(b) C_{1-6} アルコキシカルボニル基 (例、エトキシカルボニル)、

- (c)(i) C₁₋₆アルキル基 (例、エチル)、および
 (ii) C₃₋₁₀シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)
 から選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基
 、
 (d) 1ないし3個のC₁₋₆アルキル基 (例、メチル) で置換されていてもよい
 5または6員の単環式芳香族複素環基 (例、オキサジアゾリル (1, 3, 4
 -オキサジアゾリル))、または
 (e) 3ないし8員の単環式非芳香族複素環カルボニル基 (例、ピロリジニルカ
 ルボニル)である。

[0089] R^{1c}は、好ましくは、

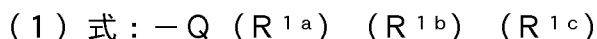
- (a)(i) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、
 (ii) C₃₋₁₀シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)、および
 (iii) C₁₋₆アルコキシ基 (例、メトキシ)
 から選択される1ないし3個の置換基で置換されていてもよい1ないし3個
 のC₁₋₆アルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ) で置換されていてもよいC
₁₋₆アルキル基 (例、メチル、エチル)、
 (b) C₁₋₆アルコキシカルボニル基 (例、エトキシカルボニル)、または
 (c) 3ないし8員の単環式非芳香族複素環カルボニル基 (例、ピロリジニルカ
 ルボニル)である。

[0090] R^{1c}は、特に好ましくは、C₁₋₆アルキル基 (例、メチル) である。

[0091] あるいは、R^{1c}が、環Aのひとつの置換基と結合して、
 好ましくは、

- (a) C₃₋₁₀シクロアルケン環 (例、シクロペンテン)、または
 (b) 3ないし14員非芳香族複素環 (例、ジヒドロフラン) を形成し、
 より好ましくは、C₃₋₁₀シクロアルケン環 (例、シクロペンテン) を形成す
 る。

[0092] 別の実施態様では、R¹は、好ましくは、



(式中、

Qが、炭素原子またはケイ素原子であり、かつ

R^{1a}、R^{1b}およびR^{1c}が、それぞれ独立して、

(a) 1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素原子)で置換されていてもよい1ないし3個のC₁₋₆アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ)で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基(例、メチル、エチル)、

(b) C₁₋₆アルコキシカルボニル基(例、エトキシカルボニル)、

(c)(i) C₁₋₆アルキル基(例、エチル)、および

(ii) C₃₋₁₀シクロアルキル基(例、シクロプロピル)

から選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基

、

(d) 1ないし3個のC₁₋₆アルキル基(例、メチル)で置換されていてもよい5または6員の単環式芳香族複素環基(例、オキサジアゾリル(1, 3, 4-オキサジアゾリル))、または

(e) 3ないし8員の単環式非芳香族複素環カルボニル基(例、ピロリジニルカルボニル)

であるか、あるいは

R^{1c}が、環Aのひとつの置換基と結合して、

(a) C₃₋₁₀シクロアルケン環(例、シクロペンテン)、または

(b) 3ないし14員非芳香族複素環(例、ジヒドロフラン)を形成する。)で表される基、または

(2) ネオペンチル基である。

[0093] R¹は、より好ましくは、

式: -Q(R^{1a})(R^{1b})(R^{1c})

(式中、

Qが、炭素原子またはケイ素原子であり、かつ

R^{1a}、R^{1b}およびR^{1c}が、それぞれ独立して、

(a) C₁₋₆アルキル基(例、メチル)、または

(b) C_{1-6} アルコキシカルボニル基 (例、エトキシカルボニル)

であるか、あるいは

R^{1c} が、環Aのひとつの置換基と結合して、 C_{3-10} シクロアルケン環 (例、シクロペンテン) を形成する。)

で表される基である。

[0094] 別の実施態様では、 R^1 は、好ましくは、

(1) 式: $-Q(R^{1a})(R^{1b})(R^{1c})$

(式中、

Qが、炭素原子またはケイ素原子であり、かつ

R^{1a} 、 R^{1b} および R^{1c} が、それぞれ独立して、

(a)(i) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、

(ii) C_{3-10} シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)、および

(iii) C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ)

から選択される1ないし3個の置換基で置換されていてもよい1ないし3個の C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ) で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチル)、

(b) C_{1-6} アルコキシカルボニル基 (例、エトキシカルボニル)、

(c)(i) C_{1-6} アルキル基 (例、エチル)、および

(ii) C_{3-10} シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)

から選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基

、

(d) 1ないし3個の C_{1-6} アルキル基 (例、メチル) で置換されていてもよい5または6員の単環式芳香族複素環基 (例、オキサジアゾリル (1, 3, 4-オキサジアゾリル))、または

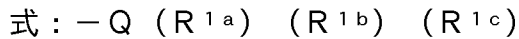
(e) 3ないし8員の単環式非芳香族複素環カルボニル基 (例、ピロリジニルカルボニル)

であるか、あるいは

R^{1c} が、環Aのひとつの置換基と結合して、

- (a) C₃₋₁₀シクロアルケン環（例、シクロペンテン）、または
 (b) 3ないし14員非芳香族複素環（例、ジヒドロフラン）を形成する。）
 で表される基、または
 (2) ネオペンチル基である。

[0095] R¹は、より好ましくは、



（式中、

Qが、炭素原子またはケイ素原子であり、かつ

R^{1a}、R^{1b}およびR^{1c}が、それぞれ独立して、

(a)(i) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

(ii) C₃₋₁₀シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、および

(iii) C₁₋₆アルコキシ基（例、メトキシ）

から選択される1ないし3個の置換基で置換されていてもよい1ないし3個のC₁₋₆アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基（例、メチル、エチル）、

(b) C₁₋₆アルコキシカルボニル基（例、エトキシカルボニル）、または

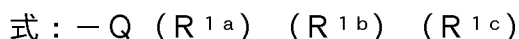
(c) 3ないし8員の単環式非芳香族複素環カルボニル基（例、ピロリジニルカルボニル）

であるか、あるいは

R^{1c}が、環Aのひとつの置換基と結合して、C₃₋₁₀シクロアルケン環（例、シクロペンテン）を形成する。）

で表される基である。

[0096] R¹は、特に好ましくは、



（式中、

Qが、炭素原子またはケイ素原子であり、かつ

R^{1a}、R^{1b}およびR^{1c}が、それぞれ独立して、C₁₋₆アルキル基（例、メチル）であるか、あるいは

R^{1c} が、環Aのひとつの置換基と結合して、 C_{3-10} シクロアルケン環（例、シクロペンテン）を形成する。）

で表される基である。

[0097] さらに別の実施態様では、 R^1 は、好ましくは、

(1) 式： $-Q(R^{1a})(R^{1b})(R^{1c})$

(式中、

Q が、炭素原子またはケイ素原子であり、かつ

R^{1a} および R^{1b} が、それぞれ独立して、 C_{1-6} アルキル基（例、メチル）であり、

R^{1c} が、

(a)(i) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

(ii) C_{3-10} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、および

(iii) C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）

から選択される1ないし3個の置換基で置換されていてもよい1ないし3個の C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル）、

(b) C_{1-6} アルコキシカルボニル基（例、エトキシカルボニル）、

(c)(i) C_{1-6} アルキル基（例、エチル）、および

(ii) C_{3-10} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）

から選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基、

(d) 1ないし3個の C_{1-6} アルキル基（例、メチル）で置換されていてもよい5または6員の単環式芳香族複素環基（例、オキサジアゾリル（1, 3, 4-オキサジアゾリル））、または

(e) 3ないし8員の単環式非芳香族複素環カルボニル基（例、ピロリジニルカルボニル）

であるか、あるいは

R^{1c} が、環Aのひとつの置換基と結合して、

(a) C₃₋₁₀シクロアルケン環（例、シクロペンテン）、または
 (b) 3ないし14員非芳香族複素環（例、ジヒドロフラン）を形成する。）

で表される基、または

(2) ネオペンチル基である。

[0098] R¹は、より好ましくは、

式：-Q (R^{1a}) (R^{1b}) (R^{1c})

(式中、

Qが、炭素原子またはケイ素原子であり、かつ

R^{1a}およびR^{1b}が、それぞれ独立して、C₁₋₆アルキル基（例、メチル）
 であり、

R^{1c}が、

(a)(i) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

(ii) C₃₋₁₀シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、および

(iii) C₁₋₆アルコキシ基（例、メトキシ）

から選択される1ないし3個の置換基で置換されていてもよい1ないし3個
 のC₁₋₆アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）で置換されていてもよいC₁₋₆
 アルキル基（例、メチル、エチル）、

(b) C₁₋₆アルコキシカルボニル基（例、エトキシカルボニル）、または

(c) 3ないし8員の単環式非芳香族複素環カルボニル基（例、ピロリジニルカル
 ボニル）

であるか、あるいは

R^{1c}が、環Aのひとつの置換基と結合して、C₃₋₁₀シクロアルケン環（例
 、シクロペンテン）を形成する。）

で表される基である。

[0099] さらに別の実施態様では、R¹は、好ましくは、トリメチルシリル基、エチ
 ルジメチルシリル基、または置換されていてもよいtert-ブチル基であ
 るか、あるいは、式：-C (R^{1a}) (R^{1b}) (R^{1c}) (式中、R^{1a}およびR^{1b}
 は、それぞれ独立して、置換基を示すか、あるいはR^{1a}とR^{1b}は結合して

、隣接する炭素原子とともに、さらに置換されていてもよい環を形成していてもよく、 R^{1c} は、環Aのひとつの置換基と結合して、さらに置換されていてもよい環を形成する。)で表される基である。

[0100] R^1 で示される「置換されていてもよいtert-ブチル基」としては、上記置換基群Aから選ばれる置換基で置換されていてもよいtert-ブチル基が挙げられる。「置換されていてもよいtert-ブチル基」における上記置換基の数は例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

[0101] R^1 は、より好ましくは、

(1)(a) トリメチルシリル基、

(b) エチルジメチルシリル基、または

(c)(i) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、

(ii) C_{3-10} シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)、および

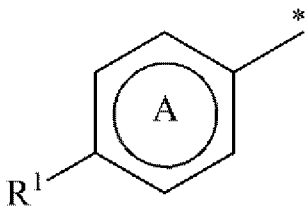
(iii) C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ)

から選択される1ないし3個の置換基で置換されていてもよい1ないし3個の C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ) で置換されていてもよいtert-ブチル基であるか、あるいは、

(2) 式: $-C(R^{1a})(R^{1b})(R^{1c})$ (式中、 R^{1a} および R^{1b} は、それぞれ独立して、 C_{1-6} アルキル基 (例、メチル) であり、 R^{1c} は、環Aのひとつの置換基と結合して、 C_{3-10} シクロアルケン環 (例、シクロペンテン) を形成する。)で表される基である。

[0102] ある実施態様では、式(1)又は式(1a)中、式:

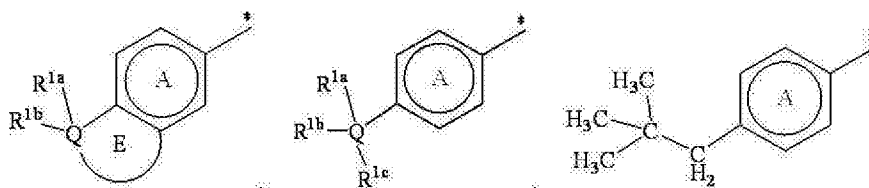
[0103] [化20]



[0104] [式中、各記号は、上記定義の通りである。]

で表される部分構造は、好ましくは、式:

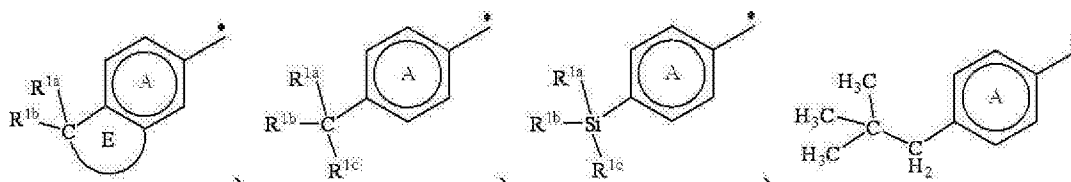
[0105] [化21]



[0106] [式中、各記号は、上記定義の通りである。]

から選ばれる部分構造であり、より好ましくは、式：

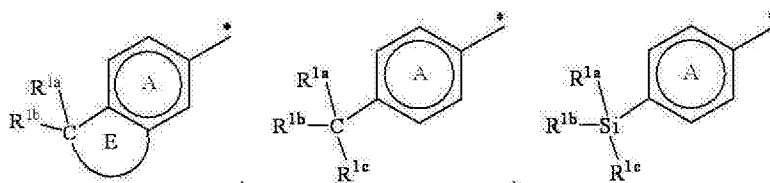
[0107] [化22]



[0108] [式中、各記号は、上記定義の通りである。]

から選ばれる部分構造であり、さらに好ましくは、式：

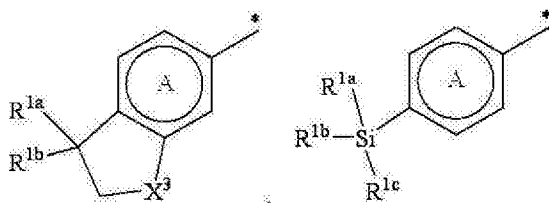
[0109] [化23]



[0110] [式中、各記号は、上記定義の通りである。]

から選ばれる部分構造であり、特に好ましくは、式：

[0111] [化24]



[0112] [式中、各記号は、上記定義の通りである。]

から選ばれる部分構造である。

[0113] R^{11} は、 $-CR^{12}R^{12'}-R^{12''}$ 、 $-C(=O)-R^4$ 、または $-SO_2-R^{13}$ を示す。

[0114] R^{11} は、好ましくは、 $-C(=O)-R^4$ を示す。

- [0115] R^{12} 、 $R^{12'}$ および $R^{12''}$ は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい複素環基、または置換されていてもよいチオカルバモイル基を示す。
- [0116] R^{12} 、 $R^{12'}$ または $R^{12''}$ で示される「置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基」、「置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基」、「置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基」、「置換されていてもよい複素環基」、「置換されていてもよいチオカルバモイル基」は、それぞれ、置換基群 A から選ばれる 1 ないし 5 個（好ましくは 1 ないし 3 個）の置換基で置換されていてもよい。置換基数が 2 個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。
- [0117] 好ましくは、 R^{12} が、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい複素環基、または置換されていてもよいチオカルバモイル基であり、且つ $R^{12'}$ および $R^{12''}$ が、水素原子である。
- [0118] より好ましくは、 R^{12} が、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基であり、且つ $R^{12'}$ および $R^{12''}$ が、水素原子である。
- [0119] さらに好ましくは、 R^{12} が、1 ないし 3 個の C_{1-6} アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、エチル）であり、且つ $R^{12'}$ および $R^{12''}$ が、水素原子である。
- [0120] R^4 は、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい複素環基、アシル基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいチオカルバモイル基、置換されていてもよいスルファモイル基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいスルファニル（

S H) 基、または置換されていてもよいシリル基を示し、

R⁴で示される「置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基」、「置換されていてもよいC₂₋₆アルケニル基」、「置換されていてもよいC₂₋₆アルキニル基」における、「C₁₋₆アルキル基」、「C₂₋₆アルケニル基」および「C₂₋₆アルキニル基」は、それぞれ、

- (1) ハロゲン原子、
- (2) ニトロ基、
- (3) シアノ基、
- (4) オキソ基、
- (5) ヒドロキシ基、
- (6) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基、
- (7) C₆₋₁₄アリールオキシ基 (例、フェノキシ、ナフトキシ)、
- (8) C₇₋₁₆アラルキルオキシ基 (例、ベンジルオキシ)、
- (9) 5ないし14員芳香族複素環オキシ基 (例、ピリジルオキシ)、
- (10) 3ないし14員非芳香族複素環オキシ基 (例、モルホリニルオキシ、ピペリジニルオキシ)、
- (11) C₁₋₆アルキル-カルボニルオキシ基 (例、アセトキシ、プロパノイルオキシ)、
- (12) C₆₋₁₄アリール-カルボニルオキシ基 (例、ベンゾイルオキシ、1-ナフトイルオキシ、2-ナフトイルオキシ)、
- (13) C₁₋₆アルコキシ-カルボニルオキシ基 (例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシ)、
- (14) モノ-またはジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイルオキシ基 (例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシ)、
- (15) C₆₋₁₄アリール-カルバモイルオキシ基 (例、フェニルカルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイルオキシ)、

(16) 5ないし14員芳香族複素環カルボニルオキシ基 (例、ニコチノイルオキシ)、

(17) 3ないし14員非芳香族複素環カルボニルオキシ基 (例、モルホリニルカルボニルオキシ、ピペリジニルカルボニルオキシ)、

(18) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基 (例、メチルスルホニルオキシ、トリフルオロメチルスルホニルオキシ)、

(19) C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい C_{6-14} アリールスルホニルオキシ基 (例、フェニルスルホニルオキシ、トルエンスルホニルオキシ)

、

(20) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、

(21) 5ないし14員芳香族複素環基、

(22) 3ないし14員非芳香族複素環基、

(23) ホルミル基、

(24) カルボキシ基、

(25) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルーカルボニル基、

(26) C_{6-14} アリールーカルボニル基、

(27) 5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、

(28) 3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、

(29) C_{1-6} アルコキシーカルボニル基、

(30) C_{6-14} アリーロキシーカルボニル基 (例、フェニロキシカルボニル、1-ナフチロキシカルボニル、2-ナフチロキシカルボニル)、

(31) C_{7-16} アラルキロキシーカルボニル基 (例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチロキシカルボニル)、

(32) カルバモイル基、

(33) チオカルバモイル基、

(34) モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルーカルバモイル基、

(35) C_{6-14} アリールーカルバモイル基 (例、フェニルカルバモイル)、

(36) 5ないし14員芳香族複素環カルバモイル基 (例、ピリジルカルバ

- モイル、チエニルカルバモイル)、
- (37) 3ないし14員非芳香族複素環カルバモイル基(例、モルホリニルカルバモイル、ピペリジニルカルバモイル)、
- (38) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル基、
- (39) C₆₋₁₄アリールスルホニル基、
- (40) 5ないし14員芳香族複素環スルホニル基(例、ピリジルスルホニル、チエニルスルホニル)、
- (41) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルフィニル基、
- (42) C₆₋₁₄アリールスルフィニル基(例、フェニルスルフィニル、1-ナフチルスルフィニル、2-ナフチルスルフィニル)、
- (43) 5ないし14員芳香族複素環スルフィニル基(例、ピリジルスルフィニル、チエニルスルフィニル)、
- (44) アミノ基、
- (45) モノ-またはジ-C₁₋₆アルキルアミノ基(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、N-エチル-N-メチルアミノ)、
- (46) モノ-またはジ-C₆₋₁₄アリールアミノ基(例、フェニルアミノ)、
- (47) 5ないし14員芳香族複素環アミノ基(例、ピリジルアミノ)、
- (48) C₇₋₁₆アラルキルアミノ基(例、ベンジルアミノ)、
- (49) ホルミルアミノ基、
- (50) C₁₋₆アルキル-カルボニルアミノ基(例、アセチルアミノ、プロパノイルアミノ、ブタノイルアミノ)、
- (51) (C₁₋₆アルキル)(C₁₋₆アルキル-カルボニル)アミノ基(例、N-アセチル-N-メチルアミノ)、
- (52) C₆₋₁₄アリール-カルボニルアミノ基(例、フェニルカルボニルアミノ、ナフチルカルボニルアミノ)、

(53) C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ基 (例、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、ブトキシカルボニルアミノ、tert-ブトキシカルボニルアミノ)、

(54) C_{7-16} アラルキルオキシカルボニルアミノ基 (例、ベンジルオキシカルボニルアミノ)、

(55) C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基 (例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ)、

(56) C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい C_{6-14} アリールスルホニルアミノ基 (例、フェニルスルホニルアミノ、トルエンルスルホニルアミノ)

、

(57) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(58) C_{2-6} アルケニル基、及び

(59) C_{2-6} アルキニル基

から選ばれる1ないし5個 (好ましくは1ないし3個) の置換基で置換されていてもよい。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

別の態様では、 R^4 は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい複素環基、アシル基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいチオカルバモイル基、置換されていてもよいスルファモイル基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいスルファニル (SH) 基、または置換されていてもよいシリル基を示し、

R^4 で示される「置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基」、「置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基」、「置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基」における、「 C_{1-6} アルキル基」、「 C_{2-6} アルケニル基」および「 C_{2-6} アルキニル基」は、それぞれ、

(1) ハロゲン原子、

- (2) ニトロ基、
- (3) シアノ基、
- (4) オキソ基、
- (5) ヒドロキシ基、
- (6) ハロゲン原子およびカルボキシ基から選ばれる置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基、
- (7) C₆₋₁₄アリールオキシ基（例、フェノキシ、ナフトキシ）、
- (8) C₇₋₁₆アラルキルオキシ基（例、ベンジルオキシ）、
- (9) 5ないし14員芳香族複素環オキシ基（例、ピリジルオキシ）、
- (10) 3ないし14員非芳香族複素環オキシ基（例、モルホリニルオキシ、ピペリジニルオキシ）、
- (11) C₁₋₆アルキル-カルボニルオキシ基（例、アセトキシ、プロパノイルオキシ）、
- (12) C₆₋₁₄アリール-カルボニルオキシ基（例、ベンゾイルオキシ、1-ナフトイルオキシ、2-ナフトイルオキシ）、
- (13) C₁₋₆アルコキシ-カルボニルオキシ基（例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシ）、
- (14) モノ-またはジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイルオキシ基（例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシ）、
- (15) C₆₋₁₄アリール-カルバモイルオキシ基（例、フェニルカルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイルオキシ）、
- (16) 5ないし14員芳香族複素環カルボニルオキシ基（例、ニコチノイルオキシ）、
- (17) 3ないし14員非芳香族複素環カルボニルオキシ基（例、モルホリニルカルボニルオキシ、ピペリジニルカルボニルオキシ）、
- (18) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニルオキシ基（例

- 、メチルスルホニルオキシ、トリフルオロメチルスルホニルオキシ)、
- (19) C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい C_{6-14} アリアルスルホニルオキシ基 (例、フェニルスルホニルオキシ、トルエンスルホニルオキシ)
- 、
- (20) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、
- (21) ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基およびカルボキシ基から選ばれる置換基で置換されていてもよい5ないし14員芳香族複素環基、
- (22) オキシ基および C_{1-6} アルキル基から選ばれる置換基で置換されていてもよい3ないし14員非芳香族複素環基、
- (23) ホルミル基、
- (24) カルボキシ基、
- (25) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基、
- (26) C_{6-14} アリアル-カルボニル基、
- (27) 5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、
- (28) 3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、
- (29) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、
- (30) C_{6-14} アリアルオキシ-カルボニル基 (例、フェニルオキシカルボニル、1-ナフチルオキシカルボニル、2-ナフチルオキシカルボニル)、
- (31) C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル基 (例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル)、
- (32) カルバモイル基、
- (33) チオカルバモイル基、
- (34) モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、
- (35) C_{6-14} アリアル-カルバモイル基 (例、フェニルカルバモイル)、
- (36) 5ないし14員芳香族複素環カルバモイル基 (例、ピリジルカルバモイル、チエニルカルバモイル)、
- (37) 3ないし14員非芳香族複素環カルバモイル基 (例、モルホリニル

カルバモイル、ピペリジニルカルバモイル)、

(38) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル基、

(39) C₆₋₁₄アリールスルホニル基、

(40) 5ないし14員芳香族複素環スルホニル基(例、ピリジルスルホニル、チエニルスルホニル)、

(41) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルフィニル基、

(42) C₆₋₁₄アリールスルフィニル基(例、フェニルスルフィニル、1-ナフチルスルフィニル、2-ナフチルスルフィニル)、

(43) 5ないし14員芳香族複素環スルフィニル基(例、ピリジルスルフィニル、チエニルスルフィニル)、

(44) アミノ基、

(45) モノ-またはジ-C₁₋₆アルキルアミノ基(当該C₁₋₆アルキルはカルボキシ基で置換されていてもよい)(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、N-エチル-N-メチルアミノ、N-(カルボキシメチル)-N-メチルアミノ)、

(46) モノ-またはジ-C₆₋₁₄アリールアミノ基(例、フェニルアミノ)

、

(47) 5ないし14員芳香族複素環アミノ基(例、ピリジルアミノ)、

(48) C₇₋₁₆アラルキルアミノ基(例、ベンジルアミノ)、

(49) ホルミルアミノ基、

(50) C₁₋₆アルキル-カルボニルアミノ基(例、アセチルアミノ、プロパノイルアミノ、ブタノイルアミノ)、

(51) (C₁₋₆アルキル)(C₁₋₆アルキル-カルボニル)アミノ基(例、N-アセチル-N-メチルアミノ)、

(52) C₆₋₁₄アリール-カルボニルアミノ基(例、フェニルカルボニルアミノ、ナフチルカルボニルアミノ)、

(53) C₁₋₆アルコキシ-カルボニルアミノ基(例、メトキシカルボニルア

ミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、ブトキシカルボニルアミノ、tert-ブトキシカルボニルアミノ)、

(54) C₇₋₁₆アラルキルオキシカルボニルアミノ基(例、ベンジルオキシカルボニルアミノ)、

(55) C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基(例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ)、

(56) C₁₋₆アルキル基で置換されていてもよいC₆₋₁₄アリールスルホニルアミノ基(例、フェニルスルホニルアミノ、トルエンスルホニルアミノ)

、

(57) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基、

(58) C₂₋₆アルケニル基、及び

(59) C₂₋₆アルキニル基

から選ばれる1ないし5個(好ましくは1ないし3個)の置換基で置換されていてもよい。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

[0121] 別の態様として、R⁴は、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、置換されていてもよいC₂₋₆アルケニル基、置換されていてもよいC₂₋₆アルキニル基、置換されていてもよい複素環基、アシル基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいチオカルバモイル基、置換されていてもよいスルファモイル基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいスルファニル(SH)基、または置換されていてもよいシリル基を示し、

R⁴で示される「置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基」、「置換されていてもよいC₂₋₆アルケニル基」、「置換されていてもよいC₂₋₆アルキニル基」、「置換されていてもよい複素環基」が、有していてもよい置換基は、それぞれ、

(1) ハロゲン原子、

(2) ニトロ基、

- (3) シアノ基、
- (4) オキソ基、
- (5) ヒドロキシ基、
- (6) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基、
- (9) 5ないし14員芳香族複素環オキシ基（例、ピリジルオキシ）、
- (10) 3ないし14員非芳香族複素環オキシ基（例、モルホリニルオキシ、ピペリジニルオキシ）、
- (11) C₁₋₆アルキル-カルボニルオキシ基（例、アセトキシ、プロパノイルオキシ）、
- (13) C₁₋₆アルコキシ-カルボニルオキシ基（例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシ）、
- (14) モノ-またはジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイルオキシ基（例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシ）、
- (16) 5ないし14員芳香族複素環カルボニルオキシ基（例、ニコチノイルオキシ）、
- (17) 3ないし14員非芳香族複素環カルボニルオキシ基（例、モルホリニルカルボニルオキシ、ピペリジニルカルボニルオキシ）、
- (18) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニルオキシ基（例、メチルスルホニルオキシ、トリフルオロメチルスルホニルオキシ）、
- (20) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ基、
- (21) 5ないし14員芳香族複素環基、
- (22) 3ないし14員非芳香族複素環基、
- (23) ホルミル基、
- (24) カルボキシ基、
- (25) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル基、
- (27) 5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、

- (28) 3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、
- (29) C₁₋₆アルコキシカルボニル基、
- (32) カルバモイル基、
- (33) チオカルバモイル基、
- (34) モノーまたはジ-C₁₋₆アルキルカルバモイル基、
- (36) 5ないし14員芳香族複素環カルバモイル基（例、ピリジルカルバモイル、チエニルカルバモイル）、
- (37) 3ないし14員非芳香族複素環カルバモイル基（例、モルホリニルカルバモイル、ピペリジニルカルバモイル）、
- (38) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル基、
- (40) 5ないし14員芳香族複素環スルホニル基（例、ピリジルスルホニル、チエニルスルホニル）、
- (41) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルフィニル基、
- (43) 5ないし14員芳香族複素環スルフィニル基（例、ピリジルスルフィニル、チエニルスルフィニル）、
- (44) アミノ基、
- (45) モノーまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノ基（例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、N-エチル-N-メチルアミノ）、
- (47) 5ないし14員芳香族複素環アミノ基（例、ピリジルアミノ）、
- (49) ホルミルアミノ基、
- (50) C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基（例、アセチルアミノ、プロパノイルアミノ、ブタノイルアミノ）、
- (51) (C₁₋₆アルキル)(C₁₋₆アルキルカルボニル)アミノ基（例、N-アセチル-N-メチルアミノ）、
- (53) C₁₋₆アルコキシカルボニルアミノ基（例、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、ブトキシ

カルボニルアミノ、tert-ブトキシカルボニルアミノ)、

(55) C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基 (例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ)、

(57) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基、

(58) C₂₋₆アルケニル基、及び

(59) C₂₋₆アルキニル基

から選ばれ、当該置換基数は1ないし5個 (好ましくは1ないし3個) である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

[0122] さらに別の態様では、R⁴は、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、置換されていてもよいC₂₋₆アルケニル基、置換されていてもよいC₂₋₆アルキニル基、置換されていてもよい複素環基、アシル基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいチオカルバモイル基、置換されていてもよいスルファモイル基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいスルファニル (SH) 基、または置換されていてもよいシリル基を示し、

R⁴で示される「置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基」、「置換されていてもよいC₂₋₆アルケニル基」、「置換されていてもよいC₂₋₆アルキニル基」における、「C₁₋₆アルキル基」、「C₂₋₆アルケニル基」および「C₂₋₆アルキニル基」は、それぞれ、

- (1) ハロゲン原子、
- (2) ニトロ基、
- (3) シアノ基、
- (4) オキソ基、
- (5) ヒドロキシ基、
- (6) ハロゲン原子およびカルボキシ基から選ばれる置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基、
- (9) 5ないし14員芳香族複素環オキシ基 (例、ピリジルオキシ)、

- (10) 3ないし14員非芳香族複素環オキシ基（例、モルホリニルオキシ、ピペリジニルオキシ）、
- (11) C₁₋₆アルキル-カルボニルオキシ基（例、アセトキシ、プロパノイルオキシ）、
- (13) C₁₋₆アルコキシ-カルボニルオキシ基（例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシ）、
- (14) モノ-またはジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイルオキシ基（例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシ）、
- (16) 5ないし14員芳香族複素環カルボニルオキシ基（例、ニコチノイルオキシ）、
- (17) 3ないし14員非芳香族複素環カルボニルオキシ基（例、モルホリニルカルボニルオキシ、ピペリジニルカルボニルオキシ）、
- (18) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニルオキシ基（例、メチルスルホニルオキシ、トリフルオロメチルスルホニルオキシ）、
- (20) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ基、
- (21) ヒドロキシ基、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基およびカルボキシ基から選ばれる置換基で置換されていてもよい5ないし14員芳香族複素環基、
- (22) オキシ基およびC₁₋₆アルキル基から選ばれる置換基で置換されていてもよい3ないし14員非芳香族複素環基、
- (23) ホルミル基、
- (24) カルボキシ基、
- (25) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル基、
- (27) 5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、
- (28) 3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、
- (29) C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基、

- (32) カルバモイル基、
- (33) チオカルバモイル基、
- (34) モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、
- (36) 5ないし14員芳香族複素環カルバモイル基（例、ピリジルカルバモイル、チエニルカルバモイル）、
- (37) 3ないし14員非芳香族複素環カルバモイル基（例、モルホリニルカルバモイル、ピペリジニルカルバモイル）、
- (38) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基、
- (40) 5ないし14員芳香族複素環スルホニル基（例、ピリジルスルホニル、チエニルスルホニル）、
- (41) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルフィニル基、
- (43) 5ないし14員芳香族複素環スルフィニル基（例、ピリジルスルフィニル、チエニルスルフィニル）、
- (44) アミノ基、
- (45) モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ基（当該 C_{1-6} アルキルはカルボキシ基で置換されていてもよい）（例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、N-エチル-N-メチルアミノ、N-(カルボキシメチル)-N-メチルアミノ）、
- (47) 5ないし14員芳香族複素環アミノ基（例、ピリジルアミノ）、
- (49) ホルミルアミノ基、
- (50) C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基（例、アセチルアミノ、プロパノイルアミノ、ブタノイルアミノ）、
- (51) (C_{1-6} アルキル) (C_{1-6} アルキル-カルボニル) アミノ基（例、N-アセチル-N-メチルアミノ）、
- (53) C_{1-6} アルコキシ-カルボニルアミノ基（例、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、ブトキシカルボニルアミノ、tert-ブトキシカルボニルアミノ）、

(55) C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基 (例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ)、

(57) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(58) C_{2-6} アルケニル基、及び

(59) C_{2-6} アルキニル基

から選ばれ、当該置換基数は1ないし5個 (好ましくは1ないし3個) である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

[0123] R^4 で示される「置換されていてもよい複素環基」が、有していてもよい置換基は、

(1) ハロゲン原子、

(2) ニトロ基、

(3) シアノ基、

(4) オキソ基、

(5) ヒドロキシ基、

(6) ハロゲン原子およびカルボキシ基から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、

(9) 5ないし14員芳香族複素環オキシ基 (例、ピリジルオキシ)、

(10) 3ないし14員非芳香族複素環オキシ基 (例、モルホリニルオキシ、ピペリジニルオキシ)、

(11) C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基 (例、アセトキシ、プロパノイルオキシ)、

(13) C_{1-6} アルコキシ-カルボニルオキシ基 (例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシ)、

(14) モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ基 (例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシ)、

- (16) 5ないし14員芳香族複素環カルボニルオキシ基（例、ニコチノイルオキシ）、
- (17) 3ないし14員非芳香族複素環カルボニルオキシ基（例、モルホリニルカルボニルオキシ、ピペリジニルカルボニルオキシ）、
- (18) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニルオキシ基（例、メチルスルホニルオキシ、トリフルオロメチルスルホニルオキシ）、
- (20) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ基、
- (21) 5ないし14員芳香族複素環基、
- (22) 3ないし14員非芳香族複素環基、
- (23) ホルミル基、
- (24) カルボキシ基、
- (25) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルーカルボニル基、
- (27) 5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、
- (28) 3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、
- (29) C₁₋₆アルコキシーカルボニル基、
- (32) カルバモイル基、
- (33) チオカルバモイル基、
- (34) モノーまたはジ-C₁₋₆アルキルーカルバモイル基、
- (36) 5ないし14員芳香族複素環カルバモイル基（例、ピリジルカルバモイル、チエニルカルバモイル）、
- (37) 3ないし14員非芳香族複素環カルバモイル基（例、モルホリニルカルバモイル、ピペリジニルカルバモイル）、
- (38) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル基、
- (40) 5ないし14員芳香族複素環スルホニル基（例、ピリジルスルホニル、チエニルスルホニル）、
- (41) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルフィニル基、
- (43) 5ないし14員芳香族複素環スルフィニル基（例、ピリジルスルフィニル、チエニルスルフィニル）、

- (44) アミノ基、
- (45) モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルアミノ基 (例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、N-エチル-N-メチルアミノ)、
- (47) 5ないし14員芳香族複素環アミノ基 (例、ピリジルアミノ)、
- (49) ホルミルアミノ基、
- (50) C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基 (例、アセチルアミノ、プロパノイルアミノ、ブタノイルアミノ)、
- (51) (C_{1-6} アルキル) (C_{1-6} アルキル-カルボニル) アミノ基 (例、N-アセチル-N-メチルアミノ)、
- (53) C_{1-6} アルコキシ-カルボニルアミノ基 (例、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、ブトキシカルボニルアミノ、tert-ブトキシカルボニルアミノ)、
- (55) C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基 (例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ)、
- (57) ハロゲン原子、カルボキシ基、および「 C_{6-14} アリアル基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ-カルボニル」から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、
- (58) C_{2-6} アルケニル基、及び
- (59) C_{2-6} アルキニル基
- から選ばれ、当該置換基数は1ないし5個 (好ましくは1ないし3個) である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

[0124] ある実施態様として、 R^4 で示される「アシル基」は、「ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、ヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、カルボキシ基およびカルバモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アル

ケニル基、5ないし14員芳香族複素環基および3ないし14員非芳香族複素環基から選ばれる1または2個の置換基」をそれぞれ有していてもよい、ホルミル基、カルボキシ基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、スルフィノ基、スルホ基、スルファモイル基、ホスホノ基が挙げられる。

[0125] ある実施態様として、 R^4 で示される「置換されていてもよいアミノ基」としては、

- (1) ハロゲン原子、
- (2) ニトロ基、
- (3) シアノ基、
- (4) オキソ基、
- (5) ヒドロキシ基、
- (6) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、
- (9) 5ないし14員芳香族複素環オキシ基（例、ピリジルオキシ）、
- (10) 3ないし14員非芳香族複素環オキシ基（例、モルホリニルオキシ、ピペリジニルオキシ）、
- (11) C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基（例、アセトキシ、プロパノイルオキシ）、
- (13) C_{1-6} アルコキシ-カルボニルオキシ基（例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシ）、
- (14) モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ基（例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシ）、
- (16) 5ないし14員芳香族複素環カルボニルオキシ基（例、ニコチノイルオキシ）、
- (17) 3ないし14員非芳香族複素環カルボニルオキシ基（例、モルホリニルカルボニルオキシ、ピペリジニルカルボニルオキシ）、
- (18) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基（例

- 、メチルスルホニルオキシ、トリフルオロメチルスルホニルオキシ)、
- (20) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ基、
 - (21) 5ないし14員芳香族複素環基、
 - (22) 3ないし14員非芳香族複素環基、
 - (23) ホルミル基、
 - (24) カルボキシ基、
 - (25) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル基、
 - (27) 5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、
 - (28) 3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、
 - (29) C₆₋₁₄アリール基で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ-カルボニル基、
 - (32) カルバモイル基、
 - (33) チオカルバモイル基、
 - (34) モノ-またはジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル基、
 - (36) 5ないし14員芳香族複素環カルバモイル基 (例、ピリジルカルバモイル、チエニルカルバモイル)、
 - (37) 3ないし14員非芳香族複素環カルバモイル基 (例、モルホリニルカルバモイル、ピペリジニルカルバモイル)、
 - (38) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル基、
 - (40) 5ないし14員芳香族複素環スルホニル基 (例、ピリジルスルホニル、チエニルスルホニル)、
 - (41) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルフィニル基、
 - (43) 5ないし14員芳香族複素環スルフィニル基 (例、ピリジルスルフィニル、チエニルスルフィニル)、
 - (44) アミノ基、
 - (45) モノ-またはジ-C₁₋₆アルキルアミノ基 (例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、N-エチル

—N—メチルアミノ)、

(47) 5ないし14員芳香族複素環アミノ基(例、ピリジルアミノ)、

(49) ホルミルアミノ基、

(50) C_{1-6} アルキル—カルボニルアミノ基(例、アセチルアミノ、プロパノイルアミノ、ブタノイルアミノ)、

(51) (C_{1-6} アルキル) (C_{1-6} アルキル—カルボニル)アミノ基(例、N—アセチル—N—メチルアミノ)、

(53) C_{1-6} アルコキシ—カルボニルアミノ基(例、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、ブトキシカルボニルアミノ、tert—ブトキシカルボニルアミノ)、

(55) C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基(例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ)、

(57) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(58) C_{2-6} アルケニル基、及び

(59) C_{2-6} アルキニル基

から選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{1-6} アルキル—カルボニル基、5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、 C_{1-6} アルコキシ—カルボニル基、5ないし14員芳香族複素環基、カルバモイル基、モノ—またはジ— C_{1-6} アルキル—カルバモイル基および C_{1-6} アルキルスルホニル基から選ばれる1または2個の置換基を有していてもよいアミノ基が挙げられる。置換基数が2個の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

[0126] ある実施態様として、 R^4 で示される「置換されていてもよいカルバモイル基」としては、

(1) ハロゲン原子、

(2) ニトロ基、

(3) シアノ基、

- (4) オキシ基、
- (5) ヒドロキシ基、
- (6) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基、
- (9) 5ないし14員芳香族複素環オキシ基（例、ピリジルオキシ）、
- (10) 3ないし14員非芳香族複素環オキシ基（例、モルホリニルオキシ、ピペリジニルオキシ）、
- (11) C₁₋₆アルキル-カルボニルオキシ基（例、アセトキシ、プロパノイルオキシ）、
- (13) C₁₋₆アルコキシ-カルボニルオキシ基（例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシ）、
- (14) モノ-またはジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイルオキシ基（例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシ）、
- (16) 5ないし14員芳香族複素環カルボニルオキシ基（例、ニコチノイルオキシ）、
- (17) 3ないし14員非芳香族複素環カルボニルオキシ基（例、モルホリニルカルボニルオキシ、ピペリジニルカルボニルオキシ）、
- (18) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニルオキシ基（例、メチルスルホニルオキシ、トリフルオロメチルスルホニルオキシ）、
- (20) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ基、
- (21) 5ないし14員芳香族複素環基、
- (22) 3ないし14員非芳香族複素環基、
- (23) ホルミル基、
- (24) カルボキシ基、
- (25) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル基、
- (27) 5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、
- (28) 3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、

- (29) C₁₋₆アルコキシカルボニル基、
- (32) カルバモイル基、
- (33) チオカルバモイル基、
- (34) モノーまたはジ-C₁₋₆アルキルカルバモイル基、
- (36) 5ないし14員芳香族複素環カルバモイル基（例、ピリジルカルバモイル、チエニルカルバモイル）、
- (37) 3ないし14員非芳香族複素環カルバモイル基（例、モルホリニルカルバモイル、ピペリジニルカルバモイル）、
- (38) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル基、
- (40) 5ないし14員芳香族複素環スルホニル基（例、ピリジルスルホニル、チエニルスルホニル）、
- (41) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルフィニル基、
- (43) 5ないし14員芳香族複素環スルフィニル基（例、ピリジルスルフィニル、チエニルスルフィニル）、
- (44) アミノ基、
- (45) モノーまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノ基（例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、N-エチル-N-メチルアミノ）、
- (47) 5ないし14員芳香族複素環アミノ基（例、ピリジルアミノ）、
- (49) ホルミルアミノ基、
- (50) C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基（例、アセチルアミノ、プロパノイルアミノ、ブタノイルアミノ）、
- (51) (C₁₋₆アルキル)(C₁₋₆アルキルカルボニル)アミノ基（例、N-アセチル-N-メチルアミノ）、
- (53) C₁₋₆アルコキシカルボニルアミノ基（例、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、ブトキシカルボニルアミノ、tert-ブトキシカルボニルアミノ）、

(55) C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基 (例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ)、

(57) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(58) C_{2-6} アルケニル基、及び

(59) C_{2-6} アルキニル基

から選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、5ないし14員芳香族複素環基、カルバモイル基およびモノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基から選ばれる1または2個の置換基を有していてもよいカルバモイル基が挙げられる。置換基数が2個の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

[0127] ある実施態様として、 R^4 で示される「置換されていてもよいチオカルバモイル基」としては、

(1) ハロゲン原子、

(2) ニトロ基、

(3) シアノ基、

(4) オキソ基、

(5) ヒドロキシ基、

(6) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、

(9) 5ないし14員芳香族複素環オキシ基 (例、ピリジルオキシ)、

(10) 3ないし14員非芳香族複素環オキシ基 (例、モルホリニルオキシ、ピペリジニルオキシ)、

(11) C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基 (例、アセトキシ、プロパノイルオキシ)、

(13) C_{1-6} アルコキシ-カルボニルオキシ基 (例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシ)、

(14) モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ基 (例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシ)、

(16) 5ないし14員芳香族複素環カルボニルオキシ基 (例、ニコチノイルオキシ)、

(17) 3ないし14員非芳香族複素環カルボニルオキシ基 (例、モルホリニルカルボニルオキシ、ピペリジニルカルボニルオキシ)、

(18) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基 (例、メチルスルホニルオキシ、トリフルオロメチルスルホニルオキシ)、

(20) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、

(21) 5ないし14員芳香族複素環基、

(22) 3ないし14員非芳香族複素環基、

(23) ホルミル基、

(24) カルボキシ基、

(25) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基、

(27) 5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、

(28) 3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、

(29) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、

(32) カルバモイル基、

(33) チオカルバモイル基、

(34) モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、

(36) 5ないし14員芳香族複素環カルバモイル基 (例、ピリジルカルバモイル、チエニルカルバモイル)、

(37) 3ないし14員非芳香族複素環カルバモイル基 (例、モルホリニルカルバモイル、ピペリジニルカルバモイル)、

(38) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基、

(40) 5ないし14員芳香族複素環スルホニル基 (例、ピリジルスルホニル、チエニルスルホニル)、

- (41) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルフィニル基、
- (43) 5ないし14員芳香族複素環スルフィニル基（例、ピリジルスルフィニル、チエニルスルフィニル）、
- (44) アミノ基、
- (45) モノーまたはジーC₁₋₆アルキルアミノ基（例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、N-エチル-N-メチルアミノ）、
- (47) 5ないし14員芳香族複素環アミノ基（例、ピリジルアミノ）、
- (49) ホルミルアミノ基、
- (50) C₁₋₆アルキル-カルボニルアミノ基（例、アセチルアミノ、プロパノイルアミノ、ブタノイルアミノ）、
- (51) (C₁₋₆アルキル) (C₁₋₆アルキル-カルボニル) アミノ基（例、N-アセチル-N-メチルアミノ）、
- (53) C₁₋₆アルコキシ-カルボニルアミノ基（例、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、ブトキシカルボニルアミノ、tert-ブトキシカルボニルアミノ）、
- (55) C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基（例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ）、
- (57) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基、
- (58) C₂₋₆アルケニル基、及び
- (59) C₂₋₆アルキニル基
- から選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₁₋₆アルキル-カルボニル基、5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基、5ないし14員芳香族複素環基、カルバモイル基およびモノーまたはジ- C₁₋₆アルキル-カルバモイル基から選ばれる1または2個の置換基を有していてもよいチオカルバモイル基が挙げられ

る。置換基数が2個の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

[0128] ある実施態様として、 R^4 で示される「置換されていてもよいスルファモイル基」は、

- (1) ハロゲン原子、
- (2) ニトロ基、
- (3) シアノ基、
- (4) オキソ基、
- (5) ヒドロキシ基、
- (6) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、
- (9) 5ないし14員芳香族複素環オキシ基（例、ピリジルオキシ）、
- (10) 3ないし14員非芳香族複素環オキシ基（例、モルホリニルオキシ、ピペリジニルオキシ）、
- (11) C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ基（例、アセトキシ、プロパノイルオキシ）、
- (13) C_{1-6} アルコキシカルボニルオキシ基（例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシ）、
- (14) モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルカルバモイルオキシ基（例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシ）、
- (16) 5ないし14員芳香族複素環カルボニルオキシ基（例、ニコチノイルオキシ）、
- (17) 3ないし14員非芳香族複素環カルボニルオキシ基（例、モルホリニルカルボニルオキシ、ピペリジニルカルボニルオキシ）、
- (18) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基（例、メチルスルホニルオキシ、トリフルオロメチルスルホニルオキシ）、
- (20) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、

- (21) 5ないし14員芳香族複素環基、
- (22) 3ないし14員非芳香族複素環基、
- (23) ホルミル基、
- (24) カルボキシ基、
- (25) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル基、
- (27) 5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、
- (28) 3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、
- (29) C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基、
- (32) カルバモイル基、
- (33) チオカルバモイル基、
- (34) モノ-またはジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル基、
- (36) 5ないし14員芳香族複素環カルバモイル基（例、ピリジルカルバモイル、チエニルカルバモイル）、
- (37) 3ないし14員非芳香族複素環カルバモイル基（例、モルホリニルカルバモイル、ピペリジニルカルバモイル）、
- (38) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル基、
- (40) 5ないし14員芳香族複素環スルホニル基（例、ピリジルスルホニル、チエニルスルホニル）、
- (41) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルフィニル基、
- (43) 5ないし14員芳香族複素環スルフィニル基（例、ピリジルスルフィニル、チエニルスルフィニル）、
- (44) アミノ基、
- (45) モノ-またはジ-C₁₋₆アルキルアミノ基（例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、N-エチル-N-メチルアミノ）、
- (47) 5ないし14員芳香族複素環アミノ基（例、ピリジルアミノ）、
- (49) ホルミルアミノ基、

(50) C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基 (例、アセチルアミノ、プロパノイルアミノ、ブタノイルアミノ)、

(51) (C_{1-6} アルキル) (C_{1-6} アルキル-カルボニル) アミノ基 (例、N-アセチル-N-メチルアミノ)、

(53) C_{1-6} アルコキシ-カルボニルアミノ基 (例、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、ブトキシカルボニルアミノ、tert-ブトキシカルボニルアミノ)、

(55) C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基 (例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ)、

(57) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(58) C_{2-6} アルケニル基、及び

(59) C_{2-6} アルキニル基

から選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、5ないし14員芳香族複素環基、カルバモイル基およびモノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基から選ばれる1または2個の置換基を有していてもよいスルファモイル基が挙げられる。置換基数が2個の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

[0129] ある実施態様として、 R^4 で示される「置換されていてもよいヒドロキシ基」としては、

(1) ハロゲン原子、

(2) ニトロ基、

(3) シアノ基、

(4) オキソ基、

(5) ヒドロキシ基、

(6) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、

(9) 5ないし14員芳香族複素環オキシ基 (例、ピリジルオキシ)、

- (10) 3ないし14員非芳香族複素環オキシ基 (例、モルホリニルオキシ、ピペリジニルオキシ)、
- (11) C₁₋₆アルキル-カルボニルオキシ基 (例、アセトキシ、プロパノイルオキシ)、
- (13) C₁₋₆アルコキシ-カルボニルオキシ基 (例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシ)、
- (14) モノ-またはジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイルオキシ基 (例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシ)、
- (16) 5ないし14員芳香族複素環カルボニルオキシ基 (例、ニコチノイルオキシ)、
- (17) 3ないし14員非芳香族複素環カルボニルオキシ基 (例、モルホリニルカルボニルオキシ、ピペリジニルカルボニルオキシ)、
- (18) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニルオキシ基 (例、メチルスルホニルオキシ、トリフルオロメチルスルホニルオキシ)、
- (20) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ基、
- (21) 5ないし14員芳香族複素環基、
- (22) 3ないし14員非芳香族複素環基、
- (23) ホルミル基、
- (24) カルボキシ基、
- (25) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル基、
- (27) 5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、
- (28) 3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、
- (29) C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基、
- (32) カルバモイル基、
- (33) チオカルバモイル基、
- (34) モノ-またはジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル基、

- (36) 5ないし14員芳香族複素環カルバモイル基 (例、ピリジルカルバモイル、チエニルカルバモイル)、
- (37) 3ないし14員非芳香族複素環カルバモイル基 (例、モルホリニルカルバモイル、ピペリジニルカルバモイル)、
- (38) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル基、
- (40) 5ないし14員芳香族複素環スルホニル基 (例、ピリジルスルホニル、チエニルスルホニル)、
- (41) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルフィニル基、
- (43) 5ないし14員芳香族複素環スルフィニル基 (例、ピリジルスルフィニル、チエニルスルフィニル)、
- (44) アミノ基、
- (45) モノーまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノ基 (例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、N-エチル-N-メチルアミノ)、
- (47) 5ないし14員芳香族複素環アミノ基 (例、ピリジルアミノ)、
- (49) ホルミルアミノ基、
- (50) C₁₋₆アルキル-カルボニルアミノ基 (例、アセチルアミノ、プロパノイルアミノ、ブタノイルアミノ)、
- (51) (C₁₋₆アルキル) (C₁₋₆アルキル-カルボニル) アミノ基 (例、N-アセチル-N-メチルアミノ)、
- (53) C₁₋₆アルコキシ-カルボニルアミノ基 (例、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、ブトキシカルボニルアミノ、tert-ブトキシカルボニルアミノ)、
- (55) C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基 (例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ)、
- (57) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基、
- (58) C₂₋₆アルケニル基、及び

(59) C_{2-6} アルキニル基
から選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、5ないし14員芳香族複素環基、カルバモイル基、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基および C_{1-6} アルキルスルホニル基から選ばれる置換基を有していてもよいヒドロキシ基が挙げられる。

[0130] ある実施態様として、 R^4 で示される「置換されていてもよいスルファニル(SH)基」としては、

- (1) ハロゲン原子、
- (2) ニトロ基、
- (3) シアノ基、
- (4) オキソ基、
- (5) ヒドロキシ基、
- (6) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、
- (9) 5ないし14員芳香族複素環オキシ基 (例、ピリジルオキシ)、
- (10) 3ないし14員非芳香族複素環オキシ基 (例、モルホリニルオキシ、ピペリジニルオキシ)、
- (11) C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基 (例、アセトキシ、プロパノイルオキシ)、
- (13) C_{1-6} アルコキシ-カルボニルオキシ基 (例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシ)、
- (14) モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ基 (例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシ)、
- (16) 5ないし14員芳香族複素環カルボニルオキシ基 (例、ニコチノイ

ルオキシ)、

(17) 3ないし14員非芳香族複素環カルボニルオキシ基(例、モルホリニルカルボニルオキシ、ピペリジニルカルボニルオキシ)、

(18) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニルオキシ基(例、メチルスルホニルオキシ、トリフルオロメチルスルホニルオキシ)、

(20) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ基、

(21) 5ないし14員芳香族複素環基、

(22) 3ないし14員非芳香族複素環基、

(23) ホルミル基、

(24) カルボキシ基、

(25) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル基、

(27) 5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、

(28) 3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、

(29) C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基、

(32) カルバモイル基、

(33) チオカルバモイル基、

(34) モノ-またはジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル基、

(36) 5ないし14員芳香族複素環カルバモイル基(例、ピリジルカルバモイル、チエニルカルバモイル)、

(37) 3ないし14員非芳香族複素環カルバモイル基(例、モルホリニルカルバモイル、ピペリジニルカルバモイル)、

(38) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル基、

(40) 5ないし14員芳香族複素環スルホニル基(例、ピリジルスルホニル、チエニルスルホニル)、

(41) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルフィニル基、

(43) 5ないし14員芳香族複素環スルフィニル基(例、ピリジルスルフィニル、チエニルスルフィニル)、

(44) アミノ基、

(45) モノ-またはジ-C₁₋₆アルキルアミノ基 (例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、N-エチル-N-メチルアミノ)、

(47) 5ないし14員芳香族複素環アミノ基 (例、ピリジルアミノ)、

(49) ホルミルアミノ基、

(50) C₁₋₆アルキル-カルボニルアミノ基 (例、アセチルアミノ、プロパノイルアミノ、ブタノイルアミノ)、

(51) (C₁₋₆アルキル) (C₁₋₆アルキル-カルボニル) アミノ基 (例、N-アセチル-N-メチルアミノ)、

(53) C₁₋₆アルコキシ-カルボニルアミノ基 (例、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、ブトキシカルボニルアミノ、tert-ブトキシカルボニルアミノ)、

(55) C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基 (例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ)、

(57) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基、

(58) C₂₋₆アルケニル基、及び

(59) C₂₋₆アルキニル基

から選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₁₋₆アルキル-カルボニル基および5ないし14員芳香族複素環基から選ばれる置換基を有していてもよいスルファニル基、ハロゲン化されたスルファニル基が挙げられる。

[0131] ある実施態様として、R⁴で示される「置換されていてもよいシリル基」としては、

(1) ハロゲン原子、

(2) ニトロ基、

(3) シアノ基、

(4) オキソ基、

- (5) ヒドロキシ基、
- (6) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基、
- (9) 5ないし14員芳香族複素環オキシ基（例、ピリジルオキシ）、
- (10) 3ないし14員非芳香族複素環オキシ基（例、モルホリニルオキシ、ピペリジニルオキシ）、
- (11) C₁₋₆アルキル-カルボニルオキシ基（例、アセトキシ、プロパノイルオキシ）、
- (13) C₁₋₆アルコキシ-カルボニルオキシ基（例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシ）、
- (14) モノ-またはジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイルオキシ基（例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシ）、
- (16) 5ないし14員芳香族複素環カルボニルオキシ基（例、ニコチノイルオキシ）、
- (17) 3ないし14員非芳香族複素環カルボニルオキシ基（例、モルホリニルカルボニルオキシ、ピペリジニルカルボニルオキシ）、
- (18) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニルオキシ基（例、メチルスルホニルオキシ、トリフルオロメチルスルホニルオキシ）、
- (20) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ基、
- (21) 5ないし14員芳香族複素環基、
- (22) 3ないし14員非芳香族複素環基、
- (23) ホルミル基、
- (24) カルボキシ基、
- (25) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル基、
- (27) 5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、
- (28) 3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、
- (29) C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基、

- (32) カルバモイル基、
- (33) チオカルバモイル基、
- (34) モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、
- (36) 5ないし14員芳香族複素環カルバモイル基（例、ピリジルカルバモイル、チエニルカルバモイル）、
- (37) 3ないし14員非芳香族複素環カルバモイル基（例、モルホリニルカルバモイル、ピペリジニルカルバモイル）、
- (38) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基、
- (40) 5ないし14員芳香族複素環スルホニル基（例、ピリジルスルホニル、チエニルスルホニル）、
- (41) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルフィニル基、
- (43) 5ないし14員芳香族複素環スルフィニル基（例、ピリジルスルフィニル、チエニルスルフィニル）、
- (44) アミノ基、
- (45) モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ基（例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、N-エチル-N-メチルアミノ）、
- (47) 5ないし14員芳香族複素環アミノ基（例、ピリジルアミノ）、
- (49) ホルミルアミノ基、
- (50) C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基（例、アセチルアミノ、プロパノイルアミノ、ブタノイルアミノ）、
- (51) (C_{1-6} アルキル) (C_{1-6} アルキル-カルボニル) アミノ基（例、N-アセチル-N-メチルアミノ）、
- (53) C_{1-6} アルコキシ-カルボニルアミノ基（例、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、ブトキシカルボニルアミノ、tert-ブトキシカルボニルアミノ）、
- (55) C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基（例、メチルスルホニルアミノ、

エチルスルホニルアミノ)、

(57) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基、

(58) C₂₋₆アルケニル基、及び

(59) C₂₋₆アルキニル基

から選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、C₁₋₆アルキル基およびC₂₋₆アルケニル基から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよいシリル基が挙げられる。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

[0132] R⁴は、好ましくは、

(1) 1ないし3個のヒドロキシ基で置換されていてもよい5または6員単環式芳香族複素環基(例、イソキサゾリル)、

(2) 1ないし3個のオキソ基で置換されていてもよい3ないし8員単環式非芳香族複素環基(例、ジヒドロピリジル(1, 2-ジヒドロピリジル)、ピロリジニル)、

(3)(a)(i) オキソ基、および

(ii) C₁₋₆アルキル基(例、メチル)

から選ばれる1ないし5個の置換基で置換されていてもよい3ないし8員単環式非芳香族複素環基(例、チアゾリジニル、ピペリジル、イミダゾリジニル、ピロリジニル、オキサゾリジニル、テトラヒドロピリミジニル(1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジニル)、ジヒドロピリミジニル(3, 4-ジヒドロピリミジニル)、ジヒドロピリジル(1, 2-ジヒドロピリジル)、1, 1-ジオキシドテトラヒドロチオピラニル)、

(b)(i)ヒドロキシ基、

(ii) C₁₋₆アルキル基(例、メチル)、および

(iii) C₁₋₆アルコキシ基(例、メトキシ)

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい5または6員単環式芳香族複素環基(例、イソキサゾリル、オキサジアゾリル(1, 3, 4-オキサジアゾリル)、ピリジル、テトラゾリル)、

- (c) ヒドロキシ基、
 - (d) C₁₋₆アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）、
 - (e) カルボキシ基、
 - (f) 8ないし14員縮合多環式（好ましくは2または3環式）芳香族複素環基（例、インダゾリル）、
 - (g) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、
 - (h) シアノ基、および
 - (i) 1ないし3個のカルボキシ基で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基（例、メトキシ）
- から選ばれる1ないし5個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、ネオペンチル）、
- (4) 1ないし3個のC₁₋₆アルキル基（例、メチル）で置換されていてもよい5または6員単環式芳香族複素環基（例、ピリダジニル、ピラゾリル）でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、
 - (5) カルボキシ基、または
 - (6) カルバモイル基
- である。

[0133] R⁴は、より好ましくは、

- (1) 1ないし3個のヒドロキシ基で置換されていてもよい5または6員単環式芳香族複素環基（例、イソキサゾリル）、
- (2) 1ないし3個のオキソ基で置換されていてもよい3ないし8員単環式非芳香族複素環基（例、ジヒドロピリジル（1, 2-ジヒドロピリジル）、ピロリジニル）、または
- (3)(a) 1ないし3個のオキソ基で置換されていてもよい3ないし8員単環式非芳香族複素環基（例、ジヒドロピリミジニル（3, 4-ジヒドロピリミジニル））、
- (b)(i) ヒドロキシ基、
- (ii) C₁₋₆アルキル基（例、メチル）、および

(iii) C₁₋₆アルコキシ基 (例、メトキシ)

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい5または6員単環式芳香族複素環基 (例、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル (1, 3, 4-オキサジアゾリル)、ピリジル)、および

(c) ヒドロキシ基、

から選ばれる1ないし5個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基 (例、メチル、エチル)

である。

[0134] 別の実施態様では、R⁴は、好ましくは、

(1)(a) ヒドロキシ基、

(b) カルボキシ基、および

(c) C₁₋₆アルキル基 (例、メチル)

から選ばれる1ないし5個 (好ましくは、1ないし3個) の置換基で置換されていてもよい5または6員単環式芳香族複素環基 (例、イソオキサゾリル、ピラゾリル)、

(2)(a) オキソ基、

(b)(i) カルボキシ基、および

(ii) 1ないし3個のC₆₋₁₄アリール基 (例、フェニル) で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシカルボニル (例、メトキシカルボニル)

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基 (例、メチル)、

(c) カルボキシ基、

(d) ヒドロキシ基、および

(e) 1ないし3個のカルボキシ基で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基 (例、メトキシ)

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい3ないし8員単環式非芳香族複素環基 (例、ジヒドロピリジル (1, 2-ジヒドロピリジル)、ピロリジニル、アゼチジニル、モルホリニル)、

(3)(a)(i) オキソ基、および

(ii) C₁₋₆アルキル基 (例、メチル)

から選ばれる1ないし5個 (好ましくは、1ないし3個) の置換基で置換されていてもよい3ないし8員単環式非芳香族複素環基 (例、チアゾリジニル、ピペリジル、イミダゾリジニル、ピロリジニル、オキサゾリジニル、テトラヒドロピリミジニル (1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジニル)、ジヒドロピリミジニル (3, 4-ジヒドロピリミジニル)、ジヒドロピリジニル (1, 2-ジヒドロピリジニル)、1, 1-ジオキソドテトラヒドロチオピラニル、1, 1-ジオキソドチアジアゾリジニル (1, 1-ジオキソド-1, 2, 5-チアジアゾリジニル))、

(b)(i) ヒドロキシ基、

(ii) C₁₋₆アルキル基 (例、メチル)、

(iii) C₁₋₆アルコキシ基 (例、メトキシ)、および

(iv) カルボキシ基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい5または6員単環式芳香族複素環基 (例、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル (1, 3, 4-オキサジアゾリル)、ピリジル、テトラゾリル)、

(c) ヒドロキシ基、

(d) C₁₋₆アルキルスルホニル基 (例、メチルスルホニル)、

(e) カルボキシ基、

(f) 8ないし14員縮合多環式 (好ましくは2または3環式) 芳香族複素環基 (例、インダゾリル)、

(g) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、

(h) シアノ基、

(i) 1ないし3個のカルボキシ基で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基 (例、メトキシ)、

(j) 1ないし3個のカルボキシ基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基 (例、メチル) でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、および

(k) カルバモイル基

から選ばれる1ないし5個（好ましくは、1ないし3個）の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、ネオペンチル、イソペンチル）、

(4)(a) 1ないし3個の C_{1-6} アルキル基（例、メチル）で置換されていてもよい5または6員単環式芳香族複素環基（例、ピリダジニル、ピラゾリル）、および

(b)(i) 1ないし3個の C_{6-14} アリール基（例、フェニル）で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、および

(ii) カルボキシ基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル）

から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、

(5) カルボキシ基、

(6) カルバモイル基、

(7) 1ないし3個のカルボキシ基で置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基（例、ビニル）、

(8) 1ないし3個のカルボキシ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルカルボニル基（例、プロピオニル）、または

(9) 1ないし3個のカルボキシ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基（例、エトキシ、プロポキシ）

である。

[0135] R^4 は、より好ましくは、

(1) 1ないし3個のヒドロキシ基で置換されていてもよい5または6員単環式芳香族複素環基（例、イソオキサゾリル）、

(2)(a) オキソ基、および

(b) 1ないし3個のカルボキシ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル

基（例、メチル）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい 3 ないし 8 員単環式非芳香族複素環基（例、ジヒドロピリジル（1, 2-ジヒドロピリジル）、ピロリジニル、アゼチジニル）、

(3)(a) 1 ないし 3 個のオキソ基で置換されていてもよい 3 ないし 8 員単環式非芳香族複素環基（例、チアゾリジニル、ジヒドロピリミジニル（3, 4-ジヒドロピリミジニル））、

(b)(i) ヒドロキシ基、

(ii) C_{1-6} アルキル基（例、メチル）、および

(iii) C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい 5 または 6 員単環式芳香族複素環基（例、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル（1, 3, 4-オキサジアゾリル）、ピリジル）、

(c) ヒドロキシ基、

(d) カルボキシ基、

(e) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

(f) シアノ基、および

(g) カルバモイル基

から選ばれる 1 ないし 5 個（好ましくは、1 ないし 3 個）の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、ネオペンチル）、

(4) 1 ないし 3 個のカルボキシ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、エチル、プロピル）から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、または

(5) 1 ないし 3 個のカルボキシ基で置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基（例、ビニル）

である。

[0136] R^4 は、さらに好ましくは、

- (1) 1ないし3個のカルボキシ基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基（例、メチル）から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい3ないし8員単環式非芳香族複素環基（例、アゼチジニル）、または
- (2) 1ないし3個のカルボキシ基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基（例、プロピル）
- である。

[0137] 別の実施態様では、R⁴は、好ましくは、

- (1)(a) ハロゲン原子、
- (b) シアノ基、
- (c) ヒドロキシ基、
- (d) 5ないし6員単環式芳香族複素環基（例、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル（1, 3, 4-オキサジアゾリル）、ピリジル、テトラゾリル）、
- (e) 4ないし6員単環式非芳香族複素環基（例、チアゾリジニル、ピペリジル、イミダゾリジニル、ピロリジニル、オキサゾリジニル、テトラヒドロピリミジニル（1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジニル）、ジヒドロピリミジニル（3, 4-ジヒドロピリミジニル）、ジヒドロピリジル（1, 2-ジヒドロピリジル）、1, 1-ジオキシドテトラヒドロチオピラニル、1, 1-ジオキシドチアアジアゾリジニル（1, 1-ジオキシド-1, 2, 5-チアアジアゾリジニル））、および
- (f) カルボキシ基
- から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、ネオペンチル、イソペンチル）、または
- (2) 置換されていてもよい複素環基（例、5または6員単環式芳香族複素環基（例、イソオキサゾリル）、3ないし8員単環式非芳香族複素環基（例、ジヒドロピリジル（1, 2-ジヒドロピリジル）、ピロリジニル、アゼチジニル、モルホリニル））である。

[0138] R⁴は、より好ましくは、

(1)(a) ハロゲン原子、

(b) シアノ基、

(c) ヒドロキシ基、

(d) 5ないし6員単環式芳香族複素環基（例、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル（1, 3, 4-オキサジアゾリル）、ピリジル、テトラゾリル）

、
(e) 4ないし6員単環式非芳香族複素環基（例、チアゾリジニル、ピペリジル、イミダゾリジニル、ピロリジニル、オキサゾリジニル、テトラヒドロピリミジニル（1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジニル）、ジヒドロピリミジニル（3, 4-ジヒドロピリミジニル）、ジヒドロピリジル（1, 2-ジヒドロピリジル）、1, 1-ジオキソドテトラヒドロチオピラニル、1, 1-ジオキソドチアジアゾリジニル（1, 1-ジオキソド-1, 2, 5-チアジアゾリジニル））、および

(f) カルボキシ基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基

（例、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、ネオペンチル、イソペンチル）、

(2) 1ないし3個のヒドロキシ基で置換されていてもよい5または6員単環式芳香族複素環基（例、イソオキサゾリル）、または

(3)(a) オキソ基、および

(b) 1ないし3個のカルボキシ基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基（例、メチル）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい3ないし8員単環式非芳香族複素環基（例、ジヒドロピリジル（1, 2-ジヒドロピリジル）、ピロリジニル、アゼチジニル）である。

[0139] 上記の「4ないし6員単環式非芳香族複素環基」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれ

る1ないし4個のヘテロ原子を含有する4ないし6員の単環式非芳香族複素環基が挙げられる。該「4ないし6員単環式非芳香族複素環基」の好適な例としては、上記「3ないし8員単環式非芳香族複素環基」で例示されたもののうち、4ないし6員のものと同様のものが挙げられる。

[0140] R¹³は、置換基を示す。

[0141] R¹³は、好ましくは、置換されていてもよい炭化水素基、または置換されていてもよいアミノ基である。

[0142] R¹³は、より好ましくは、

(1)(a) C₁₋₆アルコキシカルボニル基（例、tert-ブトキシカルボニル）、および

(b) 1ないし3個のカルボキシ基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基（例、プロピル）

から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、または

(2) C₁₋₆アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル）から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基（例、プロピル）である。

[0143] 環Bは、それぞれさらに置換されていてもよい、ベンゼン環、ピリジン環、またはジヒドロピリジン環を示す。

[0144] 環Bは、好ましくは、ベンゼン環、ピリジン環または1, 2-ジヒドロピリジン環である。

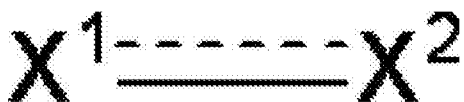
[0145] 環Bは、より好ましくは、ベンゼン環またはピリジン環である。

[0146] 別の実施態様では、環Bは、好ましくは、それぞれさらに置換されていてもよい、ベンゼン環またはピリジン環である。

[0147] 環Bにおける「さらに置換されていてもよい」の「さらなる置換基」としては、例えば、上記置換基群Aから選ばれる置換基が挙げられる。当該置換基の数は、1または2個である。置換基数が2個の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

[0148] 式：

[0149] [化25]



[0150] で表される部分構造は、 $CR^{5a} = CR^6$ 、 $CR^{5b} = N$ または $C(=O) - NR^7$ を示し、かつ

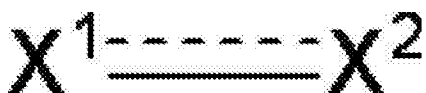
R^{5a} および R^{5b} は、それぞれ独立して、置換されていてもよいアルキル基または置換されていてもよいアルコキシ基を示し、

R^6 および R^7 は、独立して、水素原子または置換基を示す。

[0151] 別の実施態様では、

式：

[0152] [化26]



[0153] で表される部分構造は、 $CR^{5a} = CR^6$ 、 $CR^{5b} = N$ 、または $C(=O) - NR^7$ を、

R^{5a} および R^{5b} は、それぞれ独立して、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基、置換されていてもよいアルキルスルホニル基、シアノ基、置換されていてもよい環状アミノ基またはオキセタン-3-イルオキシ基を、

R^6 および R^7 は、独立して、水素原子または置換基を、あるいは

環Dは、環Bがさらに有していてもよい置換基と、 R^{5a} または R^{5b} とが一緒になって形成する、当該位置に縮合していてもよい、炭素原子の他にヘテロ原子として酸素原子を1ないし2個含有する、5または6員の含酸素複素環を、あるいは

環D'は、 R^{5a} と R^6 とが一緒になって形成する、当該位置に縮合していてもよい、炭素原子の他にヘテロ原子として酸素原子を1ないし2個含有する、5または6員の含酸素複素環を示す。

[0154] R^{5a} および R^{5b} で示される「環状アミノ基」としては、例えば、環構成原

子として炭素原子および1個の窒素原子以外に、さらに窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含有していてもよい3ないし14員（好ましくは4ないし10員）の環状アミノ基（窒素原子から水素原子を1個取り除いた基）が挙げられる。

[0155] 該「環状アミノ基」の好適な例としては、アゼチジノ、ピロリジノ、イミダゾリジノ、ピラゾリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、オキサゾリジノ、イソオキサゾリジノ、チアゾリジノ、イソチアゾリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、アゼパノなどの4ないし10員環状アミノ基などが挙げられる。

[0156] R^{5a} および R^{5b} で示される「置換されていてもよいアルキル基」としては、上記置換基群Aから選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基が挙げられる。

[0157] R^{5a} および R^{5b} で示される「置換されていてもよいアルコキシ基」としては、上記置換基群Aから選ばれる置換基で置換されていてもよい「 C_{1-6} アルコキシ基」が挙げられる。

[0158] R^{5a} および R^{5b} で示される「置換されていてもよいアルキルスルホニル基」としては、上記置換基群Aから選ばれる置換基で置換されていてもよい「 C_{1-6} アルキルスルホニル基」が挙げられる。

[0159] R^{5a} および R^{5b} で示される「置換されていてもよい環状アミノ基」としては、上記置換基群Aから選ばれる置換基で置換されていてもよい「環状アミノ基」が挙げられる。

[0160] 該「置換されていてもよいアルキル基」、「置換されていてもよいアルコキシ基」、「置換されていてもよいアルキルスルホニル基」および「置換されていてもよい環状アミノ基」における上記置換基の数は例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

[0161] 別の態様として、 R^{5a} および R^{5b} で示される「置換されていてもよいアルコキシ基」としては、式： $-OR^9$ （ R^9 は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基である）で表される基が挙げられる。

環Dおよび環D'で示される「5または6員の含酸素複素環」としては、例えば、環構成原子として炭素原子および1ないし2個の酸素原子以外に、さらに、硫黄原子および窒素原子から選ばれる1ないし2個のヘテロ原子を含有していてもよい5または6員の不飽和非芳香族複素環基または5員の芳香族複素環基が挙げられる。

該「5または6員の含酸素複素環」の好適な例としては、ジヒドロフラン（例、2,3-ジヒドロフラン、2,5-ジヒドロフラン）、ジオキサソール（例、1,3-ジオキサソール）、ジヒドロオキサゾール（例、2,3-ジヒドロオキサゾール）、ジヒドロイソオキサゾール（例、2,3-ジヒドロイソオキサゾール）、ピラン（例、2H-ピラン）、ジヒドロピラン（例、3,4-ジヒドロ-2H-ピラン）、ジヒドロジオキシン（例、2,3-ジヒドロ-1,4-ジオキシン）などの5または6員の不飽和非芳香族複素環基；フラン、オキサゾール、イソオキサゾールなどの5員の芳香族複素環基が挙げられる。

[0162] 式：

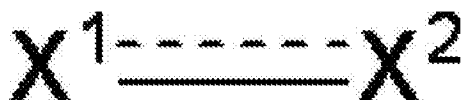
[0163] [化27]



[0164] で表される部分構造は、左から X^1 、 X^2 であり、逆向きはとらない。 $CR^{5a} = CR^6$ 、 $CR^{5b} = N$ および $C(=O) - NR^7$ についても同様である。

[0165] 式：

[0166] [化28]



[0167] で表される部分構造は、好ましくは、 $CR^{5a} = CR^6$ 、 $CR^{5b} = N$ または $C(=O) - NR^7$ であり；かつ

R^{5a} および R^{5b} が、それぞれ独立して、1ないし3個の C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例

、メチル)、またはC₁₋₆アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ)であり;
 R⁶が、水素原子であり;
 R⁷が、C₁₋₆アルキル基(例、メチル)である。

[0168] 式:

[0169] [化29]



[0170] で表される部分構造は、より好ましくは、CR^{5a}=CR⁶またはCR^{5b}=Nであり;かつ

R^{5a}が、1ないし3個のC₁₋₆アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ)で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基(例、メチル)、またはC₁₋₆アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ)であり;

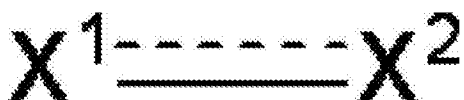
R^{5b}が、C₁₋₆アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ)であり;

R⁶が、水素原子である。

[0171] 別の実施態様では、

式:

[0172] [化30]



[0173] で表される部分構造は、好ましくは、CR^{5a}=CR⁶またはCR^{5b}=Nである。

[0174] R^{5a}およびR^{5b}は、好ましくは、それぞれ独立して、

(1) 1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素原子)で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基(例、メトキシ)から選択される1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基(例、メチル、プロピル、イソプロピル)、

(2)(a) ハロゲン原子(例、フッ素原子)、および

(b) C₃₋₁₀シクロアルキル基(例、シクロプロピル)

から選択される1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ）、

(3) C₁₋₆アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）、

(4) シアノ基、

(5) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい環状アミノ基（例、アゼチジノ）、または

(6) オキセタン-3-イルオキシ基である。

[0175] R^{5a}およびR^{5b}は、より好ましくは、それぞれ独立して、

(1) 1ないし3個のC₁₋₆アルコキシ基（例、メトキシ）で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基（例、メチル）、

(2) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）、または

(3) C₁₋₆アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）である。

[0176] R^{5a}およびR^{5b}は、さらに好ましくは、それぞれ独立して、C₁₋₆アルコキシ基（例、メトキシ）である。

[0177] 別の実施態様では、R^{5a}は、好ましくは、

(1) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基（例、メトキシ）から選択される1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基（例、メチル、プロピル）、

(2)(a) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および

(b) C₃₋₁₀シクロアルキル基（例、シクロプロピル）

から選択される1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ）、

(3) C₁₋₆アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）、

(4) シアノ基、

(5) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい環状アミノ基（例、アゼチジノ）、または

(6) オキセタン-3-イルオキシ基である。

[0178] R^{5a} は、より好ましくは、

- (1) 1ないし3個の C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル）、
- (2) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）、または
- (3) C_{1-6} アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）である。

[0179] 別の実施態様では、 R^{5a} は、好ましくは、

- (1) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、
- (2) 置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、または
- (3) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基である。

[0180] 該「置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基」としては、上記置換基群Aから選ばれる置換基で置換されていてもよい「 C_{1-6} アルキル基」が挙げられる。

該「置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基」としては、上記置換基群Aから選ばれる置換基で置換されていてもよい「 C_{1-6} アルコキシ基」が挙げられる。

該「置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基」としては、上記置換基群Aから選ばれる置換基で置換されていてもよい「 C_{1-6} アルキルスルホニル基」が挙げられる。

[0181] 該「置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基」、「置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基」および「置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基」における上記置換基の数は例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

[0182] R^{5b} は、好ましくは、

- (1) 1ないし3個の C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル、プロピル、イソプロピル）、または
- (2) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよ

いC₁₋₆アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）である。

[0183] R^{5b}は、より好ましくは、

(1) 1ないし3個のC₁₋₆アルコキシ基（例、メトキシ）で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基（例、メチル）、または

(2) C₁₋₆アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）である。

[0184] R^{5b}は、さらに好ましくは、C₁₋₆アルコキシ基（例、メトキシ）である。

[0185] 別の実施態様では、R^{5b}は、好ましくは、

(1) 置換されていてもよいC₁₋₄アルコキシ基、または

(2) 置換されていてもよいC₁₋₄アルキル基である。

[0186] R^{5b}で示される「置換されていてもよいC₁₋₄アルコキシ基」の「C₁₋₄アルコキシ基」としては、具体的に、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシが挙げられる。

[0187] R^{5b}で示される「置換されていてもよいC₁₋₄アルキル基」の「C₁₋₄アルキル基」としては、具体的に、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルが挙げられる。

[0188] 該「置換されていてもよいC₁₋₄アルコキシ基」としては、上記置換基群Aから選ばれる置換基で置換されていてもよい「C₁₋₄アルコキシ基」が挙げられる。

該「置換されていてもよいC₁₋₄アルキル基」としては、上記置換基群Aから選ばれる置換基で置換されていてもよい「C₁₋₄アルキル基」が挙げられる。

[0189] 該「置換されていてもよいC₁₋₄アルコキシ基」および「置換されていてもよいC₁₋₄アルキル基」における上記置換基の数は例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

[0190] R⁶は、好ましくは、水素原子または置換されていてもよい炭化水素基である。

[0191] R⁶は、より好ましくは、水素原子またはC₁₋₆アルキル基（例、メチル）である。

[0192] R⁶は、さらに好ましくは、水素原子である。

[0193] R⁷は、好ましくは、水素原子または置換されていてもよい炭化水素基である。

[0194] R⁷は、より好ましくは、C₁₋₆アルキル基（例、メチル）である。

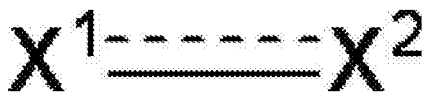
[0195] 環Dは、好ましくは、環Bがさらに有していてもよい置換基と、R^{5a}またはR^{5b}とが一緒になって形成する、当該位置に縮合していてもよい、ジヒドロフラン環（例、2, 3-ジヒドロフラン）である。

[0196] 環D'は、好ましくは、R^{5a}とR⁶とが一緒になって形成する、当該位置に縮合していてもよい、ジヒドロフラン環（例、2, 3-ジヒドロフラン）、ジオキソール環（例、1, 3-ジオキソール）またはジヒドロジオキシン環（例、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ジオキシン）である。

[0197] 環D'は、より好ましくは、R^{5a}とR⁶とが一緒になって形成する、当該位置に縮合していてもよい、ジオキソール環（例、1, 3-ジオキソール）である。

[0198] 別の実施態様では、好ましくは、式：

[0199] [化31]



[0200] で表される部分構造が、CR^{5a}=CR⁶、CR^{5b}=N、またはC(=O)-NR⁷であり、

R^{5a}およびR^{5b}が、それぞれ独立して、

(1) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基（例、メトキシ）から選択される1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基（例、メチル、プロピル、イソプロピル）、

(2)(a) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および

- (b) C_{3-10} シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)
 から選択される 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ)、
- (3) C_{1-6} アルキルスルホニル基 (例、メチルスルホニル)、
- (4) シアノ基、
- (5) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよい環状アミノ基 (例、アゼチジノ)、または
- (6) オキセタン-3-イルオキシ基であり、
- R^6 が、水素原子または C_{1-6} アルキル基 (例、メチル) であり、
- R^7 が、 C_{1-6} アルキル基 (例、メチル) であり、あるいは
- 環 D が、環 B がさらに有していてもよい置換基と、 R^{5a} または R^{5b} とが一緒になって形成する、当該位置に縮合していてもよい、ジヒドロフラン環 (例、2, 3-ジヒドロフラン) であり、あるいは
- 環 D' が、 R^{5a} と R^6 とが一緒になって形成する、当該位置に縮合していてもよい、ジヒドロフラン環 (例、2, 3-ジヒドロフラン)、ジオキソール環 (例、1, 3-ジオキソール) またはジヒドロジオキシン環 (例、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ジオキシン) である。

[0201] より好ましくは、式：

[0202] [化32]



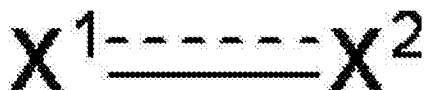
[0203] で表される部分構造が、 $CR^{5a}=CR^6$ または $CR^{5b}=N$ であり、

- R^{5a} および R^{5b} が、それぞれ独立して、
- (1) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ) で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル)、
- (2) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ)、または
- (3) C_{1-6} アルキルスルホニル基 (例、メチルスルホニル) であり、

R^6 が、水素原子であり、あるいは環D'が、 R^{5a} と R^6 とが一緒になって形成する、当該位置に縮合していてもよい、ジオキソール環（例、1, 3-ジオキソール）である。

[0204] さらに好ましくは、式：

[0205] [化33]



[0206] で表される部分構造が、 $CR^{5a} = CR^6$ または $CR^{5b} = N$ であり；

R^{5a} および R^{5b} が、それぞれ独立して、 C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）であり、

R^6 が、水素原子であり、あるいは環D'が、 R^{5a} と R^6 とが一緒になって形成する、当該位置に縮合していてもよい、ジオキソール環（例、1, 3-ジオキソール）である。

[0207] さらに別の実施態様では、好ましくは、式：

[0208] [化34]



[0209] で表される部分構造が、 $CR^{5a} = CR^6$ 、 $CR^{5b} = N$ 、または $C(=O) - NR^7$ であり、

R^{5a} が、

(1) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）から選択される1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル、プロピル）、

(2)(a) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および

(b) C_{3-10} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）

から選択される1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ）、

(3) C_{1-6} アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）、

(4) シアノ基、

(5) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい環状アミノ基（例、アゼチジノ）、または

(6) オキセタン-3-イルオキシ基であり、

R^{5b} が、

(1) 1ないし3個の C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル、プロピル、イソプロピル）、または

(2) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）であり、

R^6 が、水素原子または C_{1-6} アルキル基（例、メチル）であり、

R^7 が、 C_{1-6} アルキル基（例、メチル）であり、あるいは

環Dが、環Bがさらに有していてもよい置換基と、 R^{5a} または R^{5b} とが一緒になって形成する、当該位置に縮合していてもよい、ジヒドロフラン環（例、2, 3-ジヒドロフラン）であり、あるいは

環D'が、 R^{5a} と R^6 とが一緒になって形成する、当該位置に縮合していてもよい、ジヒドロフラン環（例、2, 3-ジヒドロフラン）、ジオキソール環（例、1, 3-ジオキソール）またはジヒドロジオキシン環（例、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ジオキシン）である。

[0210] より好ましくは、式：

[0211] [化35]



[0212] で表される部分構造が、 $CR^{5a} = CR^6$ または $CR^{5b} = N$ であり、

R^{5a} が、

(1) 1ないし3個の C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル）、

(2) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）、または

(3) C_{1-6} アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）であり、

R^{5b}が、

(1) 1ないし3個のC₁₋₆アルコキシ基（例、メトキシ）で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基（例、メチル）、または

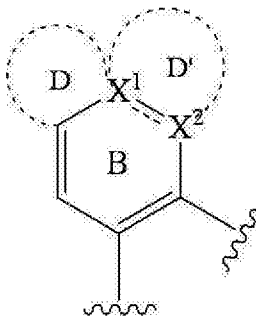
(2) C₁₋₆アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）であり、

R⁶が、水素原子であり、あるいは

環D'が、R^{5a}とR⁶とが一緒になって形成する、当該位置に縮合していてもよい、ジオキソール環（例、1,3-ジオキソール）である。

[0213] 式(1)中、式：

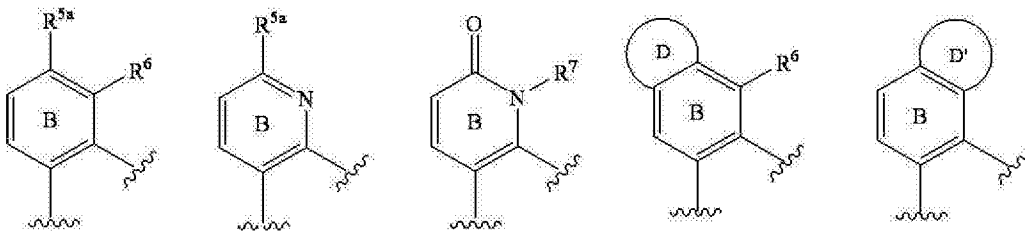
[0214] [化36]



[0215] [式中、各記号は、上記定義の通りである。]

で表される部分構造は、式：

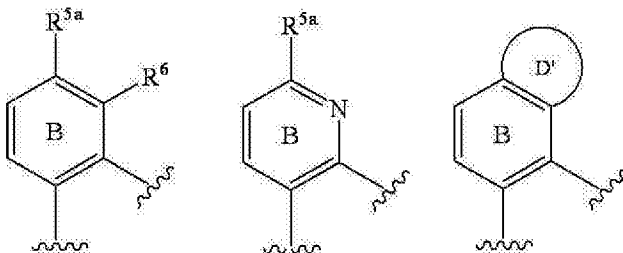
[0216] [化37]



[0217] [式中、各記号は、上記定義の通りである。]

から選ばれる部分構造を包含し、ある実施態様では、好ましくは、式：

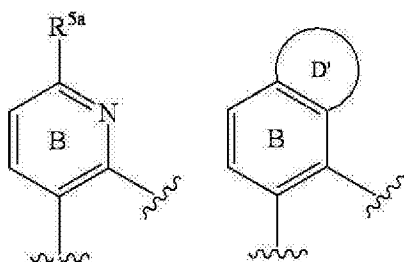
[0218] [化38]



[0219] [式中、各記号は、上記定義の通りである。]

から選ばれる部分構造であり、より好ましくは、式：

[0220] [化39]

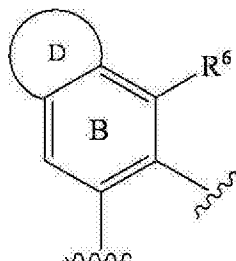


[0221] [式中、各記号は、上記定義の通りである。]

から選ばれる部分構造である。

[0222] 式：

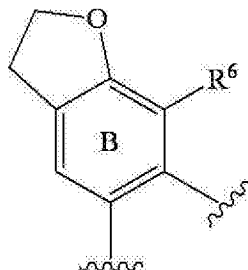
[0223] [化40]



[0224] [式中、各記号は、上記定義の通りである。]

で表される部分構造の具体例としては、式：

[0225] [化41]



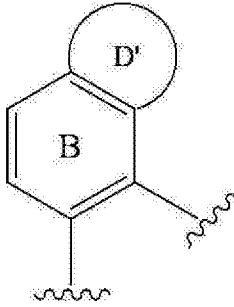
[0226] [式中、各記号は、上記定義の通りである。]

で表される部分構造が挙げられる。

[0227] 式：

[0228]

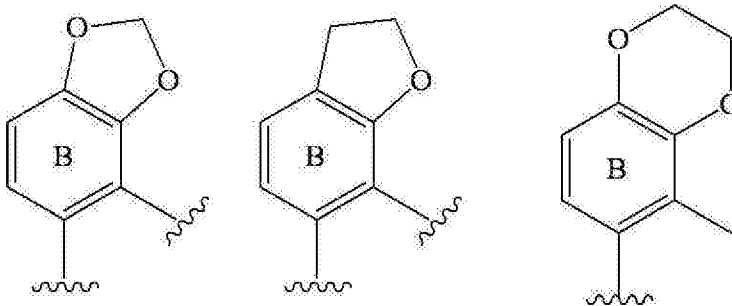
[化42]



[0229] [式中、各記号は、上記定義の通りである。]

で表される部分構造の具体例としては、式：

[0230] [化43]



[0231] [式中、各記号は、上記定義の通りである。]

から選ばれる部分構造が挙げられる。

[0232] Yは、置換されていてもよいメチレン基または酸素原子を示す。

[0233] 該「置換されていてもよいメチレン基」としては、上記置換基群Aから選ばれる置換基で置換されていてもよい「メチレン基」が挙げられる。

[0234] Yは、好ましくは、メチレン基または酸素原子であり、より好ましくは、メチレン基である。

[0235] Wは、置換されていてもよいC₁₋₂アルキレン基を示す。[0236] 該「置換されていてもよいC₁₋₂アルキレン基」としては、上記置換基群Aから選ばれる置換基で置換されていてもよい「C₁₋₂アルキレン基」が挙げられる。[0237] Wは、好ましくは、C₁₋₂アルキレン基（例、メチレン、エチレン（-CH₂-CH₂-））であり、より好ましくは、メチレン基である。

[0238] ある実施態様では、式（1）又は式（1a）中、式-Y-W-で表される

部分構造は、好ましくは、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ または $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ であり、より好ましくは、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ である。

[0239] 本明細書中で説明される環、基、置換基などの好ましい例は、より好ましくは、組み合わせて用いられる。

[0240] 化合物(1)としては、以下の化合物が挙げられる。

[0241] [化合物1-A1]

環Aが、

- (1) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子)、
- (2) 1ないし3個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ)、および
- (3) シアノ基

から選ばれる1ないし3個 (好ましくは、1または2個) の置換基でさらに置換されていてもよい6員芳香環 (例、ベンゼン環、ピリジン環) であり;

R^1 は、

(1) 式: $-\text{Q}(\text{R}^{1a})(\text{R}^{1b})(\text{R}^{1c})$

(式中、

Qが、炭素原子またはケイ素原子であり、かつ

R^{1a} 、 R^{1b} および R^{1c} が、それぞれ独立して、

- (a)(i) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、
 - (ii) C_{3-10} シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)、および
 - (iii) C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ)
 から選択される1ないし3個の置換基で置換されていてもよい1ないし3個の C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ) で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチル)、
- (b) C_{1-6} アルコキシカルボニル基 (例、エトキシカルボニル)、
- (c)(i) C_{1-6} アルキル基 (例、エチル)、および
 - (ii) C_{3-10} シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)
 から選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基

、
 (d) 1ないし3個の C_{1-6} アルキル基（例、メチル）で置換されていてもよい5または6員の単環式芳香族複素環基（例、オキサジアゾリル（1, 3, 4-オキサジアゾリル））、または

(e) 3ないし8員の単環式非芳香族複素環カルボニル基（例、ピロリジニルカルボニル）

であるか、あるいは

R^{10} が、環Aのひとつの置換基と結合して、

(a) C_{3-10} シクロアルケン環（例、シクロペンテン）、または

(b) 3ないし14員非芳香族複素環（例、ジヒドロフラン）を形成する。）

で表される基、または

(2) ネオペンチル基であり；

R^{11} が、 $-CR^{12}R^{12'}-R^{12''}$ 、 $-C(=O)-R^4$ 、または $-SO_2-R^{13}$ であり；

R^{12} が、1ないし3個の C_{1-6} アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、エチル）であり、且つ $R^{12'}$ および $R^{12''}$ が、水素原子であり；

R^4 が、

(1)(a) ヒドロキシ基、

(b) カルボキシ基、および

(c) C_{1-6} アルキル基（例、メチル）

から選ばれる1ないし5個（好ましくは、1ないし3個）の置換基で置換されていてもよい5または6員単環式芳香族複素環基（例、イソキサゾリル、ピラゾリル）、

(2)(a) オキソ基、

(b)(i) カルボキシ基、および

(ii) 1ないし3個の C_{6-14} アリール基（例、フェニル）で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシカルボニル（例、メトキシカルボニル）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基
(例、メチル)、

(c) カルボキシ基、

(d) ヒドロキシ基、および

(e) 1ないし3個のカルボキシ基で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基 (例、メトキシ)

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい3ないし8員単環式非芳香族複素環基 (例、ジヒドロピリジル (1, 2-ジヒドロピリジル)、ピロリジニル、アゼチジニル、モルホリニル)、

(3)(a)(i) オキソ基、および

(ii) C₁₋₆アルキル基 (例、メチル)

から選ばれる1ないし5個 (好ましくは、1ないし3個) の置換基で置換されていてもよい3ないし8員単環式非芳香族複素環基 (例、チアゾリジニル、ピペリジル、イミダゾリジニル、ピロリジニル、オキサゾリジニル、テトラヒドロピリミジニル (1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジニル)、ジヒドロピリミジニル (3, 4-ジヒドロピリミジニル)、ジヒドロピリジル (1, 2-ジヒドロピリジル)、1, 1-ジオキソドテトラヒドロチオピラニル、1, 1-ジオキソドチアジアゾリジニル (1, 1-ジオキソド-1, 2, 5-チアジアゾリジニル))、

(b)(i) ヒドロキシ基、

(ii) C₁₋₆アルキル基 (例、メチル)、

(iii) C₁₋₆アルコキシ基 (例、メトキシ)、および

(iv) カルボキシ基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい5または6員単環式芳香族複素環基 (例、イソキサゾリル、オキサジアゾリル (1, 3, 4-オキサジアゾリル)、ピリジル、テトラゾリル)、

(c) ヒドロキシ基、

(d) C₁₋₆アルキルスルホニル基 (例、メチルスルホニル)、

- (e) カルボキシ基、
 - (f) 8ないし14員縮合多環式（好ましくは2または3環式）芳香族複素環基（例、インダゾリル）、
 - (g) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、
 - (h) シアノ基、
 - (i) 1ないし3個のカルボキシ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）、
 - (j) 1ないし3個のカルボキシ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル）でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、および
 - (k) カルバモイル基
- から選ばれる1ないし5個（好ましくは、1ないし3個）の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、ネオペンチル、イソペンチル）、
- (4)(a) 1ないし3個の C_{1-6} アルキル基（例、メチル）で置換されていてもよい5または6員単環式芳香族複素環基（例、ピリダジニル、ピラゾリル）、および
- (b)(i) 1ないし3個の C_{6-14} アリール基（例、フェニル）で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、および
 - (ii) カルボキシ基
- から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル）
- から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、
- (5) カルボキシ基、
 - (6) カルバモイル基、
 - (7) 1ないし3個のカルボキシ基で置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基（例、ビニル）、
 - (8) 1ないし3個のカルボキシ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルーカ

ルボニル基（例、プロピオニル）、または

(9) 1ないし3個のカルボキシ基で置換されているもよい C_{1-6} アルコキシ基
（例、エトキシ、プロポキシ）

であり；

R^{13} が、

(1)(a) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基（例、tert-ブトキシカルボニル）、および

(b) 1ないし3個のカルボキシ基で置換されているもよい C_{1-6} アルキル基（例、プロピル）

から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されているもよいアミノ基、または

(2) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基（例、メトキシカルボニル）から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されているもよい C_{1-6} アルキル基（例、プロピル）であり；

環Bが、それぞれさらに置換されているもよい、ベンゼン環、ピリジン環、またはジヒドロピリジン環であり；

式：

[0242] [化44]



[0243] で表される部分構造が、 $CR^{5a}=CR^6$ 、 $CR^{5b}=N$ 、または $C(=O)-NR^7$ であり；かつ

R^{5a} および R^{5b} が、それぞれ独立して、

(1) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されているもよい C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）から選択される1ないし3個の置換基で置換されているもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル、プロピル、イソプロピル）、

(2)(a) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および

(b) C_{3-10} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）

から選択される1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ）、

(3) C₁₋₆アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）、

(4) シアノ基、

(5) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい環状アミノ基（例、アゼチジノ）、または

(6) オキセタン-3-イルオキシ基であり；

R⁶が、水素原子またはC₁₋₆アルキル基（例、メチル）であり；

R⁷が、C₁₋₆アルキル基（例、メチル）であり；あるいは

環Dが、環Bがさらに有していてもよい置換基と、R^{5a}またはR^{5b}とが一緒になって形成する、当該位置に縮合していてもよい、ジヒドロフラン環（例、2, 3-ジヒドロフラン）であり；あるいは

環D'が、R^{5a}とR⁶とが一緒になって形成する、当該位置に縮合していてもよい、ジヒドロフラン環（例、2, 3-ジヒドロフラン）、ジオキソール環（例、1, 3-ジオキソール）またはジヒドロジオキシン環（例、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ジオキシン）であり；

Yが、メチレン基または酸素原子であり；

Wが、C₁₋₂アルキレン基（例、メチレン、エチレン（-CH₂-CH₂-））である化合物またはその塩。

[0244] [化合物 I - A 2]

環Aが、

(1) ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、

(2) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）、および

(3) シアノ基

から選ばれる1ないし3個（好ましくは、1または2個）の置換基でさらに置換されていてもよい6員芳香環（例、ベンゼン環、ピリジン環）であり；

R¹が、

(1) 式: $-Q(R^{1a})(R^{1b})(R^{1c})$

(式中、

Qが、炭素原子またはケイ素原子であり、かつ

R^{1a} および R^{1b} が、それぞれ独立して、 C_{1-6} アルキル基(例、メチル)であり、

R^{1c} が、

(a)(i) ハロゲン原子(例、フッ素原子)、

(ii) C_{3-10} シクロアルキル基(例、シクロプロピル)、および

(iii) C_{1-6} アルコキシ基(例、メトキシ)

から選択される1ないし3個の置換基で置換されていてもよい1ないし3個の C_{1-6} アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ)で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基(例、メチル、エチル)、

(b) C_{1-6} アルコキシカルボニル基(例、エトキシカルボニル)、

(c)(i) C_{1-6} アルキル基(例、エチル)、および

(ii) C_{3-10} シクロアルキル基(例、シクロプロピル)

から選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基、

(d) 1ないし3個の C_{1-6} アルキル基(例、メチル)で置換されていてもよい5または6員の単環式芳香族複素環基(例、オキサジアゾリル(1, 3, 4-オキサジアゾリル))、または

(e) 3ないし8員の単環式非芳香族複素環カルボニル基(例、ピロリジニルカルボニル)

であるか、あるいは

R^{1c} が、環Aのひとつの置換基と結合して、

(a) C_{3-10} シクロアルケン環(例、シクロペンテン)、または

(b) 3ないし14員非芳香族複素環(例、ジヒドロフラン)を形成する。)で表される基、または

(2) ネオペンチル基であり；

R^{11} が、 $-CR^{12}R^{12'}-R^{12''}$ 、 $-C(=O)-R^4$ 、または $-SO_2-R^{13}$ であり；

R^{12} が、1ないし3個の C_{1-6} アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、エチル）であり、且つ $R^{12'}$ および $R^{12''}$ が、水素原子であり；

R^4 が、

(1)(a) ヒドロキシ基、

(b) カルボキシ基、および

(c) C_{1-6} アルキル基（例、メチル）

から選ばれる1ないし5個（好ましくは、1ないし3個）の置換基で置換されていてもよい5または6員単環式芳香族複素環基（例、イソキサゾリル、ピラゾリル）、

(2)(a) オキソ基、

(b)(i) カルボキシ基、および

(ii) 1ないし3個の C_{6-14} アリール基（例、フェニル）で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシカルボニル（例、メトキシカルボニル）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル）、

(c) カルボキシ基、

(d) ヒドロキシ基、および

(e) 1ないし3個のカルボキシ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい3ないし8員単環式非芳香族複素環基（例、ジヒドロピリジル（1, 2-ジヒドロピリジル）、ピロリジニル、アゼチジニル、モルホリニル）、

(3)(a)(i) オキソ基、および

(ii) C_{1-6} アルキル基（例、メチル）

から選ばれる1ないし5個（好ましくは、1ないし3個）の置換基で置換さ

れていてもよい3ないし8員単環式非芳香族複素環基（例、チアゾリジニル、ピペリジル、イミダゾリジニル、ピロリジニル、オキサゾリジニル、テトラヒドロピリミジニル（1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジニル）、ジヒドロピリミジニル（3, 4-ジヒドロピリミジニル）、ジヒドロピリジル（1, 2-ジヒドロピリジル）、1, 1-ジオキソドテトラヒドロチオピラニル、1, 1-ジオキソドチアジアゾリジニル（1, 1-ジオキソド-1, 2, 5-チアジアゾリジニル））、

(b)(i)ヒドロキシ基、

(ii) C₁₋₆アルキル基（例、メチル）、

(iii) C₁₋₆アルコキシ基（例、メトキシ）、および

(iv) カルボキシ基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい5または6員単環式芳香族複素環基（例、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル（1, 3, 4-オキサジアゾリル）、ピリジル、テトラゾリル）、

(c) ヒドロキシ基、

(d) C₁₋₆アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）、

(e) カルボキシ基、

(f) 8ないし14員縮合多環式（好ましくは2または3環式）芳香族複素環基（例、インダゾリル）、

(g) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

(h) シアノ基、

(i) 1ないし3個のカルボキシ基で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基（例、メトキシ）、

(j) 1ないし3個のカルボキシ基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基（例、メチル）でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、および

(k) カルバモイル基

から選ばれる1ないし5個（好ましくは、1ないし3個）の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、ブチル、

イソブチル、sec-ブチル、ネオペンチル、イソペンチル)、

(4)(a) 1ないし3個のC₁₋₆アルキル基(例、メチル)で置換されていてもよい5または6員単環式芳香族複素環基(例、ピリダジニル、ピラゾリル)、および

(b)(i) 1ないし3個のC₆₋₁₄アリール基(例、フェニル)で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシカルボニル基(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル)、および

(ii) カルボキシ基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル)

から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、

(5) カルボキシ基、

(6) カルバモイル基、

(7) 1ないし3個のカルボキシ基で置換されていてもよいC₂₋₆アルケニル基(例、ビニル)、

(8) 1ないし3個のカルボキシ基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキルカルボニル基(例、プロピオニル)、または

(9) 1ないし3個のカルボキシ基で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基(例、エトキシ、プロポキシ)

であり;

R¹³が、

(1)(a) C₁₋₆アルコキシカルボニル基(例、tert-ブトキシカルボニル)、および

(b) 1ないし3個のカルボキシ基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基(例、プロピル)

から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、または

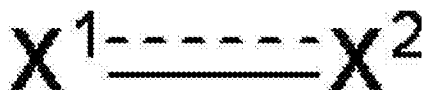
(2) C₁₋₆アルコキシカルボニル基(例、メトキシカルボニル)から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基(例、プロ

ピル) であり ;

環Bが、それぞれさらに置換されていてもよい、ベンゼン環、ピリジン環、またはジヒドロピリジン環であり ;

式 :

[0245] [化45]



[0246] で表される部分構造が、 $CR^{5a}=CR^6$ 、 $CR^{5b}=N$ 、または $C(=O)-NR^7$ であり ; かつ

R^{5a} が、

(1) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ) から選択される 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、プロピル) 、

(2)(a) ハロゲン原子 (例、フッ素原子) 、および

(b) C_{3-10} シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)

から選択される 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ) 、

(3) C_{1-6} アルキルスルホニル基 (例、メチルスルホニル) 、

(4) シアノ基、

(5) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよい環状アミノ基 (例、アゼチジノ) 、または

(6) オキセタン-3-イルオキシ基であり ;

R^{5b} が、

(1) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ) で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、プロピル、イソプロピル) 、または

(2) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ) であり ;

R^6 が、水素原子または C_{1-6} アルキル基 (例、メチル) であり ;

R^7 が、 C_{1-6} アルキル基（例、メチル）であり；あるいは
 環Dが、環Bがさらに有しているもよい置換基と、 R^{5a} または R^{5b} とが一緒になって形成する、当該位置に縮合しているもよい、ジヒドロフラン環（例、2, 3-ジヒドロフラン）であり；あるいは
 環D'が、 R^{5a} と R^6 とが一緒になって形成する、当該位置に縮合しているもよい、ジヒドロフラン環（例、2, 3-ジヒドロフラン）、ジオキソール環（例、1, 3-ジオキソール）またはジヒドロジオキシン環（例、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ジオキシン）であり；
 Yが、メチレン基または酸素原子であり；
 Wが、 C_{1-2} アルキレン基（例、メチレン、エチレン（ $-CH_2-CH_2-$ ））である化合物またはその塩。

[0247] [化合物 I - B 1]

環Aが、

- (1) ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、および
- (2) シアノ基

から選ばれる1ないし3個（好ましくは、1または2個）の置換基でさらに置換されているもよいベンゼン環であり；

R^1 が、

式： $-Q(R^{1a})(R^{1b})(R^{1c})$

（式中、

Qが、炭素原子またはケイ素原子であり、かつ

R^{1a} 、 R^{1b} および R^{1c} が、それぞれ独立して、

- (a)(i) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

(ii) C_{3-10} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、および

(iii) C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）

から選択される1ないし3個の置換基で置換されているもよい1ないし3個の C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）で置換されているもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル）、

(b) C_{1-6} アルコキシカルボニル基（例、エトキシカルボニル）、または
 (c) 3ないし8員の単環式非芳香族複素環カルボニル基（例、ピロリジニルカルボニル）

であるか、あるいは

R^{10} が、環Aのひとつの置換基と結合して、 C_{3-10} シクロアルケン環（例、シクロペンテン）を形成する。）

で表される基であり；

R^{11} が、 $-C(=O)-R^4$ であり；

R^4 が、

(1) 1ないし3個のヒドロキシ基で置換されていてもよい5または6員単環式芳香族複素環基（例、イソキサゾリル）、

(2)(a) オキソ基、および

(b) 1ないし3個のカルボキシ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい3ないし8員単環式非芳香族複素環基（例、ジヒドロピリジル（1, 2-ジヒドロピリジル）、ピロリジニル、アゼチジニル）、

(3)(a) 1ないし3個のオキソ基で置換されていてもよい3ないし8員単環式非芳香族複素環基（例、チアゾリジニル、ジヒドロピリミジニル（3, 4-ジヒドロピリミジニル））、

(b)(i)ヒドロキシ基、

(ii) C_{1-6} アルキル基（例、メチル）、および

(iii) C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい5または6員単環式芳香族複素環基（例、イソキサゾリル、オキサジアゾリル（1, 3, 4-オキサジアゾリル）、ピリジル）、

(c) ヒドロキシ基、

(d) カルボキシ基、

(e) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

(f) シアノ基、および

(g) カルバモイル基

から選ばれる 1 ないし 5 個（好ましくは、1 ないし 3 個）の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、ネオペンチル）、

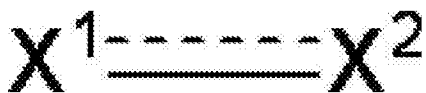
(4) 1 ないし 3 個のカルボキシ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、エチル、プロピル）から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、または

(5) 1 ないし 3 個のカルボキシ基で置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基（例、ビニル）

であり；

式：

[0248] [化46]



[0249] で表される部分構造が、 $CR^{5a} = CR^6$ または $CR^{5b} = N$ であり、かつ

R^{5a} および R^{5b} が、それぞれ独立して、

(1) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル）、

(2) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）、または

(3) C_{1-6} アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）であり；

R^6 が、水素原子であり；あるいは

環 D' が、 R^{5a} と R^6 とが一緒になって形成する、当該位置に縮合していてもよい、ジオキソール環（例、1, 3-ジオキソール）であり；

Y が、メチレン基または酸素原子であり；

W が、 C_{1-2} アルキレン基（例、メチレン、エチレン（ $-CH_2-CH_2-$ ）

) である化合物またはその塩。

[0250] [化合物 I - B 2]

環 A が、

(1) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子)、および

(2) シアノ基

から選ばれる 1 ないし 3 個 (好ましくは、1 または 2 個) の置換基でさらに置換されていてもよいベンゼン環であり;

R¹ が、

式: $-Q(R^{1a})(R^{1b})(R^{1c})$

(式中、

Q が、炭素原子またはケイ素原子であり、かつ

R^{1a} および R^{1b} が、それぞれ独立して、C₁₋₆ アルキル基 (例、メチル) であり、

R^{1c} が、

(a)(i) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、

(ii) C₃₋₁₀ シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)、および

(iii) C₁₋₆ アルコキシ基 (例、メトキシ)

から選択される 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい 1 ないし 3 個の C₁₋₆ アルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ) で置換されていてもよい C₁₋₆ アルキル基 (例、メチル、エチル)、

(b) C₁₋₆ アルコキシカルボニル基 (例、エトキシカルボニル)、または

(c) 3 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環カルボニル基 (例、ピロリジニルカルボニル)

であるか、あるいは

R^{1c} が、環 A のひとつの置換基と結合して、C₃₋₁₀ シクロアルケン環 (例、シクロペンテン) を形成する。)

で表される基であり;

R¹¹ が、 $-C(=O)-R^4$ であり;

R⁴が、

(1) 1ないし3個のヒドロキシ基で置換されていてもよい5または6員単環式芳香族複素環基（例、イソオキサゾリル）、

(2)(a) オキソ基、および

(b) 1ないし3個のカルボキシ基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基（例、メチル）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい3ないし8員単環式非芳香族複素環基（例、ジヒドロピリジル（1, 2-ジヒドロピリジル）、ピロリジニル、アゼチジニル）、

(3)(a) 1ないし3個のオキソ基で置換されていてもよい3ないし8員単環式非芳香族複素環基（例、チアゾリジニル、ジヒドロピリミジニル（3, 4-ジヒドロピリミジニル））、

(b)(i)ヒドロキシ基、

(ii) C₁₋₆アルキル基（例、メチル）、および

(iii) C₁₋₆アルコキシ基（例、メトキシ）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい5または6員単環式芳香族複素環基（例、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル（1, 3, 4-オキサジアゾリル）、ピリジル）、

(c) ヒドロキシ基、

(d) カルボキシ基、

(e) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

(f) シアノ基、および

(g) カルバモイル基

から選ばれる1ないし5個（好ましくは、1ないし3個）の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、ネオペンチル）、

(4) 1ないし3個のカルボキシ基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基（例、エチル、プロピル）から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていて

もよいアミノ基、または

(5) 1ないし3個のカルボキシ基で置換されていてもよいC₂₋₆アルケニル基
(例、ビニル)

であり；

式：

[0251] [化47]



[0252] で表される部分構造が、CR^{5a}=CR⁶またはCR^{5b}=Nであり；かつ

R^{5a}が、

(1) 1ないし3個のC₁₋₆アルコキシ基（例、メトキシ）で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基（例、メチル）、

(2) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）、または

(3) C₁₋₆アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）であり；

R^{5b}が、

(1) 1ないし3個のC₁₋₆アルコキシ基（例、メトキシ）で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基（例、メチル）、または

(2) C₁₋₆アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）であり；

R⁶が、水素原子であり；あるいは

環D' が、R^{5a}とR⁶とが一緒になって形成する、当該位置に縮合していてもよい、ジオキソール環（例、1, 3-ジオキソール）であり；

Yが、メチレン基または酸素原子であり；

Wが、C₁₋₂アルキレン基（例、メチレン、エチレン（-CH₂-CH₂-））である化合物またはその塩。

[0253] [化合物I-C1]

環Aが、1ないし3個（好ましくは、1または2個）のハロゲン原子（例、フッ素原子）でさらに置換されていてもよいベンゼン環であり；

R¹が、

式：—Q (R^{1a}) (R^{1b}) (R^{1c})

(式中、

Qが、炭素原子またはケイ素原子であり、かつ

R^{1a}、R^{1b}およびR^{1c}が、それぞれ独立して、C₁₋₆アルキル基（例、メチル）であるか、あるいは

R^{1c}が、環Aのひとつの置換基と結合して、C₃₋₁₀シクロアルケン環（例、シクロペンテン）を形成する。）

で表される基であり；

R¹¹が、—C(=O)—R⁴であり；

R⁴が、

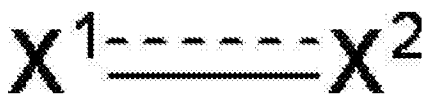
(1) 1ないし3個のカルボキシ基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基（例、メチル）から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい3ないし8員単環式非芳香族複素環基（例、アゼチジニル）、または

(2) 1ないし3個のカルボキシ基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基（例、プロピル）

であり；

式：

[0254] [化48]



[0255] で表される部分構造が、CR^{5a}=CR⁶またはCR^{5b}=Nであり；かつ

R^{5a}およびR^{5b}が、それぞれ独立して、C₁₋₆アルコキシ基（例、メトキシ）であり；

R⁶が、水素原子であり；あるいは

環D' が、R^{5a}とR⁶とが一緒になって形成する、当該位置に縮合していてもよい、ジオキソール環（例、1, 3-ジオキソール）であり；

Yが、メチレン基であり；

Wが、メチレン基である化合物またはその塩。

[0256] [化合物 I-D 1]

5 - ((5 R) - 5 - ((7 - フルオロ - 1, 1 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル) カルバモイル) - 2 - メトキシ - 7, 8 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 (5 H) - イル) - 5 - オキソペンタン酸またはその塩。

[0257] [化合物 I-D 2]

(1 - (((6 R) - 6 - ((3, 5 - ジフルオロ - 4 - (トリメチルシリル) フェニル) カルバモイル) - 8, 9 - ジヒドロ [1, 3] ジオキソロ [4, 5 - f] イソキノリン - 7 (6 H) - イル) カルボニル) アゼチジン - 3 - イル) 酢酸またはその塩。

[0258] [化合物 I-D 3]

(1 - (((5 R) - 5 - ((3, 5 - ジフルオロ - 4 - (トリメチルシリル) フェニル) カルバモイル) - 2 - メトキシ - 7, 8 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 (5 H) - イル) カルボニル) アゼチジン - 3 - イル) 酢酸またはその塩。

[0259] また、化合物 (I) の具体例としては、実施例 1 ~ 293 の化合物が挙げられ、これらは式 (I) の化合物もしくはその塩またはこれらの溶媒和物 (例えば、水和物 (例、1 水和物、2 水和物など)) である。

[0260] また、化合物 (I) のうち、化合物 (I a) としては、以下の化合物が挙げられる。

[0261] [化合物 I a - A 1]

環 A が、

- (1) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子)、
 - (2) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよい C₁₋₆ アルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ)、および
 - (3) シアノ基
- から選ばれる 1 ないし 3 個 (好ましくは、1 または 2 個) の置換基でさらに

置換されていてもよい6員芳香環（例、ベンゼン環、ピリジン環）であり；

R¹が、

(1) 式： $-Q(R^{1a})(R^{1b})(R^{1c})$

(式中、

Qが、炭素原子またはケイ素原子であり、かつ

R^{1a}、R^{1b}およびR^{1c}が、それぞれ独立して、

(a) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい、1ないし3個のC₁₋₆アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基（例、メチル、エチル）、

(b) C₁₋₆アルコキシカルボニル基（例、エトキシカルボニル）、

(c)(i) C₁₋₆アルキル基（例、エチル）、および

(ii) C₃₋₁₀シクロアルキル基（例、シクロプロピル）

から選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基

、

(d) 1ないし3個のC₁₋₆アルキル基（例、メチル）で置換されていてもよい5または6員の単環式芳香族複素環基（例、オキサジアゾリル（1, 3, 4-オキサジアゾリル））、または

(e) 3ないし8員の単環式非芳香族複素環カルボニル基（例、ピロリジニルカルボニル）

であるか、あるいは

R^{1c}が、環Aのひとつの置換基と結合して、

(a) C₃₋₁₀シクロアルケン環（例、シクロペンテン）、または

(b) 3ないし14員非芳香族複素環（例、ジヒドロフラン）を形成する。）

で表される基、または

(2) ネオペンチル基であり；

R⁴が、

(1) 1ないし3個のヒドロキシ基で置換されていてもよい5または6員単環式芳香族複素環基（例、イソオキサゾリル）、

(2) 1ないし3個のオキソ基で置換されていてもよい3ないし8員単環式非芳香族複素環基（例、ジヒドロピリジル（1，2-ジヒドロピリジル）、ピロリジニル）、

(3)(a)(i) オキソ基、および

(ii) C₁₋₆アルキル基（例、メチル）

から選ばれる1ないし5個（好ましくは、1ないし3個）の置換基で置換されていてもよい3ないし8員単環式非芳香族複素環基（例、チアゾリジニル、ピペリジル、イミダゾリジニル、ピロリジニル、オキサゾリジニル、テトラヒドロピリミジニル（1，2，3，4-テトラヒドロピリミジニル）、ジヒドロピリミジニル（3，4-ジヒドロピリミジニル）、ジヒドロピリジル（1，2-ジヒドロピリジル）、1，1-ジオキシドテトラヒドロチオピラニル）、

(b)(i) ヒドロキシ基、

(ii) C₁₋₆アルキル基（例、メチル）、および

(iii) C₁₋₆アルコキシ基（例、メトキシ）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい5または6員単環式芳香族複素環基（例、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル（1，3，4-オキサジアゾリル）、ピリジル、テトラゾリル（5-テトラゾリル））、

(c) ヒドロキシ基、

(d) C₁₋₆アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）、

(e) カルボキシ基、

(f) 8ないし14員縮合多環式（好ましくは2または3環式）芳香族複素環基（例、インダゾリル（1H-インダゾリル））、

(g) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

(h) シアノ基、および

(i) 1ないし3個のカルボキシ基で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基（例、メトキシ）

から選ばれる 1 ないし 5 個（好ましくは、1 ないし 3 個）の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、ネオペンチル）、

(4) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基（例、メチル）で置換されていてもよい 5 または 6 員単環式芳香族複素環基（例、ピリダジニル、ピラゾリル）でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、

(5) カルボキシ基、または

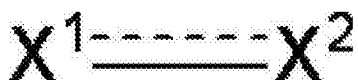
(6) カルバモイル基

であり；

環 B が、ベンゼン環、ピリジン環または 1, 2-ジヒドロピリジン環であり；

式：

[0262] [化49]



[0263] で表される部分構造が、 $CR^{5a} = CR^6$ 、 $CR^{5b} = N$ または $C(=O) - NR^7$ であり；かつ

R^{5a} が、1 ないし 3 個の C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル）、または C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）であり；

R^{5b} が、 C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）であり；

R^6 が、水素原子であり；

R^7 が、 C_{1-6} アルキル基（例、メチル）であり；

Y が、メチレン基または酸素原子であり；

W が、 C_{1-2} アルキレン基（例、メチレン、エチレン）

である化合物またはその塩。

[0264] [化合物 I a - B 1]

環 A が、

(1) ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、および

(2) シアノ基

から選ばれる 1 ないし 3 個（好ましくは、1 または 2 個）の置換基でさらに置換されていてもよいベンゼン環であり；

R^1 が、

式： $-Q(R^{1a})(R^{1b})(R^{1c})$

（式中、

Q が、炭素原子またはケイ素原子であり、かつ

R^{1a} 、 R^{1b} および R^{1c} が、それぞれ独立して、

(a) C_{1-6} アルキル基（例、メチル）、または

(b) C_{1-6} アルコキシカルボニル基（例、エトキシカルボニル）

であるか、あるいは

R^{1c} が、環 A のひとつの置換基と結合して、 C_{3-10} シクロアルケン環（例、シクロペンテン）を形成する。）

で表される基であり；

R^4 が、

(1) 1 ないし 3 個のヒドロキシ基で置換されていてもよい 5 または 6 員単環式芳香族複素環基（例、イソキサゾリル）、

(2) 1 ないし 3 個のオキシ基で置換されていてもよい 3 ないし 8 員単環式非芳香族複素環基（例、ジヒドロピリジル（1, 2-ジヒドロピリジル）、ピロリジニル）、または

(3)(a) 1 ないし 3 個のオキシ基で置換されていてもよい 3 ないし 8 員単環式非芳香族複素環基（例、ジヒドロピリミジニル（3, 4-ジヒドロピリミジニル））、

(b)(i)ヒドロキシ基、

(ii) C_{1-6} アルキル基（例、メチル）、および

(iii) C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい 5 または 6 員単環式芳香族複素環基（例、イソキサゾリル、オキサジアゾリル（1, 3,

4-オキサジアゾリル)、ピリジル)、および

(c) ヒドロキシ基、

から選ばれる1ないし5個(好ましくは、1ないし3個)の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基(例、メチル、エチル)であり;

環Bが、ベンゼン環またはピリジン環であり;

[0265] [化50]



[0266] で表される部分構造が、 $CR^{5a}=CR^6$ または $CR^{5b}=N$ であり;かつ

R^{5a} が、1ないし3個の C_{1-6} アルコキシ基(例、メトキシ)で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基(例、メチル)、または C_{1-6} アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ)であり;

R^{5b} が、 C_{1-6} アルコキシ基(例、メトキシ)であり;

R^6 が、水素原子であり;

Yが、メチレン基または酸素原子であり;

Wが、 C_{1-2} アルキレン基(例、メチレン、エチレン)

である化合物またはその塩。

[0267] 化合物(1)または化合物(1a)のうち、塩であるものとしては、例えば、金属塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩等が挙げられる。金属塩の好適な例としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩;カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩等のアルカリ土類金属塩;アルミニウム塩等が挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、2,6-ルチジン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン等との塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば、塩

酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等との塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えば、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンサルホン酸、ベンゼンサルホン酸、p-トルエンサルホン酸等との塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アルギニン、リジン、オルニチン等との塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸等との塩が挙げられる。

このうち、薬学的に許容し得る塩が好ましい。例えば、化合物内に酸性官能基を有する場合にはアルカリ金属塩（例、ナトリウム塩、カリウム塩等）、アルカリ土類金属塩（例、カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩等）等の無機塩、アンモニウム塩等、また、化合物内に塩基性官能基を有する場合には、例えば、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等無機酸との塩、または酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、メタンサルホン酸、p-トルエンサルホン酸等の有機酸との塩が挙げられる。

[0268] 次に、本発明の化合物（1）および化合物（1a）の製造法について説明する。

以下の製造法において生成する中間体は、カラムクロマトグラフィー、再結晶、蒸留などの方法を用いて単離精製してもよく、また単離することなくそのまま次の工程に用いてもよく、塩であってもよい。

[0269] 以下の製造法で示すところの環Aの表記：

[0270] [化51]



[0271] は、本発明の化合物（1）および（1a）にて定義した環Aの表記：

[0272]

[化52]

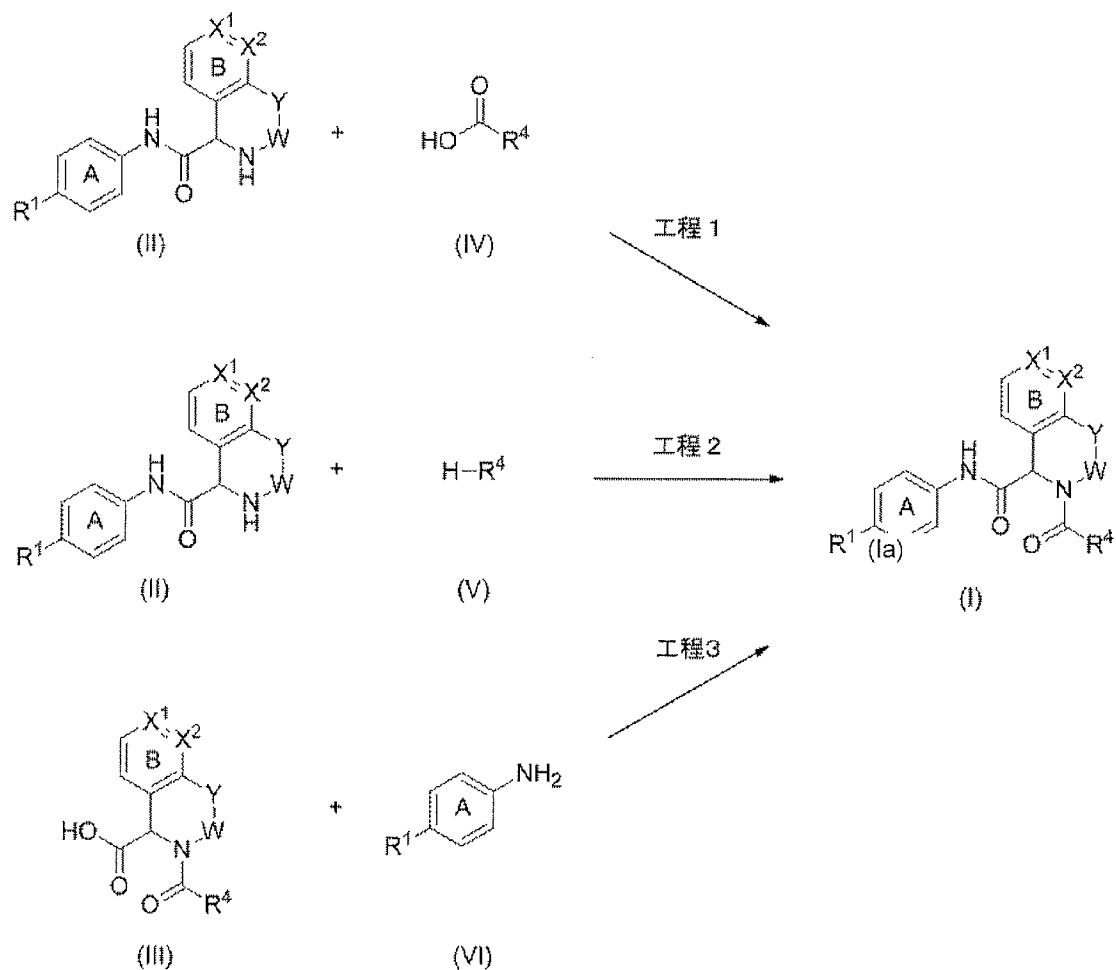


[0273] と同義である。

[0274] 本発明の化合物 (I a) もしくはその塩は下記A法によって製造することができる。

〔A法〕

[0275] [化53]



[0276] [式中、各記号は上記と同意義を示す。]

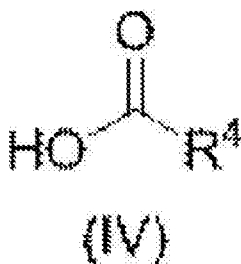
[0277] (工程 1)

本工程は化合物 (I I) もしくはその塩をアシル化反応に付すことにより

化合物 (I a) もしくはその塩へ変換する工程である。

アシル化反応では化合物 (I I) もしくはその塩と、式：

[0278] [化54]



[0279] [式中、記号は上記と同意義を示す。]

で表される化合物 (以下、化合物 (I V) と称する) もしくはその塩を反応させることにより、化合物 (I a) もしくはその塩を製造することができる。

化合物 (I V) もしくはその塩は市販品にて入手できるか、またはそれ自体公知の方法またはこれらに準じた方法に従って製造することができる。

アシル化反応は、それ自体公知の方法、例えば、社団法人 日本化学会編 1991年刊「第4版 実験化学講座22、有機合成IV」などに記載されている方法、あるいはそれに準じる方法により行うことができる。それらの方法としては、例えば、縮合剤を用いる方法、反応性誘導体を経る方法などが挙げられる。

「縮合剤を用いる方法」において使用される縮合剤としては例えば、(ジメチルアミノ) -N, N-ジメチル(3H-[1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5-b]ピリジン-3-イルオキシ)メタンイミニウム ヘキサフルオロリン酸塩 (HATU)、1-[(1-(シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチリデンアミノオキシ)-ジメチルアミノ-モルホリノ)]カルベニウム ヘキサフルオロリン酸塩 (COMU)、2, 4, 6-トリプロピル-1, 3, 5, 2, 4, 6-トリオキサトリホスホリナン-2, 4, 6-三酸化物 (T3P)、ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、ジイソプロピルカルボジイミド (DIC)、N-エチル-N'-3-ジメチルアミノプロピルカルボジイミドおよびその塩酸塩 (WSC、WSC·HCl、EDCI)

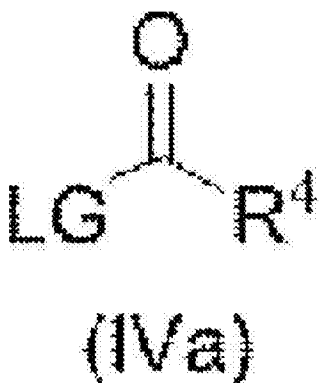
、ベンゾトリアゾール-1-イルートリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロリン酸塩（BOP）、ジフェニルホスホリルアジド（DPPA）などが挙げられる。これらは単独で、もしくは添加剤（例、N-ヒドロキシスクシンイミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールあるいは3-ヒドロキシ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-1,2,3-ベンゾトリアジンなど）と組み合わせて用いることもできる。縮合剤の使用量は化合物（11）1モルに対して、約1~10モル当量であり、好ましくは約1~2モル当量程度である。添加剤の使用量は化合物（11）1モルに対して、約1~10モル当量であり、好ましくは約1~2モル当量程度である。

上記反応は、通常、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われ、反応促進のため便宜の塩基を添加しても良い。溶媒としては、例えば、炭化水素類（ベンゼン、トルエンなど）、エーテル類（ジエチルエーテル、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフランなど）、エステル類（酢酸エチルなど）、ハロゲン化炭化水素類（クロロホルム、ジクロロメタンなど）、アミド類（N,N-ジメチルホルムアミドなど）、芳香族アミン類（ピリジンなど）、水などが例示でき、適宜混合しても良い。また、塩基としては、例えば、アルカリ金属水酸化物（水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど）、炭酸水素塩（炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなど）、炭酸塩（炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなど）、酢酸塩（酢酸ナトリウムなど）、3級アミン類（トリメチルアミン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルアミンなど）、芳香族アミン類（ピリジン、ピコリン、N,N-ジメチルアニリン、4-ジメチルアミノピリジンなど）などが挙げられる。塩基の使用量は、通常、化合物（11）1モルに対して、約1~100モル当量、好ましくは約1~5モル当量程度である。反応温度は、通常、約-80~150℃、好ましくは約0~50℃程度であり、反応時間は、通常、約0.5~48時間、好ましくは0.5~16時間程度である。

「反応性誘導体を経る方法」において示される反応性誘導体としては、式

:

[0280] [化55]



[0281] [式中、LGは脱離基、その他の記号は上記と同意義を示す。]

で表される化合物（以下、化合物（IVa）と称する）もしくはその塩（例えば、酸ハライド、酸無水物、混合酸無水物、活性エステルなど）あるいはその化学的等価体（イソシアネート、チオイソシアネートなど）などが挙げられる。

LGで示される脱離基としては、例えば、ハロゲン原子（塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子など）、置換スルホニルオキシ基（メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシなどのC₁₋₆アルキルスルホニルオキシ基；ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシなどのC₆₋₁₄アリアルスルホニルオキシ基；ベンジルスルホニルオキシ基などのC₇₋₁₆アラルキルスルホニルオキシ基など）、アシルオキシ基（アセトキシ、ベンゾイルオキシなど）、ヘテロ環基あるいはアリアル基（2,5-ジオキソ-1-ピロリジニル、ベンゾトリアゾリル、キノリル、4-ニトロフェニルなど）で置換されたオキシ基、ヘテロ環基（イミダゾリルなど）などが用いられる。また、LGはR⁴と互いに結合して環を形成してもよく、化合物（IVa）は例えば酸無水物（ジヒドロ-2H-ピラン-2,6(3H)-ジオン、オキセパン-2,7-ジオン、4-メチルジヒドロ-2H-ピラン-2,6(3H)-ジオン、4,4-ジメチルジヒドロ-2H-ピラン-2,6(3H)-ジオン、4-メチルモルホリン-2,6-ジオン、4-ヒドロキシ-4-メチルジヒドロ-2H-ピラン-2,6(3H)-ジオン、無水コハク酸など）であってもよい。

化合物（IV）から反応性誘導体（化合物（IVa））への変換は、それ自体公知の方法に準じて行うことができるが、例えば、酸ハライドへの変換としては、酸ハロゲン化物（例、塩化チオニル、塩化オキサリルなど）を用いる方法、リンおよびリン酸のハロゲン化物（例、3塩化リン、5塩化リンなど）を用いる方法などが挙げられる。上記反応性誘導体を用いる反応では、化合物（IVa）の種類によっても異なるが、通常、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われ、反応促進のため便宜の塩基を添加しても良い。反応で使用される溶媒および塩基の種類、使用量、反応温度ならびに反応時間は、上記「縮合剤を用いる方法」において記載した内容と同様である。

[0282]（工程2）

本工程は化合物（II）もしくはその塩をウレア化反応に付すことにより化合物（Ia）もしくはその塩へ変換する工程である。

ウレア化反応では化合物（II）もしくはその塩と、式：



〔式中、記号は上記と同意義を示す。〕

で表される化合物（以下、化合物（V）と称する）もしくはその塩とカルボニル化剤との反応で得られる反応性中間体と化合物（II）もしくはその塩を反応させることにより化合物（Ia）もしくはその塩を製造することができるか、あるいは化合物（II）もしくはその塩とカルボニル化剤との反応で得られる反応性中間体と化合物（V）もしくはその塩とを反応させることにより化合物（Ia）もしくはその塩を製造することができる。

化合物（V）は市販品にて入手できるか、または自体公知の方法またはこれらに準じた方法に従って製造することができる。

本工程で用いられるカルボニル化剤としては、例えば、トリホスゲン、クロロギ酸4-ニトロフェニルもしくはカルボニルジイミダゾールなどが挙げられる。カルボニル化剤の使用量は、化合物（II）1モルに対して、約1～10モル当量であり、好ましくは約1～2モル当量程度である。

上記反応は、通常、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われ、反応促進

のため塩基を添加しても良い。溶媒としては、例えば、炭化水素類（ベンゼン、トルエンなど）、エーテル類（ジエチルエーテル、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフランなど）、エステル類（酢酸エチルなど）、ハロゲン化炭化水素類（クロロホルム、ジクロロメタンなど）、アミド類（N,N-ジメチルホルムアミドなど）などが例示でき、適宜混合して用いても良い。また、塩基としては、例えば、アルカリ金属水酸化物（水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど）、炭酸水素塩（炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなど）、炭酸塩（炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなど）、酢酸塩（酢酸ナトリウムなど）、3級アミン類（トリメチルアミン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリンなど）、芳香族アミン類（ピリジン、ピコリン、N,N-ジメチルアニリンなど）などが挙げられる。塩基の使用量は、通常、化合物（I1）1モルに対して、約1~100モル当量、好ましくは約1~5モル当量程度である。反応温度は、通常、約-80~150℃、好ましくは約0~50℃程度であり、反応時間は、通常、約0.5~100時間、好ましくは0.5~60時間程度である。

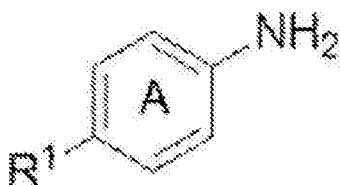
化合物（V）もしくはその塩とカルボニル化剤との反応で得られる反応性中間体を単離して化合物（I1）もしくはその塩と反応させてもよい。

化合物（I1）もしくはその塩とカルボニル化剤との反応で得られる反応性中間体を単離して化合物（V）もしくはその塩と反応させてもよい。

[0283]（工程3）

本工程は化合物（I11）もしくはその塩と、式：

[0284] [化56]



[0285] [式中、各記号は上記と同意義を示す。]

で表される化合物（以下、化合物（V1）と称する）もしくはその塩とを、縮合剤の存在下に反応させることにより化合物（Ia）もしくはその塩を製

造する工程である。

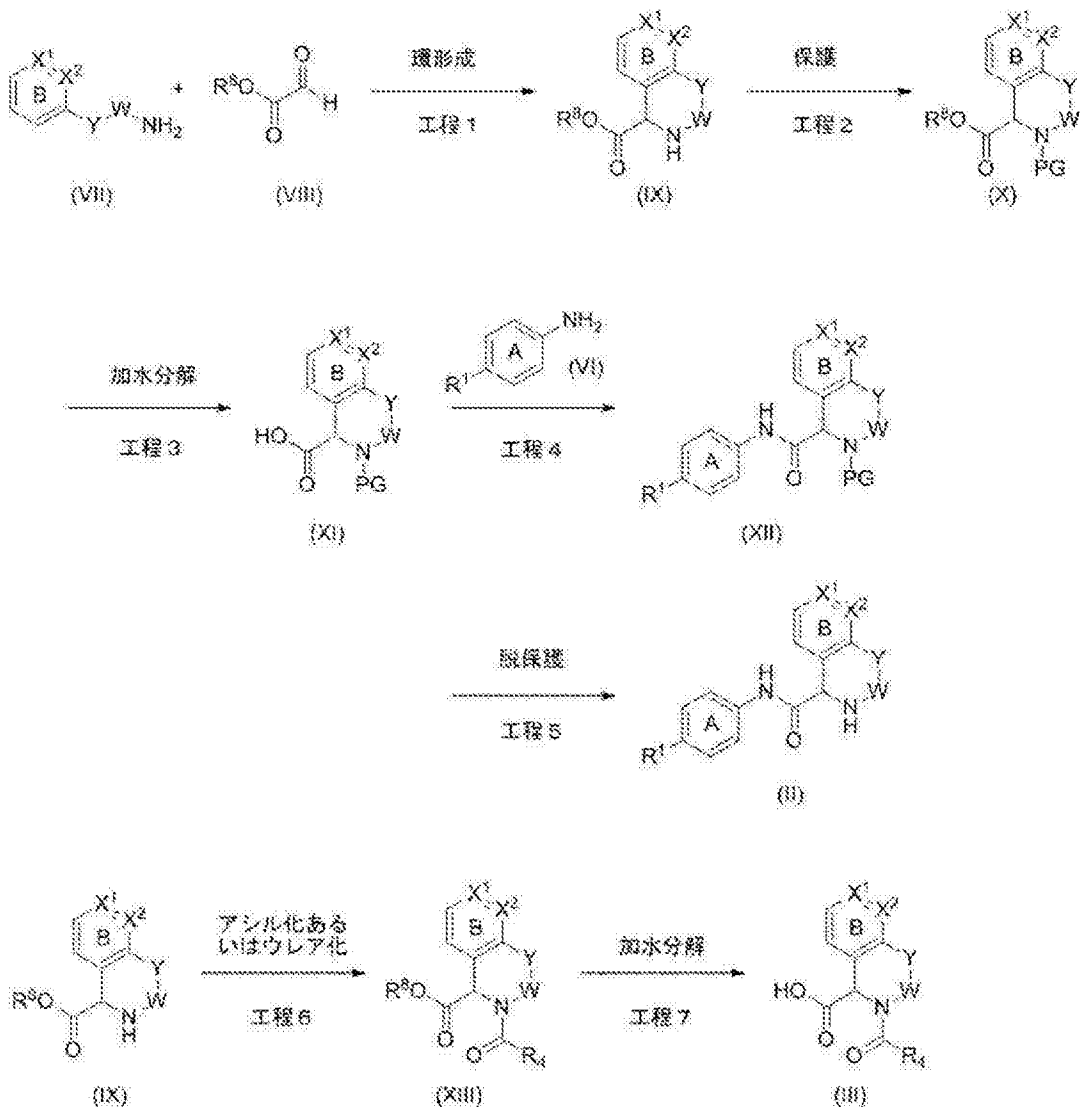
化合物 (V 1) もしくはその塩は市販品にて入手できるか、またはそれ自体公知の方法またはこれらに準じた方法、または後述の方法に従って製造することができる。

本工程はA法の工程 1 に記載した方法と同様の方法により行うことができる。

[0286] A法で用いられる原料は下記B～D法によって製造することができる。

[B法]

[0287] [化57]



[0288] [式中、R⁸は置換基を有していてもよい炭化水素基を、PGはアミノ基の保

護基を、その他の各記号は上記と同意義を示す。]

[0289] PGで示されるアミノ基の保護基としては、tert-ブトキシカルボニル (Boc) 基、ベンジル (Bn) 基、4-メトキシベンジル (PMB) 基もしくはトリフルオロアセチル (CF₃CO) 基などが挙げられる。

本発明の化合物 (I I) もしくはその塩は下記工程 1 ないし工程 5 によって製造することができる。

[0290] (工程 1)

本工程は化合物 (V I I) もしくはその塩と化合物 (V I I I) もしくはその塩の酸による環形成反応により化合物 (I X) もしくはその塩を製造する工程である。

本反応に用いられる酸としては例えば、鉱酸類 (塩酸、臭化水素酸、硫酸など)、ルイス酸 (塩化アルミニウム、塩化スズ、臭化亜鉛など) などが用いられ、塩酸、臭化水素酸あるいは塩化アルミニウムが好ましい。酸の使用量は、溶媒の種類、その他の反応条件により異なるが、通常、化合物 (V I I) 1 モルに対して約 1 モル当量以上である。

本反応で用いられる化合物 (V I I) もしくはその塩、化合物 (V I I I) もしくはその塩は市販品にて入手できるか、または自体公知の方法またはこれらに準じた方法に従って製造することができる。

化合物 (V I I I) の使用量は化合物 (V I I) 1 モルに対して、通常約 1 ~ 10 モル当量であり、好ましくは約 1 ~ 2 モル当量程度である。

本工程は反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、アルコール類 (メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノール、イソブタノール、tert-ブタノールなど)、芳香族炭化水素類 (ベンゼン、トルエン、キシレンなど)、脂肪族炭化水素類 (ヘキサン、ヘプタンなど)、ハロゲン化炭化水素類 (ジクロロメタン、クロロホルムなど)、エーテル類 (ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなど)、ニトリ

ル類（アセトニトリルなど）、エステル類（酢酸エチルなど）などが挙げられる。

反応温度は、例えば、約0～200℃、好ましくは約25～100℃程度の範囲であり、反応時間は化合物（V11）もしくはその塩の種類、反応温度などによって異なるが、例えば、約0.5～100時間、好ましくは約0.5～24時間程度である。

[0291]（工程2）

本工程は化合物（IX）もしくはその塩をアミノ基の保護反応によって化合物（X）もしくはその塩を製造する工程である。

アミノ基をBoc基で保護する場合、塩基存在下、化合物（IX）もしくはその塩を本反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で二炭酸ジ-tert-ブチル（Boc₂O）と反応させる。

本工程で用いられる塩基としては、例えば、無機塩基（水素化ナトリウム、水素化リチウムなどのアルカリ金属水素化物、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどのアルカリ金属炭酸水素塩、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなどのアルカリ金属炭酸塩、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどのアルカリ金属アルコキシドなど）あるいは有機塩基（トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどのアミン類、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジンなどの環状アミンなど）などが用いられ、なかでも水素化ナトリウム、トリエチルアミンが好適である。塩基の使用量は、溶媒の種類、その他の反応条件により異なるが、通常、化合物（IX）1モルに対して約1～10モル当量、好ましくは約1～5モル当量程度である。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、芳香族炭化水素類（ベンゼン、トルエン、キシレンなど）、脂肪族炭化水素類（ヘキサン、ヘプタンなど）、ハロゲン化炭化水素類（ジクロロメタン、クロロホルムなど）、エーテル類（ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチ

ルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタンなど)、ニトリル類(アセトニトリルなど)、エステル類(酢酸エチルなど)、アミド類(N, N-ジメチルホルムアミドなど)、スルホキシド類(ジメチルスルホキシドなど)、および水などが挙げられる。これらの溶媒は2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

本工程で用いる Boc_2O は化合物(IX)1モルに対して約1~10モル当量、好ましくは約1~2モル当量程度である。

反応温度は、例えば、約-10~100℃程度の範囲であり、反応時間は化合物(IX)もしくはその塩の種類、反応温度などによって異なるが、例えば、約0.5~100時間、好ましくは約0.5~24時間程度である。

アミノ基を Bn 基で保護する場合、化合物(IX)もしくはその塩を本反応に悪影響を及ぼさない溶媒中でベンズアルデヒドと反応させた後、還元剤で処理するか、あるいは化合物(IX)もしくはその塩を塩基存在下、本反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で臭化ベンジルと反応させる。

ベンズアルデヒドと反応させる場合、反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、炭化水素類(ヘプタン、ヘキサン、トルエン、キシレンなど)、ハロゲン化炭化水素類(クロロホルム、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタンなど)、エーテル類(ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサンなど)、エステル類(酢酸エチル、酢酸tert-ブチルなど)、アルコール類(メタノール、エタノール、2-プロパノールなど)、ニトリル類(アセトニトリル、ブチロニトリルなど)、アミド類(N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミドなど)、スルホキシド類(ジメチルスルホキシドなど)など、およびこれらの混合溶媒が挙げられる。

本反応で用いられる還元剤としては、例えば、金属水素化物(例:水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素亜鉛、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素リチウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化アルミニウム

、水素化アルミニウムリチウム、ボラン錯体（ボラン—T H F 錯体、カテコールボラン等）等が挙げられる。金属水素化物の使用量は、化合物（I X）1 モルに対して、約1～約50モルである。

本反応では必要に応じ、触媒を添加することにより反応を有利に進めることができる。このような触媒としては、鉱酸類（塩酸、臭化水素酸、硫酸など）、カルボン酸類（ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸など）、スルホン酸類（メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸など）、ルイス酸類（塩化アルミニウム、塩化亜鉛、臭化亜鉛、三フッ化ホウ素、塩化チタンなど）、酢酸塩（酢酸ナトリウム、酢酸カリウムなど）、モレキュラーシーブス（モレキュラーシーブス3A、4A、5Aなど）、脱水剤（硫酸マグネシウムなど）などが挙げられる。触媒の使用量は、化合物（I X）1モルに対して、通常約0.01～50モル当量程度であり、好ましくは約0.1～10モル当量程度である。

ベンズアルデヒドの使用量は、化合物（I X）1モルに対して、通常約1～10モル当量程度であり、好ましくは約1～2モル当量程度である。

反応温度は、通常、約0℃～200℃、好ましくは約20℃～150℃であり、反応時間は、通常、約0.5時間～48時間、好ましくは約0.5時間～24時間である。

臭化ベンジルと反応させる場合、本反応で用いられる塩基としては、例えば、無機塩基（水素化ナトリウム、水素化リチウムなどのアルカリ金属水素化物、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどのアルカリ金属炭酸水素塩、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなどのアルカリ金属炭酸塩、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどのアルカリ金属アルコキシドなど）あるいは有機塩基（トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどのアミン類、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジンなどの環状アミンなど）などが挙げられ、なかでも炭酸カリウムが好適である。塩基の使用量は、溶媒の種類、その

他の反応条件により異なるが、通常、化合物（IX）1モルに対して約1～10モル当量、好ましくは約1～5モル当量程度である。

臭化ベンジルの使用量は、化合物（IX）1モルに対して、通常約1～10モル当量であり、好ましくは約1～2モル当量程度である。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、芳香族炭化水素類（ベンゼン、トルエン、キシレンなど）、脂肪族炭化水素類（ヘキサン、ヘプタンなど）、ハロゲン化炭化水素類（ジクロロメタン、クロロホルムなど）、エーテル類（ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなど）、ニトリル類（アセトニトリルなど）、エステル類（酢酸エチルなど）、アミド類（N,N-ジメチルホルムアミドなど）、スルホキシド類（ジメチルスルホキシドなど）などが挙げられる。なかでもアセトニトリルが好適である。これらの溶媒は2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、例えば、約0～200℃、好ましくは約25～100℃程度の範囲であり、反応時間は化合物（IX）の種類、反応温度などによって異なるが、例えば、約0.5～100時間、好ましくは約0.5～24時間程度である。

アミノ基をPMB基で保護する場合、化合物（IX）もしくはその塩を本反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で4-メトキシベンズアルデヒドと反応させた後、還元剤で処理する。

本工程で用いられる溶媒、還元剤、試薬量、添加剤、反応温度、反応時間は、上記アミノ基をBn基で保護する場合に記載した方法と同様の方法により行うことができる。

アミノ基をCF₃CO基で保護する場合、塩基存在下、化合物（IX）もしくはその塩を本反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で無水トリフルオロ酢酸と反応させる。本工程で用いられる塩基、溶媒、試薬量、反応温度、反応時間は、上記アミノ基をBoc基で保護する場合に記載した方法と同様の方法に

より行うことができる。

[0292] (工程3)

本工程は化合物(X)もしくはその塩を加水分解に付すことにより化合物(X1)もしくはその塩へ変換する工程である。本反応はそれ自体公知の方法により行うことができるが、通常、酸あるいは塩基の存在下、必要に応じ反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

酸としては、例えば、鉱酸類(塩酸、臭化水素酸、硫酸など)、カルボン酸類(酢酸、トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸など)、スルホン酸類(メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸など)、ルイス酸(塩化アルミニウム、塩化スズ、臭化亜鉛など)などが用いられ、必要に応じ2種類以上を混合して用いても良い。酸の使用量は、溶媒の種類、その他の反応条件により異なるが、通常、化合物(X)1モルに対して約0.1モル当量以上であり、溶媒として用いることもできる。

塩基としては、例えば、無機塩基(水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどのアルカリ金属炭酸水素塩、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属炭酸塩、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどのアルコキシドなど)あるいは有機塩基(トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどのアミン類、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジンなどの環状アミン類など)などが用いられ、なかでも水酸化ナトリウムが好適である。塩基の使用量は、溶媒の種類、その他の反応条件により異なるが、通常、化合物(X)1モルに対して約0.1~10モル当量であり、好ましくは約1~5モル当量程度である。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、アルコール類(メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノール、イソブタノール、tert-ブタノールなど)、炭化水素類(ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン、ヘプタンなど)、ハロゲン化炭化水素類(ジクロロメタン、クロロホルムなど)、エーテル類(ジエチルエーテル、ジイソプロ

ピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなど)、ニトリル類(アセトニトリルなど)、カルボン酸類(酢酸など)、アミド類(N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドなど)、スルホキシド類(ジメチルスルホキシドなど)、水などが挙げられる。なかでもエタノール、テトラヒドロフランもしくは水が好適である。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、例えば、約-50~200℃、好ましくは約0~100℃程度の範囲であり、反応時間は化合物(X)もしくはその塩の種類、反応温度などによって異なるが、例えば、約0.5~100時間、好ましくは約0.5~24時間程度である。

[0293] (工程4)

本工程は化合物(XI)もしくはその塩と化合物(VI)もしくはその塩とを、縮合剤の存在下に反応させることにより化合物(XII)もしくはその塩を製造する工程である。

本工程はA法の工程3あるいはA法の工程1に記載した方法と同様の方法により行うことができる。

[0294] (工程5)

本工程は化合物(XII)もしくはその塩を脱保護反応に付すことにより化合物(II)もしくはその塩を製造する工程である。

このような脱保護反応は、公知の方法(例えば、Wiley-Interscience社1999年刊「Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed.」(Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著))に準じて行うことができる。

PGがBoc基の場合、酸の存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で脱保護反応を行うことができる。

酸としては、例えば、鉱酸類(塩酸、臭化水素酸、硫酸など)、カルボン

酸類（酢酸、トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸など）、スルホン酸類（メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸など）、ルイス酸類（塩化アルミニウム、塩化スズ、臭化亜鉛など）などが用いられ、必要に応じ2種以上を混合して用いても良い。酸の使用量は、溶媒の種類、その他の反応条件により異なるが、通常、化合物（X11）1モルに対して約0.1モル当量以上であり、溶媒として用いることもできる。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、アルコール類（メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノール、イソブタノール、tert-ブタノールなど）、芳香族炭化水素類（ベンゼン、トルエン、キシレンなど）、脂肪族炭化水素類（ヘキサン、ヘプタンなど）、ハロゲン化炭化水素類（ジクロロメタン、クロロホルムなど）、エーテル類（ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなど）、ニトリル類（アセトニトリルなど）、エステル類（酢酸エチルなど）、カルボン酸類（酢酸など）、アミド類（N,N-ジメチルホルムアミドなど）、スルホキシド類（ジメチルスルホキシドなど）、水など、およびこれらの混合溶媒が挙げられる。

反応温度は、例えば、約-50~200℃、好ましくは約0~100℃程度の範囲であり、反応時間は化合物（X11）の種類、反応温度などによって異なるが、例えば、約0.5~100時間、好ましくは約0.5~24時間程度である。

PGがBn基もしくはPMB基の場合、接触水素添加反応もしくは酸化反応もしくは酸分解により脱保護反応を行うことができる。

接触水素添加反応は、水素雰囲気中、触媒存在下に行うことができる。触媒としては、パラジウム炭素、水酸化パラジウム炭素、酸化パラジウム等のパラジウム類；展開ニッケル触媒等のニッケル類；酸化白金、白金炭素等の白金類；ロジウム炭素等のロジウム類等が挙げられる。その使用量は、化合物（X11）1モルに対して、通常約0.001~1モル、好ましくは約0

、0.1～0.5モルである。

接触水素添加反応は、通常、反応に不活性な溶媒中で行われる。このような溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等のアルコール類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類；酢酸エチル等のエステル類；N,N-ジメチルホルムアミド等のアミド類；酢酸等のカルボン酸類；水またはそれらの混合物が挙げられる。

反応が行われる水素圧は、通常、約1～50気圧であり、好ましくは約1～10気圧である。反応温度は、通常、約0℃～150℃、好ましくは約20℃～100℃であり、反応時間は、通常、約5分間～72時間、好ましくは約0.5時間～40時間である。

酸化反応に用いられる酸化剤としては、例えば、硝酸セリウム(IV)アンモニウムが挙げられる。その使用量は、化合物(XII)1モルに対して、約1～約50モルである。

酸化反応は反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。このような溶媒としては、例えば、ニトリル類(例：アセトニトリル)、炭化水素類(例：ベンゼン、トルエン、キシレン)、ハロゲン化炭化水素類(例：ジクロロメタン、クロロホルム)、エーテル類(例：ジエチルエーテル、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン)、アミド類(例：N,N-ジメチルホルムアミド)、水またはそれらの混合物が挙げられる。

反応温度は、通常、約0℃～150℃、好ましくは約20℃～100℃であり、反応時間は、通常、約5分間～72時間、好ましくは約0.5時間～40時間である。

酸分解で用いられる酸としてはトリフルオロ酢酸が挙げられ、溶媒として利用できる。反応温度は、通常、約0℃～150℃、好ましくは約0℃～30℃であり、反応時間は、通常、約5分間～72時間、好ましくは約0.5時間～40時間である。

PGがCF₃CO基の場合、塩基の存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で脱保護反応を行うことができる。

塩基としては例えば、無機塩基（水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどのアルカリ金属炭酸水素塩、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属炭酸塩、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどのアルコキシドなど）などが用いられる。塩基の使用量は、化合物（X I I）1モルに対して約1～100モル当量であり、好ましくは約1～20モル当量程度である。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、炭化水素類（ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン、ヘプタンなど）、ハロゲン化炭化水素類（ジクロロメタン、クロロホルムなど）、エーテル類（ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなど）、ニトリル類（アセトニトリルなど）、アミド類（N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドなど）、スルホキシド類（ジメチルスルホキシドなど）、水などが挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、例えば、約-50～200℃、好ましくは約0～100℃程度の範囲であり、反応時間は化合物（X I I）の種類、反応温度などによって異なるが、例えば、約0.5～24時間、好ましくは約0.5～2時間程度である。

[0295] 本発明の化合物（I I I）もしくはその塩は下記工程6および工程7によって製造することができる。

[0296]（工程6）

本工程は化合物（I X）もしくはその塩と化合物（I V）もしくはその塩をアシル化反応に付すことにより化合物（X I I I）もしくはその塩へ変換する工程、あるいは化合物（I X）もしくはその塩と化合物（V）もしくは

その塩をウレア化反応に付すことにより化合物 (X I I I) もしくはその塩へ変換する工程である。

本工程はA法の工程1あるいは工程2に記載した方法と同様の方法により行うことができる。

[0297] (工程7)

本工程は化合物 (X I I I) もしくはその塩を加水分解に付すことにより化合物 (I I I) もしくはその塩へ変換する工程である。

本工程はB法の工程3に記載した方法と同様の方法により行うことができる。

[0298] 式 (I a) の

[0299] [化58]

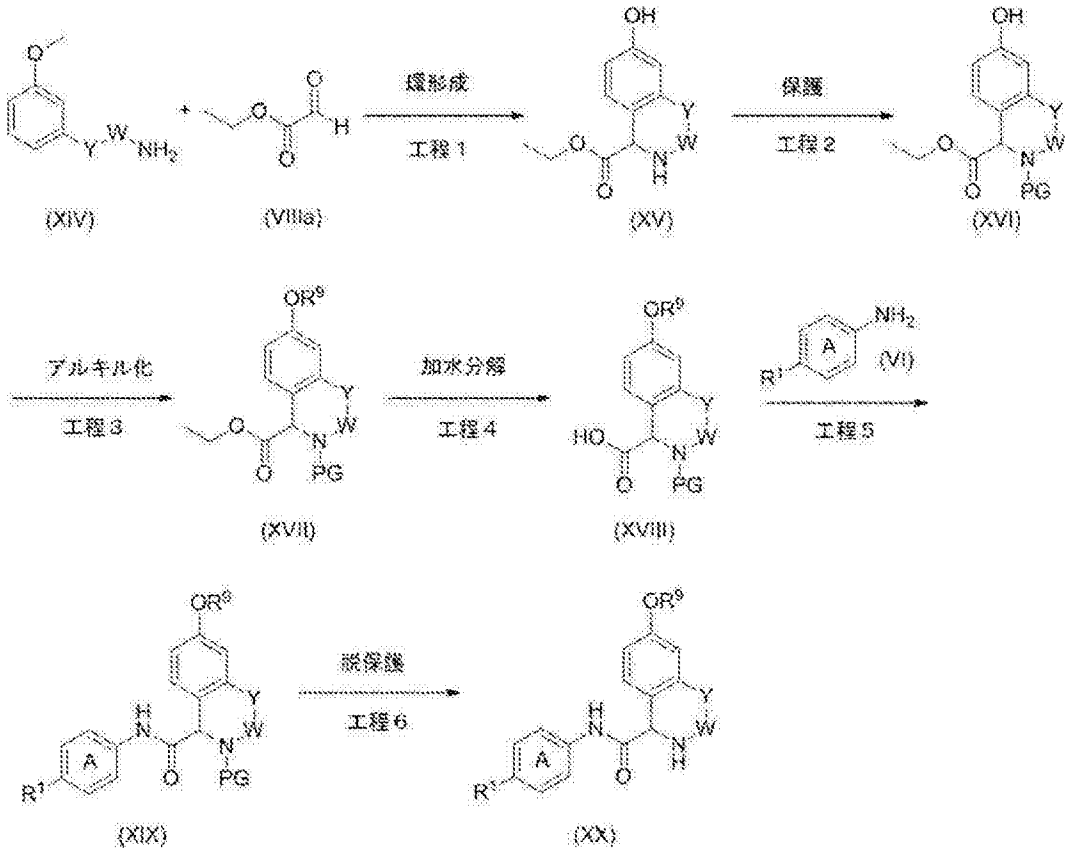


[0300] が $CR^{5a} = CR^6$ であり、 R^{5a} が C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ) であり、 R^6 が水素原子である化合物とき、C法によりA法の原料となる化合物を製造することができる。

[C法]

[0301]

[化59]



[0302] [式中、R⁹は置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基を、他の各記号は上記と同意義を示す。]

[0303] (工程1)

本工程は化合物(XIV)もしくはその塩と化合物(VIIIa)の酸による環形成反応により化合物(XV)もしくはその塩を製造する工程である。

本工程はB法の工程1に記載した方法と同様の方法により行うことができる。

[0304] (工程2)

本工程は化合物(XV)もしくはその塩をアミノ基の保護反応によって化合物(XVI)もしくはその塩を製造する工程である。

本工程はB法の工程2に記載した方法と同様の方法により行うことができる。

[0305] (工程3)

本工程は化合物 (X V I) もしくはその塩を式：



[式中、各記号は上記と同意義を示す。]

で表される化合物 (以下、化合物 (X X X V) と称する) またはその塩とを、塩基存在下、アルキル化反応に付すことにより化合物 (X V I I) もしくはその塩を製造する工程である。

化合物 (X X X V) は市販品にて入手できるか、または自体公知の方法またはこれらに準じた方法に従って製造することができる。

本反応で用いられる塩基としては、例えば、無機塩基 (水素化ナトリウム、水素化リチウムなどのアルカリ金属水素化物、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどのアルカリ金属炭酸水素塩、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなどのアルカリ金属炭酸塩などが挙げられる。塩基の使用量は、溶媒の種類、その他の反応条件により異なるが、通常、化合物 (X V I) 1 モルに対して約 1 ~ 10 モル当量、好ましくは約 1 ~ 5 モル当量程度である。

化合物 (X X X V) の使用量は、化合物 (X V I) 1 モルに対して、通常約 1 ~ 10 モル当量であり、好ましくは約 1 ~ 3 モル当量程度である。

本工程は反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、芳香族炭化水素類 (ベンゼン、トルエン、キシレンなど)、脂肪族炭化水素類 (ヘキサン、ヘプタンなど)、ハロゲン化炭化水素類 (ジクロロメタン、クロロホルムなど)、エーテル類 (ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなど)、ニトリル類 (アセトニトリルなど)、エステル類 (酢酸エチルなど)、アミド類 (N,N-ジメチルホルムアミドなど)、スルホキシド類 (ジメチルスルホキシドなど) などが挙げられる。これらの溶媒は2種以上を適宜の

割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、例えば、約 $-75\sim 200^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは約 $-10\sim 30^{\circ}\text{C}$ 程度の範囲であり、反応時間は化合物(XV1)もしくはその塩の種類、反応温度などによって異なるが、例えば、約0.5~100時間、好ましくは約0.5~24時間程度である。

また、化合物(XV11)のR⁹OがF₂HCOであるとき、化合物(XX XV)としては2-クロロ-2, 2-ジフルオロ酢酸ナトリウムが好ましく用いられる。

[0306] (工程4)

本工程は化合物(XV11)もしくはその塩を加水分解に付すことにより化合物(XV111)もしくはその塩へ変換する工程である。

本工程はB法の工程3に記載した方法と同様の方法により行うことができる。

[0307] (工程5)

本工程は化合物(XV111)もしくはその塩と化合物(V1)もしくはその塩とを、縮合剤の存在下に反応させることにより化合物(X1X)もしくはその塩を製造する工程である。

本工程はA法の工程3あるいはA法の工程1に記載した方法と同様の方法により行うことができる。

[0308] (工程6)

本工程は化合物(X1X)もしくはその塩を脱保護反応に付すことにより化合物(XX)もしくはその塩を製造する工程である。

本工程はB法の工程5に記載した方法と同様の方法により行うことができる。

[0309] 式(1a)の

[0310] [化60]

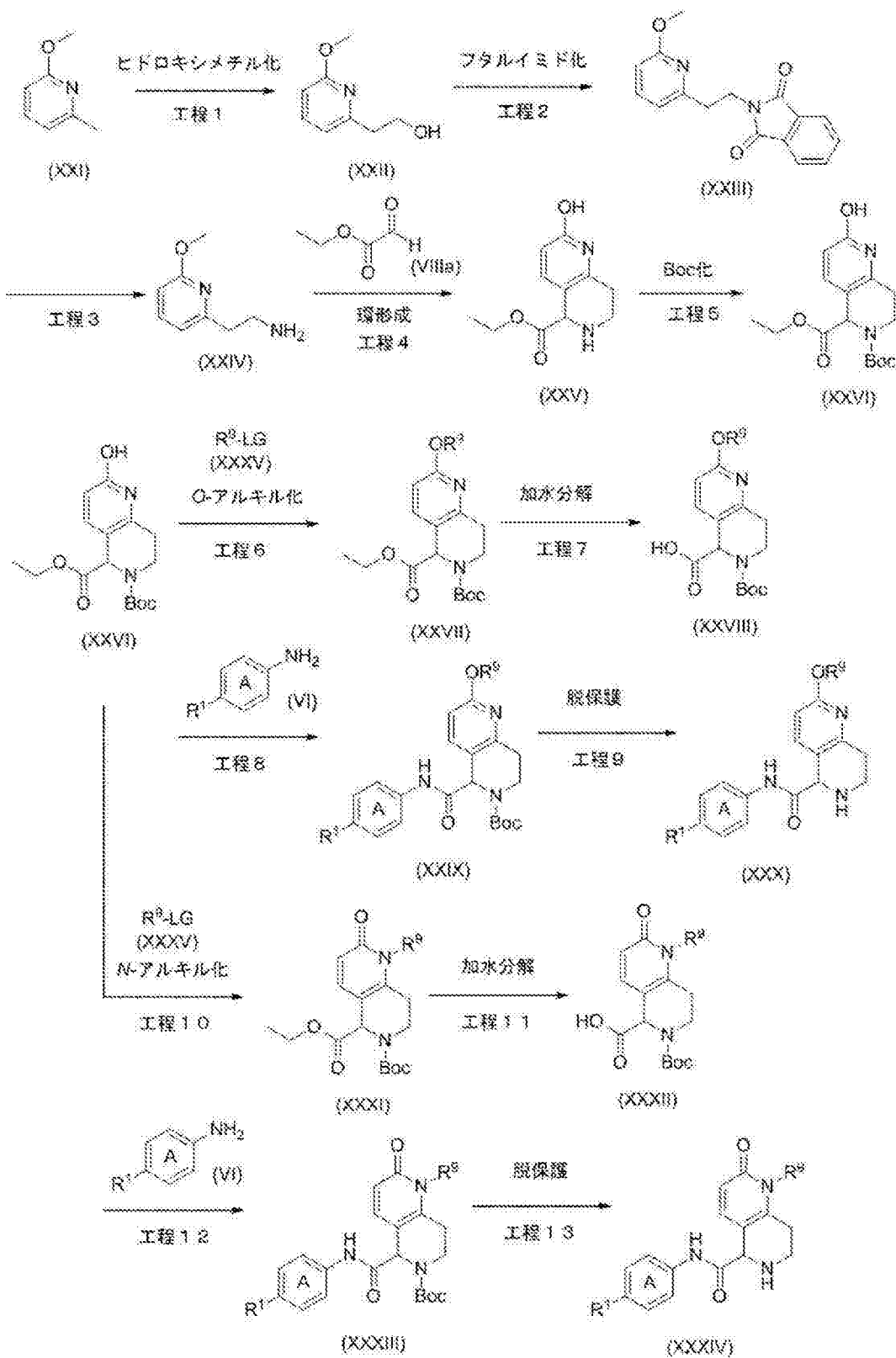


[0311] が $CR^{5b} = N$ であり、 R^{5b} が C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）である化合物のとき、D法によりA法の原料となる化合物を製造することができる。

[D法]

[0312]

[化61]



[0313] [式中、各記号は上記と同意義を示す。]

[0314] (工程 1)

本工程は化合物（XX1）もしくはその塩をヒドロキシメチル化反応に付すことにより化合物（XX11）もしくはその塩へ変換する工程である。

本反応は塩基存在下、化合物（XX1）もしくはその塩をパラホルムアルデヒドと反応させることにより化合物（XX11）もしくはその塩を製造することが出来る。

本反応で用いられる塩基としては、有機リチウム試薬（例、*n*-ブチルリチウム、フェニルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド）、アルカリ金属水素化物（例、水素化ナトリウム、水素化リチウム）などが挙げられる。塩基の使用量は、溶媒の種類、その他の反応条件により異なるが、通常、化合物（XX1）1モルに対して約1～10モル当量、好ましくは約1～2モル当量程度である。

本反応で用いられるパラホルムアルデヒドの使用量は化合物（XX1）1モルに対して約1～10モル当量、好ましくは約1～5モル当量程度である。

本工程は反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、芳香族炭化水素類（ベンゼン、トルエン、キシレンなど）、脂肪族炭化水素類（ヘキサン、ヘプタンなど）、ハロゲン化炭化水素類（ジクロロメタン、クロロホルムなど）、エーテル類（ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、*tert*-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなど）などが挙げられる。これらの溶媒は2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、例えば、約-100～50℃、好ましくは約-78～25℃程度の範囲であり、反応時間は例えば、約0.5～100時間、好ましくは約0.5～24時間程度である。

[0315]（工程2）

本工程は化合物（XX11）もしくはその塩をフタルイミド化反応に付すことにより化合物（XX111）もしくはその塩へ変換する工程である。

本反応はアゾジカルボン酸エステル試薬およびトリフェニルホスフィン存在下、化合物 (XXII) もしくはその塩をフタルイミドと反応させることにより化合物 (XXIII) もしくはその塩を製造することが出来る。

本反応で用いられるアゾジカルボン酸エステル試薬としては、例えば、アゾジカルボン酸ジエチル (DEAD)、アゾジカルボン酸ジイソプロピル (DIAD) が挙げられる。アゾジカルボン酸エステル試薬の使用量は溶媒の種類、その他の反応条件により異なるが、通常、化合物 (XXII) 1モルに対して約1~5モル当量、好ましくは約1~2モル当量程度である。

本反応で用いられるトリフェニルホスフィンの使用量は化合物 (XXII) 1モルに対して約1~5モル当量、好ましくは約1~2モル当量程度である。

本反応で用いられるフタルイミドの使用量は化合物 (XXII) 1モルに対して約1~5モル当量、好ましくは約1~2モル当量程度である。

本工程は反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、芳香族炭化水素類 (ベンゼン、トルエン、キシレンなど)、脂肪族炭化水素類 (ヘキサン、ヘプタンなど)、ハロゲン化炭化水素類 (ジクロロメタン、クロロホルムなど)、エーテル類 (ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなど) などが挙げられる。これらの溶媒は2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、例えば、約-50~50℃、好ましくは約0~25℃程度の範囲であり、反応時間は例えば、約0.5~100時間、好ましくは約0.5~24時間程度である。

[0316] (工程3)

本工程は化合物 (XXIII) もしくはその塩をヒドラジンと反応させることにより化合物 (XXIV) もしくはその塩へ変換する工程である。

本反応で用いられるヒドラジンの使用量は化合物 (XXIII) 1モルに

対して約1～20モル当量、好ましくは約3～7モル当量程度である。

本工程は反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、アルコール類（メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノール、イソブタノール、tert-ブタノールなど）、水、ニトリル類（アセトニトリルなど）、アミド類（N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドなど）、スルホキシド類（ジメチルスルホキシドなど）、エーテル類（ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなど）などが挙げられる。これらの溶媒は2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、例えば、約0～200℃、好ましくは約0～100℃程度の範囲であり、反応時間は例えば、約0.5～100時間、好ましくは約0.5～24時間程度である。

[0317]（工程4）

本工程は化合物（XXIV）もしくはその塩と化合物（VIIa）の酸による環形成反応により化合物（XXV）もしくはその塩を製造する工程である。

本工程はB法の工程1に記載した方法と同様の方法により行うことができる。

[0318]（工程5）

本工程は化合物（XXV）もしくはその塩のtert-ブトキシカルボニル（Boc）基によるアミノ基の保護反応によって化合物（XXVI）もしくはその塩を製造する工程である。

本工程はB法の工程2に記載した方法と同様の方法により行うことができる。

[0319]（工程6）

本工程は化合物（XXVI）もしくはその塩のO-アルキル化反応により

化合物 (XXV11) もしくはその塩を製造する工程である。

本反応は塩基存在下、化合物 (XXV1) もしくはその塩を化合物 (XXV) と反応させることにより化合物 (XXV1) もしくはその塩を製造することが出来る。

本反応で用いられる塩基としては銀塩 (例、炭酸銀、硝酸銀、硫酸銀、酢酸銀、塩化銀) が挙げられる。

本反応で用いられる銀塩の使用量は化合物 (XXV1) 1 モルに対して約 1 ~ 5 モル当量、好ましくは約 1 ~ 2 モル当量程度である。

本工程はC法の工程3に記載した方法と同様の方法により行うことができる。

[0320] (工程7)

本工程は化合物 (XXV11) もしくはその塩を加水分解に付すことにより化合物 (XXV111) もしくはその塩へ変換する工程である。

本工程はB法の工程3に記載した方法と同様の方法により行うことができる。

[0321] (工程8)

本工程は化合物 (XXV111) もしくはその塩と化合物 (V1) もしくはその塩とを、縮合剤の存在下に反応させることにより化合物 (XXIX) もしくはその塩を製造する工程である。

本工程はA法の工程3あるいはA法の工程1に記載した方法と同様の方法により行うことができる。

[0322] (工程9)

本工程は化合物 (XXIX) もしくはその塩を脱保護反応に付すことにより化合物 (XXX) もしくはその塩を製造する工程である。

本工程はB法の工程5に記載した方法と同様の方法により行うことができる。

[0323] (工程10)

本工程は化合物 (XXV1) もしくはその塩のN-アルキル化反応により

化合物（XXXI）もしくはその塩を製造する工程である。

本反応は塩基存在下、化合物（XXVI）もしくはその塩を化合物（XXXV）と反応させることにより化合物（XXXI）もしくはその塩を製造することが出来る。

本反応で用いられる塩基としてはセシウム塩（例、炭酸セシウム、硝酸セシウム、硫酸セシウム、酢酸セシウム、塩化セシウム）が挙げられる。

本反応で用いられるセシウム塩の使用量は化合物（XXVI）1モルに対して約1～5モル当量、好ましくは約1～2モル当量程度である。

本工程はC法の工程3に記載した方法と同様の方法により行うことができる。

[0324]（工程11）

本工程は化合物（XXXI）もしくはその塩を加水分解に付すことにより化合物（XXXII）もしくはその塩へ変換する工程である。

本工程はB法の工程3に記載した方法と同様の方法により行うことができる。

[0325]（工程12）

本工程は化合物（XXXII）もしくはその塩と化合物（VI）もしくはその塩とを、縮合剤の存在下に反応させることにより化合物（XXXIII）もしくはその塩を製造する工程である。

本工程はA法の工程3あるいはA法の工程1に記載した方法と同様の方法により行うことができる。

[0326]（工程13）

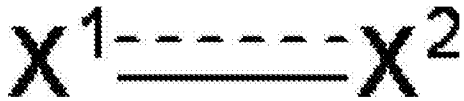
本工程は化合物（XXXIII）もしくはその塩を脱保護反応に付すことにより化合物（XXXIV）もしくはその塩を製造する工程である。

本工程はB法の工程5に記載した方法と同様の方法により行うことができる。

[0327] 式（Ia）の

[0328]

[化62]

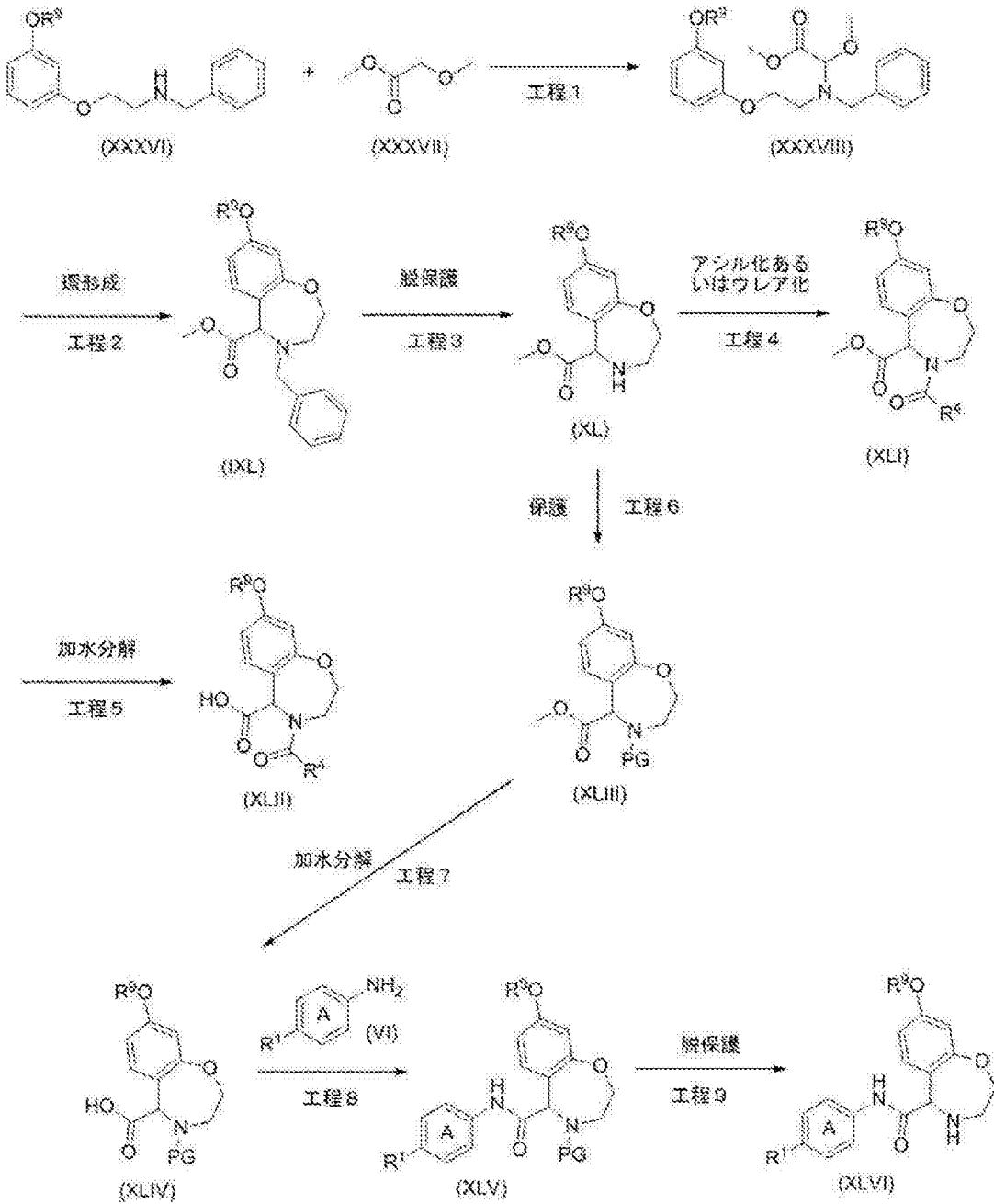


[0329] が $CR^{5a} = CR^6$ であり、 R^{5a} が C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）であり、 R^6 が水素原子であり、 Y が酸素原子であり、 W がメチレン基である化合物とき、E法によりA法の原料となる化合物を製造することができる。

[E法]

[0330]

[化63]



[0331] [式中、各記号は上記と同意義を示す。]

[0332] (工程 1)

本工程は化合物 (XXXVI) もしくはその塩をアルキル化反応に付すことにより化合物 (XXXVIII) もしくはその塩を製造する工程である。

本反応は 2, 2'-アゾビス (イソブチロニトリル) (AIBN) 存在下、化合物 (XXXVI) および N-ブロモスクシンイミド (NBS) の反

応で得られる化合物（工程 1-1）と化合物（XXXVI）もしくはその塩を塩基存在下で反応させることにより化合物（XXXVII）もしくはその塩を製造する（工程 1-2）ことが出来る。

工程 1-1 において、用いられる AIBN の使用量は化合物（XXXVI）1 モルに対して約 0.001~0.5 モル当量、好ましくは約 0.01~0.1 モル当量程度である。

化合物（XXXVII）は市販品にて入手できる。その使用量は化合物（XXXVI）1 モルに対して約 1~5 モル当量、好ましくは約 1~2 モル当量程度である。

工程 1-1 において、用いられる NBS の使用量は化合物（XXXVII）1 モルに対して約 1~5 モル当量、好ましくは約 1~2 モル当量程度である。

工程 1-1 において用いられる溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであればよく、例えば、炭化水素類（ベンゼン、トルエン、キシレンなど）、ハロゲン化炭化水素類（トリフルオロメチルベンゼン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンなど）が挙げられる。反応温度は、通常、約 0~200℃、好ましくは約 25~150℃程度であり、反応時間は、通常、約 0.5~48 時間、好ましくは約 0.5~24 時間程度である。

工程 1-2 において、用いられる塩基としては、有機アミン類（トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデカ-7-エン、ピリジン、N,N-ジメチルアニリンなど）が挙げられる。その使用量は化合物（XXXVI）1 モルに対して約 1~5 モル当量、好ましくは約 1~2 モル当量程度である。

工程 1-2 において用いられる溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであればよく、例えば、炭化水素類（ベンゼン、トルエン、キシレンなど）、ハロゲン化炭化水素類（クロロホルム、1,2-ジクロロエタンなど）、ニトリル類（アセトニトリルなど）、エーテル類（ジメトキエタン、テ

トラヒドロフラン)、非プロトン性極性溶媒(N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホロアミドなど)あるいはそれらの混合物が用いられる。反応温度は、通常、約-10~200℃、好ましくは約0~50℃程度であり、反応時間は、通常、約0.5~48時間、好ましくは約0.5~24時間程度である。

[0333] (工程2)

本工程は化合物(XXXV111)もしくはその塩のクロロトリメチルシランによる環形成反応により化合物(IXL)もしくはその塩を製造する工程である。

本反応で用いられるクロロトリメチルシランの使用量は化合物(XXXV111)1モルに対して約1~5モル当量、好ましくは約1~2モル当量程度である。

本反応で用いられる溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであればよく、例えば、炭化水素類(ベンゼン、トルエン、キシレンなど)、ハロゲン化炭化水素類(クロロホルム、1,2-ジクロロエタンなど)、ニトリル類(アセトニトリルなど)、エーテル類(ジメトキエタン、テトラヒドロフラン)が挙げられる。反応温度は、通常、約0~200℃、好ましくは約25~100℃程度であり、反応時間は、通常、約0.5~48時間、好ましくは約0.5~24時間程度である。

[0334] (工程3)

本工程は化合物(IXL)もしくはその塩を脱ベンジル化反応に付すことにより化合物(XL)もしくはその塩を製造する工程である。

脱ベンジル化反応はパラジウム触媒(例、パラジウム炭素、水酸化パラジウム、酸化パラジウム)存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で、水素雰囲気下で行なうことができる。

パラジウム触媒の使用量は化合物(IXL)1モルに対して通常約0.01~1モル当量であり、好ましくは約0.05~0.2モル当量程度である。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、アルコール類（メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノールなど）、エーテル類（ジエチルエーテル、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフランなど）、ニトリル類（アセトニトリルなど）、炭化水素類（ベンゼン、トルエンなど）、エステル類（酢酸エチルなど）などが例示でき、適宜混合して用いても良い。反応が行われる水素圧は、通常、約1～50気圧であり、好ましくは約1～10気圧程度である。反応温度は、通常、約0～150℃、好ましくは約10～30℃程度であり、反応時間は、通常、約0.5～100時間、好ましくは約0.5～60時間程度である。

[0335]（工程4）

本工程は化合物（XL）もしくはその塩をアシル化反応もしくはウレア化反応に付すことにより化合物（XLⅠ）もしくはその塩へ変換する工程である。

本工程はA法の工程1および2に記載した方法と同様の方法により行うことができる。

[0336]（工程5）

本工程は化合物（XLⅠ）もしくはその塩を加水分解に付すことにより化合物（XLⅠⅠ）もしくはその塩へ変換する工程である。

本工程はB法の工程3に記載した方法と同様の方法により行うことができる。

[0337]（工程6）

本工程は化合物（XL）もしくはその塩のアミノ基の保護反応によって化合物（XLⅠⅠⅠ）もしくはその塩を製造する工程である。

本工程はB法の工程2に記載した方法と同様の方法により行うことができる。

[0338]（工程7）

本工程は化合物（XLⅠⅠⅠ）もしくはその塩を加水分解に付すことにより化合物（XLⅠⅤ）もしくはその塩へ変換する工程である。

本工程はB法の工程3に記載した方法と同様の方法により行うことができる。

[0339] (工程8)

本工程は化合物(XLV)もしくはその塩と化合物(VI)もしくはその塩とを、縮合剤の存在下に反応させることにより化合物(XLV)もしくはその塩を製造する工程である。

本工程はA法の工程3あるいはA法の工程1に記載した方法と同様の方法により行うことができる。

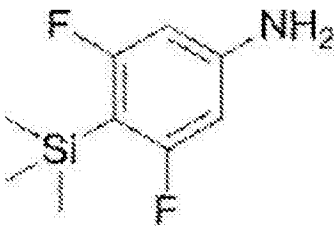
[0340] (工程9)

本工程は化合物(XLV)もしくはその塩を脱保護反応に付すことにより化合物(XLVII)もしくはその塩を製造する工程である。

本工程はB法の工程5に記載した方法と同様の方法により行うことができる。

[0341] 化合物(VI)が式：

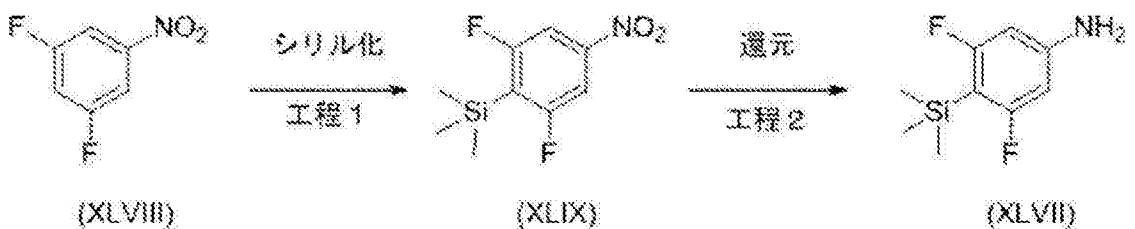
[0342] [化64]



[0343] で表される化合物(以下、化合物(XLVII))と称する)またはその塩のとき、F法により製造することができる。

[F法]

[0344] [化65]



[0345] (工程1)

本工程は遷移金属触媒存在下或いは非存在下、化合物（XLVlll）をシリル化剤と反応させることにより化合物（XLIX）を製造する工程である。

化合物（XLVlll）は市販品にて入手できる。

本反応で用いられる遷移金属触媒としては、例えば、パラジウム触媒（酢酸パラジウム、塩化パラジウム、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウムなど）、ニッケル触媒（塩化ニッケルなど）などが用いられ、必要に応じてリガンド（トリフェニルホスフィン、トリーtertブチルホスフィン、S-Phos、BINAPなど）や塩基（例えば、有機アミン類（トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、N-メチルモルホリン、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデカ-7-エン、ピリジン、N,N-ジメチルアニリンなど）、アルカリ金属塩（炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど）、金属水素化物（水素化カリウム、水素化ナトリウムなど）、アルカリ金属アルコキシド（ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムtertブトキシド、カリウムtertブトキシドなど）、アルカリジシラジド（リチウムジシラジド、ナトリウムジシラジド、カリウムジシラジドなど））を添加したり、金属酸化物（酸化銅、酸化銀など）などを共触媒として用いたりしても良い。触媒の使用量は化合物（XLVlll）1モルに対して約0.0001~1モル当量、好ましくは約0.01~0.5モル当量程度、リガンドの使用量は化合物（XLVlll）1モルに対して約0.0001~4モル当量、好ましくは約0.01~2モル当量程度、塩基の使用量は化合物（XLVlll）1モルに対して、約1~10モル当量、好ましくは約1~2モル当量程度、共触媒の使用量は化合物（XLVlll）1モルに対して、約0.0001~4モル当量、好ましくは約0.01~2モル当量程度である。

シリル化剤としては1,1,1,2,2,2-ヘキサメチルジシランもし

くはクロロトリメチルシランが用いられる。

用いられる溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであればよく、例えば、炭化水素類（ベンゼン、トルエン、キシレンなど）、ハロゲン化炭化水素類（クロロホルム、1, 2-ジクロロエタンなど）、ニトリル類（アセトニトリルなど）、エーテル類（ジメトキエタン、テトラヒドロフラン）、アルコール類（メタノール、エタノールなど）、非プロトン性極性溶媒（N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホリアミドなど）、水あるいはそれらの混合物が用いられる。反応温度は、通常、約-100~200℃、好ましくは約-80~150℃程度であり、反応時間は、通常、約0.5~48時間、好ましくは約0.5~24時間程度である。反応は必要に応じてマイクロウェーブ照射下で行ってもよい。

[0346]（工程2）

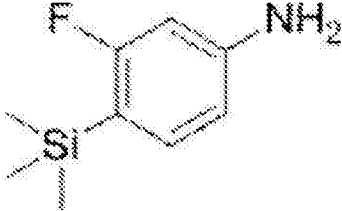
本工程は化合物（XLIX）を、遷移金属触媒を用いた還元反応に付して化合物（XLVII）を製造する工程である。

本反応で用いられる遷移金属触媒としては、例えば、パラジウム類（パラジウム炭素、水酸化パラジウム、酸化パラジウムなど）、ニッケル類（ラネーニッケルなど）、白金類（酸化白金、白金炭素など）、ロジウム類（酢酸ロジウム、ロジウム炭素など）などが挙げられ、その使用量は、化合物（XLIX）1モルに対して、例えば、約0.001~1当量、好ましくは約0.01~0.5当量程度である。接触水素化反応は通常、反応に不活性な溶媒中で行われる。このような溶媒としては、例えば、アルコール類（メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノールなど）、炭化水素類（ベンゼン、トルエン、キシレンなど）、ハロゲン化炭化水素類（ジクロロメタン、クロロホルムなど）、エーテル類（ジエチルエーテル、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフランなど）、エステル類（酢酸エチルなど）、アミド類（N, N-ジメチルホルムアミドなど）、カルボン酸類（酢酸など）、水あるいはそれらの混合物が用いられる。反応が行われる水素圧は、通常、約1~50気圧であり、好ましくは約1~10気圧程度である。反応温度は、通常

、約0～150℃、好ましくは約20～100℃程度であり、反応時間は、通常、約5分間～72時間、好ましくは約0.5～40時間程度である。

[0347] 化合物(VI)が式：

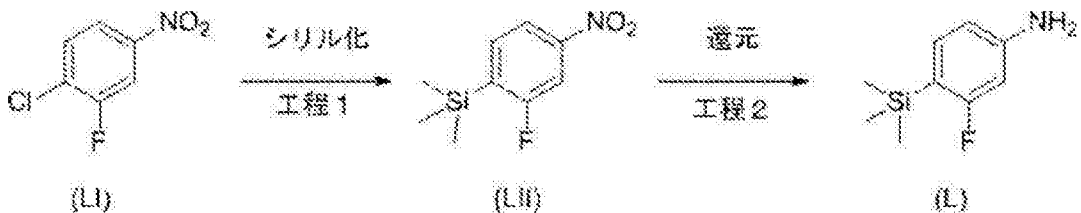
[0348] [化66]



[0349] で表される化合物（以下、化合物(L)と称する）またはその塩のとき、G法により製造することができる。

[G法]

[0350] [化67]



[0351] (工程1)

本工程は遷移金属触媒存在下、化合物(LI)をシリル化剤と反応させることにより化合物(LII)を製造する工程である。

化合物(LI)は市販品にて入手できる。

本工程はF法の工程1に記載した方法と同様の方法により行うことができる。

[0352] (工程2)

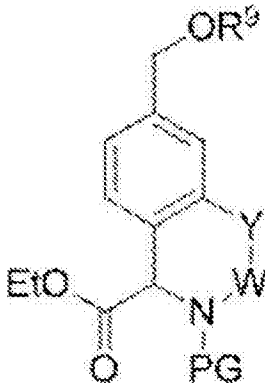
本工程は化合物(LII)を、遷移金属触媒を用いた還元反応に付して化合物(L)を製造する工程である。

本工程はF法の工程2に記載した方法と同様の方法により行うことができる。

[0353] 化合物(X)が式：

[0354]

[化68]

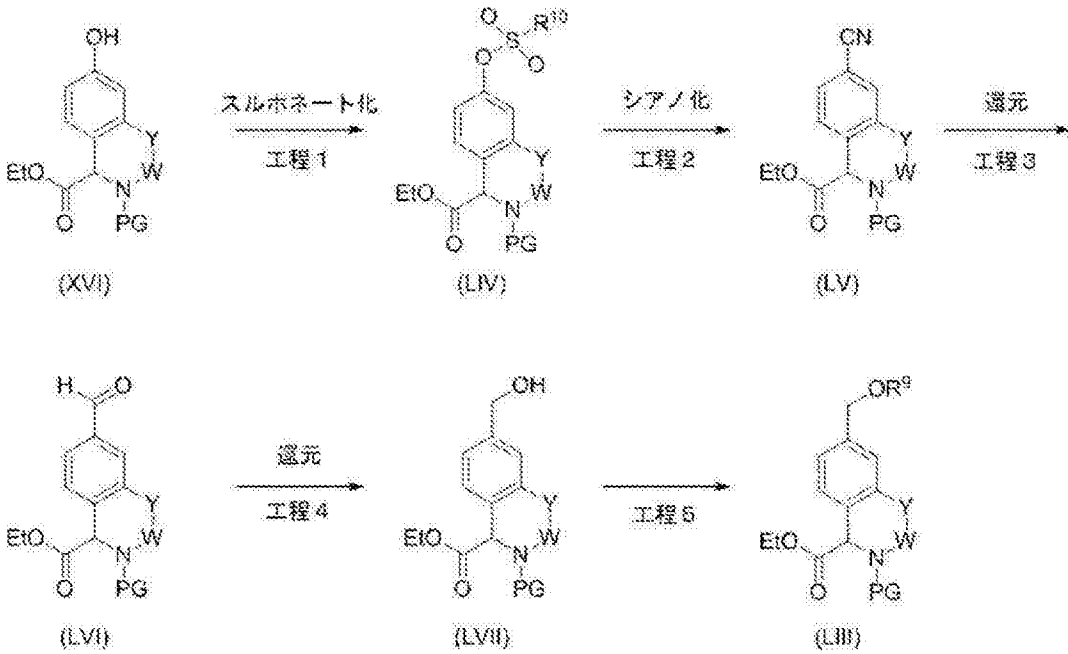


[0355] [式中、各記号は上記と同意義を示す。]

で表される化合物（以下、化合物（L I I I）と称する）またはその塩であるとき、H法により製造することができる。

[H法]

[0356] [化69]



[0357] [式中、R¹⁰はトリフルオロメチル基もしくはp-トリル基を、その他の各記号は上記と同意義を示す。]

[0358] (工程 1)

本工程は化合物（X V I）もしくはその塩をスルホネート化反応に付すことにより化合物（L I V）もしくはその塩を製造する工程である。

化合物(XV1)は市販品にて入手できるか、または上記B法、自体公知の方法もしくはこれらに準じた方法に従って製造することができる。

本反応は塩基およびスルホネート化剤存在下に行なうことができる。

本反応で用いられる塩基としては、例えば、無機塩基(水素化ナトリウム、水素化リチウムなどのアルカリ金属水素化物、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどのアルカリ金属炭酸水素塩、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなどのアルカリ金属炭酸塩など)あるいは有機塩基(トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデカ-7-エンなどのアミン類、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジンなどの環状アミンなど)などが挙げられる。塩基の使用量は、溶媒の種類、その他の反応条件により異なるが、通常、化合物(XV1)1モルに対して約1~10モル当量、好ましくは約1~5モル当量程度である。

本反応で用いられるスルホネート化剤としては、スルホン酸クロリド(例、トリフルオロメタンスルホニルクロリド、p-トシルクロリド)、スルホン酸無水物(例、トリフルオロメタンスルホン酸無水物、p-トルエンスルホン酸無水物)、スルホンイミド(例、N-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド)、N-(5-クロロ-2-ピリジル)トリフルイミド)などが挙げられる。スルホネート化剤の使用量は、溶媒の種類、その他の反応条件により異なるが、通常、化合物(XV1)1モルに対して約1~10モル当量、好ましくは約1~5モル当量程度である。

本工程は反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。本反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、芳香族炭化水素類(ベンゼン、トルエン、キシレンなど)、脂肪族炭化水素類(ヘキサン、ヘプタンなど)、ハロゲン化炭化水素類(ジクロロメタン、クロロホルムなど)、エーテル類(ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンな

ど)、ニトリル類(アセトニトリルなど)、エステル類(酢酸エチルなど)、アミド類(N,N-ジメチルホルムアミドなど)、スルホキシド類(ジメチルスルホキシドなど)などが挙げられる。これらの溶媒は2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、例えば、約-10~100℃程度の範囲であり、反応時間は化合物(XV1)もしくはその塩の種類、反応温度などによって異なるが、例えば、約0.5~100時間、好ましくは約0.5~24時間程度である。

[0359] (工程2)

本工程は化合物(L1V)もしくはその塩をシアノ化反応に付すことにより化合物(LV)もしくはその塩を製造する工程である。

本反応は遷移金属触媒存在下、シアノ化試薬を用い、本反応に悪影響を及ぼさない溶媒中に行なうことができる。

本反応で用いられる遷移金属触媒としては、例えば、パラジウム触媒(酢酸パラジウム、塩化パラジウム、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウムなど)、ニッケル触媒(塩化ニッケルなど)などが用いられ、必要に応じてリガンド(トリフェニルホスフィン、トリーtert-ブチルホスフィン、S-Phos、BINAPなど)を用いてもよい。遷移金属触媒の使用量は溶媒の種類、その他の反応条件により異なるが、通常、化合物(L1V)1モルに対して約0.001~1モル当量、好ましくは約0.1~0.5モル当量程度であり、リガンドの使用量も化合物(L1V)1モルに対して約0.001~1モル当量である。

本反応で用いられるシアノ化試薬としては、例えば、シアン化亜鉛、シアン化銅などが挙げられ、その使用量は溶媒の種類、その他の反応条件により異なるが、通常、化合物(L1V)1モルに対して約0.5~10モル当量、好ましくは約0.5~2モル当量程度である。

本反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、芳香族炭化水素類(ベンゼン、トルエン、キシレンなど)、脂肪族炭化水素類(ヘキサン、ヘプ

タンなど)、ハロゲン化炭化水素類(ジクロロメタン、クロロホルムなど)、エーテル類(ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなど)、ニトリル類(アセトニトリルなど)、エステル類(酢酸エチルなど)、アミド類(N,N-ジメチルホルムアミドなど)、スルホキシド類(ジメチルスルホキシドなど)などが挙げられる。これらの溶媒は2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、例えば、約-10~200℃程度の範囲であり、反応時間は化合物(LV)もしくはその塩の種類、反応温度などによって異なるが、例えば、約0.5~100時間、好ましくは約0.5~24時間程度である。反応は必要に応じてマイクロウェーブ照射下で行ってもよい。

[0360] (工程3)

本工程は化合物(LV)もしくはその塩を還元反応に付すことにより化合物(LVI)もしくはその塩を製造する工程である。

還元反応は、展開ニッケル触媒存在下、水素雰囲気中もしくは水素供与体を用いて行なうことができる。

展開ニッケル触媒の使用量は、化合物(LV)1モルに対して、通常約0.001~10モル、好ましくは約0.01~2モル程度である。

反応が行われる水素圧は、通常、約1~50気圧であり、好ましくは約1~10気圧である。

水素供与体としては次亜リン酸ナトリウムが用いられ、その使用量は化合物(LV)1モルに対して、通常約1~100モル、好ましくは約1~20モル程度である。

本反応は反応に不活性な溶媒中で行われる。このような溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等のアルコール類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類；酢酸エチル等のエステル類；N,

N-ジメチルホルムアミド等のアミド類；酢酸等のカルボン酸類；ピリジン、トリエチルアミンなどの塩基；水またはそれらの混合物が挙げられる。

反応温度は、通常、約0℃～150℃、好ましくは約20℃～100℃であり、反応時間は、通常、約5分間～72時間、好ましくは約0.5時間～40時間である。

[0361] (工程4)

本工程は化合物(LV1)もしくはその塩を還元剤で処理することにより化合物(LV11)もしくはその塩を製造する工程である。

本反応で用いられる還元剤としては、例えば、金属水素化物(例：水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素亜鉛、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素リチウム)などが挙げられる。金属水素化物の使用量は、化合物(LV1)1モルに対して、約1～50モルである。

本反応は悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。このような溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等のアルコール類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類；酢酸エチル等のエステル類；N,N-ジメチルホルムアミド等のアミド類；酢酸等のカルボン酸類；水またはそれらの混合物が挙げられる。

反応温度は、例えば、約-50～200℃、好ましくは約0～50℃程度の範囲であり、反応時間は化合物(LV1)の種類、反応温度などによって異なるが、例えば、約0.1～100時間、好ましくは約0.1～6時間程度である。

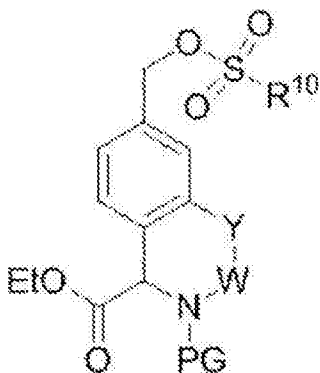
[0362] (工程5)

本工程は化合物(LV11)もしくはその塩を化合物(L111)もしくはその塩へ変換する工程である。

本工程は「化合物(LV11)もしくはその塩を塩基存在下、化合物(X

XXV) と反応させることにより化合物 (L I I I) もしくはその塩を製造する」あるいは「化合物 (L V I I) もしくはその塩をスルホネート化反応によって式 :

[0363] [化70]



[0364] [式中、各記号は上記と同意義を示す。]

で表される化合物 (以下、化合物 (L V I I a) と称する) またはその塩へ導き、塩基存在下、式 :



[式中、記号は上記と同意義を示す。]

で表される化合物 (以下、化合物 (X X X V a) と称する) またはその塩と反応させることにより化合物 (L I I I) もしくはその塩を製造する」工程である。

「化合物 (L V I I) もしくはその塩を塩基存在下、化合物 (X X X V) と反応させることにより化合物 (L I I I) もしくはその塩を製造する」方法はC法の工程3に記載した方法と同様の方法により行うことができる。

「化合物 (L V I I) もしくはその塩をスルホネート化反応によって化合物 (L V I I a) またはその塩へ導き、塩基存在下、化合物 (X X X V a) またはその塩と反応させることにより化合物 (L I I I) もしくはその塩を製造する」方法において行なわれるスルホネート化反応はH法の工程1に記載した方法と同様の方法により行うことができる。

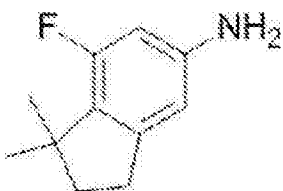
化合物 (L V I I a) またはその塩を塩基存在下、化合物 (X X X V a) またはその塩と反応する反応において用いられる塩基としては、例えば、有

機アミン類（トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、N-メチルモルホリン、1, 8-ジアザビシクロ[5, 4, 0]ウンデカ-7-エン、ピリジン、N, N-ジメチルアニリンなど）、アルカリ金属塩（炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、酢酸リチウムなど）、金属水素化物（水素化カリウム、水素化ナトリウムなど）などが挙げられる。塩基の使用量は化合物（LVII a）1モルに対して、約1～10モル当量である。

本工程は反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、炭化水素類（ベンゼン、トルエン、キシレンなど）、ハロゲン化炭化水素類（クロロホルム、1, 2-ジクロロエタンなど）、ニトリル類（アセトニトリルなど）、エーテル類（ジメトキエタン、テトラヒドロフラン）、非プロトン性極性溶媒（N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホロアミドなど）、あるいはそれらの混合物が用いられる。化合物（XXXV a）自体を溶媒として用いてもよい。反応温度は、通常、約-100～200℃、好ましくは約-20～100℃程度であり、反応時間は、通常、約0.5～48時間、好ましくは約0.5～24時間程度である。

[0365] 化合物（VI）が式：

[0366] [化71]

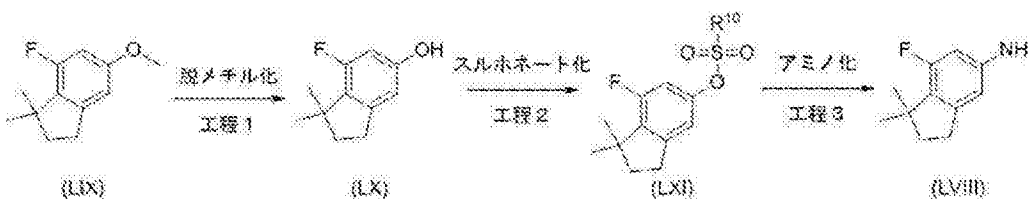


[0367] で表される化合物（以下、化合物（LVIII）と称する）またはその塩であるとき、I法により製造することができる。

[I法]

[0368]

[化72]



[0369] [式中、記号は上記と同意義を示す。]

[0370] (工程1)

本工程は化合物(LIX)を脱メチル化反応に付すことにより化合物(LX)を製造する工程である。

化合物(LIX)は市販品にて入手できるか、または自体公知の方法またはこれらに準じた方法に従って製造することができる。

このような脱メチル化反応は、公知の方法(例えば、Wiley-Interscience社1999年刊「Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed.」(Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著))に準じて行うことが出来る。例えば、化合物(LIX)を1-ドデカンチオール存在下、塩化アルミニウムで処理することにより化合物(LX)を得ることができる。

1-ドデカンチオールの使用量は化合物(LIX)1モルに対して約1~10モル当量である。塩化アルミニウムの使用量は化合物(LIX)1モルに対して約1~10モル当量である。

本反応は悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。このような溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類；などが挙げられる。

反応温度は、例えば、約-50~100℃、好ましくは約-10~50℃程度の範囲であり、反応時間は反応温度などによって異なるが、例えば、約0.1~100時間、好ましくは約0.1~6時間程度である。

[0371] (工程2)

本工程は化合物(LX)もしくはその塩をスルホネート化反応に付すことにより化合物(LXI)もしくはその塩を製造する工程である。

本工程はH法の工程1に記載した方法と同様の方法により行うことができる。

[0372] (工程3)

本工程は化合物(LXI)を遷移金属触媒および塩基存在下、アミノ化剤と反応させた後、酸もしくはヒドロキシアミン塩酸塩および酢酸ナトリウムで処理することにより化合物(LVII)を製造する工程である。

本反応で用いられる遷移金属触媒としては、例えば、パラジウム触媒(酢酸パラジウム、塩化パラジウム、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)など)、ニッケル触媒(塩化ニッケルなど)などが挙げられ、必要に応じてリガンド(トリフェニルホスフィン、トリ-tert-ブチルホスフィン、S-Phos、BINAP、2'-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)-N,N-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-2-アミン、XANTPHOSなど)や塩基(例えば、有機アミン類(トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、N-メチルモルホリン、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデカー7-エン、ピリジン、N,N-ジメチルアニリンなど)、アルカリ金属塩(炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、酢酸リチウムなど)、金属水素化物(水素化カリウム、水素化ナトリウムなど)、アルカリ金属アルコキシド(ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、カリウムtert-ブトキシドなど)、アルカリジシラジド(リチウムジシラジド、ナトリウムジシラジド、カリウムジシラジドなど))を添加したり、金属酸化物(酸化銅、酸化銀など)などを共触媒として用いたりしても良い。触媒の使用量は化合物(LXI)1モルに対して約0.0001~1モル当量、好ましくは約0.01~0.5モル当量程度、リガンドの使用

量は化合物(LX1) 1モルに対して約0.0001~4モル当量、好ましくは約0.01~2モル当量程度、塩基の使用量は化合物(LX1) 1モルに対して、約1~10モル当量、好ましくは約1~2モル当量程度、共触媒の使用量は化合物(LX1) 1モルに対して、約0.0001~4モル当量、好ましくは約0.01~2モル当量程度である。

本工程は反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、炭化水素類(ベンゼン、トルエン、キシレンなど)、ハロゲン化炭化水素類(クロロホルム、1,2-ジクロロエタンなど)、ニトリル類(アセトニトリルなど)、エーテル類(ジメトキエタン、テトラヒドロフラン)、アルコール類(メタノール、エタノールなど)、非プロトン性極性溶媒(N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホロアミドなど)、水あるいはそれらの混合物が用いられる。反応温度は、通常、約-100~200℃、好ましくは約-80~150℃程度であり、反応時間は、通常、約0.5~48時間、好ましくは約0.5~24時間程度である。

用いられるアミノ化剤としてはジフェニルメタンイミンが好ましい。アミノ化剤の使用量は化合物(LX1) 1モルに対して約1~5モル当量、好ましくは約1~2モル当量程度である。

用いられる酸としては、例えば、鉱酸類(塩酸、臭化水素酸、硫酸など)が挙げられる。酸の使用量は、溶媒の種類、その他の反応条件により異なるが、通常、化合物(LX1) 1モルに対して約0.1モル当量以上である。用いられる溶媒としてはTHFや水が好ましく、反応温度は約-20~100℃、好ましくは約0~30℃程度であり、反応時間は、通常、約1~100時間、好ましくは約1~72時間程度である。

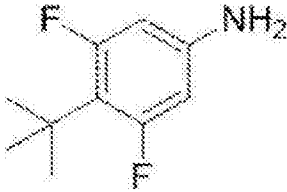
用いられるヒドロキシアミン塩酸塩ならびに酢酸ナトリウムの使用量は化合物(LX1) 1モルに対してそれぞれ約1~5モル当量、好ましくは約1~2モル当量程度である。

ヒドロキシアミン塩酸塩および酢酸ナトリウムでの処理の際、用いられる

溶媒としてはメタノールが好ましく、反応温度は約 $-20\sim 100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは約 $0\sim 30^{\circ}\text{C}$ 程度であり、反応時間は、通常、約 $1\sim 100$ 時間、好ましくは約 $1\sim 72$ 時間程度である。

[0373] 化合物 (V I) が式：

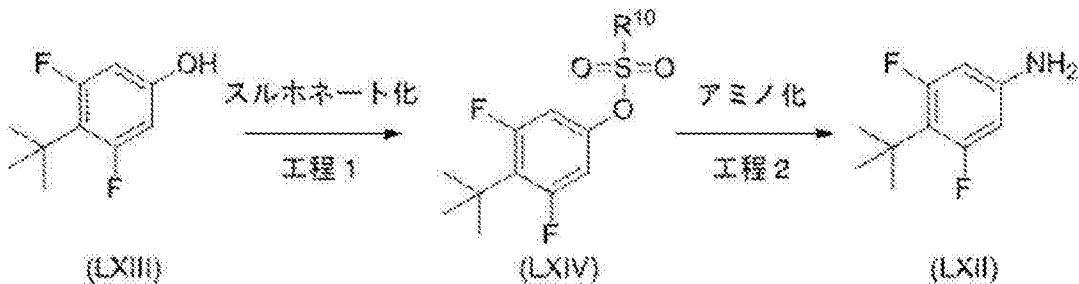
[0374] [化73]



[0375] で表される化合物 (以下、化合物 (L X I I) と称する) またはその塩であるとき、J法により製造することができる。

[0376] [J法]

[0377] [化74]



[0378] [式中、記号は上記と同意義を示す。]

[0379] (工程1)

本工程は化合物 (L X I I I) もしくはその塩をスルホネート化反応に付すことにより化合物 (L X I V) もしくはその塩を製造する工程である。

化合物 (L X I I I) は自体公知の方法またはこれらに準じた方法に従って製造することができる。

本工程はH法の工程2に記載した方法と同様の方法により行うことができる。

[0380] (工程2)

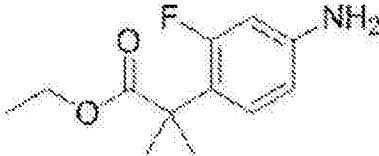
本工程は化合物 (L X I V) を遷移金属触媒および塩基存在下、アミノ化剤と反応させた後、酸もしくはヒドロキシアミン塩酸塩および酢酸ナトリウ

ムで処理することにより化合物（L X I I）を製造する工程である。

本工程は I 法の工程 3 に記載した方法と同様の方法により行うことができる。

[0381] 化合物（V I）が式：

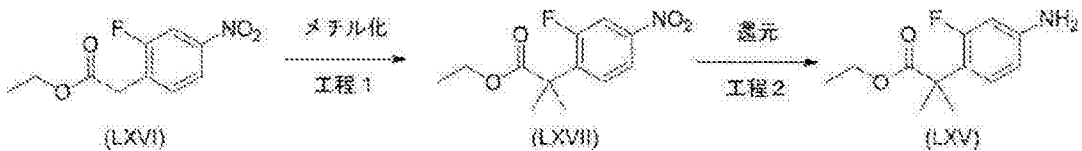
[0382] [化75]



[0383] で表される化合物（以下、化合物（L X V）と称する）またはその塩であるとき、K法により製造することができる。

[K法]

[0384] [化76]



[0385] (工程 1)

本工程は化合物（L X V I）をメチル化することにより化合物（L X V I I）を製造する工程である。

本反応は塩基存在下、化合物（L X V I）をヨードメタンで処理することにより化合物（L X V I I）を得ることができる。

化合物（L X V I）は市販品にて入手できるか、または自体公知の方法またはこれらに準じた方法に従って製造することができる。

本反応で用いられる塩基としては、例えば、アルカリ金属水素化物（例、水素化ナトリウム、水素化リチウム）が挙げられる。塩基の使用量は、溶媒の種類、その他の反応条件により異なり、通常、化合物（L X V I）1モルに対して約2～10モル当量、好ましくは約2～5モル当量程度である。

ヨードメタンの使用量は、化合物（L X V I）1モルに対して、通常約2～10モル当量であり、好ましくは約2～3モル当量程度である。

本工程は反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。反応に悪影響を及

ぼさない溶媒としては、例えば、芳香族炭化水素類（ベンゼン、トルエン、キシレンなど）、脂肪族炭化水素類（ヘキサン、ヘプタンなど）、ハロゲン化炭化水素類（ジクロロメタン、クロロホルムなど）、エーテル類（ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなど）、ニトリル類（アセトニトリルなど）、エステル類（酢酸エチルなど）、アミド類（N,N-ジメチルホルムアミドなど）、スルホキッド類（ジメチルスルホキッドなど）などが挙げられる。これらの溶媒は2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、例えば、約-75~100℃、好ましくは約-10~30℃程度の範囲であり、反応時間は反応温度などによって異なり、例えば、約0.5~100時間、好ましくは約0.5~24時間程度である。

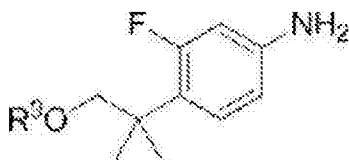
[0386] (工程2)

本工程は化合物(LXVII)を、遷移金属触媒を用いた還元反応に付して化合物(LXV)を製造する工程である。

本工程はF法の工程2に記載した方法と同様の方法により行うことができる。

[0387] 化合物(VI)が式：

[0388] [化77]



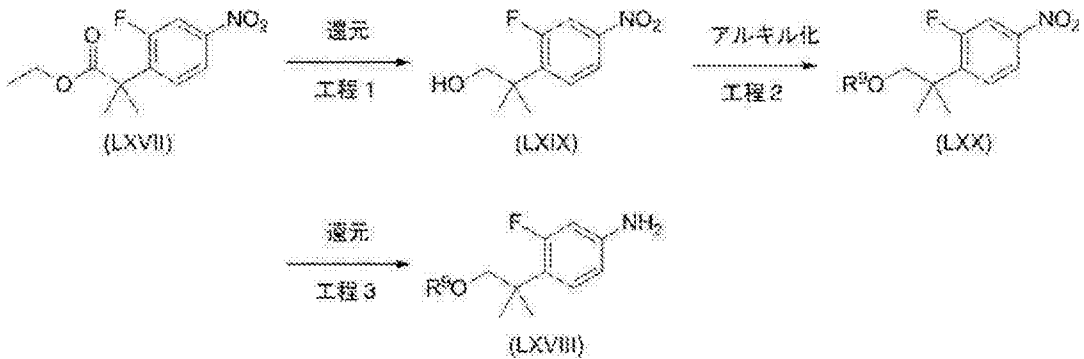
[0389] [式中、記号は上記と同意義を示す。]

で表される化合物（以下、化合物(LXVII)と称する）またはその塩であるとき、L法により製造することができる。

[0390] [L法]

[0391]

[化78]



[0392] [式中、記号は上記と同意義を示す。]

[0393] (工程 1)

本工程は化合物 (L X V I I) を還元剤で処理して化合物 (L X I X) を製造する工程である。

化合物 (L X V I I) は市販品にて入手できるか、または自体公知の方法またはこれらに準じた方法に従って製造することができる。

本反応で用いられる還元剤としては、例えば、金属水素化物 (例：水素化ホウ素リチウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化アルミニウム、水素化アルミニウムリチウム) が挙げられる。金属水素化物の使用量は、化合物 (L X V I I) 1 モルに対して、約 0.5 ~ 50 モルである。

本工程は反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われ、反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、芳香族炭化水素類 (ベンゼン、トルエン、キシレンなど)、脂肪族炭化水素類 (ヘキサン、ヘプタンなど)、ハロゲン化炭化水素類 (ジクロロメタン、クロロホルムなど)、エーテル類 (ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなど) などが挙げられる。これらの溶媒は 2 種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常、約 -20 ~ 100 °C、好ましくは約 0 ~ 30 °C 程度であり、反応時間は、通常、約 1 ~ 100 時間、好ましくは約 1 ~ 72 時間程度である。

[0394] (工程 2)

本工程は化合物 (L X I X) と化合物 (X X X V) を、塩基存在下、アルキル化反応に付すことにより化合物 (L X X) もしくはその塩を製造する工程である。

本工程はC法の工程 3 に記載した方法と同様の方法により行うことができる。

[0395] (工程 3)

本工程は化合物 (L X X) を、遷移金属触媒を用いた還元反応に付して化合物 (L X V I I I) を製造する工程である。

本工程はF法の工程 2 に記載した方法と同様の方法により行うことができる。

[0396] 化合物 (V I) が式：

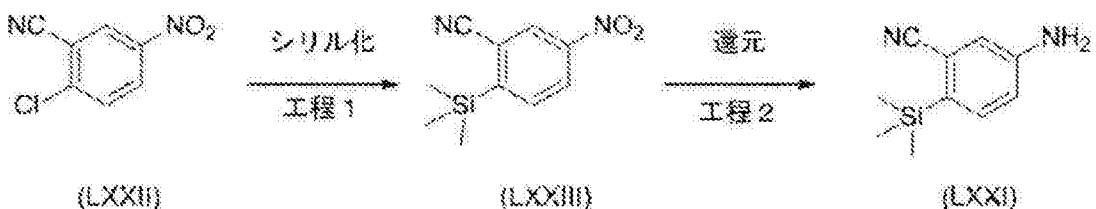
[0397] [化79]



[0398] で表される化合物 (以下、化合物 (L X X I) と称する) またはその塩であるとき、M法により製造することができる。

[0399] [M法]

[0400] [化80]



[0401] (工程 1)

本工程は遷移金属触媒存在下、化合物 (L X X I I) をシリル化剤と反応させることにより化合物 (L X X I I I) を製造する工程である。

化合物 (L X X I I) は市販品にて入手できる。

本工程はG法の工程 1 に記載した方法と同様の方法により行うことができ

る。

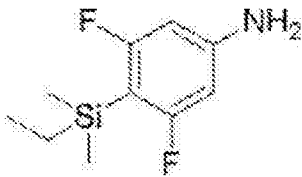
[0402] (工程 2)

本工程は化合物 (L X X I I I) を、遷移金属触媒を用いた還元反応に付して化合物 (L X X I) を製造する工程である。

本工程はG法の工程 2 に記載した方法と同様の方法により行うことができる。

[0403] 化合物 (V I) が：

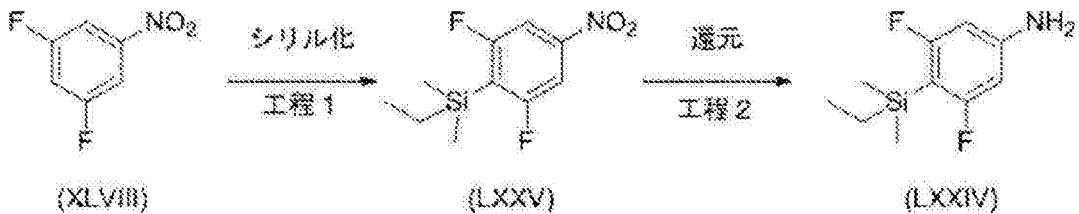
[0404] [化81]



[0405] で表される化合物 (以下、化合物 (L X X I V) と称する) またはその塩であるとき、N法により製造することができる。

[0406] [N法]

[0407] [化82]



[0408] (工程 1)

本工程は遷移金属触媒存在下或いは非存在下、化合物 (X L V I I I) をシリル化剤と反応させることにより化合物 (L X X V) を製造する工程である。

化合物 (X L V I I I) は市販品にて入手できる。

本工程はF法の工程 1 に記載した方法と同様の方法により行うことができる。

シリル化剤としてはクロロ (エチル) ジメチルシランが用いられる。

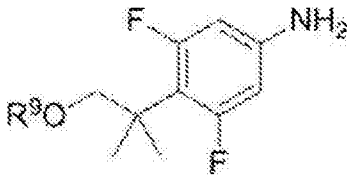
[0409] (工程 2)

本工程は化合物 (LXXV) を、遷移金属触媒を用いた還元反応に付して化合物 (LXXIV) を製造する工程である。

本工程はG法の工程2に記載した方法と同様の方法により行うことができる。

[0410] 化合物 (V I) が式：

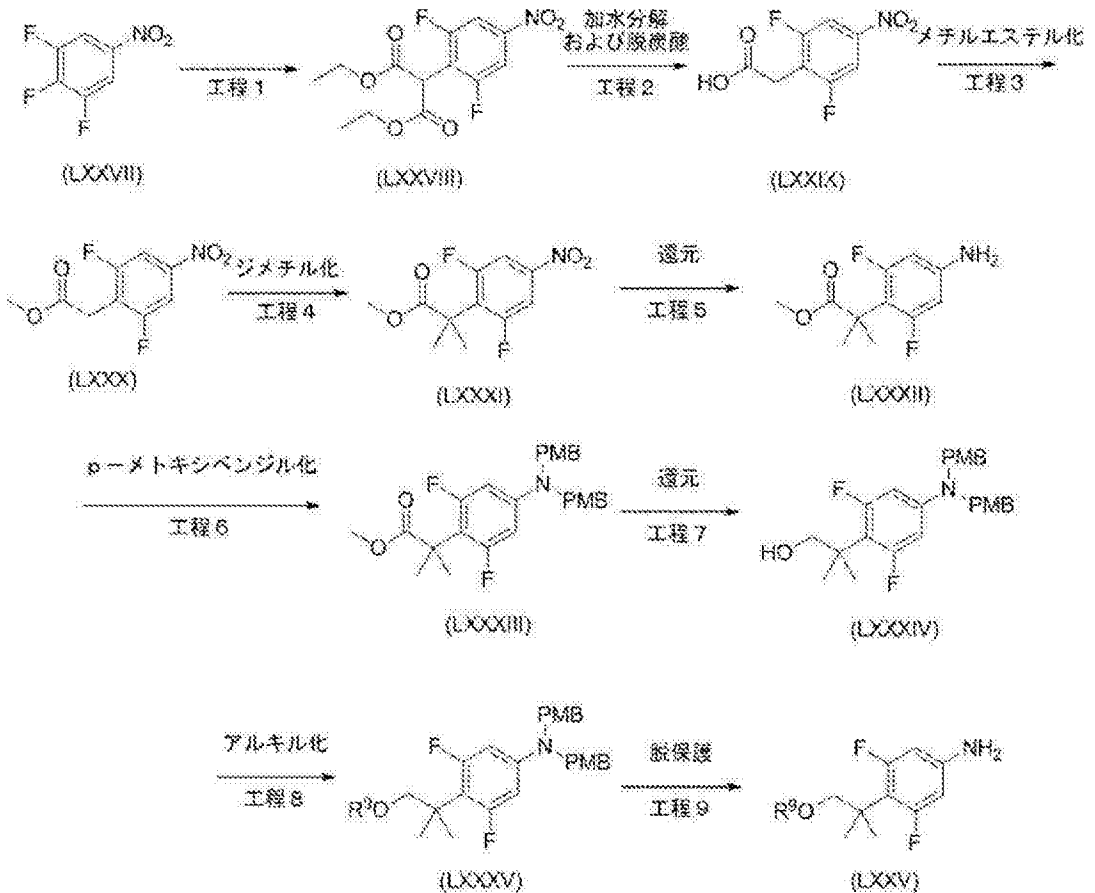
[0411] [化83]



[0412] で表される化合物 (以下、化合物 (LXXVI) と称する) またはその塩であるとき、O法により製造することができる。

[0413] [O法]

[0414] [化84]



[0415] [式中、PMBは4-メトキシベンジル基を、その他の記号は上記と同意義

を示す。]

[0416] (工程1)

本工程は化合物(LXXV11)を塩基存在下、マロン酸ジエチルとのカップリング反応に付すことにより化合物(LXXV111)へ変換する工程である。

化合物(LXXV11)は市販品にて入手できる。

本反応で用いられる塩基としては、有機リチウム試薬(例、*n*-ブチルリチウム、フェニルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド)、アルカリ金属水素化物(例、水素化ナトリウム、水素化リチウム)などが挙げられる。塩基の使用量は、溶媒の種類、その他の反応条件により異なるが、通常、化合物(XX1)1モルに対して約1~10モル当量、好ましくは約1~2モル当量程度である。

本反応で用いられるマロン酸ジエチルの使用量は化合物(LXXV11)1モルに対して約1~10モル当量、好ましくは約1~5モル当量程度である。

本工程は反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、芳香族炭化水素類(ベンゼン、トルエン、キシレンなど)、脂肪族炭化水素類(ヘキサン、ヘプタンなど)、ハロゲン化炭化水素類(ジクロロメタン、クロロホルムなど)、エーテル類(ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、*tert*-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなど)、アミド類(N,N-ジメチルホルムアミドなど)などが挙げられる。これらの溶媒は2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、例えば、約-100~50℃、好ましくは約-78~25℃程度の範囲であり、反応時間は例えば、約0.5~100時間、好ましくは約0.5~24時間程度である。

[0417] (工程2)

本工程は化合物(LXXV111)を加水分解反応および脱炭酸反応に付

すことにより化合物(LXXIX)もしくはその塩へ変換する工程である。

加水分解反応はB法の工程3に記載した方法と同様の方法により行うことができる。脱炭酸反応は加水分解反応の後、速やかに進行するため、反応を途中で止めることなく実施できる。

[0418] (工程3)

本工程は化合物(LXXIX)もしくはその塩をメチルエステル化することにより化合物(LXXX)を製造する工程である。

本反応は、公知の方法(例えば、Wiley-Interscience社1999年刊「Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed.」(Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著))に準じて行うことができる。例えば、酸触媒存在下、化合物(LXXIX)もしくはその塩をメタノール中で加熱することにより化合物(LXXX)を製造できる。

本反応で用いられる酸触媒としては、例えば、鉱酸(塩酸、硫酸など)、有機スルホン酸(メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸など)、ルイス酸(フッ化ホウ素エーテラートなど)、塩化チオニルなどが挙げられる。酸触媒の使用量は、溶媒の種類、その他の反応条件により異なるが、通常、化合物(LXXIX)1モルに対して約0.0001~10モル当量、好ましくは約0.01~0.1モル当量程度である。

本反応はメタノールを溶媒として用いることができる。反応温度は、例えば、約0~120℃、好ましくは約25~80℃程度の範囲であり、反応時間は例えば、約0.5~100時間、好ましくは約0.5~24時間程度である。

[0419] (工程4)

本工程は化合物(LXXX)をメチル化することにより化合物(LXXXI)を製造する工程である。

本工程はK法の工程1に記載した方法と同様の方法により行うことができる。

[0420] (工程5)

本工程は化合物(LXXXI)を、遷移金属触媒を用いた還元反応に付して化合物(LXXXII)を製造する工程である。

本工程はG法の工程2に記載した方法と同様の方法により行うことができる。

[0421] (工程6)

本工程は化合物(LXXXII)を塩基存在下、 α -クロロ-4-メトキシトルエンと反応させることにより化合物(LXXXIII)を製造する工程である。

本反応で用いられる塩基としては、例えば、無機塩基(水素化ナトリウム、水素化リチウムなどのアルカリ金属水素化物、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどのアルカリ金属炭酸水素塩、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなどのアルカリ金属炭酸塩、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどのアルカリ金属アルコキシドなど)あるいは有機塩基(トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどのアミン類、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジンなどの環状アミンなど)などが挙げられる。塩基の使用量は、溶媒の種類、その他の反応条件により異なるが、通常、化合物(LXXXII)1モルに対して約2~10モル当量、好ましくは約2~5モル当量程度である。

α -クロロ-4-メトキシトルエンの使用量は化合物(LXXXII)1モルに対して約2~10モル当量、好ましくは約2~5モル当量程度である。

本工程は反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、芳香族炭化水素類(ベンゼン、トルエン、キシレンなど)、脂肪族炭化水素類(ヘキサン、ヘプタンなど)、ハロゲン化炭化水素類(ジクロロメタン、クロロホルムなど)、エーテル類(ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、

テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなど)、アミド類(N,N-ジメチルホルムアミドなど)などが挙げられる。これらの溶媒は2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、例えば、約-100~150℃、好ましくは約-78~50℃程度の範囲であり、反応時間は例えば、約0.5~100時間、好ましくは約0.5~24時間程度である。

本反応はB法の工程2の「アミノ基をPMB基で保護する場合」に記載した条件で実施することもできる。

[0422] (工程7)

本工程は化合物(LXXXIII)を還元剤で処理して化合物(LXXXIV)を製造する工程である。

本工程はL法の工程1に記載した方法と同様の方法により行うことができる。

[0423] (工程8)

本工程は化合物(LXXXIV)と化合物(XXXV)を、塩基存在下、アルキル化反応に付すことにより化合物(LXXXV)もしくはその塩を製造する工程である。

本工程はC法の工程3に記載した方法と同様の方法により行うことができる。

[0424] (工程9)

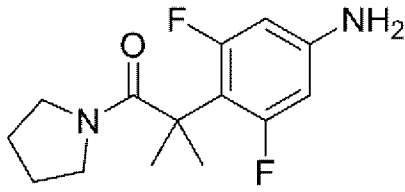
本工程は化合物(LXXXV)もしくはその塩を脱保護反応に付すことにより化合物(LXXV)もしくはその塩を製造する工程である。

本工程はB法の工程5に記載した方法と同様の方法により行うことができる。

[0425] 化合物(VI)が式：

[0426]

[化85]

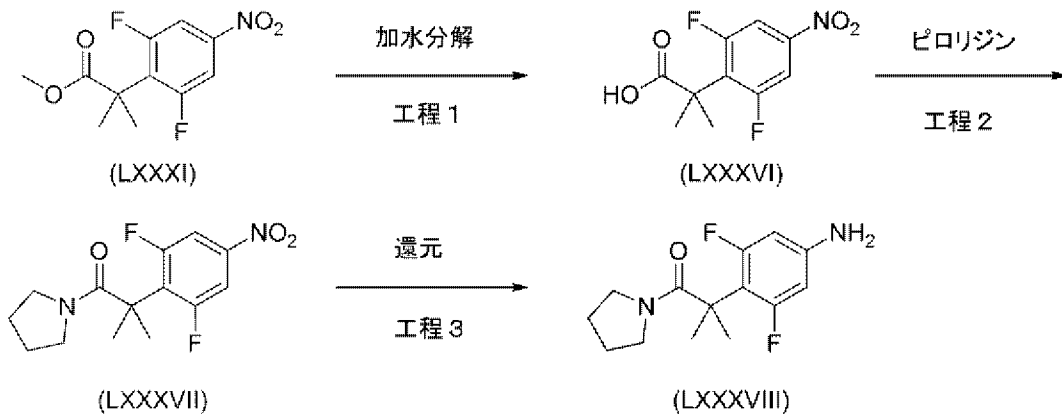


(LXXXVIII)

[0427] で表される化合物（以下、化合物（LXXXVIII）と称する）またはその塩であるとき、P法により製造することができる。

[0428] [P法]

[0429] [化86]



[0430] (工程 1)

本工程は化合物（LXXXI）もしくはその塩を加水分解に付すことにより化合物（LXXXVI）もしくはその塩へ変換する工程である。

本工程はB法の工程3に記載した方法と同様の方法により行うことができる。

[0431] (工程 2)

本工程は化合物（LXXXVI）もしくはその塩とピロリジンもしくはその塩とを、縮合剤の存在下に反応させることにより化合物（LXXXVIII）もしくはその塩を製造する工程である。

本工程はA法の工程3あるいはA法の工程1に記載した方法と同様の方法により行うことができる。

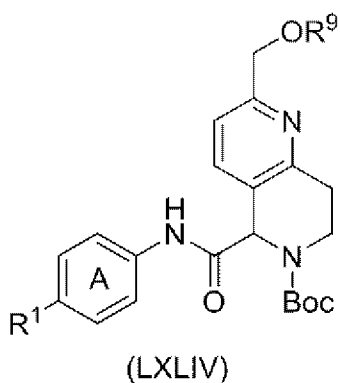
[0432] (工程 3)

本工程は化合物 (LXXXV) を、遷移金属触媒を用いた還元反応に付して化合物 (LXXXVI) を製造する工程である。

本工程はG法の工程2に記載した方法と同様の方法により行うことができる。

[0433] 化合物 (X) が式：

[0434] [化87]



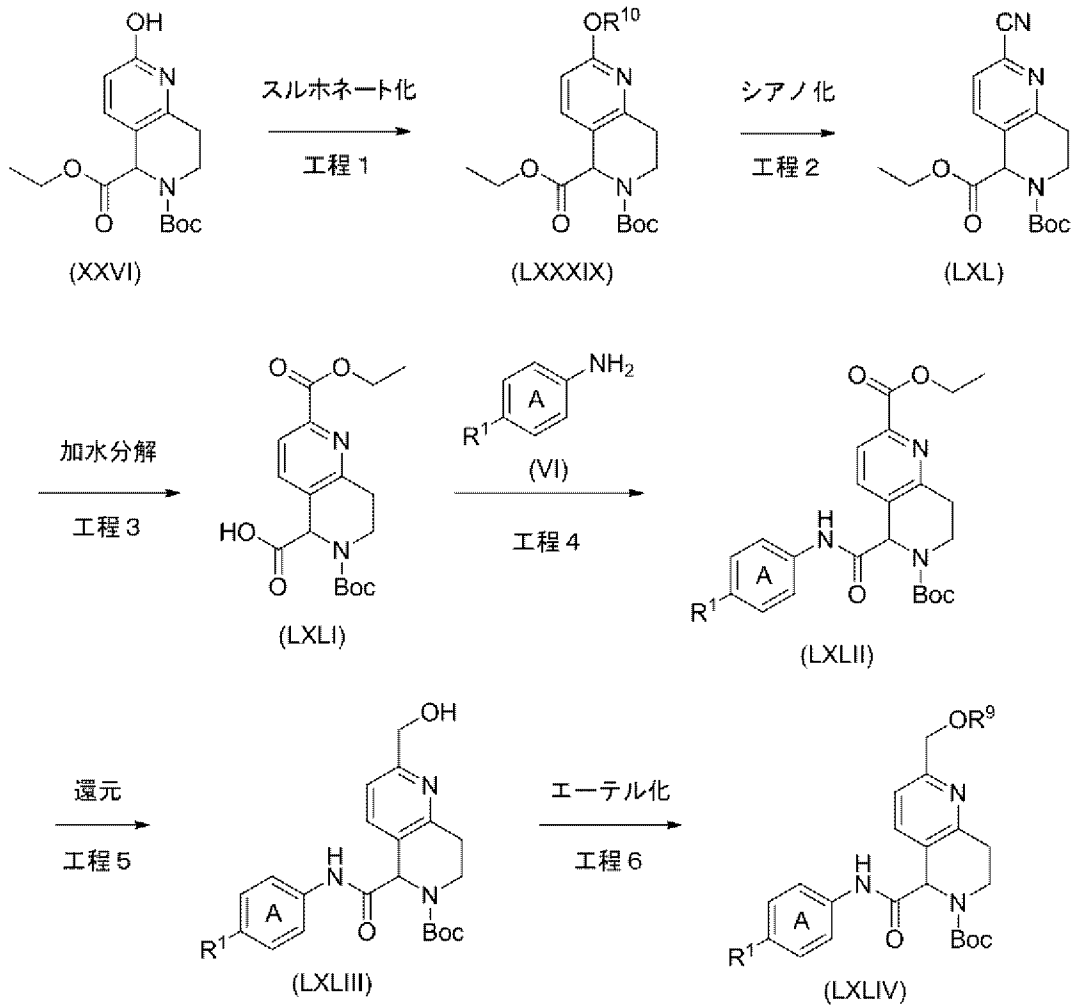
[0435] [式中、各記号は上記と同意義を示す。]

で表される化合物 (以下、化合物 (LXLV) と称する) またはその塩であるとき、Q法により製造することができる。

[0436] [Q法]

[0437]

[化88]



[0438] [式中、記号は上記と同意義を示す。]

[0439] (工程 1)

本工程は化合物 (XXVI) もしくはその塩をスルホネート化反応に付すことにより化合物 (LXXXIX) もしくはその塩を製造する工程である。

本工程はH法の工程 1 に記載した方法と同様の方法により行うことができる。

[0440] (工程 2)

本工程は化合物 (LXXXIX) もしくはその塩をシアノ化反応に付すことにより化合物 (LXL) もしくはその塩を製造する工程である。

本工程はH法の工程 2 に記載した方法と同様の方法により行うことができる。

[0441] (工程3)

本工程は化合物(LXL)もしくはその塩を加水分解に付すことにより化合物(LXLI)もしくはその塩を製造する工程である。

本工程はB法の工程3に記載した方法と同様の方法により行うことができる。

[0442] (工程4)

本工程は化合物(LXLI)もしくはその塩と化合物(VI)もしくはその塩とを、縮合剤の存在下に反応させることにより化合物(LXLI)もしくはその塩を製造する工程である。

本工程はA法の工程3あるいはA法の工程1に記載した方法と同様の方法により行うことができる。

[0443] (工程5)

本工程は化合物(LXLI)もしくはその塩を、還元剤で処理して化合物(LXLI)もしくはその塩を製造する工程である。

本工程はL法の工程1に記載した方法と同様の方法により行うことができる。

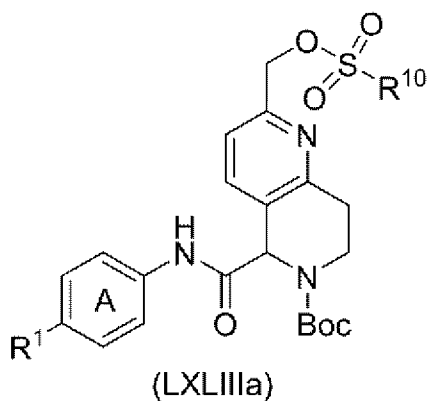
[0444] (工程6)

本工程は化合物(LXLI)もしくはその塩を化合物(LXLV)もしくはその塩へ変換する工程である。

本工程は「化合物(LXLI)もしくはその塩を塩基存在下、化合物(XXV)と反応させることにより化合物(LI)もしくはその塩を製造する」あるいは「化合物(LXLI)もしくはその塩をスルホネート化反応によって式：

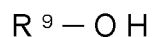
[0445]

[化89]



[0446] [式中、各記号は上記と同意義を示す。]

で表される化合物（以下、化合物（LXLIIIa）と称する）またはその塩へ導き、塩基存在下、式：



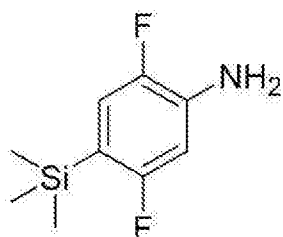
[式中、記号は上記と同意義を示す。]

で表される化合物（以下、化合物（XXXVa）と称する）またはその塩と反応させることにより化合物（LXLIV）もしくはその塩を製造する」工程である。

本工程はH法の工程5に記載した方法と同様の方法により行うことができる。

[0447] 化合物（VI）が：

[0448] [化90]

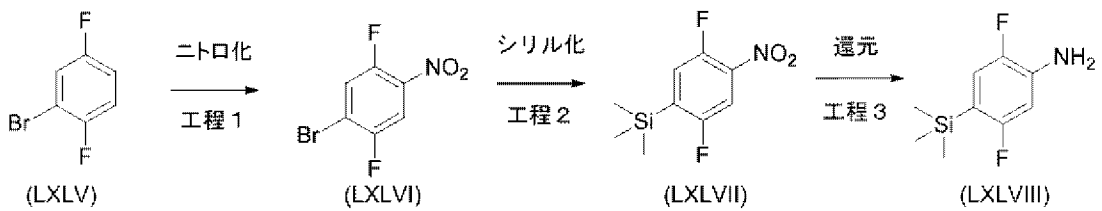


[0449] で表される化合物（以下、化合物（LXLVII）と称する）またはその塩であるとき、R法により製造することができる。

[0450] [R法]

[0451]

[化91]



[0452] (工程 1)

本工程は化合物 (LXLV) をニトロ化反応に付すことにより化合物 (LXLVI) を製造する工程である。

化合物 (LXLV) は市販品にて入手できるか、またはそれ自体公知の方法またはこれらに準じた方法に従って製造することができる。

本反応は濃硫酸存在下、化合物 (LXLV) を濃硝酸と反応させることにより化合物 (LXLVI) を製造することができる。

本反応で用いられる濃硫酸は溶媒として用いられ、その量は、通常、化合物 (LXLV) 1 モルに対して約 1 ~ 10 モル当量、濃硝酸の量は、通常、化合物 (LXLV) 1 モルに対して約 1 ~ 2 モル当量、好ましくは約 1 ~ 1.1 モル当量程度である。反応温度は例えば -10℃ から 50℃、好ましくは 0 ~ 25℃ の範囲であり、反応時間は例えば 0.5 ~ 24 時間、好ましくは 0.5 ~ 2 時間程度である。

[0453] (工程 2)

本工程は遷移金属触媒存在下或いは非存在下、化合物 (LXLVI) をシリル化剤と反応させることにより化合物 (LXLVII) を製造する工程である。

本工程は F 法の工程 1 に記載した方法と同様の方法により行うことができる。

シリル化剤としてはクロロトリメチルシランが用いられる。

[0454] (工程 3)

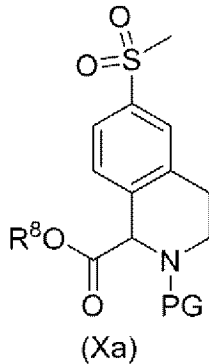
本工程は化合物 (LXLVII) を、遷移金属触媒を用いた還元反応に付して化合物 (LXLVIII) を製造する工程である。

本工程は G 法の工程 2 に記載した方法と同様の方法により行うことができる。

る。

[0455] 化合物 (X) が式：

[0456] [化92]

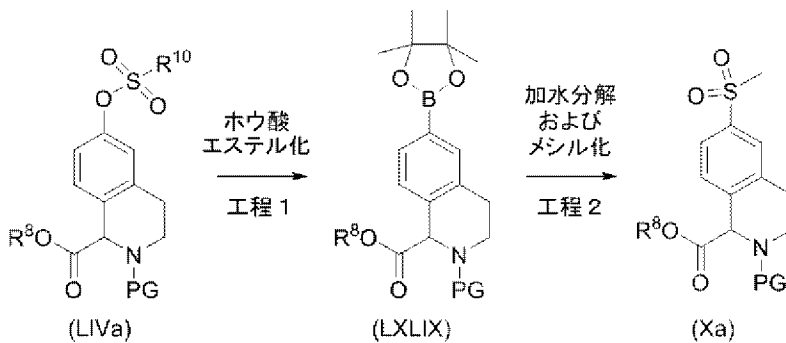


[0457] [式中、各記号は上記と同意義を示す。]

で表される化合物（以下、化合物 (X a) と称する）またはその塩であるとき、S法により製造することができる。

[0458] [S法]

[0459] [化93]



[0460] [式中、記号は上記と同意義を示す。]

[0461] (工程 1)

本工程は化合物 (L I V a) もしくはその塩をホウ酸エステル化反応に付すことにより化合物 (L X L I X) もしくはその塩へ変換する工程である。

本反応は遷移金属触媒、ビス (ピナコラト) ジボロンおよび塩基存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で実施できる。

用いられる遷移金属触媒としては、例えば、パラジウム触媒 (1, 1' -ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン-パラジウム (II) ジクロリド

ージクロロメタン錯体、酢酸パラジウム、塩化パラジウム、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウムなど）、ニッケル触媒（塩化ニッケルなど）などが用いられ、必要に応じてリガンド（トリフェニルホスフィン、トリ tert-ブチルホスフィン、S-Phosなど）を添加したり、金属酸化物（酸化銅、酸化銀など）などを共触媒として用いたりしても良い。触媒の使用量は、触媒の種類により異なるが、通常、化合物（L I V a）1モルに対して、約0.0001～1モル当量、好ましくは約0.01～0.5モル当量程度、リガンドの使用量は、通常、化合物（L I V a）1モルに対して、約0.0001～4モル当量、好ましくは約0.01～2モル当量程度、共触媒の使用量は、化合物（L I V a）1モルに対して、約0.0001～4モル当量、好ましくは約0.01～2モル当量程度である。

ビス（ピナコラト）ジボロンの使用量は、化合物（L I V a）1モルに対して、約1～5モル当量、好ましくは約1～2モル当量程度である。

用いられる塩基としては、例えば、有機アミン類（トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、N-メチルモルホリン、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデカ-7-エン、ピリジン、N,N-ジメチルアニリンなど）、アルカリ金属塩（炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸ナトリウム、酢酸カリウム、リン酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど）、金属水素化物（水素化カリウム、水素化ナトリウムなど）、アルカリ金属アルコキシド（ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウム tert-ブトキシド、カリウム tert-ブトキシドなど）、アルカリジシラジド（リチウムジシラジド、ナトリウムジシラジド、カリウムジシラジドなど）などが挙げられる。なかでも、酢酸カリウムなどのアルカリ金属塩が好適である。塩基の使用量は、化合物（L I V a）1モルに対して約0.1～10モル当量、好ましくは約1～5モル当量程度である。

用いられる溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであればよく、例えば、炭化水素類（ベンゼン、トルエン、キシレンなど）、ハロゲン化炭

化水素類（クロロホルム、1, 2-ジクロロエタンなど）、ニトリル類（アセトニトリルなど）、エーテル類（ジメトキエタン、テトラヒドロフラン）、アルコール類（メタノール、エタノールなど）、非プロトン性極性溶媒（N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホロアミドなど）、水あるいはそれらの混合物が用いられる。反応温度は、通常、 $-10\sim 200^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは約 $0\sim 150^{\circ}\text{C}$ 程度であり、反応時間は、通常、 $0.5\sim 48$ 時間、好ましくは $0.5\sim 24$ 時間程度である。

[0462]（工程2）

本工程は化合物（LXLIX）もしくはその塩を加水分解した後、メシル化反応に付すことにより化合物（Xa）もしくはその塩へ変換する工程である。化合物（LXLIX）もしくはその塩を加水分解する反応は過ヨウ素酸ナトリウムを用い、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で実施できる。

過ヨウ素酸ナトリウムの使用量は、化合物（LXLIX）1モルに対して、約 $1\sim 10$ モル当量、好ましくは約 $1\sim 3$ モル当量程度である。

用いられる溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであればよく、例えば、水、ケトン類（アセトン、メチルエチルケトンなど）、ニトリル類（アセトニトリルなど）、エーテル類（ジメトキエタン、テトラヒドロフラン）、アルコール類（メタノール、エタノールなど）、非プロトン性極性溶媒（N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホロアミドなど）あるいはそれらの混合物が用いられる。反応温度は、通常、 $-10\sim 100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは約 $0\sim 25^{\circ}\text{C}$ 程度であり、反応時間は、通常、 $0.5\sim 48$ 時間、好ましくは $0.5\sim 24$ 時間程度である。

メシル化反応は酢酸第二銅およびメタンサルフィン酸 ナトリウム塩存在下、1-ブチル-3-メチルイミダゾリウム トリフルオロメチルスルホン酸塩中で実施できる。

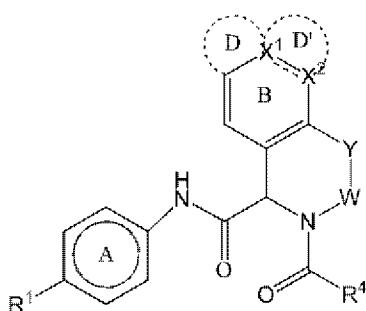
酢酸第二銅の使用量は、化合物（LXLIX）1モルに対して、約 $0.01\sim 1$ モル当量、好ましくは約 $0.01\sim 0.1$ モル当量程度である。

メタンサルフィン酸 ナトリウム塩の使用量は、化合物（LXLIX）1

モルに対して、約 1～5 モル当量、好ましくは約 1～2 モル当量程度である。1-ブチル-3-メチルイミダゾリウム トリフルオロメチルスルホン酸塩の使用量は、化合物 (L X L I X) 1 モルに対して、約 1～10 モル当量、好ましくは約 1～5 モル当量程度である。反応温度は、通常、-10～150℃、好ましくは約 0～100℃程度であり、反応時間は、通常、0.5～48 時間、好ましくは 0.5～24 時間程度である。

[0463] 化合物 (I) が式

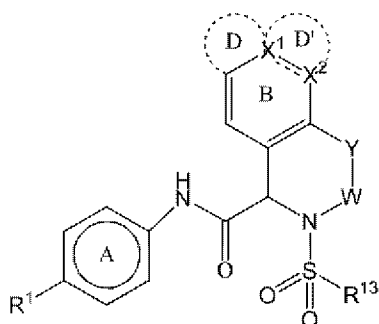
[0464] [化94]



[0465] [式中、各記号は上記と同意義を示す。]

で表される化合物 (以下、化合物 (I b) と称する) であるとき、もしくは式

[0466] [化95]

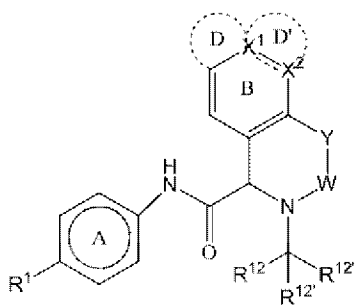


[0467] [式中、各記号は上記と同意義を示す。]

で表される化合物 (以下、化合物 (I c) と称する) であるとき、もしくは

[0468]

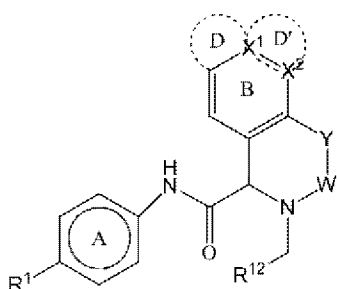
[化96]



[0469] [式中、各記号は上記と同意義を示す。]

で表される化合物（以下、化合物（1d）と称する）であるとき、もしくは

[0470] [化97]



[0471] [式中、各記号は上記と同意義を示す。]

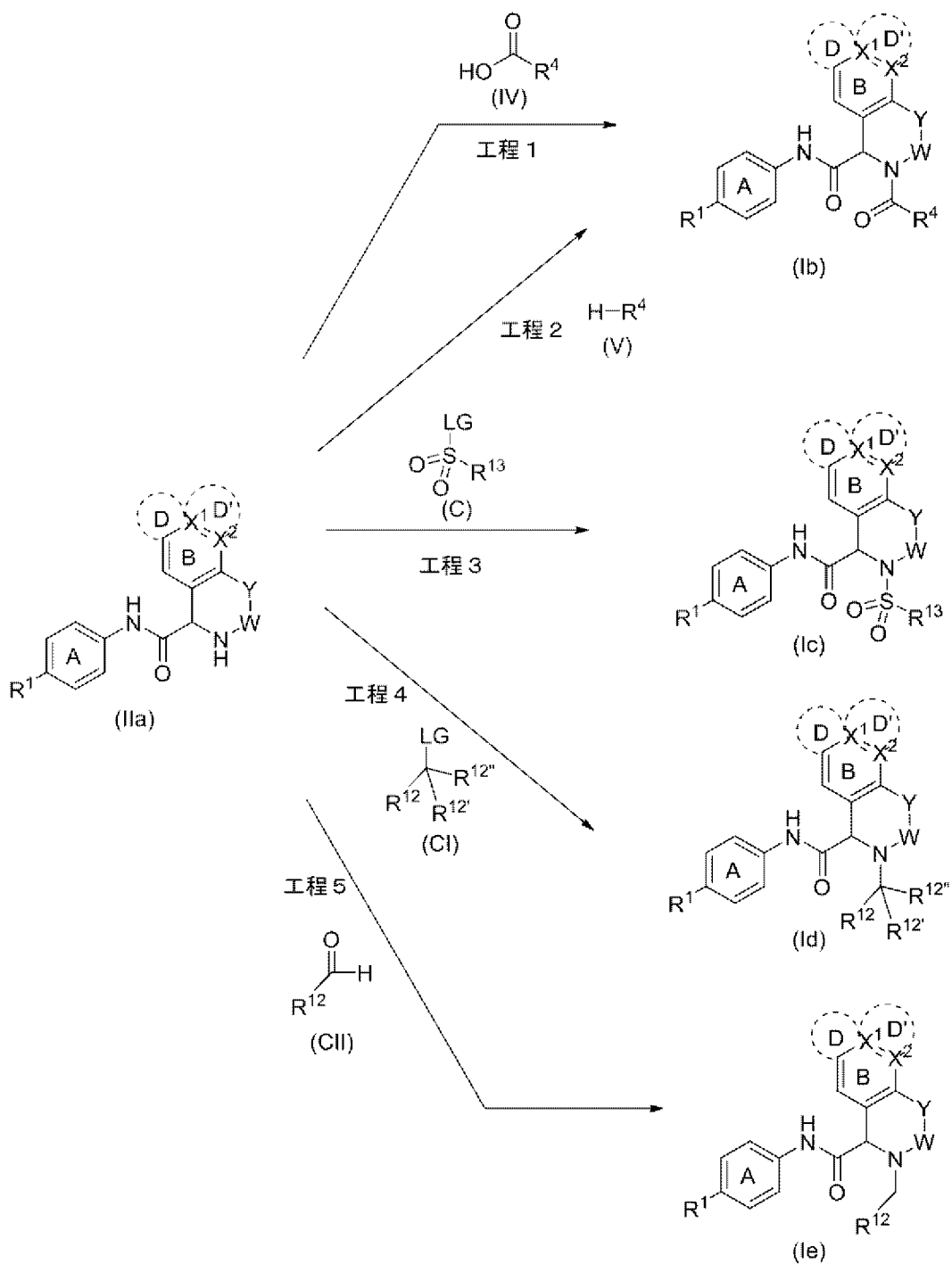
で表される化合物（以下、化合物（1e）と称する）であるとき

本発明の化合物（1b）、（1c）、（1d）もしくは（1e）もしくはそれらの塩は下記T法によって製造することができる。

[0472] [T法]

[0473]

[化98]



[0474] [式中、各記号は上記と同意義を示す。]

化合物 (I I a) は後述するU法によって製造することができる。

[0475] (工程 1)

本工程は化合物 (I I a) もしくはその塩をアシル化反応に付すことにより化合物 (I b) もしくはその塩へ変換する工程である。

本工程はA法の工程1に記載した方法と同様の方法により行うことができる。

[0476] (工程2)

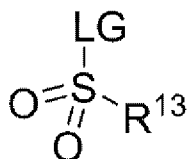
本工程は化合物(11a)もしくはその塩をウレア化反応に付すことにより化合物(1b)もしくはその塩へ変換する工程である。

本工程はA法の工程2に記載した方法と同様の方法により行うことができる。

[0477] (工程3)

本工程は化合物(11a)もしくはその塩を、式

[0478] [化99]



[0479] [式中、各記号は上記と同意義を示す。]

で表される化合物(以下、化合物(C)と称する)もしくはその塩と塩基存在下に反応させることにより、化合物(1c)もしくはその塩を製造することができる。

化合物(C)もしくはその塩は市販品にて入手できるか、またはそれ自体公知の方法またはこれらに準じた方法に従って製造することができる。

本反応を実施するにあたって、化合物(C)の使用量、用いる塩基の種類・使用量、用いる溶媒の種類・使用量、反応温度および反応時間はA法の工程1に記載した方法より選ぶことができる。

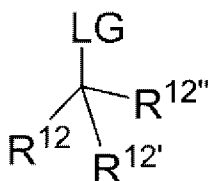
[0480] (工程4)

本工程は化合物(11a)もしくはその塩をアルキル化反応に付すことにより化合物(1d)もしくはその塩へ変換する工程である。

本工程は化合物(11a)もしくはその塩を式

[0481]

[化100]



[0482] [式中、各記号は上記と同意義を示す。]

で表される化合物（以下、化合物（C 1）と称する）またはその塩と、塩基存在下、アルキル化反応に付すことにより化合物（1 d）もしくはその塩を製造する工程である。

化合物（C 1）は市販品にて入手できるか、または自体公知の方法またはこれらに準じた方法に従って製造することができる。

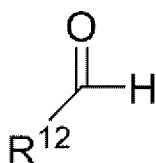
本工程はC法の工程3に記載した方法と同様の方法により行うことができる。

[0483] (工程5)

本工程は化合物（1 1 a）もしくはその塩を還元的アルキル化反応に付すことにより化合物（1 e）もしくはその塩へ変換する工程である。

本工程は化合物（1 1 a）もしくはその塩を式

[0484] [化101]



[0485] [式中、各記号は上記と同意義を示す。]

で表される化合物（以下、化合物（C 1 1）と称する）またはその塩とを還元剤存在下、反応させることにより化合物（1 e）もしくはその塩製造する工程である。

本工程で行う還元的アルキル化反応はそれ自体公知の方法により行うことができる。例えば、化合物（1 1 a）もしくはその塩と化合物（C 1 1）もしくはその塩とを反応させ、生成したイミンあるいはイミニウムイオンを還元反応に付すことによって行うことができる。

化合物 (C 1 1) の使用量は、化合物 (1 1 a) 1 モルに対して、通常約 1 ~ 1 0 モル当量であり、好ましくは約 1 ~ 3 モル当量程度である。

イミンあるいはイミニウムイオンの生成反応における溶媒は、反応が進行する限り特に限定されるものではない。該溶媒としては例えば、炭化水素類 (ヘプタン、ヘキサン、トルエン、キシレンなど)、ハロゲン化炭化水素類 (クロロホルム、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタンなど)、エーテル類 (ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサンなど)、エステル類 (酢酸エチル、酢酸 t e r t -ブチルなど)、アルコール類 (メタノール、エタノール、2-プロパノールなど)、ニトリル類 (アセトニトリル、ブチロニトリルなど)、アミド類 (N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミドなど)、スルホキシド類 (ジメチルスルホキシドなど) など、およびこれらの混合溶媒が挙げられる。

本工程では必要に応じ、触媒を添加することにより反応を有利に進めることができる。このような触媒としては、鉱酸類 (塩酸、臭化水素酸、硫酸など)、カルボン酸類 (ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸など)、スルホン酸類 (メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸など)、ルイス酸類 (塩化アルミニウム、塩化亜鉛、臭化亜鉛、三フッ化ホウ素、塩化チタンなど)、酢酸塩 (酢酸ナトリウム、酢酸カリウムなど)、モレキュラーシーブス (モレキュラーシーブス 3 A、4 A、5 A など)、脱水剤 (硫酸マグネシウムなど) などが挙げられる。触媒の使用量は、化合物 (1 1 a) 1 モルに対して、通常 0. 0 1 ~ 5 0 モル当量程度であり、好ましくは約 0. 1 ~ 約 1 0 モルである。

反応温度は、通常、約 0 °C ~ 約 2 0 0 °C、好ましくは約 2 0 °C ~ 約 1 5 0 °C であり、反応時間は、通常、約 0. 5 時間 ~ 約 4 8 時間、好ましくは約 0. 5 時間 ~ 約 2 4 時間である。

イミンあるいはイミニウムイオン物への変換は、反応に不活性な溶媒中、種々の還元反応により行うことが出来る。このような還元反応は、自体公知の方法により行うことが出来るが、例えば、金属水素化物を用いる方法や接

触水素添加反応による方法が挙げられる。

金属水素化物としては、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素亜鉛、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素リチウム、水素化ジブチルアルミニウム、水素化アルミニウム、水素化アルミニウムリチウム、ボラン錯体（ボラン-THF錯体、カテコールボラン等）等が挙げられ、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム等が好ましい。金属水素化物の使用量は、例えば、イミン1モルに対して、約1～約50モル、好ましくは約1～約10モルである。

金属水素化物による還元反応は、通常、反応に不活性な溶媒中で行われる。このような溶媒としては、例えば、芳香族炭化水素類（トルエン、キシレン等）、脂肪族炭化水素類（ヘプタン、ヘキサン等）、ハロゲン化炭化水素類（クロロホルム、ジクロロメタン等）、エーテル類（ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等）、アルコール類（メタノール、エタノール、2-プロパノール、ブタノール、ベンジルアルコール等）、ニトリル類（アセトニトリル等）、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等が挙げられ、これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常、約-80℃～約80℃、好ましくは約-40℃～約40℃であり、反応時間は、通常、約5分間～約48時間、好ましくは約1時間～約24時間である。

接触水素添加反応は、水素雰囲気中、触媒存在下に行うことが出来る。触媒としては、パラジウム炭素、水酸化パラジウム炭素、酸化パラジウム等のパラジウム類；展開ニッケル触媒等のニッケル類；酸化白金、白金炭素等の白金類；ロジウム炭素等のロジウム類等が挙げられる。その使用量は、イミンまたはイミニウムイオン1モルに対して、通常約0.001～約1モル、好ましくは約0.01～約0.5モルである。

接触水素添加反応は、通常、反応に不活性な溶媒中で行われる。このよう

な溶媒としては、例えば、アルコール類（メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等）、炭化水素類（ベンゼン、トルエン、キシレン等）、ハロゲン化炭化水素類（ジクロロメタン、クロロホルム等）、エーテル類（ジエチルエーテル、1,4-ジオキサソラン、テトラヒドロフラン等）、エステル類（酢酸エチル等）、アミド類（N,N-ジメチルホルムアミド等）、カルボン酸類（酢酸等）、水またはそれらの混合物が挙げられる。

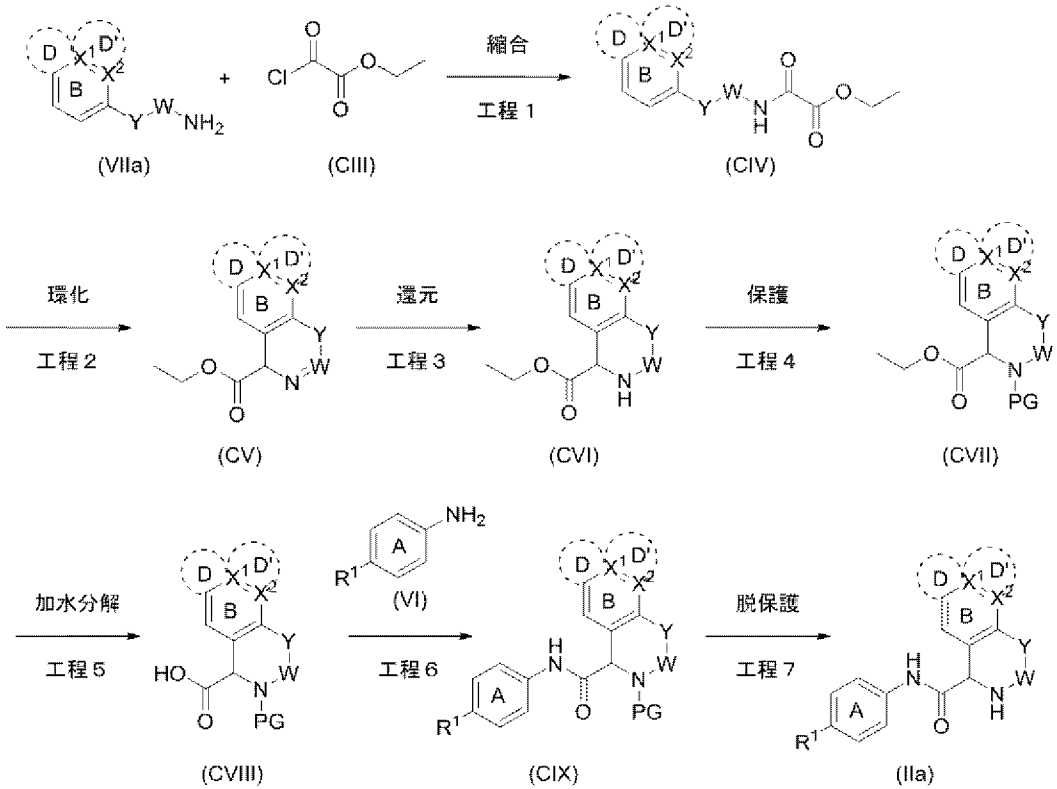
反応が行われる水素圧は、通常、約1～約50気圧であり、好ましくは約1～約10気圧である。反応温度は、通常、約0℃～約150℃、好ましくは約20℃～約100℃であり、反応時間は、通常、約5分間～約72時間、好ましくは約0.5時間～約40時間である。

本工程では、中間体であるイミンまたはイミニウムイオンを単離することなく、次の還元反応を行ない、化合物(11a)から直接、化合物(1e)を得ることも出来る。この場合、反応混合物のpHは約4から約5とするのが好ましい。

[0486] T法で用いられる化合物(11a)は下記U法によって製造することができる。

[0487] [U法]

[化102]

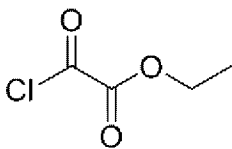


[0488] [式中、各記号は上記と同意義を示す。]

[0489] (工程 1)

本工程は化合物 (VIIa) もしくはその塩と、式：

[0490] [化103]



[0491] で表される化合物 (以下、化合物 (CIII) と称する) またはその塩とを塩基存在下、反応させることにより化合物 (CIV) もしくはその塩を製造する工程である。

本工程はA法の工程 1 に記載した方法と同様の方法により行うことができる。

[0492] (工程 2)

本工程は化合物 (CIV) もしくはその塩を、オキシ塩化リンおよび塩化亜鉛 (II) で処理することにより化合物 (CV) もしくはその塩製造する

工程である。

オキシ塩化リンの使用量は、化合物(C I V) 1モルに対して、通常約1～10モル当量であり、好ましくは約1～5モル当量程度である。

塩化亜鉛(II)の使用量は、化合物(C I V) 1モルに対して、通常約0.1～2モル当量であり、好ましくは約0.1～1モル当量程度である。

上記反応は、通常、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。溶媒としては、例えば、炭化水素類(ベンゼン、トルエンなど)、エーテル類(ジエチルエーテル、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフランなど)、ニトリル類(アセトニトリルなど)、ハロゲン化炭化水素類(クロロホルム、ジクロロメタンなど)などが例示でき、適宜混合して用いても良い。反応温度は、通常、約-80～150℃、好ましくは約0～10℃程度であり、反応時間は、通常、約0.5～100時間、好ましくは0.5～10時間程度である。

[0493] (工程3)

本工程は化合物(C V)もしくはその塩を、還元反応に付して化合物(C V I)もしくはその塩を製造する工程である。

本工程はT法の工程5の「イミンあるいはイミニウムイオンを還元反応に付す」に記載した方法と同様の方法により行うことができる。

[0494] (工程4)

本工程は化合物(C V I)もしくはその塩を、アミノ基の保護反応によって化合物(C V I I)もしくはその塩を製造する工程である。

本工程はB法の工程2に記載した方法と同様の方法により行うことができる。

[0495] (工程5)

本工程は化合物(C V I I)もしくはその塩を加水分解に付すことにより化合物(C V I I I)もしくはその塩へ変換する工程である。

本工程はB法の工程3に記載した方法と同様の方法により行うことができる。

[0496] (工程 6)

本工程は化合物 (CVIII) もしくはその塩と化合物 (VI) もしくはその塩とを、縮合剤の存在下に反応させることにより化合物 (CIX) もしくはその塩を製造する工程である。

本工程はA法の工程3あるいはA法の工程1に記載した方法と同様の方法により行うことができる。

[0497] (工程 7)

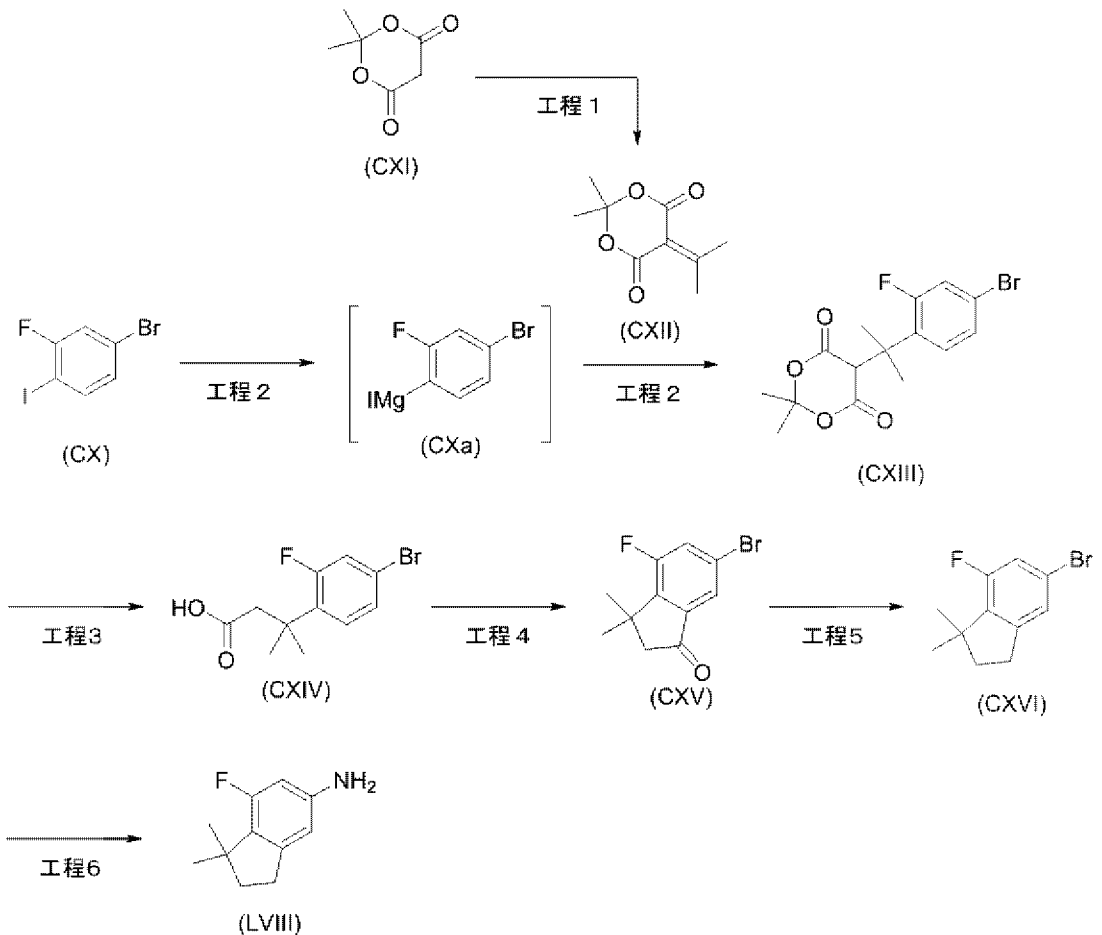
本工程は化合物 (CIX) もしくはその塩を脱保護反応に付すことにより化合物 (IIa) もしくはその塩を製造する工程である。

本工程はB法の工程5に記載した方法と同様の方法により行うことができる。

[0498] 前述の化合物 (LVIII) はV法によっても製造することができる。

[0499] [V法]

[0500] [化104]



[0501] (工程 1)

本工程は化合物 (CX1) (2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサン-4, 6-ジオン) をモルホリンおよび酢酸存在下、アセトンと脱水縮合させることにより化合物 (CX11) を製造する工程である。

化合物 (CX1) は市販品にて入手することができる。

モルホリンおよび酢酸の使用量は化合物 (CX1) 1 モルに対して、約 0.01 ~ 1 モル当量であり、好ましくは約 0.01 ~ 0.05 モル当量程度である。

アセトンの使用量は化合物 (CX1) 1 モルに対して約 1 ~ 100 モル当量であり、溶媒として用いることができる。

反応温度は、通常、約 0 ~ 50 °C、好ましくは約 0 ~ 30 °C 程度であり、反応時間は、通常、約 0.5 ~ 48 時間、好ましくは 1 ~ 24 時間程度である。

[0502] (工程 2)

本工程は化合物 (CX) をグリニャール試薬 (CXa) へ変換し、化合物 (CX11) とカップリングさせることにより化合物 (CX111) を製造する工程である。

化合物 (CX) は市販品にて入手することができる。

化合物 (CX) をグリニャール試薬 (CXa) へ変換する工程は、化合物 (CX) を塩化イソプロピルマグネシウムと反応させることにより実施することができる。

塩化イソプロピルマグネシウムは市販品にて入手することができ、その使用量は化合物 (CX) 1 モルに対して約 1 ~ 2 モル当量であり、好ましくは約 1 ~ 1.2 モル当量程度である。

本反応は、通常、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。溶媒としては、例えば、炭化水素類 (ベンゼン、トルエンなど)、エーテル類 (ジエチルエーテル、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフランなど) などが例示でき、適宜混合して用いても良い。

反応温度は、通常、約 $-80\sim 30^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは約 $-50\sim 0^{\circ}\text{C}$ 程度であり、反応時間は、通常、約 $0.5\sim 2$ 時間、好ましくは $0.5\sim 1$ 時間程度である。

グリニャール試薬 (CXa) を単離することなく、化合物 (CXII) とのカップリング反応を実施することができる。

化合物 (CXII) とのカップリング反応において、化合物 (CXII) の使用量は化合物 (CXa) 1モルに対して約 $1\sim 2$ モル当量であり、好ましくは約 $1\sim 1.2$ モル当量程度である。

本反応は、通常、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われ、上記化合物 (CX) をグリニャール試薬 (CXa) へ変換する工程で用いた溶媒が用いられる。

反応温度は、通常、約 $-80\sim 30^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは約 $-50\sim 0^{\circ}\text{C}$ 程度であり、反応時間は、通常、約 $0.5\sim 2$ 時間、好ましくは $0.5\sim 1$ 時間程度である。

[0503] (工程3)

本工程は化合物 (CXIII) を塩酸で処理することにより化合物 (CXIV) もしくはその塩を製造する工程である。

塩酸の使用量は化合物 (CXIII) 1モルに対して、約 $1\sim 50$ モル当量であり、好ましくは約 $1\sim 5$ モル当量程度である。

本反応は、通常、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。溶媒としては、例えば、エーテル類 (ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなど)、アルコール類 (メタノール、エタノール、2-プロパノールなど)、ニトリル類 (アセトニトリル、ブチロニトリルなど)、アミド類 (N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドなど)、スルホキシド類 (ジメチルスルホキシドなど)、水などが例示でき、適宜混合して用いても良い。

反応温度は、通常、約 $0\sim 150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは約 $20\sim 100^{\circ}\text{C}$ 程度であり、反応時間は、通常、約 $0.5\sim 48$ 時間、好ましくは $0.5\sim 24$ 時

間程度である。

[0504] (工程4)

本工程は化合物(CXIV)をポリリン酸で処理することにより化合物(CXV)を製造する工程である。

ポリリン酸の使用量は化合物(CXIV)1モルに対して、約1~50モル当量であり、好ましくは約1~5モル当量程度である。

反応温度は、通常、約20~150℃、好ましくは約50~100℃程度であり、反応時間は、通常、約0.5~24時間、好ましくは0.5~10時間程度である。

[0505] (工程5)

本工程は化合物(CXV)をトリフルオロ酢酸溶媒中、トリエチルシランで処理することにより化合物(CXVI)を製造する工程である。

トリエチルシランの使用量は化合物(CXV)1モルに対して、約1~10モル当量であり、好ましくは約1~2モル当量程度である。

反応温度は、通常、約-20~100℃、好ましくは約0~30℃程度であり、反応時間は、通常、約0.5~100時間、好ましくは1~50時間程度である。

[0506] (工程6)

本工程は化合物(CXVI)をアミノ化反応により化合物(LVII)を製造する工程である。

本工程はI法の工程3に記載した方法と同様の方法により行うことができる。

[0507] 前記反応により、目的物が遊離の状態で得られる場合には、常法に従って塩に変換してもよく、また塩として得られる場合には、常法に従って遊離体または他の塩に変換することもできる。かくして得られる化合物(I)は、公知の手段、例えば、転溶、濃縮、溶媒抽出、分溜、結晶化、再結晶、クロマトグラフィー等により反応溶液から単離、精製することができる。

[0508] 化合物(I)が、互変異性体、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回

転異性体などの異性体を有する場合には、いずれか一方の異性体も混合物も本発明の化合物に包含される。さらに、化合物(1)に光学異性体が存在する場合には、ラセミ体から分割された光学異性体も化合物(1)に包含される。

化合物(1)は、結晶であってもよく、結晶形が単一であっても結晶形混合物であっても化合物(1)に包含される。

化合物(1)は、薬学的に許容され得る共結晶または共結晶塩であってもよい。ここで、共結晶または共結晶塩とは、各々が異なる物理的特性(例えば、構造、融点、融解熱、吸湿性、溶解性および安定性等)を持つ、室温で二種またはそれ以上の独特な固体から構成される結晶性物質を意味する。共結晶または共結晶塩は、自体公知の共結晶化法に従い製造することができる。

化合物(1)は、溶媒和物(例えば、水和物(例、1水和物、2水和物など))であっても、無溶媒和物(例えば、非水和物など)であってもよく、いずれも化合物(1)に包含される。

[0509] 同位元素(例、 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{14}C 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{125}I など)などで標識または置換された化合物も、化合物(1)に包含される。同位元素で標識または置換された化合物(1)は、例えば、陽電子断層法(Positron Emission Tomography: PET)において使用するトレーサー(PETトレーサー)として用いることができ、医療診断などの分野において有用である。

[0510] 化合物(1)のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物(1)に変換する化合物、即ち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物(1)に変化する化合物、胃酸等により加水分解等を起こして化合物(1)に変化する化合物をいう。化合物(1)のプロドラッグとしては、化合物(1)のアミノがアシル化、アルキル化またはりん酸化された化合物(例、化合物(1)のアミノがエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチルー2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラ

ニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化または *tert*-ブチル化された化合物等) ; 化合物 (1) のヒドロキシがアシル化、アルキル化、りん酸化またはほう酸化された化合物 (例、化合物 (1) のヒドロキシがアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、スクシニル化、フマリル化、アラニル化またはジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等) ; 化合物 (1) のカルボキシがエステル化またはアミド化された化合物 (例、化合物 (1) のカルボキシがエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化またはメチルアミド化された化合物等) ; 等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物 (1) から製造することができる。

また、化合物 (1) のプロドラッグは、広川書店 1990 年刊「医薬品の開発」第 7 巻分子設計 163 頁から 198 頁に記載されているような生理的条件下で化合物 (1) に変化するものであってもよい。

[0511] 化合物 (1) およびそのプロドラッグ〔以下、本発明化合物と略記することもある〕は、優れた $ROR\gamma t$ 阻害活性を示すことから、この作用に基づく安全な医薬としても有用である。

例えば、本発明化合物を含有してなる本発明の医薬は、哺乳動物 (例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル、ヒト等) に対して、 $ROR\gamma t$ 関連疾患、 $Th17$ 細胞関連疾患ならびに $IL-17A$ や $IL-17F$ 関連疾患、より具体的には、以下 (1) ~ (4) に記載の疾患の予防または治療剤として用いることができる。

(1) 炎症性疾患 (例、関節リウマチ、急性膵炎、慢性膵炎、喘息、気管支喘息、成人呼吸困難症候群、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、炎症性骨疾患、炎症性肺疾患、炎症性腸疾患、セリアック病、肝炎、全身性炎症反応症候

群（S I R S）、手術または外傷後の炎症、肺炎、腎炎、髄膜炎、膀胱炎、咽喉頭炎、胃粘膜損傷、脊椎炎、関節炎、皮膚炎、慢性肺炎、気管支炎、肺梗塞、珪肺症、肺サルコイドーシス、ぶどう膜炎等）、

（２）自己免疫性疾患（例、関節リウマチ、強直性脊椎炎、乾癬、多発性硬化症（MS）、多発性筋炎、皮膚筋炎（DM）、結節性多発性動脈炎（PN）、混合性結合性組織症（MCTD）、シェーグレン症候群、全身性エリテマトーデス（SLE）、強皮症、深在性紅斑性狼瘡、慢性甲状腺炎、グレーブス病、自己免疫性胃炎、Ⅰ型およびⅡ型糖尿病、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性好中球減少症、血小板減少症、アトピー性皮膚炎、慢性活動性肝炎、重症筋無力症、炎症性腸疾患（IBD）、潰瘍性大腸炎（UC）、クローン病、移植片対宿主疾患、アジソン病、異常免疫応答、関節炎、皮膚炎、放射線皮膚炎等）、

（３）骨・関節変性疾患（例、関節リウマチ、骨粗鬆症、変形性関節症等）、

（４）腫瘍性疾患〔例、悪性腫瘍、血管新生緑内障、幼児性血管腫、多発性骨髄腫、急性骨髄芽球性白血病、慢性肉腫、多発性骨髄腫、慢性骨髄性白血病、転移黒色腫、カポジ肉腫、血管増殖、悪液質、乳癌の転移等、癌（例、大腸癌（例、家族性大腸癌、遺伝性非ポリポーシス大腸癌、消化管間質腫瘍など）、肺癌（例、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、悪性中皮腫など）、中皮腫、膵臓癌（例、膵管癌など）、胃癌（例、乳頭腺癌、粘液性腺癌、腺扁平上皮癌など）、乳癌（例、浸潤性乳管癌、非浸潤性乳管癌、炎症性乳癌など）、卵巣癌（例、上皮性卵巣癌、性腺外胚細胞腫瘍、卵巣性胚細胞腫瘍、卵巣低悪性度腫瘍など）、前立腺癌（例、ホルモン依存性前立腺癌、ホルモン非依存性前立腺癌など）、肝臓癌（例、原発性肝癌、肝外胆管癌など）、甲状腺癌（例、甲状腺髄様癌など）、腎臓癌（例、腎細胞癌、腎盂と尿管の移行上皮癌など）、子宮癌、子宮体癌、脳腫瘍（例、松果体星細胞腫瘍、毛様細胞性星細胞腫、びまん性星細胞腫、退形成性星細胞腫など）、黒色腫（メラノーマ）、肉腫、膀胱癌、多発性骨髄腫を含む血液癌等、下垂体腺腫、神経

膠腫、聴神経鞘腫、網膜肉腫、頭頸部癌、咽頭癌、喉頭癌、舌癌、胸腺腫、食道癌、十二指腸癌、結腸癌、直腸癌、肝細胞癌、膵内分泌腫瘍、胆管癌、胆嚢癌、陰茎癌、尿管癌、精巣腫瘍、外陰癌、子宮頸部癌、子宮体部癌、子宮肉腫、絨毛性疾患、腫瘍、皮膚癌、菌状息肉症、基底細胞腫、軟部肉腫、悪性リンパ腫、ホジキン病、骨髓異形成症候群、急性リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病、成人T細胞白血病、慢性骨髓増殖性疾患、膵内分泌腫瘍、線維性組織球腫、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、原発不明癌〕。

[0512] 本発明の医薬は、好ましくは、乾癬、炎症性腸疾患（IBD）、潰瘍性大腸炎（UC）、クローン病（CD）、リウマチ性関節炎、多発性硬化症、ぶどう膜炎、喘息、強直性脊椎炎、全身性エリテマトーデス（SLE）などの予防または治療剤として用いることができる。

[0513] 別の態様では、本発明の医薬は、好ましくは、自己免疫性疾患、炎症性疾患、骨・関節疾患または腫瘍性疾患、特に好ましくは、乾癬、炎症性腸疾患（IBD）、潰瘍性大腸炎（UC）、クローン病（CD）、リウマチ性関節炎、多発性硬化症、ぶどう膜炎、喘息、強直性脊椎炎、全身性エリテマトーデス（SLE）、慢性閉塞性肺疾患、卵巣癌、非小細胞肺癌、乳癌、胃癌、頭頸部癌、前立腺癌または子宮体癌の予防または治療剤として用いることができる。

[0514] ここで、上記疾患の「予防」とは、例えば、当該疾患に関連する何らかの因子により、発症の危険性が高いと予想される当該疾患を発症していない患者あるいは発症しているが自覚症状のない患者に対し、本発明の化合物を含む医薬を投与すること、あるいは当該疾患治療後、当該疾患の再発が懸念される患者に対し、本発明の化合物を含む医薬を投与することを意味する。

[0515] 本発明の医薬は、体内動態（例、血中薬物半減期）に優れ、毒性が低く（例、HERG阻害、CYP阻害、CYP誘導）、薬物相互作用の軽減が認められる。また、経口投与時の薬物動態に特に優れ、*in vivo*活性に優れる。本発明化合物をそのまま、あるいは医薬製剤の製造法で一般的に用いられている自体公知の手段に従って、薬理的に許容される担体と混合して医薬組成

物とし、本発明の医薬として使用することができる。本発明の医薬は、哺乳動物（例えば、ヒト、サル、ウシ、ウマ、ブタ、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ヒツジ、ヤギ等）に対して、経口的、または非経口的に安全に投与できる。

[0516] 本発明化合物を含有する医薬は、医薬製剤の製造法として自体公知の方法（例、日本薬局方記載の方法等）に従って、本発明化合物を単独で、または本発明化合物と薬理的に許容される担体とを混合した医薬組成物として使用することができる。本発明化合物を含有する医薬は、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠、舌下錠、口腔内崩壊錠、バッカル錠等を含む）、丸剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤（ソフトカプセル剤、マイクロカプセル剤を含む）、トローチ剤、シロップ剤、液剤、乳剤、懸濁剤、放出制御製剤（例、速放性製剤、徐放性製剤、徐放性マイクロカプセル剤）、エアゾール剤、フィルム剤（例、口腔内崩壊フィルム、口腔粘膜貼付フィルム）、注射剤（例、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤）、点滴剤、経皮吸収型製剤、軟膏剤、ローション剤、貼付剤、坐剤（例、肛門坐剤、膣坐剤）、ペレット、経鼻剤、経肺剤（吸入剤）、点眼剤等として、経口的または非経口的（例、静脈内、筋肉内、皮下、臓器内、鼻腔内、皮内、点眼、脳内、直腸内、膣内、腹腔内、腫瘍内部、腫瘍の近位、病巣等）に安全に投与することができる。

[0517] 本発明化合物の、本発明の医薬中の含有量は、医薬全体の約0.01重量%～約100重量%である。該投与量は、投与対象、投与ルート、疾患等により異なるが、例えば、炎症性腸疾患（IBD）の患者（体重約60kg）に対し、経口剤として、1日当たり、有効成分（化合物（I））として約0.1mg/kg体重～約30mg/kg体重、好ましくは約1mg/kg体重～20mg/kg体重を、1日1回～数回、好ましくは1日1回または2～3回に分けて投与すればよい。

[0518] 本発明の医薬の製造に用いられてもよい薬理的に許容される担体としては、医薬素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が挙げられ、例え

ば、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤および崩壊剤、あるいは液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤および無痛化剤等が挙げられる。更に必要に応じ、通常防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤等の添加物を適宜、適量用いることもできる。

[0519] 賦形剤としては、例えば、乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸等が挙げられる。

滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカ等が挙げられる。

結合剤としては、例えば、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、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等が挙げられる。

崩壊剤としては、例えば、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、L-ヒドロキシプロピルセルロース等が挙げられる。

溶剤としては、例えば、注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油等が挙げられる。

溶解補助剤としては、例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。

懸濁化剤としては、例えば、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン等の界面活性剤；例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子等が挙げられる。

[0520] 等張化剤としては、例えば、ブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール等が挙げられる。

緩衝剤としては、例えば、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等の緩衝液等が挙げられる。

無痛化剤としては、例えば、ベンジルアルコール等が挙げられる。

防腐剤としては、例えば、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸等が挙げられる。

抗酸化剤としては、例えば、亜硫酸塩、アスコルビン酸、 α -トコフェロール等が挙げられる。

[0521] 各種疾患の予防・治療に際し、本発明化合物は、他の薬剤と共に用いることもできる。以下、本発明化合物と他の薬物の併用時に使用する医薬を「本発明の併用剤」と称する。

例えば、本発明化合物がROR γ t阻害剤、Th17細胞阻害剤、IL-17A又はIL-17F阻害剤として用いられる場合、以下の薬物と併用することができる。

(1) 非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs)

(i) Classical NSAIDs

アルコフェナク、アセクロフェナク、スリンダク、トルメチン、エトドラク、フェノプロフェン、チアプロフェン酸、メクロフェナム酸、メロキシカム、テオキシカム、ロルノキシカム、ナブメトン、アセトアミノフェン、フェナセチン、エテンザミド、スルピリン、アンチピリン、ミグレニン、アスピリン、メフェナム酸、フルフェナム酸、ジクロフェナックナトリウム、ロキソプロフェンナトリウム、フェニルブタゾン、インドメタシン、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン、オキサプロジン、フルルビプロフェン、フェンブフェン、プラノプロフェン、フロクタフェニン、ピロキシカム、エピリゾール、塩酸チアラミド、ザルトプロフェン、メシル酸ガベキサート、メシル酸カモスタット、ウリナスタチン、コルヒチン、プロベネシド

、スルフィンピラゾン、ベンズブロマロン、アロプリノール、金チオリンゴ酸ナトリウム、ヒアルロン酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、塩酸モルヒネ、サリチル酸、アトロピン、スコポラミン、モルヒネ、ペチジン、レボルファノール、オキシモルフォンまたはその塩等。

(ii) シクロオキシゲナーゼ抑制薬 (COX-1 選択的阻害薬、COX-2 選択的阻害薬等)

サリチル酸誘導体 (例、セレコキシブ、アスピリン)、エトリコキシブ、バルデコキシブ、ジクロフェナック、インドメタシン、ロキソプロフェン等。

(iii) Nitric oxide 遊離型 NSAIDs

[0522] (2) 疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs)

(i) 金製剤

Auranofin 等。

(ii) ペニシラミン

D-ペニシラミン。

(iii) アミノサリチル酸製剤

スルファサラジン、メサラミン、オルサラジン、バルサラジド。

(iv) 抗マラリア薬

クロロキン等。

(v) ピリミジン合成阻害薬

レフルノミド等。

(vi) タクロリムス

[0523] (3) 抗サイトカイン薬

(I) タンパク質製剤

(i) TNF 阻害薬

エタナーセプト、インフリキシマブ、アダリムマブ、セルトリズマブ ペゴール、ゴリムマブ、PASSTNF- α 、可溶性TNF- α 受容体、TNF- α 結合蛋白、抗TNF- α 抗体等。

- (ii) インターロイキン-1 阻害薬
アナキンラ(インターロイキン-1受容体拮抗薬)、可溶性インターロイキン-1受容体等。
- (iii) インターロイキン-6 阻害薬
トシリズマブ(抗インターロイキン-6受容体抗体)、抗インターロイキン-6抗体等。
- (iv) インターロイキン-10薬
インターロイキン-10等。
- (v) インターロイキン-12/23 阻害薬
ウステキヌマブ、ブリアキヌマブ(抗インターロイキン-12/23抗体)等。
- (vi) B細胞活性化阻害薬
リツキサソ、ベンリスタ等。
- (vii) 共刺激分子関連タンパク質製剤
アバダセプト等。
- (II) 非タンパク質製剤
 - (i) MAPK 阻害薬
BMS-582949等。
 - (ii) 遺伝子調節薬
NF- κ , NF- κ B, IKK-1, IKK-2, AP-1等シグナル伝達に関係する分子の阻害薬等。
 - (iii) サイトカイン産生抑制薬
イグラチモド、テトミラスト等。
 - (iv) TNF- α 変換酵素阻害薬
 - (v) インターロイキン-1 β 変換酵素阻害薬
ベルナカサン(Belnacasan)等。
 - (vi) インターロイキン-6拮抗薬
HMPL-004等。
 - (vii) インターロイキン-8阻害薬

IL-8拮抗薬、CXCR1 & CXCR2拮抗薬、レパレキシン等。

(viii) ケモカイン拮抗薬

CCR9拮抗薬 (バーシルノン (Vercirnon sodium) , CCX025、N - {4 - クロロ - 2 - [(1 - オキシドピリジン - 4 - イル) カルボニル] フェニル} - 4 - (プロパン - 2 - イルオキシ) ベンゼンスルホンアミド)、MCP-1拮抗薬等。

(ix) インターロイキン - 2 受容体拮抗薬

デニロイキン、ディフチトックス等。

(x) Therapeutic vaccines

TNF- α ワクチン等。

(xi) 遺伝子治療薬

インターロイキン-4、インターロイキン-10、可溶性インターロイキン-1受容体、可溶性TNF- α 受容体等抗炎症作用を有する遺伝子の発現を亢進させることを目的とした遺伝子治療薬。

(xii) アンチセンス化合物

ISIS-104838等。

[0524] (4) インテグリン阻害薬

ナタリズマブ、ベドリズマブ、AJM300、TRK-170、E6007等。

(5) 免疫調節薬 (免疫抑制薬)

メトトレキサート、シクロフォスファミド、MX-68、アチプリモド、ディハイドロクロライド、アバタセプト (Abatacept) 、CKD-461、リメクソロン、シクロスポリン、タクロリムス、グスペリムス、アザチオプリン、抗リンパ血清、乾燥スルホ化免疫グロブリン、エリスロポイエチン、コロニー刺激因子、インターロイキン、インターフェロン等。

(6) プロテアソーム阻害薬

ベルケード等。

(7) JAK阻害薬

トファシチニブ等。

(8) ステロイド薬

デキサメサゾン、ヘキサストロール、メチマゾール、ベタメタゾン、トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルオシノロンアセトニド、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、酢酸コルチゾン、ヒドロコルチゾン、フルオロメトロン、プロピオン酸ベクロメタゾン、エストリオール等。

(9) アンジオテンシン変換酵素阻害薬

エナラプリル、カプトプリル、ラミプリル、リシノプリル、シラザプリル、ペリンドプリル等。

[0525] (10) アンジオテンシンII受容体拮抗薬

カンデサルタンシレキセチル、バルサルタン、イルベサルタン、オルメサルタン、エプロサルタン等。

(11) 利尿薬

ヒドロクロチアジド、スピロラクトン、フロセミド、インダパミド、ベンドロフルアジド、シクロペンチアジド等。

(12) 強心薬

ジゴキシン、ドブタミン等。

(13) β 受容体拮抗薬

カルベジロール、メトプロロール、アテノロール等。

(14) Ca感受性増強薬

カルダレット水和物 (Caldaret hydrate) 等。

(15) Caチャネル拮抗薬

ニフェジピン、ジルチアゼム、ベラパミル等。

(16) 抗血小板薬、抗凝固薬

ヘパリン、アスピリン、ワルファリン等。

(17) HMG-C o A還元酵素阻害薬

アトルバスタチン、シンバスタチン等。

[0526] (18) 避妊薬

(i) 性ホルモンまたはその誘導体

黄体ホルモンまたはその誘導体（プロゲステロン、 17α -ヒドロキシプロゲステロン、メドロキシプロゲステロン、酢酸メドロキシプロゲステロン、ノルエチステロン、ノルエチステロンエナンタート、ノルエチンドロン、酢酸ノルエチンドロン、ノルエチノドレル、レボノルゲストレル、ノルゲストレル、二酢酸エチノジオール、デソゲストレル、ノルゲスチメート、ゲストデン、プロゲスチン、エトノゲストレル、ドロスピレノン、ジエノゲスト、トリメゲストン、ネストロン、酢酸クロマジノン、ミフェプリストン、酢酸ノメゲストロール、トサゲスチン (Tosagestin)、TX-525、エチニルエストラジオール/TX525 (Ethinylestradiol/TX525)) あるいは黄体ホルモンまたはその誘導体と卵胞ホルモンまたはその誘導体（エストラジオール、安息香酸エストラジオール、エストラジオールシピオネート、エストラジオールジプロピオナート、エストラジオールエナンタート、エストラジオールヘキサヒドロベンゾアート、エストラジオールフェニルプロピオナート、エストラジオールウンデカノアート、吉草酸エストラジオール、エストロン、エチニルエストラジオール、メストラノール）との合剤等。

(ii) 抗卵胞ホルモン薬

オルメロキシフェン、ミフェプリストン、Org-33628等。

(iii) 殺精子薬

ウシエルセル等。

[0527] (19) その他

(i) T細胞阻害薬

(ii) イノシンーリン酸脱水素酵素 (IMP DH) 阻害薬

マイコフェノレート モフェチル等。

(iii) 接着分子阻害薬

アリカフォルセンナトリウム (Alicaforsen sodium)、セレクチン阻害薬、ELAM-1阻害薬、VCAM-1阻害薬、ICAM-1阻害薬等。

(iv) サリドマイド

- (v) カテプシン阻害薬
- (vi) マトリックスメタロプロテアーゼ (MMPs) 阻害薬
V-85546等。
- (vii) グルコース-6-リン酸脱水素酵素阻害薬
- (viii) Dihydroorotate脱水素酵素 (DHODH) 阻害薬
- (ix) ホスホジエステラーゼIV (PDEIV) 阻害薬
ロフルミラスト、アプレミラスト、CG-1088等。
- (x) ホスホリパーゼA₂阻害薬
- (xi) iNOS阻害薬
VAS203等。
- (xii) Microtubule刺激薬
パクリタキセル等。
- (xiii) Microtubule阻害薬
リューマコン等。
- (xiv) MHCクラスII拮抗薬
- (xv) Prostacyclin作働薬
イロプロスト等。
- (xvi) CD4拮抗薬
ザノリムマブ等。
- (xvii) CD23拮抗薬
- (xviii) LTB₄受容体拮抗薬
DW-1350等。
- (xix) 5-リポキシゲナーゼ阻害薬
ジリユートン等。
- (xx) コリンエステラーゼ阻害薬
ガランタミン等。
- (xxi) チロシンキナーゼ阻害薬
Tyk2阻害薬 (W02010/142752) 等。

(xxii) カレプシン B 阻害薬

(xxiii) Adenosine deaminase 阻害薬

ペントスタチン等。

(xxiv) 骨形成刺激薬

(xxv) ジペプチジルペプチダーゼ阻害薬

(xxvi) コラーゲン作働薬

(xxvii) Capsaicin クリーム

(xxviii) ヒアルロン酸誘導体

シンビスク (hylan G-F 20)、オルソビスク等。

(xxix) 硫酸グルコサミン

(xxx) アミプリローゼ

(xxxi) CD-20 阻害薬

リツキシマブ、イブリツモマブ、トシツモマブ、オフアツマブ等。

(xxxii) BAFF 阻害薬

ベリムマブ、タバルマブ、アタシセプト、ブリシビモド (Blisibimod) 等

。

(xxxiii) CD52 阻害薬

アレムツズマブ等。

[0528] 上記以外の併用薬物としては、例えば、抗菌薬、抗真菌薬、抗原虫薬、抗生物質、鎮咳・去たん薬、鎮静薬、麻酔薬、抗潰瘍薬、不整脈治療薬、降圧利尿薬、抗凝血薬、精神安定薬、抗精神病薬、抗腫瘍薬、抗高脂血症薬、筋弛緩薬、抗てんかん薬、抗うつ薬、抗アレルギー薬、強心薬、不整脈治療薬、血管拡張薬、血管収縮薬、糖尿病治療薬、麻薬拮抗薬、ビタミン薬、ビタミン誘導体、抗喘息薬、頻尿・尿失禁治療薬、アトピー性皮膚炎治療薬、アレルギー性鼻炎治療薬、昇圧薬、エンドトキシン拮抗薬あるいは抗体、シグナル伝達阻害薬、炎症性メディエーター作用抑制薬、炎症性メディエーター作用抑制抗体、抗炎症性メディエーター作用抑制薬、抗炎症性メディエーター作用抑制抗体等が挙げられる。具体的には、以下のものが挙げられる。

[0529] (1) 抗菌薬

(i) サルファ剤

スルファメチゾール、スルフィソキサゾール、スルファモノメトキシ、サラゾスルファピリジン、スルファジアジン銀等。

(ii) キノリン系抗菌薬

ナリジクス酸、ピペミド酸三水和物、エノキサシン、ノルフロキサシン、オフロキサシン、トシル酸トスフロキサシン、塩酸シプロフロキサシン、塩酸ロメフロキサシン、スパルフロキサシン、フレロキサシン等。

(iii) 抗結核薬

イソニアジド、エタンブトール（塩酸エタンブトール）、パラアミノサリチル酸（パラアミノサリチル酸カルシウム）、ピラジナミド、エチオナミド、プロチオナミド、リファンピシン、硫酸ストレプトマイシン、硫酸カナマイシン、サイクロセリン等。

(iv) 抗酸菌薬

ジアフェニルスルホン、リファンピシン等。

(v) 抗ウイルス薬

イドクスウリジン、アシクロビル、ビタラビン、ガンシクロビル等。

[0530] (vi) 抗HIV薬

ジドブジン、ジダノシン、ザルシタビン、硫酸インジナビルエタノール付加物、リトナビル等。

(vii) 抗スピロヘータ薬

(viii) 抗生物質

塩酸テトラサイクリン、アンピシリン、ペペラシリン、ゲンタマイシン、ジベカシン、カネンドマイシン、リビドマイシン、トブラマイシン、アミカシン、フラジオマイシン、シソマイシン、テトラサイクリン、オキシテトラサイクリン、ロリテトラサイクリン、ドキシサイクリン、アンピシリン、ペペラシリン、チカルシリン、セファロチン、セファピリン、セファロリジン、セファクロル、セファレキシン、セフロキサジン、セファドロキシル、セ

ファミンドール、セフトラム、セフロキシム、セフォチラム、セフォチラムヘキサセチル、セフロキシムアキサセチル、セフジニル、セフジトレンピボキシル、セフタジジム、セフピラミド、セフスロジン、セフメノキシム、セフポドキシムプロキサセチル、セフピロム、セファゾプラン、セフェピム、セフスロジン、セフメノキシム、セフメタゾール、セフミノクス、セフォキシチン、セフブペラゾン、ラタモキナセフ、フロモキセフ、セファゾリン、セフォタキシム、セフォペラゾン、セフチゾキシム、モキサラクタム、チエナマイシン、スルファゼシン、アズスレオナムまたはそれらの塩、グリセオフルビン、ランカシジン類〔ジャーナル・オブ・アンチバイオティクス (J. Antibiotics), 38, 877-885 (1985)〕、アゾール系化合物〔2-〔(1R, 2R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル〕-4-〔4-(2,2,3,3-テトラフルオロプロポキシ)フェニル〕-3-(2H,4H)-1,2,4-トリアゾロン、フルコナゾール、イトラコナゾール等〕等。

[0531] (2) 抗真菌薬

- (i) ポリエチレン系抗生物質 (例、アムホテリシンB、ナイスタチン、トリコマイシン)
- (ii) グリセオフルビン、ピロールニトリン等
- (iii) シトシン代謝拮抗薬 (例、フルシトシン)
- (iv) イミダゾール誘導体 (例、エコナゾール、クロトリマゾール、硝酸ミコナゾール、ビホナゾール、クロコナゾール)
- (v) トリアゾール誘導体 (例、フルコナゾール、イトラコナゾール)
- (vi) チオカルバミン酸誘導体 (例、トリナフトール) 等。

(3) 抗原虫薬

メトロニダゾール、チニダゾール、クエン酸ジエチルカルバマジン、塩酸キニーネ、硫酸キニーネ等。

[0532] (4) 鎮咳・去たん薬

塩酸エフェドリン、塩酸ノスカピン、リン酸コデイン、リン酸ジヒドロコデイン、塩酸イソプロテレノール、塩酸エフェドリン、塩酸メチルエフェドリン、塩酸ノスカピン、アロクラマイド、クロルフェジアノール、ピコペリダミン、クロペラスチン、プロトキロール、イソプロテレノール、サルブタモール、テレブタリン、オキシメテバノール、塩酸モルヒネ、臭化水素酸デキストロメトルファン、塩酸オキシコドン、リン酸ジメモルファン、ヒベンズ酸チペピジン、クエン酸ペントキシベリン、塩酸クロフェダノール、ベンゾナテート、グアイフェネシン、塩酸ブロムヘキシシン、塩酸アンブロキシソール、アセチルシステイン、塩酸エチルシステイン、カルボシステイン等。

(5) 鎮静薬

塩酸クロルプロマジン、硫酸アトロピン、フェノバルビタール、バルビタール、アモバルビタール、ペントバルビタール、チオペンタールナトリウム、チアミラールナトリウム、ニトラゼパム、エスタゾラム、フルラザパム、ハロキサゾラム、トリアゾラム、フルニトラゼパム、ブロムワレリル尿素、抱水クロラル、トリクロホスナトリウム等。

[0533] (6) 麻酔薬

(6-1) 局所麻酔薬

塩酸コカイン、塩酸プロカイン、リドカイン、塩酸ジブカイン、塩酸テトラカイン、塩酸メピバカイン、塩酸ブピバカイン、塩酸オキシプロカイン、アミノ安息香酸エチル、オキセサゼイン等。

(6-2) 全身麻酔薬

(i) 吸入麻酔薬 (例、エーテル、ハロタン、亜酸化窒素、インフルラン、エンフルラン)、

(ii) 静脈麻酔薬 (例、塩酸ケタミン、ドロペリドール、チオペンタールナトリウム、チアミラールナトリウム、ペントバルビタール) 等。

(7) 抗潰瘍薬

塩酸ヒスチジン、ランソプラゾール、メトクロプラミド、ピレンゼピン、シメチジン、ラニチジン、ファモチジン、ウロガストロン、オキセサゼイン

、プログルミド、オメプラゾール、スクラルファート、スルピリド、セトラキサート、ゲファルナート、アルジオキサ、テプレノン、プロスタグランジン等。

(8) 不整脈治療薬

(i) ナトリウムチャンネル遮断薬 (例、キニジン、プロカインアミド、ジソピラミド、アジマリン、リドカイン、メキシレチン、フェニトイン)、

(ii) β 遮断薬 (例、プロプラノロール、アルプレノロール、塩酸ブフェトロール、オクスプレノロール、アテノロール、アセブトロール、メトプロロール、ピソプロロール、ピンドロール、カルテオロール、塩酸アロチノロール)、

(iii) カリウムチャンネル遮断薬 (例、アミオダロン)、

(iv) カルシウムチャンネル遮断薬 (例、ベラパミル、ジルチアゼム) 等。

[0534] (9) 降圧利尿薬

ヘキサメトニウムブロミド、塩酸クロニジン、ヒドロクロロチアジド、トリクロルメチアジド、フロセミド、エタクリン酸、ブメタニド、メフルシド、アゾセミド、スピロラクトン、カンレノ酸カリウム、トリアムテレン、アミロリド、アセタゾラミド、D-マンニトール、イソソルビド、アミノフィリン等。

(10) 抗凝血薬

ヘパリンナトリウム、クエン酸ナトリウム、活性化プロテインC、組織因子経路阻害剤、アンチトロンビンIII、ダルテパリンナトリウム、ワルファリンカリウム、アルガトロバン、ガベキサート、クエン酸ナトリウム、オザグレルナトリウム、イコサペンタ酸エチル、ベラプロストナトリウム、アルプロスタジル、塩酸チクロピジン、ペントキシフィリン、ジピリダモール、チソキナーゼ、ウロキナーゼ、ストレプトキナーゼ等。

(11) 精神安定薬

ジアゼパム、ロラゼパム、オキサゼパム、クロルジアゼポキシド、メダゼパム、オキサゾラム、クロキサゾラム、クロチアゼパム、ブロマゼパム、エ

チゾラム、フルジアゼパム、ヒドロキシジン等。

(12) 抗精神病薬

塩酸クロルプロマジン、プロクロルペラジン、トリフロペラジン、塩酸チオリダジン、マレイン酸ペルフェナジン、エナント酸フルフェナジン、マレイン酸プロクロルペラジン、マレイン酸レボメプロマジン、塩酸プロメタジン、ハロペリドール、ブロムペリドール、スピペロン、レセルピン、塩酸クロカプラミン、スルピリド、ゾテピン等。

[0535] (13) 抗腫瘍薬

6-O-(N-クロロアセチルカルバモイル)フマギロール、ブレオマイシン、メトトレキサート、アクチノマイシンD、マイトマイシンC、ダウノルビシン、アドリアマイシン、ネオカルチノスタチン、シトシンアラビノシド、フルオロウラシル、テトラヒドロフリル-5-フルオロウラシル、ピシバニール、レンチナン、レバミゾール、ベスタチン、アジメキソン、グリチルリチン、塩酸ドキシソルビシン、塩酸アクラルビシン、塩酸ブレオマイシン、硫酸ヘプロマイシン、硫酸ビンクリスチン、硫酸ビンブラスチン、塩酸イリノテカン、シクロフォスファミド、メルファラン、ブスルファン、チオテパ、塩酸プロカルバジン、シスプラチン、アザチオプリン、メルカプトプリン、テガフル、カルモフル、シタラビン、メチルテストステロン、プロピオン酸テストステロン、エナント酸テストステロン、メピチオスタン、ホスフェストロール、酢酸クロルマジノン、酢酸リユープロレリン、酢酸ブセレリン等。

(14) 抗高脂血症薬

クロフィブラート、2-クロロ-3-[4-(2-メチル-2-フェニルプロポキシ)フェニル]プロピオン酸エチル〔ケミカル・アンド・ファーマシューティカル・ブレティン (Chem. Pharm. Bull) , 38, 2792-2796 (1990)〕、プラバスタチン、シンバスタチン、プロブコール、ベザフィブラート、クリノフィブラート、ニコモール、コレスチラミン、デキストラン硫酸ナトリウム等。

(15) 筋弛緩薬

プリジノール、ツボクラリン、パンクロニウム、塩酸トルペリゾン、カルバミン酸クロルフェネシン、バクロフェン、クロルメザノン、メフェネシン、クロゾキサゾン、エペリゾン、チザニジン等。

(16) 抗てんかん薬

フェニトイン、エトサクシミド、アセタゾラミド、クロルジアゼポキシド、トリメタジオン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、スルチアム、バルプロ酸ナトリウム、クロナゼパム、ジアゼパム、ニトラゼパム等。

[0536] (17) 抗うつ薬

イミプラミン、クロミプラミン、ノキシプチリン、フェネルジン、塩酸アミトリプチリン、塩酸ノルトリプチリン、アモキサピン、塩酸ミアンセリン、塩酸マプロチリン、スルピリド、マレイン酸フルボキサミン、塩酸トラゾドン等。

(18) 抗アレルギー薬

ジフェンヒドラミン、クロルフェニラミン、トリペレナミン、メトジラミン、クレミゾール、ジフェニルピラリン、メトキシフェナミン、クロモグリク酸ナトリウム、トラニラスト、レピリナスト、アンレキサノクス、イブジラスト、ケトチフェン、テルフェナジン、メキタジン、塩酸アゼラスチン、エピナスチン、塩酸オザグレル、プラナルカスト水和物、セラトロダスト等。

(19) 強心薬

トランスバイオキソカンファー、テレフィロール、アミノフィリン、エチレフリン、ドパミン、ドブタミン、デノパミン、アミノフィリン、ベスナリノン、アムリノン、ピモベンダン、ユビデカレノン、ジギトキシン、ジゴキシン、メチルジゴキシン、ラナトシドC、G-ストロファンチン等。

(20) 血管拡張薬

オキシフェドリン、ジルチアゼム、トラゾリン、ヘキソベンジン、バメタ

ン、クロニジン、メチルドパ、グアナベンズ等。

(21) 血管収縮薬

ドパミン、ドブタミンデノパミン等。

(22) 降圧利尿薬

ヘキサメトニウムブロミド、ペントリニウム、メカミルアミン、エカラジン、クロニジン、ジルチアゼム、ニフェジピン等。

(23) 糖尿病治療薬

トルブタミド、クロルプロパミド、アセトヘキサミド、グリベンクラミド、トラザミド、アカルボース、エパルレスタット、トログリタゾン、グルカゴン、グリミジン、グリピジド、フェンフォルミン、ブフォルミン、メトフォルミン等。

[0537] (24) 麻薬拮抗薬

レバロルフアン、ナロルフィン、ナロキソンまたはその塩等。

(25) 脂溶性ビタミン薬

(i) ビタミンA類：ビタミンA₁、ビタミンA₂およびパルミチン酸レチノール

(ii) ビタミンD類：ビタミンD₁、D₂、D₃、D₄およびD₅

(iii) ビタミンE類： α -トコフェロール、 β -トコフェロール、 γ -トコフェロール、 δ -トコフェロール、ニコチン酸dl- α -トコフェロール

(iv) ビタミンK類：ビタミンK₁、K₂、K₃およびK₄

(v) 葉酸（ビタミンM）等。

(26) ビタミン誘導体

ビタミンの各種誘導体、例えば、5, 6-トランス-コレカルシフェロール、2, 5-ヒドロキシコレカルシフェロール、1- α -ヒドロキシコレカルシフェロール、カルシポトリオール等のビタミンD₃誘導体、5, 6-トランス-エルゴカルシフェロール等のビタミンD₂誘導体等。

(27) 抗喘息薬

塩酸イソプレナリン、硫酸サルブタモール、塩酸プロカテロール、硫酸テルブタリン、塩酸トリメトキノール、塩酸ツロブテロール、硫酸オルシプレ

ナリン、臭化水素酸フェノテロール、塩酸エフェドリン、臭化イプロトロピウム、臭化オキシトロピウム、臭化フルトロピウム、テオフィリン、アミノフィリン、クロモグリク酸ナトリウム、トラニラスト、レピリナスト、アンレキサノン、イブジラスト、ケトチフェン、テルフェナジン、メキタジン、アゼラスチン、エピナスチン、塩酸オザグレル、プランルカスト水和物、セラトロダスト、デキサメタゾン、プレドニゾロン、ヒドロコルチゾン、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム、プロピオン酸ベクロメタゾン、シクレソニド等。

(28) 頻尿・尿失禁治療薬

塩酸フラボキサート等。

(29) アトピー性皮膚炎治療薬

クロモグリク酸ナトリウム等。

[0538] (30) アレルギー性鼻炎治療薬

クロモグリク酸ナトリウム、マレイン酸クロルフェニラミン、酒石酸アリメマジン、フマル酸クレマスチン、塩酸ホモクロルシクリジン、フェキソフェナジン、メキタジン、フマル酸ケトチフェン、塩酸セチリジン、オキサトミド、アゼラスチン、エバスチン、塩酸エピナスチン、ロラタジン等。

(31) 昇圧薬

ドパミン、ドブタミン、デノパミン、ジギトキシン、ジゴキシン、メチルジゴキシン、ラナトシドC、G-ストロファンチン等。

(32) その他

ヒドロキシカム、ダイアセリン、メゲストロール酢酸、ニセロゴリン、プロスタグランジン類等。

[0539] 併用に際しては、本発明化合物と併用薬物の投与時期は限定されず、本発明化合物および併用薬物を、投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。併用薬物の投与量は、临床上用いられている投与量に準ずればよく、投与対象、投与ルート、疾患、組み合わせ等により適宜選択することができる。

併用の投与形態は、特に限定されず、投与時に、本発明化合物と併用薬物とが組み合わさっていてもよい。このような投与形態としては、例えば、（１）本発明化合物および併用薬物を同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、（２）本発明化合物および併用薬物を別々に製剤化して得られる２種の製剤の同一投与経路での同時投与、（３）本発明化合物および併用薬物を別々に製剤化して得られる２種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、（４）本発明化合物および併用薬物を別々に製剤化して得られる２種の製剤の異なる投与経路での同時投与、（５）本発明化合物および併用薬物を別々に製剤化して得られる２種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与（例えば、本発明化合物を投与した後の併用薬物の投与、またはその逆の順序での投与）等が挙げられる。

本発明の併用剤における本発明化合物および併用薬物との配合比は、投与対象、投与ルート、疾患等により適宜選択することができる。

例えば、本発明の併用剤における本発明化合物の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約０．０１～１００重量％、好ましくは約０．１～５０重量％、さらに好ましくは約０．５～２０重量％程度である。

[0540] 本発明の併用剤における併用薬物の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約０．０１～１００重量％、好ましくは約０．１～５０重量％、さらに好ましくは約０．５～２０重量％程度である。

本発明の併用剤における担体等の添加剤の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約１～９９．９９重量％、好ましくは約１０～９０重量％程度である。

また、本発明化合物および併用薬物をそれぞれ別々に製剤化する場合も同様の含有量でよい。

投与量は本発明化合物の種類、投与ルート、症状、患者の年齢等によっても異なるが、例えば、炎症性腸疾患（IBD）の患者（体重約６０kg）に経口的に投与する場合、１日当たり体重１kgあたり化合物（１）として約

0.1 mg/kg 体重～約30 mg/kg 体重、好ましくは約1 mg/kg 体重～20 mg/kg 体重を、1日1回～数回に分けて投与すればよい。

本発明の医薬が徐放性製剤である場合の投与量は、化合物(1)の種類と含量、剤形、薬物放出の持続時間、投与対象動物(例えば、マウス、ラット、ハムスター、モルモット、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ウマ、ブタ、ヒツジ、サル、ヒト等の哺乳動物)、投与目的により種々異なるが、例えば、非経口投与により適用する場合には、1週間に約0.1から約100 mgの化合物(1)が投与製剤から放出されるようにすればよい。

[0541] 併用薬物は、副作用が問題とならない範囲でどのような量を設定することも可能である。併用薬物としての一日投与量は、症状の程度、投与対象の年齢、性別、体重、感受性差、投与の時期、間隔、医薬製剤の性質、調剤、種類、有効成分の種類等によって異なり、特に限定されないが、薬物の量として通常、例えば、経口投与で哺乳動物1 kg 体重あたり約0.001～2000 mg、好ましくは約0.01～500 mg、さらに好ましくは、約0.1～100 mg 程度であり、これを通常1日1～4回に分けて投与する。

本発明の併用剤を投与するに際しては、本発明化合物と併用薬物とを同時期に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。時間差をおいて投与する場合、時間差は投与する有効成分、剤形、投与方法により異なるが、例えば、併用薬物を先に投与する場合、併用薬物を投与した後1分～3日以内、好ましくは10分～1日以内、より好ましくは15分～1時間以内に本発明化合物を投与する方法が挙げられる。本発明化合物を先に投与する場合、本発明化合物を投与した後、1分～1日以内、好ましくは10分～6時間以内、より好ましくは15分～1時間以内に併用薬物を投与する方法が挙げられる。

実施例

[0542] 以下に、実施例、製剤例および試験例に基づいて本発明をより詳細に説明するが、本発明は実施例により限定されるものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

実施例のカラムクロマトグラフィーにおける溶出は、特に言及しない限り、TLC (Thin Layer Chromatography, 薄層クロマトグラフィー) による観察下に行った。TLC観察においては、TLCプレートとしてメルク (Merck) 社製の60F254を用い、展開溶媒として、カラムクロマトグラフィーで溶出溶媒として用いた溶媒を用いた。また、検出にはUV検出器を採用した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにおいて、NHと記載した場合はアミノプロピルシラン結合シリカゲルを、Diolと記載した場合は3-(2,3-ジヒドロキシプロポキシ)プロピルシラン結合シリカゲルを用いた。分取HPLC (高速液体クロマトグラフィー) において、C18と記載した場合はオクタデシル結合シリカゲルを用いた。溶出溶媒は、特に断らない限り容量比を示す。室温とあるのは通常約10℃から35℃の温度を意味する。さらに、抽出液の乾燥には硫酸ナトリウムまたは硫酸マグネシウムを用いた。

実施例中に記載した化学構造式において、不斉炭素に結合する波線

[0543] [化104]



[0544] は立体化学が未決定だが1つの立体化学であることを示し、実線

[0545] [化105]



[0546] は2つの立体化学の混ざりであることを示す。

[0547] 本明細書中または実施例における略号の意味は以下の通りである。

LC : 液体クロマトグラフィー

MS : 質量分析スペクトル

API : 大気圧イオン化法

M : 化合物の分子量

NMR : 核磁気共鳴スペクトル

Hz : ヘルツ

J : カップリング定数

m : マルチプレット

q : クワルテット

t : トリプレット

d : ダブルプレット

s : シングレット

dt : ダブルトリプレット

sxt : セクステット

brs : ブロードシングレット

quant. : 定量的

ADDP : 1, 1' - (アゾジカルボニル) ジピペリジン

AIBN : 2, 2' -アゾビス (イソブチロニトリル)

BINAP : 2, 2' -ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1, 1' -ビナフチル

Boc : tert-ブチルオキシカルボニル基

Boc₂O : 炭酸ジ-tert-ブチル

CDI : カルボニルジイミダゾール

COMU : 1 - [(1 - (シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチリデンアミノオキシ) -ジメチルアミノ-モルホリノ)] カルベニウム ヘキサフルオロホスファート

CPME : シクロペンチル メチル エーテル

DBU : 1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカ-7-エン

DEAD : アゾジカルボン酸ジエチル

DIAD : アゾジカルボン酸ジイソプロピル

DIBAL-H : 水素化ジイソブチルアルミニウム

DEA : ジイソプロピルエチルアミン

DMA : N, N-ジメチルアセトアミド

DMAP : 4-ジメチルアミノピリジン

DME : ジメトキシエタン

DMF : N, N-ジメチルホルムアミド

DMSO : ジメチルスルホキシド

DPPA : ジフェニルリン酸アジド

Et₂O : ジエチルエーテル

EtOH : エタノール

HATU : 2-(1H-7-アザ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 ヘキサフルオロリン酸塩

HMDS : 1, 1, 1, 2, 2, 2-ヘキサメチルジシラン

HOBt : 1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-1-オール
水和物

IPe : ジイソプロピルエーテル

MeOH : メタノール

M : モル濃度

N : 規定濃度

NaHMDS : ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド

NBS : N-ブロモスクシンイミド

n-BuLi : 1.6M n-ブチルリチウム/ヘキサン溶液

NMP : N-メチル-2-ピロリドン

Pd(PPh₃)₄ : テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)

Pd₂(dba)₃ : トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)

PdCl₂(dppf) : 1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリド-ジクロロメタン錯体

PPA : ポリリン酸

PPh₃ : トリフェニルホスフィン

t- : tert-

T3P : 1.6M 2, 4, 6-トリプロピル-1, 3, 5, 2, 4, 6-トリオキサトリホスホリナン-2, 4, 6-トリオキシド/酢酸エチル溶液

, もしくはDMF溶液

TEA : トリエチルアミン

TFA : トリフルオロ酢酸

THF : テトラヒドロフラン

TMSCl : トリメチルシリルクロリド, 塩化トリメチルシラン

WSC : N¹-((エチルイミノ)メチレン)-N³, N³-ジメチルプロパン-1, 3-ジアミン 塩酸塩

XANTPHOS : 4, 5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9, 9-ジメチルキサンテン

[0548] 実施例 1

2-((3-ヒドロキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル)カルボニル)-6-メトキシ-N-(4-(トリメチルシリル)フェニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド

(工程 1)

0.5 M塩化(4-(ビス(トリメチルシリル)アミノ)フェニル)マグネシウム/THF溶液(100 mL, 50.00 mmol)に塩化トリメチルシリル(7.03 mL, 55.00 mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物に冷却しながら0.1 N塩酸を加え、10分間攪拌した。次いで、炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加え、有機層を分離した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒勾配; 5→30%酢酸エチル/ヘキサン)によって精製することにより4-(トリメチルシリル)アニリン(6.51 g, 39.4 mmol, 79%)を淡黄色油状物として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 0.09-0.19 (9H, m), 5.14 (2H, s), 6.49-6.60 (2H, m), 7.09-7.19 (2H, m).

[0549] (工程 2)

3-(2-アミノエチル)フェノール塩酸塩 (4.60 g, 26.49 mmol)、47%グリオキシル酸エチル (6.15 mL, 29.14 mmol) のトルエン/EtOH (50 mL) 混合溶液を18時間加熱還流した。反応混合物を減圧下に濃縮した。析出物をろ取り、酢酸エチル/ジエチルエーテルで洗浄することにより6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボン酸エチル塩酸塩 (6.15 g, 23.86 mmol, 90%) を白色結晶として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 1.25 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.94 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 3.35 (1H, brs), 3.38-3.52 (2H, m), 4.26 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 5.27 (1H, s), 6.64 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 6.73 (1H, dd, $J=8.7, 2.6$ Hz), 7.21 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 9.77 (1H, s), 9.99 (1H, brs) (遊離の1Hは観測されなかった)

[0550] (工程3)

Boc₂O (5.47 g, 25.06 mmol) を6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボン酸エチル塩酸塩 (6.15 g, 23.86 mmol) およびTEA (3.33 mL, 23.86 mmol) のTHF (65 mL) および水 (25 mL) 混合溶液に室温に加え、2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 5→30%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより6-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-1,2(1H)-ジカルボン酸 1-エチル 2-tert-ブチル (7.85 g, 24.43 mmol, quant.) を無色油状物として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 1.19-1.29 (3H, m), 1.45-1.52 (9H, m), 2.72-2.96 (2H, m

), 3.65–3.83 (2H, m), 4.08–4.19 (2H, m), 5.16–5.50 (2H, m), 6.63 (1H, s), 6.67–6.73 (1H, m), 7.31–7.37 (1H, m).

[0551] (工程4)

ヨードメタン (3.04 mL, 48.85 mmol) を6-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-1,2(1H)-ジカルボン酸 1-エチル 2-tert-ブチル (7.85 g, 24.43 mmol) および炭酸セシウム (10.35 g, 31.75 mmol) のDMF (50 mL) 溶液に室温に加え、2.5時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を0.1% チオ硫酸ナトリウム水溶液および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去することにより6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-1,2(1H)-ジカルボン酸 1-エチル 2-tert-ブチル (8.23 g, 24.54 mmol, 100%) を無色油状物として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.20–1.29 (3H, m), 1.46–1.51 (9H, m), 2.75–2.99 (2H, m), 3.69–3.81 (5H, m), 4.08–4.19 (2H, m), 5.33–5.51 (1H, m), 6.68 (1H, s), 6.77 (1H, dd, J = 8.3, 2.6 Hz), 7.36–7.43 (1H, m).

[0552] (工程5)

2N水酸化リチウム水溶液 (73.6 mL, 147.23 mmol) を6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-1,2(1H)-ジカルボン酸 1-エチル 2-tert-ブチル (8.23 g, 24.54 mmol) のEtOH (35 mL) およびTHF (35 mL) 混合溶液に室温に加え、2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、pHが3になるまで2N塩酸を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去することにより2-(tert-ブトキシカルボニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒド

ロイソキノリン-1-カルボン酸 (7.59 g, 24.70 mmol, quant.) を無色油状物として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.41–1.52 (9H, m), 2.72–3.00 (2H, m), 3.56–3.67 (1H, m), 3.71–3.87 (4H, m), 5.33–5.53 (1H, m), 6.68 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 6.77 (1H, dd, $J=8.7, 2.3$ Hz), 7.37 (1H, d, $J=8.7$ Hz) (遊離の1Hは観測されなかった)。

[0553] (工程6)

HATU (2.281 g, 6.00 mmol) を2-(tert-ブトキシカルボニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボン酸 (1.537 g, 5 mmol)、4-(トリメチルシリル)アニリン (0.827 g, 5.00 mmol) およびDIEA (1.742 mL, 10.00 mmol) のDMF (20 mL) 溶液に室温に加え、室温で15時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去し、析出物をIPE/ヘキサンで洗浄することにより6-メトキシ-1-((4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル (1.86 g, 4.09 mmol, 82%) を白色結晶として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 0.23 (9H, s), 1.52 (9H, s), 2.79–3.02 (3H, m), 3.51–3.87 (5H, m), 5.62 (1H, brs), 6.72 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 6.81 (1H, dd, $J=8.3, 2.6$ Hz), 7.41–7.54 (4H, m), 8.82 (1H, brs)。

[0554] (工程7)

冷却したTFA (25 mL) を6-メトキシ-1-((4-(トリメチル

ルシリル) フェニル) カルバモイル) - 3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -カルボン酸 tert-ブチル (1.86 g, 4.09 mmol) に加え、室温で5分間攪拌した。反応混合物を氷および炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、pHが8になるまで炭酸カリウムを加えた。次いで、酢酸エチル/THF混合溶液(3:1)で3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去し、析出物をIPE/ヘキサンで洗浄することにより6-メトキシ-N-(4-(トリメチルシリル)フェニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド (1.12 g, 3.16 mmol, 77%) を白色結晶として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 0.23 (9H, s), 1.83 (1H, brs), 2.70-2.81 (1H, m), 2.84-2.96 (1H, m), 3.14 (2H, t, $J=5.7$ Hz), 3.78 (3H, s), 4.63 (1H, s), 6.64 (1H, s), 6.78 (1H, dd, $J=8.7, 2.3$ Hz), 7.44 (2H, d), 7.51-7.59 (3H, m), 9.33 (1H, brs).

[0555] (工程8)

HATU (319 mg, 0.84 mmol) を6-メトキシ-N-(4-(トリメチルシリル)フェニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド (248 mg, 0.70 mmol)、3-ヒドロキシ-1, 2-オキサゾール-5-カルボン酸 (95 mg, 0.73 mmol) およびDIEA (244 μL , 1.40 mmol) のDMF (3.5 mL) 溶液に室温に加え、室温で15時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 30 \rightarrow 100%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製し、析出物をIPE/ヘキサンで洗浄することにより標題化合物 (109.1 mg, 0.234 mmol, 33.5%) を

白色結晶として得た。

MS (API) : 理論値 465.6, 実測値 466.1 (M+H)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 0.23 (9H, s), 1.25–1.30 (1H, m), 3.04–3.12 (2H, m), 3.82 (3H, s), 3.85–3.97 (1H, m), 4.08–4.18 (1H, m), 6.00 (1H, s), 6.54 (1H, s), 6.77 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 6.85 (1H, dd, $J=8.7, 2.6$ Hz), 7.17 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.45 (2H, d), 7.52 (2H, d), 8.68 (1H, s).

[0556] 実施例2

6-メトキシ-2-((6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)カルボニル)-N-(4-(トリメチルシリル)フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド

HATU (319 mg, 0.84 mmol) を6-メトキシ-N-(4-(トリメチルシリル)フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド (248 mg, 0.70 mmol)、6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 (102 mg, 0.73 mmol) およびDIEA (244 μL , 1.40 mmol) のDMF (3.5 mL) 溶液に室温に加え、室温で15時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 0→8% MeOH/酢酸エチル) によって精製し、析出物を酢酸エチル/1PEで洗浄することにより標題化合物 (58.2 mg, 0.122 mmol, 17.49%) を白色結晶として得た。

MS (API) : 理論値 475.6, 実測値 474.2 (M-H)

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 0.21 (9H, s), 2.83–2.94 (1H, m), 3.03–3.15 (1H, m), 3

. 70–3. 81 (4H, m), 3. 98–4. 08 (1H, m), 5. 63 (1H, s), 6. 36 (1H, d, J=9. 4 Hz), 6. 81–6. 86 (2H, m), 7. 43 (2H, d, J=8. 3 Hz), 7. 49–7. 60 (4H, m), 7. 67 (1H, brs), 10. 45 (1H, brs), 11. 89 (1H, brs).

[0557] 実施例3

N-(3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-2-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)カルボニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド
(工程1)

1-クロロ-2-フルオロ-4-ニトロベンゼン (2. 63 g, 15 mmol)、HMDS (8. 12 g, 55. 50 mmol) およびPd (PPh₃)₄ (0. 433 g, 0. 38 mmol) のキシレン (6. 5 mL) 溶液をマイクロウェーブ照射の下、200℃で1時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル (約150 mL) を加えた後、不溶物をろ過により取り除いた。ろ液を減圧下に濃縮した後、得られた残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 2→5%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより (2-フルオロ-4-ニトロフェニル) トリメチルシラン (3. 22 g, 15. 10 mmol, 101%) を黄色油状物として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 0. 36 (9H, d, J=1. 1 Hz), 7. 57 (1H, dd, J=8. 1, 5. 5 Hz), 7. 82 (1H, dd, J=8. 1, 2. 1 Hz), 7. 99 (1H, dd, J=8. 1, 2. 1 Hz).

[0558] (工程2)

(2-フルオロ-4-ニトロフェニル) トリメチルシラン (3. 22 g, 15. 10 mmol) および10%パラジウム-炭素 (1. 0 g, 0. 47 mmol, 50% wet) のMeOH (65 mL) 溶液を1気

圧の水素雰囲気下、室温で3.5時間攪拌した。触媒をろ過によって取り除いた後、ろ液を減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒勾配；2→15%MeOH/酢酸エチル）によって精製することにより3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)アニリン(1.89 g, 10.31 mmol, 68.3%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 0.26 (9H, d, $J=0.8$ Hz), 3.79 (2H, brs), 6.31 (1H, dd, $J=10.6, 2.3$ Hz), 6.44 (1H, dd, $J=7.9, 1.9$ Hz), 7.13 (1H, dd, $J=7.9, 6.8$ Hz).

[0559] (工程3)

T3P (4.46 mL, 7.50 mmol) を2-(tert-ブトキシカルボニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボン酸(1.537 g, 5 mmol)、3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)アニリン(0.916 g, 5.00 mmol)、DIEA (4.35 mL, 25.00 mmol) およびDMAP (0.672 g, 5.50 mmol) の酢酸エチル(35 mL)溶液に加え、70°Cで18時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒勾配；2→20%酢酸エチル/ヘキサン）によって精製し、析出物をPE/ヘキサンで洗浄することにより1-((3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸tert-ブチル(1.85 g, 3.91 mmol, 78%)を白色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 0.27 (9H, s), 1.52 (9H, s), 2.80-2.96 (2H, m), 3.55-3.76 (2H, m), 3.80 (3H, s), 5.61 (1H, brs), 6.72 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 6.81 (1H, dd, $J=8.3$

, 2.6 Hz), 7.09 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.24–7.30 (2H, m), 7.39 (1H, dd, J=10.6, 1.9 Hz), 9.00 (1H, br s).

[0560] (工程4)

冷却したTFA (25 mL) を1-((3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸tert-ブチル(1.85 g, 3.91 mmol)に加え、室温で2分間攪拌した。反応混合物を氷および炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、pHが8になるまで炭酸カリウムを加えた。次いで、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去し、析出物を酢酸エチルで洗浄した。ろ液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒勾配; 0→5% MeOH/酢酸エチル)によって精製した。先に得た析出物と混合し、IPE/ヘキサンで洗浄することによりN-(3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド(919 mg, 2.467 mmol, 63.0%)を白色結晶として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.27 (9H, d, J=1.1 Hz), 2.23 (1H, br s), 2.69–2.80 (1H, m), 2.84–2.94 (1H, m), 3.14 (2H, t, J=5.9 Hz), 3.78 (3H, s), 4.63 (1H, s), 6.64 (1H, d, J=2.6 Hz), 6.78 (1H, dd, J=8.7, 2.6 Hz), 7.17 (1H, dd), 7.24–7.30 (1H, m), 7.45 (1H, dd, J=10.6, 1.9 Hz), 7.53 (1H, d, J=8.7 Hz), 9.45 (1H, s).

[0561] (工程5)

HATU (561 mg, 1.48 mmol) をN-(3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テ

トラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド (458 mg, 1.23 mmol)、3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-カルボン酸 (167 mg, 1.29 mmol) およびDIEA (428 μ L, 2.46 mmol) のDMF (6 mL) 溶液に室温に加え、室温で15時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチル/THF混合溶液 (3:1) で3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 30 \rightarrow 100%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製し、析出物をIPE/ヘキサンで洗浄することにより標題化合物 (272.4 mg, 0.563 mmol, 45.8%) を白色結晶として得た。

MS (API) : 理論値 483.6, 実測値 484.2 (M+H)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 0.27 (9H, s), 1.72 (1H, brs), 3.08 (2H, t, $J=5.7$ Hz), 3.82 (3H, s), 3.87–3.97 (1H, m), 4.09–4.19 (1H, m), 5.98 (1H, s), 6.56 (1H, s), 6.77 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 6.85 (1H, dd, $J=8.5, 2.5$ Hz), 7.12–7.20 (2H, m), 7.25–7.31 (1H, m), 7.39 (1H, dd, $J=10.6, 1.5$ Hz), 8.85 (1H, s).

[0562] 実施例4

N-(3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-6-メトキシ-2-((6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)カルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド

HATU (561 mg, 1.48 mmol) をN-(3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド (458 mg, 1.23 mmol)、6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 (180 mg, 1.29 mmol) およびDIEA (428 μ L, 2.4

6 mmol) のDMF (6 mL) 溶液に室温に加え、15時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチル/THF混合溶液(3:1)で3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去することにより析出物が得られた。析出物をIPE/ヘキサンで洗浄し、MeOH/酢酸エチルで再結晶することにより標題化合物(394.6 mg, 0.799 mmol, 65.0%)を白色結晶として得た。

MS (API) : 理論値 493.6, 実測値 492.2 (M-H)

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 0.25 (9H, s), 2.83-2.94 (1H, m), 3.03-3.15 (1H, m), 3.66-3.81 (4H, m), 3.98-4.08 (1H, m), 5.60 (1H, s), 6.36 (1H, d, $J=9.8$ Hz), 6.81-6.87 (2H, m), 7.28-7.39 (2H, m), 7.44-7.53 (2H, m), 7.58 (1H, d, $J=9.1$ Hz), 7.68 (1H, brs), 10.69 (1H, brs), 11.91 (1H, brs)

[0563] 実施例5

4-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)カルボニル)-8-メトキシ-N-(4-(トリメチルシリル)フェニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-ベンゾオキサゼピン-5-カルボキサミド (工程1)

Boc₂O (16.67 g, 76.39 mmol) を2-(ベンジルアミノ)エタノール (11.00 g, 72.75 mmol) のTHF (220 mL) 溶液に室温に加え、室温で16時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 10→60%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することによりベンジル(2-ヒドロキシエチル)カルバミン酸tert-ブチル (18.26 g, 72.7 mmol, 100%) を無色油状物として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 1.47 (9H, s), 3

. 03 (1H, brs), 3.40 (2H, brs), 3.65–3.75 (2H, m), 4.48 (2H, brs), 7.21–7.37 (5H, m).

[0564] (工程2)

アルゴンガス雰囲気下、1.9 M DIADのトルエン溶液 (47.8 mL, 90.87 mmol) をベンジル (2-ヒドロキシエチル) カルバミン酸 tert-ブチル (18.27 g, 72.69 mmol)、3-メトキシフェノール (7.52 g, 60.58 mmol) およびトリフェニルホスフィン (23.83 g, 90.87 mmol) のTHF (250 mL) 溶液に0℃で加えた。室温で3日間攪拌した後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 2→15%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することによりベンジル (2-(3-メトキシフェノキシ) エチル) カルバミン酸 tert-ブチル (8.83 g, 24.70 mmol, 40.8%) を無色油状物として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.41–1.53 (9H, m), 3.47–3.63 (2H, m), 3.78 (3H, s), 3.97–4.14 (2H, m), 4.57 (2H, brs), 6.39–6.53 (3H, m), 7.16 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.22–7.36 (5H, m).

[0565] (工程3)

冷却したTFA (30 mL) をベンジル (2-(3-メトキシフェノキシ) エチル) カルバミン酸 tert-ブチル (8.83 g, 24.70 mmol) に加え、室温で15分間攪拌した。反応混合物を氷および炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、pHが8になるまで8N水酸化ナトリウム水溶液および炭酸カリウムを加えた。次いで、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去する

ことによりN-ベンジル-2-(3-メトキシフェノキシ)エタンアミン (6.34 g, 24.64 mmol, 100%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.71 (1H, brs), 3.02 (2H, t, $J=5.3$ Hz), 3.78 (3H, s), 3.88 (2H, s), 4.08 (2H, t, $J=5.3$ Hz), 6.46–6.53 (3H, m), 7.17 (1H, t, $J=8.1$ Hz), 7.27–7.38 (5H, m).

[0566] (工程4)

2-メトキシ酢酸メチル (2.82 g, 27.10 mmol)、NBS (5.04 g, 28.33 mmol) およびAIBN (0.081 g, 0.49 mmol) のトリフルオロメチルベンゼン (50 mL) 溶液を80°Cで5時間攪拌した。反応溶液を冷却後、析出物をろ別した。ろ液を減圧下に濃縮し、油状物を得た。得られた油状物をN-ベンジル-2-(3-メトキシフェノキシ)エタンアミン (6.34 g, 24.64 mmol) およびDIEA (5.15 mL, 29.57 mmol) のTHF (60 mL) 溶液に室温に加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 2→20%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより2-(ベンジル(2-(3-メトキシフェノキシ)エチル)アミノ)-2-メトキシ酢酸メチル (6.72 g, 18.70 mmol, 76%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 3.12 (2H, td, $J=5.9, 1.5$ Hz), 3.39 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.87–4.08 (4H, m), 4.48 (1H, s), 6.38–6.53 (3H, m), 7.15 (1H, t, $J=8$

. 1 Hz), 7.24–7.39 (5H, m).

[0567] (工程5)

クロロトリメチルシラン (2.85 mL, 22.44 mmol) を 2-(ベンジル(2-(3-メトキシフェノキシ)エチル)アミノ)-2-メトキシ酢酸メチル (6.72 g, 18.70 mmol) のアセトニトリル (75 mL) 溶液に 0°C で加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 3→80% 酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより 4-ベンジル-8-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [f] [1, 4] オキサゼピン-5-カルボン酸メチル (3.65 g, 11.15 mmol, 59.6%) を無色油状物として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.97 (1H, ddd), 3.56 (1H, ddd, J=14.5, 8.7, 2.5 Hz), 3.67–3.82 (7H, m), 3.95 (1H, d, J=13.6 Hz), 3.98–4.06 (1H, m), 4.12–4.20 (1H, m), 4.49 (1H, s), 6.58 (1H, dd), 6.61 (1H, d), 6.87 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.23–7.38 (5H, m).

[0568] (工程6)

4-ベンジル-8-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [f] [1, 4] オキサゼピン-5-カルボン酸メチル (3.65 g, 11.15 mmol) および 10%パラジウム-炭素 (1.2 g, 0.56 mmol, 50% wet) の MeOH (75 mL) 溶液を 1 気圧の水素雰囲気下、室温で 3 時間攪拌した。触媒をろ過によって取り除いた後、ろ液を減圧下に濃縮することにより 8-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [f] [1, 4] オキサゼピン-5-カルボン酸メチル (2.54

g, 10.71 mmol, 96%) を無色油状物として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 2.13 (1H, brs), 3.16 (1H, ddd), 3.35 (1H, ddd), 3.78 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.99 (1H, ddd), 4.05–4.12 (1H, m), 4.70 (1H, s), 6.59 (1H, dd), 6.62 (1H, d), 6.95 (1H, d, $J=8.3$ Hz).

[0569] (工程7)

HATU (2.442 g, 6.42 mmol) を8-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸メチル (1.27 g, 5.35 mmol)、3-ヒドロキシ-1, 2-オキサゾール-5-カルボン酸 (0.725 g, 5.62 mmol) およびDIEA (1.865 mL, 10.71 mmol) のDMF (25 mL) 溶液に室温に加え、室温で15時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 50→100%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより4-(3-ヒドロキシ-1, 2-オキサゾール-5-カルボニル)-8-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸メチル (1.80 g, 5.17 mmol, 97%) を無色油状物として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.35 (1H, s), 3.71–3.77 (3H, m), 3.79–3.83 (3H, m), 3.96–4.23 (3H, m), 4.38–4.47 (1H, m), 5.75–6.24 (1H, m), 6.46–6.50 (1H, m), 6.60 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 6.67 (1H, dd, $J=8.3, 2.6$ Hz), 7.07–7.29 (1H, m).

[0570] (工程8)

2N水酸化リチウム水溶液 (10.28 mL, 20.56 mmol)

を4-(3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-カルボニル)-8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[f][1,4]オキサゼピン-5-カルボン酸メチル(1.79 g, 5.14 mmol)のMeOH(7.5 mL)およびTHF(7.5 mL)混合溶液に室温に加え、室温で1.5時間攪拌した。反応混合物に水を加え、pHが2になるまで2N塩酸を加え、酢酸エチル/THFの混合溶液で3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。析出物をIPE/ヘキサンで洗浄することにより4-(3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-カルボニル)-8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[f][1,4]オキサゼピン-5-カルボン酸(1.07 g, 3.20 mmol, 62.3%)を白色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 3.74 (3H, s), 3.88-4.18 (3H, m), 4.26-4.35 (1H, m), 5.73-6.14 (1H, m), 6.33-6.53 (1H, m), 6.56 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 6.66 (1H, dd, $J=8.3, 2.6$ Hz), 7.18-7.37 (1H, m), 11.77 (1H, brs), 13.23 (1H, brs).

[0571] (工程9)

HATU(274 mg, 0.72 mmol)を4-(3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-カルボニル)-8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[f][1,4]オキサゼピン-5-カルボン酸(201 mg, 0.60 mmol)、4-(トリメチルシリル)アニリン(104 mg, 0.63 mmol)およびDIEA(209 μL , 1.20 mmol)のDMF(3 mL)溶液に室温に加え、室温で15時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチル/THF混合溶液で3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒勾配; 30 \rightarrow 100%酢酸エチル/ヘキサン)によって精製し、析出物をI

PE/ヘキサンで洗浄することにより標題化合物 (81.7 mg, 0.170 mmol, 28.2%) を淡黄色結晶として得た。

MS (API) : 理論値 481.6, 実測値 482.1 (M+H)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 0.22 (9H, s), 1.83 (1H, brs), 3.73–4.24 (6H, m), 4.34–4.60 (1H, m), 5.87–6.41 (1H, m), 6.49 (1H, s), 6.68–6.77 (2H, m), 7.15–7.34 (2H, m), 7.36 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.43 (2H, d).

[0572] 実施例6

8-メトキシ-4-((6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)カルボニル)-N-(4-(トリメチルシリル)フェニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-ベンゾオキサゼピン-5-カルボキサミド
8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[f][1,4]オキサゼピン-5-カルボン酸メチルおよび6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸を用い、実施例5の工程7~9に記載する方法と同様にして反応および精製することにより標題化合物を得た。

MS (API) : 理論値 491.6, 実測値 490.2 (M-H)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 0.23 (9H, s), 1.60 (1H, brs), 3.84 (3H, s), 3.87–4.02 (3H, m), 4.33–4.43 (2H, m), 6.59 (1H, d, $J=9.4$ Hz), 6.69 (1H, s), 6.73 (1H, dd), 7.26 (1H, s), 7.35 (2H, d), 7.43 (2H, d), 7.64 (1H, dd, $J=9.4, 2.3$ Hz), 7.74 (1H, d, $J=1.5$ Hz), 12.15 (1H, brs).

[0573] 実施例7

(1R)-N-(3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-2-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)カルボニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキ

サミド

N-(3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-2-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)カルボニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド (220 mg) をキラルカラムクロマトグラフィーによって光学分割した。保持時間小の分取画分を濃縮することにより標題化合物 (105.5 mg, >99% ee) を白色固体として得た。

MS (API) : 理論値 483.6, 実測値 484.2 (M+H)

キラルカラムクロマトグラフィーによる精製条件

カラム : CHIRALPAK IA (MB001) 20mm ID × 250mm L

溶媒 : CO₂/MeOH = 600/400

背圧 : 100 bar

温度 : 35°C

検出法 : UV 220nm

$[\alpha]_{D^{20}} -18.0$ (c 0.2500, MeOH)

[0574] 実施例 8

(1R)-N-(3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-6-メトキシ-2-((6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)カルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド

N-(3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-6-メトキシ-2-((6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)カルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド (290 mg) をキラルカラムクロマトグラフィーによって光学分割した。保持時間小の分取画分を濃縮することにより標題化合物 (137.0 mg, >99% ee) を白色固体として得た。

MS (API) : 理論値 493.6, 実測値 492.2 (M-H)

キラルカラムクロマトグラフィーによる精製条件

カラム：CHIRALPAK ASH (LA005) 20mmID×250mmL

溶媒：CO₂/MeOH/アセトニトリル=600/200/200

背圧：100 bar

温度：35℃

検出法：UV220nm

$[\alpha]_D^{25} -16.1$ (c 0.2500, MeOH)

[0575] 実施例9

N-(4-tert-ブチル-3-フルオロフェニル)-2-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)カルボニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド

(工程1)

2-(tert-ブチル)アニリン(10 g, 67.01 mmol)を硫酸(63.8 mL, 670.09 mmol)へ10℃以下を保ったままゆっくり滴下した。次いで硝酸カリウム(6.77 g, 67.01 mmol)を10℃以下を保ちながらゆっくり加えた。反応混合物を5℃で30分間、室温で1時間攪拌した。反応混合物を氷(約500 g)に注いだ後、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒；20%酢酸エチル/ヘキサン)によって精製し、ヘキサンで結晶化することにより2-(tert-ブチル)-5-ニトロアニリン(12.26 g, 63.1 mmol, 94%)を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 1.44 (9H, s), 3.81-4.32 (2H, m), 7.34 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.46 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.49-7.59 (1H, m).

[0576] (工程2)

2-(tert-ブチル)-5-ニトロアニリン (2054 mg, 10.58 mmol) およびテトラフルオロホウ酸ニトロソニウム (0.920 mL, 17.21 mmol) のo-ジクロロベンゼン (20 mL) 溶液を0℃で1時間攪拌した。反応混合物を110℃で1時間攪拌し、冷却した後、水へ注いだ。混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 0→10%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより1-(tert-ブチル)-2-フルオロ-4-ニトロベンゼン (1600 mg, 8.11 mmol, 60.4%) を茶色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.42 (9H, d, $J=1.1$ Hz), 7.48 (1H, t, $J=8.3$ Hz), 7.87 (1H, dd, $J=11.9, 2.5$ Hz), 7.96 (1H, dd, $J=8.7, 2.3$ Hz).

[0577] (工程3)

1-(tert-ブチル)-2-フルオロ-4-ニトロベンゼン (1.6 g, 8.11 mmol) および10%パラジウム-炭素 (0.432 g, 0.20 mmol, 50% wet) のEtOH (20 mL) 溶液を1気圧の水素雰囲気下、室温で5時間攪拌した。触媒をろ過によって取り除いた後、ろ液を減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 0→20%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより4-(tert-ブチル)-3-フルオロアニリン (1.310 g, 7.83 mmol, 97%) を茶色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.32 (9H, d, $J=1.1$ Hz), 3.61 (2H, brs), 6.26–6.46 (2H, m), 6.95–7.12 (1H, m).

[0578] (工程4)

T3P (12.06 mL, 20.27 mmol) を 2-(tert-ブトキシカルボニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボン酸 (4.15 g, 13.51 mmol)、4-(tert-ブチル)-3-フルオロアニリン (2.26 g, 13.51 mmol)、DIEA (11.77 mL, 67.57 mmol) および DMAP (1.816 g, 14.87 mmol) の酢酸エチル (95 mL) 溶液に加え、70°C で 15 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を 10% クエン酸水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。析出物を IPE/ヘキサンで洗浄することにより 1-(4-(tert-ブチル)-3-フルオロフェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル (5.22 g, 11.43 mmol, 85%) を白色結晶として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.33 (9H, s), 1.52 (9H, s), 2.80–2.97 (2H, m), 3.52–3.77 (2H, m), 3.80 (3H, s), 5.61 (1H, brs), 6.72 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 6.81 (1H, dd, $J=8.3, 2.6$ Hz), 7.03 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.14–7.22 (2H, m), 7.39 (1H, dd, $J=14.4, 2.3$ Hz), 8.88 (1H, brs).

[0579] (工程 5)

TFA (3 mL) を 1-(4-(tert-ブチル)-3-フルオロフェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル (214 mg, 0.47 mmol) に加え、室温で 30 分間攪拌した。反応混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、pH が 8 になるまで炭酸カリウムを加えた。次いで、酢酸エチル/THF 混合溶液で 3 回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マ

グネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去することによりN-(4-(tert-ブチル)-3-フルオロフェニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド(155 mg, 0.435 mmol, 93%)を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.34 (9H, s), 2.20 (1H, brs), 2.69–2.80 (1H, m), 2.83–2.95 (1H, m), 3.14 (2H, t), 3.78 (3H, s), 4.62 (1H, s), 6.63 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 6.78 (1H, dd, $J=8.7, 2.6$ Hz), 7.10 (1H, dd), 7.18 (1H, t), 7.44 (1H, dd, $J=14.4, 2.3$ Hz), 7.53 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 9.35 (1H, brs).

[0580] (工程6)

HATU (195 mg, 0.51 mmol) をN-(4-(tert-ブチル)-3-フルオロフェニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド(152 mg, 0.43 mmol)、3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-カルボン酸(57.8 mg, 0.45 mmol) およびDIEA (149 μL , 0.86 mmol) のDMF (2 mL) 溶液に室温に加え、室温で15時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチル/THF混合溶液で3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒勾配; 30→100%酢酸エチル/ヘキサン)によって精製し、析出物をジエチルエーテルで洗浄することにより標題化合物(102.4 mg, 0.219 mmol, 51.4%)を白色結晶として得た。

MS (API): 理論値 467.5, 実測値 468.2 (M+H)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.33 (9H, s), 3.04–3.12 (2H, m), 3.82 (3H, s), 3.86–3.96 (1H, m), 4.08–4.19 (1H, m), 5.97 (1H, s)

, 6.55 (1H, s), 6.77 (1H, d, J=2.3 Hz), 6.85 (1H, dd, J=8.5, 2.5 Hz), 7.09 (1H, dd), 7.14–7.23 (2H, m), 7.40 (1H, dd, J=14.4, 1.9 Hz), 8.72 (1H, s), 10.24 (1H, brs).

[0581] 実施例10

N-(4-tert-ブチル-3-クロロフェニル)-2-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)カルボニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド

(工程1)

2-(tert-ブチル)-5-ニトロアニリン (4 g, 20.59 mmol)、亜硝酸ペンチル (3.62 g, 30.89 mmol) および塩化銅(I) (2.039 g, 20.59 mmol) のアセトニトリル (100 mL) 溶液を50℃で2時間攪拌した。反応混合物に1N塩酸を室温に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 0→5%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより1-(tert-ブチル)-2-クロロ-4-ニトロベンゼン (1.760 g, 8.24 mmol, 40.0%) を白色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.52 (9H, s), 7.60 (1H, d, J=9.1 Hz), 8.04 (1H, dd, J=8.9, 2.5 Hz), 8.22 (1H, d, J=2.6 Hz).

[0582] (工程2)

1-(tert-ブチル)-2-クロロ-4-ニトロベンゼン (1.76 g, 8.24 mmol)、塩化第二鉄六水和物 (0.045 g, 0.16 mmol) および活性炭素 (300 mg) のTHF (10 mL) およびMeOH (10 mL) 混合溶液を15分間加熱還流した。次いでヒドラジン-水和物 (2.474 g, 49.42 mmol) のMeOH (

5 mL) 溶液を加え、さらに40分間加熱還流した。反応混合物を冷却後、不溶物をろ別した。ろ液に水および酢酸エチルを加え、有機層を分離した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去することにより4-(tert-ブチル)-3-クロロアニリン(1.420 g, 7.73 mmol, 94%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.43 (9H, s), 3.58 (2H, brs), 6.51 (1H, dd, $J=8.5, 2.5$ Hz), 6.70 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 7.18 (1H, d, $J=8.3$ Hz).

[0583] (工程3)

T3P (0.729 mL, 1.22 mmol) を2-(tert-ブトキシカルボニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボン酸(251 mg, 0.82 mmol)、4-(tert-ブチル)-3-クロロアニリン(150 mg, 0.82 mmol)、DIEA (0.711 mL, 4.08 mmol) およびDMAP (110 mg, 0.90 mmol) の酢酸エチル(6 mL) 溶液に加え、70°Cで15時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を10%クエン酸水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。析出物をIPE/ヘキサンで洗浄することにより1-((4-(tert-ブチル)-3-クロロフェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸tert-ブチル(331 mg, 0.700 mmol, 86%)を白色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.44 (9H, s), 1.52 (9H, s), 2.83-2.97 (2H, m), 3.55-3.76 (2H, m), 3.80 (3H, s), 5.59 (1H, brs), 6.72 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 6.81 (1H, dd, $J=8.7, 2.6$ Hz), 7.25-7.34 (3H, m), 7.60 (1H, b

rs), 8.81 (1H, brs).

[0584] (工程4)

TFA (4.5 mL) を1-((4-(tert-ブチル)-3-クロロフェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル (327 mg, 0.69 mmol) に加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物を氷および炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、pHが8になるまで8N水酸化ナトリウム水溶液および炭酸カリウムを加えた。次いで、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。析出物をIPE/ヘキサンで洗浄することによりN-(4-(tert-ブチル)-3-クロロフェニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド (224 mg, 0.601 mmol, 87%) を白色結晶として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.44 (9H, s), 2.16 (1H, brs), 2.69-2.80 (1H, m), 2.83-2.94 (1H, m), 3.13 (2H, t, J=5.9 Hz), 3.78 (3H, s), 4.62 (1H, s), 6.63 (1H, d, J=2.6 Hz), 6.78 (1H, dd, J=8.3, 2.6 Hz), 7.32 (1H, d), 7.40 (1H, dd), 7.53 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.60 (1H, d, J=2.3 Hz), 9.34 (1H, s)

[0585] (工程5)

HATU (270 mg, 0.71 mmol) をN-(4-(tert-ブチル)-3-クロロフェニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド (221 mg, 0.59 mmol)、3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-カルボン酸 (80 mg, 0.62 mmol) およびDIEA (206 μL, 1.18 mmol) 溶液に室温に加え、室温で15時間攪拌した。反応混合物に水を

加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒勾配；30→100%酢酸エチル／ヘキサン）によって精製し、析出物をIPE／ヘキサンで洗浄することにより標題化合物（198.3 mg, 0.410 mmol, 69.1%）を白色結晶として得た。

MS (API) : 理論値 483.9, 実測値 482.0 (M-H)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.43 (9H, s), 3.07 (2H, t, $J=5.7$ Hz), 3.82 (3H, s), 3.92 (1H, dt, $J=12.9, 6.2$ Hz), 4.06–4.18 (1H, m), 5.96 (1H, s), 6.55 (1H, s), 6.76 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 6.85 (1H, dd, $J=8.7, 2.3$ Hz), 7.17 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.32 (2H, s), 7.60 (1H, s), 8.73 (1H, s), 10.44 (1H, brs).

[0586] 実施例 11

N-(7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-2-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)カルボニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド

(工程 1)

1-ブロモ-3-フルオロ-5-メトキシベンゼン (15 g, 73.16 mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスファン (1.781 g, 5.85 mmol)、アクリル酸エチル (11.90 mL, 109.74 mmol) の TEA (135 mL) 溶液に酢酸パラジウム(II) (0.329 g, 1.46 mmol) を窒素ガス雰囲気下、室温で加え、90°Cで2日間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣を水で希釈後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで

乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することにより (E)-3-(3-フルオロ-5-メトキシフェニル)アクリル酸エチル (14.2 g, 63.3 mmol, 87%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.34 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.82 (3H, s), 4.27 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 6.40 (1H, d, $J = 16.2$ Hz), 6.64 (1H, dt, $J = 10.2, 2.3$ Hz), 6.78–6.87 (2H, m), 7.58 (1H, d, $J = 16.2$ Hz).

[0587] (工程2) (E)-3-(3-フルオロ-5-メトキシフェニル)アクリル酸エチル (14.2 g, 63.33 mmol) および10%パラジウム-炭素 (1.4 g, 0.66 mmol, 50% wet) のEtOH (300 mL) 混合物を1気圧の水素雰囲気下、室温で5時間攪拌した。触媒をセライトろ過によって取り除いた後、ろ液を減圧下に濃縮することにより3-(3-フルオロ-5-メトキシフェニル)プロパン酸エチル (13.9 g, 61.4 mmol, 97%) を無色油状物として得た。

[0588] (工程3)

3-(3-フルオロ-5-メトキシフェニル)プロパン酸エチル (13.9 g, 61.44 mmol) の無水THF (200 mL) 溶液に3M臭化マグネシウムメチル/ジエチルエーテル溶液 (61.4 mL, 184.31 mmol) を0°Cで滴下し、窒素ガス雰囲気下、室温で1時間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、有機層を分離した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去することにより4-(3-フルオロ-5-メトキシフェニル)-2-メチルブタン-2-オール (12.1 g, 57.01 mmol, 93%) を得た。本化合物は、更に精製することなく次の反応に用いた。

[0589] (工程4)

4-(3-フルオロ-5-メトキシフェニル)-2-メチルブタン-2-

オール (12.1 g, 57.01 mmol) およびPPA (100 g, 57.01 mmol) の混合物を90°Cで1時間攪拌した。反応混合物を氷水に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒; 酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより7-フルオロ-5-メトキシ-1, 1-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン (4.76 g, 24.51 mmol, 43%) を無色油状物として得た。

[0590] (工程5)

7-フルオロ-5-メトキシ-1, 1-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン (4.76 g, 24.51 mmol) および1-ドデカンチオール (17.71 mL, 73.52 mmol) のトルエン (50 mL) 溶液に塩化アルミニウム (9.80 g, 73.52 mmol) を0°Cに加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に1N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒; 酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより7-フルオロ-1, 1-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-オール (4.17 g, 23.14 mmol, 94%) を灰白色固体として得た。

[0591] (工程6)

7-フルオロ-1, 1-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-オール (4.17 g, 23.14 mmol) のTHF (80 mL) 溶液に水素化ナトリウム (60%油性, 1.111 g, 27.77 mmol) を0°Cに加え、室温で15分間攪拌した。次いで、1, 1, 1-トリフルオロ-N-フェニル-N-(トリフルオロメチル) スルホニルメタンスルホンアミド (9.09 g, 25.45 mmol) を0°Cに加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を氷水に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残

渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；酢酸エチル／ヘキサン）によって精製することによりトリフルオロメタンスルホン酸 7-フルオロ-1, 1-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル（6.21 g, 19.89 mmol, 86%）を無色油状物として得た。

[0592]（工程7）

トリフルオロメタンスルホン酸 7-フルオロ-1, 1-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル（5.18 g, 16.59 mmol）、ジフェニルメタンイミン（3.61 g, 19.91 mmol）、Pd₂(dba)₃（0.759 g, 0.83 mmol）、BINAP（1.033 g, 1.66 mmol）、ナトリウムt-ブトキシド（2.391 g, 24.88 mmol）及びトルエン（75 mL）の混合物を80℃で2時間攪拌した。反応混合物を水に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をTHF（200 mL）に溶解し、1N塩酸（83 mL, 82.94 mmol）を加え、室温で30分間攪拌した後、1N水酸化ナトリウム水溶液を塩基性になるまで加えた。酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒勾配；0→10%酢酸エチル／ヘキサン）によって精製することにより7-フルオロ-1, 1-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-アミン（1.92 g, 10.71 mmol, 65%）を橙色油状物として得た。

¹H NMR（300 MHz, CDCl₃）：δ 1.34（6H, s）, 1.89（2H, t, J=7.4 Hz）, 2.82（2H, t, J=7.2 Hz）, 3.61（2H, brs）, 6.13–6.21（1H, m）, 6.28–6.33（1H, m）.

[0593]（工程8）

7-フルオロ-1, 1-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-アミン（100 mg, 0.56 mmol）、2-(tert-ブト

キシカルボニル) -6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボン酸 (206 mg, 0.67 mmol)、DMAP (75.0 mg, 0.61 mmol) およびDIEA (0.487 mL, 2.79 mmol) の酢酸エチル (3.0 mL) 溶液にT3P (0.656 mL, 1.12 mmol) を加え、80°Cで2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 0→20酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより1-((7-フルオロ-1, 1-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモイル)-6-メトキシ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸tert-ブチル (139.7 mg, 0.298 mmol, 53.4%) を白色固体として得た。

MS (API) : 理論値 468.56, 実測値 467.3 (M-H)

[0594] (工程9)

1-((7-フルオロ-1, 1-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモイル)-6-メトキシ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸tert-ブチル (139 mg, 0.30 mmol) の酢酸エチル (2.0 mL) 溶液に4N塩化水素/酢酸エチル (2.0 mL, 8.00 mmol) を加え、室温で終夜攪拌した。析出物を酢酸エチルでろ取することによりN-((7-フルオロ-1, 1-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド塩酸塩 (102.2 mg, 0.252 mmol, 85%) を白色結晶として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 1.32 (6H, s), 1.90 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 2.91 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 2.95-3.03 (1H, m), 3.04-3.19 (1

H, m), 3.36–3.46 (1H, m), 3.64–3.73 (1H, m), 3.74 (3H, s), 5.23 (1H, s), 6.75–6.95 (2H, m), 7.20–7.45 (3H, m), 9.36 (1H, brs), 10.10 (1H, brs), 11.37 (1H, s).

[0595] (工程10)

N-(7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド塩酸塩 (100 mg, 0.25 mmol)、DIEA (0.127 mL, 0.74 mmol)、3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-カルボン酸 (35.1 mg, 0.27 mmol) および DIEA (0.127 mL, 0.74 mmol) の DMF (2.0 mL) 溶液に HATU (113 mg, 0.30 mmol) を 0°C で加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、有機層を分離した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (溶媒勾配; 0→50% 酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより標題化合物 (78.2 mg, 0.163 mmol, 66.0%) を白色結晶として得た。

MS (API) : 理論値 479.5, 実測値 480.1 (M+H)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 1.28 (6H, d, J=1.5 Hz), 1.87 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.71–2.95 (3H, m), 3.01–3.24 (1H, m), 3.61–3.87 (4H, m), 4.03–4.24 (1H, m), 5.50–5.75 (1H, m), 6.32–6.64 (1H, m), 6.75–6.92 (2H, m), 7.05–7.30 (2H, m), 7.46–7.58 (1H, m), 10.22–10.66 (1H, m), 11.78 (1H, brs).

[0596] 実施例12

N-(4-tert-ブチル-3,5-ジフルオロフェニル)-2-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)カルボニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド
(工程1)

3,5-ジフルオロフェノール (17.0 g, 130.68 mmol) の2-メトキシ-2-メチルプロパン (34 mL, 285.43 mmol) 溶液に塩化ジルコニウム(IV) (15.23 g, 65.34 mmol) を反応混合物が30~40℃を保つようにゆっくり加えた。室温で2時間攪拌した後、さらに塩化ジルコニウム(IV) (15.23 g, 65.34 mmol) をゆっくり加えた。室温で2時間攪拌した後、反応混合物を氷と8N水酸化ナトリウム水溶液 (90 mL) に注いだ。ジエチルエーテル (約400 mL) を加え、不溶物をろ別した。ろ液を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 0→10%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより4-(tert-ブチル)-3,5-ジフルオロフェノール (16.80 g, 90 mmol, 69.0%) を褐色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.42 (9H, t, $J = 2.3$ Hz), 5.07–5.26 (1H, m), 6.24–6.42 (2H, m).

[0597] (工程2)

4-(tert-ブチル)-3,5-ジフルオロフェノール (16.8 g, 90.23 mmol) のTHF (168 mL) 溶液に水素化ナトリウム (60% 油性, 4.33 g, 108.27 mmol) を0℃で加え、次いで1,1,1-トリフルオロ-N-フェニル-N-((トリフルオロメチル)スルホニル)メタンスルホンアミド (35.5 g, 99.25 mmol) を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した後、塩化アンモニウム水溶液に注いだ。混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を炭酸水素ナ

トリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；ヘキサン）によって精製することによりトリフルオロメタンスルホン酸 4-tert-ブチル)-3,5-ジフルオロフェニル (8.14 g, 25.6 mmol, 28.3%) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.46 (9H, t, $J=2.3$ Hz), 6.80 (2H, d, $J=10.2$ Hz).

[0598] (工程3)

XANTPHOS (1.407 g, 2.43 mmol)、ジフェニルメタンイミン (4.06 mL, 24.32 mmol)、炭酸セシウム (15.85 g, 48.64 mmol)、トリフルオロメタンスルホン酸 4-tert-ブチル)-3,5-ジフルオロフェニル (5.16 g, 16.21 mmol) および $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.742 g, 0.81 mmol) の THF (50 mL) 溶液を終夜加熱還流した。反応混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。反応混合物に酢酸エチルを加え、有機層を分離した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣に THF (50.00 mL) および 6N 塩酸 (5 mL, 30 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒勾配；5→15%酢酸エチル/ヘキサン）によって精製することにより 4-tert-ブチル)-3,5-ジフルオロアニリン (2.100 g, 11.34 mmol, 69.9%) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 1.33 (9H, t, $J=2.1$ Hz), 5.46 (2H, s), 6.02–6.18 (2H, m).

[0599] (工程4)

4-(tert-ブチル)-3,5-ジフルオロアニリン (150 mg, 0.81 mmol)、2-(tert-ブトキシカルボニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボン酸 (299 mg, 0.97 mmol)、DMAP (109 mg, 0.89 mmol) およびDIEA (0.707 mL, 4.05 mmol) の酢酸エチル (3.0 mL) 溶液にT3P (0.953 mL, 1.62 mmol) を加え、80°Cで2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 0→20%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより1-(4-(tert-ブチル)-3,5-ジフルオロフェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル (253.6 mg, 0.534 mmol, 66.0%) を白色結晶として得た。

MS (API) : 理論値 474.54, 実測値 473.3 (M-H)

[0600] (工程5)

1-(4-(tert-ブチル)-3,5-ジフルオロフェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル (250 mg, 0.53 mmol) の酢酸エチル (5.0 mL) 溶液に4N塩化水素/酢酸エチル (5.0 mL, 20.00 mmol) を加え、室温で5時間攪拌した。析出物を酢酸エチルでろ取することによりN-(4-(tert-ブチル)-3,5-ジフルオロフェニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド塩酸塩 (135.2 mg, 0.329 mmol, 62.5%) を白色結晶として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 1.41 (9H, t, J=1.9 Hz), 2.89-3.19 (2H, m), 3.38-3.51 (1H, m), 3.63-3.81 (4H, m), 5.24 (1H, s)

, 6.80–6.93 (2H, m), 7.22–7.42 (3H, m), 9.44 (1H, brs), 10.03 (1H, brs), 11.72 (1H, s).

[0601] (工程6)

N-(4-(tert-ブチル)-3,5-ジフルオロフェニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド塩酸塩 (130 mg, 0.32 mmol)、DIEA (0.162 mL, 0.95 mmol)、3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-カルボン酸 (53.1 mg, 0.41 mmol) のDMF (2.0 mL) 溶液にHATU (144 mg, 0.38 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、有機層を分離した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 0→50%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより標題化合物 (70.2 mg, 0.145 mmol, 45.7%) を白色結晶として得た。

MS (API) : 理論値 485.5, 実測値 486.1 (M+H)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 1.38 (9H, t, J=1.9 Hz), 3.02–3.23 (1H, m), 3.64–3.83 (4H, m), 4.09–4.23 (1H, m), 5.52–5.69 (1H, m), 6.38–6.62 (1H, m), 6.79–6.92 (2H, m), 7.12–7.27 (2H, m), 7.46–7.56 (1H, m), 7.95 (1H, s), 10.44–10.87 (1H, m), 11.81 (1H, brs).

[0602] 実施例13

(1R)-N-(4-tert-ブチル-3-フルオロフェニル)-2-(3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)カルボニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド

ド

HATU (230 mg, 0.61 mmol) を (R)-N-(4-(tert-ブチル)-3-フルオロフェニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド (180 mg, 0.51 mmol)、3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-カルボン酸 (68.4 mg, 0.53 mmol) および DIEA (176 μ L, 1.01 mmol) の DMF (2.5 mL) 溶液に室温に加え、室温で15時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 30 \rightarrow 100%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより標題化合物 (99.1 mg, 0.212 mmol, 42.0%) を白色固体として得た。

MS (API) : 理論値 467.5, 実測値 468.2 (M+H)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.32 (9H, s), 3.09 (2H, brs), 3.81 (3H, s), 3.92-4.03 (1H, m), 4.07-4.17 (1H, m), 5.98 (1H, s), 6.56 (1H, s), 6.77 (1H, s), 6.84 (1H, dd, $J=8.7, 2.3$ Hz), 7.07 (1H, dd), 7.13-7.22 (2H, m), 7.38 (1H, dd, $J=14.4, 1.9$ Hz), 8.84 (1H, s), 10.52 (1H, brs).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} -13.4$ (c 0.2500, MeOH)

[0603] 実施例14

(1S)-N-(4-(tert-ブチル)-3-フルオロフェニル)-2-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)カルボニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド

(S)-N-(4-(tert-ブチル)-3-フルオロフェニル)-6

ーメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミドを用い、実施例1および25に記載する方法と同様にして反応および精製することにより標題化合物を合成した。

MS (API) : 理論値 467.5, 実測値 468.1 (M+H)

[0604] 実施例15~24に記載する化合物は、実施例1および25に記載する方法と同様にして反応および精製することにより合成した。

[0605] 実施例15

(1R)-N-(4-tert-ブチル-3-フルオロフェニル)-2-(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾリジン-5-イル)アセチル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド (2つのジアステレオマー混合物)

[0606] 実施例16

(1R)-N-(4-tert-ブチル-3-フルオロフェニル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-4-イル)アセチル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド

[0607] 実施例17

(1R)-N¹-(4-tert-ブチル-3-フルオロフェニル)-6-メトキシ-N²-(ピリダジン-3-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1,2(1H)-ジカルボキサミド

[0608] 実施例18

(1R)-N-(4-tert-ブチル-3-フルオロフェニル)-2-(2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル)アセチル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド (2つのジアステレオマー混合物)

[0609] 実施例19

(1R)-N-(4-tert-ブチル-3-フルオロフェニル)-2-(2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)アセチル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド

[0610] 実施例 20

(1R) -N-(4-tert-ブチル-3-フルオロフェニル)-6-メトキシ-2-((5-オキソピロリジン-3-イル)アセチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド (2つのジアステレオマー混合物)

[0611] 実施例 21

(1R) -N¹-(4-tert-ブチル-3-フルオロフェニル)-6-メトキシ-N²-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-1, 2(1H)-ジカルボキサミド

[0612] 実施例 22

(1R) -N-(4-tert-ブチル-3-フルオロフェニル)-2-((5, 5-ジメチル-2, 4-ジオキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル)アセチル)-6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド

[0613] 実施例 23

(1R) -N-(4-tert-ブチル-3-フルオロフェニル)-6-メトキシ-2-((2-オキソイミダゾリジン-1-イル)アセチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド

[0614] 実施例 24

(1R) -N-(4-tert-ブチル-3-フルオロフェニル)-2-((2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)アセチル)-6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド

[0615] 実施例 25

(1R) -N-(4-tert-ブチル-3-フルオロフェニル)-6-メトキシ-2-(((3S)-5-オキソピロリジン-3-イル)カルボニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド
(工程 1)

1 - ((4 - (t e r t - ブチル) - 3 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 6 - メトキシ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - カルボン酸 t e r t - ブチル (5 . 0 0 g) をキラルカラムクロマトグラフィーによって光学分割した。保持時間小の分取画分を濃縮することにより (R) - 1 - ((4 - (t e r t - ブチル) - 3 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 6 - メトキシ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - カルボン酸 t e r t - ブチル (2 . 3 8 g , > 9 9 . 9 % e e) を白色固体として得た。

キラルカラムクロマトグラフィーによる精製条件

カラム : C H I R A L C E L O D (N L 0 0 1) 5 0 m m I D × 5 0 0 m m L

溶媒 : ヘキサン / E t O H = 6 0 0 / 4 0 0

流速 : 8 0 m L / m i n

温度 : 3 0 ° C

検出法 : U V 2 2 0 n m

[0616] (工程2)

T F A (2 8 m L) を (R) - 1 - ((4 - (t e r t - ブチル) - 3 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 6 - メトキシ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - カルボン酸 t e r t - ブチル (2 . 3 3 g , 5 . 1 0 m m o l) に加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物を氷および炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、pHが8になるまで8N水酸化ナトリウム水溶液および炭酸カリウムを加えた。次いで、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去することにより (R) - N - (4 - (t e r t - ブチル) - 3 - フルオロフェニル) - 6 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - カルボキサミド (1 . 6 9 g , 4 . 7 4 m m o l , 9 3 %) を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (3 0 0 M H z , C D C l ₃) : δ 1 . 3 4 (9 H , s) , 2

. 05 (1H, brs), 2. 69–2. 80 (1H, m), 2. 84–2. 95 (1H, m), 3. 14 (2H, t), 3. 78 (3H, s), 4. 64 (1H, s), 6. 64 (1H, d, J=2. 6 Hz), 6. 78 (1H, dd, J=8. 7, 2. 6 Hz), 7. 11 (1H, dd), 7. 18 (1H, t), 7. 44 (1H, dd, J=14. 4, 2. 3 Hz), 7. 53 (1H, d, J=8. 7 Hz), 9. 36 (1H, s).

[0617] (工程3)

HATU (77 mg, 0. 20 mmol) を (R)–N–(4–(tert–ブチル)–3–フルオロフェニル)–6–メトキシ–1, 2, 3, 4–テトラヒドロイソキノリン–1–カルボキサミド (60 mg, 0. 17 mmol)、(S)–5–オキソピロリジン–3–カルボン酸 (22. 82 mg, 0. 18 mmol) および DIEA (59 μ L, 0. 34 mmol) の DMF (0. 9 mL) 溶液に室温に加え、室温で15時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチル/THF 混合溶液で3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 0→30%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製し、析出物をジエチルエーテル/1PEで洗浄することにより標題化合物 (65. 9 mg, 0. 141 mmol, 84%) を白色結晶として得た。

MS (API) : 理論値 467. 5, 実測値 466. 0 (M–H)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 1. 30 (9H, s), 2. 61 (1H, dd, J=17. 0, 9. 1 Hz), 2. 78–2. 92 (2H, m), 3. 14–3. 25 (1H, m), 3. 59–3. 76 (4H, m), 3. 79 (3H, s), 3. 96 (1H, ddd, J=12. 1, 7. 6, 4. 5 Hz), 5. 98 (1H, s), 6. 00 (1H, s), 6. 74 (1H, d, J=2. 6 Hz), 6. 83 (1H, dd, J=8. 5, 2. 5 Hz), 6. 96 (1H, dd, J=8. 5, 2. 1 Hz), 7. 11 (1H, t), 7. 24–7. 28 (1H, m), 7. 32

(1H, dd, J = 14.4, 2.3 Hz), 9.06 (1H, s).

[0618] 実施例 26

(1R)-N-(4-tert-ブチル-3-フルオロフェニル)-6-メトキシ-2-(((3R)-5-オキソピロリジン-3-イル)カルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド

HATU (77 mg, 0.20 mmol) を (R)-N-(4-(tert-ブチル)-3-フルオロフェニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド (60 mg, 0.17 mmol)、(R)-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸 (22.82 mg, 0.18 mmol) および DIEA (59 μ L, 0.34 mmol) の DMF (0.9 mL) 溶液に室温に加え、15 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチル/THF 混合溶液で 3 回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 0 \rightarrow 10% MeOH/酢酸エチル) によって精製し、析出物をジエチルエーテル/1PE で洗浄することにより標題化合物 (64.0 mg, 0.137 mmol, 81%) を白色結晶として得た。

MS (API) : 理論値 467.5, 実測値 466.0 (M-H)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.30 (9H, s), 2.55-2.65 (1H, m), 2.70-2.80 (1H, m), 2.89 (1H, ddd, J = 15.8, 7.1, 4.7 Hz), 3.15-3.26 (1H, m), 3.64-3.77 (4H, m), 3.80 (3H, s), 3.96 (1H, ddd, J = 12.1, 7.4, 4.7 Hz), 5.82 (1H, s), 5.97 (1H, s), 6.74 (1H, d, J = 2.3 Hz), 6.83 (1H, dd, J = 8.5, 2.5 Hz), 6.97 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 7.09 (1H, t), 7.23-7.31 (2H, m), 9.12 (1H, s).

[0619] 実施例 27

(1R)-N-(4-tert-ブチル-3-フルオロフェニル)-2-(3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)アセチル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド
(工程1)

アルゴンガス雰囲気下、*n*-BuLi (5.27 mL, 8.43 mmol) をジイソプロピルアミン (1.301 mL, 9.20 mmol) のTHF (40 mL) 溶液に-78°Cで加え、20分間攪拌した。次いで3-(ベンジルオキシ)-5-メチル-1,2-オキサゾール (1450 mg, 7.66 mmol) のTHF (10.0 mL) 溶液を-78°Cで加え、50分間攪拌した。さらに、クロロギ酸エチル (0.875 mL, 9.20 mmol) のTHF (5.0 mL) 溶液を-78°Cで加え、2時間攪拌した。反応混合物に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 5→20%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより2-(3-(ベンジルオキシ)-1,2-オキサゾール-5-イル)マロン酸ジエチル (391 mg, 1.173 mmol, 15.31%) を無色油状物として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.23-1.37 (6H, m), 4.19-4.33 (4H, m), 4.77 (1H, s), 5.27 (2H, s), 6.14 (1H, s), 7.29-7.50 (5H, m)

[0620] (工程2)

2N水酸化ナトリウム水溶液 (3.52 mL, 7.04 mmol) を2-(3-(ベンジルオキシ)-1,2-オキサゾール-5-イル)マロン酸ジエチル (391 mg, 1.17 mmol) のEtOH (3.5 mL) 溶液に加え、室温で3時間攪拌した。THF (1.50 mL) を加え、室温で1時間、50°Cで終夜攪拌した。反応混合物を1N塩酸で中性にし

た後、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去し、ヘキサン／IPEで結晶化させることにより2-(3-(ベンジルオキシ)-1,2-オキサゾール-5-イル)酢酸(154 mg, 0.660 mmol, 56.3%)を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 3.79 (2H, s), 5.26 (2H, s), 5.97 (1H, s), 7.30–7.50 (5H, m) (COOHのピークは観測されなかった)。

[0621] (工程3)

HATU (154 mg, 0.40 mmol) を (R)-N-(4-(tert-ブチル)-3-フルオロフェニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド (120 mg, 0.34 mmol)、2-(3-(ベンジルオキシ)-1,2-オキサゾール-5-イル)酢酸 (82 mg, 0.35 mmol) およびDIEA (117 μL , 0.67 mmol) のDMF (1.7 mL) 溶液に室温で加え、室温で15時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチル／THF混合溶液で3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 8 \rightarrow 50%酢酸エチル／ヘキサン) によって精製し、析出物をジエチルエーテル／IPEで洗浄することにより(R)-2-(2-(3-(ベンジルオキシ)-1,2-オキサゾール-5-イル)アセチル)-N-(4-(tert-ブチル)-3-フルオロフェニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド (160 mg, 0.280 mmol, 83%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.30 (9H, s), 2.81–2.91 (1H, m), 3.19 (1H, ddd, $J=15.5, 7.7, 4.7$ Hz), 3.67–3.75 (1H, m), 3.77 (3

H, s), 3.89–4.03 (3H, m), 5.25 (2H, s), 5.99 (2H, d, $J=5.7$ Hz), 6.73 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 6.83 (1H, dd, $J=8.3, 2.6$ Hz), 6.95 (1H, dd, $J=8.5, 2.1$ Hz), 7.09 (1H, t), 7.21–7.30 (2H, m), 7.33–7.45 (5H, m), 8.96 (1H, s).

[0622] (工程4)

(R)-2-(2-(3-(ベンジルオキシ)-1,2-オキサゾール-5-イル)アセチル)-N-(4-(tert-ブチル)-3-フルオロフェニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド (157 mg, 0.27 mmol) の MeOH (2.8 mL) および THF (2.8 mL) 混合溶液に 5% パラジウム-硫酸バリウム (200 mg, 0.094 mmol) を加え、1気圧の水素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。触媒をろ過によって取り除いた後、ろ液を減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 30→100%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製し、析出物を IPE/ヘキサンで洗浄することにより標題化合物 (103.1 mg, 0.214 mmol, 78%) を白色結晶として得た。

MS (API) : 理論値 481.5, 実測値 480.0 (M-H)

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 1.29 (9H, s), 2.77–2.89 (1H, m), 3.08–3.20 (1H, m), 3.55–3.67 (1H, m), 3.73 (3H, s), 3.91–4.14 (3H, m), 5.67 (1H, s), 5.91 (1H, s), 6.80–6.86 (2H, m), 7.18–7.29 (2H, m), 7.41–7.52 (2H, m), 10.54 (1H, s), 11.14 (1H, brs).

$[\alpha]_D^{25} +8.8$ (c 0.2500, MeOH)

[0623] 実施例28

(1R)-N-(4-tert-ブチル-3-フルオロフェニル)-6-メトキシ-2-((5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)アセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド

(工程1)

2-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)酢酸エチル(279 mg, 1.64 mmol)の水(2 mL)および(1 mL)混合溶液に水酸化リチウム-水和物(68.9 mg, 1.64 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮した後、トルエンを加えて共沸することにより2-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)酢酸リチウム(250 mg, 1.689 mmol, 103%)を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 2.41 (3H, s), 3.35 (2H, s).

[0624] (工程2)

HATU(77 mg, 0.20 mmol)を(R)-N-(4-(tert-ブチル)-3-フルオロフェニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド(60 mg, 0.17 mmol)、2-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)酢酸リチウム(26.2 mg, 0.18 mmol)およびDIEA(59 μL , 0.34 mmol)のDMF(0.9 mL)溶液に室温に加え、室温で15時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチル/THF混合溶液で3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒勾配; 30 \rightarrow 100%酢酸エチル/ヘキサン)によって精製し、析出物をジエチルエーテル/ヘキサンで洗浄することにより標題化合物(61.9 mg, 0.129 mmol, 77%)を白色結晶として得た。

MS (API) : 理論値 480.5, 実測値 481.1 (M+H)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.31 (9H, s), 2.51 (3H, s), 2.83–2.93 (1H, m), 3.17 (1H, ddd, $J=15.6, 7.8, 4.9$ Hz), 3.71 (1H, ddd, $J=12.1, 7.7, 4.7$ Hz), 3.80 (3H, s), 3.96 (1H, ddd, $J=12.0, 6.9, 4.9$ Hz), 4.04–4.21 (2H, m), 6.00 (1H, s), 6.71 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 6.84 (1H, dd, $J=8.7, 2.6$ Hz), 7.08–7.14 (2H, m), 7.23–7.28 (1H, m), 7.35–7.42 (1H, m), 9.21 (1H, s).

[0625] 実施例 29

(1R)-N-(4-tert-ブチル-3-フルオロフェニル)-6-メトキシ-2-((6-オキソピリミジン-1(6H)-イル)アセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド

HATU (77 mg, 0.20 mmol) を (R)-N-(4-(tert-ブチル)-3-フルオロフェニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド (60 mg, 0.17 mmol)、2-(6-オキソピリミジン-1(6H)-イル)酢酸 (27.2 mg, 0.18 mmol) および DIEA (59 μL , 0.34 mmol) の DMF (0.9 mL) 溶液に室温に加え、室温で15時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチル/THF 混合溶液で3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 0→5% MeOH/酢酸エチル) によって精製し、析出物をジエチルエーテル/ヘキサンで洗浄することにより標題化合物 (62.3 mg, 0.126 mmol, 75%) を白色結晶として得た。

MS (API) : 理論値 492.5, 実測値 491.1 (M-H)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.31 (9H, s), 2

. 87–3. 00 (1H, m), 3. 16–3. 28 (1H, m), 3. 72–3. 80 (1H, m), 3. 81 (3H, s), 4. 12 (1H, dt, J=11. 5, 5. 6 Hz), 4. 71–4. 90 (2H, m), 5. 93 (1H, s), 6. 51–6. 56 (1H, m), 6. 75 (1H, d, J=2. 6 Hz), 6. 82 (1H, dd, J=8. 5, 2. 5 Hz), 7. 04 (1H, dd), 7. 13 (1H, t), 7. 22 (1H, d, J=8. 3 Hz), 7. 33 (1H, dd, J=14. 5, 2. 1 Hz), 7. 98 (1H, d, J=6. 8 Hz), 8. 16 (1H, s), 8. 65 (1H, s).

[0626] 実施例30

(1R)-N-(4-tert-ブチル-3-フルオロフェニル)-2-(3-ヒドロキシプロパノイル)-6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド

HATU (77 mg, 0. 20 mmol) を (R)-N-(4-(tert-ブチル)-3-フルオロフェニル)-6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド (60 mg, 0. 17 mmol)、3. 6M 3-ヒドロキシプロパン酸水溶液 (51. 4 μ L, 0. 19 mmol) および DIEA (59 μ L, 0. 34 mmol) の DMF (0. 9 mL) 溶液に室温に加え、室温で15時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチル/THF 混合溶液で3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 30 \rightarrow 100% 酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより標題化合物 (53. 6 mg, 0. 125 mmol, 74. 3%) を白色固体として得た。

MS (API) : 理論値 428. 5, 実測値 427. 1 (M-H)

1 H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 1. 32 (9H, s), 2. 59–2. 79 (2H, m), 2. 80 (1H, s), 2. 83–2. 9

3 (1H, m), 3.04–3.15 (2H, m), 3.66 (1H, dd, $J=12.2, 7.5, 4.9$ Hz), 3.76–3.86 (4H, m), 3.92–4.02 (1H, m), 6.00 (1H, s), 6.75 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 6.83 (1H, dd, $J=8.5, 2.5$ Hz), 7.02 (1H, dd), 7.11–7.22 (2H, m), 7.36 (1H, dd, $J=14.4, 2.3$ Hz), 8.80 (1H, s).

[0627] 実施例 3 1

(1R)-N-(4-tert-ブチル-3-フルオロフェニル)-6-メトキシ-2-(3-(メチルスルホニル)プロパノイル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド

実施例 1 および 25 に記載する方法と同様にして反応および精製することにより標題化合物を合成した。

[0628] 実施例 3 2

(1R)-N-(4-tert-ブチル-3-フルオロフェニル)-6-メトキシ-2-((6-メトキシピリジン-3-イル)アセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド

HATU (154 mg, 0.40 mmol) を (R)-N-(4-tert-ブチル)-3-フルオロフェニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド (120 mg, 0.34 mmol)、2-(6-メトキシピリジン-3-イル)酢酸 (59.1 mg, 0.35 mmol) および DIEA (117 μ L, 0.67 mmol) の DMF (1.7 mL) 溶液に室温に加え、室温で 15 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチル/THF 混合溶液で 3 回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 20 \rightarrow 80% 酢酸エチル/ヘキサン) によって精製し、析出物をジエチルエーテル/ヘキサンで洗浄することにより標題化合物 (139.4 m

g, 0.276 mmol, 82%) を白色結晶として得た。

MS (API) : 理論値 505.6, 実測値 506.2 (M+H)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.30 (9H, s), 2.73–2.84 (1H, m), 3.11–3.23 (1H, m), 3.68–3.82 (6H, m), 3.91–4.01 (4H, m), 5.97 (1H, s), 6.70–6.76 (3H, m), 6.89 (1H, dd, $J=8.7, 2.3$ Hz), 7.04–7.12 (2H, m), 7.23 (1H, dd), 7.54 (1H, dd, $J=8.5, 2.5$ Hz), 8.05 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 9.21 (1H, s).

[0629] 実施例33

(1R)-N-(4-tert-ブチル-3-フルオロフェニル)-6-メトキシ-2-((6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)アセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド
クロロトリメチルシラン (75 μL , 0.59 mmol) を (1R)-N-(4-tert-ブチル-3-フルオロフェニル)-6-メトキシ-2-((6-メトキシピリジン-3-イル)アセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド (100 mg, 0.20 mmol) およびヨウ化ナトリウム (89 mg, 0.59 mmol) のアセトニトリル (2.5 mL) 溶液に加え、70°Cで4時間攪拌した。反応混合物に2% Na_2SO_3 水溶液を加え、酢酸エチル/THF 混合溶液で3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。析出物をジエチルエーテル/ヘキサンで洗浄することにより標題化合物 (47.8 mg, 0.097 mmol, 49.2%) を白色結晶として得た。

MS (API) : 理論値 491.6, 実測値 492.2 (M+H)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.29 (9H, s), 2.82 (1H, dt, $J=15.3, 5.0$ Hz), 3.30–3.42 (1H, m), 3.55–3.66 (3H, m), 3.77 (3H, s),

4. 05–4. 15 (1H, m), 5. 84 (1H, s), 6. 61 (1H, d, J=9. 4 Hz), 6. 71 (1H, d, J=2. 3 Hz), 6. 76 (1H, dd, J=8. 3, 2. 6 Hz), 7. 07–7. 17 (2H, m), 7. 29–7. 44 (4H, m), 10. 07 (1H, s), 12. 00 (1H, brs).

[0630] 実施例34

4-((1R)-1-((4-tert-ブチル-3-フルオロフェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-4-オキソブタン酸

無水コハク酸 (17. 69 mg, 0. 18 mmol) を (R)-N-(4-(tert-ブチル)-3-フルオロフェニル)-6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド (60 mg, 0. 17 mmol) および TEA (26 μ L, 0. 19 mmol) の THF (1. 5 mL) 溶液に加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物に0. 1N塩酸を加え、酢酸エチル/THF混合溶液で3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Diol, 溶媒勾配; 0→10% MeOH/酢酸エチル) によって精製し、析出物をジエチルエーテル/ヘキサンで洗浄することにより標題化合物 (63. 1 mg, 0. 138 mmol, 82%) を白色結晶として得た。

MS (API) : 理論値 456. 5, 実測値 455. 1 (M-H)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 1. 30 (9H, s), 2. 64–2. 74 (1H, m), 2. 76–2. 93 (4H, m), 3. 06–3. 18 (1H, m), 3. 68 (1H, ddd, J=12. 2, 7. 6, 5. 1 Hz), 3. 80 (3H, s), 3. 81–3. 92 (1H, m), 5. 99 (1H, s), 6. 74 (1H, d, J=2. 6 Hz), 6. 81 (1H, dd, J=8. 5, 2. 5 Hz), 7. 03 (1H, dd), 7. 12 (1H, t), 7. 22 (1H, d, J=8. 3 Hz),

7.31 (1H, dd, J=14.4, 2.3 Hz), 8.89 (1H, s) (遊離の1Hは観測されなかった).

[0631] 実施例35

N-(4-tert-ブチル-3-フルオロフェニル)-4-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)カルボニル)-8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-ベンゾオキサゼピン-5-カルボキサミド

(工程1)

Boc₂O (2.415 g, 11.06 mmol) を8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[f][1,4]オキサゼピン-5-カルボン酸メチル (2.50 g, 10.54 mmol) のTHF (30 mL) 溶液に加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、析出物をIPE/ヘキサンで結晶化することに8-メトキシ-2,3-ジヒドロベンゾ[f][1,4]オキサゼピン-4,5(5H)-ジカルボン酸 5-メチル 4-tert-ブチル (2.97 g, 8.80 mmol, 84%) を白色結晶として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.44-1.49 (9H, m), 3.69-3.73 (3H, m), 3.74-4.00 (6H, m), 4.23-4.38 (1H, m), 5.54-5.97 (1H, m), 6.53-6.59 (1H, m), 6.59-6.66 (1H, m), 7.09-7.24 (1H, m).

[0632] (工程2)

2N水酸化リチウム水溶液 (26.3 mL, 52.64 mmol) を8-メトキシ-2,3-ジヒドロベンゾ[f][1,4]オキサゼピン-4,5(5H)-ジカルボン酸 5-メチル 4-tert-ブチル (2.96 g, 8.77 mmol) のEtOH (14 mL) およびTHF (14 mL) 混合溶液に加え、室温で1.5時間攪拌した。反応混合物に氷を加え、pHが3になるまで2N塩酸を加えた。次いで、酢酸エチル/THF

混合溶液で3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去し、IPE/ヘキサンで結晶化することにより4-(tert-ブトキシカルボニル)-8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[f][1,4]オキサゼピン-5-カルボン酸(2.77 g, 8.57 mmol, 98%)を白色結晶として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.46 (9H, s), 3.71–3.81 (4H, m), 3.86–3.97 (2H, m), 4.23–4.39 (1H, m), 5.54–6.00 (1H, m), 6.54–6.67 (2H, m), 7.14–7.24 (1H, m) (遊離の1Hは観測されなかった)。

[0633] (工程3)

T3P (1.909 mL, 3.21 mmol) を4-(tert-ブトキシカルボニル)-8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[f][1,4]オキサゼピン-5-カルボン酸(692 mg, 2.14 mmol)、4-(tert-ブチル)-3-フルオロアニリン(358 mg, 2.14 mmol)、DIEA (1.864 mL, 10.70 mmol) およびDMAP (288 mg, 2.35 mmol) の酢酸エチル(17 mL)溶液に加え、65°Cで15時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒勾配; 30→50%酢酸エチル/ヘキサン)によって精製することにより5-((4-(tert-ブチル)-3-フルオロフェニル)カルバモイル)-8-メトキシ-2,3-ジヒドロベンゾ[f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-カルボン酸 tert-ブチル(887 mg, 1.877 mmol, 88%)を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.33 (9H, s), 1.47 (9H, s), 3.56–3.78 (1H, m), 3.81 (3H,

s), 3.83–3.95 (2H, m), 4.31 (1H, brs), 5.46–6.00 (1H, m), 6.64 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 6.69 (1H, dd, $J=8.3, 2.3$ Hz), 6.96 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.13–7.24 (2H, m), 7.31 (1H, dd, $J=14.4, 2.3$ Hz), 7.71 (1H, brs).

[0634] (工程4)

TFA (10 mL, 134.6 mmol) を5-(4-(tert-ブチル)-3-フルオロフェニル)カルバモイル)-8-メトキシ-2,3-ジヒドロベンゾ[f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-カルボン酸 tert-ブチル (882 mg, 1.87 mmol) に加え、室温で20分間攪拌した。反応混合物を氷および炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、pHが8になるまで炭酸カリウムを加えた。次いで、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去し、IPE/ヘキサンで結晶化することによりN-(4-(tert-ブチル)-3-フルオロフェニル)-8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[f][1,4]オキサゼピン-5-カルボキサミド (636 mg, 1.708 mmol, 91%) を白色結晶として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.35 (9H, s), 1.81 (1H, brs), 3.13–3.31 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.96–4.14 (2H, m), 4.69 (1H, s), 6.61–6.66 (2H, m), 7.12 (1H, dd), 7.18–7.25 (2H, m), 7.46 (1H, dd, $J=14.4, 2.3$ Hz), 8.89 (1H, s).

[0635] (工程5)

HATU (245 mg, 0.64 mmol) をN-(4-(tert-ブチル)-3-フルオロフェニル)-8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[f][1,4]オキサゼピン-5-カルボキサミド (200 mg, 0.54 mmol)、3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾ-

ルー5-カルボン酸 (72.8 mg, 0.56 mmol) およびDIEA (187 μ L, 1.07 mmol) のDMF (2.6 mL) 溶液に室温で加え、室温で15時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチル/THF混合溶液で3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 30 \rightarrow 100%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製し、析出物をジエチルエーテル/1PEで洗浄することにより標題化合物 (70.0 mg, 0.145 mmol, 27.0%) を白色結晶として得た。

MS (API) : 理論値 483.5, 実測値 484.1 (M+H)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.32 (9H, s), 3.73–4.23 (6H, m), 4.40–4.59 (1H, m), 5.84–6.39 (1H, m), 6.49 (1H, s), 6.69–6.78 (2H, m), 6.89–6.98 (1H, m), 7.11–7.22 (2H, m), 7.23–7.30 (2H, m), 7.36 (1H, d, $J=8.7$ Hz).

[0636] 実施例36

N-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-4-(3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)カルボニル)-8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-ベンゾオキサゼピン-5-カルボキサミド

(工程1)

1,3-ジフルオロ-5-ニトロベンゼン (3 g, 18.86 mmol) のTHF (60 mL) 溶液にトリメチルシリルクロリド (7.23 mL, 56.57 mmol) を窒素雰囲気下、 -78°C で加えた。反応溶液にナトリウムヘキサメチルジシラジド (19.85 mL, 37.71 mmol) を加え、 -75°C 以下に保った。反応溶液を1時間攪拌した後、水および酢酸エチルを加えた。有機層を分離した後、水層を酢酸エチルで抽

出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；ヘキサン）によって精製することにより（2，6-ジフルオロ-4-ニトロフェニル）トリメチルシラン（3.51 g, 15.18 mmol, 80%）を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 0.42 (9H, s), 7.61–7.71 (2H, m).

[0637] (工程2)

(2，6-ジフルオロ-4-ニトロフェニル)トリメチルシラン（3.5 g, 15.13 mmol）および10%パラジウム-炭素（350 mg, 0.16 mmol, 50% wet）のMeOH（70 mL）溶液を1気圧の水素雰囲気下、室温で5時間攪拌した。触媒をろ別した後、ろ液を減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；酢酸エチル/ヘキサン）によって精製することにより3，5-ジフルオロ-4-（トリメチルシリル）アニリン（2.50 g, 12.42 mmol, 82%）を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 0.30 (9H, s), 3.88 (2H, brs), 5.99–6.16 (2H, m).

[0638] (工程3)

T3P（1.909 mL, 3.21 mmol）を4-（tert-ブトキシカルボニル）-8-メトキシ-2，3，4，5-テトラヒドロベンゾ[f][1，4]オキサゼピン-5-カルボン酸（692 mg, 2.14 mmol）、3，5-ジフルオロ-4-（トリメチルシリル）アニリン（431 mg, 2.14 mmol）、DIEA（1.864 mL, 10.70 mmol）およびDMAP（288 mg, 2.35 mmol）の酢酸エチル（17 mL）溶液に加え、65℃で15時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を10%クエン酸水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム

で乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒勾配；5→30%酢酸エチル/ヘキサン）によって精製することにより5-（（3, 5-ジフルオロ-4-（トリメチルシリル）フェニル）カルバモイル）-8-メトキシ-2, 3-ジヒドロベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-4（5H）-カルボン酸 tert-ブチル（924 mg, 1.824 mmol, 85%）を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 0.31 (9H, s), 1.47 (9H, s), 3.66–3.78 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.86–3.95 (2H, m), 4.33 (1H, brs), 5.38–5.98 (1H, m), 6.65 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 6.70 (1H, dd, $J=8.3, 2.3$ Hz), 6.95 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.19–7.25 (1H, m), 7.46–7.97 (1H, m).

[0639] (工程4)

冷却したTFA（10 mL, 134.6 mmol）を5-（（3, 5-ジフルオロ-4-（トリメチルシリル）フェニル）カルバモイル）-8-メトキシ-2, 3-ジヒドロベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-4（5H）-カルボン酸 tert-ブチル（919 mg, 1.81 mmol）に加え、室温で2分間攪拌した。反応混合物を氷および炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、pHが8になるまで炭酸カリウムを加えた。次いで、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。析出物をヘキサンで洗浄することによりN-（（3, 5-ジフルオロ-4-（トリメチルシリル）フェニル）-8-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボキサミド（652 mg, 1.604 mmol, 88%）を白色結晶として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 0.34 (9H, s), 1.74 (1H, brs), 3.13–3.29 (2H, m), 3.80 (3

H, s), 3.96–4.13 (2H, m), 4.69 (1H, s), 6.62–6.67 (2H, m), 7.08–7.16 (2H, m), 7.17–7.21 (1H, m), 9.16 (1H, s).

[0640] (工程5)

HATU (245 mg, 0.64 mmol) を N-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[f][1,4]オキサゼピン-5-カルボキサミド (218 mg, 0.54 mmol)、3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-カルボン酸 (72.7 mg, 0.56 mmol) および DIEA (187 μ L, 1.07 mmol) の DMF (2.6 mL) 溶液に室温に加え、室温で15時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 30→100%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製し、析出物を IPE/ヘキサンで洗浄することにより標題化合物 (114.5 mg, 0.221 mmol, 41.3%) を白色結晶として得た。

MS (API) : 理論値 517.6, 実測値 518.1 (M+H)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 0.31 (9H, s), 3.73–3.88 (4H, m), 3.91–4.17 (3H, m), 4.40–4.53 (1H, m), 5.82–6.35 (1H, m), 6.51 (1H, s), 6.70 (1H, d), 6.75 (1H, dd, $J=8.3, 2.3$ Hz), 6.85–6.95 (2H, m), 7.13–7.23 (1H, m), 7.32–7.38 (1H, m).

[0641] 実施例37

2-(2-フルオロ-4-((2-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)カルボニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)カルボニル)アミノ)フェニル)-2-メチルプロパン酸エチル

(工程 1)

マロン酸ジエチル (20.14 g, 125.71 mmol) を水素化ナトリウム (60%油性, 5.28 g, 132.00 mmol) の DMF (100 mL) 懸濁液に 0°C で加え、0°C で 30 分間攪拌した。次いで、1, 2-ジフルオロ-4-ニトロベンゼン (10 g, 62.86 mmol) をゆっくり加え、70°C で終夜攪拌した。反応混合物に塩化アンモニウム水および酢酸エチルを加え、有機層を分離した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 0→40%酢酸エチル/ヘキサン) ならびにシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH, 溶媒勾配; 0→20%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより 2-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル) マロン酸ジエチル (16.20 g, 54.1 mmol, 86%) を黄色油状物として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.13–1.24 (6H, m), 4.19 (4H, q, $J=7.2$ Hz), 5.36 (1H, s), 7.67–7.82 (1H, m), 8.16 (2H, ddd, $J=16.1, 9.1, 2.5$ Hz).

[0642] (工程 2)

塩化リチウム (3.44 g, 81.20 mmol) を 2-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル) マロン酸ジエチル (16.2 g, 54.14 mmol) の水 (0.975 mL, 54.14 mmol) および DMSO (20 mL) 混合溶液に加え、120°C で終夜攪拌した。反応混合物に 0.1 N 塩酸および酢酸エチルを加え、有機層を分離した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH, 溶媒勾配; 0→20%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより 2-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル) 酢酸エチル (7.38 g, 32.5 mmol, 60.0%) を黄色油状物として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 1.19 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 3.91 (2H, d, $J=1.1$ Hz), 4.12 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 7.62–7.76 (1H, m), 8.04–8.17 (2H, m).

[0643] (工程3)

2-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)酢酸エチル (7.38 g, 32.48 mmol) およびヨードメタン (8.12 mL, 129.94 mmol) のDMF (150 mL) 溶液に水素化ナトリウム (60% 油性, 3.25 g, 81.21 mmol) を0°Cで加え、0°Cで4時間攪拌した。反応混合物に塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルを加え、有機層を分離した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 5→20%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより2-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)-2-メチルプロパン酸エチル (7.22 g, 28.3 mmol, 87%) を黄色結晶として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 1.11 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.53 (6H, s), 4.09 (2H, q, $J=6.9$ Hz), 7.68–7.81 (1H, m), 8.03–8.18 (2H, m).

[0644] (工程4)

2-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)-2-メチルプロパン酸エチル (2 g, 7.84 mmol) および10%パラジウム-炭素 (0.834 g, 0.39 mmol, 50% wet) のEtOH (50 mL) 溶液を1気圧の水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。触媒をろ過によって取り除いた後、ろ液を減圧下に濃縮することにより2-(4-アミノ-2-フルオロフェニル)-2-メチルプロパン酸エチル (1.770 g, 7.86 mmol, 100%) を黄色油状物として得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 1.01–1.18 (3H, m), 1.38 (6H, s), 4.03 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 5.26 (2H, s), 6.17–6.39 (2H, m), 6.98 (1H, dd, $J=9.3, 8.5$ Hz).

[0645] (工程5)

T3P (7.01 mL, 11.79 mmol) を 2-(tert-ブトキシカルボニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボン酸 (2.415 g, 7.86 mmol)、2-(4-アミノ-2-フルオロフェニル)-2-メチルプロパン酸エチル (1.77 g, 7.86 mmol)、DIEA (6.86 mL, 39.29 mmol) および DMAP (1.056 g, 8.64 mmol) の酢酸エチル (100 mL) 溶液に加え、70°C で15時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 0→30%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより 1-(4-(1-エトキシ-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル)-3-フルオロフェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル (2.78 g, 5.40 mmol, 68.8%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 1.08 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.35 (6H, s), 1.44 (9H, s), 2.66–2.82 (1H, m), 3.05 (1H, brs), 3.35–3.50 (1H, m), 3.72 (3H, s), 3.87–4.01 (1H, m), 4.00–4.11 (2H, m), 5.21–5.50 (1H, m), 6.69–6.91 (2H, m), 7.22–7.39 (2H, m), 7.40–7.57 (2H, m), 10.35–10.62 (1H, m).

[0646] (工程6)

4 N塩化水素/MeOH (5 mL, 20.00 mmol) を1-(4-(1-エトキシ-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル)-3-フルオロフェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル (1.74 g, 3.38 mmol) のMeOH (5 mL) 溶液に加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮することにより2-(2-フルオロ-4-(6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド)フェニル)-2-メチルプロパン酸エチル塩酸塩 (1.600 g, 3.55 mmol, 105%) を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 1.10 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.47 (6H, s), 2.87-3.04 (1H, m), 3.05-3.20 (1H, m), 3.43 (1H, brs), 3.62-3.85 (4H, m), 4.00-4.14 (2H, m), 5.24 (1H, brs), 6.84-6.94 (2H, m), 7.36 (1H, d, $J=9.4$ Hz), 7.40-7.49 (2H, m), 7.51-7.63 (1H, m), 9.37 (1H, brs), 10.09 (1H, brs), 11.51 (1H, s).

[0647] (工程7)

HATU (1.096 g, 2.88 mmol) をDIEA (1.162 mL, 6.65 mmol)、3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-カルボン酸 (0.372 g, 2.88 mmol) および2-(2-フルオロ-4-(6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド)フェニル)-2-メチルプロパン酸エチル塩酸塩 (1 g, 2.22 mmol) のDMF (15 mL) 溶液に室温に加え、室温で5時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 50 \rightarrow 100%酢酸エチル/ヘキサン, 0 \rightarrow 10%

MeOH/酢酸エチル) によって精製することにより標題化合物 (0.412 g, 0.784 mmol, 35.4%) を白色固体として得た。

MS (API) : 理論値 525.5, 実測値 524.1 (M-H)

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 1.08 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.43 (6H, s), 2.78–2.97 (1H, m), 3.05–3.26 (1H, m), 3.62–3.86 (4H, m), 3.96–4.10 (2H, m), 4.11–4.23 (1H, m), 5.69 (1H, s), 6.59 (1H, s), 6.77–6.97 (2H, m), 7.21–7.40 (2H, m), 7.43–7.60 (2H, m), 10.73 (1H, s), 11.76 (1H, s).

[0648] 実施例38

N-(4-tert-ブチル-3-フルオロフェニル)-6-(1H-インダゾール-1-イルアセチル)-1-メチル-2-オキソ-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-カルボキサミド
(工程1)

ヨードメタン (1.947 mL, 31.27 mmol) を2-ヒドロキシ-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-5,6(5H)-ジカルボン酸 5-エチル 6-tert-ブチル (5.04 g, 15.63 mmol) および炭酸セシウム (6.62 g, 20.33 mmol) の DMF (35 mL) 溶液に加え、室温で3.5時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチル/THF混合溶液で3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 10→100%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより1-メチル-2-オキソ-1,2,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-5,6(5H)-ジカルボン酸 5-エチル 6-tert-ブチル (3.60 g, 10.70 mmol, 68.5%) を無色油状物として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.25–1.33 (3H

, m), 1.44–1.52 (9H, m), 2.64–2.88 (2H, m), 3.37–3.59 (4H, m), 4.17–4.37 (3H, m), 5.16–5.39 (1H, m), 6.52 (1H, d, $J=9.4$ Hz), 7.45–7.53 (1H, m).

[0649] (工程2)

2N水酸化リチウム水溶液 (32.1 mL, 64.21 mmol) を 1-メチル-2-オキソ-1, 2, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-5, 6 (5H)-ジカルボン酸 5-エチル 6-tert-ブチル (3.60 g, 10.70 mmol) の EtOH (15 mL) および THF (15 mL) 混合溶液に加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に氷水に加え、pHが4になるまで2N塩酸を加えた。次いで、酢酸エチル/THF混合溶液で3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去し、析出物を IPE/ヘキサンで洗浄することにより 6-(tert-ブトキシカルボニル)-1-メチル-2-オキソ-1, 2, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-1, 6-ナフチリジン-5-カルボン酸 (2.82 g, 9.15 mmol, 85%) を白色結晶として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 1.36–1.47 (9H, m), 2.75–2.86 (2H, m), 3.15–3.27 (1H, m), 3.39 (3H, s), 4.03–4.14 (1H, m), 5.09–5.23 (1H, m), 6.34 (1H, d, $J=9.4$ Hz), 7.50 (1H, d, $J=9.4$ Hz), 13.17 (1H, brs).

[0650] (工程3)

T3P (1.047 mL, 1.76 mmol) を 6-(tert-ブトキシカルボニル)-1-メチル-2-オキソ-1, 2, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-1, 6-ナフチリジン-5-カルボン酸 (362 mg, 1.17 mmol)、4-(tert-ブチル)-3-フルオロアニリン (196 mg, 1.17 mmol)、DIEA (1.023 mL, 5.

87 mmol) およびDMAP (158 mg, 1.29 mmol) の酢酸エチル (9.5 mL) 溶液に加え、65°Cで15時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を10%クエン酸水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 0→10%MeOH/酢酸エチル) によって精製することにより5-(4-(tert-ブチル)-3-フルオロフェニル)カルバモイル)-1-メチル-2-オキソ-1,2,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-カルボン酸 tert-ブチル (494 mg, 1.080 mmol, 92%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.35 (9H, s), 1.54 (9H, s), 2.67-2.90 (2H, m), 3.22-3.34 (1H, m), 3.52 (3H, s), 4.23 (1H, dd, J=13.6, 4.9 Hz), 5.44 (1H, brs), 6.56 (1H, d, J=9.4 Hz), 7.06 (1H, dd, J=8.3, 2.3 Hz), 7.13-7.25 (2H, m), 7.38 (1H, dd, J=14.4, 2.3 Hz), 8.79 (1H, brs).

[0651] (工程4)

TFA (5.5 mL, 74.0 mmol) を5-(4-(tert-ブチル)-3-フルオロフェニル)カルバモイル)-1-メチル-2-オキソ-1,2,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-カルボン酸 tert-ブチル (491 mg, 1.07 mmol) に加え、室温で20分間攪拌した。反応混合物を氷および炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、pHが8になるまで炭酸カリウムを加えた。次いで、酢酸エチル/THF混合溶液で3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。析出物をIPE/ヘキサンで洗浄することによりN-(4-(tert-ブチル)-3-フルオロフェニル)-1-メチル-2-オキソ-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-

1, 6-ナフチリジン-5-カルボキサミド (325 mg, 0.909 mmol, 85%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.35 (9H, s), 2.13 (1H, brs), 2.60–2.77 (2H, m), 3.06–3.17 (1H, m), 3.22–3.31 (1H, m), 3.49 (3H, s), 4.41 (1H, s), 6.52 (1H, d, $J=9.4$ Hz), 7.12 (1H, dd), 7.21 (1H, t), 7.42 (1H, dd, $J=14.4, 2.3$ Hz), 7.58 (1H, d, $J=9.4$ Hz), 9.25 (1H, s).

[0652] (工程5)

HATU (102 mg, 0.27 mmol) を N -(4-(tert-ブチル)-3-フルオロフェニル)-1-メチル-2-オキソ-1, 2, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-1, 6-ナフチリジン-5-カルボキサミド (80 mg, 0.22 mmol)、2-(1H-インダゾール-1-イル)酢酸 (41.4 mg, 0.24 mmol) および DIEA (78 μL , 0.45 mmol) の DMF (1.2 mL) 溶液に室温に加え、室温で15時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチル/THF 混合溶液で3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。析出物を IPE/ヘキサンで洗浄することにより標題化合物 (93.8 mg, 0.182 mmol, 81%) を白色結晶として得た。

MS (API) : 理論値 515.6, 実測値 516.3 (M+H)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 1.29 (9H, s), 3.01–3.08 (2H, m), 3.46 (3H, s), 4.14 (2H, t, $J=5.7$ Hz), 5.54 (1H, s), 5.57–5.73 (2H, m), 6.38 (1H, d, $J=9.4$ Hz), 7.13 (1H, t), 7.21 (1H, dd), 7.26 (1H, t), 7.35 (1H, t, $J=7.7$ Hz), 7.42–7.46 (1H, m), 7.48 (

1 H, s), 7.56 (1 H, d, J = 8.3 Hz), 7.76 (1 H, d, J = 7.9 Hz), 8.08 (1 H, s), 10.48 (1 H, s)

[0653] 実施例 39

N-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-6-(1H-インダゾール-1-イルアセチル)-1-メチル-2-オキソ-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-カルボキサミド

実施例 38 に記載する方法と同様にして反応および精製することにより標題化合物を合成した。

[0654] 実施例 40

(1R)-N-(4-tert-ブチル-3-フルオロフェニル)-6-メトキシ-2-(2H-テトラゾール-5-イルアセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド

実施例 1 および 25 に記載する方法と同様にして反応および精製することにより標題化合物を合成した。

[0655] 実施例 41

N-(4-tert-ブチル-3-フルオロフェニル)-6-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)アセチル)-2-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-カルボキサミド (工程 1)

アルゴンガス雰囲気下、n-BuLi (84 mL, 133.98 mmol) を 2-メトキシ-6-メチルピリジン (15.00 g, 121.80 mmol) の THF (200 mL) 溶液に -78°C でゆっくり加え、-78°C で 25 分間攪拌した。次いで、パラホルムアルデヒド (14.63 g, 487.20 mmol) を -78°C で加え、室温で 4 時間攪拌した。反応混合物に氷水および食塩を加え、酢酸エチル/THF 混合溶液で 4 回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減

圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒勾配；5→40%酢酸エチル／ヘキサン）によって精製することにより2-（6-メトキシピリジン-2-イル）エタノール（7.93 g, 51.8 mmol, 42.5%）を無色油状物として得た。

[0656]（工程2）

アルゴンガス雰囲気下、2.2M DEAD／トルエン溶液（30.6 mL, 67.22 mmol）を2-（6-メトキシピリジン-2-イル）エタノール（7.92 g, 51.70 mmol）、PPh₃（17.63 g, 67.22 mmol）およびフタルイミド（8.37 g, 56.87 mmol）のTHF（120 mL）溶液に0℃で加え、室温で15時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒勾配；2→20%酢酸エチル／ヘキサン）によって精製することにより2-（2-（6-メトキシピリジン-2-イル）エチル）イソインドリン-1,3-ジオン（12.45 g, 44.1 mmol, 85%）を無色油状物として得た。

[0657]（工程3）

ヒドラジン-水和物（10.95 mL, 225.83 mmol）を2-（2-（6-メトキシピリジン-2-イル）エチル）イソインドリン-1,3-ジオン（12.75 g, 45.17 mmol）のEtOH（125 mL）溶液に加え、1時間加熱還流した。反応混合物を冷却した後、不溶物をろ別した。ろ液を減圧下に濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（NH₄, 溶媒勾配；30→100%酢酸エチル／ヘキサン）によって精製することにより2-（6-メトキシピリジン-2-イル）エタンアミン（6.53 g, 42.9 mmol, 95%）を無色油状物として得た。

[0658]（工程4）

2-（6-メトキシピリジン-2-イル）エタンアミン（6.53 g,

42.91 mmol)、4N塩化水素/CPME溶液(23.60 mL, 94.39 mmol)、47%グリオキシル酸エチル/トルエン溶液(27.1 mL, 128.72 mmol)のEtOH(75 mL)溶液を20時間還流加熱した。反応混合物を減圧下に濃縮し、析出物をEtOH/ジエチルエーテルで洗浄することにより2-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-カルボン酸エチル塩酸塩(8.89 g, 34.4 mmol, 80%)を白色固体として得た。

[0659] (工程5)

Boc₂O(7.87 g, 36.08 mmol)を2-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-カルボン酸エチル塩酸塩(8.89 g, 34.36 mmol)、TEA(5.03 mL, 36.08 mmol)のTHF(95 mL)および水(35 mL)混合溶液に加え、室温で15時間攪拌した。反応混合物に食塩水を加え、酢酸エチル/THF混合溶液で3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去し、析出物をIPE/ヘキサンで洗浄することにより2-ヒドロキシ-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-5,6(5H)-ジカルボン酸 5-エチル 6-tert-ブチル(6.85 g, 21.25 mmol, 61.8%)を白色固体として得た。

[0660] (工程6)

ヨードメタン(7.94 mL, 127.50 mmol)を2-ヒドロキシ-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-5,6(5H)-ジカルボン酸 5-エチル 6-tert-ブチル(6.85 g, 21.25 mmol)および炭酸銀(I)(7.62 g, 27.62 mmol)のTHF(140 mL)溶液に加え、15時間室温で攪拌した後、50℃で8時間攪拌した。反応混合物を冷却した後、不溶物をろ別した。ろ液を減圧下に濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒勾配; 5→30%酢酸エチル/ヘキサン)によって精製することにより2-メ

トキシ-7, 8-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-5, 6 (5H)-ジカルボン酸 5-エチル 6-tert-ブチル (6.41 g, 19.06 mmol, 90%) を無色油状物として得た。

[0661] (工程7)

2N水酸化リチウム水溶液 (6.29 mL, 12.57 mmol) を 2-メトキシ-7, 8-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-5, 6 (5H)-ジカルボン酸 5-エチル 6-tert-ブチル (705 mg, 2.10 mmol) のEtOH (3 mL) およびTHF (3 mL) 混合溶液に加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に氷水を加え、pHが4になるまで2N塩酸を加えた。次いで、酢酸エチル/THF混合溶液で3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去することにより6-(tert-ブトキシカルボニル)-2-メトキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-5-カルボン酸 (643 mg, 2.085 mmol, 100%) を白色固体として得た。

[0662] (工程8)

T3P (1.227 mL, 2.06 mmol) を6-(tert-ブトキシカルボニル)-2-メトキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-5-カルボン酸 (424 mg, 1.38 mmol)、4-(tert-ブチル)-3-フルオロアニリン (230 mg, 1.38 mmol)、DIEA (1.198 mL, 6.88 mmol) およびDMAP (185 mg, 1.51 mmol) の酢酸エチル (11 mL) 溶液に室温に加え、65℃で15時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を10%クエン酸水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。析出物をヘキサンで洗浄することにより5-((4-(tert-ブチル)-3-フルオロフェニル)カルバモイル)-2-メトキシ-7, 8-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-6 (5H)-カルボン酸

tert-ブチル (471 mg, 1.029 mmol, 74.9%)
を白色結晶として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.34 (9H, s), 1.53 (9H, s), 2.83–3.03 (2H, m), 3.47 (1H, brs), 3.92 (3H, s), 4.02–4.12 (1H, m), 5.59 (1H, brs), 6.64 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.05 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.16–7.31 (2H, m), 7.39 (1H, dd, $J=14.4, 2.3$ Hz), 7.48 (1H, brs).

[0663] (工程9)

TFA (5.5 mL, 74.0 mmol) を5-(4-(tert-ブチル)-3-フルオロフェニル)カルバモイル)-2-メトキシ-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-カルボン酸 tert-ブチル (469 mg, 1.03 mmol) に加え、室温で20分間攪拌した。反応混合物を氷および炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、pHが8になるまで炭酸カリウムを加えた。次いで、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。析出物をIPE/ヘキサンで洗浄することによりN-(4-(tert-ブチル)-3-フルオロフェニル)-2-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-カルボキサミド (321 mg, 0.898 mmol, 88%) を白色結晶として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.34 (9H, d, $J=0.8$ Hz), 2.17 (1H, brs), 2.74–2.85 (1H, m), 2.87–2.98 (1H, m), 3.13–3.29 (2H, m), 3.90 (3H, s), 4.58 (1H, s), 6.60 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.11 (1H, dd), 7.20 (1H, t), 7.44 (1H, dd, $J=14.4, 2.3$ Hz), 7.83 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 9.44 (1H, s).

[0664] (工程10)

HATU (174 mg, 0.46 mmol) を N-(4-(tert-ブチル)-3-フルオロフェニル)-2-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-カルボキサミド (136 mg, 0.38 mmol)、2-(3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)酢酸 (57.2 mg, 0.40 mmol) および DIEA (133 μ L, 0.76 mmol) の DMF (1.9 mL) 溶液に室温で加え、15時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 30 \rightarrow 100%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製し、析出物をジエチルエーテル/ヘキサンで洗浄することにより標題化合物 (59.5 mg, 0.123 mmol, 32.4%) を白色結晶として得た。

MS (API) : 理論値 482.5, 実測値 483.1 (M+H)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.31 (9H, s), 2.89–3.14 (2H, m), 3.87–3.99 (7H, m), 5.95 (1H, s), 5.97 (1H, brs), 6.64 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 6.98 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.10–7.20 (2H, m), 7.32 (1H, dd, $J=14.4, 1.9$ Hz), 7.42 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 8.94 (1H, brs).

[0665] 実施例42

N-(4-(1-(エチルアミノ)-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル)-3-フルオロフェニル)-6-メトキシ-2-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド

実施例1および25に記載する方法と同様にして反応および精製することにより標題化合物を合成した。

[0666] 実施例43

(1R)-N-(4-tert-ブチル-3,5-ジフルオロフェニル)-

2-((3-ヒドロキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル) アセチル)-6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド

(工程1)

1-((4-(tert-ブチル)-3, 5-ジフルオロフェニル) カルバモイル)-6-メトキシ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル (2.080 g) をキラルカラムクロマトグラフィーによって光学分割した。保持時間小の分取画分を濃縮することにより (R)-1-((4-(tert-ブチル)-3, 5-ジフルオロフェニル) カルバモイル)-6-メトキシ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル (765 mg, >99.9% ee) を白色固体として得た。

キラルカラムクロマトグラフィーによる精製条件

カラム: CHIRALPAK AD (AF003) 50mmID×500mmL

溶媒: ヘキサン/EtOH=850/150

流速: 80 mL/min

温度: 30°C

検出法: UV220nm

[0667] (工程2)

4M塩化水素/酢酸エチル (5 mL, 20.00 mmol) を (R)-1-((4-(tert-ブチル)-3, 5-ジフルオロフェニル) カルバモイル)-6-メトキシ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル (765 mg, 1.61 mmol) に加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、析出物を酢酸エチル/ヘキサンで洗浄することにより (R)-N-(4-(tert-ブチル)-3, 5-ジフルオロフェニル)-6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド塩酸塩 (550 mg, 1.3

39 mmol, 83%) を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 1.41 (9H, t, $J=2.1$ Hz), 2.87–3.03 (1H, m), 3.04–3.19 (1H, m), 3.36–3.48 (1H, m), 3.62–3.73 (1H, m), 3.75 (3H, s), 5.20 (1H, s), 6.70–7.02 (2H, m), 7.17–7.48 (3H, m), 8.87–10.47 (2H, m), 11.59 (1H, s).

[0668] (工程3)

WSC (70.0 mg, 0.37 mmol) を DIEA (0.128 mL, 0.73 mmol)、HOBt (44.7 mg, 0.29 mmol)、2-(3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)酢酸 (38.3 mg, 0.27 mmol) および (R)-N-(4-(tert-ブチル)-3,5-ジフルオロフェニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド塩酸塩 (100 mg, 0.24 mmol) の DMF (5 mL) 溶液に室温に加え、室温で5時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 30→100%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより標題化合物 (61.0 mg, 0.122 mmol, 50.2%) を白色結晶として得た。

MS (API) : 理論値 499.5, 実測値 497.8 (M-H)

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 1.38 (9H, s), 2.69–2.90 (1H, m), 3.03–3.18 (1H, m), 3.49–3.62 (1H, m), 3.73 (3H, s), 3.88–4.16 (3H, m), 5.62 (1H, s), 5.90 (1H, s), 6.72–6.96 (2H, m), 7.18 (2H, d, $J=13.2$ Hz), 7.47 (1H, d, $J=9.1$ Hz), 10.69 (1H, s), 11.

1.7 (1H, brs).

$[\alpha]_D^{25} +5.4$ (c 0.2550, MeOH)

[0669] 実施例45

(1R)-N-(7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-2-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)アセチル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド

(工程1)

1-((7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル(1.54 g)をキラルカラムクロマトグラフィーによって光学分割した。保持時間小の分取画分を濃縮することにより(R)-1-((7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル(562 mg, >99.9% ee)を白色固体として得た。

キラルカラムクロマトグラフィーによる精製条件

カラム: CHIRALCEL OD (NL001) 50mm ID×500mm L

溶媒: ヘキサン/EtOH=900/100

流速: 80 mL/min

温度: 30°C

検出法: UV 220nm

[0670] (工程2)

(R)-1-((7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル(750 mg, 1.60 mmol)の酢酸エチル(5.0 mL)溶液に4M塩化

水素／酢酸エチル（7.0 mL, 28.00 mmol）を加え、室温で終夜攪拌した。析出物をろ取し、酢酸エチルで洗浄することにより（R）-N-（7-フルオロ-1, 1-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル）-6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド塩酸塩（528.4 mg, 1.305 mmol, 82%）を白色結晶として得た。

[0671]（工程3）

（R）-N-（7-フルオロ-1, 1-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル）-6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド塩酸塩（50 mg, 0.12 mmol）、DIEA（0.042 mL, 0.25 mmol）、2-（3-ヒドロキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル）酢酸（19.44 mg, 0.14 mmol）のDMF（2.0 mL）溶液にHATU（56.3 mg, 0.15 mmol）を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒勾配；0→50%酢酸エチル／ヘキサン）によって精製し、酢酸エチル／ヘキサンで結晶化することにより標題化合物（32.5 mg, 0.066 mmol, 53.3%）を白色結晶として得た。

MS（API）：理論値 493.5, 実測値 492.1（M-H）

^1H NMR（300 MHz, DMSO- d_6 ）： δ 1.28（6H, d, $J=1.9$ Hz）, 1.86（2H, t, $J=7.2$ Hz）, 2.72-2.91（3H, m）, 3.05-3.22（1H, m）, 3.52-3.68（1H, m）, 3.69-3.76（3H, m）, 3.87-4.15（3H, m）, 5.61-5.71（1H, m）, 5.91（1H, s）, 6.74-6.89（2H, m）, 7.11-7.26（2H, m）, 7.42-7.53（1H, m）, 10.46（1H, s）, 11.16（1H, brs）.

$[\alpha]_D^{25} +15.2$ (c 0.2550, MeOH)

[0672] 実施例44及び46～48に記載する化合物は、実施例1および25に記載する方法と同様にして反応および精製することにより合成した。

[0673] 実施例44

(1R)-N-(4-tert-ブチル-3-フルオロフェニル)-2-(1,1-ジオキソドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アセチル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド

[0674] 実施例46

N-(3-フルオロ-4-(2-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロパン-2-イル)フェニル)-6-メトキシ-2-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド

[0675] 実施例47

(1R)-N-(4-tert-ブチル-3-フルオロフェニル)-6-メトキシ-2-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド

[0676] 実施例48

(1R)-N-(4-tert-ブチル-3-フルオロフェニル)-6-メトキシ-2-(3,3,3-トリフルオロプロパノイル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド

[0677] 実施例49

N-(4-tert-ブチル-3-フルオロフェニル)-4-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)アセチル)-8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-ベンゾオキサゼピン-5-カルボキサミド

実施例5に記載する方法と同様にして反応および精製することにより合成した。

[0678] 実施例 50

N-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-4-(3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)アセチル)-8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-ベンゾオキサゼピン-5-カルボキサミド

HATU (480 mg, 1.26 mmol) を N-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[f][1,4]オキサゼピン-5-カルボキサミド (428 mg, 1.05 mmol)、2-(3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)酢酸 (158 mg, 1.11 mmol) および DIEA (367 μ L, 2.11 mmol) の DMF (5.1 mL) 溶液に室温に加え、15時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Dio1, 溶媒勾配; 20 \rightarrow 90%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製し、析出物を IPE/ヘキサンで洗浄することにより標題化合物 (141.7 mg, 0.267 mmol, 25.3%) を白色結晶として得た。

MS (API) : 理論値 531.6, 実測値 530.0 (M-H)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 0.31 (9H, s), 3.83 (3H, s), 3.85-4.02 (5H, m), 4.31-4.40 (1H, m), 6.01 (1H, s), 6.41 (1H, s), 6.64 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 6.68-6.74 (2H, m), 6.87-6.95 (2H, m), 7.28-7.38 (2H, m).

[0679] 実施例 51~53 に記載する化合物は、実施例 1 および 25 に記載する方法と同様にして反応および精製することにより合成した。

[0680] 実施例 51

N-(4-tert-ブチル-3-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-2

—（（3-ヒドロキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル）アセチル）-6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド

[0681] 実施例 5 2

N-（4-tert-ブチル-3-（2, 2-ジフルオロエトキシ）フェニル）-2-（（3-ヒドロキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル）アセチル）-6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド

[0682] 実施例 5 3

N-（4-tert-ブチル-3-シアノフェニル）-2-（（3-ヒドロキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル）アセチル）-6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド

[0683] 実施例 5 4

N-（4-tert-ブチル-3-フルオロフェニル）-6-エトキシ-2-（（3-ヒドロキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル）アセチル）-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド

（工程 1）

ヨードエタン（7.12 mL, 88.37 mmol）を6-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-1, 2（1H）-ジカルボン酸 1-エチル 2-tert-ブチル（14.2 g, 44.19 mmol）および炭酸セシウム（18.72 g, 57.44 mmol）のDMF（100 mL）溶液に加え、室温で2.5時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去することにより6-エトキシ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-1, 2（1H）-ジカルボン酸 1-エチル 2-tert-ブチル（13.0 g, 37.2 mmol, 84%）を無色油状物として得た。

[0684] （工程 2）

2 N水酸化ナトリウム水溶液 (55.8 mL, 111.61 mmol) を6-エトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-1,2(1H)-ジカルボン酸 1-エチル 2-tert-ブチル (13.0 g, 37.20 mmol) のEtOH (100 mL) およびTHF (100 mL) 混合溶液に加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に氷水を加え、ジエチルエーテルで洗浄した。pHが4になるまで2 N塩酸を加えた。次いで、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去することにより2-(tert-ブトキシカルボニル)-6-エトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボン酸 (3.56 g, 11.08 mmol, 29.8%) を無色油状物として得た。

[0685] (工程3)

4-(tert-ブチル)-3-フルオロアニリン (500 mg, 2.99 mmol)、2-(tert-ブトキシカルボニル)-6-エトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボン酸 (1057 mg, 3.29 mmol)、DMAP (402 mg, 3.29 mmol) およびDIEA (2.61 mL, 14.95 mmol) の酢酸エチル (10 mL) 溶液にT3P (3.52 mL, 5.98 mmol) を加え、80°Cで2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒; 酢酸エチル/ヘキサン) によって精製し、ジエチルエーテル/ヘキサンで結晶化することにより1-((4-(tert-ブチル)-3-フルオロフェニル)カルバモイル)-6-エトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル (689.3 mg, 1.465 mmol, 49.0%) を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.33 (9H, d, $J=0.8$ Hz), 1.40 (3H, t, $J=6.8$ Hz), 1.52 (9

H, s), 2.75–2.97 (2H, m), 3.53–3.78 (2H, m), 4.02 (2H, q, J=6.8 Hz), 5.59 (1H, brs), 6.67–6.83 (2H, m), 7.03 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.12–7.22 (2H, m), 7.32–7.43 (1H, m), 8.87 (1H, brs).

[0686] (工程4)

1-(4-(tert-ブチル)-3-フルオロフェニル)カルバモイル-6-エトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル(680 mg, 1.45 mmol)の酢酸エチル(7.0 mL)溶液に4N塩化水素/酢酸エチル(7.0 mL, 28.00 mmol)を加え、室温で5時間攪拌した。析出物をろ取し、酢酸エチルで洗浄することによりN-(4-(tert-ブチル)-3-フルオロフェニル)-6-エトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド塩酸塩(506.2 mg, 1.244 mmol, 86%)を白色結晶として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.27–1.37 (12H, m), 2.88–3.19 (2H, m), 3.38–3.48 (1H, m), 3.70 (1H, dt, J=12.2, 5.8 Hz), 4.01 (2H, q, J=6.8 Hz), 5.25 (1H, s), 6.75–6.94 (2H, m), 7.26–7.44 (3H, m), 7.47–7.61 (1H, m), 9.37 (1H, brs), 10.20 (1H, brs), 11.51 (1H, s).

[0687] (工程5)

N-(4-(tert-ブチル)-3-フルオロフェニル)-6-エトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド塩酸塩(500 mg, 1.23 mmol)、DIEA(0.420 mL, 2.46 mmol)、2-(3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)酢酸(211 mg, 1.47 mmol)のDMF(10 mL

) 溶液にHATU (561 mg, 1.47 mmol) を室温に加え、5時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 0→50%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製し、酢酸エチル/ヘキサンで結晶化することにより標題化合物 (444.0 mg, 0.896 mmol, 72.9%) を白色結晶として得た。

MS (API) : 理論値 495.5, 実測値 494.1 (M-H)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 1.24-1.34 (1.2H, m), 2.70-2.88 (1H, m), 3.06-3.20 (1H, m), 3.52-3.67 (1H, m), 3.91-4.14 (5H, m), 5.58-5.70 (1H, m), 5.82-5.94 (1H, m), 6.75-6.86 (2H, m), 7.15-7.29 (2H, m), 7.38-7.50 (2H, m), 10.54 (1H, s), 11.14 (1H, brs).

[0688] 実施例55

6-エトキシ-N-(7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-2-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)アセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド

(工程1)

7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-アミン (365 mg, 2.04 mmol)、2-(tert-ブトキシカルボニル)-6-エトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボン酸 (720 mg, 2.24 mmol)、DMAP (274 mg, 2.24 mmol) およびDIEA (1.778 mL, 10.18 mmol) の酢酸エチル (10 mL) 溶液にT3P (2.396 mL, 4.07 mmol) を加え、80℃で2時間攪拌した。反応

混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；酢酸エチル／ヘキサン）によって精製し、ジエチルエーテル／ヘキサンで洗浄することにより6-エトキシ-1-((7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモイル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル (482.9 mg, 1.001 mmol, 49.1%) を白色結晶として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.33 (6H, s), 1.40 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.51 (9H, s), 1.90 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.79–2.93 (4H, m), 3.48–3.78 (2H, m), 4.02 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 5.54 (1H, brs), 6.66–6.83 (2H, m), 6.94–7.21 (3H, m), 8.76 (1H, brs).

[0689] (工程2)

6-エトキシ-1-((7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモイル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル (480 mg, 0.99 mmol) の酢酸エチル (5.0 mL) 溶液に4N塩化水素／酢酸エチル (5.0 mL, 20.00 mmol) を加え、室温で5時間攪拌した。析出物をろ取り、酢酸エチルで洗浄することにより6-エトキシ-N-((7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド塩酸塩 (360.5 mg, 0.861 mmol, 87%) を白色結晶として得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 1.26–1.36 (9H, m), 1.90 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.85–3.17 (4H, m), 3.36–3.45 (1H, m), 3.56–3.77 (

1 H, m), 4.01 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 5.27 (1H, s), 6.81–6.90 (2H, m), 7.26–7.40 (3H, m), 9.37 (1H, brs), 10.25 (1H, brs), 11.51 (1H, s).

[0690] (工程3)

6-エトキシ-N-(7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド塩酸塩 (350 mg, 0.84 mmol)、DIEA (0.286 mL, 1.67 mmol)、2-(3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)酢酸 (143 mg, 1.00 mmol) のDMF (7.0 mL) 溶液にHATU (381 mg, 1.00 mmol) を加え、室温で5時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (溶媒勾配; 00→50%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製し、酢酸エチル/ヘキサンで結晶化することにより標題化合物 (225.1 mg, 0.444 mmol, 53.1%) を白色結晶として得た。

MS (API) : 理論値 507.6, 実測値 506.1 (M-H)

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 1.24–1.34 (9H, m), 1.86 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.71–2.91 (3H, m), 3.05–3.18 (1H, m), 3.51–3.67 (1H, m), 3.95–4.11 (5H, m), 5.63–5.69 (1H, m), 5.84–5.93 (1H, m), 6.76–6.86 (2H, m), 7.13–7.27 (2H, m), 7.40–7.51 (1H, m), 10.42–10.52 (1H, m), 11.14 (1H, brs).

[0691] 実施例56

(5R)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-4-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)アセチル

) - 8 - メトキシ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 4 - ベンゾオキサゼピン - 5 - カルボキサミド

N - (3, 5 - ジフルオロ - 4 - (トリメチルシリル) フェニル) - 4 - ((3 - ヒドロキシ - 1, 2 - オキサゾール - 5 - イル) アセチル) - 8 - メトキシ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 4 - ベンゾオキサゼピン - 5 - カルボキサミド (116.7 mg) をキラルカラムクロマトグラフィーによって光学分割した。保持時間小の分取画分を濃縮することにより標題化合物 (48.6 mg, >99.9% ee) を白色固体として得た。

MS (API) : 理論値 531.6, 実測値 532.1 (M+H)

キラルカラムクロマトグラフィーによる精製条件

カラム : CHIRALPAK IA (QK001) 50 mm I D × 500 mm L

溶媒 : ヘキサン / EtOH = 500 / 500

流速 : 80 mL / min

温度 : 30 °C

検出法 : UV 220 nm

[0692] 実施例 57 ~ 60 に記載する化合物は、実施例 5 および 56 に記載する方法と同様にして反応および精製することにより合成した。

[0693] 実施例 57

(5 S) - N - (3, 5 - ジフルオロ - 4 - (トリメチルシリル) フェニル) - 4 - ((3 - ヒドロキシ - 1, 2 - オキサゾール - 5 - イル) アセチル) - 8 - メトキシ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 4 - ベンゾオキサゼピン - 5 - カルボキサミド

[0694] 実施例 58

(5 R) - N - (4 - tert - ブチル - 3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4 - ((3 - ヒドロキシ - 1, 2 - オキサゾール - 5 - イル) カルボニル) - 8 - メトキシ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 4 - ベンゾオキサゼピン - 5 - カルボキサミド

[0695] 実施例 59

(5S) -N-(4-tert-ブチル-3,5-ジフルオロフェニル)-4-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)カルボニル)-8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-ベンゾオキサゼピン-5-カルボキサミド

[0696] 実施例 60

(5R) -N-(4-tert-ブチル-3,5-ジフルオロフェニル)-4-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)アセチル)-8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-ベンゾオキサゼピン-5-カルボキサミド

[0697] 実施例 61 および 62 に記載する化合物は実施例 1 および 25 に記載する方法と同様にして反応および精製することにより標題化合物を合成した。

[0698] 実施例 61

N-(4-(1-(シクロプロピルアミノ)-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル)-3-フルオロフェニル)-6-メトキシ-2-(3,3,3-トリフルオロプロパノイル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド

[0699] 実施例 62

N-(3-フルオロ-4-(2-メチル-1-オキソ-1-(ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)フェニル)-6-メトキシ-2-(3,3,3-トリフルオロプロパノイル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド

[0700] 実施例 63

(1R) -N-(7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-2-(3-(3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)プロパノイル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド

(R) -N-(7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1

H-インデン-5-イル)-6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド (70 mg, 0.19 mmol)、DIEA (0.065 mL, 0.38 mmol)、3-(3-ヒドロキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル)プロパン酸 (35.8 mg, 0.23 mmol) のDMF (2.0 mL) 溶液にHATU (87 mg, 0.23 mmol) を0°Cで加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 0→50%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより標題化合物 (37.9 mg, 0.075 mmol, 39.3%) を白色固体として得た。

MS (API) : 理論値 507.6, 実測値 508.2 (M+H)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 1.28 (6H, d, J=1.1 Hz), 1.81-1.91 (2H, m), 2.73-2.98 (7H, m), 3.06-3.21 (1H, m), 3.49-3.62 (1H, m), 3.73 (3H, s), 4.02-4.12 (1H, m), 5.59-5.81 (2H, m), 6.76-6.87 (2H, m), 7.15 (1H, s), 7.22 (1H, d, J=12.5 Hz), 7.47 (1H, d, J=8.7 Hz), 10.38 (1H, s), 11.01 (1H, brs).

[0701] 実施例65

(1R)-N-(4-tert-ブチル-3-シアノフェニル)-2-((3-ヒドロキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル)アセチル)-6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド
(工程1)

1-(tert-ブチル)-4-ニトロベンゼン (1 g, 5.58 mmol) の濃硫酸 (5 mL) 混合物に硫酸銀(I) (1.11 g, 3.57 mmol) を加えた。次いで、臭素 (0.286 mL, 5.58

mmol) を0℃でゆっくり加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を氷水に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、不溶物をろ別した。ろ液を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去することにより2-ブロモ-1-(tert-ブチル)-4-ニトロベンゼン (1.4 g, 5.42 mmol, 97%) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.55 (9H, s), 7.61 (1H, d, $J=9.1$ Hz), 8.04–8.11 (1H, m), 8.45 (1H, d, $J=2.6$ Hz).

[0702] (工程2)

2-ブロモ-1-(tert-ブチル)-4-ニトロベンゼン (191 mg, 0.74 mmol)、シアン化亜鉛 (69.3 mg, 0.59 mmol) および $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$ (42.8 mg, 0.04 mmol) のDMF (1 mL) 溶液をマイクロウェーブ照射下、200℃で3時間攪拌した。同様に2-ブロモ-1-(tert-ブチル)-4-ニトロベンゼン (1.2 g, 4.65 mmol)、シアン化亜鉛 (437 mg, 3.72 mmol)、 $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$ (0.269 g, 0.23 mmol) のDMF (4.65 mL) 溶液をマイクロウェーブ照射下、200℃で3時間攪拌した。これら反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 0→40%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより5-ニトロ-2-(tert-ブチル)ベンゾニトリル (223 mg, 1.280 mmol, 27.5%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.58 (9H, s), 7.67 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 8.05 (1H, dd, $J=8.7, 2.3$ Hz), 8.24 (1H, d, $J=2.3$ Hz).

[0703] (工程3)

窒素雰囲気下、5-ニトロ-2-(tert-ブチル)ベンゾニトリル (3.81 g, 18.66 mmol)、10%パラジウム-炭素 (1.985 g, 0.94 mmol, 50% wet) およびギ酸アンモニウム (3.53 g, 55.97 mmol) のEtOH (100 mL) 溶液を80°Cで1.5時間攪拌した。触媒をろ過によって取り除いた後、ろ液を減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 3→50%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製し、さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH, 溶媒勾配; 3→60%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより5-アミノ-2-(tert-ブチル)ベンゾニトリル (2.9 g, 16.64 mmol, 89%) を無色油状物として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.46 (9H, s), 3.72 (2H, brs), 6.78 (1H, dd, $J=8.7, 2.6$ Hz), 6.95 (1H, d, $J=3.0$ Hz), 7.23 (1H, d, $J=8.3$ Hz).

[0704] (工程4)

T3P (6.66 mL, 11.19 mmol) を2-(tert-ブトキシカルボニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボン酸 (2.52 g, 8.21 mmol)、5-アミノ-2-(tert-ブチル)ベンゾニトリル (1.3 g, 7.46 mmol)、DIEA (6.50 mL, 37.30 mmol) およびDMAP (1.003 g, 8.21 mmol) の酢酸エチル (95 mL) 溶液に加え、70°Cで3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒; 酢酸エチル/ヘキサン) によって精製し、ジエチルエーテル/ヘキサンで結晶化することにより1-(4-(tert-ブチル)-3-シアノフェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4

ージヒドロイソキノリン-2 (1H) -カルボン酸 tert-ブチル (2.23 g, 4.81 mmol, 64.5%) を白色結晶として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.47 (9H, s), 1.53 (9H, s), 2.75–3.03 (2H, m), 3.58–3.76 (2H, m), 3.80 (3H, s), 5.61 (1H, brs), 6.68–6.85 (2H, m), 7.18–7.26 (1H, m), 7.31–7.39 (1H, m), 7.54–7.61 (1H, m), 7.86 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 9.14 (1H, brs).

[0705] (工程5)

1-((4-(tert-ブチル)-3-シアノフェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -カルボン酸 tert-ブチル (2.23 g) をキラルカラムクロマトグラフィーによって光学分割した。保持時間小の分取画分を濃縮することにより (R)-1-((4-(tert-ブチル)-3-シアノフェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -カルボン酸 tert-ブチル (0.90 g, >99.9% ee) を白色固体として得た。

キラルカラムクロマトグラフィーによる精製条件

カラム : CHIRALPAK OD (NL001) 50mm ID×500mm L

溶媒 : ヘキサン/EtOH=900/100

流速 : 80 mL/min

温度 : 30°C

検出法 : UV220nm

[0706] (工程6)

(R)-1-((4-(tert-ブチル)-3-シアノフェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -カルボン酸 tert-ブチル (870 mg, 1.88 mmol) の酢

酸エチル (8.0 mL) 溶液に4M塩化水素/酢酸エチル溶液 (8.0 mL, 32.00 mmol) を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、得られた残渣に酢酸エチルおよび炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去することにより (R)-N-(4-(tert-ブチル)-3-シアノフェニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド (551.4 mg, 1.517 mmol, 81%) を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.48 (9H, s), 2.67–2.95 (2H, m), 3.09–3.19 (2H, m), 3.78 (3H, s), 4.64 (1H, s), 6.64 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 6.79 (1H, dd, $J=8.5, 2.6$ Hz), 7.38 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.52 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.73 (1H, dd, $J=8.7, 2.3$ Hz), 7.88 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 9.50 (1H, s) (遊離の1Hは観測されなかった)。

[0707] (工程7)

(R)-N-(4-(tert-ブチル)-3-シアノフェニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド (100 mg, 0.28 mmol)、DIEA (0.094 mL, 0.55 mmol)、2-(3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)酢酸 (47.2 mg, 0.33 mmol) のDMF (2.0 mL) 溶液にHATU (126 mg, 0.33 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 0→50%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製し、酢酸エチル/ヘキサンで結晶化することにより標題化合物 (38.7 mg, 0.079 mmol, 28

. 8%) を白色結晶として得た。

MS (API) : 理論値 488.5, 実測値 487.0 (M-H)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 1.42 (9H, s), 2.72-2.90 (1H, m), 3.05-3.20 (1H, m), 3.52-3.65 (1H, m), 3.73 (3H, s), 3.93-4.14 (3H, m), 5.61-5.75 (1H, m), 5.82-5.96 (1H, m), 6.79-6.89 (2H, m), 7.42-7.55 (2H, m), 7.65-7.75 (1H, m), 8.03 (1H, d, J=2.6 Hz), 10.63-10.76 (1H, m), 11.13 (1H, s).

[0708] 実施例 66

(1R)-6-エトキシ-N-(7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-2-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)アセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド

6-エトキシ-N-(7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-2-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)アセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド (213.5 mg) をキラルカラムクロマトグラフィーによって光学分割した。保持時間小の分取画分を濃縮することにより (1R)-6-エトキシ-N-(7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-2-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)アセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド (108.5 mg, >99.9% ee) を白色固体として得た。

MS (API) : 理論値 507.6, 実測値 508.2 (M+H)

キラルカラムクロマトグラフィーによる精製条件

カラム : CHIRALPAK IA (QK001) 50mm ID×50

0 mL

溶媒：ヘキサン／EtOH／酢酸＝500／500／1

流速：80 mL/min

温度：30℃

検出法：UV220nm

$[\alpha]_D^{25} +7.2$ (c 0.2500, MeOH)

[0709] 実施例67

(1R)-N-(4-tert-ブチル-3-フルオロフェニル)-6-エトキシ-2-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)アセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド
N-(4-tert-ブチル-3-フルオロフェニル)-6-エトキシ-2-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)アセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド (434.5 mg) をキラルカラムクロマトグラフィーによって光学分割した。保持時間小の分取画分を濃縮することにより (1R)-N-(4-tert-ブチル-3-フルオロフェニル)-6-エトキシ-2-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)アセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド (194.8 mg, >99.9% ee) を白色固体として得た。

MS (API) : 理論値 495.5, 実測値 496.1 (M+H)

キラルカラムクロマトグラフィーによる精製条件

カラム：CHIRALPAK IA (QK001) 50mmID×50

0 mL

溶媒：ヘキサン／EtOH／酢酸＝500／500／1

流速：80 mL/min

温度：30℃

検出法：UV220nm

$[\alpha]_D^{25} +1.6$ (c 0.2500, MeOH)

[0710] 実施例 68

(1R)-N-(7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-2-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)カルボニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド

(R)-N-(7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド (500 mg, 1.36 mmol)、DIEA (0.464 mL, 2.71 mmol)、3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-カルボン酸 (193 mg, 1.49 mmol) の DMF (10 mL) 溶液に COMU (697 mg, 1.63 mmol) を 0°C で加え、室温で攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒; 50% 酢酸エチル/ヘキサン) によって精製し、さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Diol, 溶媒; 50% 酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより標題化合物 (423.0 mg, 0.882 mmol, 65.0%) を白色固体として得た。

MS (API) : 理論値 479.5, 実測値 480.1 (M+H)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 1.28 (6H, d, J=1.5 Hz), 1.87 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.86 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.06-3.25 (1H, m), 3.67-3.80 (4H, m), 4.10-4.22 (1H, m), 5.54-5.72 (1H, m), 6.35-6.61 (1H, m), 6.79-6.90 (2H, m), 7.09-7.27 (2H, m), 7.48-7.57 (1H, m), 10.22-10.61 (1H, m), 11.78 (1H, brs).

$[\alpha]_D^{25} -10.1$ (c 0.2500, MeOH)

[0711] 実施例 69

(1R)-N-(3-フルオロ-4-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)-2-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)カルボニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド

(工程 1)

濃硫酸 (1 mL, 18.76 mmol) および 2-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)酢酸 (10 g, 50.22 mmol) の MeOH (200 mL) 溶液を 4 時間還流加熱した。反応混合物に中性になるまで炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、減圧下に濃縮した。残渣に酢酸エチルおよび水を加え、有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去することにより 2-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)酢酸メチル (10.70 g, 50.2 mmol, 100%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 3.65 (3H, s), 3.93 (2H, d, $J=1.1$ Hz), 7.59–7.78 (1H, m), 8.02–8.21 (2H, m).

[0712] (工程 2)

2-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)酢酸メチル (10.7 g, 50.20 mmol) およびヨードメタン (12.55 mL, 200.79 mmol) の DMF (100 mL) 溶液に水素化ナトリウム (60%油性, 5.02 g, 125.49 mmol) を 0°C で加え、0°C で 4 時間攪拌した。反応混合物に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 5→20%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより 2-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)-2-メチルプロパン酸メチル (12.10 g, 50.2 mmol, 100%) を黄色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 1.54 (6H, s), 3.61 (3H, s), 7.65–7.82 (1H, m), 8.04–8.15 (2H, m).

[0713] (工程3)

1.5M DIBAL-H/トルエン溶液 (83 mL, 124.37 mmol) を2-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)-2-メチルプロパン酸メチル (10 g, 41.46 mmol) のTHF (100 mL) 溶液に0°Cで加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物に0°Cで飽和酒石酸カリウムナトリウム水溶液をゆっくり加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 10→80%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより2-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)-2-メチルプロパン-1-オール (8.31 g, 39.0 mmol, 94%) を褐色油状物として得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 1.31 (6H, d, $J=1.1$ Hz), 3.52–3.66 (2H, m), 4.87 (1H, t, $J=5.5$ Hz), 7.51–7.72 (1H, m), 7.93–8.09 (2H, m).

[0714] (工程4)

水素化ナトリウム (60%油性, 0.703 g, 17.59 mmol) をヨードメタン (1.466 mL, 23.45 mmol) および2-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)-2-メチルプロパン-1-オール (2.5 g, 11.73 mmol) のTHF (10 mL) 溶液に-10°Cでゆっくり加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 0→20%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより2-フルオロ-1-(1-メトキシ-2-メ

チルプロパン-2-イル)-4-ニトロベンゼン (2.280 g, 10.03 mmol, 86%) を淡黄色油状物として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 1.34 (6H, d, $J=1.1$ Hz), 3.22 (3H, s), 3.53 (2H, d, $J=1.1$ Hz), 7.61 (1H, t, $J=8.5$ Hz), 7.96-8.05 (2H, m).

[0715] (工程5)

2-フルオロ-1-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-4-ニトロベンゼン (2.6 g, 11.44 mmol) および10%パラジウム-炭素 (260 mg, 0.12 mmol, 50% wet) の MeOH (100 mL) 溶液を1気圧の水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。触媒をろ過によって取り除いた後、ろ液を減圧下に濃縮することにより3-フルオロ-4-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アニリン (2170 mg, 11.00 mmol, 96%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 1.21 (6H, s), 3.20 (3H, s), 3.36 (2H, d, $J=0.8$ Hz), 5.16 (2H, s), 6.17-6.35 (2H, m), 6.89 (1H, dd, $J=9.6, 8.5$ Hz).

[0716] (工程6)

T3P (50%酢酸エチル溶液) (4.52 mL, 7.60 mmol) を2-(tert-ブトキシカルボニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボン酸 (1.730 g, 3.56 mmol, 70.1%)、3-フルオロ-4-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アニリン (1 g, 5.07 mmol)、DIEA (4.43 mL, 25.35 mmol) およびDMAP (0.681 g, 5.58 mmol) の酢酸エチル (100 mL) 溶液に室温で加え、70°Cで15時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで2

回抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒勾配；10→70%酢酸エチル／ヘキサン）によって精製することにより1-（（3-フルオロ-4-（1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル）フェニル）カルバモイル）-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2（1H）-カルボン酸tert-ブチル（1.730 g, 3.56 mmol, 70.1%）を白色結晶として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 1.26 (6H, s), 1.31-1.49 (9H, m), 2.74 (1H, dt, J=15.5, 4.7 Hz), 2.95-3.11 (1H, m), 3.20 (3H, s), 3.27-3.37 (1H, m), 3.43 (2H, s), 3.72 (3H, s), 3.85-3.98 (1H, m), 5.23-5.53 (1H, m), 6.72-6.93 (2H, m), 7.12-7.30 (2H, m), 7.35-7.58 (2H, m), 10.30-10.60 (1H, m).

[0717] (工程7)

1-（（3-フルオロ-4-（1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル）フェニル）カルバモイル）-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2（1H）-カルボン酸tert-ブチル（0.44 g）をキラルカラムクロマトグラフィーによって光学分割した。保持時間小の分取画分を濃縮することにより(R)-1-（（3-フルオロ-4-（1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル）フェニル）カルバモイル）-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2（1H）-カルボン酸tert-ブチル（0.20 g, >99.9% ee）を白色固体として得た。

キラルカラムクロマトグラフィーによる精製条件

カラム：CHIRALCEL OD (NF001) 50mmID×500mmL

溶媒：ヘキサン／EtOH=900／100

流速：80 mL/min

温度：30℃

検出法：UV220nm

[0718] (工程8)

(R)-1-((3-フルオロ-4-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル (730 mg, 1.50 mmol) に4M塩化水素/酢酸エチル (5 mL, 20.00 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、酢酸エチル/ヘキサンで結晶化させることにより (R)-N-(3-フルオロ-4-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド塩酸塩 (577 mg, 1.364 mmol, 91%) を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 1.29 (6H, s), 2.84-3.03 (1H, m), 3.05-3.18 (1H, m), 3.22 (3H, s), 3.35-3.49 (3H, m), 3.61-3.72 (1H, m), 3.74 (3H, s), 5.18 (1H, s), 6.82-6.92 (2H, m), 7.25-7.40 (3H, m), 7.46-7.57 (1H, m), 8.88-10.32 (2H, m), 11.32 (1H, s).

[0719] (工程9)

HATU (108 mg, 0.28 mmol) をDIEA (0.124 mL, 0.71 mmol)、3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-カルボン酸 (33.6 mg, 0.26 mmol) および (R)-N-(3-フルオロ-4-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-

1-カルボキサミド塩酸塩 (100 mg, 0.24 mmol) のDMF (2 mL) 溶液に室温に加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチル/THF混合溶液で3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 50→100%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより標題化合物 (37.0 mg, 0.074 mmol, 31.5%) を白色固体として得た。

MS (API) : 理論値 497.5, 実測値 498.0 (M+H)

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 1.26 (6H, s), 2.87 (1H, d, $J=15.5$ Hz), 3.14 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 3.19 (3H, s), 3.43 (2H, s), 3.74 (4H, s), 4.02–4.24 (1H, m), 5.69 (1H, s), 6.55 (1H, s), 6.78–6.91 (2H, m), 7.15–7.28 (2H, m, $J=5.3$ Hz), 7.39–7.56 (2H, m), 10.66 (1H, s), 11.86 (1H, brs).

[0720] 実施例70

(1R)-N-(3-フルオロ-4-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)-2-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)アセチル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド

HATU (108 mg, 0.28 mmol) をDIEA (0.124 mL, 0.71 mmol)、2-(3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)酢酸 (37.2 mg, 0.26 mmol) および (R)-N-(3-フルオロ-4-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド塩酸塩 (100 mg, 0.24 mmol) のDMF (2 mL) 溶液に室温に加え、終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで

乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒勾配；50→100%酢酸エチル／ヘキサン）によって精製することにより標題化合物（12.00 mg, 0.023 mmol, 9.92%）を白色固体として得た。

MS (API) : 理論値 511.5, 実測値 512.1 (M+H)

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 1.26 (6H, s), 2.85 (1H, brs), 3.13 (1H, s), 3.19 (3H, s), 3.42 (2H, s), 3.63 (1H, s), 3.73 (3H, s), 3.86–4.14 (3H, m), 5.67 (1H, s), 5.90 (1H, s), 6.74–6.88 (2H, m), 7.11–7.27 (2H, m), 7.37–7.54 (2H, m), 10.54 (1H, s), 11.12 (1H, brs).

[0721] 実施例 7 1

N-(4-(2,2-ジメチルプロピル)-3-フルオロフェニル)-2-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)アセチル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド

標題化合物は、3-フルオロ-4-ネオペンチルアニリンを用い、実施例 65 に記載する方法と同様にして反応および精製することにより合成した。

[0722] 実施例 7 2

(1R)-N-(3-シアノ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-2-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)アセチル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド

(工程 1)

2-クロロ-5-ニトロベンゾニトリル (19.5 g, 106.81 mmol)、HMDS (43.7 mL, 213.62 mmol)、Pd₂(dba)₃ (2.93 g, 3.20 mmol)、2'- (ジ-tert

ーブチルホスフィノ)ーN, N-ジメチルー [1, 1' -ビフェニル] - 2-アミン (3.28 g, 9.61 mmol)、水 (3.85 g, 213.62 mmol) および酢酸リチウム (35.2 g, 534.06 mmol) のDMF (400 mL) 溶液をアルゴンガス雰囲気下、100℃で5時間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、有機層を分離した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 0→5%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより5-ニトロ-2-(トリメチルシリル)ベンゾニトリル (13.2 g, 59.9 mmol, 56.1%) を白色固体として得た。

[0723] (工程2)

5-ニトロ-2-(トリメチルシリル)ベンゾニトリルおよび10%パラジウム-炭素 (1.32 g, 0.62 mmol, 50% wet) のMeOH (260 mL) 溶液を1気圧の水素雰囲気下、室温で5時間攪拌した。触媒をろ過によって取り除いた後、ろ液を減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 10→20%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより5-アミノ-2-(トリメチルシリル)ベンゾニトリル (9.56 g, 50.2 mmol, 84%) を白色固体として得た。

[0724] (工程3)

2-(tert-ブトキシカルボニル)-6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボン酸 (1.776 g, 5.78 mmol)、DMAP (0.706 g, 5.78 mmol) およびDIEA (4.59 mL, 26.27 mmol) の酢酸エチル (30 mL) 溶液にT3P (6.18 mL, 10.51 mmol) を室温に加え、80℃で2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配;

0→20%酢酸エチル/ヘキサン)によって精製し、ジエチルエーテル/ヘキサンで結晶化することにより1-((3-シアノ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸tert-ブチル(758 mg, 1.580 mmol, 30.1%)を白色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.38 (9H, s), 1.53 (9H, s), 2.81–2.99 (2H, m), 3.50–3.75 (2H, m), 3.80 (3H, s), 5.57–5.69 (1H, m), 6.74 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 6.81 (1H, dd, $J=8.5, 2.3$ Hz), 7.19 (1H, brs), 7.48 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.62 (1H, dd, $J=8.1, 2.1$ Hz), 7.90 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.82–9.44 (1H, m).

[0725] (工程4)

1-((3-シアノ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸tert-ブチル(758 mg)をキラルカラムクロマトグラフィーによって光学分割した。保持時間小の分取画分を濃縮することにより(R)-1-((3-シアノ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸tert-ブチル(310 mg, >99.5% ee)を白色固体として得た。

キラルカラムクロマトグラフィーによる精製条件

カラム: CHIRALCEL OD (NL001) 50mm ID×500mm L

溶媒: ヘキサン/EtOH=900/100

流速: 80 mL/min

温度: 30°C

検出法：UV 220 nm

[0726] (工程5)

冷却したTFA (3.0 mL) を (R)-1-((3-シアノ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル (310 mg, 0.65 mmol) に室温に加え、室温で2分間攪拌した。反応混合物を氷および炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、pHが8になるまで炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。次いで、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去することにより (R)-N-(3-シアノ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド (228.6 mg, 0.602 mmol, 93%) を白色固体として得た。

[0727] (工程6)

(R)-N-(3-シアノ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド (100 mg, 0.26 mmol)、DIEA (0.090 mL, 0.53 mmol)、2-(3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)酢酸 (45.2 mg, 0.32 mmol) のDMF (2.0 mL) 溶液にHATU (120 mg, 0.32 mmol) を室温に加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 0→50%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製し、酢酸エチル/ヘキサンで結晶化することにより標題化合物 (46.6 mg, 0.092 mmol, 35.0%) を白色結晶として得た。

MS (API) : 理論値 504.6, 実測値 505.1 (M+H)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 0.34 (9H, s)

, 2.76–2.92 (1H, m), 3.05–3.20 (1H, m), 3.50–3.65 (1H, m), 3.73 (3H, s), 3.90–4.18 (3H, m), 5.74 (1H, s), 5.79–5.94 (1H, m), 6.74–6.92 (2H, m), 7.50 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.60 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.76 (1H, dd, J=8.3, 2.3 Hz), 8.06 (1H, d, J=1.9 Hz), 10.77 (1H, s), 11.14 (1H, brs).

[0728] 実施例 73

(1R)-N-(3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-2-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)アセチル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド

(工程 1)

3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)アニリン (1.2 g, 6.55 mmol)、2-(tert-ブトキシカルボニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボン酸 (2.213 g, 7.20 mmol)、DMAP (0.880 g, 7.20 mmol) および DIEA (5.72 mL, 32.73 mmol) の酢酸エチル (30 mL) 溶液に T3P (11.55 mL, 19.64 mmol) を室温に加え、80°C で 2 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 0→20% 酢酸エチル/ヘキサン) によって精製し、ジエチルエーテル/ヘキサンで結晶化することにより 1-((3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル (1.75 g, 3.70 mmol, 56.6%) を白色結晶として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.27 (9H, s), 1

. 52 (9H, s), 2.75–2.97 (2H, m), 3.46–3.76 (2H, m), 3.80 (3H, s), 5.60 (1H, brs), 6.72 (1H, d, J=2.3 Hz), 6.81 (1H, dd, J=8.3, 2.3 Hz), 7.10 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.26–7.33 (2H, m), 7.39 (1H, dd, J=10.6, 1.5 Hz), 8.95 (1H, brs).

[0729] (工程2)

冷却したTFA (3.0 mL) を1-((3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸tert-ブチル (794 mg, 1.68 mmol) に室温に加え、室温で2分間攪拌した。反応混合物を氷および炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、pHを8とした。次いで、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去することによりN-(3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド (642.6 mg, 1.725 mmol, 103%) を白色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.27 (9H, d, J=0.8 Hz), 2.68–2.98 (2H, m), 3.08–3.26 (2H, m), 3.78 (3H, s), 4.74 (1H, s), 6.64 (1H, d, J=2.6 Hz), 6.78 (1H, dd, J=8.5, 2.6 Hz), 7.11–7.20 (1H, m), 7.23–7.30 (1H, m), 7.37–7.52 (2H, m), 9.49 (1H, brs) (遊離の1Hは観測されなかった)。

[0730] (工程3)

N-(3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド (100 mg, 0.27 mmol)、DIEA (0.092 mL, 0.5

4 mmol) および 2-(3-ヒドロキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル) 酢酸 (46.1 mg, 0.32 mmol) の DMF (2.0 mL) 溶液に HATU (122 mg, 0.32 mmol) を 0°C で加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 0→50% 酢酸エチル/ヘキサン) によって精製し、酢酸エチル/ヘキサンで結晶化することにより N-(3-フルオロ-4-(トリメチルシリル) フェニル)-2-(2-(3-ヒドロキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル) アセチル)-6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド (35.3 mg, 0.071 mmol, 26.4%) を白色結晶として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 0.21–0.28 (9H, m), 2.72–2.90 (1H, m), 3.03–3.21 (1H, m), 3.49–3.66 (1H, m), 3.69–3.76 (3H, m), 3.87–4.14 (3H, m), 5.64–5.73 (1H, m), 5.82–5.95 (1H, m), 6.78–6.87 (2H, m), 7.25–7.38 (2H, m), 7.41–7.53 (2H, m), 10.64 (1H, s), 11.12 (1H, brs).

[0731] (工程 4)

N-(3-フルオロ-4-(トリメチルシリル) フェニル)-2-(2-(3-ヒドロキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル) アセチル)-6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド (380 mg) をキラルカラムクロマトグラフィーによって光学分割した。保持時間小の分取画分を濃縮することにより標題化合物 (160 mg, >98.8% ee) を白色固体として得た。

MS (API): 理論値 497.6, 実測値 498.1 (M+H)

キラルカラムクロマトグラフィーによる精製条件

カラム：CHIRALPAK IC (1F001) 50mmID×500mmL

溶媒：ヘキサン/EtOH/酢酸=500/500/1

流速：80 mL/min

温度：30℃

検出法：UV220nm

$[\alpha]_D^{25} +8.0$ (c 0.2550, MeOH)

[0732] 実施例74

(1R)-N-(4-フルオロ-3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-6-イル)-2-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)アセチル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド

標題化合物は、4-フルオロ-3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-アミンを用い、実施例65に記載する方法と同様にして反応および精製することにより合成した。

[0733] 実施例75

(1R)-N-(4-(1-(2,2-ジフルオロエトキシ)-2-メチルプロパン-2-イル)-3-フルオロフェニル)-2-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)カルボニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド

(工程1)

水素化ナトリウム(60%油性, 0.563 g, 14.07 mmol)をトリフルオロメタンスルホン酸 2,2-ジフルオロエチル(3.01 g, 14.07 mmol)および2-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)-2-メチルプロパン-1-オール(2.5 g, 11.73 mmol)のTHF(100 mL)溶液に-10℃でゆっくり加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を

減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒勾配；0→20%酢酸エチル／ヘキサン）によって精製することにより1-（1-（2,2-ジフルオロエトキシ）-2-メチルプロパン-2-イル）-2-フルオロ-4-ニトロベンゼン（2.88 g, 10.39 mmol, 89%）を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 1.36 (6H, d, $J=0.8$ Hz), 3.67 (2H, td, $J=15.3, 3.8$ Hz), 3.74 (2H, s), 5.83–6.33 (1H, m), 7.57–7.69 (1H, m), 7.98–8.09 (2H, m).

[0734] (工程2)

1-（1-（2,2-ジフルオロエトキシ）-2-メチルプロパン-2-イル）-2-フルオロ-4-ニトロベンゼン（2.88 g, 10.39 mmol）および10%パラジウム-炭素（300 mg, 0.014 mmol, 50% wet）のMeOH（100 mL）溶液を1気圧の水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。触媒をろ過によって取り除いた後、ろ液を減圧下に濃縮することにより4-（1-（2,2-ジフルオロエトキシ）-2-メチルプロパン-2-イル）-3-フルオロアニリン（2440 mg, 9.87 mmol, 95%）を褐色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 1.23 (6H, s), 3.56 (2H, s), 3.57–3.70 (2H, m), 5.19 (2H, s), 5.86–6.27 (1H, m), 6.21–6.34 (2H, m), 6.82–7.01 (1H, m).

[0735] (工程3)

T3P（3.61 mL, 6.07 mmol）を4-（1-（2,2-ジフルオロエトキシ）-2-メチルプロパン-2-イル）-3-フルオロアニリン（1 g, 4.04 mmol）、2-（tert-ブトキシカルボニル）-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボン酸（1.243 g, 4.04 mmol）、DIEA（3.53

mL, 20.22 mmol) および DMAP (0.544 g, 4.45 mmol) の酢酸エチル (100 mL) 溶液に室温に加え、70°C で 15 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 10→70% 酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより、1-((4-(1-(2,2-ジフルオロエトキシ)-2-メチルプロパン-2-イル)-3-フルオロフェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル (0.508 g, 0.947 mmol, 23.41%) を白色結晶として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.22–1.46 (1.5H, m), 2.74 (1H, d, $J=15.5$ Hz), 3.05 (1H, brs), 3.33–3.50 (1H, m), 3.54–3.69 (4H, m), 3.72 (3H, s), 3.86–4.03 (1H, m), 5.24–5.48 (1H, m), 5.82–6.34 (1H, m), 6.71–6.89 (2H, m), 7.13–7.31 (2H, m), 7.37–7.54 (2H, m), 10.30–10.61 (1H, m).

[0736] (工程4)

1-((4-(1-(2,2-ジフルオロエトキシ)-2-メチルプロパン-2-イル)-3-フルオロフェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル (0.508 g) をキラルカラムクロマトグラフィーによって光学分割した。保持時間小の分取画分を濃縮することにより (R)-1-((4-(1-(2,2-ジフルオロエトキシ)-2-メチルプロパン-2-イル)-3-フルオロフェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル (230 mg, >99.8% ee) を白色固体として得た。

キラルカラムクロマトグラフィーによる精製条件

カラム：CHIRALCEL OD (NL001) 50mmID×500mmL

溶媒：ヘキサン/EtOH=900/100

流速：80 mL/min

温度：30℃

検出法：UV220nm

[0737] (工程5)

(R)-1-(4-(1-(2,2-ジフルオロエトキシ)-2-メチルプロパン-2-イル)-3-フルオロフェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル (230 mg, 0.43 mmol) に4M塩化水素/酢酸エチル (5 mL, 20.00 mmol) を室温に加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、酢酸エチル/ヘキサンで結晶化することにより (R)-N-(4-(1-(2,2-ジフルオロエトキシ)-2-メチルプロパン-2-イル)-3-フルオロフェニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド塩酸塩 (207 mg, 0.438 mmol, 102%) を白色結晶として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 1.31 (6H, s), 2.87-3.03 (1H, m), 3.06-3.15 (1H, m), 3.40 (1H, d, $J=12.8$ Hz), 3.59-3.73 (5H, m), 3.74 (3H, s), 5.20 (1H, s), 5.85-6.31 (1H, m), 6.81-6.95 (2H, m), 7.27-7.40 (3H, m), 7.46-7.59 (1H, m), 9.36 (1H, brs), 9.95 (1H, brs), 11.36 (1H, s).

[0738] (工程6)

HATU (105 mg, 0.27 mmol) をDIEA (0.111 mL, 0.63 mmol)、3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-

5-カルボン酸 (32.8 mg, 0.25 mmol) および (R)-N-(4-(1-(2,2-ジフルオロエトキシ)-2-メチルプロパン-2-イル)-3-フルオロフェニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド塩酸塩 (100 mg, 0.21 mmol) のDMF (2 mL) 溶液に室温に加え、終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 50→100%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより標題化合物 (28.0 mg, 0.051 mmol, 24.19%) を白色固体として得た。

MS (API) : 理論値 547.5, 実測値 546.0 (M-H)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 1.22-1.33 (6H, m), 2.87 (1H, d, J=17.0 Hz), 3.08-3.22 (1H, m), 3.54-3.69 (4H, m), 3.74 (4H, s), 4.08-4.23 (1H, m), 5.69 (1H, s), 5.83-6.28 (1H, m), 6.55 (1H, s), 6.79-6.90 (2H, m), 7.17-7.30 (2H, m), 7.42-7.58 (2H, m), 10.67 (1H, s), 11.67-12.08 (1H, m).

[0739] 実施例 77

(5R)-N-(4-tert-ブチル-3-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)カルボニル)-2-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-カルボキサミド

(工程 1)

5-(4-(tert-ブチル)-3-フルオロフェニル)カルバモイル)-2-メトキシ-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-カルボン酸 tert-ブチル (3.47 g) をキラルカラムクロマトグラフィーによって光学分割した。保持時間小の分取画分を濃縮することに

より (R) - 5 - ((4 - (t e r t - ブチル) - 3 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 2 - メトキシ - 7, 8 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 (5 H) - カルボン酸 t e r t - ブチル (1. 4 7 g, > 9 9. 9 % e e) を白色固体として得た。

MS (A P I) : 理論値 4 6 8. 5, 実測値 4 6 9. 1 (M + H)

キラルカラムクロマトグラフィーによる精製条件

カラム : C H I R A L P A K I A (Q K 0 0 1) 5 0 m m I D × 5 0 0 m m L

溶媒 : ヘキサン / E t O H = 6 0 0 / 4 0 0

流速 : 8 0 m L / m i n

温度 : 3 0 ° C

検出法 : U V 2 2 0 n m

[0740] (工程2)

冷却した T F A (2 0 m L) を (R) - 5 - ((4 - (t e r t - ブチル) - 3 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 2 - メトキシ - 7, 8 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 (5 H) - カルボン酸 t e r t - ブチル (1. 4 7 g, 3. 2 1 m m o l) に室温に加え、室温で15分間攪拌した。反応混合物を氷および炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、pHが8になるまで炭酸カリウムを加えた。次いで、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去することにより (R) - N - (4 - (t e r t - ブチル) - 3 - フルオロフェニル) - 2 - メトキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 5 - カルボキサミド (1. 0 5 g, 2. 9 4 m m o l, 9 1 %) を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (3 0 0 M H z, C D C l ₃) : δ 1. 3 4 (9 H, d, J = 0. 8 H z) , 1. 7 5 (1 H, b r s) , 2. 7 4 - 2. 8 5 (1 H, m) , 2. 8 7 - 2. 9 9 (1 H, m) , 3. 1 3 - 3. 2 9 (2 H, m) , 3. 9 0 (3 H, s) , 4. 5 8 (1 H, s) , 6. 6 0 (1 H, d, J

= 8.7 Hz), 7.11 (1H, dd), 7.20 (1H, t), 7.43 (1H, dd, J = 14.4, 2.3 Hz), 7.83 (1H, d, J = 8.7 Hz), 9.44 (1H, s).

[0741] (工程3)

HATU (249 mg, 0.65 mmol) を (R)-N-(4-(tert-ブチル)-3-フルオロフェニル)-2-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-カルボキサミド (180 mg, 0.50 mmol)、3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-カルボン酸 (78 mg, 0.60 mmol) および DIEA (175 μ L, 1.00 mmol) の DMF (2.5 mL) 溶液に室温で加え、15時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 30 \rightarrow 100%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより標題化合物 (110.6 mg, 0.236 mmol, 46.9%) を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.34 (9H, s), 2.83 (1H, s), 3.00–3.10 (1H, m), 3.15–3.29 (1H, m), 3.78–3.89 (1H, m), 3.93 (3H, s), 4.32–4.42 (1H, m), 5.97 (1H, s), 6.58 (1H, s), 6.68 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.11 (1H, dd), 7.21 (1H, t), 7.36–7.44 (2H, m), 8.96 (1H, s).

[0742] 実施例78

(5R)-N-(4-(tert-ブチル)-3-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)アセチル)-2-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-カルボキサミド

HATU (249 mg, 0.65 mmol) を (R)-N-(4-(tert-ブチル)-3-フルオロフェニル)-2-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-カルボキサミド (180 mg, 0.50 mmol)、2-(3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)酢酸 (86 mg, 0.60 mmol) および DIEA (175 μ L, 1.00 mmol) の DMF (2.5 mL) 溶液に室温で加え、15時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 20 \rightarrow 90%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製し、ジイソプロピルエーテル/ヘキサンで結晶化することにより標題化合物 (95.0 mg, 0.197 mmol, 39.1%) を白色結晶として得た。

MS (API) : 理論値 482.5, 実測値 483.1 (M+H)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.30 (9H, s), 2.88-3.01 (1H, m), 3.08-3.18 (1H, m), 3.89 (3H, s), 3.91-4.00 (4H, m), 5.96 (1H, s), 5.98 (1H, s), 6.64 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 6.94 (1H, dd, $J=8.5, 2.1$ Hz), 7.10 (1H, t), 7.24-7.31 (2H, m), 7.44 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 9.07 (1H, s).

[0743] 実施例 79

(5R)-N-(3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-6-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)カルボニル)-2-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-カルボキサミド

(工程 1)

T3P (8.45 mL, 14.21 mmol) を 6-(tert-ブトキシカルボニル)-2-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,

6-ナフチリジン-5-カルボン酸 (2.92 g, 9.47 mmol)、3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)アニリン (1.736 g, 9.47 mmol)、DIEA (8.25 mL, 47.35 mmol) およびDMAPE (1.273 g, 10.42 mmol) の酢酸エチル (70 mL) 溶液に室温に加え、65°Cで15時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を10%クエン酸水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。析出物を冷却したヘキサンで洗浄することにより5-(3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-2-メトキシ-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-カルボン酸tert-ブチル (3.66 g, 7.73 mmol, 82%) を白色結晶として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.28 (9H, s), 1.53 (9H, s), 2.84-3.03 (2H, m), 3.46 (1H, brs), 3.92 (3H, s), 4.01-4.12 (1H, m), 5.59 (1H, brs), 6.64 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.11 (1H, dd, J=8.1, 1.3 Hz), 7.29 (1H, dd, J=7.9, 6.4 Hz), 7.39 (1H, dd, J=10.6, 1.9 Hz), 7.47 (1H, brs), 8.94 (1H, brs).

[0744] (工程2)

5-(3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-2-メトキシ-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-カルボン酸tert-ブチル (3.66 g) をキラルカラムクロマトグラフィーによって光学分割した。保持時間小の分取画分を濃縮することにより(R)-5-(3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-2-メトキシ-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-カルボン酸tert-ブチル (1.76 g, >99.9% ee) を白色固体として得た。

キラルカラムクロマトグラフィーによる精製条件

カラム：CHIRALPAK IA (QK001) 50mmID×500mmL

溶媒：ヘキサン/EtOH=600/400

流速：80 mL/min

温度：30℃

検出法：UV220nm

[0745] (工程3)

冷却したTFA (24 mL) を (R)-5-((3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-2-メトキシ-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-カルボン酸tert-ブチル (1.76 g, 3.72 mmol) に室温に加え、室温で2分間攪拌した。反応混合物を氷および炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、pHが8になるまで炭酸カリウムを加えた。次いで、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去することにより (R)-N-(3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-2-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-カルボキサミド (1.37 g, 3.67 mmol, 99%) を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 0.28 (9H, s), 2.00 (1H, brs), 2.75-2.86 (1H, m), 2.87-2.99 (1H, m), 3.14-3.30 (2H, m), 3.90 (3H, s), 4.60 (1H, s), 6.60 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.17 (1H, dd), 7.25-7.32 (1H, m), 7.44 (1H, dd, $J=10.6, 1.5$ Hz), 7.83 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 9.55 (1H, brs).

[0746] (工程4)

HATU (249 mg, 0.65 mmol) を (R)-N-(3-フ

ルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-2-メトキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-5-カルボキサミド (188 mg, 0.50 mmol)、3-ヒドロキシ-1, 2-オキサゾール-5-カルボン酸 (78 mg, 0.60 mmol) およびDIEA (175 μ L, 1.00 mmol) のDMF (2.5 mL) 溶液に室温で加え、15時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Diol, 溶媒勾配; 20 \rightarrow 90%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより、標題化合物 (94.5 mg, 0.195 mmol, 38.7%) を白色固体として得た。

MS (API) : 理論値 484.6, 実測値 485.2 (M+H)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 0.28 (9H, s), 2.83 (1H, s), 3.01-3.10 (1H, m), 3.16-3.29 (1H, m), 3.78-3.89 (1H, m), 3.93 (3H, s), 4.32-4.42 (1H, m), 5.97 (1H, s), 6.58 (1H, s), 6.68 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.16 (1H, dd, $J=7.9, 1.5$ Hz), 7.30 (1H, dd), 7.36-7.44 (2H, m), 9.07 (1H, s).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +91.9$ (c 0.2500, MeOH)

[0747] 実施例80

(5R)-N-(3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-6-((3-ヒドロキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル)アセチル)-2-メトキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-5-カルボキサミド

HATU (249 mg, 0.65 mmol) を (R)-N-(3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-2-メトキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-5-カルボキサミド (188

mg, 0.50 mmol)、2-(3-ヒドロキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル)酢酸(86 mg, 0.60 mmol)およびDIEA(175 μ L, 1.00 mmol)のDMF(2.5 mL)溶液に室温に加え、15時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Di-ol, 溶媒勾配; 20 \rightarrow 90%酢酸エチル/ヘキサン)によって精製し、ジソプロピルエーテル/ヘキサンで結晶化することにより標題化合物(97.8 mg, 0.196 mmol, 39.0%)を白色結晶として得た。

MS (API) : 理論値 498.6, 実測値 499.1 (M+H)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 0.25 (9H, s), 2.88–3.02 (1H, m), 3.08–3.18 (1H, m), 3.89 (3H, s), 3.91–3.99 (4H, m), 5.96 (1H, s), 5.99 (1H, s), 6.65 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.00 (1H, dd, $J=7.9, 1.9$ Hz), 7.20 (1H, dd, $J=7.9, 6.4$ Hz), 7.25–7.30 (2H, m), 7.44 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 9.12 (1H, s).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +105.8$ (c 0.2500, MeOH)

[0748] 実施例 81

(1R)-N-(4-フルオロ-3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-6-イル)-2-((3-ヒドロキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル)カルボニル)-6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド

標題化合物は、4-フルオロ-3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-6-アミンを用い、実施例3に記載する方法と同様にして反応および精製し、光学分割することにより合成した。

[0749] 実施例 82

5-((1R)-1-((3, 5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)

フェニル) カルバモイル) -6-メトキシ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -イル) -5-オキソペンタン酸

(工程1)

3, 5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル) アニリン (700 mg, 3.48 mmol)、2-(tert-ブトキシカルボニル)-6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボン酸 (1176 mg, 3.83 mmol)、DMAP (467 mg, 3.83 mmol) およびDIEA (3.04 mL, 17.39 mmol) の酢酸エチル (6.0 mL) 溶液にT3P (6.14 mL, 10.43 mmol) を室温に加え、80°Cで2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。析出物をジエチルエーテル/ヘキサンで洗浄することにより1-((3, 5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル) フェニル) カルバモイル) -6-メトキシ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -カルボン酸tert-ブチル (994.1 mg, 2.026 mmol, 58.3%) を白色結晶として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.32 (9H, s), 1.52 (9H, s), 2.76-2.98 (2H, m), 3.51-3.75 (2H, m), 3.80 (3H, s), 5.58 (1H, brs), 6.73 (1H, d, J=2.3 Hz), 6.81 (1H, dd, J=8.3, 2.3 Hz), 6.97-7.07 (2H, m), 7.19 (1H, brs), 9.11 (1H, brs).

[0750] (工程2)

1-((3, 5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル) フェニル) カルバモイル) -6-メトキシ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -カルボン酸tert-ブチル (900 mg) をキラルカラムクロマトグラフィーによって光学分割した。保持時間小の分取画分を濃縮することにより(R)-1-((3, 5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル) フェニル

) カルバモイル) -6-メトキシ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -カルボン酸 tert-ブチル (410 mg, >99.6% ee) を白色固体として得た。

キラルカラムクロマトグラフィーによる精製条件

カラム: CHIRALPAK AD (NF001) 50mm ID×500mm L

溶媒: ヘキサン/EtOH=850/150

流速: 80 mL/min

温度: 30°C

検出法: UV 220nm

[0751] (工程3)

冷却したTFA (4.5 mL) を (R) -1- ((3, 5-ジフルオロ-4- (トリメチルシリル) フェニル) カルバモイル) -6-メトキシ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -カルボン酸 tert-ブチル (439 mg, 0.89 mmol) に室温に加え、室温で2分間攪拌した。反応混合物を氷および炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、pHが8になるまで炭酸カリウムを加えた。次いで、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。析出物をIPE/ヘキサンで洗浄することにより (R) -N- (3, 5-ジフルオロ-4- (トリメチルシリル) フェニル) -6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド (246 mg, 0.630 mmol, 70.4%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.27 (9H, d, $J=1.1$ Hz), 2.23 (1H, brs), 2.69-2.80 (1H, m), 2.84-2.94 (1H, m), 3.14 (2H, t, $J=5.9$ Hz), 3.78 (3H, s), 4.63 (1H, s), 6.64 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 6.78 (1H, dd, $J=8.7, 2.6$ Hz), 7.17 (1H, dd), 7.24-7.30 (1H, m), 7.

4.5 (1H, dd, $J=10.6, 1.9$ Hz), 7.53 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 9.45 (1H, s).

[0752] (工程4)

(R)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド (80 mg, 0.20 mmol)、ジヒドロ-2H-ピラン-2,6(3H)-ジオン (28.1 mg, 0.25 mmol) および TEA (0.034 mL, 0.25 mmol) の THF (2.0 mL) 溶液を室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Dio1, 溶媒勾配; 10→50% 酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより標題化合物 (42.2 mg, 0.084 mmol, 40.8%) を白色固体として得た。

MS (API): 理論値 504.6, 実測値 503.0 (M-H)

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 0.29 (9H, s), 1.63–1.82 (2H, m), 2.18–2.32 (3H, m), 2.36–2.49 (1H, m), 2.52–2.61 (1H, m), 2.72–2.88 (1H, m), 3.05–3.19 (1H, m), 3.43–3.56 (1H, m), 3.73 (3H, s), 5.56–5.67 (1H, m), 6.77–6.86 (2H, m), 7.15–7.25 (2H, m), 7.46 (1H, d, $J=9.1$ Hz), 10.76 (1H, s), 12.01 (1H, brs).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} -6.6$ (c 0.2500, MeOH)

[0753] 実施例83

4-((1R)-1-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-4-オキソブタン酸

標題化合物は、ジヒドロフラン-2,5-ジオンを用い、実施例82に記載する方法と同様にして反応および精製することにより合成した。

[0754] 実施例 84

(1R)-N-(4-tert-ブチル-3,5-ジフルオロフェニル)-2-(シアノアセチル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド

HATU (222 mg, 0.58 mmol) を DIEA (0.255 mL, 1.46 mmol)、2-シアノ酢酸 (45.5 mg, 0.54 mmol) および (R)-N-(4-(tert-ブチル)-3,5-ジフルオロフェニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド塩酸塩 (200 mg, 0.49 mmol) の DMF (5 mL) 溶液に加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 30→100%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより標題化合物 (154 mg, 0.349 mmol, 71.7%) を白色固体として得た。

MS (API) : 理論値 441.5, 実測値 440.0 (M-H)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 1.38 (9H, t, J=1.9 Hz), 2.79-2.94 (1H, m), 3.01-3.21 (1H, m), 3.40-3.52 (1H, m), 3.73 (3H, s), 3.86-4.02 (1H, m), 4.08-4.39 (2H, m), 5.62 (1H, s), 6.84 (2H, dd, J=4.3, 1.7 Hz), 7.06-7.30 (2H, m), 7.41-7.52 (1H, m), 10.69 (1H, s).

[0755] 実施例 85

(1R)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-2-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)アセチル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド

(R) - N - (3, 5 - ジフルオロ - 4 - (トリメチルシリル) フェニル) - 6 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - カルボキサミド (70 mg, 0.18 mmol)、DIEA (0.061 mL, 0.36 mmol) および 2 - (3 - ヒドロキシ - 1, 2 - オキサゾール - 5 - イル) 酢酸 (30.8 mg, 0.22 mmol) の DMF (2.0 mL) 溶液に HATU (82 mg, 0.22 mmol) を室温に加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 0 → 50% 酢酸エチル / ヘキサン) によって精製し、酢酸エチル / ヘキサンで結晶化することにより標題化合物 (39.0 mg, 0.076 mmol, 42.2%) を白色結晶として得た。

MS (API) : 理論値 515.6, 実測値 516.1 (M+H)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 0.29 (9H, s), 2.71 - 2.90 (1H, m), 3.05 - 3.21 (1H, m), 3.49 - 3.64 (1H, m), 3.73 (3H, s), 3.90 - 4.14 (3H, m), 5.59 - 5.72 (1H, m), 5.82 - 5.93 (1H, m), 6.79 - 6.88 (2H, m), 7.13 - 7.25 (2H, m), 7.47 (1H, d, J = 9.4 Hz), 10.72 - 10.83 (1H, m), 11.12 (1H, s).

[0756] 実施例 86

5 - ((1R) - 1 - ((4 - (エチル (ジメチル) シリル) - 3, 5 - ジフルオロフェニル) カルバモイル) - 6 - メトキシ - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - イル) - 5 - オキソペンタン酸

(工程 1)

アルゴンガス雰囲気下、1, 3 - ジフルオロ - 5 - ニトロベンゼン (3 g, 18.86 mmol) およびクロロ (エチル) ジメチルシラン (3.47 g, 28.29 mmol) の THF (45 mL) 溶液に 1.9M

NaHMDS/THF溶液 (12.90 mL, 24.51 mmol) を -78°C で加え、 -78°C で1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒;ヘキサン) によって精製することにより (2,6-ジフルオロ-4-ニトロフェニル) (エチル) ジメチルシラン (2.93 g, 11.94 mmol, 63.3%) を淡黄色油状物として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 0.36–0.42 (6H, m), 0.83–0.92 (2H, m), 0.93–1.03 (3H, m), 7.61–7.70 (2H, m).

[0757] (工程2)

(2,6-ジフルオロ-4-ニトロフェニル) (エチル) ジメチルシラン (2.9 g, 11.82 mmol) および10%パラジウム-炭素 (300 mg, 0.14 mmol, 50% wet) のMeOH (50 mL) 溶液を1気圧の水素雰囲気下、室温で5時間攪拌した。触媒をろ過によって取り除いた後、ろ液を減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 10→20%MeOH/酢酸エチル) によって精製することにより4-(エチルジメチルシリル)-3,5-ジフルオロアニリン (2.32 g, 10.77 mmol, 91%) を無色油状物として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 0.24–0.32 (6H, m), 0.70–0.83 (2H, m), 0.89–1.00 (3H, m), 3.89 (2H, brs), 6.05–6.14 (2H, m).

[0758] (工程3)

4-(エチルジメチルシリル)-3,5-ジフルオロアニリン (700 mg, 3.25 mmol)、2-(tert-ブトキシカルボニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボン酸 (1099 mg, 3.58 mmol)、DMAP (437 mg, 3.

58 mmol) およびDIEA (2.84 mL, 16.26 mmol) の酢酸エチル (20 mL) 溶液にT3P (5.74 mL, 9.75 mmol) を室温に加え、80°Cで2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 0→10%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製し、ジエチルエーテル/ヘキサンで結晶化することにより1-((4-(エチルジメチルシリル)-3,5-ジフルオロフェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸tert-ブチル (983.2 mg, 1.948 mmol, 59.9%) を白色結晶として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.26–0.34 (6H, m), 0.72–0.86 (2H, m), 0.92 (3H, q, $J=7.4$ Hz), 1.52 (9H, s), 2.74–2.98 (2H, m), 3.46–3.75 (2H, m), 3.80 (3H, s), 5.58 (1H, brs), 6.73 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 6.81 (1H, dd, $J=8.7, 2.3$ Hz), 6.96–7.07 (2H, m), 7.19 (1H, brs), 9.11 (1H, brs).

[0759] (工程4)

1-((4-(エチルジメチルシリル)-3,5-ジフルオロフェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸tert-ブチル (1.0 g) をキラルカラムクロマトグラフィーによって光学分割した。保持時間小の分取画分を濃縮することにより(R)-1-((4-(エチルジメチルシリル)-3,5-ジフルオロフェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸tert-ブチル (0.48 g, >99.8% ee) を白色固体として得た。

キラルカラムクロマトグラフィーによる精製条件

カラム：CHIRALPAK AD (NF001) 50mmID×500mmL

溶媒：ヘキサン/EtOH=850/150

流速：80 mL/min

温度：30℃

検出法：UV220nm

[0760] (工程5)

冷却したTFA (4.5 mL) を (R)-1-(4-(エチルジメチルシリル)-3,5-ジフルオロフェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル (475 mg, 0.94 mmol) に室温に加え、室温で2分間攪拌した。反応混合物を氷および炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、pHが8になるまで炭酸カリウムを加えた。次いで、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去し、析出物をジエチルエーテル/1PEで洗浄することにより (R)-N-(4-(エチルジメチルシリル)-3,5-ジフルオロフェニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド (853.8 mg, 2.111 mmol, 224%) を白色結晶として得た。

[0761] (工程6)

(R)-N-(4-(エチルジメチルシリル)-3,5-ジフルオロフェニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド (160 mg, 0.40 mmol)、ジヒドロ-2H-ピラン-2,6(3H)-ジオン (54.2 mg, 0.47 mmol) およびTEA (0.066 mL, 0.47 mmol) のTHF (4.0 mL) 溶液を室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Dio1, 溶媒勾配; 10→50%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより標題化合物 (

85.7 mg, 0.165 mmol, 41.8%) を白色結晶として得た。

MS (API) : 理論値 518.6, 実測値 519.1 (M+H)

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 0.28 (6H, s), 0.66–0.80 (2H, m), 0.83–0.94 (3H, m), 1.64–1.82 (2H, m), 2.17–2.32 (3H, m), 2.35–2.61 (1H, m), 2.70–2.88 (1H, m), 3.00–3.20 (1H, m), 3.42–3.57 (1H, m), 3.73 (3H, s), 3.95–4.09 (1H, m), 5.56–5.65 (1H, m), 6.77–6.87 (2H, m), 7.14–7.26 (2H, m), 7.46 (1H, d, $J=9.4$ Hz), 10.76 (1H, s), 12.01 (1H, s).

$[\alpha]_D^{25}$ -7.6 (c 0.2500, MeOH)

[0762] 実施例 87

4-((1R)-1-((4-(エチル(ジメチル)シリル)-3,5-ジフルオロフェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-4-オキソブタン酸

標題化合物は、ジヒドロフラン-2,5-ジオンを用い、実施例 86 に記載する方法と同様にして反応および精製することにより合成した。

[0763] 実施例 88

(1R)-N-(4-(エチル(ジメチル)シリル)-3,5-ジフルオロフェニル)-2-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)アセチル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド

(R)-N-(4-(エチルジメチルシリル)-3,5-ジフルオロフェニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド (80 mg, 0.20 mmol)、DIEA (0.068 mL, 0.40 mmol)、2-(3-ヒドロキシ-1,2-オキサ

ゾール-5-イル) 酢酸 (34.0 mg, 0.24 mmol) のDMF (2.0 mL) 溶液にHATU (90 mg, 0.24 mmol) を室温で加え、終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 0 → 50% 酢酸エチル/ヘキサン) によって精製し、酢酸エチル/ヘキサンで結晶化することにより標題化合物 (24.9 mg, 0.047 mmol, 23.77%) を白色結晶として得た。

MS (API) : 理論値 529.6, 実測値 530.1 (M+H)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 0.28 (6H, s), 0.67-0.79 (2H, m), 0.83-0.93 (3H, m), 2.75-2.90 (1H, m), 3.05-3.22 (1H, m), 3.48-3.63 (1H, m), 3.73 (3H, s), 3.90-4.15 (3H, m), 5.58-5.73 (1H, m), 5.82-5.95 (1H, m), 6.76-6.90 (2H, m), 7.13-7.27 (2H, m), 7.40-7.53 (1H, m), 10.72-10.86 (1H, m), 11.11 (1H, brs).

[0764] 実施例 89

(1R)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(2-メチル-1-オキソ-1-(ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)フェニル)-2-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)カルボニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド

標題化合物は、2-(4-アミノ-2,6-ジフルオロフェニル)-2-メチル-1-(ピロリジン-1-イル)プロパン-1-オンを用い、実施例 3 に記載する方法と同様にして反応および精製することにより合成した。

[0765] 実施例 90

(1R)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(2-メチル-1-オキソ-1-(ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)フェニル)-2-((3

ーヒドロキシー1, 2-オキサゾール-5-イル) アセチル) -6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド

標題化合物は、2-(4-アミノ-2, 6-ジフルオロフェニル)-2-メチル-1-(ピロリジン-1-イル) プロパン-1-オンを用い、実施例65に記載する方法と同様にして反応および精製することにより合成した。

[0766] 実施例91

((1R)-1-((4-tert-ブチル-3, 5-ジフルオロフェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル) (オキソ) 酢酸

標題化合物は、2-(tert-ブトキシ)-2-オキソ酢酸を用い、実施例12に記載する方法と同様にして反応および精製することにより合成した。

[0767] 実施例92

6-((1R)-1-((3, 5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-6-オキソヘキサン酸

(R)-N-(3, 5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド (70 mg, 0.18 mmol)、オキセパン-2, 7-ジオン (27.6 mg, 0.22 mmol) およびTEA (0.030 mL, 0.22 mmol) のTHF (2.0 mL) 溶液を室温で5時間攪拌し、反応混合物を減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Dio1, 溶媒勾配; 10→50%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより標題化合物 (9.9 mg, 0.019 mmol, 10.65%) を白色固体として得た。

MS (API) : 理論値 518.6, 実測値 519.2 (M+H)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 0.29 (9H, s), 1.41-1.67 (4H, m), 2.12-2.31 (1H, m), 2

. 36–2. 61 (3H, m), 2. 66–2. 89 (1H, m), 3. 00–3. 19 (1H, m), 3. 43–3. 60 (1H, m), 3. 72 (3H, s), 3. 95–4. 11 (1H, m), 5. 61 (1H, s), 6. 82 (2H, d, J=9. 8 Hz), 7. 19 (2H, d, J=9. 8 Hz), 7. 45 (1H, d, J=8. 3 Hz), 10. 74 (1H, s), 11. 97 (1H, s).

[0768] 実施例 9 3

(2-(1R)-1-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-2-オキソエトキシ)酢酸

標題化合物は、1,4-ジオキサソ-2,6-ジオンを用い、実施例 9 2 に記載する方法と同様にして反応および精製することにより合成した。

[0769] 実施例 9 4

5-(1R)-1-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-3-メチル-5-オキソペンタン酸

(R)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド (70 mg, 0.18 mmol)、4-メチルジヒドロ-2H-ピラン-2,6(3H)-ジオン (27.6 mg, 0.22 mmol) および TEA (0.030 mL, 0.22 mmol) の THF (2.0 mL) 溶液を室温で 3 時間攪拌し、反応混合物を減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Diol, 溶媒勾配; 10→50% 酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより標題化合物 (42.8 mg, 0.083 mmol, 46.0%) を白色固体として得た。

MS (API) : 理論値 518.6, 実測値 517.1 (M-H)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 0.30 (9H, s)

, 0.82–0.99 (3H, m), 2.04–2.20 (1H, m), 2.21–2.41 (3H, m), 2.42–2.61 (1H, m), 2.75–2.89 (1H, m), 3.03–3.21 (1H, m), 3.45–3.59 (1H, m), 3.73 (3H, s), 3.97–4.10 (1H, m), 5.62 (1H, s), 6.78–6.85 (2H, m), 7.14–7.25 (2H, m), 7.46 (1H, d, J=9.4 Hz), 10.77 (1H, s), 12.04 (1H, brs).

[0770] 実施例95

5-((1R)-1-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-3,3-ジメチル-5-オキソペンタン酸

(R)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド (70 mg, 0.18 mmol)、4,4-ジメチルジヒドロ-2H-ピラン-2,6(3H)-ジオン (30.6 mg, 0.22 mmol) およびTEA (0.030 mL, 0.22 mmol) のTHF (2.0 mL) 溶液を室温で3時間攪拌し、反応混合物を減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Diol, 溶媒勾配; 10→50%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより標題化合物 (46.8 mg, 0.088 mmol, 49.0%) を白色固体として得た。

MS (API) : 理論値 532.7, 実測値 531.0 (M-H)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 0.29 (9H, s), 1.09 (6H, d, J=1.1 Hz), 2.25–2.44 (2H, m), 2.56–2.86 (2H, m), 3.04–3.19 (1H, m), 3.45–3.61 (1H, m), 3.73 (3H, s), 3.96–4.15 (2H, m), 5.57–5.70 (1H, m), 6.76–6.89 (2H, m), 7.14–7.25 (2H, m), 7.45 (1H, d,

J = 9.1 Hz), 10.77 (1H, s), 11.93 (1H, brs).

[0771] 実施例 96

(1R)-2-(アミノ(オキシ)アセチル)-N-(4-tert-ブチル-3,5-ジフルオロフェニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド

標題化合物は、実施例 91 の化合物をアミド化することによって合成した。

[0772] 実施例 97

(1R)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)-2-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)カルボニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド

(工程 1)

マロン酸ジエチル (44.8 g, 280 mmol) を水素化ナトリウム (60% 油性, 28.0 g, 700 mmol) の THF (280 mL) 懸濁液に 0°C で加え、室温で 1 時間攪拌した。次いで、1,2,3-トリフルオロ-5-ニトロベンゼン (24.79 g, 140 mmol) を 0°C で加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去することによりマロン酸 2,6-ジフルオロ-4-ニトロフェニルジエチル (42 g) を無色油状物として得た。

こうして得られたマロン酸 2,6-ジフルオロ-4-ニトロフェニルジエチル (42 g) の酢酸 (200 mL)、水 (150 mL) および濃硫酸 (50 mL) の混合溶液を 18 時間還流加熱し、反応混合物を減圧下に濃縮した。残渣に水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を 10% 炭酸ナトリウム水溶液で逆抽出し、水層を 2 N 塩酸で酸性とした。析出物をろ取することにより 2-(2,6-ジフルオロ-4-ニトロフェニル) 酢酸

(27.90 g, 128 mmol, 92.0%) を白色結晶として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 3.79 (2H, s), 7.81–8.24 (2H, m), 12.93 (1H, brs).

[0773] (工程2)

2-(2,6-ジフルオロ-4-ニトロフェニル)酢酸 (27.90 g, 128.5 mmol) および濃硫酸 (1.0 mL) の MeOH (260 mL) 溶液を18時間加熱還流した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え中性とした後、酢酸エチルと水を加えた。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 0→100%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより2-(2,6-ジフルオロ-4-ニトロフェニル)酢酸メチル (28.71 g, 128.5 mmol, 97.0%) を黄色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 3.75 (3H, s), 3.80 (2H, s), 7.80–7.85 (2H, m).

[0774] (工程3)

2-(2,6-ジフルオロ-4-ニトロフェニル)酢酸メチル (10.7 g, 50.20 mmol) およびヨードメタン (12.55 mL, 200.79 mmol) のDMF (100 mL) 溶液に水素化ナトリウム (60% 油性, 5.02 g, 125.49 mmol) を0℃で加え、0℃で4時間攪拌した。反応混合物に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 5→20%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより2-(2,6-ジフルオロ-4-ニトロフェニル)-2-メチルプロパン酸メチル (12.10 g, 50.2 mmol, 100%) を黄色結晶として得た。

[0775] (工程4)

2-(2,6-ジフルオロ-4-ニトロフェニル)-2-メチルプロパン酸メチル (3.2 g, 12.35 mmol) および10%パラジウム-炭素 (1.314 g, 0.617 mmol, 50% wet) のMeOH (30 mL) 溶液を1気圧の水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。触媒をろ過によって取り除いた後、ろ液を減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 3→50%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより2-(4-アミノ-2,6-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン酸メチル (2.87 g, 12.52 mmol, 101%) を無色油状物として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.59 (6H, t, $J = 1.7$ Hz), 3.69 (3H, s), 3.77 (2H, brs), 6.00–6.25 (2H, m).

[0776] (工程5)

2-(4-アミノ-2,6-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン酸メチル (2.8 g, 12.22 mmol) および α -クロロ-4-メトキシトルエン (3.48 mL, 25.65 mmol) のDMF (50 mL) 溶液に水素化ナトリウム (60% 油性, 1.075 g, 26.87 mmol) を0°Cで加え、0°Cで4時間攪拌した。反応混合物に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 3→50%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより2-(4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン酸メチル (2.470 g, 5.26 mmol, 43.1%) を橙色油状物として得た。

[0777] (工程6)

2-(4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオ

ロフェニル) - 2 - メチルプロパン酸メチル (2.17 g, 4.62 mmol) の THF (30 mL) 溶液に 1M DIBAL-H / THF 溶液 (13.87 mL, 13.87 mmol) を 0°C で加え、0°C で 5 時間攪拌した。さらに 1M DIBAL-H / THF 溶液 (1.0 mL, 1.0 mmol) を 0°C で加え、0°C で 1.5 時間攪拌した。反応混合物に 1N 塩酸および水を加え、酢酸エチル液で抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 3 → 50% 酢酸エチル / ヘキサン) によって精製し、さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH, 溶媒勾配; 3 → 50% 酢酸エチル / ヘキサン) によって精製することにより 2 - (4 - (ビス (4 - メトキシベンジル) アミノ) - 2, 6 - ジフルオロフェニル) - 2 - メチルプロパン - 1 - オール (1.310 g, 2.97 mmol, 64.2%) を無色油状物として得た。

[0778] (工程 7)

2 - (4 - (ビス (4 - メトキシベンジル) アミノ) - 2, 6 - ジフルオロフェニル) - 2 - メチルプロパン - 1 - オール (1.31 g, 2.97 mmol) およびヨードメタン (0.278 mL, 4.45 mmol) の DMF (10 mL) 溶液に水素化ナトリウム (60% 油性, 0.154 g, 3.86 mmol) を 0°C で加え、0°C で 4 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 3 → 40% 酢酸エチル / ヘキサン) によって精製することにより 3, 5 - ジフルオロ - 4 - (1 - メトキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - N, N - ビス (4 - メトキシベンジル) アニン (1.000 g, 2.195 mmol, 74.0%) を黄色油状物として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.37 - 1.42 (6H, m), 3.33 (3H, s), 3.50 (2H, s), 3.80 (6H,

s), 4.46 (4H, s), 6.08–6.24 (2H, m), 6.86 (4H, d, J=8.3 Hz), 7.11 (4H, d, J=8.7 Hz).

[0779] (工程8)

3,5-ジフルオロ-4-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)アニリン(1 g, 2.20 mmol)のTFA(10 mL)溶液を室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、得られた残渣に酢酸エチルを加えた。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒勾配; 3→50%酢酸エチル/ヘキサン)によって精製することにより3,5-ジフルオロ-4-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アニリン(0.470 g, 2.184 mmol, 99%)を淡黄色油状物として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.40 (6H, t, J=2.5 Hz), 3.32 (3H, s), 3.50 (2H, s), 3.69 (2H, brs), 6.07–6.16 (2H, m).

[0780] (工程9)

2-(tert-ブトキシカルボニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボン酸(671 mg, 2.18 mmol)、3,5-ジフルオロ-4-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アニリン(470 mg, 2.18 mmol)、DIEA(1.907 mL, 10.92 mmol)およびDMAP(267 mg, 2.18 mmol)の酢酸エチル(30 mL)溶液にT3P(3.85 mL, 6.55 mmol)を室温に加え、60°Cで終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒勾配; 5→60%酢酸エチル/ヘキサン)によって精製し、さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NH

、溶媒勾配；5→60%酢酸エチル／ヘキサン）によって精製し、析出物を酢酸エチル／ヘキサンで洗浄することにより1-（（3，5-ジフルオロ-4-（1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル）フェニル）カルバモイル）-6-メトキシ-3，4-ジヒドロイソキノリン-2（1H）-カルボン酸tert-ブチル（440 mg，0.872 mmol，39.9%）を白色結晶として得た。

¹H NMR（300 MHz，CDCl₃）：δ 1.42（6H，t，J=2.3 Hz），1.51（9H，s），2.72-2.99（2H，m），3.30（3H，s），3.46-3.75（4H，m），3.80（3H，s），5.57（1H，brs），6.73（1H，s），6.81（1H，dd，J=8.5，2.8 Hz），6.94-7.11（2H，m），7.10-7.20（1H，m），8.93（1H，brs）。

[0781]（工程10）

1-（（3，5-ジフルオロ-4-（1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル）フェニル）カルバモイル）-6-メトキシ-3，4-ジヒドロイソキノリン-2（1H）-カルボン酸tert-ブチル（440 mg）をキラルカラムクロマトグラフィーによって光学分割した。保持時間小の分取画分を濃縮することにより（R）-1-（（3，5-ジフルオロ-4-（1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル）フェニル）カルバモイル）-6-メトキシ-3，4-ジヒドロイソキノリン-2（1H）-カルボン酸tert-ブチル（200 mg，>99.9% ee）を白色固体として得た。

キラルカラムクロマトグラフィーによる精製条件

カラム：CHIRALCEL OD（NF001）50mmID×500mmL

溶媒：ヘキサン／EtOH=900／100

流速：80 mL/min

温度：30℃

検出法：UV 220 nm

[0782] (工程 1 1)

(R) - 1 - ((3, 5 - ジフルオロ - 4 - (1 - メトキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) フェニル) カルバモイル) - 6 - メトキシ - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - カルボン酸 tert - ブチル (200 mg, 0.40 mmol) の酢酸エチル (3 mL) 溶液に 4 M 塩化水素 / 酢酸エチル (4 mL) を室温で加え、終夜攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮することにより (R) - N - (3, 5 - ジフルオロ - 4 - (1 - メトキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) フェニル) - 6 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - カルボキサミド塩酸塩 (175 mg, 0.397 mmol, 100%) を白色結晶として得た。

[0783] (工程 1 2)

(R) - N - (3, 5 - ジフルオロ - 4 - (1 - メトキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) フェニル) - 6 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - カルボキサミド塩酸塩 (50 mg, 0.11 mmol)、DIEA (0.048 mL, 0.27 mmol)、3 - ヒドロキシ - 1, 2 - オキサゾール - 5 - カルボン酸 (17.56 mg, 0.14 mmol) および COMU (58.3 mg, 0.14 mmol) の DMF (2 mL) 溶液を 0°C で 1 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Diol, 溶媒勾配 ; 20 → 100% 酢酸エチル / ヘキサン, 0 → 20% MeOH / 酢酸エチル) によって精製することにより標題化合物 (37.0 mg, 0.072 mmol, 63.3%) を褐色結晶として得た。

MS (API) : 理論値 515.5, 実測値 514.0 (M - H)

¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) : δ 1.36 (6H, s), 2.79 - 2.95 (1H, m), 3.07 - 3.23 (4H, m), 3

. 45 (2H, s), 3.64–3.82 (4H, m), 3.93–4.25 (1H, m), 5.54–5.70 (1H, m), 6.58 (1H, s), 6.76–6.94 (2H, m), 7.19 (2H, d, $J=13.2$ Hz), 7.44–7.58 (1H, m), 10.80 (1H, s), 11.81 (1H, brs).

$[\alpha]_{D}^{25} -19.4$ (c 0.2520, MeOH)

[0784] 実施例98

(1R)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)-2-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)アセチル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド

(R)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド塩酸塩 (48 mg, 0.11 mmol)、DIEA (0.046 mL, 0.26 mmol)、2-(3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)酢酸 (18.69 mg, 0.13 mmol) および HATU (49.7 mg, 0.13 mmol) の DMF (2 mL) 溶液を 0°C で 2 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Dio1, 溶媒勾配; 20→100% 酢酸エチル/ヘキサン, 0→90% MeOH/酢酸エチル) によって精製し、酢酸エチル/ヘキサンで結晶化することにより標題化合物 (31.0 mg, 0.059 mmol, 53.8%) を白色結晶として得た。

MS (API) : 理論値 529.5, 実測値 530.1 (M+H)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 1.35 (6H, s), 2.75–2.90 (1H, m), 3.04–3.16 (1H, m), 3.19 (3H, s), 3.44 (2H, s), 3.51–3.63 (1H,

m), 3.73 (3H, s), 3.88–4.17 (3H, m), 5.62 (1H, s), 5.91 (1H, s), 6.75–6.91 (2H, m), 7.17 (2H, d, J=13.2 Hz), 7.47 (1H, d, J=9.4 Hz), 10.68 (1H, s), 11.11 (1H, brs).

[0785] 実施例 99

(1R)-N-(3-フルオロ-4-(2-メチル-1-オキソ-1-(ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)フェニル)-2-((3-ヒドロキシー-1,2-オキサゾール-5-イル)カルボニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド

標題化合物は、2-(4-アミノ-2-フルオロフェニル)-2-メチル-1-(ピロリジン-1-イル)プロパン-1-オンを用い、実施例3に記載する方法と同様にして反応および精製することにより合成した。

[0786] 実施例 100

(1R)-N-(6-(1-(2,2-ジフルオロエトキシ)-2-メチルプロパン-2-イル)-5-フルオロピリジン-3-イル)-6-メトキシ-2-(3,3,3-トリフルオロプロパノイル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド

標題化合物は、6-(1-(2,2-ジフルオロエトキシ)-2-メチルプロパン-2-イル)-5-フルオロピリジン-3-アミンおよび3,3,3-トリフルオロプロピオン酸を用い、実施例65に記載する方法と同様にして反応および精製することにより合成した。

[0787] 実施例 101

(1R)-N-(3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-2-((3-ヒドロキシー-1,2-オキサゾール-5-イル)アセチル)-6-(メトキシメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド

(工程1)

6-ヒドロキシー-3,4-ジヒドロイソキノリン-1,2(1H)-ジカ

ルボン酸 1-エチル 2-tert-ブチル (5 g, 15.56 mmol)、DIEA (5.43 mL, 31.12 mmol) およびDMA P (0.190 g, 1.56 mmol) のTHF (30 mL) 溶液に1, 1, 1-トリフルオロ-N-フェニル-N-(トリフルオロメチル)スルホニルメタンスルホンアミド (8.34 g, 23.34 mmol) を室温に加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 3→50%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製し、さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH, 溶媒勾配; 3→50%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより6-(((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-1, 2(1H)-ジカルボン酸 1-エチル 2-tert-ブチル (7.44 g, 16.41 mmol, 105%) を無色油状物として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.21–1.31 (3H, m), 1.45–1.53 (9H, m), 2.82–2.99 (2H, m), 3.60–3.77 (1H, m), 3.80–3.99 (1H, m), 4.18 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 5.28–5.69 (1H, m), 7.01–7.19 (2H, m), 7.60 (1H, dd, $J=8.7, 3.8$ Hz).

[0788] (工程2)

6-(((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-1, 2(1H)-ジカルボン酸 1-エチル 2-tert-ブチル (7.44 g, 16.41 mmol)、Pd(PPh_3)₄ (0.948 g, 0.82 mmol) およびシアン化亜鉛 (2.119 g, 18.05 mmol) のDMF (100 mL) 溶液を100°Cで終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られ

た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒勾配；30→60%酢酸エチル／ヘキサン）によって精製することにより6-シアノ-3,4-ジヒドロイソキノリン-1,2(1H)-ジカルボン酸 1-エチル 2-tert-ブチル (4.92 g, 14.89 mmol, 91%) を無色油状物として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.18–1.33 (3H, m), 1.42–1.53 (9H, m), 2.78–3.03 (2H, m), 3.62–3.78 (1H, m), 3.80–3.99 (1H, m), 4.18 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 5.38–5.71 (1H, m), 7.40–7.55 (2H, m), 7.58–7.69 (1H, m).

[0789] (工程3)

アルゴンガス雰囲気下、展開ニッケル触媒 (NDHT-90) (0.5 g) および6-シアノ-3,4-ジヒドロイソキノリン-1,2(1H)-ジカルボン酸 1-エチル 2-tert-ブチル (0.5 g, 1.51 mmol) の酢酸 (5.00 mL)、ピリジン (10 mL) および水 (5 mL) 混合物に次亜リン酸ナトリウム-水和物 (2.5 g, 23.59 mmol) を室温に加え、60°Cで3時間攪拌し、100°Cで終夜攪拌した。酢酸エチルを使って触媒をろ過によって取り除いた後、ろ液を塩化アンモニウム水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒勾配；5→70%酢酸エチル／ヘキサン）によって精製することにより6-ホルミル-3,4-ジヒドロイソキノリン-1,2(1H)-ジカルボン酸 1-エチル 2-tert-ブチル (0.430 g, 1.290 mmol, 85%) を無色油状物として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.26 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.45–1.53 (9H, m), 2.80–3.13 (2H, m), 3.63–3.97 (2H, m), 4.18 (2H, q, $J=$

7. 2 Hz), 5. 44–5. 72 (1H, m), 7. 61–7. 80 (3H, m), 9. 99 (1H, s).

[0790] (工程4)

6-ホルミル-3, 4-ジヒドロイソキノリン-1, 2 (1H)-ジカルボン酸 1-エチル 2-tert-ブチル (430 mg, 1. 29 mmol) のMeOH (10 mL) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (24. 40 mg, 0. 64 mmol) を0°Cで加え、室温で20分間攪拌した。反応混合物に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去することにより6-(ヒドロキシメチル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-1, 2 (1H)-ジカルボン酸 1-エチル 2-tert-ブチル (390 mg, 1. 163 mmol, 90%) を無色油状物として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1. 23–1. 30 (3H, m), 1. 37–1. 51 (9H, m), 1. 67 (1H, brs), 2. 70–3. 05 (2H, m), 3. 66–3. 84 (2H, m), 4. 11–4. 21 (2H, m), 4. 67 (2H, s), 5. 28–5. 64 (1H, m), 7. 13–7. 25 (2H, m), 7. 44–7. 54 (1H, m).

[0791] (工程5)

6-(ヒドロキシメチル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-1, 2 (1H)-ジカルボン酸 1-エチル 2-tert-ブチル (390 mg, 1. 16 mmol) および塩化メタンスルホニル (0. 135 mL, 1. 74 mmol) のTHF (10 mL) 溶液にTEA (0. 243 mL, 1. 74 mmol) を0°Cで加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去することにより6-((メチルスルホニル) オキシ) メチル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-1, 2 (1H)-ジカルボン酸 1-エチル 2-tert-ブチル (500 mg,

1. 209 mmol, 104%) を無色油状物として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.20–1.30 (3H, m), 1.44–1.51 (9H, m), 2.78–3.05 (5H, m), 3.70–3.92 (2H, m), 4.16 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 5.20 (2H, s), 5.37–5.65 (1H, m), 7.20–7.30 (2H, m), 7.49–7.59 (1H, m).

[0792] (工程6)

6-((メチルスルホニル)オキシ)メチル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1,2(1H)-ジカルボン酸 1-エチル 2-tert-ブチル (500 mg, 1.21 mmol) の MeOH (5 mL) 溶液に TEA (0.337 mL, 2.42 mmol) を室温に加え、70°C で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 3→60% 酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより 6-(メトキシメチル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1,2(1H)-ジカルボン酸 1-エチル 2-tert-ブチル (169 mg, 0.484 mmol, 40.0%) を無色油状物として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.20–1.30 (3H, m), 1.43–1.53 (9H, m), 2.73–3.06 (2H, m), 3.40 (3H, s), 3.67–3.84 (2H, m), 4.14 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 4.42 (2H, s), 5.22–5.64 (1H, m), 7.05–7.22 (2H, m), 7.42–7.56 (1H, m).

[0793] (工程7)

6-(メトキシメチル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1,2(1H)-ジカルボン酸 1-エチル 2-tert-ブチル (160 mg, 0.46 mmol) の MeOH (5 mL)、THF (5.00 mL) および水 (5.00 mL) の混合溶液に水酸化リチウム (65.8 mg,

2.75 mmol) を室温に加え、60°Cで1時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮した。得られた残渣に酢酸エチルを加えた。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去することにより 2-(tert-ブトキシカルボニル)-6-(メトキシメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボン酸 (148 mg, 0.461 mmol, 101%) を白色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.35-1.57 (9H, m), 2.77-3.02 (2H, m), 3.39 (3H, s), 3.60-3.90 (2H, m), 4.42 (2H, s), 5.23-5.66 (1H, m), 7.07-7.22 (2H, m), 7.45 (1H, d, J = 7.6 Hz) (遊離の1Hは観測されなかった)。

[0794] (工程8)

2-(tert-ブトキシカルボニル)-6-(メトキシメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボン酸 (148 mg, 0.46 mmol)、3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)アニリン (84 mg, 0.46 mmol)、DIEA (0.402 mL, 2.30 mmol) およびDMAP (56.3 mg, 0.46 mmol) の酢酸エチル (5 mL) 溶液にT3P (0.813 mL, 1.38 mmol) を室温に加え、60°Cで48時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 2→40%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより 1-((3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-(メトキシメチル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル (178 mg, 0.366 mmol, 79%) を白色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.27 (9H, s), 1.52 (9H, s), 2.80-3.01 (2H, m), 3.39 (3H,

s), 3.49–3.85 (2H, m), 4.44 (2H, s), 5.64 (1H, brs), 7.10 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.21 (2H, d, J=10.6 Hz), 7.26–7.32 (2H, m), 7.38 (1H, dd, J=10.6, 1.9 Hz), 8.95 (1H, brs).

[0795] (工程9)

冷却したTFA (2 mL) を1-((3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-(メトキシメチル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸tert-ブチル(178 mg, 0.37 mmol) に0°Cで加え、室温で2分間攪拌した。反応混合物を氷および炭酸水素ナトリウム水溶液に加えた。次いで、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣に冷却したTFA (2 mL) を0°Cで加え、室温で7分間攪拌した。反応混合物を氷および炭酸水素ナトリウム水溶液に加えた。次いで、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去することによりN-(3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-6-(メトキシメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド(141 mg) を粗生成物として得た。このまま全量を次の工程に用いた。

[0796] (工程10)

工程9で得られたN-(3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-6-(メトキシメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド(141 mg)、DIEA (0.076 mL, 0.44 mmol)、2-(3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)酢酸(62.6 mg, 0.44 mmol) およびHATU (166 mg, 0.44 mmol) のDMF (4 mL) 溶液を0°Cで1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（D i o l , 溶媒勾配 ; 20 → 100%酢酸エチル/ヘキサン, 0 → 10%MeOH/酢酸エチル）によって精製し、酢酸エチル/ヘキサンで結晶化することによりN-（3-フルオロ-4-（トリメチルシリル）フェニル）-2-（2-（3-ヒドロキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル）アセチル）-6-（メトキシメチル）-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド（96 mg, 0.188 mmol, 51.4%）を白色結晶として得た。

^1H NMR（300 MHz, DMSO- d_6 ）: δ 0.18-0.29（9H, m）, 2.87（1H, d, $J=15.1$ Hz）, 3.13（1H, d, $J=4.5$ Hz）, 3.27（3H, s）, 3.64（1H, t, $J=8.1$ Hz）, 3.89-4.16（3H, m）, 4.36（2H, s）, 5.75（1H, s）, 5.91（1H, s）, 7.13-7.23（2H, m）, 7.24-7.38（2H, m）, 7.45（1H, d, $J=11.3$ Hz）, 7.55（1H, d, $J=7.6$ Hz）, 10.70（1H, s）, 11.11（1H, s）.

[0797]（工程11）

N-（3-フルオロ-4-（トリメチルシリル）フェニル）-2-（2-（3-ヒドロキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル）アセチル）-6-（メトキシメチル）-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド（96 mg）をキラルカラムクロマトグラフィーによって光学分割した。保持時間小の分取画分を濃縮することにより標題化合物（45 mg, >99.8% ee）を白色固体として得た。

MS（API）: 理論値 511.6, 実測値 512.1（M+H）

キラルカラムクロマトグラフィーによる精製条件

カラム: CHIRALPAK IA（QK001）50mmID×500mmL

溶媒: ヘキサン/EtOH/酢酸=500/500/1

流速: 80 mL/min

温度：30℃

検出法：UV220nm

$[\alpha]_D^{25} +16.8$ (c 0.2505, MeOH)

[0798] 実施例1～101に記載される化合物は以下の通りである（表1-1～表1-11）。

[0799] [表1-1]

実施例番号	IUPAC名	構造式	塩	MS(実測値)
1	2-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)カルボニル)-6-メトキシ-N-(4-(トリメチルシリル)フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド			466.1 (M+H)
2	6-メトキシ-2-((6-オキソ-1,8-ジヒドロピリジン-3-イル)カルボニル)-N-(4-(トリメチルシリル)フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド			474.2 (M+H)
3	N-(3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-2-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)カルボニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド			484.2 (M+H)
4	N-(3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-6-メトキシ-2-((6-オキソ-1,8-ジヒドロピリジン-3-イル)カルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド			492.2 (M+H)
5	4-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)カルボニル)-6-メトキシ-N-(4-(トリメチルシリル)フェニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-ベンゾオキサゼピン-5-カルボキサミド			482.1 (M+H)
6	6-メトキシ-4-((6-オキソ-1,8-ジヒドロピリジン-3-イル)カルボニル)-N-(4-(トリメチルシリル)フェニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-ベンゾオキサゼピン-5-カルボキサミド			490.2 (M+H)
7	(1R)-N-(3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-2-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)カルボニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド			484.2 (M+H)
8	(1R)-N-(3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-6-メトキシ-2-((6-オキソ-1,8-ジヒドロピリジン-3-イル)カルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド			492.2 (M+H)
9	N-(4-tert-ブチル-3-フルオロフェニル)-2-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)カルボニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド			468.2 (M+H)
10	N-(4-tert-ブチル-3-クロロフェニル)-2-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)カルボニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド			482.0 (M+H)

[0800] [表1-2]

実施例番号	IUPAC名	構造式	値	MS
11	N-(7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-2-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)カルボニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド			480.1 (M+H)
12	N-(4-tert-ブチル-3,5-ジフルオロフェニル)-2-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)カルボニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド			488.1 (M+H)
13	(1R)-N-(4-tert-ブチル-3-フルオロフェニル)-2-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)カルボニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド			488.2 (M+H)
14	(1S)-N-(4-tert-ブチル-3-フルオロフェニル)-2-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)カルボニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド			488.1 (M+H)
15	(1R)-N-(4-tert-ブチル-3-フルオロフェニル)-2-((2,4-ジオキシ-1,3-チアゾリジン-5-イル)アセチル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド			512.0 (M+H)
16	(1R)-N-(4-tert-ブチル-3-フルオロフェニル)-2-((2,6-ジオキソピペリジン-4-イル)アセチル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド			508.2 (M+H)
17	(1R)-N-(4-tert-ブチル-3-フルオロフェニル)-6-メトキシ-N ² -(ピリダジン-3-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1,2(1H)-ジカルボキサミド			478.1 (M+H)
18	(1R)-N-(4-tert-ブチル-3-フルオロフェニル)-2-((2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル)アセチル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド			495.0 (M+H)
19	(1R)-N-(4-tert-ブチル-3-フルオロフェニル)-2-((2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)アセチル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド			497.2 (M+H)
20	(1R)-N-(4-tert-ブチル-3-フルオロフェニル)-6-メトキシ-2-((5-オキソピロリジン-3-イル)アセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド			482.2 (M+H)

[0801]

[表1-3]

実施例番号	IUPAC名	構造式	塩	MS
21	(1R)-N ¹ -(4-tert-ブチル-3-フルオロフェニル)-6-メトキシ-N ² -(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1,2(1H)-ジカルボキサミド			480.2 (M+H)
22	(1R)-N-(4-tert-ブチル-3-フルオロフェニル)-2-((5,5-ジメチル-2,4-ジオキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル)アセチル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド			524.1 (M+H)
23	(1R)-N-(4-tert-ブチル-3-フルオロフェニル)-6-メトキシ-2-((2-オキソイミダゾリジン-1-イル)アセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド			483.1 (M+H)
24	(1R)-N-(4-tert-ブチル-3-フルオロフェニル)-2-((2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)アセチル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド			507.1 (M+H)
25	(1R)-N-(4-tert-ブチル-3-フルオロフェニル)-6-メトキシ-2-((3S)-5-オキソピロリジン-3-イル)カルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド			486.0 (M+H)
26	(1R)-N-(4-tert-ブチル-3-フルオロフェニル)-6-メトキシ-2-((3R)-5-オキソピロリジン-3-イル)カルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド			486.0 (M+H)
27	(1R)-N-(4-tert-ブチル-3-フルオロフェニル)-2-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)アセチル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド			480.0 (M+H)
28	(1R)-N-(4-tert-ブチル-3-フルオロフェニル)-6-メトキシ-2-((5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)アセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド			481.1 (M+H)
29	(1R)-N-(4-tert-ブチル-3-フルオロフェニル)-6-メトキシ-2-((6-オキソピリミジン-1(6H)-イル)アセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド			491.1 (M+H)
30	(1R)-N-(4-tert-ブチル-3-フルオロフェニル)-2-(3-ヒドロキシプロパノイル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド			427.1 (M+H)

[0802]

[表1-4]

実施例番号	IUPAC名	構造式	塩	MS (実測値)
31	(1R)-N-(4-tert-ブチル-3-フルオロフェニル)-6-メトキシ-2-(3-(メチルスルホニル)プロパノイル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド			491.1 (M+H)
32	(1R)-N-(4-tert-ブチル-3-フルオロフェニル)-6-メトキシ-2-(8-メトキシピリジン-3-イル)アセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド			508.2 (M+H)
33	(1R)-N-(4-tert-ブチル-3-フルオロフェニル)-6-メトキシ-2-(8-オキソ-1,8-ジヒドロピリジン-3-イル)アセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド			492.2 (M+H)
34	4-((1R)-1-(4-tert-ブチル-3-フルオロフェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-4-オキソブタン酸			455.1 (M-H)
35	N-(4-tert-ブチル-3-フルオロフェニル)-4-(3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)カルボニル)-8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-ベンゾオキサゼピン-5-カルボキサミド			484.1 (M+H)
36	N-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-4-(3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)カルボニル)-8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-ベンゾオキサゼピン-5-カルボキサミド			518.1 (M+H)
37	エチル 2-(2-フルオロ-4-((2-(3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)カルボニル)-8-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)カルボニル)アミノ)フェニル)-2-メチルプロパノアト			524.1 (M-H)
38	N-(4-tert-ブチル-3-フルオロフェニル)-6-(1H-インダゾール-1-イルアセチル)-1-メチル-2-オキソ-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-カルボキサミド			516.3 (M+H)
39	N-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-6-(1H-インダゾール-1-イルアセチル)-1-メチル-2-オキソ-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-カルボキサミド			550.2 (M+H)
40	((1R)-N-(4-tert-ブチル-3-フルオロフェニル)-6-メトキシ-2-(2H-テトラゾール-5-イルアセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド			485.0 (M-H)

[0803]

[表1-5]

実施例番号	IUPAC名	構造式	塩	MS
41	N-(4-tert-ブチル-3-フルオロフェニル)-6-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)アセチル)-2-メキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-カルボキサミド			483.1 (M+H)
42	N-(4-(1-(エチルアミノ)-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル)-3-フルオロフェニル)-6-メキシ-2-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド			468.2 (M+H)
43	(1R)-N-(4-tert-ブチル-3,5-ジフルオロフェニル)-2-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)アセチル)-6-メキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド			497.8 (M+H)
44	(1R)-N-(4-tert-ブチル-3-フルオロフェニル)-2-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アセチル)-6-メキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド			529.0 (M+H)
45	(1R)-N-(7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-2-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)アセチル)-6-メキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド			492.1 (M+H)
46	N-(3-フルオロ-4-(2-(5-メチル-1,3,4-オキサジアニール-2-イル)プロパン-2-イル)フェニル)-6-メキシ-2-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド			481.1 (M+H)
47	(1R)-N-(4-tert-ブチル-3-フルオロフェニル)-6-メキシ-2-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド			411.1 (M+H)
48	(1R)-N-(4-tert-ブチル-3-フルオロフェニル)-6-メキシ-2-(3,3-トリフルオロプロパノイル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド			487.1 (M+H)
49	N-(4-tert-ブチル-3-フルオロフェニル)-4-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)アセチル)-6-メキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-ベンゾオキサゼピン-5-カルボキサミド			498.1 (M+H)
50	N-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-4-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)アセチル)-6-メキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-ベンゾオキサゼピン-5-カルボキサミド			530.0 (M+H)

[0804]

[表1-6]

実施例番号	IUPAC名	構造式	塩	MS(表2参照)
51	N-(4-tert-ブチル-3-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-2-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)アセチル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド			528.0 (M+H)
52	N-(4-tert-ブチル-3-(2,2-ジフルオロエトキシ)フェニル)-2-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)アセチル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド			542.1 (M+H)
53	N-(4-tert-ブチル-3-シアノフェニル)-2-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)アセチル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド			487.1 (M+H)
54	N-(4-tert-ブチル-3-フルオロフェニル)-6-エトキシ-2-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)アセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド			494.1 (M+H)
55	6-エトキシ-N-(7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-2-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)アセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド			506.1 (M+H)
56	(5R)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-4-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)アセチル)-8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-ベンゾオキサゼピン-5-カルボキサミド			532.1 (M+H)
57	(5S)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-4-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)アセチル)-8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-ベンゾオキサゼピン-5-カルボキサミド			532.1 (M+H)
58	(5R)-N-(4-tert-ブチル-3,5-ジフルオロフェニル)-4-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)カルボニル)-8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-ベンゾオキサゼピン-5-カルボキサミド			502.1 (M+H)
59	(5S)-N-(4-tert-ブチル-3,5-ジフルオロフェニル)-4-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)カルボニル)-8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-ベンゾオキサゼピン-5-カルボキサミド			502.1 (M+H)
60	(5R)-N-(4-tert-ブチル-3,5-ジフルオロフェニル)-4-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)アセチル)-8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-ベンゾオキサゼピン-5-カルボキサミド			516.2 (M+H)

[0805]

[表1-7]

実施例番号	IUPAC名	構造式	塩	MS
61	N-(4-(1-(シクロプロピルアミノ)-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル)-3-フルオロフェニル)-6-メトキシ-2-(3,3,3-トリフルオロプロパノイル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド			536.2 (M+H)
62	N-(3-フルオロ-4-(2-メチル-1-オキソ-1-(ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)フェニル)-6-メトキシ-2-(3,3,3-トリフルオロプロパノイル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド			550.2 (M+H)
63	(1R)-N-(7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-2-(3-(3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)プロパノイル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド			508.2 (M+H)
65	(1R)-N-(4-tert-ブチル-3-シアノフェニル)-2-(3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)アセチル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド			487.0 (M+H)
66	(1R)-6-エトキシ-N-(7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-2-(3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)アセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド			508.2 (M+H)
67	(1R)-N-(4-tert-ブチル-3-フルオロフェニル)-6-エトキシ-2-(3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)アセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド			496.1 (M+H)
68	(1R)-N-(7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-2-(3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)カルボニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド			450.1 (M+H)
69	(1R)-N-(3-フルオロ-4-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)-2-(3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)カルボニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド			496.0 (M+H)
70	(1R)-N-(3-フルオロ-4-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)-2-(3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)アセチル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド			512.1 (M+H)

[0806]

[表1-8]

実施例番号	IUPAC名	構造式	塩	MS
71	N-(4-(2,2-ジメチルプロピル)-3-フルオロフェニル)-2-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)アセチル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド			496.2 (M+H)
72	(1R)-N-(3-シアノ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-2-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)アセチル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド			505.1 (M+H)
73	(1R)-N-(3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-2-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)アセチル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド			498.1 (M+H)
74	(1R)-N-(4-フルオロ-3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-6-イル)-2-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)アセチル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド			496.1 (M+H)
75	(1R)-N-(4-(1-(2,2-ジフルオロエトキシ)-2-メチルプロパン-2-イル)-3-フルオロフェニル)-2-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)カルボニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド			546.0 (M+H)
77	(5R)-N-(4-tert-ブチル-3-フルオロフェニル)-6-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)カルボニル)-2-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-カルボキサミド			469.1 (M+H)
78	(5R)-N-(4-tert-ブチル-3-フルオロフェニル)-6-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)アセチル)-2-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-カルボキサミド			483.1 (M+H)
79	(5R)-N-(3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-6-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)カルボニル)-2-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-カルボキサミド			485.2 (M+H)
80	(5R)-N-(3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-6-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)アセチル)-2-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-カルボキサミド			499.1 (M+H)

[0807]

[表1-9]

実証例番号	IUPAC名	構造式	塩	MS
81	(1R)-N-(4-フルオロ-3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-6-イル)-2-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)カルボニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド			480.0 (M+H)
82	5-((1R)-1-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-5-オキソペンタン酸			503.0 (M+H)
83	4-((1R)-1-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-4-オキソブタン酸			488.1 (M+H)
84	(1R)-N-(4-tert-ブチル-3,5-ジフルオロフェニル)-2-(シアノアセチル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド			440.0 (M+H)
85	(1R)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-2-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)アセチル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド			516.1 (M+H)
86	5-((1R)-1-(4-(エチル(ジメチル)シリル)-3,5-ジフルオロフェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-5-オキソペンタン酸			519.1 (M+H)
87	4-((1R)-1-(4-(エチル(ジメチル)シリル)-3,5-ジフルオロフェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-4-オキソブタン酸			503.0 (M+H)
88	(1R)-N-(4-(エチル(ジメチル)シリル)-3,5-ジフルオロフェニル)-2-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)アセチル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド			530.1 (M+H)
89	(1R)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(2-メチル-1-オキソ-1-(ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)フェニル)-2-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)カルボニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド			569.1 (M+H)
90	(1R)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(2-メチル-1-オキソ-1-(ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)フェニル)-2-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)アセチル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド			583.2 (M+H)

[0808]

[表1-10]

実施例番号	IUPAC名	構造式	塩	MS
91	((1R)-1-((4-tert-ブチル-3,5-ジフルオロフェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-イル)(オキシ)酢酸			445.1 (M+H)
92	6-((1R)-1-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-イル)-6-オキソヘキサノ酸			519.2 (M+H)
93	(2-((1R)-1-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-イル)-2-オキソエトキシ)酢酸			505.9 (M+H)
94	5-((1R)-1-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-イル)-3-メチル-5-オキソペンタン酸			517.1 (M+H)
95	5-((1R)-1-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-イル)-3,3-ジメチル-5-オキソペンタン酸			531.0 (M+H)
96	(1R)-2-(アミノ(オキシ)アセチル)-N-(4-tert-ブチル-3,5-ジフルオロフェニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-1-カルボキサミド			446.0 (M+H)
97	(1R)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(1-メチルプロパン-2-イル)フェニル)-2-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)カルボニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-1-カルボキサミド			514.0 (M+H)
98	(1R)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(1-メチルプロパン-2-イル)フェニル)-2-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)アセチル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-1-カルボキサミド			530.1 (M+H)
99	N-(3-フルオロ-4-(2-メチル-1-オキソ-1-(ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)フェニル)-2-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)カルボニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-1-カルボキサミド			551.2 (M+H)
100	(1R)-N-(6-(1-(2,2-ジフルオロエトキシ)-2-メチルプロパン-2-イル)-5-フルオロピリジン-3-イル)-6-メトキシ-2-(3,3,3-トリフルオロプロパノイル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-1-カルボキサミド			548.1 (M+H)

[0809] [表1-11]

実施例番号	IUPAC名	構造式	塩	MS
101	(1R)-N-(3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-2-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)アセチル)-6-(メトキシメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-1-カルボキサミド			512.1 (M+H)

[0810] 実施例 102

(1R)-N-(6-(1-(2,2-ジフルオロエトキシ)-2-メチル

プロパン-2-イル)-5-フルオロピリジン-3-イル)-2-(3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)アセチル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド

[0811] 標題化合物は、6-(1-(2,2-ジフルオロエトキシ)-2-メチルプロパン-2-イル)-5-フルオロピリジン-3-アミンおよび2-(3-ヒドロキシイソオキサゾール-5-イル)酢酸を用い、実施例65に記載する方法と同様にして反応および精製することにより合成した。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.30 (6H, s), 2.84 (1H, d, $J=17.0$ Hz), 3.10 (1H, br s), 3.62 (3H, td, $J=15.1, 3.8$ Hz), 3.73 (5H, s), 3.86-4.15 (3H, m), 5.68 (1H, s), 5.79-6.28 (1H, m), 5.91 (1H, s), 6.78-6.88 (2H, m), 7.49 (1H, d, $J=9.8$ Hz), 7.87 (1H, d, $J=14.7$ Hz), 8.45 (1H, s), 10.84 (1H, s), 11.10 (1H, s).

[0812] 実施例103

(1R)-2-(シアノアセチル)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(2-メチル-1-オキソ-1-(ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)フェニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド

(工程1)

8M水酸化ナトリウム水溶液(10 mL, 80.00 mmol)を2-(2,6-ジフルオロ-4-ニトロフェニル)-2-メチルプロパン酸メチル(2 g, 7.72 mmol)のエタノール(30 mL)混合物に室温に加え、3時間攪拌した。混合物を室温で1N塩酸を用いてpH 4とし、酢酸エチルを加え、有機層を分離した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去することにより2-(2,6-ジフルオロ-4-ニトロフェニル)-2-メチルプロパン酸(1.650

g, 6.73 mmol, 87%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 1.58 (6H, t, $J=1.9$ Hz), 7.88–8.17 (2H, m), 12.80 (1H, brs) (COOHのピークは観測されなかった)

(工程2)

HATU (3.07 g, 8.08 mmol) を DIEA (2.351 mL, 13.46 mmol)、ピロリジン (0.674 mL, 8.08 mmol) および 2-(2,6-ジフルオロ-4-ニトロフェニル)-2-メチルプロパン酸 (1.65 g, 6.73 mmol) の DMF (10 mL) 溶液に室温に加え、室温で攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 20→70%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより 2-(2,6-ジフルオロ-4-ニトロフェニル)-2-メチル-1-(ピロリジン-1-イル)プロパン-1-オン (1.940 g, 6.50 mmol, 97%) を黄色油状物として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 1.56 (6H, t, $J=2.1$ Hz), 1.61–1.74 (4H, m), 2.76 (2H, brs), 3.33 (2H, brs), 7.78–8.25 (2H, m).

(工程3)

2-(2,6-ジフルオロ-4-ニトロフェニル)-2-メチル-1-(ピロリジン-1-イル)プロパン-1-オン (1.94 g, 6.50 mmol) および 10%パラジウム-炭素 (200 mg, 1.88 mmol, 50% wet) の MeOH (30 mL) 溶液を1気圧の水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。触媒をろ過によって取り除いた後、ろ液を減圧下に濃縮することにより 2-(4-アミノ-2,6-ジフルオロフェニル)-2-メチル-1-(ピロリジン-1-イル)プロパン-1-オン (1.650

mg, 6.15 mmol, 95%) を黄色油状物として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 1.42 (6H, s), 1.65 (4H, brs), 2.86 (2H, brs), 3.29 (2H, brs), 5.61 (2H, s), 6.03–6.22 (2H, m).

(工程4)

T3P (5.49 mL, 9.22 mmol) を 2-(tert-ブトキシカルボニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボン酸 (1.89 g, 6.15 mmol)、2-(4-アミノ-2,6-ジフルオロフェニル)-2-メチル-1-(ピロリジン-1-イル)プロパン-1-オン (1.65 g, 6.15 mmol)、DIEA (5.37 mL, 30.75 mmol) および DMAP (0.826 g, 6.76 mmol) の酢酸エチル (100 mL) 溶液に室温で加え、70°C で 15 時間攪拌した。反応混合物に水 (350 mL) を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 50→100% 酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより粗 1-(3,5-ジフルオロ-4-(2-メチル-1-オキソ-1-(ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)フェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル (3.16 g, 5.67 mmol, 92%) を黄色油状物として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 1.21–1.70 (19H, m), 2.75 (3H, dd, $J=10.8, 4.3$ Hz), 3.08 (1H, d, $J=10.6$ Hz), 3.22–3.50 (3H, m), 3.73 (3H, s), 3.97 (1H, brs), 5.21–5.45 (1H, m), 6.75–6.90 (2H, m), 7.27 (2H, d, $J=12.1$ Hz), 7.45 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 10.33–10.88 (1H, m).

(工程5)

粗1 - ((3, 5-ジフルオロ-4-(2-メチル-1-オキソ-1-(ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)フェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル(0.98 g)をキラルカラムクロマトグラフィーによって光学分割した。保持時間小の分取画分を濃縮することにより(R)-1-((3, 5-ジフルオロ-4-(2-メチル-1-オキソ-1-(ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)フェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル(450 mg、>99% ee)を、保持時間大の分取画分を濃縮することにより(S)-1-((3, 5-ジフルオロ-4-(2-メチル-1-オキソ-1-(ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)フェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル(460 mg、>99% ee)を得た。

キラルカラムクロマトグラフィーによる精製条件

カラム：CHIRALCEL OD(NL001) 50mm ID×500mm L

溶媒：ヘキサン/EtOH=850/150

流速：80 mL/min

温度：30℃

検出法：UV220nm

(工程6)

4N塩化水素/酢酸エチル(5 mL, 20.00 mmol)を(R)-1-((3, 5-ジフルオロ-4-(2-メチル-1-オキソ-1-(ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)フェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル(450 mg, 0.81 mmol)に加え、室温で3時

間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮することにより (R)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(2-メチル-1-オキソ-1-(ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)フェニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド塩酸塩 (380 mg, 0.769 mmol, 95%) を白色固体として得た。

MS (API) : 理論値 493.7, 実測値 456.2 (M-HCl-H)

(工程7)

HATU (41.6 mg, 0.11 mmol) を DIEA (0.048 mL, 0.27 mmol)、2-シアノ酢酸 (9.30 mg, 0.11 mmol) および (R)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(2-メチル-1-オキソ-1-(ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)フェニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド塩酸塩 (45 mg, 0.09 mmol) の DMF (2 mL) 溶液に室温で加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 0→20% MeOH/酢酸エチル) によって精製することにより標題化合物 (19.00 mg, 0.036 mmol, 39.8%) を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 1.47 (6H, s), 1.64 (4H, brs), 2.69–2.92 (3H, m), 3.02–3.18 (1H, m), 3.37–3.50 (3H, m), 3.73 (3H, s), 3.89–4.03 (1H, m), 4.08–4.42 (2H, m), 5.61 (1H, s), 6.77–6.91 (2H, m), 7.25 (2H, d, $J=12.1$ Hz), 7.40–7.54 (1H, m), 10.77 (1H, s).

[0813] 実施例104

(1R)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(2-メチル-1-オキソ-1-(ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)フェニル)-6-メトキシ-2-(3,3,3-トリフルオロプロパノイル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド

HATU (41.6 mg, 0.11 mmol) を DIEA (0.048 mL, 0.27 mmol)、3,3,3-トリフルオロプロパン酸 (14.00 mg, 0.11 mmol) および (R)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(2-メチル-1-オキソ-1-(ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)フェニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド塩酸塩 (45 mg, 0.09 mmol) の DMF (2 mL) 溶液に室温に加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 20 → 80% 酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより標題化合物 (30.0 mg, 0.053 mmol, 58.0%) を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.47 (6H, s), 1.64 (4H, brs), 2.67–2.94 (3H, m), 3.05–3.20 (1H, m), 3.23–3.30 (2H, m), 3.39–3.56 (1H, m), 3.73 (3H, s), 3.76–3.86 (1H, m), 3.87–3.98 (1H, m), 3.98–4.14 (1H, m), 5.62 (1H, s), 6.80–6.89 (2H, m), 7.25 (2H, d, $J=12.1$ Hz), 7.48 (1H, d, $J=9.1$ Hz), 10.78 (1H, s).

[0814] 実施例 105

(1R)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(2-メチル-1-オキソ-1-(ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)フェニル)-6-メトキシ

シー２－（ピリジン－３－イルアセチル）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－カルボキサミド

HATU (41.6 mg, 0.11 mmol) を DIEA (0.048 mL, 0.27 mmol)、２－（ピリジン－３－イル）酢酸 塩酸塩 (18.98 mg, 0.11 mmol) および (R)－N－（３，５－ジフルオロ－４－（２－メチル－１－オキソ－１－（ピロリジン－１－イル）プロパン－２－イル）フェニル）－６－メトキシ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－カルボキサミド塩酸塩 (45 mg, 0.09 mmol) の DMF (2 mL) 溶液に室温に加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒勾配；0→25% MeOH / 酢酸エチル）によって精製することにより標題化合物 (33.0 mg, 0.057 mmol, 62.8%) を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 1.46 (6H, s), 1.63 (4H, brs), 2.67–2.90 (3H, m), 3.15 (1H, s), 3.22–3.30 (2H, m), 3.59 (1H, brs), 3.73 (3H, s), 3.80–4.03 (2H, m), 4.08–4.21 (1H, m), 5.62 (1H, s), 6.79–6.88 (2H, m), 7.24 (2H, d, $J=12.1$ Hz), 7.33 (1H, dd, $J=7.9, 4.9$ Hz), 7.47 (1H, d, $J=9.1$ Hz), 7.63 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 8.33–8.54 (2H, m), 10.73 (1H, s).

[0815] 実施例 106

(1R)－N－（３，５－ジフルオロ－４－（２－メチル－１－オキソ－１－（ピロリジン－１－イル）プロパン－２－イル）フェニル）－６－メトキシ－２－（（５－メチル－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）アセ

チル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド HATU (41.6 mg, 0.11 mmol) を DIEA (0.048 mL, 0.27 mmol)、2-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) 酢酸リチウム (16.18 mg, 0.11 mmol) および (R)-N-(3, 5-ジフルオロ-4-(2-メチル-1-オキソ-1-(ピロリジン-1-イル) プロパン-2-イル) フェニル)-6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド塩酸塩 (45 mg, 0.09 mmol) の DMF (2 mL) 溶液に室温に加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 0→15% MeOH/酢酸エチル) によって精製することにより標題化合物 (28.0 mg, 0.048 mmol, 52.8%) を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.47 (6H, s), 1.63 (4H, brs), 2.47 (3H, s), 2.70-2.95 (3H, m), 3.07-3.23 (1H, m), 3.24-3.30 (2H, m), 3.46-3.65 (1H, m), 3.74 (3H, s), 4.05-4.19 (1H, m), 4.22-4.48 (2H, m), 5.58 (1H, s), 6.79-6.92 (2H, m), 7.24 (2H, d, $J=12.1$ Hz), 7.48 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 10.71 (1H, s).

[0816] 実施例 107

(1R)-N-(3-フルオロ-4-(トリメチルシリル) フェニル)-2-((3-ヒドロキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル) カルボニル)-6-(メトキシメチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド

(工程 1)

2-*tert*-ブトキシカルボニル)-6-(メトキシメチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボン酸 (1.54 g, 4.79 mmol)、3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)アニリン (0.878 g, 4.79 mmol)、DIEA (4.18 mL, 23.96 mmol) およびDMAP (0.644 g, 5.27 mmol) の酢酸エチル (40 mL) 溶液にT3P (8.46 mL, 14.38 mmol) を室温に加え、60°Cで2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 2→40%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより1-((3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-(メトキシメチル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 *tert*-ブチル (1.830 g, 3.76 mmol, 78%) を白色結晶として得た。

MS (API) : 理論値 486.7, 実測値 387.3 (M+H-Bo c)

(工程2)

1-((3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-(メトキシメチル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 *tert*-ブチル (1.80 g) をキラルカラムクロマトグラフィーによって光学分割した。保持時間小の分取画分を濃縮することにより(R)-1-((3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-(メトキシメチル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 *tert*-ブチル (0.81 g, >99% ee) を、保持時間大の分取画分を濃縮することにより(S)-1-((3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-(メトキシメチル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 *tert*-ブチル (0.83 g, >99% ee) をそれぞれ白色固体

として得た。

キラルカラムクロマトグラフィーによる精製条件

カラム：CHIRALPAK AD (NF001) 50mmID×500mmL

溶媒：ヘキサン/EtOH=900/100

流速：80 mL/min

温度：30℃

検出法：UV220nm

(工程3)

冷却したTFA (12 mL) を (R)-1-((3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-(メトキシメチル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル (0.83 g, 1.71 mmol) の溶液を0℃で加え、0℃で3分間攪拌した。反応混合物を氷および炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、pHが8になるまで炭酸カリウムを加えた。次いで、酢酸エチルで抽出することにより (R)-N-(3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-6-(メトキシメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド (0.600 g, 1.552 mmol, 91%) を無色油状物として得た。

MS (API) : 理論値 386.5, 実測値 387.3 (M+H)

(工程4)

(R)-N-(3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-6-(メトキシメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド (40 mg, 0.10 mmol)、DIEA (0.022 mL, 0.12 mmol) および3-ヒドロキシイソキサゾール-5-カルボン酸 (16.03 mg, 0.12 mmol) のDMF (2 mL) 溶液にCOMU (53.2 mg, 0.12 mmol) を0℃で加え、0℃で1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した

。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（D i o l、溶媒勾配；80→100%酢酸エチル／ヘキサン、0→10%MeOH／酢酸エチル）によって精製することにより標題化合物（44.0 mg, 0.088 mmol, 85%）を無色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 0.25 (9H, s), 2.84–2.98 (1H, m), 3.08–3.23 (1H, m), 3.28 (3H, s), 3.79 (1H, ddd, $J=12.5, 8.5, 4.0$ Hz), 4.11–4.26 (1H, m), 4.38 (2H, s), 5.78 (1H, s), 6.58 (1H, s), 7.19–7.25 (2H, m), 7.27–7.40 (2H, m), 7.41–7.51 (1H, m), 7.59 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 10.83 (1H, s), 11.84 (1H, brs).

$[\alpha]_D^{25} -5.9$ (c 0.2500, MeOH)

[0817] 実施例108

（（2-（（1R）-1-（（3,5-ジフルオロ-4-（トリメチルシリル）フェニル）カルバモイル）-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2（1H）-イル）-2-オキソエチル）（メチル）アミノ）酢酸

（R）-N-（（3,5-ジフルオロ-4-（トリメチルシリル）フェニル）-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド（50 mg, 0.13 mmol）、4-メチルモルホリン-2,6-ジオン（19.84 mg, 0.15 mmol）およびTEA（0.021 mL, 0.15 mmol）のTHF（2.0 mL）溶液を室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；酢酸エチル）によって精製することにより標題化合物（51.2 mg, 0.099 mmol, 77%）を白色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 0.30 (9H, s)

, 2.38 (3H, s), 2.72–2.89 (1H, m), 2.89–3.00 (1H, m), 3.01–3.20 (2H, m), 3.35–3.49 (1H, m), 3.51–3.66 (3H, m), 3.73 (3H, s), 4.06–4.22 (1H, m), 5.60 (1H, s), 6.72–6.86 (2H, m), 7.13–7.26 (2H, m), 7.39–7.50 (1H, m), 10.81 (1H, s).

[0818] 実施例109

5-((1R)-1-((4-tert-ブチル-3,5-ジフルオロフェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-5-オキソペンタン酸

(R)-N-(4-(tert-ブチル)-3,5-ジフルオロフェニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド (100 mg, 0.27 mmol)、ジヒドロ-2H-ピラン-2,6(3H)-ジオン (45.7 mg, 0.40 mmol) および TEA (0.093 mL, 0.67 mmol) の THF (2.0 mL) 溶液を室温で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 50→100% 酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより標題化合物 (52.8 mg, 0.108 mmol, 40.5%) を白色粉末として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 0.30 (9H, s), 1.63–1.82 (2H, m), 2.16–2.32 (3H, m), 2.35–2.48 (1H, m), 2.51–2.63 (1H, m), 2.70–2.88 (1H, m), 3.04–3.20 (1H, m), 3.42–3.58 (1H, m), 3.73 (3H, s), 5.58–5.65 (1H, m), 6.76–6.87 (2H, m), 7.13–7.26 (2H, m), 7.46 (1H, d, $J=9.4$ Hz), 10.76 (1H, s), 12.03 (1H, brs).

$[\alpha]_D^{25}$ -5.7 (c 0.252, MeOH)

[0819] 実施例 110

5 - ((1R) - 1 - ((3-フルオロ-4 - (トリメチルシリル) フェニル) カルバモイル) - 6 - (メトキシメチル) - 3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) - イル) - 5-オキソペンタン酸

(R) - N - (3-フルオロ-4 - (トリメチルシリル) フェニル) - 6 - (メトキシメチル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド (208 mg, 0.54 mmol)、TEA (0.076 mL, 0.54 mmol) およびジヒドロ-2H-ピラン-2, 6 (3H) - ジオン (61.4 mg, 0.54 mmol) の THF (4 mL) 溶液を 60°C で 4 時間攪拌し、反応混合物を減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 10→100% 酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより標題化合物 (223 mg, 0.445 mmol, 83%) を白色粉末として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 0.19-0.29 (9H, m), 1.64-1.83 (1H, m), 2.22-2.33 (2H, m), 2.42 (3H, s), 2.46-2.62 (2H, m), 2.75-2.93 (1H, m), 3.03-3.20 (1H, m), 3.26 (2H, s), 3.48-3.64 (1H, m), 4.03 (1H, q, J = 6.9 Hz), 4.36 (2H, s), 5.74 (1H, s), 7.11-7.22 (2H, m), 7.27-7.38 (2H, m), 7.45 (1H, d, J = 11.0 Hz), 7.53 (1H, d, J = 7.6 Hz), 10.66 (1H, s).

$[\alpha]_{D}^{25} +2.2$ (c 0.2500, MeOH)

[0820] 実施例 111

(5R) - N - (4 - (エチル (ジメチル) シリル) - 3, 5-ジフルオロフェニル) - 6 - ((3-ヒドロキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル) カルボニル) - 2-メトキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-5-カルボキサミド

(工程1)

6-(tert-ブトキシカルボニル)-2-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-カルボン酸(1.141 g, 3.7 mmol)、4-(エチルジメチルシリル)-3,5-ジフルオロアニリン(0.797 g, 3.70 mmol)、DIEA(3.22 mL, 18.50 mmol)およびDMAP(0.497 g, 4.07 mmol)の酢酸エチル(27 mL)溶液にT3P(3.30 mL, 5.55 mmol)を室温に加え、65°Cで15時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を10%クエン酸水溶液および炭酸水素ナトリウム溶液、水および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。析出物を冷却したヘキサンでろ取することにより5-(4-(エチルジメチルシリル)-3,5-ジフルオロフェニル)カルバモイル)-2-メトキシ-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-カルボン酸 tert-ブチル(1.42 g, 2.81 mmol, 76%)を白色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.31 (6H, t, $J = 1.5$ Hz), 0.77–0.98 (5H, m), 1.53 (9H, s), 2.82–3.03 (2H, m), 3.44 (1H, brs), 3.92 (3H, s), 4.00–4.10 (1H, m), 5.58 (1H, brs), 6.65 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 6.99–7.07 (2H, m), 7.46 (1H, brs), 9.03 (1H, brs).

(工程2)

5-(4-(エチルジメチルシリル)-3,5-ジフルオロフェニル)カルバモイル)-2-メトキシ-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-カルボン酸 tert-ブチル(1.41 g)をキラルカラムクロマトグラフィーによって光学分割した。保持時間小の分取画分を濃縮することにより(R)-5-(4-(エチルジメチルシリル)-3,5-ジフルオロフェニル)カルバモイル)-2-メトキシ-7,8-ジヒドロ

−1, 6−ナフチリジン−6 (5H)−カルボン酸 tert−ブチル (620 mg, >99% ee) を、保持時間小の分取画分を濃縮することにより (S)−5−((4−(エチルジメチルシリル)−3, 5−ジフルオロフェニル)カルバモイル)−2−メトキシ−7, 8−ジヒドロ−1, 6−ナフチリジン−6 (5H)−カルボン酸 tert−ブチル (635 mg, >99% ee) をそれぞれ白色結晶として得た。

キラルカラムクロマトグラフィーによる精製条件

カラム：CHIRALPAK IA (QK001) 50mmID×500mmL

溶媒：ヘキサン/EtOH=900/100

流速：80 mL/min

温度：30℃

検出法：UV220nm

(工程3)

冷却したTFA (8.5 mL) を (R)−5−((4−(エチルジメチルシリル)−3, 5−ジフルオロフェニル)カルバモイル)−2−メトキシ−7, 8−ジヒドロ−1, 6−ナフチリジン−6 (5H)−カルボン酸 tert−ブチル (617 mg, 1.22 mmol) に室温に加え、室温で3分間攪拌した。反応混合物を氷および炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、pHが8になるまで炭酸カリウムを加えた。次いで、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。析出物をIPE/ヘキサンで洗浄することにより (R)−N−(4−(エチルジメチルシリル)−3, 5−ジフルオロフェニル)−2−メトキシ−5, 6, 7, 8−テトラヒドロ−1, 6−ナフチリジン−5−カルボキサミド (478 mg, 1.179 mmol, 97%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 0.31 (6H, t, $J = 1.5$ Hz), 0.74–0.84 (2H, m), 0.93 (3H, t

), 1.66 (1H, brs), 2.74–2.98 (2H, m), 3.11–3.30 (2H, m), 3.90 (3H, s), 4.58 (1H, s), 6.61 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.05–7.13 (2H, m), 7.81 (1H, d, J=8.7 Hz), 9.59 (1H, s).

(工程4)

HATU (215 mg, 0.56 mmol) を (R)-N-(4-(エチルジメチルシリル)-3,5-ジフルオロフェニル)-2-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-カルボキサミド (176 mg, 0.43 mmol)、3-ヒドロキシイソキサゾール-5-カルボン酸 (67.2 mg, 0.52 mmol) および DIEA (151 μ L, 0.87 mmol) の DMF (2.2 mL) 溶液に加え、室温で15時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Dio1, 溶媒勾配; 15→85%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより標題化合物 (175.7 mg, 0.340 mmol, 78%) を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.31 (6H, s), 0.74–0.84 (2H, m), 0.93 (3H, t), 2.84 (1H, s), 3.02–3.11 (1H, m), 3.16–3.29 (1H, m), 3.78–3.89 (1H, m), 3.94 (3H, s), 4.32–4.42 (1H, m), 5.95 (1H, s), 6.60 (1H, s), 6.68 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.01–7.10 (2H, m), 7.41 (1H, d, J=8.7 Hz), 9.19 (1H, s).

[0821] 実施例112

(5S)-N-(4-(エチル(ジメチル)シリル)-3,5-ジフルオロフェニル)-6-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)カルボニル)-2-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナ

フチリジン-5-カルボキサミド

(S)-5-(4-(エチルジメチルシリル)-3,5-ジフルオロフェニル)カルバモイル)-2-メトキシ-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-カルボン酸 tert-ブチルを用い、実施例111に記載する方法と同様にして反応および精製することにより合成した。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.31 (6H, s), 0.74–0.84 (2H, m), 0.93 (3H, t), 2.84 (1H, s), 3.02–3.11 (1H, m), 3.16–3.29 (1H, m), 3.78–3.90 (1H, m), 3.94 (3H, s), 4.32–4.42 (1H, m), 5.95 (1H, s), 6.60 (1H, s), 6.69 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.06 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.41 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 9.17 (1H, s)

[0822] 実施例113

(5R)-N-(4-(エチル(ジメチル)シリル)-3,5-ジフルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)アセチル)-2-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-カルボキサミド

HATU (216 mg, 0.57 mmol) を (R)-N-(4-(エチルジメチルシリル)-3,5-ジフルオロフェニル)-2-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-カルボキサミド (177 mg, 0.44 mmol)、2-(3-ヒドロキシイソキサゾール-5-イル)酢酸 (75.0 mg, 0.52 mmol) および DIEA (152 μL , 0.87 mmol) の DMF (2.2 mL) 溶液に室温に加え、室温で15時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Dio1, 溶媒勾配; 15 \rightarrow 85%酢酸エチル/ヘキサン) によ

って精製し、析出物をIPE/ヘキサンで洗浄することにより標題化合物(87.5 mg, 0.165 mmol, 37.8%)を白色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 0.27 (6H, s), 0.70–0.81 (2H, m), 0.91 (3H, t), 2.91–3.02 (2H, m), 3.18 (1H, dt, $J=16.6, 4.9$ Hz), 3.88 (3H, s), 3.90–4.07 (4H, m), 5.95 (1H, s), 5.97 (1H, s), 6.64 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 6.84–6.92 (2H, m), 7.44 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 9.38 (1H, s).

[0823] 実施例114

5-(5R)-5-(4-(エチル(ジメチル)シリル)-3,5-ジフルオロフェニル)カルバモイル)-2-メトキシ-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)-5-オキソペンタン酸

ジヒドロ-2H-ピラン-2,6(3H)-ジオン(35.2 mg, 0.31 mmol)を(R)-N-(4-(エチルジメチルシリル)-3,5-ジフルオロフェニル)-2-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-カルボキサミド(119 mg, 0.29 mmol)およびTEA(45 μL , 0.32 mmol)のTHF(2.5 mL)溶液に室温に加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物に水を加え、pHが4になるまで2N塩酸を加えた。次いで、酢酸エチル/THF混合溶液(3:1)で3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Diол, 溶媒勾配; 20→100%酢酸エチル/ヘキサン)によって精製することにより標題化合物(64.6 mg, 0.124 mmol, 42.4%)aを白色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 0.26 (6H, d, $J=1.5$ Hz), 0.69–0.79 (2H, m), 0.90 (3H, t

), 1.58 (1H, brs), 2.05–2.19 (2H, m), 2.44 (2H, t, J=6.2 Hz), 2.56 (1H, ddd, J=14.7, 8.7, 5.7 Hz), 2.88–3.10 (2H, m), 3.25 (1H, dt, J=16.1, 5.5 Hz), 3.92 (3H, s), 3.94–4.00 (1H, m), 4.06 (1H, td, J=8.4, 4.0 Hz), 5.85 (1H, s), 6.63 (1H, d, J=8.7 Hz), 6.77–6.85 (2H, m), 7.70 (1H, d, J=8.3 Hz), 9.84 (1H, s).

[0824] 実施例115

(5R)-N-(7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-6-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)カルボニル)-2-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-カルボキサミド

(工程1)

T3P (4.89 mL, 8.22 mmol) を6-(tert-ブチルカルボニル)-2-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-カルボン酸 (1.69 g, 5.48 mmol)、7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-アミン (0.982 g, 5.48 mmol)、DIEA (4.77 mL, 27.41 mmol) およびDMAP (0.737 g, 6.03 mmol) の酢酸エチル (40 mL) 溶液に加え、65℃で15時間攪拌した。反応混合物を10%クエン酸水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液、水および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた析出物をヘキサンで洗浄することにより5-((7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモイル)-2-メトキシ-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-カルボン酸 tert-ブチル (2.09 g, 4.45 mmol, 81%) を灰白色結晶として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.34 (6H, s), 1.53 (9H, s), 1.91 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.83–3.01 (4H, m), 3.45 (1H, brs), 3.91 (3H, s), 4.06 (1H, dt, $J=13.2, 4.9$ Hz), 5.56 (1H, brs), 6.64 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.05–7.12 (2H, m), 7.48 (1H, brs), 8.70 (1H, brs)

(工程2)

5-((7-フルオロ-1, 1-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモイル)-2-メトキシ-7, 8-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-6(5H)-カルボン酸 tert-ブチル (2.09 g) をキラルカラムクロマトグラフィーによって光学分割した。保持時間小の分取画分を濃縮することにより (R)-5-((7-フルオロ-1, 1-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモイル)-2-メトキシ-7, 8-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-6(5H)-カルボン酸 tert-ブチル (960 mg、 $>99\%$ ee) を、保持時間大の分取画分を濃縮することにより (S)-5-((7-フルオロ-1, 1-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモイル)-2-メトキシ-7, 8-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-6(5H)-カルボン酸 tert-ブチル (920 mg、 $>99\%$ ee) をそれぞれ灰白色固体として得た。

キラルカラムクロマトグラフィーによる精製条件

カラム : CHIRALPAK IA (QK001) 50mmID×500mmL

溶媒 : ヘキサン/EtOH=900/100

流速 : 80 mL/min

温度 : 30°C

検出法 : UV220nm

(工程3)

冷却したTFA (13 mL) を (R) - 5 - ((7 - フルオロ - 1, 1 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル) カルバモイル) - 2 - メトキシ - 7, 8 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 (5 H) - カルボン酸 tert - ブチル (957 mg, 2.04 mmol) に室温で加え、室温で20分間攪拌した。反応混合物を氷および炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、pHが8になるまで炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。次いで、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去することにより (R) - N - (7 - フルオロ - 1, 1 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル) - 2 - メトキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 5 - カルボキサミド (732 mg, 1.981 mmol, 97%) を灰白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.34 (6H, s), 1.69 (1H, brs), 1.91 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.73 - 2.98 (4H, m), 3.12 - 3.28 (2H, m), 3.90 (3H, s), 4.57 (1H, s), 6.60 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.11 - 7.17 (2H, m), 7.84 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 9.41 (1H, s).

(工程4)

HATU (214 mg, 0.56 mmol) を (R) - N - (7 - フルオロ - 1, 1 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル) - 2 - メトキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 5 - カルボキサミド (160 mg, 0.43 mmol)、3 - ヒドロキシイソキサゾール - 5 - カルボン酸 (67.1 mg, 0.52 mmol) およびDIEA (151 μL , 0.87 mmol) のDMF (2.2 mL) 溶液に室温で加え、室温で15時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネ

シウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（D i o l, 溶媒勾配；20→90%酢酸エチル／ヘキサン）によって精製することにより標題化合物（142.9 mg, 0.297 mmol, 68.7%）を白色結晶として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.34 (6H, s), 1.91 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.83 (1H, s), 2.87 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.99–3.09 (1H, m), 3.15–3.29 (1H, m), 3.76–3.88 (1H, m), 3.93 (3H, s), 4.31–4.41 (1H, m), 5.95 (1H, s), 6.57 (1H, s), 6.68 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.08 (1H, s), 7.15 (1H, d, $J=11.3$ Hz), 7.41 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 8.90 (1H, s).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +89.6$ (c 0.2525, MeOH)

[0825] 実施例116

(5S)–N–(7–フルオロ–1, 1–ジメチル–2, 3–ジヒドロ–1H–インデン–5–イル)–6–((3–ヒドロキシ–1, 2–オキサゾール–5–イル)カルボニル)–2–メトキシ–5, 6, 7, 8–テトラヒドロ–1, 6–ナフチリジン–5–カルボキサミド

(S)–5–((7–フルオロ–1, 1–ジメチル–2, 3–ジヒドロ–1H–インデン–5–イル)カルバモイル)–2–メトキシ–7, 8–ジヒドロ–1, 6–ナフチリジン–6(5H)–カルボン酸 tert–ブチルを用い、実施例115の工程3～4に記載する方法と同様にして反応および精製することにより標題化合物を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.33 (6H, s), 1.91 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.83–2.92 (3H, m), 3.00–3.09 (1H, m), 3.15–3.28 (1H, m), 3.79–3.90 (1H, m), 3.93 (3H, s), 4.30–4.39 (1H, m), 5.95 (1H, s), 6.57 (1H, s), 6.67

(1H, d, J=8.7 Hz), 7.08 (1H, s), 7.14 (1H, d, J=11.7 Hz), 7.42 (1H, d, J=8.7 Hz), 8.94 (1H, s).

[0826] 実施例117

(5R)-N-(7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-6-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)アセチル)-2-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-カルボキサミド

HATU (214 mg, 0.56 mmol) を (R)-N-(7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-2-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-カルボキサミド (160 mg, 0.43 mmol)、2-(3-ヒドロキシイソオキサゾール-5-イル)酢酸 (74.4 mg, 0.52 mmol) および DIEA (151 μ L, 0.87 mmol) の DMF (2.2 mL) 溶液に室温に加え、室温で15時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Dio1, 溶媒勾配; 15 \rightarrow 85%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製し、析出物を IPE/ヘキサンで洗浄することにより標題化合物 (97.6 mg, 0.197 mmol, 45.6%) を白色結晶として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.30 (6H, s), 1.87 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.81 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.88-3.01 (2H, m), 3.11 (1H, dt), 3.89 (3H, s), 3.91-3.98 (4H, m), 5.96 (2H, s), 6.64 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.92 (1H, s), 7.05 (1H, d, J=11.7 Hz), 7.44 (1H, d, J=8.3 Hz), 9.00 (1H, s).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +113.5$ (c 0.2505, MeOH)

[0827] 実施例 118

5-(5R)-5-((7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモイル)-2-メトキシ-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)-5-オキソペンタン酸

ジヒドロ-2H-ピラン-2,6(3H)-ジオン (51.9 mg, 0.45 mmol) を (R)-N-((7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-2-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-カルボキサミド (160 mg, 0.43 mmol) および TEA (66 μ L, 0.47 mmol) の THF (3.8 mL) 溶液に室温に加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、pHが4になるまで2N塩酸を加えた。酢酸エチル/THF混合溶液(3:1)で3回抽出した。有機層を水及び食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Diол, 溶媒勾配; 20→100%酢酸エチル/ヘキサン)によって精製することにより標題化合物(80.1 mg, 0.166 mmol, 38%)を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.28 (6H, d, $J=1.9$ Hz), 1.85 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.02–2.16 (3H, m), 2.45 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 2.57 (1H, dt, $J=15.0, 7.4$ Hz), 2.73–2.91 (3H, m), 2.96–3.20 (2H, m), 3.91 (3H, s), 3.94–4.00 (2H, m), 5.95 (1H, s), 6.63 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 6.90 (1H, s), 7.03 (1H, d, $J=12.1$ Hz), 7.61 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 9.41 (1H, s).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +102.5$ (c 0.2525, MeOH)

[0828] 実施例 119

5 - ((1R) - 1 - ((3, 5-ジフルオロ-4 - (1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル) フェニル) カルバモイル) - 6-メトキシ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -イル) - 5-オキソペンタン酸
標題化合物は、(R) - N - (3, 5-ジフルオロ-4 - (1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル) フェニル) - 6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド塩酸塩およびジヒドロ-2H-ピラン-2, 6 (3H) -ジオンを用い、実施例109に記載する方法と同様にして反応および精製することにより合成した。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 1.35 (6H, s), 1.63-1.83 (1H, m), 2.16-2.34 (3H, m), 2.35-2.62 (2H, m), 2.69-2.89 (1H, m), 3.04-3.17 (1H, m), 3.31 (3H, s), 3.39-3.57 (3H, m), 3.73 (3H, s), 3.92-4.09 (1H, m), 5.53-5.65 (1H, m), 6.72-6.89 (2H, m), 7.07-7.26 (2H, m), 7.45 (1H, d, $J=9.4$ Hz), 10.63 (1H, s), 12.04 (1H, brs).

[0829] 実施例 120

(2S) - 5 - ((1R) - 1 - ((4-tert-ブチル-3, 5-ジフルオロフェニル) カルバモイル) - 6-メトキシ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -イル) - 2-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸

標題化合物は、(R) - N - (4 - (tert-ブチル) - 3, 5-ジフルオロフェニル) - 6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド塩酸塩および(S) - 5 - (tert-ブトキシ) - 4-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸を用い、実施例1の工程8および実施例1の工程7に記載する方法と同様にして反応および精製することにより合成した。

^1H NMR (300 MHz, CDCl $_3$) : δ 1.38 (9H, s), 2

. 09–2. 41 (2H, m), 2. 60–2. 94 (4H, m), 3. 06–3. 21 (2H, m, J=2. 0 Hz), 3. 53–3. 69 (1H, m), 3. 80 (3H, s), 3. 84–3. 97 (1H, m), 4. 23–4. 37 (1H, m), 5. 89 (1H, s), 6. 70–6. 86 (2H, m), 6. 89–7. 04 (2H, m), 7. 22 (1H, d, J=8. 7 Hz), 8. 69 (1H, b r s).

[0830] 実施例121

(1R)-N-(3, 5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-2-((3-ヒドロキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル)アセチル)-6-(メトキシメチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド

(工程1)

T3P (10. 38 mL, 17. 64 mmol) を2-(tert-ブトキシカルボニル)-6-(メトキシメチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボン酸 (1. 89 g, 5. 88 mmol)、3, 5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)アニリン (1. 184 g, 5. 88 mmol)、DIEA (5. 14 mL, 29. 41 mmol) およびDMAP (0. 718 g, 5. 88 mmol) の酢酸エチル (5 mL) 溶液に加え、60°Cで終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣を酢酸エチル/ヘキサンで結晶化させ、ろ取することにより1-((3, 5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-(メトキシメチル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチルを得た。ろ液を減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 3→40%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより1-((3, 5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-(メトキシメチル)-3, 4-ジヒドロイソキノリ

ン-2 (1H) -カルボン酸 tert-ブチルを得た。両者を合わせて白色固体 (1. . 89 g, 63. 7%) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 0. 32 (9H, t, $J = 1. 3$ Hz), 1. 52 (9H, s), 2. 71–2. 99 (2H, m), 3. 39 (3H, s), 3. 50–3. 81 (2H, m), 4. 45 (2H, s), 5. 61 (1H, brs), 6. 96–7. 07 (2H, m), 7. 17–7. 25 (3H, m), 9. 05 (1H, s).

[0831] (工程2)

1-((3, 5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-(メトキシメチル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル (1. 80 g) をキラルカラムクロマトグラフィーによって光学分割した。保持時間小の分取画分を濃縮することにより (R)-1-((3, 5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-(メトキシメチル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル (0. 81 g, >99% ee) を、保持時間大の分取画分を濃縮することにより (S)-1-((3, 5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-(メトキシメチル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル (0. 83 g, >99% ee) を、それぞれ白色固体として得た。

キラルカラムクロマトグラフィーによる精製条件

カラム : CHIRALPAK AD (NF001) 50mm ID×500mm L

溶媒 : ヘキサン/EtOH=900/100

流速 : 80 mL/min

温度 : 30°C

検出法 : UV220nm

[0832] (工程3)

冷却したTFA (5 mL) を (R) - 1 - ((3, 5 - ジフルオロ - 4 - (トリメチルシリル) フェニル) カルバモイル) - 6 - (メトキシメチル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - カルボン酸 tert - ブチル (767 mg, 1.52 mmol) に加え、氷冷下で1時間攪拌した。反応混合物を氷および炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去することにより (R) - N - (3, 5 - ジフルオロ - 4 - (トリメチルシリル) フェニル) - 6 - (メトキシメチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - カルボキサミド (228.6 mg, 0.602 mmol, 93%) を淡黄色固体として得た。

MS (API) : 理論値 404.5, 実測値 403.2 (M-H)

[0833] (工程4)

HATU (82 mg, 0.22 mmol) を (R) - N - (3, 5 - ジフルオロ - 4 - (トリメチルシリル) フェニル) - 6 - (メトキシメチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - カルボキサミド (73 mg, 0.18 mmol)、DIEA (0.038 mL, 0.22 mmol) および2 - (3 - ヒドロキシイソキサゾール - 5 - イル) 酢酸 (31.0 mg, 0.22 mmol) のDMF (4 mL) 溶液に0℃で加え、0℃で1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Diool, 溶媒勾配; 5 → 100% 酢酸エチル / ヘキサン) によって精製し、を酢酸エチル / ヘキサンで析出させることにより標題化合物 (48.0 mg, 0.091 mmol, 50.2%) を白色結晶として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) : δ 0.29 (9H, s), 2.76 - 2.95 (1H, m), 3.07 - 3.21 (1H, m), 3.27 (3H, s), 3.54 - 3.70 (1H, m), 3.88 - 4.18 (3H, m), 4.37 (2H, s), 5.70 (1H, s), 5.9

1 (1H, s), 7.08–7.26 (4H, m), 7.53 (1H, d, J=7.6 Hz), 10.87 (1H, s), 11.11 (1H, s).

[0834] 実施例122

(5R)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-6-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)カルボニル)-2-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-カルボキサミド

(工程1)

T3P (3.84 mL, 6.45 mmol) を6-(tert-ブトキシカルボニル)-2-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-カルボン酸 (1.326 g, 4.3 mmol)、3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)アニリン (0.866 g, 4.30 mmol)、DIEA (3.74 mL, 21.50 mmol) およびDMAP (0.578 g, 4.73 mmol) の酢酸エチル (31 mL) 溶液に室温に加え、65°Cで15時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を10%クエン酸水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。析出物を冷却したヘキサンで洗浄することにより5-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-2-メトキシ-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-カルボン酸 tert-ブチル (1.69 g, 3.44 mmol, 80%) を白色結晶として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.33 (9H, t, J=1.3 Hz), 1.54 (9H, s), 2.83–3.02 (2H, m), 3.47 (1H, brs), 3.92 (3H, s), 3.98–4.09 (1H, m), 5.58 (1H, brs), 6.64 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.98–7.06 (2H, m), 7.46 (1H, brs), 9.06 (1H, brs).

[0835] (工程2)

5-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-2-メトキシ-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-カルボン酸 tert-ブチル (1.69 g) をキラルカラムクロマトグラフィーによって光学分割した。保持時間小の分取画分を濃縮することにより (R)-5-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-2-メトキシ-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-カルボン酸 tert-ブチル (750 mg, >99% ee) を、保持時間大の分取画分を濃縮することにより (S)-5-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-2-メトキシ-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-カルボン酸 tert-ブチル (750 mg, >99% ee) をそれぞれ白色固体として得た。

キラルカラムクロマトグラフィーによる精製条件

カラム: CHIRALPAK AD (NF001) 50 mm ID × 500 mm L

溶媒: ヘキサン/EtOH = 900/100

流速: 80 mL/min

温度: 30°C

検出法: UV 220 nm

[0836] (工程3)

冷却した TFA (10.5 mL) を (R)-5-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-2-メトキシ-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-カルボン酸 tert-ブチル (747 mg, 1.52 mmol) に室温に加え、室温で3分間攪拌した。反応混合物を氷および炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、pHが8になるまで炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。次いで、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、

溶媒を減圧下に留去することにより (R)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-2-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-カルボキサミド (567 mg, 1.448 mmol, 95%) を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.32 (9H, t, $J=1.3$ Hz), 1.66 (1H, br s), 2.74–2.97 (2H, m), 3.11–3.29 (2H, m), 3.90 (3H, s), 4.58 (1H, s), 6.61 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.05–7.13 (2H, m), 7.80 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 9.60 (1H, s).

[0837] (工程4)

HATU (128 mg, 0.34 mmol) を (R)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-2-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-カルボキサミド (101 mg, 0.26 mmol)、3-ヒドロキシイソキサゾール-5-カルボン酸 (40.0 mg, 0.31 mmol) および DIEA (90 μL , 0.52 mmol) の DMF (1.3 mL) 溶液に室温で加え、室温で15時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Dio1, 溶媒勾配; 15 \rightarrow 85% 酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより標題化合物 (89.9 mg, 0.179 mmol, 69.3%) を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.33 (9H, s), 2.83 (1H, s), 3.01–3.11 (1H, m), 3.16–3.29 (1H, m), 3.76–3.87 (1H, m), 3.94 (3H, s), 4.32–4.42 (1H, m), 5.95 (1H, s), 6.60 (1H, s), 6.69 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.06 (2H, d

, J = 8.7 Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.7 Hz), 9.13 (1H, s).

[0838] 実施例123

(5S)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-6-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)カルボニル)-2-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-カルボキサミド

(S)-5-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-2-メトキシ-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-カルボン酸 tert-ブチルを用い、実施例122の工程3~4に記載する方法と同様にして反応および精製することにより標題化合物を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.33 (9H, s), 2.83 (1H, s), 3.01-3.10 (1H, m), 3.17-3.30 (1H, m), 3.75-3.86 (1H, m), 3.94 (3H, s), 4.33-4.42 (1H, m), 5.95 (1H, s), 6.60 (1H, s), 6.69 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.06 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.7 Hz), 9.12 (1H, s).

[0839] 実施例124

(5R)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-6-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)アセチル)-2-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-カルボキサミド

HATU (129 mg, 0.34 mmol) を (R)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-2-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-カルボキサミド (102 mg, 0.26 mmol)、2-(3-ヒドロキシイソオキサゾ

ール-5-イル) 酢酸 (44.7 mg, 0.31 mmol) および D I E A (91 μ L, 0.52 mmol) の DMF (1.3 mL) 溶液に室温で加え、室温で15時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (D i o l, 溶媒勾配; 15 \rightarrow 85%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製し、I P E/ヘキサンで結晶化させることにより標題化合物 (45.3 mg, 0.088 mmol, 33.7%) を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.29 (9H, s), 2.88–3.01 (2H, m), 3.17 (1H, dt, $J=16.5, 4.8$ Hz), 3.88 (3H, s), 3.90–4.04 (4H, m), 5.95 (1H, s), 5.97 (1H, s), 6.65 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 6.88 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.43 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 9.31 (1H, s).

[0840] 実施例125

5-((5R)-5-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-2-メトキシ-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)-5-オキソペンタン酸

ジヒドロ-2H-ピラン-2,6(3H)-ジオン (34.6 mg, 0.30 mmol) を (R)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-2-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-カルボキサミド (113 mg, 0.29 mmol) および TEA (44 μ L, 0.32 mmol) の THF (2.5 mL) 溶液に室温で加え、室温で15時間攪拌した。反応混合物に水を加え、pHが4になるまで2N塩酸を加えた。次いで、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (D i o l, 溶媒勾配; 20 \rightarrow 100%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製するこ

とにより標題化合物 (66.5 mg, 0.132 mmol, 45.6%) を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 0.27 (9H, s), 2.06–2.20 (2H, m), 2.43 (2H, t), 2.55 (1H, ddd, $J=14.5, 9.1, 5.5$ Hz), 2.93–3.10 (2H, m), 3.22–3.34 (1H, m), 3.92 (3H, s), 3.94–4.00 (1H, m), 4.07–4.17 (1H, m), 5.83 (1H, s), 6.63 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 6.73–6.81 (2H, m), 7.74 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 9.94 (1H, s).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +93.2$ (c 0.2525, MeOH)

[0841] 実施例126

(5R)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-2-エトキシ-6-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)カルボニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-カルボキサミド

(工程1)

ヨードエタン (6.82 mL, 84.88 mmol) を2-ヒドロキシ-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-5,6(5H)-ジカルボン酸 5-エチル 6-tert-ブチル (4.56 g, 14.15 mmol) および炭酸銀(I) (5.07 g, 18.39 mmol) のTHF (90 mL) 溶液に室温で加え、室温で15時間攪拌した後、50°Cで4時間攪拌した。酢酸エチルを用いて不溶物をろ別した。ろ液を減圧下に濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 5→25%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより2-エトキシ-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-5,6(5H)-ジカルボン酸 5-エチル 6-tert-ブチル (4.45 g, 12.70 mmol, 90%) を無色油状物として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.22–1.30 (3H, m), 1.37 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.45–1.52 (9H, m), 2.84–2.94 (2H, m), 3.55–3.70 (1H, m), 4.00–4.22 (3H, m), 4.33 (2H, q, $J=6.9$ Hz), 5.33–5.53 (1H, m), 6.58 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.64–7.73 (1H, m).

[0842] (工程2)

2 N水酸化リチウム水溶液 (38.0 mL, 76.03 mmol) を 2-エトキシ-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-5,6(5H)-ジカルボン酸 5-エチル 6-tert-ブチル (4.44 g, 12.67 mmol) の EtOH (20 mL) および THF (20 mL) 混合溶液に加え、室温で1.5時間攪拌した。反応混合物に氷水を加え、pHが4になるまで2 N塩酸を加えた。次いで、酢酸エチル/THF (3:1) 混合溶液で3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去することにより6-(tert-ブトキシカルボニル)-2-エトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-カルボン酸 (4.03 g, 12.50 mmol, 99%) を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.37 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.42–1.53 (9H, m), 2.89 (2H, br s), 3.63 (1H, dt, $J=13.3, 6.8$ Hz), 3.95–4.08 (1H, m), 4.32 (2H, q, $J=6.9$ Hz), 5.35–5.57 (1H, m), 6.59 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.68 (1H, d, $J=8.7$ Hz).

[0843] (工程3)

T3P (3.84 mL, 6.45 mmol) を6-(tert-ブトキシカルボニル)-2-エトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-カルボン酸 (1.386 g, 4.3 mmol)、

3, 5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)アニリン (0.866 g, 4.30 mmol)、DIEA (3.74 mL, 21.50 mmol) およびDMAP (0.578 g, 4.73 mmol) の酢酸エチル (31 mL) 溶液に室温に加え、65°Cで15時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を10%クエン酸水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。析出物を冷却したヘキサンで洗浄することにより5-(3, 5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-2-エトキシ-7, 8-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-6(5H)-カルボン酸 tert-ブチル (1.82 g, 3.60 mmol, 84%) を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 0.32 (9H, t, $J=1.3$ Hz), 1.38 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.53 (9H, s), 2.81-3.01 (2H, m), 3.46 (1H, brs), 3.99-4.09 (1H, m), 4.29-4.38 (2H, m), 5.57 (1H, brs), 6.62 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 6.98-7.06 (2H, m), 7.46 (1H, brs), 9.07 (1H, brs).

[0844] (工程4)

5-(3, 5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-2-エトキシ-7, 8-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-6(5H)-カルボン酸 tert-ブチル (1.80 g) をキラルカラムクロマトグラフィーによって光学分割した。保持時間小の分取画分を濃縮することにより (R)-5-(3, 5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-2-エトキシ-7, 8-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-6(5H)-カルボン酸 tert-ブチル (760 mg, >99% ee) を、保持時間大の分取画分を濃縮することにより (S)-5-(3, 5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カル

バモイル) - 2-エトキシ-7, 8-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-6 (5H)-カルボン酸 tert-ブチル (780 mg, >99% ee) をそれぞれ白色固体として得た。

キラルカラムクロマトグラフィーによる精製条件

カラム: CHIRALPAK AD (NF001) 50 mm ID × 500 mm L

溶媒: ヘキサン/EtOH = 900/100

流速: 80 mL/min

温度: 30°C

検出法: UV 220 nm

[0845] (工程5)

冷却したTFA (10.5 mL) を (R)-5-((3, 5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-2-エトキシ-7, 8-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-6 (5H)-カルボン酸 tert-ブチル (757 mg, 1.50 mmol) に加え、室温で3分間攪拌した。反応混合物を氷および炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、pHが8になるまで8N水酸化ナトリウム水溶液および炭酸カリウムを加えた。次いで、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去することにより (R)-N-((3, 5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-2-エトキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-5-カルボキサミド (589 mg, 1.452 mmol, 97%) を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.32 (9H, s), 1.37 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.73 (1H, brs), 2.72-2.96 (2H, m), 3.10-3.29 (2H, m), 4.31 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 4.57 (1H, s), 6.59 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.05-7.13 (2H, m), 7.80 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 9.59 (1H, s).

[0846] (工程6)

HATU (126 mg, 0.33 mmol) を (R)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-2-エトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-カルボキサミド (103 mg, 0.25 mmol)、3-ヒドロキシイソキサゾール-5-カルボン酸 (39.3 mg, 0.30 mmol) および DIEA (88 μ L, 0.51 mmol) の DMF (1.3 mL) 溶液に室温で加え、室温で15時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Dio1, 溶媒勾配; 15 \rightarrow 85%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより標題化合物 (94.2 mg, 0.182 mmol, 71.8%) を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.33 (9H, s), 1.39 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.83 (1H, s), 2.98-3.09 (1H, m), 3.14-3.28 (1H, m), 3.75-3.88 (1H, m), 4.30-4.41 (3H, m), 5.94 (1H, s), 6.60 (1H, s), 6.66 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.06 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.39 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 9.13 (1H, s).

[0847] 実施例127

(5S)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-2-エトキシ-6-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)カルボニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-カルボキサミド

標題化合物は、(S)-5-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-2-エトキシ-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-カルボン酸 tert-ブチルを用い、

実施例126の工程5～6に記載する方法と同様にして反応および精製することにより合成した。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 0.33 (9H, s), 1.39 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.83 (1H, s), 2.97–3.09 (1H, m), 3.13–3.28 (1H, m), 3.76–3.89 (1H, m), 4.30–4.40 (3H, m), 5.94 (1H, s), 6.60 (1H, s), 6.66 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.01–7.09 (2H, m), 7.40 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 9.16 (1H, s).

[0848] 実施例128

(5R)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-2-エトキシ-6-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)アセチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-カルボキサミド

HATU (127 mg, 0.33 mmol) を (R)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-2-エトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-カルボキサミド (104 mg, 0.26 mmol)、2-(3-ヒドロキシイソオキサゾール-5-イル)酢酸 (44.0 mg, 0.31 mmol) および DIEA (89 μL , 0.51 mmol) の DMF (1.3 mL) 溶液に室温で加え、15時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Dio1, 溶媒勾配; 15→80% MeOH/酢酸エチル) によって精製し、IPE/ヘキサンで結晶化させることにより標題化合物 (58.2 mg, 0.110 mmol, 42.8%) を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 0.30 (9H, s), 1.35 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.88–3.00 (2H, m)

, 3.14 (1H, dt), 3.88–4.02 (4H, m), 4.30 (2H, qd, J=7.0, 2.1 Hz), 5.94 (1H, s), 5.97 (1H, s), 6.63 (1H, d, J=8.7 Hz), 6.90 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.43 (1H, d, J=8.7 Hz), 9.27 (1H, s).

[0849] 実施例129

5-(5R)-5-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-2-エトキシ-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)-5-オキソペンタン酸

ジヒドロ-2H-ピラン-2,6(3H)-ジオン (39.0 mg, 0.34 mmol) を (R)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-2-エトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-カルボキサミド (132 mg, 0.33 mmol) および TEA (50 μ L, 0.36 mmol) の THF (2.8 mL) 溶液に室温に加え、室温で15時間攪拌した。反応混合物に水を加え、pHが4になるまで2N塩酸を加えた。次いで、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Dio1, 溶媒勾配; 20→100%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより標題化合物 (63.3 mg, 0.122 mmol, 37.4%) を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.27 (9H, s), 1.37 (3H, t, J=7.0 Hz), 2.08–2.19 (2H, m), 2.43 (2H, t), 2.55 (1H, ddd, J=14.6, 9.0, 5.5 Hz), 2.91–3.08 (2H, m), 3.20–3.31 (1H, m), 3.89–3.99 (1H, m), 4.06–4.17 (1H, m), 4.33 (2H, q, J=7.2 Hz), 5.83 (1H, s), 6.60 (1H, d, J=8.7 Hz), 6.74–6.82 (2

H, m), 7.72 (1H, d, J=8.7 Hz), 9.92 (1H, s).

[0850] 実施例130

5-(1R)-1-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-(メトキシメチル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-5-オキソペンタン酸

ジヒドロ-2H-ピラン-2,6(3H)-ジオン(58.9 mg, 0.52 mmol)を(R)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-6-(メトキシメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド(209 mg, 0.52 mmol)およびTEA(0.073 mL, 0.52 mmol)のTHF(2 mL)溶液に室温に加え、60℃で4時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒勾配; 10→100%酢酸エチル/ヘキサン)によって精製することにより標題化合物(170 mg, 0.328 mmol, 63.4%)を白色固体として得た。

¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆): δ 0.30(9H, s), 1.75(2H, quin, J=7.3 Hz), 2.18-2.33(2H, m), 2.37-2.62(2H, m), 2.78-2.92(1H, m), 3.04-3.20(1H, m), 3.27(3H, s), 3.47-3.64(1H, m), 3.96-4.12(1H, m), 4.36(2H, s), 5.69(1H, s), 7.10-7.31(4H, m), 7.51(1H, d, J=7.6 Hz), 10.82(1H, s), 12.04(1H, brs).

$[\alpha]_{D}^{25} -3.8$ (c 0.2275, MeOH)

[0851] 実施例131

(1R)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-2-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)カルボニ

ル) - 6 - (メトキシメチル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド

(R) - N - (3, 5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル) - 6 - (メトキシメチル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド (67 mg, 0.15 mmol)、DIEA (0.032 mL, 0.18 mmol)、3-ヒドロキシイソキサゾール-5-カルボン酸 (23.53 mg, 0.18 mmol) および COMU (71.6 mg, 0.17 mmol) の DMF (2 mL) 溶液を 0 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Diol, 溶媒勾配; 5 → 90% 酢酸エチル/ヘキサン) によって 2 回精製することにより標題化合物 (36.0 mg, 0.070 mmol, 46.0%) を白色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.30 (9H, s), 2.92 (1H, dt, J = 16.0, 4.3 Hz), 3.08-3.23 (1H, m), 3.28 (3H, s), 3.68-3.89 (1H, m), 4.10-4.26 (1H, m), 4.38 (2H, s), 5.73 (1H, s), 6.60 (1H, s), 7.08-7.32 (4H, m), 7.58 (1H, d, J = 8.3 Hz), 10.99 (1H, s), 11.77 (1H, s).

[0852] 実施例 132

(1R) - N - (4-tert-ブチル-3-フルオロフェニル) - 2 - ((3-ヒドロキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル) アセチル) - 6 - (メトキシメチル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド

(工程 1)

T3P (2.75 mL, 4.67 mmol) を 2-(tert-ブト

キシカルボニル) - 6 - (メトキシメチル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボン酸 (500 mg, 1.56 mmol)、4-(tert-ブチル)-3-フルオロアニリン (260 mg, 1.56 mmol)、DIEA (1.359 mL, 7.78 mmol) および DMAP (190 mg, 1.56 mmol) の酢酸エチル (5 mL) 溶液に加え、60°Cで2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 32→40%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより 1-(4-(tert-ブチル)-3-フルオロフェニル)カルバモイル)-6-(メトキシメチル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル (500 mg, 1.063 mmol, 68.3%) を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.33 (9H, s), 1.52 (9H, s), 2.83-2.99 (1H, m), 3.39 (3H, s), 3.48-3.84 (2H, m), 4.44 (2H, s), 5.64 (1H, brs), 7.04 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.13-7.26 (4H, m), 7.33-7.43 (1H, m), 8.83 (1H, s).

[0853] (工程2)

1-(4-(tert-ブチル)-3-フルオロフェニル)カルバモイル)-6-(メトキシメチル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル (1.83 g) をキラルカラムクロマトグラフィーによって光学分割した。保持時間小の分取画分を濃縮することにより (R)-1-(4-(tert-ブチル)-3-フルオロフェニル)カルバモイル)-6-(メトキシメチル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル (0.83 g, >99% ee) を、保持時間大の分取画分を濃縮することにより (S)-1-(4

— (tert-ブチル) — 3-フルオロフェニル) カルバモイル) — 6 — (メトキシメチル) — 3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) — カルボン酸 tert-ブチル (0.83 g, >99% ee) をそれぞれ白色固体として得た。

キラルカラムクロマトグラフィーによる精製条件

カラム: CHIRALPAK IA (QK001) 50 mm ID × 500 mm L

溶媒: ヘキサン/EtOH = 900/100

流速: 80 mL/min

温度: 30°C

検出法: UV 220 nm

[0854] (工程3)

4 N塩化水素/酢酸エチル (2 mL) を (R) — 1 — ((4 — (tert-ブチル) — 3-フルオロフェニル) カルバモイル) — 6 — (メトキシメチル) — 3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) — カルボン酸 tert-ブチル (0.24 g, 0.51 mmol) の酢酸エチル (2 mL) 溶液に室温に加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、析出物を酢酸エチル/ヘキサンでろ取することにより、(R) — N — (4 — (tert-ブチル) — 3-フルオロフェニル) — 6 — (メトキシメチル) — 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド塩酸塩 (0.208 g, 0.511 mmol, 100%) を白色固体として得た。
MS (API) : 理論値 406.92, 実測値 369.2 (M-HCl-H)

[0855] (工程4)

HATU (233 mg, 0.61 mmol) を (R) — N — (4 — (tert-ブチル) — 3-フルオロフェニル) — 6 — (メトキシメチル) — 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド塩酸塩 (208 mg, 0.51 mmol)、2 — (3-ヒドロキシイソキサゾー

ルー5-イル) 酢酸 (88 mg, 0.61 mmol) およびDIEA (0.214 mL, 1.23 mmol) のDMF (3 mL) 溶液に室温で加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Diol, 溶媒勾配; 5→90%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより標題化合物 (157 mg, 0.317 mmol, 62.0%) を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 1.29 (9H, s), 2.78–2.93 (1H, m), 3.06–3.20 (1H, m), 3.27 (3H, s), 3.58–3.74 (1H, m), 3.87–4.16 (3H, m), 4.36 (2H, s), 5.74 (1H, s), 5.91 (1H, s), 7.15–7.31 (4H, m), 7.40–7.50 (1H, m), 7.55 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 10.60 (1H, s), 11.10 (1H, s).

[0856] 実施例133

(1R)-N-(7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-2-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)カルボニル)-6-(メトキシメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド

(工程1)

T3P (8.24 mL, 14.00 mmol) を2-(tert-ブトキシカルボニル)-6-(メトキシメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボン酸 (1.5 g, 4.67 mmol)、7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-アミン (0.837 g, 4.67 mmol)、DIEA (4.08 mL, 23.34 mmol) およびDMAP (0.570 g, 4.67 mmol) の酢酸エチル (5 mL) 溶液に加え、60°Cで2時間攪拌した

。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒勾配；32→40%酢酸エチル／ヘキサン）によって精製することにより1-（（7-フルオロ-1, 1-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル）カルバモイル）-6-（メトキシメチル）-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2（1H）-カルボン酸 tert-ブチル（1.600 g, 3.32 mmol, 71.0%）を白色固体として得た。

MS（API）：理論値 482.6, 実測値 481.3（M-H）

[0857]（工程2）

1-（（7-フルオロ-1, 1-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル）カルバモイル）-6-（メトキシメチル）-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2（1H）-カルボン酸 tert-ブチル（1.60 g）をキラルカラムクロマトグラフィーによって光学分割した。保持時間小の分取画分を濃縮することにより（R）-1-（（7-フルオロ-1, 1-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル）カルバモイル）-6-（メトキシメチル）-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2（1H）-カルボン酸 tert-ブチル（0.77 g, >99% ee）を、保持時間大の分取画分を濃縮することにより（S）-1-（（7-フルオロ-1, 1-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル）カルバモイル）-6-（メトキシメチル）-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2（1H）-カルボン酸 tert-ブチル（0.73 g, >99% ee）をそれぞれ白色固体として得た。

キラルカラムクロマトグラフィーによる精製条件

カラム：CHIRALCEL OD（NL001）50mmID×500mmL

溶媒：ヘキサン／EtOH=900／100

流速：80 mL/min

温度：30℃

検出法：UV 220 nm

[0858] (工程3)

4 N塩化水素/酢酸エチル (4 mL) を (R)-1-(7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモイル)-6-(メトキシメチル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル (0.77 g, 1.60 mmol) の酢酸エチル (2 mL) 溶液に加え、室温で終夜攪拌した。析出物を酢酸エチル/ヘキサンでろ取することにより (R)-N-(7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-6-(メトキシメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド塩酸塩 (0.730 g, 1.743 mmol, 109%) を白色固体として得た。

MS (API) : 理論値 418.9, 実測値 381.2 (M-HCl-H)

[0859] (工程4)

(R)-N-(7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-6-(メトキシメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド塩酸塩 (250 mg, 0.60 mmol)、DIEA (0.250 mL, 1.43 mmol)、3-ヒドロキシイソキサゾール-5-カルボン酸 (92 mg, 0.72 mmol) およびCOMU (281 mg, 0.66 mmol) のDMF (2 mL) 溶液を0℃で2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Dio1, 溶媒勾配; 20→100%酢酸エチル/ヘキサン、0→10%MeOH/酢酸エチル) によって精製し、酢酸エチル/ヘキサンで結晶化させることにより標題化合物 (204 mg, 0.413 mmol, 69

. 3%) を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 1.28 (6H, s), 1.87 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.79–2.99 (3H, m), 3.07–3.21 (1H, m), 3.28 (3H, s), 3.79 (1H, ddd, $J=12.4, 8.2, 4.0$ Hz), 4.10–4.24 (1H, m), 4.38 (2H, s), 5.49–5.84 (1H, m), 6.29–6.68 (1H, m), 7.07–7.30 (4H, m), 7.49–7.64 (1H, m), 10.25–10.75 (1H, m), 11.78 (1H, brs).

$[\alpha]_D^{25} +0.9$ (c 0.2525, MeOH)

[0860] 実施例134

5-((1R) -1-((7-フルオロ-1, 1-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル) カルバモイル) -6-(メトキシメチル) -3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル) -5-オキソペンタン酸

標題化合物は、(R) -N-(7-フルオロ-1, 1-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル) -6-(メトキシメチル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド塩酸塩を用い、実施例109に記載する方法と同様にして反応および精製することにより合成した。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 1.28 (6H, s), 1.74 (2H, dq, $J=14.9, 7.4$ Hz), 1.86 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.17–2.33 (4H, m), 2.77–2.91 (3H, m), 3.06–3.19 (1H, m), 3.27 (3H, s), 3.48–3.67 (1H, m), 3.91–4.13 (1H, m), 4.36 (2H, s), 5.54–5.80 (1H, m), 7.07–7.29 (4H, m), 7.52 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 10.33–10.55 (1H, m), 11.96 (1H, brs).

[0861] 実施例 135

5 - ((1 R) - 1 - ((3 - フルオロ - 4 - (トリメチルシリル) フェニル) カルバモイル) - 6 - メトキシ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - イル) - 5 - オキソペンタン酸

(工程 1)

1 - ((3 - フルオロ - 4 - (トリメチルシリル) フェニル) カルバモイル) - 6 - メトキシ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - カルボン酸 tert - ブチル (1 . 1 0 g) をキラルカラムクロマトグラフィーによって光学分割した。保持時間小の分取画分を濃縮することにより (R) - 1 - ((3 - フルオロ - 4 - (トリメチルシリル) フェニル) カルバモイル) - 6 - メトキシ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - カルボン酸 tert - ブチル (0 . 5 3 g , > 9 9 % e e) を、保持時間大の分取画分を濃縮することにより (S) - 1 - ((3 - フルオロ - 4 - (トリメチルシリル) フェニル) カルバモイル) - 6 - メトキシ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - カルボン酸 tert - ブチル (0 . 5 1 g , 9 6 . 7 % e e) をそれぞれ白色固体として得た。

キラルカラムクロマトグラフィーによる精製条件

カラム : C H I R A L C E L O D (N L 0 0 1) 5 0 m m I D × 5 0 0 m m L

溶媒 : ヘキサン / E t O H = 9 0 0 / 1 0 0

流速 : 8 0 m L / m i n

温度 : 3 0 ° C

検出法 : U V 2 2 0 n m

[0862] (工程 2)

冷却した T F A (5 . 0 m L) を (R) - 1 - ((3 - フルオロ - 4 - (トリメチルシリル) フェニル) カルバモイル) - 6 - メトキシ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - カルボン酸 tert - ブチル (5 2 6 m g , 1 . 1 1 m m o l) に加え、室温で 2 分間攪拌した。反応混合

物を氷および炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒勾配；20→50%酢酸エチル/ヘキサン）によって精製することにより（R）-N-（3-フルオロ-4-（トリメチルシリル）フェニル）-6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド（350.3 mg, 0.940 mmol, 84%）を白色固体として得た。¹H NMR（300 MHz, CDCl₃）：δ 0.28（9H, d, J=0.8 Hz）, 2.68 – 2.82（1H, m）, 2.83 – 2.97（1H, m）, 3.10 – 3.19（2H, m）, 3.79（3H, s）, 4.64（1H, s）, 6.65（1H, d, J=2.6 Hz）, 6.79（1H, dd, J=8.5, 2.6 Hz）, 7.18（1H, dd, J=7.9, 1.9 Hz）, 7.27（1H, s）, 7.46（1H, dd, J=10.6, 1.9 Hz）, 7.53（1H, d, J=8.6 Hz）, 9.46（1H, s）

[0863]（工程3）

ジヒドロ-2H-ピラン-2, 6（3H）-ジオン（36.8 mg, 0.32 mmol）を（R）-N-（3-フルオロ-4-（トリメチルシリル）フェニル）-6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド（80 mg, 0.21 mmol）およびTEA（0.060 mL, 0.43 mmol）のTHF（2.0 mL）溶液に室温に加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒勾配；50→100%酢酸エチル/ヘキサン）によって精製することにより標題化合物（27.9 mg, 0.057 mmol, 26.7%）を白色固体として得た。¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆）：δ 0.25（9H, s）, 1.65–1.85（2H, m）, 2.22–2.32（2H, m）, 2.36–2.60（2H, m）, 2.72–2.88（1H, m）, 3.0

5-3.19 (1H, m), 3.46-3.58 (1H, m), 3.72 (3H, s), 3.95-4.08 (1H, m), 5.57-5.71 (1H, m), 6.76-6.87 (2H, m), 7.25-7.38 (2H, m), 7.41-7.52 (2H, m), 10.53-10.66 (1H, m), 11.95 (1H, brs).

$[\alpha]_D^{25} -7.7$ (c 0.2525, MeOH)

[0864] 実施例136

(5R)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-6-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)カルボニル)-2-(メトキシメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-カルボキサミド

(工程1)

トリフルオロメタンスルホン酸 無水物 (16.35 mL, 96.79 mmol) を2-ヒドロキシ-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-5,6(5H)-ジカルボン酸 5-エチル 6-tert-ブチル (15.6 g, 48.39 mmol) のピリジン (150 mL) 溶液に0℃で加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮した後、得られた残渣に水および酢酸エチルを加えた。有機層を10%クエン酸水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒; 酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより2-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-5,6(5H)-ジカルボン酸 5-エチル 6-tert-ブチル (18.0 g, 39.6 mmol, 82%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.23-1.33 (3H, m), 1.49 (9H, d, $J=8.3$ Hz), 2.89-3.11 (2H, m), 3.42-3.65 (1H, m), 4.14-4.36 (3H, m), 5.46-5.74 (1H, m), 7.05 (1H, d, $J=8.$

3 Hz), 8.06 (1H, d, J=8.3 Hz).

[0865] (工程2)

2-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-5,6(5H)-ジカルボン酸 5-エチル 6-tert-ブチル (18.0 g, 39.61 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (2.289 g, 1.98 mmol) およびシアン化亜鉛 (5.12 g, 43.57 mmol) のDMF (270 mL) 溶液を100°Cで5時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、不溶物をろ別した。ろ液を水、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒; 酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより2-シアノ-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-5,6(5H)-ジカルボン酸 5-エチル 6-tert-ブチル (12.4 g, 37.4 mmol, 94%) を無色油状物として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.24-1.33 (3H, m), 1.50 (9H, d, J=8.7 Hz), 3.01-3.16 (2H, m), 3.48-3.69 (1H, m), 4.14-4.32 (3H, m), 5.51-5.77 (1H, m), 7.58 (1H, d, J=7.9 Hz), 8.01 (1H, d, J=7.9 Hz).

[0866] (工程3)

2N水酸化ナトリウム水溶液 (56.1 mL, 112.26 mmol) を2-シアノ-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-5,6(5H)-ジカルボン酸 5-エチル 6-tert-ブチル (12.4 g, 37.42 mmol) のEtOH (100 mL) およびTHF (100 mL) 混合溶液に室温に加え、室温で5時間攪拌した。反応混合物をpHが4になるまで2N塩酸を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去することにより粗6-(tert-ブトキシカルボニル)-2-(エトキシカルボニル)-

5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-5-カルボン酸 (11.8 g, 33.7 mmol, 90%) を白色固体として得た。

[0867] (工程4)

T3P (25.4 mL, 43.22 mmol) を粗6-(tert-ブトキシカルボニル)-2-(エトキシカルボニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-5-カルボン酸 (5.55 g, 15.85 mmol)、3, 5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル) アニン (2.9 g, 14.41 mmol)、DMAP (1.936 g, 15.85 mmol) およびDIEA (12.58 mL, 72.04 mmol) の酢酸エチル (100 mL) 溶液に室温に加え、80°Cで2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒; 酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより5-((3, 5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル) フェニル) カルバモイル)-7, 8-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-2, 6(5H)-ジカルボン酸 2-エチル 6-tert-ブチル (3.44 g, 6.45 mmol, 44.7%) を白色固体として得た。

MS (API) : 理論値 533.6, 実測値 532.3 (M-H)

[0868] (工程5)

水素化ホウ素ナトリウム (0.723 g, 19.11 mmol) を5-((3, 5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル) フェニル) カルバモイル)-7, 8-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-2, 6(5H)-ジカルボン酸 2-エチル 6-tert-ブチル (3.4 g, 6.37 mmol) および塩化カルシウム (1.061 g, 9.56 mmol) のEtOH (35 mL) およびTHF (35 mL) 混合物に0°Cに加え、室温で5時間攪拌した。反応混合物を1N塩酸で中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒

を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；酢酸エチル／ヘキサン）によって精製することにより5-（（3, 5-ジフルオロ-4-（トリメチルシリル）フェニル）カルバモイル）-2-（ヒドロキシメチル）-7, 8-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-6（5H）-カルボン酸 tert-ブチル（2.09 g, 4.25 mmol, 66.7%）を無色油状物として得た。

^1H NMR（300 MHz, CDCl_3 ）： δ 0.33（9H, t, $J=1.3$ Hz）, 1.55（9H, s）, 2.98–3.11（2H, m）, 3.51（1H, brs）, 3.72（1H, t, $J=4.9$ Hz）, 4.02–4.12（1H, m）, 4.75（2H, d, $J=4.5$ Hz）, 5.69（1H, brs）, 6.95–7.07（2H, m）, 7.16（1H, d, $J=7.9$ Hz）, 7.61（1H, brs）, 9.12（1H, brs）.

[0869]（工程6）

塩化メタンスルホニル（0.655 mL, 8.46 mmol）を5-（（3, 5-ジフルオロ-4-（トリメチルシリル）フェニル）カルバモイル）-2-（ヒドロキシメチル）-7, 8-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-6（5H）-カルボン酸 tert-ブチル（2.08 g, 4.23 mmol）およびTEA（1.179 mL, 8.46 mmol）のTHF（40 mL）溶液に0℃で加え、その温度で1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；酢酸エチル／ヘキサン）によって精製することにより5-（（3, 5-ジフルオロ-4-（トリメチルシリル）フェニル）カルバモイル）-2-（（メチルスルホニル）オキシ）メチル）-7, 8-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-6（5H）-カルボン酸 tert-ブチル（1.97 g, 3.46 mmol, 82%）を無色油状物として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 0.33 (9H, t, $J=1.3$ Hz), 1.55 (9H, s), 2.97–3.08 (2H, m), 3.09 (3H, s), 3.50 (1H, brs), 4.06–4.16 (1H, m), 5.31 (2H, s), 5.72 (1H, brs), 6.95–7.06 (2H, m), 7.39 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.66 (1H, brs), 9.11 (1H, brs).

[0870] (工程7)

5-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-2-((メチルスルホニル)オキシ)メチル)-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-カルボン酸 tert-ブチル (1.80 g, 3.16 mmol) の MeOH (40 mL) 溶液を 60°C で終夜攪拌した。反応混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 5→100%酢酸エチル/ヘキサン、; 0→10%MeOH/酢酸エチル) によって精製することにより5-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-2-(メトキシメチル)-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-カルボン酸 tert-ブチル (760 mg, 1.503 mmol) を、N-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-2-(メトキシメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-カルボキサミド (350 mg, 0.863 mmol) をそれぞれ白色固体として得た。

5-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-2-(メトキシメチル)-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-カルボン酸 tert-ブチルのNMRスペクトル
 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 0.33 (9H, s), 1.54 (9H, s), 3.04 (2H, brs), 3.47 (5H, s)

, 4.56 (2H, s), 5.57–5.76 (1H, m), 7.02 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.34 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.48–7.74 (1H, m), 8.83–9.30 (1H, m).

N-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-2-(メトキシメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-カルボキサミドのNMRスペクトル

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.26–0.40 (9H, m), 2.85–3.11 (2H, m), 3.12–3.36 (2H, m), 3.46 (3H, s), 4.53 (2H, d, J=1.9 Hz), 4.66 (1H, s), 7.09 (2H, d, J=9.1 Hz), 7.29 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.96 (1H, d, J=7.9 Hz), 9.55–9.67 (1H, m).

[0871] (工程8)

Boc_2O (0.240 mL, 1.04 mmol) を N-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-2-(メトキシメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-カルボキサミド (350 mg, 0.86 mmol) および TEA (0.144 mL, 1.04 mmol) の THF (7.0 mL) 溶液に室温に加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒; 酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより 5-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-2-(メトキシメチル)-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-カルボン酸 tert-ブチル (429.8 mg, 0.850 mmol, 98%) を白色固体として得た。

MS (API): 理論値 505.6, 実測値 504.2 (M-H)

[0872] (工程9)

5-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-2-(メトキシメチル)-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-カルボン酸 tert-ブチル(1.53 g)をキラルカラムクロマトグラフィーによって光学分割した。保持時間小の分取画分を濃縮することにより(R)-5-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-2-(メトキシメチル)-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-カルボン酸 tert-ブチル(0.54 g、>99% ee)を、保持時間大の分取画分を濃縮することにより(S)-5-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-2-(メトキシメチル)-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-カルボン酸 tert-ブチル(0.50 g、>99% ee)をそれぞれ白色固体として得た。

キラルカラムクロマトグラフィーによる精製条件

カラム：CHIRALCEL OD(NL001)50mmID×500mmL

溶媒：ヘキサン/EtOH=900/100

流速：80 mL/min

温度：30℃

検出法：UV220nm

[0873] (工程10)

冷却したTFA(3.0 mL)を(R)-5-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-2-(メトキシメチル)-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-カルボン酸 tert-ブチル(540 mg, 1.07 mmol)に室温に加え、室温で5分間攪拌した。反応混合物を氷および炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去することにより(R)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(

トリメチルシリル)フェニル)-2-(メトキシメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-カルボキサミド (415.3 mg, 1.024 mmol, 96%) を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.29–0.37 (9H, m), 2.86–3.13 (2H, m), 3.14–3.35 (2H, m), 3.41–3.50 (3H, m), 4.46–4.60 (2H, m), 4.66 (1H, s), 5.05 (1H, br s), 7.03–7.16 (2H, m), 7.29 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.96 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 9.62 (1H, s).

[0874] (工程11)

HATU (56.3 mg, 0.15 mmol) を (R)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-2-(メトキシメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-カルボキサミド (50 mg, 0.12 mmol)、3-ヒドロキシイソキサゾール-5-カルボン酸 (19.10 mg, 0.15 mmol) および DIEA (0.042 mL, 0.25 mmol) の DMF (2.0 mL) 溶液に室温に加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 0→50% 酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより標題化合物 (35.3 mg, 0.068 mmol, 55.4%) を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 0.31 (9H, s), 2.96–3.11 (1H, m), 3.13–3.26 (1H, m), 3.35 (3H, s), 3.92–4.08 (1H, m), 4.12–4.29 (1H, m), 4.47 (2H, s), 5.72–5.86 (1H, m), 6.40–6.68 (1H, m), 7.23 (2H, d, $J=9.4$ Hz), 7.36 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.96 (1H, d, J

= 7.9 Hz), 10.68–11.10 (1H, m), 11.79 (1H, brs).

[0875] 実施例 137

(1R)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)-2-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)カルボニル)-6-(メトキシメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド

(工程 1)

T3P (3.24 mL, 5.51 mmol) を 2-(tert-ブチルカルボニル)-6-(メトキシメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボン酸 (0.59 g, 1.84 mmol)、3,5-ジフルオロ-4-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アニリン (0.395 g, 1.84 mmol)、DIEA (1.603 mL, 9.18 mmol) および DMAP (0.224 g, 1.84 mmol) の酢酸エチル (5 mL) 溶液に加え、60°C で 2 日間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 5→60% 酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより 1-((3,5-ジフルオロ-4-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)カルバモイル)-6-(メトキシメチル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル (0.690 g, 1.331 mmol, 72.5%) を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.42 (6H, t, $J=2.3$ Hz), 1.52 (9H, s), 2.90 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 3.30 (3H, s), 3.39 (3H, s), 3.51 (2H, s), 3.55–3.82 (2H, m), 4.44 (2H, s), 5.61 (1H, brs), 6.95–7.11 (2H, m), 7.15–7.2

4 (3 H, m), 8.94 (1 H, brs).

[0876] (工程2)

1 - ((3, 5-ジフルオロ-4-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)カルバモイル)-6-(メトキシメチル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル(0.76 g)をキラルカラムクロマトグラフィーによって光学分割した。保持時間小の分取画分を濃縮することにより(R)-1-((3, 5-ジフルオロ-4-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)カルバモイル)-6-(メトキシメチル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル(0.35 g, >99% ee)を、保持時間大の分取画分を濃縮することにより(S)-1-((3, 5-ジフルオロ-4-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)カルバモイル)-6-(メトキシメチル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル(0.36 g, >99% ee)をそれぞれ白色固体として得た。

キラルカラムクロマトグラフィーによる精製条件

カラム: CHIRALCEL OD (NL001) 50 mm ID × 500 mm L

溶媒: ヘキサン/EtOH = 900/100

流速: 80 mL/min

温度: 30°C

検出法: UV 220 nm

[0877] (工程3)

4 N塩化水素/酢酸エチル(4 mL)を(R)-1-((3, 5-ジフルオロ-4-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)カルバモイル)-6-(メトキシメチル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル(350 mg, 0.67 mmol)に室温に加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮す

ることにより (R) -N-(3, 5-ジフルオロ-4-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)-6-(メトキシメチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド塩酸塩 (307 mg, 0.675 mmol, 100%) を白色固体として得た。

MS (API) : 理論値 454.9, 実測値 417.2 (M-HCl-H)

[0878] (工程4)

(R) -N-(3, 5-ジフルオロ-4-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)-6-(メトキシメチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド塩酸塩 (307 mg, 0.73 mmol)、DIEA (0.308 mL, 1.76 mmol)、3-ヒドロキシイソキサゾール-5-カルボン酸 (114 mg, 0.88 mmol) およびCOMU (346 mg, 0.81 mmol) のDMF (4 mL) 溶液を0°Cで2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Dio1, 溶媒勾配; 20→100%酢酸エチル/ヘキサン)、次いでシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 20→100%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製し、酢酸エチル/ヘキサンで結晶化させることにより標題化合物 (164 mg, 0.310 mmol, 42.2%) を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 1.36 (6H, s), 2.84-2.99 (1H, m), 3.07-3.22 (4H, m), 3.28 (3H, s), 3.44 (2H, s), 3.66-3.83 (1H, m), 4.08-4.24 (1H, m), 4.38 (2H, s), 5.52-5.81 (1H, m), 6.41-6.68 (1H, m), 7.19 (4H, d, $J=13.2$ Hz), 7.57 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 10.88 (1H, s), 11.76 (1H, s).

$$[\alpha]_{\text{D}}^{25} -7.9 \text{ (c } 0.2505, \text{ MeOH)}$$

[0879] 実施例138

(5R) -N-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-6-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)アセチル)-2-(メトキシメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-カルボキサミド

HATU (56.3 mg, 0.15 mmol) を (R) -N-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-2-(メトキシメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-カルボキサミド (50 mg, 0.12 mmol)、2-(3-ヒドロキシイソキサゾール-5-イル)酢酸および DIEA (0.042 mL, 0.25 mmol) の DMF (2.0 mL) 溶液に室温に加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 0→50%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製し、酢酸エチル/ヘキサンで再結晶させることにより標題化合物 (20.0 mg, 0.038 mmol, 30.6%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 0.30 (9H, s), 2.89-3.05 (1H, m), 3.08-3.22 (1H, m), 3.34 (3H, s), 3.79-3.96 (1H, m), 3.96-4.19 (3H, m), 4.38-4.53 (2H, m), 5.75-5.97 (2H, m), 7.21 (2H, d, $J=9.4$ Hz), 7.33 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.83-7.96 (1H, m), 10.76-10.99 (1H, m), 11.13 (1H, brs).

[0880] 実施例139

5-((5R)-5-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-2-(メトキシメチル)-7,8-ジヒドロ-

1, 6-ナフチリジン-6 (5H) -イル) -5-オキソペンタン酸

標題化合物は、(R) -N- (3, 5-ジフルオロ-4- (トリメチルシリル) フェニル) -2- (メトキシメチル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-5-カルボキサミドを用い、実施例109に記載する方法と同様にして反応および精製することにより合成した。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 0.30 (9H, s), 1.63-1.84 (2H, m), 2.15-2.40 (2H, m), 2.54-2.66 (1H, m), 2.87-3.04 (1H, m), 3.06-3.23 (1H, m), 3.34 (3H, s), 3.59 (1H, s), 3.71-3.90 (1H, m), 3.98-4.14 (1H, m), 4.45 (2H, s), 5.79 (1H, s), 7.15-7.36 (3H, m), 7.90 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 10.78-10.95 (1H, m), 12.06 (1H, brs).

[0881] 実施例140

5- ((5R) -5- ((3-フルオロ-4- (トリメチルシリル) フェニル) カルバモイル) -2-メトキシ-7, 8-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-6 (5H) -イル) -5-オキソペンタン酸

(工程1)

T3P (8.45 mL, 14.21 mmol) を6- (tert-ブトキシカルボニル) -2-メトキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-5-カルボン酸 (2.92 g, 9.47 mmol)、3-フルオロ-4- (トリメチルシリル) アニリン (1.736 g, 9.47 mmol)、DIEA (8.25 mL, 47.35 mmol) およびDMAP (1.273 g, 10.42 mmol) の酢酸エチル (70 mL) 溶液に加え、65°Cで15時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を10%クエン酸水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去することにより5- ((3-フルオロ-4- (トリメチルシ

リル) フェニル) カルバモイル) -2-メトキシ-7, 8-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-6 (5H) -カルボン酸 tert-ブチル (3.66 g, 7.73 mmol, 82%) を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 0.28 (9H, s), 1.53 (9H, s), 2.84-3.03 (2H, m), 3.46 (1H, brs), 3.92 (3H, s), 4.01-4.12 (1H, m), 5.59 (1H, brs), 6.64 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.11 (1H, dd, $J=8.1, 1.3$ Hz), 7.29 (1H, dd, $J=7.9, 6.4$ Hz), 7.39 (1H, dd, $J=10.6, 1.9$ Hz), 7.47 (1H, brs), 8.94 (1H, brs).

[0882] (工程2)

5-((3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-2-メトキシ-7, 8-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-6 (5H) -カルボン酸 tert-ブチル (1.30 g) をキラルカラムクロマトグラフィーによって光学分割した。保持時間小の分取画分を濃縮することにより (R)-5-((3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-2-メトキシ-7, 8-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-6 (5H) -カルボン酸 tert-ブチル (0.62 g, >99% ee) を、保持時間大の分取画分を濃縮することにより (S)-5-((3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-2-メトキシ-7, 8-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-6 (5H) -カルボン酸 tert-ブチル (0.61 g, % ee は測定せず) をそれぞれ白色固体として得た。

キラルカラムクロマトグラフィーによる精製条件

カラム : CHIRALCEL OD (NL001) 50mm ID × 500mm L

溶媒 : ヘキサン / EtOH = 900 / 100

流速 : 80 mL / min

温度：30℃

検出法：UV 220 nm

[0883] (工程3)

冷却したTFA (8.5 mL) を (R)-5-((3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-2-メトキシ-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-カルボン酸 tert-ブチル (622 mg, 1.31 mmol) に室温に加え、室温で3分間攪拌した。反応混合物を氷および炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、pHが8になるまで炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。次いで、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去することにより (R)-N-(3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-2-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-カルボキサミド (472 mg, 1.264 mmol, 96%) を白色固体として得た。

MS (API) : 理論値 373.5, 実測値 374.3 (M+H)

[0884] (工程4)

ジヒドロ-2H-ピラン-2,6(3H)-ジオン (159 mg, 1.39 mmol) を (R)-N-(3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-2-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-カルボキサミド (472 mg, 1.26 mmol) およびTEA (211 μ L, 1.51 mmol) のTHF (12 mL) 溶液に室温に加え、室温で15時間攪拌した。反応混合物に水を加え、pHが4になるまで2N塩酸を加えた。次いで、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Dio1, 溶媒勾配; 20 \rightarrow 100%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより 標題化合物 (411.3 mg, 0.844 mmol, 66.7%) を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 0.23 (9H, s), 1.99–2.20 (2H, m), 2.41–2.62 (3H, m), 2.89 (1H, dt, $J=14.8, 5.8$ Hz), 2.98–3.10 (1H, m), 3.17–3.27 (1H, m), 3.92 (3H, s), 3.94–4.08 (2H, m), 5.93 (1H, s), 6.63 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 6.91 (1H, dd, $J=8.1, 1.7$ Hz), 7.08–7.19 (2H, m), 7.69 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 9.73 (1H, s).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +97.8$ (c 0.2525, MeOH)

[0885] 実施例141

5-((1R)-1-((3,5-ジフルオロ-4-(1-(2-メトキシエトキシ)-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)カルバモイル)-6-エトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-5-オキソペンタン酸

標題化合物は、(R)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(1-(2-メトキシエトキシ)-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)-6-エトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミドを用い、実施例109に記載する方法と同様にして反応および精製することにより合成した。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 1.30 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.35 (6H, s), 1.62–1.84 (2H, m), 2.19–2.34 (2H, m), 2.38–2.61 (2H, m), 2.68–2.85 (1H, m), 3.04–3.21 (4H, m), 3.33–3.38 (2H, m), 3.40–3.48 (2H, m), 3.49–3.58 (3H, m), 3.88–4.08 (3H, m), 5.50–5.66 (1H, m), 6.67–6.89 (2H, m), 7.08–7.23 (2H, m), 7.43 (1H, d, $J=9.4$ Hz), 10.64 (1H, s), 11.98 (1H, brs).

[0886] 実施例 1 4 2

(1R)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(1-(2-メトキシエトキシ)-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)-6-エトキシ-2-(3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)カルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド

標題化合物は、(R)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(1-(2-メトキシエトキシ)-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)-6-エトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミドを用い、実施例 1 3 1 に記載する方法と同様にして反応および精製することにより合成した。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 1.30 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.36 (6H, s), 2.78-2.94 (1H, m), 3.07-3.23 (4H, m), 3.34-3.39 (2H, m), 3.42-3.48 (2H, m), 3.54 (2H, s), 3.65-3.81 (1H, m), 4.01 (2H, q, $J=6.8$ Hz), 4.10-4.22 (1H, m), 5.53-5.68 (1H, m), 6.58 (1H, s), 6.72-6.91 (2H, m), 7.09-7.30 (2H, m), 7.37-7.60 (1H, m), 10.81 (1H, s), 11.76 (1H, s).

[0887] 実施例 1 4 3

(1R)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(1-(2-メトキシエトキシ)-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)-6-エトキシ-2-(3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)アセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド

(工程 1)

水素化ナトリウム (60%油性, 0.679 g, 16.99 mmol) を 2-(4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン-1-オール (3.0 g, 6.79

mmol)、1-ブロモ-2-メトキシエタン(1.595 mL, 16.99 mmol)およびヨウ化ナトリウム(7.64 g, 50.96 mmol)のDMF(9 mL)溶液に5℃で加え、5℃で4時間攪拌した。さらにDMF(3 mL)を加え、室温で14時間攪拌した。反応混合物に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒勾配; 5→20%酢酸エチル/ヘキサン)によって精製することにより3,5-ジフルオロ-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)-4-(1-(2-メトキシエトキシ)-2-メチルプロパン-2-イル)アニリン(2.65 g, 5.30 mmol, 78%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.40 (6H, t, $J = 2.3$ Hz), 3.33 (3H, s), 3.47–3.52 (2H, m), 3.53–3.58 (2H, m), 3.59 (2H, s), 3.79 (6H, s), 4.46 (4H, s), 6.17 (2H, d, $J = 14.4$ Hz), 6.82–6.90 (4H, m), 7.10 (4H, d, $J = 8.7$ Hz).

[0888] (工程2)

3,5-ジフルオロ-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)-4-(1-(2-メトキシエトキシ)-2-メチルプロパン-2-イル)アニリン(2.65 g, 5.30 mmol)、1N塩酸(10.61 mL, 10.61 mmol)および10%パラジウム-炭素(0.564 g, 0.27 mmol, 50% wet)のMeOH(100 mL)溶液を1気圧の水素雰囲気下、室温で1.5時間攪拌した。触媒をろ別した後、ろ液を減圧下に濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルに溶解させ、1N水酸化ナトリウム水溶液、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒勾配; 5→20%酢酸エチル/ヘキサン)によって精製することにより3

, 5-ジフルオロ-4-(1-(2-メトキシエトキシ)-2-メチルプロパン-2-イル) アニリン (1.090 g, 4.20 mmol, 79%) を無色油状物として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.41 (6H, t, $J=2.3$ Hz), 3.34 (3H, s), 3.46-3.52 (2H, m), 3.53-3.58 (2H, m), 3.60 (2H, t, $J=1.1$ Hz), 3.67-3.86 (2H, m), 6.04-6.21 (2H, m)

[0889] (工程3)

T3P (6.81 mL, 11.57 mmol) を2-(tert-ブトキシカルボニル)-6-エトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボン酸 (1.239 g, 3.86 mmol)、3,5-ジフルオロ-4-(1-(2-メトキシエトキシ)-2-メチルプロパン-2-イル) アニリン (1 g, 3.86 mmol)、DIEA (3.37 mL, 19.28 mmol) およびDMAP (0.471 g, 3.86 mmol) の酢酸エチル (5 mL) 溶液に加え、60°Cで15時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 5→60%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより1-((3,5-ジフルオロ-4-(1-(2-メトキシエトキシ)-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)カルバモイル)-6-エトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル (1.690 g, 3.00 mmol, 78%) を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.36-1.45 (9H, m), 1.52 (9H, s), 2.72-2.98 (2H, m), 3.32 (3H, s), 3.38-3.80 (8H, m), 4.03 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 5.55 (1H, brs), 6.71 (1H, d, J

=2.3 Hz), 6.79 (1H, dd, J=8.3, 2.6 Hz), 6.96–7.09 (2H, m), 7.17 (1H, brs), 8.95 (1H, brs).

[0890] (工程4)

1-((3,5-ジフルオロ-4-(1-(2-メトキシエトキシ)-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)カルバモイル)-6-エトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル (1.70 g) をキラルカラムクロマトグラフィーによって光学分割した。保持時間小の分取画分を濃縮することにより (R)-1-((3,5-ジフルオロ-4-(1-(2-メトキシエトキシ)-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)カルバモイル)-6-エトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル (0.75 g, >99% ee) を、保持時間大の分取画分を濃縮することにより (S)-1-((3,5-ジフルオロ-4-(1-(2-メトキシエトキシ)-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)カルバモイル)-6-エトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル (0.75 g, >99% ee) をそれぞれ白色固体として得た。

キラルカラムクロマトグラフィーによる精製条件

カラム: CHIRALCEL OD (NL001) 50mm ID×500mm L

溶媒: ヘキサン/EtOH=900/100

流速: 80 mL/min

温度: 30°C

検出法: UV220nm

[0891] (工程5)

冷却したTFA (6 mL) を (R)-1-((3,5-ジフルオロ-4-(1-(2-メトキシエトキシ)-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)カルバモイル)-6-エトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2

(1H) -カルボン酸 tert-ブチル (0.75 g, 1.33 mmol) に0℃で加え、0℃で1時間攪拌した。反応混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去することにより (R) -N-(3,5-ジフルオロ-4-(1-(2-メトキシエトキシ)-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)-6-エトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド (0.740 g, 1.600 mmol, 120%) を白色固体として得た。

MS (API) : 理論値 462.5, 実測値 461.2 (M-H)

[0892] (工程6)

HATU (46.4 mg, 0.12 mmol) を (R) -N-(3,5-ジフルオロ-4-(1-(2-メトキシエトキシ)-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)-6-エトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド (47 mg, 0.10 mmol)、DIEA (0.021 mL, 0.12 mmol) および2-(3-ヒドロキシイソオキサゾール-5-イル)酢酸 (17.45 mg, 0.12 mmol) のDMF (4 mL) 溶液に室温で加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Dio1, 溶媒勾配; 5→90%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製し、酢酸エチル/ヘキサンで結晶化させることにより標題化合物 (28.0 mg, 0.048 mmol, 46.9%) を白色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 1.30 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.35 (6H, s), 2.75-2.88 (1H, m), 3.04-3.20 (4H, m), 3.33-3.39 (2H, m), 3.41-3.48 (2H, m), 3.49-3.66 (3H, m), 3.87-4.14 (5H, m), 5.61 (1H, s), 5.90 (1H,

s), 6.71–6.90 (2H, m), 7.07–7.25 (2H, m), 7.45 (1H, d, J=9.1 Hz), 10.68 (1H, s), 11.11 (1H, brs).

[0893] 実施例144

5-(1R)-1-((4-tert-ブチル-3,5-ジフルオロフェニル)カルバモイル)-6-(メトキシメチル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-5-オキソペンタン酸

(工程1)

T3P (4.34 mL, 7.37 mmol) を 2-(tert-ブトキシカルボニル)-6-(メトキシメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボン酸 (790 mg, 2.46 mmol)、4-(tert-ブチル)-3,5-ジフルオロアニリン (455 mg, 2.46 mmol)、DIEA (2.147 mL, 12.29 mmol) および DMAP (300 mg, 2.46 mmol) の酢酸エチル (5 mL) 溶液に加え、65℃で8時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加えた。有機層を水および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 5→60%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより 1-((4-(tert-ブチル)-3,5-ジフルオロフェニル)カルバモイル)-6-(メトキシメチル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル (1140 mg, 2.333 mmol, 95%) を白色結晶として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.41 (9H, t, J=2.3 Hz), 1.52 (9H, s), 2.80–3.01 (2H, m), 3.39 (3H, s), 3.45–3.83 (2H, m), 4.44 (2H, s), 5.61 (1H, brs), 6.93–7.09 (2H, m), 7.14–7.24 (3H, m), 8.96 (1H, s).

[0894] (工程2)

1 - ((4 - (t e r t - ブチル) - 3 , 5 - ジフルオロフェニル) カルバモイル) - 6 - (メトキシメチル) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - カルボン酸 t e r t - ブチル (1 . 0 5 g) をキラルカラムクロマトグラフィーによって光学分割した。保持時間小の分取画分を濃縮することにより (R) - 1 - ((4 - (t e r t - ブチル) - 3 , 5 - ジフルオロフェニル) カルバモイル) - 6 - (メトキシメチル) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - カルボン酸 t e r t - ブチル (0 . 4 6 g , > 9 9 % e e) を、保持時間大の分取画分を濃縮することにより (S) - 1 - ((4 - (t e r t - ブチル) - 3 , 5 - ジフルオロフェニル) カルバモイル) - 6 - (メトキシメチル) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - カルボン酸 t e r t - ブチル (0 . 4 9 g , > 9 9 % e e) をそれぞれ白色固体として得た。

キラルカラムクロマトグラフィーによる精製条件

カラム : C H I R A L C E L O D (N L 0 0 1) 5 0 m m I D × 5 0 0 m m L

溶媒 : ヘキサン / E t O H = 9 0 0 / 1 0 0

流速 : 8 0 m L / m i n

温度 : 3 0 ° C

検出法 : U V 2 2 0 n m

[0895] (工程 3)

4 N 塩化水素 / 酢酸エチル (4 m L) を (R) - 1 - ((4 - (t e r t - ブチル) - 3 , 5 - ジフルオロフェニル) カルバモイル) - 6 - (メトキシメチル) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - カルボン酸 t e r t - ブチル (0 . 4 5 9 g , 0 . 9 4 m m o l) の酢酸エチル (2 m L) 溶液に室温で加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、酢酸エチル / ヘキサンで結晶化させることにより (R) - N - (4 - (t e r t - ブチル) - 3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 6 - (メトキシメチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - カルボキサミド

塩酸塩 (0.403 g, 0.948 mmol, 101%) を白色結晶として得た。

MS (API) : 理論値 424.9, 実測値 389.3 (M-HCl+H)

[0896] (工程4)

ジヒドロ-2H-ピラン-2,6(3H)-ジオン (13.43 mg, 0.12 mmol) を (R)-N-(4-(tert-ブチル)-3,5-ジフルオロフェニル)-6-(メトキシメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド塩酸塩 (50 mg, 0.12 mmol) および TEA (0.017 mL, 0.12 mmol) の THF (4 mL) 溶液に室温に加え、60°Cで3時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 5→100%酢酸エチル/ヘキサン、0→10%MeOH/酢酸エチル) によって精製することにより標題化合物 (51.0 mg, 0.101 mmol, 86%) を白色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 1.38 (9H, t, J=1.9 Hz), 1.73 (2H, dq, J=14.4, 7.4 Hz), 2.26 (4H, dt, J=11.5, 7.3 Hz), 2.78-2.92 (1H, m), 3.04-3.19 (1H, m), 3.27 (3H, s), 3.48-3.64 (1H, m), 3.93-4.09 (1H, m), 4.36 (2H, s), 5.68 (1H, s), 7.09-7.27 (4H, m), 7.51 (1H, d, J=7.9 Hz), 10.70 (1H, s), 12.03 (1H, brs).

$[\alpha]_{D}^{25} +0.9$ (c 0.2505, MeOH)

[0897] 実施例145

(5R)-2-エトキシ-N-(7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-6-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)カルボニル)-5,6,7,8-テトラヒド

ロ-1, 6-ナフチリジン-5-カルボキサミド

(工程1)

T3P (3.60 mL, 6.05 mmol) を6-(tert-ブトキシカルボニル)-2-エトキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-5-カルボン酸 (1.30 g, 4.03 mmol)、7-フルオロ-1, 1-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-アミン (0.723 g, 4.03 mmol)、DIEA (3.51 mL, 20.16 mmol) およびDMAP (0.542 g, 4.44 mmol) の酢酸エチル (30 mL) 溶液に加え、65°Cで15時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を10%クエン酸水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。析出物をヘキサンで洗浄することにより2-エトキシ-5-((7-フルオロ-1, 1-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモイル)-7, 8-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-6(5H)-カルボン酸 tert-ブチル (1.51 g, 3.12 mmol, 77%) を白色結晶として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.34 (6H, s), 1.38 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.53 (9H, s), 1.91 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.81-3.01 (4H, m), 3.45 (1H, brs), 4.01-4.14 (1H, m), 4.28-4.37 (2H, m), 5.56 (1H, brs), 6.61 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.05-7.12 (2H, m), 7.49 (1H, brs), 8.77 (1H, brs).

[0898] (工程2)

2-エトキシ-5-((7-フルオロ-1, 1-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモイル)-7, 8-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-6(5H)-カルボン酸 tert-ブチル (1.5

0 g) をキラルカラムクロマトグラフィーによって光学分割した。保持時間小の分取画分を濃縮することにより (R) - 2 - エトキシ - 5 - ((7 - フルオロ - 1, 1 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル) カルバモイル) - 7, 8 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 (5 H) - カルボン酸 tert - ブチル (0. 69 g, > 99% ee) を、保持時間大の分取画分を濃縮することにより (S) - 2 - エトキシ - 5 - ((7 - フルオロ - 1, 1 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル) カルバモイル) - 7, 8 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 (5 H) - カルボン酸 tert - ブチル (0. 68 g, > 99% ee) をそれぞれ白色固体として得た。

キラルカラムクロマトグラフィーによる精製条件

カラム : CHIRALCEL OD (NL001) 50 mm ID × 500 mm L

溶媒 : ヘキサン / EtOH = 900 / 100

流速 : 80 mL / min

温度 : 30 °C

検出法 : UV 220 nm

(工程 3)

冷却した TFA (9. 5 mL) を (R) - 2 - エトキシ - 5 - ((7 - フルオロ - 1, 1 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル) カルバモイル) - 7, 8 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 (5 H) - カルボン酸 tert - ブチル (688 mg, 1. 42 mmol) に室温で加え、室温で 15 分間攪拌した。反応混合物を氷および炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、pH が 8 になるまで 8 N 水酸化ナトリウム水溶液および炭酸カリウムを加えた。次いで、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去することにより (R) - 2 - エトキシ - N - (7 - フルオロ - 1, 1 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒ

ドロ-1, 6-ナフチリジン-5-カルボキサミド (532 mg, 1.387 mmol, 98%) を白色固体として得た。

MS (API) : 理論値 383.5, 実測値 384.3 (M+H)

[0899] (工程4)

HATU (106 mg, 0.28 mmol) を (R)-2-エトキシ-N-(7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-カルボキサミド (82 mg, 0.21 mmol)、3-ヒドロキシイソキサゾール-5-カルボン酸 (33.1 mg, 0.26 mmol) および DIEA (74 μ L, 0.42 mmol) の DMF (1.1 mL) 溶液に室温に加え、室温で15時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Dio1, 溶媒勾配; 15 \rightarrow 85%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより標題化合物 (66.4 mg, 0.134 mmol, 62.8%) を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.34 (6H, s), 1.39 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.91 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.82-2.92 (3H, m), 2.97-3.06 (1H, m), 3.13-3.27 (1H, m), 3.76-3.88 (1H, m), 4.30-4.40 (3H, m), 5.94 (1H, s), 6.57 (1H, s), 6.65 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.08 (1H, s), 7.15 (1H, d, $J=11.7$ Hz), 7.40 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 8.88 (1H, s).

[0900] 実施例146

(5S)-2-エトキシ-N-(7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-6-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)カルボニル)-5,6,7,8-テトラヒド

ロ-1, 6-ナフチリジン-5-カルボキサミド

標題化合物は、(S)-2-エトキシ-5-((7-フルオロ-1, 1-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモイル)-7, 8-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-6(5H)-カルボン酸 tert-ブチルを用い、実施例145の工程3~4に記載する方法と同様にして反応および精製することにより合成した。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.34 (6H, s), 1.39 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.91 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.83-2.92 (3H, m), 2.97-3.07 (1H, m), 3.13-3.26 (1H, m), 3.76-3.88 (1H, m), 4.30-4.39 (3H, m), 5.94 (1H, s), 6.57 (1H, s), 6.65 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.08 (1H, s), 7.15 (1H, d, $J=11.7$ Hz), 7.40 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 8.90 (1H, s).

[0901] 実施例147

(5R)-2-エトキシ-N-(7-フルオロ-1, 1-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-6-((3-ヒドロキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル)アセチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-5-カルボキサミド

HATU (110 mg, 0.29 mmol) を (R)-2-エトキシ-N-(7-フルオロ-1, 1-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-5-カルボキサミド (85 mg, 0.22 mmol)、2-(3-ヒドロキシイソオキサゾール-5-イル)酢酸 (38.1 mg, 0.27 mmol) および DIEA (77 μL , 0.44 mmol) の DMF (1.1 mL) 溶液に室温に加え、室温で15時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカ

ラムクロマトグラフィー (D i o l, 溶媒勾配 ; 10→80%酢酸エチル / ヘキサン) によって精製し、析出物を I P E / ヘキサンでろ取・洗浄することにより標題化合物 (52.4 mg, 0.103 mmol, 46.5%) を白色結晶として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.30 (6H, s), 1.36 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.87 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.78–3.00 (4H, m), 3.02–3.13 (1H, m), 3.89–3.97 (4H, m), 4.25–4.37 (2H, m), 5.96 (2H, s), 6.62 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 6.94 (1H, s), 7.07 (1H, d, $J=11.7$ Hz), 7.43 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 8.95 (1H, s).

[0902] 実施例 148

5-(5R)-2-エトキシ-5-((7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモイル)-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)-5-オキソペンタン酸

標題化合物は、(R)-2-エトキシ-N-((7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-カルボキサミド)を用い、実施例 109 に記載する方法と同様にして反応および精製することにより合成した。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.29 (6H, d, $J=1.5$ Hz), 1.38 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.85 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.02–2.15 (2H, m), 2.45 (2H, t), 2.57 (1H, dt, $J=15.2, 7.3$ Hz), 2.71–2.88 (3H, m), 2.94–3.17 (2H, m), 3.91–3.98 (2H, m), 4.33 (2H, qd), 5.94 (1H, s), 6.60 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 6.91 (1H, s), 7

. 04 (1H, d, J=12.1 Hz), 7.59 (1H, d, J=8.7 Hz), 9.37 (1H, s).

[0903] 実施例149

(5R)-2-エトキシ-N-(3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-6-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)カルボニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-カルボキサミド

(工程1)

T3P (3.46 mL, 5.82 mmol) を6-(tert-ブトキシカルボニル)-2-エトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-カルボン酸 (1.25 g, 3.88 mmol)、3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)アニリン (0.711 g, 3.88 mmol)、DIEA (3.38 mL, 19.39 mmol) およびDMAP (0.521 g, 4.27 mmol) の酢酸エチル (29 mL) 溶液に加え、65℃で15時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を10%クエン酸水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。析出物を冷却したヘキサンでろ取・洗浄することにより2-エトキシ-5-((3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-カルボン酸 tert-ブチル (1.50 g, 3.08 mmol, 79%) を白色結晶として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.28 (9H, d, J=0.8 Hz), 1.38 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.53 (9H, s), 2.82-3.01 (2H, m), 3.46 (1H, brs), 4.01-4.14 (1H, m), 4.29-4.37 (2H, m), 5.58 (1H, brs), 6.62 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.11 (1H, dd, J=7.9, 1.5 Hz), 7.29 (1H, dd),

7. 39 (1H, dd, J=10.4, 1.7 Hz), 7. 47 (1H, brs), 8. 92 (1H, brs).

[0904] (工程2)

2-エトキシ-5-((3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-カルボン酸 tert-ブチル(1.50 g)をキラルカラムクロマトグラフィーによって光学分割した。保持時間小の分取画分を濃縮することにより(R)-2-エトキシ-5-((3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-カルボン酸 tert-ブチル(0.68 g, >99% ee)を、保持時間大の分取画分を濃縮することにより(S)-2-エトキシ-5-((3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-カルボン酸 tert-ブチル(0.68 g, >99% ee)をそれぞれ白色固体として得た。

キラルカラムクロマトグラフィーによる精製条件

カラム: CHIRALCEL OD (NL001) 50mm ID×500mm L

溶媒: ヘキサン/EtOH=900/100

流速: 80 mL/min

温度: 30°C

検出法: UV220nm

[0905] (工程3)

冷却したTFA(9.5 mL)を(R)-2-エトキシ-5-((3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-カルボン酸 tert-ブチル(680 mg, 1.39 mmol)に加え、室温で3分間攪拌した。反応混合物を氷および炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、pHが8になる

まで炭酸カリウムを加えた。次いで、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。冷却したヘキサンを使って結晶化させることにより (R)-2-エトキシ-N-(3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-カルボキサミド (525 mg, 1.355 mmol, 97%) を白色結晶として得た。

MS (API) : 理論値 387.5, 実測値 388.3 (M+H)

[0906] (工程4)

HATU (98 mg, 0.26 mmol) を (R)-2-エトキシ-N-(3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-カルボキサミド (77 mg, 0.20 mmol)、3-ヒドロキシイソキサゾール-5-カルボン酸 (30.8 mg, 0.24 mmol) および DIEA (69 μ L, 0.40 mmol) の DMF (1 mL) 溶液に室温に加え、室温で15時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Dio1, 溶媒勾配; 15 \rightarrow 85%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより標題化合物 (71.6 mg, 0.144 mmol, 72.3%) を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 0.28 (9H, d, $J=0.8$ Hz), 1.39 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.83 (1H, s), 2.97-3.07 (1H, m), 3.14-3.28 (1H, m), 3.76-3.87 (1H, m), 4.31-4.40 (3H, m), 5.96 (1H, s), 6.58 (1H, s), 6.66 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.17 (1H, dd, $J=7.9, 1.5$ Hz), 7.30 (1H, dd, $J=7.7, 6.2$ Hz), 7.37-7.43 (2H, m), 9.02 (1H, s).

[0907] 実施例 150

(5S) - 2 - エトキシ - N - (3 - フルオロ - 4 - (トリメチルシリル) フェニル) - 6 - ((3 - ヒドロキシ - 1, 2 - オキサゾール - 5 - イル) カルボニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 5 - カルボキサミド

標題化合物は、(S) - 2 - エトキシ - 5 - ((3 - フルオロ - 4 - (トリメチルシリル) フェニル) カルバモイル) - 7, 8 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 (5H) - カルボン酸 tert - ブチルを用い、実施例 149 の工程 3 ~ 4 に記載する方法と同様にして反応および精製することにより合成した。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 0.28 (9H, s), 1.39 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.91 (1H, s), 2.98 - 3.08 (1H, m), 3.14 - 3.27 (1H, m), 3.77 - 3.89 (1H, m), 4.31 - 4.40 (3H, m), 5.96 (1H, s), 6.58 (1H, s), 6.66 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.16 (1H, dd, $J=7.9, 1.9$ Hz), 7.30 (1H, dd, $J=7.9, 6.4$ Hz), 7.37 - 7.44 (2H, m), 9.04 (1H, s).

[0908] 実施例 151

(5R) - 2 - エトキシ - N - (3 - フルオロ - 4 - (トリメチルシリル) フェニル) - 6 - ((3 - ヒドロキシ - 1, 2 - オキサゾール - 5 - イル) アセチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 5 - カルボキサミド

HATU (102 mg, 0.27 mmol) を (R) - 2 - エトキシ - N - (3 - フルオロ - 4 - (トリメチルシリル) フェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 5 - カルボキサミド (80 mg, 0.21 mmol)、2 - (3 - ヒドロキシイソオキサゾール - 5 - イル) 酢酸 (35.4 mg, 0.25 mmol) および DIEA (7

2 μL , 0.41 mmol) のDMF (1 mL) 溶液に室温に加え、室温で15時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (D i o l , 溶媒勾配 ; 10 \rightarrow 80%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製し、得られた析出物をIPE/ヘキサンでろ取・洗浄することにより標題化合物 (49.7 mg, 0.097 mmol, 47.0%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.25 (9H, s), 1.36 (3H, t, J=7.0 Hz), 2.88–3.00 (2H, m), 3.10 (1H, dt), 3.89–3.99 (4H, m), 4.31 (2H, qd, J=7.1, 2.3 Hz), 5.96 (1H, s), 5.98 (1H, s), 6.63 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.01 (1H, dd, J=7.9, 1.9 Hz), 7.22 (1H, dd, J=7.9, 6.4 Hz), 7.25–7.31 (1H, m), 7.43 (1H, d, J=8.7 Hz), 9.08 (1H, s) .

[0909] 実施例152

5-((5R)-2-エトキシ-5-((3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)-5-オキソペンタン酸

ジヒドロ-2H-ピラン-2,6(3H)-ジオン (26.6 mg, 0.23 mmol) を (R)-2-エトキシ-N-(3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-カルボキサミド (82 mg, 0.21 mmol) およびTEA (35 μL , 0.25 mmol) のTHF (2 mL) 溶液に室温に加え、室温で7.5時間攪拌した。反応混合物に水を加え、pHが4になるまで2N塩酸を加えた。次いで、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (D i o l , 溶媒勾

配；20→100%酢酸エチル／ヘキサン）によって精製することにより標題化合物（53.1 mg, 0.106 mmol, 50.0%）を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 0.23 (9H, s), 1.37 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.04–2.17 (2H, m), 2.44 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 2.50–2.62 (1H, m), 2.88 (1H, dt, $J=15.0, 5.9$ Hz), 2.96–3.08 (1H, m), 3.19 (1H, dt), 3.93–4.07 (2H, m), 4.29–4.37 (2H, m), 5.92 (1H, s), 6.60 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 6.92 (1H, dd, $J=7.9, 1.9$ Hz), 7.08–7.19 (2H, m), 7.67 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 9.72 (1H, s).

[0910] 実施例153

5-((1R)-1-((4-(1-(2,2-ジフルオロエトキシ)-2-メチルプロパン-2-イル)-3,5-ジフルオロフェニル)カルバモイル)-6-エトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-5-オキソペンタン酸

(工程1)

水素化ナトリウム（60%油性, 0.408 g, 10.19 mmol）を2-(4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン-1-オール（3.0 g, 6.79 mmol）およびトリフルオロメタンスルホン酸 2,2-ジフルオロエチル（1.381 mL, 10.19 mmol）のTHF（15 mL）溶液に5℃で加え、5℃で4時間攪拌した。反応混合物に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒勾配；5→20%酢酸エチル／ヘキサン）によって精製することにより4-(1-(2,2-ジフルオロエトキシ)

−2−メチルプロパン−2−イル)−3,5−ジフルオロ−N,N−ビス(4−メトキシベンジル)アニリン(3.52 g, 6.96 mmol, 102%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.36–1.45 (6H, m), 3.56–3.69 (4H, m), 3.78–3.82 (6H, m), 4.47 (4H, s), 5.56–6.03 (1H, m), 6.18 (2H, d, $J=14.7$ Hz), 6.79–6.93 (4H, m), 7.02–7.33 (4H, m).

[0911] (工程2)

4−(1−(2,2−ジフルオロエトキシ)−2−メチルプロパン−2−イル)−3,5−ジフルオロ−N,N−ビス(4−メトキシベンジル)アニリン(3.52 g, 6.96 mmol)、10%パラジウム−炭素(0.741 g, 0.35 mmol, 50% wet)および1N塩酸(13.93 mL, 13.93 mmol)のMeOH(150 mL)溶液を4気圧の水素雰囲気下、室温で1.5時間攪拌した。触媒をろ過によって取り除いた後、ろ液を減圧下に濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルに溶解させた後、有機層を1N水酸化ナトリウム水溶液、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒勾配; 5→20%酢酸エチル/ヘキサン)によって精製することにより4−(1−(2,2−ジフルオロエトキシ)−2−メチルプロパン−2−イル)−3,5−ジフルオロアニリン(1.720 g, 6.48 mmol, 93%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.41 (6H, t, $J=2.3$ Hz), 3.51–3.85 (6H, m), 5.79 (1H, s), 6.07–6.20 (2H, m).

[0912] (工程3)

T3P(5.66 mL, 9.61 mmol)を2−(tert−ブトキシカルボニル)−6−エトキシ−1,2,3,4−テトラヒドロイソキノ

リン-1-カルボン酸 (1030 mg, 3.20 mmol)、4-(1-(2,2-ジフルオロエトキシ)-2-メチルプロパン-2-イル)-3,5-ジフルオロアニリン (850 mg, 3.20 mmol)、DIEA (2.80 mL, 16.02 mmol) および DMAP (391 mg, 3.20 mmol) の酢酸エチル (30 mL) に加え、60°C で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 3→40% 酢酸エチル/ヘキサン) によって精製し、酢酸エチル/ヘキサンで結晶化することにより 1-(4-(1-(2,2-ジフルオロエトキシ)-2-メチルプロパン-2-イル)-3,5-ジフルオロフェニル)カルバモイル)-6-エトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル (1190 mg, 2.093 mmol, 65.3%) を白色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.35-1.46 (9H, m), 1.51 (9H, s), 2.71-2.98 (2H, m), 3.50-3.78 (6H, m), 4.03 (2H, q, J=7.2 Hz), 5.41-6.03 (2H, m), 6.72 (1H, s), 6.80 (1H, dd, J=8.5, 2.5 Hz), 6.97-7.10 (2H, m), 7.15 (1H, brs), 8.94 (1H, brs).

[0913] (工程4)

1-(4-(1-(2,2-ジフルオロエトキシ)-2-メチルプロパン-2-イル)-3,5-ジフルオロフェニル)カルバモイル)-6-エトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル (1.05 g) をキラルカラムクロマトグラフィーによって光学分割した。保持時間小の分取画分を濃縮することにより (R)-1-(4-(1-(2,2-ジフルオロエトキシ)-2-メチルプロパン-2-イル)-3,5-ジフルオロフェニル)カルバモイル)-6-エトキシ-3,4-

ージヒドロイソキノリン-2 (1H) -カルボン酸 tert-ブチル (0.49 g, >99% ee) を、保持時間大の分取画分を濃縮することにより (S) -1 - ((4 - (1 - (2, 2-ジフルオロエトキシ) -2-メチルプロパン-2-イル) -3, 5-ジフルオロフェニル) カルバモイル) -6-エトキシ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -カルボン酸 tert-ブチル (0.48 g, 97.9% ee) をそれぞれ白色固体として得た。

キラルカラムクロマトグラフィーによる精製条件

カラム : CHIRALCEL OD (NL001) 50 mm ID × 500 mm L

溶媒 : ヘキサン / EtOH = 900 / 100

流速 : 80 mL / min

温度 : 30°C

検出法 : UV 220 nm

[0914] (工程5)

4 N塩化水素 / 酢酸エチル (4 mL) を (R) -1 - ((4 - (1 - (2, 2-ジフルオロエトキシ) -2-メチルプロパン-2-イル) -3, 5-ジフルオロフェニル) カルバモイル) -6-エトキシ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -カルボン酸 tert-ブチル (0.49 g, 0.86 mmol) の酢酸エチル (2 mL) 溶液に加え、室温で終夜攪拌した。析出物を酢酸エチル / ヘキサンでろ取することにより (R) -N - (4 - (1 - (2, 2-ジフルオロエトキシ) -2-メチルプロパン-2-イル) -3, 5-ジフルオロフェニル) -6-エトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド塩酸塩 (0.392 g, 0.776 mmol, 90%) を白色固体として得た。

MS (API) : 理論値 504.9, 実測値 469.4 (M-HCl + H)

[0915] (工程6)

ジヒドロ-2H-ピラン-2, 6 (3H) -ジオン (9.72 mg, 0.09 mmol) を (R) -N- (4- (1- (2, 2-ジフルオロエトキシ) -2-メチルプロパン-2-イル) -3, 5-ジフルオロフェニル) -6-エトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド塩酸塩 (43 mg, 0.09 mmol) および TEA (0.024 mL, 0.17 mmol) の THF (4 mL) 溶液に室温に加え、60°C で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 5→100% 酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより標題化合物 (35.0 mg, 0.060 mmol, 70.5%) を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 1.30 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.36 (6H, s), 1.66-1.81 (2H, m), 2.17-2.31 (4H, m), 2.71-2.86 (1H, m), 3.11 (1H, dt, $J=15.6, 4.7$ Hz), 3.45-3.55 (1H, m), 3.55-3.71 (4H, m), 4.00 (3H, q, $J=7.2$ Hz), 5.51-5.63 (1H, m), 5.80-6.31 (1H, m), 6.76-6.84 (2H, m), 7.11-7.26 (2H, m), 7.43 (1H, d, $J=9.1$ Hz), 10.65 (1H, s), 12.04 (1H, brs).

[0916] 実施例 154

(1R) -N- (4- (1- (2, 2-ジフルオロエトキシ) -2-メチルプロパン-2-イル) -3, 5-ジフルオロフェニル) -6-エトキシ-2- ((3-ヒドロキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル) カルボニル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド

HATU (45.2 mg, 0.12 mmol) を (R) -N- (4- (1- (2, 2-ジフルオロエトキシ) -2-メチルプロパン-2-イル) -3, 5-ジフルオロフェニル) -6-エトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド塩酸塩 (50 mg, 0.10

mmol)、DIEA (0.042 mL, 0.24 mmol) および3-ヒドロキシイソキサゾール-5-カルボン酸 (15.34 mg, 0.12 mmol) のDMF (4 mL) 溶液に室温に加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 5→90%酢酸エチル/ヘキサン)、次いでシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Diol, 溶媒勾配; 0→10%MeOH/酢酸エチル) によって精製することにより標題化合物 (50.0 mg, 0.086 mmol, 87%) を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.30 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.37 (6H, s), 2.76–2.93 (1H, m), 3.04–3.21 (1H, m), 3.51–3.80 (5H, m), 4.01 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 4.09–4.23 (1H, m), 5.53–5.69 (1H, m), 5.83–6.29 (1H, m), 6.58 (1H, s), 6.73–6.89 (2H, m), 7.08–7.26 (2H, m), 7.42–7.56 (1H, m), 10.45–10.93 (1H, m), 11.76 (1H, brs).

[0917] 実施例155

(1R)-N-(4-(1-(2,2-ジフルオロエトキシ)-2-メチルプロパン-2-イル)-3,5-ジフルオロフェニル)-6-エトキシ-2-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)アセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド

HATU (38.0 mg, 0.10 mmol) を (R)-N-(4-(1-(2,2-ジフルオロエトキシ)-2-メチルプロパン-2-イル)-3,5-ジフルオロフェニル)-6-エトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド塩酸塩 (42 mg, 0.08 mmol)、DIEA (0.035 mL, 0.20 mmol) および2

— (3-ヒドロキシイソキサゾール-5-イル) 酢酸 (14.28 mg, 0.10 mmol) のDMF (2 mL) 溶液に室温に加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Dio1, 溶媒勾配; 5→90%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製し、酢酸エチル/ヘキサンで結晶化させることにより標題化合物 (28.0 mg, 0.047 mmol, 56.7%) を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.30 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.36 (6H, s), 2.71–2.88 (1H, m), 3.03–3.19 (1H, m), 3.50–3.72 (5H, m), 3.88–4.12 (5H, m), 5.61 (1H, s), 5.80–6.27 (2H, m), 6.75–6.87 (2H, m), 7.09–7.25 (2H, m, $J=13.2$ Hz), 7.45 (1H, d, $J=9.4$ Hz), 10.69 (1H, s), 11.10 (1H, s).

[0918] 実施例 156

5-((1R)-1-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-3-ヒドロキシ-3-メチル-5-オキソペンタン酸

4-ヒドロキシ-4-メチルジヒドロ-2H-ピラン-2,6(3H)-ジオン (55.4 mg, 0.38 mmol) を (R)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド (100 mg, 0.26 mmol) および TEA (0.071 mL, 0.51 mmol) の THF (2.0 mL) 溶液に室温に加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 50→100%酢酸エチル/ヘキサン) によって精

製することにより標題化合物 (47.0 mg, 0.088 mmol, 34.3%) を淡黄色固体として得た。

[0919] 実施例 157

(1R)-N-(4-(1-(シクロプロピルメトキシ)-2-メチルプロパン-2-イル)-3,5-ジフルオロフェニル)-2-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)アセチル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド

(工程 1)

水素化ナトリウム (60%油性, 7.64 g, 50.96 mmol) を 2-(4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン-1-オール (3.0 g, 6.79 mmol)、(ブromoメチル)シクロプロパン (1.647 mL, 16.99 mmol) およびヨウ化ナトリウム (7.64 g, 50.96 mmol) の DMF (9 mL) 溶液に 5°C で加え、5°C で 4 時間攪拌した。さらに DMF (3 mL) を加え、室温で 14 時間攪拌した。反応混合物に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 5→20% 酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより 4-(1-(シクロプロピルメトキシ)-2-メチルプロパン-2-イル)-3,5-ジフルオロ-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)アニリン (3.38 g, 6.82 mmol, 100%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.01 (2H, dd, $J = 4.9, 1.1$ Hz), 0.32 (2H, dd, $J = 8.3, 1.5$ Hz), 0.80–0.94 (1H, m), 1.28 (6H, t, $J = 2.1$ Hz), 3.13 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 3.44 (2H, s), 3.67 (6H, s), 4.34 (4H, s), 6.04 (2H, d, $J = 14.4$ Hz), 6.69–6.79 (4H, m), 6.98 (4

H, d, J = 8.7 Hz).

[0920] (工程2)

4-(1-(シクロプロピルメトキシ)-2-メチルプロパン-2-イル)-3,5-ジフルオロ-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)アニリン (1.03 g, 2.62 mmol)、1N 塩酸 (5.25 mL) および10%パラジウム-炭素 (0.558 g, 0.26 mmol, 50% wet) のMeOH (50 mL) 溶液を4気圧の水素雰囲気下、室温で1.5時間攪拌した。これとは別に4-(1-(シクロプロピルメトキシ)-2-メチルプロパン-2-イル)-3,5-ジフルオロ-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)アニリン (2.03 g, 4.10 mmol)、1N 塩酸 (8.19 mL) および10%パラジウム-炭素 (0.872 g, 0.41 mmol, 50% wet) のMeOH (100 mL) 溶液を4気圧の水素雰囲気下、室温で1.5時間攪拌した。それぞれに含まれる触媒をろ過によって取り除いた後、ろ液を減圧下に濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルに溶解させ、1N水酸化ナトリウム水溶液および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 5→20%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより4-(1-(シクロプロピルメトキシ)-2-メチルプロパン-2-イル)-3,5-ジフルオロアニリン (1.810 g, 7.09 mmol, 105%) を無色油状物として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ -0.04-0.06 (2H, m), 0.26-0.38 (2H, m), 0.76-0.94 (1H, m), 1.28 (6H, t, J = 2.3 Hz), 3.12 (2H, d, J = 6.8 Hz), 3.44 (2H, s), 3.47-3.70 (2H, m), 5.90-6.06 (2H, m).

[0921] (工程3)

T3P (6.22 mL, 10.58 mmol) を4-(1-(シクロ

プロピルメトキシ) - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 3, 5 - ジフルオロアニリン (900 mg, 3.53 mmol)、2 - (tert - ブトキシカルボニル) - 6 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - カルボン酸 (1192 mg, 3.88 mmol)、DMA P (474 mg, 3.88 mmol) およびD I E A (3.08 mL, 17.63 mmol) の酢酸エチル (30 mL) 溶液に加え、80°Cで2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒; 酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより1 - ((4 - (1 - (シクロプロピルメトキシ) - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 3, 5 - ジフルオロフェニル) カルバモイル) - 6 - メトキシ - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - カルボン酸 tert - ブチル (994.1 mg, 1.825 mmol, 51.8%) を白色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.07 - 0.16 (2H, m), 0.37 - 0.49 (2H, m), 0.85 - 1.05 (1H, m), 1.42 (6H, t, J = 2.3 Hz), 1.52 (9H, s), 2.75 - 2.99 (2H, m), 3.23 (2H, d, J = 6.4 Hz), 3.51 - 3.74 (4H, m), 3.80 (3H, s), 5.57 (1H, brs), 6.72 (1H, d, J = 2.3 Hz), 6.80 (1H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 6.94 - 7.09 (2H, m), 7.19 (1H, brs), 9.01 (1H, brs).

[0922] (工程4)

1 - ((4 - (1 - (シクロプロピルメトキシ) - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 3, 5 - ジフルオロフェニル) カルバモイル) - 6 - メトキシ - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - カルボン酸 tert - ブチル (0.70 g) をキラルカラムクロマトグラフィーによって光学分割した。保持時間小の分取画分を濃縮することにより、(R) - 1 - ((4 - (

1 - (シクロプロピルメトキシ) - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 3, 5 - ジフルオロフェニル) カルバモイル) - 6 - メトキシ - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - カルボン酸 tert - ブチル (0.29 g, >99% ee) を、保持時間大の分取画分を濃縮することにより (S) - 1 - ((4 - (1 - (シクロプロピルメトキシ) - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 3, 5 - ジフルオロフェニル) カルバモイル) - 6 - メトキシ - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - カルボン酸 tert - ブチル (0.30 g, >99% ee) をそれぞれ白色固体として得た。

キラルカラムクロマトグラフィーによる精製条件

カラム : CHIRALCEL OD (NL001) 50 mm ID × 500 mm L

溶媒 : ヘキサン / EtOH = 900 / 100

流速 : 80 mL / min

温度 : 30 °C

検出法 : UV 220 nm

[0923] (工程 5)

冷却した TFA (3.0 mL) を (R) - 1 - ((4 - (1 - (シクロプロピルメトキシ) - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 3, 5 - ジフルオロフェニル) カルバモイル) - 6 - メトキシ - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - カルボン酸 tert - ブチル (294 mg, 0.54 mmol)) に加え、室温で 2 分間攪拌した。反応混合物を氷および炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去することにより (R) - N - (4 - (1 - (シクロプロピルメトキシ) - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 3, 5 - ジフルオロフェニル) - 6 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - カルボキサミド (239.2 mg, 0.538 mmol, 100%) を白色固体として得た。

MS (API) : 理論値 444.5, 実測値 443.2 (M-H)

[0924] (工程6)

HATU (82 mg, 0.22 mmol) を (R)-N-(4-(1-(シクロプロピルメトキシ)-2-メチルプロパン-2-イル)-3,5-ジフルオロフェニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド (80 mg, 0.18 mmol)、DIEA (0.062 mL, 0.36 mmol)、2-(3-ヒドロキシイソキサゾール-5-イル)酢酸 (30.9 mg, 0.22 mmol) のDMF (2.0 mL) 溶液に室温に加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 0→50%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製し、酢酸エチル/ヘキサンで結晶化させることにより標題化合物 (33.3 mg, 0.058 mmol, 32.5%) を白色結晶として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 0.03–0.11 (2H, m), 0.31–0.44 (2H, m), 0.81–0.96 (1H, m), 1.36 (6H, s), 2.76–2.90 (1H, m), 3.03–3.22 (3H, m), 3.43–3.65 (3H, m), 3.73 (3H, s), 3.88–4.17 (3H, m), 5.56–5.73 (1H, m), 5.82–5.95 (1H, m), 6.77–6.91 (2H, m), 7.09–7.24 (2H, m), 7.47 (1H, d, $J=9.1$ Hz), 10.61–10.74 (1H, m), 11.13 (1H, br s).

[0925] 実施例158

(1R)-N-(4-(1-(シクロプロピルメトキシ)-2-メチルプロパン-2-イル)-3,5-ジフルオロフェニル)-2-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)カルボニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド

HATU (82 mg, 0.22 mmol) を (R)-N-(4-(1-(シクロプロピルメトキシ)-2-メチルプロパン-2-イル)-3,5-ジフルオロフェニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド (80 mg, 0.18 mmol)、DIEA (0.062 mL, 0.36 mmol) および 3-ヒドロキシイソキサゾール-5-カルボン酸 (27.9 mg, 0.22 mmol) の DMF (2.0 mL) 溶液に室温に加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 0→50%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより標題化合物 (39.2 mg, 0.071 mmol, 39.2%) を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 0.04–0.14 (2H, m), 0.32–0.44 (2H, m), 0.78–0.97 (1H, m), 1.37 (6H, s), 2.81–2.94 (1H, m), 3.02–3.24 (3H, m), 3.52 (2H, s), 3.63–3.84 (4H, m), 4.09–4.24 (1H, m), 5.51–5.73 (1H, m), 6.35–6.64 (1H, m), 6.76–6.92 (2H, m), 7.07–7.28 (2H, m), 7.45–7.58 (1H, m), 10.39–10.89 (1H, m), 11.80 (1H, br s).

[0926] 実施例 159

(1R)-N-(4-(1-(2,2-ジフルオロエトキシ)-2-メチルプロパン-2-イル)-3,5-ジフルオロフェニル)-2-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)アセチル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド
(工程1)

T3P (5.66 mL, 9.61 mmol) を 4-(1-(2,2-ジフルオロエトキシ)-2-メチルプロパン-2-イル)-3,5-ジフル

オロアニリン (850 mg, 3.20 mmol)、2-(tert-ブトキシカルボニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボン酸 (1083 mg, 3.53 mmol)、DMA P (431 mg, 3.53 mmol) およびDIEA (2.80 mL, 16.02 mmol) の酢酸エチル (30 mL) 溶液に加え、80°C で2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒; 酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより1-((4-(1-(2,2-ジフルオロエトキシ)-2-メチルプロパン-2-イル)-3,5-ジフルオロフェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル (757.3 mg, 1.366 mmol, 42.6%) を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.42 (6H, t, $J=2.1$ Hz), 1.52 (9H, s), 2.76-2.98 (2H, m), 3.51-3.75 (6H, m), 3.80 (3H, s), 5.35-5.99 (2H, m), 6.73 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 6.81 (1H, dd, $J=8.3, 2.3$ Hz), 6.97-7.10 (2H, m), 7.18 (1H, brs), 9.03 (1H, brs).

[0927] (工程2)

1-((4-(1-(2,2-ジフルオロエトキシ)-2-メチルプロパン-2-イル)-3,5-ジフルオロフェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル (0.80 g) をキラルカラムクロマトグラフィーによって光学分割した。保持時間小の分取画分を濃縮することにより(R)-1-((4-(1-(2,2-ジフルオロエトキシ)-2-メチルプロパン-2-イル)-3,5-ジフルオロフェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル (0

. 34 g, >99% ee) を、保持時間大の分取画分を濃縮することにより (S) - 1 - ((4 - (1 - (2, 2 - ジフルオロエトキシ) - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 3, 5 - ジフルオロフェニル) カルバモイル) - 6 - メトキシ - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - カルボン酸 tert - ブチル (0. 34 g, >99% ee) をそれぞれ白色固体として得た。

キラルカラムクロマトグラフィーによる精製条件

カラム : CHIRALCEL OD (NL001) 50 mm ID × 500 mm L

溶媒 : ヘキサン / EtOH = 900 / 100

流速 : 80 mL / min

温度 : 30 °C

検出法 : UV 220 nm

[0928] (工程 3)

冷却した TFA (3. 0 mL) を (R) - 1 - ((4 - (1 - (2, 2 - ジフルオロエトキシ) - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 3, 5 - ジフルオロフェニル) カルバモイル) - 6 - メトキシ - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - カルボン酸 tert - ブチル (337 mg, 0. 61 mmol) に加え、室温で 2 分間攪拌した。反応混合物を氷および炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。析出物をヘキサンで洗浄することにより (R) - N - (4 - (1 - (2, 2 - ジフルオロエトキシ) - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 3, 5 - ジフルオロフェニル) - 6 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - カルボキサミド (264. 6 mg, 0. 582 mmol, 96%) を白色結晶として得た。

MS (API) : 理論値 454. 5, 実測値 455. 3 (M+H)

[0929] (工程 4)

HATU (80 mg, 0.21 mmol) を (R)-N-(4-(1-(2,2-ジフルオロエトキシ)-2-メチルプロパン-2-イル)-3,5-ジフルオロフェニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド (80 mg, 0.18 mmol)、DIEA (0.060 mL, 0.35 mmol) および 2-(3-ヒドロキシイソキサゾール-5-イル)酢酸 (30.2 mg, 0.21 mmol) の DMF (2.0 mL) 溶液に室温に加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 0→50%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製し、酢酸エチル/ヘキサンで結晶化させることにより標題化合物 (22.8 mg, 0.039 mmol, 22.35%) を白色結晶として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.36 (6H, s), 2.70–2.90 (1H, m), 3.02–3.20 (1H, m), 3.53–3.70 (5H, m), 3.73 (3H, s), 3.90–4.14 (3H, m), 5.55–5.70 (1H, m), 5.82–6.27 (2H, m), 6.78–6.88 (2H, m), 7.12–7.24 (2H, m), 7.47 (1H, d, $J=9.4$ Hz), 10.63–10.72 (1H, m), 11.12 (1H, brs).

[0930] 実施例160

(1R)-N-(4-(1-(2,2-ジフルオロエトキシ)-2-メチルプロパン-2-イル)-3,5-ジフルオロフェニル)-2-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)カルボニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド

HATU (80 mg, 0.21 mmol) を (R)-N-(4-(1-(2,2-ジフルオロエトキシ)-2-メチルプロパン-2-イル)-3,5-ジフルオロフェニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒド

ロイソキノリン-1-カルボキサミド (80 mg, 0.18 mmol)、DIEA (0.060 mL, 0.35 mmol) および3-ヒドロキシイソキサゾール-5-カルボン酸 (27.3 mg, 0.21 mmol) のDMF (2.0 mL) 溶液に室温に加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 0→50%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより標題化合物 (31.3 mg, 0.055 mmol, 31.4%) を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 1.37 (6H, s), 2.81–2.95 (2H, m), 3.04–3.22 (1H, m), 3.56–3.70 (4H, m), 3.74 (3H, s), 4.09–4.24 (1H, m), 5.54–5.70 (1H, m), 5.82–6.29 (1H, m), 6.37–6.64 (1H, m), 6.80–6.93 (2H, m), 7.11–7.28 (2H, m), 7.47–7.57 (1H, m), 10.42–10.88 (1H, m), 11.67–11.83 (1H, m).

[0931] 実施例161

5-((1R)-1-((4-(1-(シクロプロピルメトキシ)-2-メチルプロパン-2-イル)-3,5-ジフルオロフェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-5-オキソペンタン酸

ジヒドロ-2H-ピラン-2,6(3H)-ジオン (30.8 mg, 0.27 mmol) を (R)-N-(4-(1-(シクロプロピルメトキシ)-2-メチルプロパン-2-イル)-3,5-ジフルオロフェニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド (80 mg, 0.18 mmol) およびTEA (0.050 mL, 0.36 mmol) のTHF (2.0 mL) 溶液に室温に加え、室温

で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒勾配；50→100%酢酸エチル／ヘキサン）によって精製することにより標題化合物（43.3 mg, 0.078 mmol, 43.1%）を無色油状物として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 0.03–0.15 (2H, m), 0.30–0.48 (2H, m), 0.77–1.00 (1H, m), 1.36 (6H, brs), 1.63–1.84 (2H, m), 2.16–2.35 (3H, m), 2.38–2.62 (1H, m), 2.71–2.89 (1H, m), 3.18 (3H, d, $J=6.4$ Hz), 3.43–3.57 (3H, m), 3.73 (3H, s), 3.94–4.11 (1H, m), 5.51–5.65 (1H, m), 6.76–6.88 (2H, m), 7.07–7.26 (2H, m), 7.46 (1H, d, $J=9.4$ Hz), 10.55–10.71 (1H, m).

[0932] 実施例162

5-((1R)-1-((4-(1-(2,2-ジフルオロエトキシ)-2-メチルプロパン-2-イル)-3,5-ジフルオロフェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-5-オキソペンタン酸

ジヒドロ-2H-ピラン-2,6(3H)-ジオン (30.1 mg, 0.26 mmol) を (R)-N-((4-(1-(2,2-ジフルオロエトキシ)-2-メチルプロパン-2-イル)-3,5-ジフルオロフェニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド (80 mg, 0.18 mmol) および TEA (0.049 mL, 0.35 mmol) の THF (2.0 mL) 溶液に室温に加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒勾配；50→100%酢酸エチル／ヘキサン）によって精製することにより標題化合物 (62.9 mg, 0.111 mmol, 62.8%) を無色油状物として得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 1.36 (6H, br s), 1.64–1.84 (2H, m), 2.19–2.34 (2H, m), 2.37–2.64 (2H, m), 2.71–2.89 (1H, m), 3.10–3.20 (1H, m), 3.44–3.55 (1H, m), 3.56–3.69 (4H, m), 3.73 (3H, s), 3.96–4.10 (1H, m), 5.54–5.64 (1H, m), 5.82–6.28 (1H, m), 6.76–6.88 (2H, m), 7.12–7.26 (2H, m), 7.46 (1H, d, $J=9.4$ Hz), 10.57–10.72 (1H, m).

[0933] 実施例163

(1R)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)-6-エトキシ-2-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)カルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド

(工程1)

T3P (9.88 mL, 16.80 mmol) を2-(tert-ブトキシカルボニル)-6-エトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボン酸 (1.8 g, 5.60 mmol)、3,5-ジフルオロ-4-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アニリン (1.206 g, 5.60 mmol)、DIEA (4.89 mL, 28.01 mmol) およびDMAP (0.684 g, 5.60 mmol) の酢酸エチル (5 mL) 溶液に加え、60°Cで終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を10%クエン酸水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 3→50%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより1-((3,5-ジフルオロ-4-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)カルバモイル)-6-エトキシ-3,4-

ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -カルボン酸 tert-ブチル (2.380 g, 4.59 mmol, 82%) を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.38–1.44 (9H, m), 1.51 (9H, s), 2.71–2.99 (2H, m), 3.30 (3H, s), 3.51 (2H, s), 3.54–3.76 (2H, m), 4.03 (2H, q, $J=6.8$ Hz), 5.55 (1H, brs), 6.72 (1H, s), 6.80 (1H, dd, $J=8.5, 2.5$ Hz), 7.03 (2H, d, $J=12.5$ Hz), 7.14 (1H, brs), 8.89 (1H, s).

[0934] (工程2)

1 - ((3, 5-ジフルオロ-4 - (1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル) フェニル) カルバモイル) -6-エトキシ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -カルボン酸 tert-ブチル (2.20 g) をキラルカラムクロマトグラフィーによって光学分割した。保持時間小の分取画分を濃縮することにより (R) -1 - ((3, 5-ジフルオロ-4 - (1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル) フェニル) カルバモイル) -6-エトキシ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -カルボン酸 tert-ブチル (1.02 g, >99% ee) を、保持時間大の分取画分を濃縮することにより (S) -1 - ((3, 5-ジフルオロ-4 - (1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル) フェニル) カルバモイル) -6-エトキシ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -カルボン酸 tert-ブチル (1.03 g, 98.7% ee) をそれぞれ白色固体として得た。

キラルカラムクロマトグラフィーによる精製条件

カラム : CHIRALCEL OD (NL001) 50 mm ID × 500 mm L

溶媒 : ヘキサン / EtOH = 900 / 100

流速 : 80 mL / min

温度：30℃

検出法：UV 220 nm

[0935] (工程3)

4 N塩化水素/酢酸エチル (5 mL) を (R)-1-((3, 5-ジフルオロ-4-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル) フェニル) カルバモイル) -6-エトキシ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -カルボン酸 tert-ブチル (1.02 g, 1.97 mmol) の酢酸エチル (2 mL) 溶液に加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、析出物をヘキサンでろ取することにより (R)-N-(3, 5-ジフルオロ-4-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル) フェニル) -6-エトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド塩酸塩 (0.917 g, 2.016 mmol, 102%) を白色固体として得た。

MS (API) : 理論値 454.9, 実測値 419.4 (M-HCl+H)

[0936] (工程4)

HATU (47.1 mg, 0.12 mmol) を (R)-N-(3, 5-ジフルオロ-4-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル) フェニル) -6-エトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド塩酸塩 (47 mg, 0.10 mmol)、DIEA (0.043 mL, 0.25 mmol) および3-ヒドロキシイソキサゾール-5-カルボン酸 (16.00 mg, 0.12 mmol) のDMF (4 mL) 溶液に室温に加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 5→90%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより標題化合物 (40.0 mg, 0.076 mmol, 73.1%) を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 1.30 (3H, t, $J=6.8$ Hz), 1.36 (6H, s), 2.80–2.89 (1H, m), 3.12 (1H, d, $J=9.4$ Hz), 3.19 (3H, s), 3.45 (2H, s), 3.73 (1H, t, $J=9.1$ Hz), 4.01 (2H, q, $J=6.9$ Hz), 4.10–4.22 (1H, m), 5.64 (1H, s), 6.59 (1H, s), 6.78–6.90 (2H, m), 7.09–7.25 (2H, m), 7.49 (1H, d, $J=9.4$ Hz), 10.81 (1H, s), 11.75 (1H, s).

[0937] 実施例164

5-((1R) -1-((3, 5-ジフルオロ-4-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル) フェニル) カルバモイル) -6-エトキシ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル) -5-オキソペンタン酸ジヒドロ-2H-ピラン-2, 6(3H)-ジオン (12.29 mg, 0.11 mmol) を (R) -N-(3, 5-ジフルオロ-4-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル) フェニル) -6-エトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド塩酸塩 (49 mg, 0.11 mmol) および TEA (0.030 mL, 0.22 mmol) の THF (4 mL) 溶液に室温に加え、60°Cで2時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 5→100%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより標題化合物 (25.00 mg, 0.047 mmol, 43.6%) を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 1.30 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.35 (6H, s), 1.63–1.82 (2H, m), 2.17–2.31 (2H, m), 2.38–2.60 (2H, m), 2.70–2.86 (1H, m), 3.03–3.16 (1H, m), 3.19 (3H, s), 3.40–3.57 (3H, m), 3.88–4.07 (3H, m), 5.60 (1H, s), 6.70–6.88 (2H, m)

, 7.05–7.25 (2H, m), 7.43 (1H, d, J=9.4 Hz), 10.64 (1H, s), 12.03 (1H, brs).

[0938] 実施例165

(1R)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)-6-エトキシ-2-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)アセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド

HATU (43.1 mg, 0.11 mmol) を (R)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)-6-エトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド塩酸塩 (43 mg, 0.09 mmol)、DIEA (0.040 mL, 0.23 mmol) および 2-(3-ヒドロキシイソオキサゾール-5-イル)酢酸 (16.23 mg, 0.11 mmol) の DMF (4 mL) 溶液に室温に加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Dio1, 溶媒勾配; 20→100%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより標題化合物 (22.00 mg, 0.040 mmol, 42.8%) を白色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.30 (3H, t, J=6.8 Hz), 1.35 (6H, s), 2.75–2.90 (1H, m), 3.05–3.24 (4H, m), 3.44 (2H, s), 3.52–3.66 (1H, m), 3.91–4.14 (5H, m), 5.61 (1H, s), 5.90 (1H, s), 6.75–6.89 (2H, m), 7.06–7.24 (2H, m, J=13.2 Hz), 7.45 (1H, d, J=9.1 Hz), 10.69 (1H, s), 11.10 (1H, s).

[0939] 実施例166

5-((1R)-6-エトキシ-1-((4-(1-エトキシ-2-メチル

プロパン-2-イル)-3, 5-ジフルオロフェニル)カルバモイル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-5-オキソペンタン酸 (工程1)

水素化ナトリウム(60%油性, 1.726 g, 43.15 mmol)を2-(4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2, 6-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン-1-オール(7.62 g, 17.26 mmol)およびヨードエタン(3.49 mL, 43.15 mmol)のDMF(30 mL)溶液に5℃で加え、室温で14時間攪拌した。反応混合物に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Diол, 溶媒勾配; 5→20%酢酸エチル/ヘキサン)によって精製することにより4-(1-エトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-3, 5-ジフルオロ-N, N-ビス(4-メトキシベンジル)アニリン(8.51 g, 18.12 mmol, 105%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.14 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.39 (6H, t, $J=2.1$ Hz), 3.47 (2H, d, $J=7.2$ Hz), 3.53 (2H, s), 3.79 (6H, s), 4.46 (4H, s), 6.17 (2H, d, $J=14.4$ Hz), 6.79–6.91 (4H, m), 7.11 (4H, d, $J=8.7$ Hz)。

[0940] (工程2)

4-(1-エトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-3, 5-ジフルオロ-N, N-ビス(4-メトキシベンジル)アニリン(8.51 g, 18.12 mmol)、1N塩酸(36.2 mL)および10%パラジウム-炭素(1.929 g, 0.91 mmol, 50% wet)のMeOH(164 mL)溶液を4気圧の水素雰囲気下、室温で1.5時間攪拌した。触媒をろ別した後、ろ液を減圧下に濃縮した。得られた残渣を酢酸エチ

ルに溶解させ、1 N水酸化ナトリウム水溶液、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒勾配；5→20%酢酸エチル／ヘキサン）によって精製することにより4-（1-エトキシ-2-メチルプロパン-2-イル）-3, 5-ジフルオロアニリン（3.87 g, 16.88 mmol, 93%）を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.13 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.40 (6H, t, $J=2.5$ Hz), 3.40–3.50 (2H, m, $J=7.2, 7.2, 7.2$ Hz), 3.53 (2H, s), 3.57–3.87 (2H, m), 6.09 (1H, s), 6.13 (1H, s).

[0941] (工程3)

T3P (4.62 mL, 7.85 mmol) を2-(tert-ブトキシカルボニル)-6-エトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボン酸 (841 mg, 2.62 mmol)、4-(1-エトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-3, 5-ジフルオロアニリン (600 mg, 2.62 mmol)、DIEA (2.285 mL, 13.09 mmol) およびDMAP (320 mg, 2.62 mmol) の酢酸エチル (5 mL) 溶液に加え、60°Cで終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒勾配；3→50%酢酸エチル／ヘキサン）によって精製し、酢酸エチル／ヘキサンで結晶化させることにより6-エトキシ-1-（（4-（1-エトキシ-2-メチルプロパン-2-イル）-3, 5-ジフルオロフェニル）カルバモイル）-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル (700 mg, 1.314 mmol, 50.2%) を白色結晶として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.10 (3H, t, $J=$

7.0 Hz), 1.36–1.45 (9H, m), 1.51 (9H, s), 2.76–2.98 (2H, m), 3.44 (2H, q, J=6.8 Hz), 3.54 (3H, s), 3.62–3.78 (1H, m), 4.03 (2H, q, J=6.8 Hz), 5.55 (1H, brs), 6.71 (1H, d, J=2.3 Hz), 6.80 (1H, dd, J=8.3, 2.6 Hz), 6.95–7.08 (2H, m, J=12.5 Hz), 7.10–7.22 (1H, m), 8.92 (1H, s).

[0942] (工程4)

6-エトキシ-1-((4-(1-エトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-3,5-ジフルオロフェニル)カルバモイル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル(0.70 g)をキラルカラムクロマトグラフィーによって光学分割した。保持時間小の分取画分を濃縮することにより(R)-6-エトキシ-1-((4-(1-エトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-3,5-ジフルオロフェニル)カルバモイル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル(0.32 g, >99% ee)を、保持時間大の分取画分を濃縮することにより(S)-6-エトキシ-1-((4-(1-エトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-3,5-ジフルオロフェニル)カルバモイル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル(0.32 g, 92.2% ee)をそれぞれ白色固体として得た。

キラルカラムクロマトグラフィーによる精製条件

カラム: CHIRALPAK IA (QK001) 50mm ID×500mm L

溶媒: ヘキサン/EtOH=850/150

流速: 80 mL/min

温度: 30°C

検出法: UV220nm

[0943] (工程5)

4 N塩化水素/酢酸エチル (4 mL) を (R)-6-エトキシ-1-(4-(1-エトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-3,5-ジフルオロフェニル)カルバモイル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル (320 mg, 0.60 mmol) の酢酸エチル (2 mL) 溶液に加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、析出物をヘキサンでろ取することにより (R)-6-エトキシ-N-(4-(1-エトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-3,5-ジフルオロフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド塩酸塩 (273 mg, 0.582 mmol, 97%) を白色固体として得た。

MS (API) : 理論値 468.96, 実測値 433.4 (M-HCl +H)

[0944] (工程6)

ジヒドロ-2H-ピラン-2,6(3H)-ジオン (83 mg, 0.73 mmol) を (R)-6-エトキシ-N-(4-(1-エトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-3,5-ジフルオロフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド塩酸塩 (285 mg, 0.61 mmol) および TEA (0.102 mL, 0.73 mmol) の THF (5 mL) 溶液に室温に加え、60°C で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 10→100%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより標題化合物 (308 mg, 0.563 mmol, 93%) を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 1.01 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.30 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.35 (6H, s), 1.58-1.83 (2H, m), 2.18-2.32 (2H, m), 2.35-2.60 (2H, m), 2.74-2.88 (1H,

m), 3.04–3.18 (1H, m), 3.37 (2H, q, J=7.2 Hz), 3.44–3.58 (3H, m), 3.99 (3H, q, J=7.2 Hz), 5.60 (1H, s), 6.70–6.88 (2H, m), 7.09–7.26 (2H, m), 7.43 (1H, d, J=9.1 Hz), 10.64 (1H, s), 12.05 (1H, brs).

$[\alpha]_{D^{25}} -10.4$ (c 0.251, MeOH)

[0945] 実施例167

(1R)-6-エトキシ-N-(4-(1-エトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-3,5-ジフルオロフェニル)-2-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)カルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド

HATU (38.9 mg, 0.10 mmol) を (R)-6-エトキシ-N-(4-(1-エトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-3,5-ジフルオロフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド塩酸塩 (40 mg, 0.09 mmol)、DIEA (0.036 mL, 0.20 mmol) および 3-ヒドロキシイソオキサゾール-5-カルボン酸 (13.21 mg, 0.10 mmol) の DMF (4 mL) 溶液に室温で加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 5→90%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより標題化合物 (30.0 mg, 0.055 mmol, 64.7%) を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.02 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.30 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.36 (6H, s), 2.78–2.94 (1H, m), 3.05–3.22 (1H, m), 3.35–3.42 (2H, m), 3.49 (2H, s), 3.62–3.80 (1H, m, J=8.7 Hz), 4.01 (2H, q, J

=6.9 Hz), 4.10–4.22 (1H, m), 5.64 (1H, s), 6.58 (1H, s), 6.78–6.90 (2H, m), 7.11–7.24 (2H, m), 7.49 (1H, d, J=9.1 Hz), 10.80 (1H, s), 11.75 (1H, s).

[0946] 実施例168

(1R)-6-エトキシ-N-(4-(1-エトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-3,5-ジフルオロフェニル)-2-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)アセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド

HATU (38.9 mg, 0.10 mmol) を (R)-6-エトキシ-N-(4-(1-エトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-3,5-ジフルオロフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド塩酸塩 (40 mg, 0.09 mmol)、DIEA (0.036 mL, 0.20 mmol) および 2-(3-ヒドロキシイソオキサゾール-5-イル)酢酸 (14.65 mg, 0.10 mmol) の DMF (4 mL) 溶液に室温に加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Dio1, 溶媒勾配; 20→100%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製し、酢酸エチル/ヘキサンで固体化させることにより標題化合物 (15.00 mg, 0.027 mmol, 31.5%) を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.01 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.30 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.35 (6H, brs), 2.76–2.88 (1H, m), 3.05–3.19 (1H, m), 3.33–3.41 (2H, m), 3.48 (2H, s), 3.52–3.64 (1H, m), 3.86–4.15 (5H, m), 5.61 (1H, s), 5.91 (1H, s), 6.76–6.88 (2H, m)

), 7.17 (2H, d, $J=12.8$ Hz), 7.45 (1H, d, $J=9.1$ Hz), 10.68 (1H, s), 11.10 (1H, s).

[0947] 実施例169

(1R)-N-(7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-2-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)アセチル)-6-(メトキシメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド

HATU (273 mg, 0.72 mmol) を (R)-N-(7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-6-(メトキシメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド塩酸塩 (251 mg, 0.60 mmol)、DIEA (0.251 mL, 1.44 mmol) および 2-(3-ヒドロキシイソオキサゾール-5-イル)酢酸 (103 mg, 0.72 mmol) の DMF (4 mL) 溶液に室温に加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 5→90%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより標題化合物 (208 mg, 0.410 mmol, 68.4%) を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.28 (6H, s), 1.86 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.79–2.92 (3H, m), 3.05–3.19 (1H, m), 3.31 (3H, s), 3.65 (1H, ddd, $J=12.3, 8.3, 4.3$ Hz), 3.86–4.17 (3H, m), 4.36 (2H, s), 5.74 (1H, s), 5.84–5.96 (1H, m), 7.07–7.30 (4H, m), 7.54 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 10.51 (1H, s), 11.11 (1H, s).

$[\alpha]_D^{25} +22.7$ (c 0.2510, MeOH)

[0948] 実施例 170

(1R) -N-(4-(1-エトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-3,5-ジフルオロフェニル)-2-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)アセチル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド

(工程 1)

T3P (4.62 mL, 7.85 mmol) を 4-(1-エトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-3,5-ジフルオロアニリン (600 mg, 2.62 mmol)、2-(tert-ブトキシカルボニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボン酸 (885 mg, 2.88 mmol)、DMAP (352 mg, 2.88 mmol) および DIEA (2.285 mL, 13.09 mmol) の酢酸エチル (30 mL) 溶液に加え、80°C で 2 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒; 酢酸エチル/ヘキサン) によって精製し、さらに分取 HPLC (C18、移動相: 水/アセトニトリル (0.1% TFA 含有系)) によって精製することにより 1-((4-(1-エトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-3,5-ジフルオロフェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル (644 mg, 1.242 mmol, 47.5%) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.10 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.39-1.44 (6H, m), 1.52 (9H, s), 2.78-2.97 (2H, m), 3.44 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 3.51-3.74 (4H, m), 3.80 (3H, s), 5.56 (1H, brs), 6.69-6.76 (1H, m), 6.81 (1H, dd, $J=8.3, 2.6$ Hz), 6.96-7.09 (2H, m), 7.

1.8 (1H, brs), 8.96 (1H, brs).

[0949] (工程2)

1-((4-(1-エトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-3,5-ジフルオロフェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル (0.45 g) をキラルカラムクロマトグラフィーによって光学分割した。保持時間小の分取画分を濃縮することにより (R)-1-((4-(1-エトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-3,5-ジフルオロフェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル (0.19 g, >99% ee) を、保持時間大の分取画分を濃縮することにより (S)-1-((4-(1-エトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-3,5-ジフルオロフェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル (0.20 g, >99% ee) をそれぞれ白色固体として得た。

キラルカラムクロマトグラフィーによる精製条件

カラム: CHIRALPAK IA (QK001) 50mm ID×500mm L

溶媒: ヘキサン/EtOH=850/150

流速: 80 mL/min

温度: 30°C

検出法: UV 220nm

[0950] (工程3)

冷却したTFA (2.0 mL) を (R)-1-((4-(1-エトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-3,5-ジフルオロフェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル (194 mg, 0.37 mmol) に加え、室温で2分間攪拌した。反応混合物を氷および炭酸水素ナトリウム水溶液

に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去することにより粗 (R) - N - (4 - (1 - エトキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 3, 5 - ジフルオロフェニル) - 6 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - カルボキサミド (157 mg, 0.375 mmol, 100%) を白色固体として得た。

MS (API) : 理論値 418.5, 実測値 417.2 (M-H)

[0951] (工程4)

HATU (54.5 mg, 0.14 mmol) を粗 (R) - N - (4 - (1 - エトキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 3, 5 - ジフルオロフェニル) - 6 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - カルボキサミド (50 mg, 0.12 mmol)、DIEA (0.041 mL, 0.24 mmol)、2 - (3 - ヒドロキシイソキサゾール - 5 - イル) 酢酸 (20.52 mg, 0.14 mmol) のDMF (2.0 mL) 溶液に室温に加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 50→100%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製し、酢酸エチル/ヘキサンで再結晶化することにより標題化合物 (21.1 mg, 0.039 mmol, 32.5%) を白色結晶として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 1.01 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.35 (6H, s), 2.76-2.89 (1H, m), 3.05-3.20 (1H, m), 3.36 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 3.48 (2H, s), 3.52-3.64 (1H, m), 3.73 (3H, s), 3.90-4.15 (3H, m), 5.56-5.70 (1H, m), 5.83-5.96 (1H, m), 6.76-6.88 (2H, m), 7.17 (2H, d, $J=13.2$ Hz), 7.47 (1H,

d, J = 9.4 Hz), 10.68 (1H, s), 11.10 (1H, s).

[0952] 実施例 171

(1R)-N-(4-(1-エトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-3,5-ジフルオロフェニル)-2-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)カルボニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド

HATU (54.5 mg, 0.14 mmol) を (R)-N-(4-(1-エトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-3,5-ジフルオロフェニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド (50 mg, 0.12 mmol)、DIEA (0.041 mL, 0.24 mmol)、3-ヒドロキシイソオキサゾール-5-カルボン酸 (18.51 mg, 0.14 mmol) の DMF (2.0 mL) 溶液に室温に加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 50→100% 酢酸エチル/ヘキサン, 0→10% MeOH/酢酸エチル) によって精製し、酢酸エチル/ヘキサンで固体化することにより標題化合物 (46.3 mg, 0.087 mmol, 73.2%) を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.02 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.36 (6H, s), 2.83–2.92 (1H, m), 3.06–3.22 (1H, m), 3.37 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.49 (2H, s), 3.67–3.80 (4H, m), 4.11–4.22 (1H, m), 5.55–5.68 (1H, m), 6.41–6.62 (1H, m), 6.81–6.91 (2H, m), 7.10–7.25 (2H, m), 7.48–7.58 (1H, m), 10.43–10.85 (1H, m), 11.76 (1H, brs).

[0953] 実施例 172

5-(1R)-1-((4-(1-エトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-3,5-ジフルオロフェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-5-オキソペンタン酸ジヒドロ-2H-ピラン-2,6(3H)-ジオン(297 mg, 2.60 mmol)を(R)-N-(4-(1-エトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-3,5-ジフルオロフェニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド(790 mg, 1.74 mmol)およびTEA(0.726 mL, 5.21 mmol)のTHF(15 mL)溶液に室温に加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒勾配; 50→100%酢酸エチル/ヘキサン)によって精製し、酢酸エチル/ヘキサンで結晶化することにより標題化合物(568.1 mg, 1.067 mmol, 61.4%)を白色結晶として得た。

$[\alpha]_D^{25} -3.3$ (c 0.2530, MeOH)

[0954] 実施例 173

(5R)-N-(4-(エチル(ジメチル)シリル)-3,5-ジフルオロフェニル)-6-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)アセチル)-2-(メトキシメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-カルボキサミド

(工程1)

T3P(32.8 mL, 55.73 mmol)を6-(tert-ブトキシカルボニル)-2-(エトキシカルボニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-カルボン酸(7.16 g, 20.44 mmol)、4-(エチルジメチルシリル)-3,5-ジフルオロアニリン(4.0 g, 18.58 mmol)、DMAP(2.497 g, 20.44 mmol)、およびDIEA(16.22 mL, 92.89 mmol)の酢酸エチル(120 mL)溶液に加え、80℃で2時間

攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；酢酸エチル／ヘキサン）によって精製することにより5-（（4-（エチルジメチルシリル）-3, 5-ジフルオロフェニル）カルバモイル）-7, 8-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-2, 6（5H）-ジカルボン酸 2-エチル 6-tert-ブチル（4.61 g, 8.42 mmol, 45.3%）を灰白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 0.31 (6H, t, $J = 1.5$ Hz), 0.74–0.85 (2H, m), 0.89–0.98 (3H, m), 1.43 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.55 (9H, s), 3.11–3.22 (2H, m), 3.42–3.63 (1H, m), 4.05–4.14 (1H, m), 4.43–4.54 (2H, m), 5.76 (1H, brs), 6.97–7.06 (2H, m), 7.74 (1H, brs), 8.03 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 9.11 (1H, brs).

[0955] (工程2)

水素化ホウ素ナトリウム（0.953 g, 25.20 mmol）を5-（（4-（エチルジメチルシリル）-3, 5-ジフルオロフェニル）カルバモイル）-7, 8-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-2, 6（5H）-ジカルボン酸 2-エチル 6-tert-ブチル（4.6 g, 8.40 mmol）および塩化カルシウム（1.398 g, 12.60 mmol）のEtOH（45 mL）およびTHF（45 mL）混合溶液に0℃で加え、室温で5時間攪拌した。反応混合物に1N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；酢酸エチル／ヘキサン）によって精製することにより5-（（4-（エチルジメチルシリル）-3, 5-ジフルオロフェニル）カルバモイル）-

2-(ヒドロキシメチル)-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-カルボン酸 tert-ブチル(1.45 g, 2.87 mmol, 34.1%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.25-0.35 (6H, m), 0.71-0.85 (2H, m), 0.89-0.99 (3H, m), 1.55 (9H, s), 2.99-3.10 (2H, m), 3.52 (1H, brs), 3.75 (1H, brs), 4.03-4.14 (1H, m), 4.74 (2H, s), 5.69 (1H, brs), 6.97-7.06 (2H, m), 7.12-7.19 (1H, m), 7.61 (1H, brs), 9.13 (1H, brs).

[0956] (工程3)

塩化メタンスルホニル(0.444 mL, 5.74 mmol)を5-(4-(エチルジメチルシリル)-3,5-ジフルオロフェニル)カルバモイル)-2-(ヒドロキシメチル)-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-カルボン酸 tert-ブチル(1.45 g, 2.87 mmol)およびTEA(0.799 mL, 5.74 mmol)のTHF(30 mL)溶液に0°Cで加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒; 酢酸エチル/ヘキサン)によって精製することにより5-(4-(エチルジメチルシリル)-3,5-ジフルオロフェニル)カルバモイル)-2-(メチルスルホニル)オキシ)メチル)-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-カルボン酸 tert-ブチル(1.97 g, 3.37 mmol, 118%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.25-0.36 (6H, m), 0.72-0.85 (2H, m), 0.88-1.00 (3H, m), 1.55 (9H, s), 2.92-3.16 (5H, m), 3.49 (

1 H, b r s), 4. 02–4. 16 (1 H, m), 5. 31 (2 H, s), 5. 72 (1 H, b r s), 6. 96–7. 07 (2 H, m), 7. 39 (1 H, d, J=7. 9 Hz), 7. 66 (1 H, b r s), 9. 09 (1 H, b r s).

[0957] (工程4)

5-((4-(エチルジメチルシリル)-3,5-ジフルオロフェニル)カルバモイル)-2-(((メチルスルホニル)オキシ)メチル)-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-カルボン酸 tert-ブチル (1.80 g, 3.08 mmol) の MeOH (40 mL) 溶液を 60°C で終夜攪拌した後、反応混合物を減圧下に濃縮した。得られた残渣の THF (40.0 mL) 溶液に TEA (0.516 mL, 3.70 mmol) および Boc₂O (0.859 mL, 3.70 mmol) を室温に加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒; 酢酸エチル/ヘキサン) によって精製し、さらに分取 HPLC (C18、移動相: 水/アセトニトリル (0.1% TFA 含有系)) によって精製することにより 5-((4-(エチルジメチルシリル)-3,5-ジフルオロフェニル)カルバモイル)-2-(メトキシメチル)-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-カルボン酸 tert-ブチル (970 mg, 1.867 mmol, 60.5%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.31 (6H, t, J=1.5 Hz), 0.71–0.85 (2H, m), 0.89–0.99 (3H, m), 1.54 (9H, s), 2.97–3.12 (2H, m), 3.43–3.62 (4H, m), 4.00–4.15 (1H, m), 4.51–4.60 (2H, m), 5.68 (1H, b r s), 6.95–7.07 (2H, m), 7.33 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.61 (1H, b r s), 9.08 (1H, b r s).

[0958] (工程5)

5 - ((4 - (エチルジメチルシリル) - 3, 5 - ジフルオロフェニル) カルバモイル) - 2 - (メトキシメチル) - 7, 8 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 (5H) - カルボン酸 tert - ブチル (0.72 g) をキラルカラムクロマトグラフィーによって光学分割した。保持時間小の分取画分を濃縮することにより (R) - 5 - ((4 - (エチルジメチルシリル) - 3, 5 - ジフルオロフェニル) カルバモイル) - 2 - (メトキシメチル) - 7, 8 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 (5H) - カルボン酸 tert - ブチル (0.33 g, >99% ee) を、保持時間大の分取画分を濃縮することにより (S) - 5 - ((4 - (エチルジメチルシリル) - 3, 5 - ジフルオロフェニル) カルバモイル) - 2 - (メトキシメチル) - 7, 8 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 (5H) - カルボン酸 tert - ブチル (0.33 g, >99% ee) をそれぞれ白色固体として得た。

キラルカラムクロマトグラフィーによる精製条件

カラム : CHIRALPAK IA (QK001) 50 mm ID × 500 mm L

溶媒 : ヘキサン / EtOH = 850 / 150

流速 : 80 mL / min

温度 : 30 °C

検出法 : UV 220 nm

[0959] (工程6)

冷却した TFA (3.0 mL) を (R) - 5 - ((4 - (エチルジメチルシリル) - 3, 5 - ジフルオロフェニル) カルバモイル) - 2 - (メトキシメチル) - 7, 8 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 (5H) - カルボン酸 tert - ブチル (333 mg, 0.64 mmol) に加え、室温で2分間攪拌した。反応混合物を氷および炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム

で乾燥後、溶媒を減圧下に留去することにより粗 (R) - N - (4 - (エチルジメチルシリル) - 3, 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - (メトキシメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 5 - カルボキサミド (266.4 mg, 0.635 mmol, 99%) を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 0.22 - 0.38 (6H, m), 0.73 - 0.86 (2H, m), 0.86 - 1.00 (3H, m), 2.84 - 3.11 (2H, m), 3.14 - 3.35 (2H, m), 3.46 (3H, s), 4.47 - 4.60 (2H, m), 4.67 (1H, s), 7.02 - 7.14 (2H, m), 7.30 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.97 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 9.63 (1H, brs).

[0960] (工程7)

HATU (32.6 mg, 0.09 mmol) を (R) - N - (4 - (エチルジメチルシリル) - 3, 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - (メトキシメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 5 - カルボキサミド (30 mg, 0.07 mmol)、DIEA (0.024 mL, 0.14 mmol) および 2 - (3 - ヒドロキシイソキサゾール - 5 - イル) 酢酸 (12.28 mg, 0.09 mmol) の DMF (2.0 mL) 溶液に室温で加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 0 → 50% 酢酸エチル / ヘキサン) によって精製し、酢酸エチル / ヘキサンで再結晶化することにより (7.8 mg, 0.014 mmol, 20.03%) を白色結晶として得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 0.28 (6H, s), 0.68 - 0.80 (2H, m), 0.84 - 0.94 (3H, m), 2.90 - 3.05 (1H, m), 3.08 - 3.22 (1H, m), 3.3

4 (3H, s), 3.81–3.95 (1H, m), 3.96–4.20 (3H, m), 4.46 (2H, s), 5.80 (1H, s), 5.91 (1H, s), 7.21 (2H, d, J=9.8 Hz), 7.28–7.38 (1H, m), 7.85–7.95 (1H, m), 10.80–10.99 (1H, m), 11.12 (1H, brs).

[0961] 実施例174

(5R)-N-(4-(エチル(ジメチル)シリル)-3,5-ジフルオロフェニル)-6-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)カルボニル)-2-(メトキシメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-カルボキサミド

HATU (32.6 mg, 0.09 mmol) を (R)-N-(4-(エチルジメチルシリル)-3,5-ジフルオロフェニル)-2-(メトキシメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-カルボキサミド (30 mg, 0.07 mmol)、DIEA (0.024 mL, 0.14 mmol) および 3-ヒドロキシイソオキサゾール-5-カルボン酸 (11.08 mg, 0.09 mmol) の DMF (2.0 mL) 溶液に室温に加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 50→100% 酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより標題化合物 (13.6 mg, 0.026 mmol, 35.8%) を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 0.29 (6H, s), 0.67–0.80 (2H, m), 0.84–0.95 (3H, m), 2.92–3.12 (1H, m), 3.13–3.26 (1H, m), 3.35 (3H, s), 3.94–4.07 (1H, m), 4.15–4.28 (1H, m), 4.47 (2H, s), 5.82 (1H, s), 6.61 (1H, s), 7.23 (2H, d, J=9.4 Hz), 7.36 (1H, d

, J=7.9 Hz), 7.96 (1H, d, J=7.9 Hz), 10.63-11.20 (1H, m), 11.81 (1H, brs).

[0962] 実施例175

5-(5R)-5-(4-(エチル(ジメチル)シリル)-3,5-ジフルオロフェニル)カルバモイル)-2-(メトキシメチル)-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)-5-オキソペンタン酸

ジヒドロ-2H-ピラン-2,6(3H)-ジオン(12.24 mg, 0.11 mmol)を(R)-N-(4-(エチルジメチルシリル)-3,5-ジフルオロフェニル)-2-(メトキシメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-カルボキサミド(30 mg, 0.07 mmol)およびTEA(0.020 mL, 0.14 mmol)のTHF(8.0 mL)溶液に室温に加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒勾配; 50→100%酢酸エチル/ヘキサン)によって精製することにより標題化合物(19.8 mg, 0.037 mmol, 51.9%)を無色油状物として得た。

¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆): δ 0.29(6H, d, J=1.5 Hz), 0.68-0.80(2H, m), 0.84-0.95(3H, m), 1.64-1.82(2H, m), 2.18-2.37(2H, m), 2.41-2.66(2H, m), 2.87-3.21(2H, m), 3.34(3H, d, J=1.5 Hz), 3.74-3.88(1H, m), 3.97-4.12(1H, m), 4.45(2H, s), 5.79(1H, s), 7.22(2H, d, J=9.8 Hz), 7.31(1H, d, J=7.9 Hz), 7.90(1H, d, J=7.9 Hz), 10.89(1H, s), 11.49(1H, brs).

[0963] 実施例176

5-(1R)-1-(7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒ

ドロー1H-インデン-5-イル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-5-オキソペンタン酸

ジヒドロ-2H-ピラン-2,6(3H)-ジオン(220 mg, 1.93 mmol)を上記と同様にして合成できる(R)-N-(7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド塩酸塩(520 mg, 1.28 mmol)およびTEA(0.537 mL, 3.85 mmol)のTHF(10 mL)溶液に室温で加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒勾配; 50→100%酢酸エチル/ヘキサン)によって精製し、酢酸エチル/ヘキサンで結晶化させることにより標題化合物(531.3 mg, 1.101 mmol, 86%)を白色結晶として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.28 (6H, d, $J=1.5$ Hz), 1.63-1.81 (2H, m), 1.86 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.20-2.32 (2H, m), 2.35-2.62 (2H, m), 2.69-2.90 (3H, m), 3.04-3.19 (1H, m), 3.45-3.60 (1H, m), 3.72 (3H, s), 3.92-4.08 (1H, m), 5.53-5.69 (1H, m), 6.75-6.86 (2H, m), 7.12-7.27 (2H, m), 7.41-7.52 (1H, m), 10.35-10.48 (1H, m), 12.05 (1H, brs).

$[\alpha]_D^{25} + 2.7$ (c 0.2535, MeOH)

[0964] 実施例177

4-((5R)-5-((7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモイル)-2-メトキシ-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)-4-オキソブタ

ン酸

無水コハク酸 (58.8 mg, 0.59 mmol) を (R)-N-(7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-2-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-カルボキサミド (167 mg, 0.45 mmol) および TEA (95 μ L, 0.68 mmol) の THF (3.9 mL) 溶液に室温に加え、室温で15時間攪拌した。反応混合物に水を加え、pHが4になるまで2N塩酸を加えた。次いで、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Diol, 溶媒勾配; 30 \rightarrow 100%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより標題化合物 (162.0 mg, 0.345 mmol, 76%) を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.31 (6H, s), 1.87 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.69–2.93 (7H, m), 2.97–3.06 (2H, m), 3.72–3.83 (1H, m), 3.91 (3H, s), 3.98 (1H, dt), 5.99 (1H, s), 6.63 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.01–7.09 (2H, m), 7.45 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 8.81 (1H, s).

[0965] 実施例178

4-((5R)-5-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-2-メトキシ-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)-4-オキソブタン酸

無水コハク酸 (30.7 mg, 0.31 mmol) を (R)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-2-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-カルボキサミド (100 mg, 0.26 mmol) および TEA (0.071 mL, 0.51 mmol) の THF (2.0 mL) 溶液に室温に加え、室

温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒勾配；50→100%酢酸エチル／ヘキサン）によって精製することにより標題化合物（91.6 mg, 0.186 mmol, 73.0%）を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 0.30 (9H, s), 2.43–2.54 (2H, m), 2.65–2.79 (2H, m), 2.83–2.97 (1H, m), 3.00–3.13 (1H, m), 3.75–3.90 (4H, m), 3.97–4.12 (1H, m), 5.66–5.76 (1H, m), 6.73 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.15–7.29 (2H, m), 7.70–7.81 (1H, m), 10.76 (1H, s), 12.08 (1H, br s).

[0966] 実施例179

5-(1R)-1-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-エトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-5-オキソペンタン酸

(工程1)

T3P (4.39 mL, 7.47 mmol) を 2-(tert-ブトキシカルボニル)-6-エトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボン酸 (0.8 g, 2.49 mmol)、3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)アニリン (0.501 g, 2.49 mmol)、DIEA (2.174 mL, 12.45 mmol) および DMAP (0.304 g, 2.49 mmol) の酢酸エチル (25 mL) 溶液に加え、70°Cで20時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒勾配；2→40%酢酸エチル／ヘキサン）によって精製すること

により 1 - ((3 , 5 - ジフルオロ - 4 - (トリメチルシリル) フェニル) カルバモイル) - 6 - エトキシ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - カルボン酸 tert - ブチル (1 . 1 1 0 g , 2 . 2 0 0 m m o l , 8 8 %) を白色固体として得た。

^1H NMR (3 0 0 M H z , C D C l ₃) : δ 0 . 2 6 - 0 . 3 6 (9 H , m) , 1 . 4 1 (3 H , t , J = 7 . 0 H z) , 1 . 5 2 (9 H , s) , 2 . 6 6 - 2 . 9 5 (2 H , m) , 3 . 3 5 - 3 . 7 7 (2 H , m) , 4 . 0 3 (2 H , q , J = 7 . 2 H z) , 5 . 5 6 (1 H , b r s) , 6 . 7 2 (1 H , s) , 6 . 8 0 (1 H , d d , J = 8 . 3 , 2 . 6 H z) , 7 . 0 2 (2 H , d , J = 9 . 1 H z) , 7 . 0 9 - 7 . 2 2 (1 H , m , J = 8 . 3 H z) , 9 . 0 9 (1 H , b r s) .

[0967] (工程 2)

1 - ((3 , 5 - ジフルオロ - 4 - (トリメチルシリル) フェニル) カルバモイル) - 6 - エトキシ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - カルボン酸 tert - ブチル (1 . 0 9 g) をキラルカラムクロマトグラフィーによって光学分割した。保持時間小の分取画分を濃縮することにより (R) - 1 - ((3 , 5 - ジフルオロ - 4 - (トリメチルシリル) フェニル) カルバモイル) - 6 - エトキシ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - カルボン酸 tert - ブチル (0 . 4 3 6 g , > 9 9 % e e) を、保持時間大の分取画分を濃縮することにより (S) - 1 - ((3 , 5 - ジフルオロ - 4 - (トリメチルシリル) フェニル) カルバモイル) - 6 - エトキシ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - カルボン酸 tert - ブチル (0 . 4 4 1 g , > 9 9 % e e) をそれぞれ白色固体として得た。

キラルカラムクロマトグラフィーによる精製条件

カラム CHIRALPAK IA 50mmID×500mmL

溶媒 : ヘキサン / EtOH = 950 / 50

流速 : 80 mL / min

温度：30℃

検出法：UV 220 nm

[0968] (工程3)

冷却したTFA (6 mL) を (R) - 1 - ((3, 5 - ジフルオロ - 4 - (トリメチルシリル) フェニル) カルバモイル) - 6 - エトキシ - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - カルボン酸 tert - ブチル (436 mg, 0.86 mmol) に加え、氷水下で30分攪拌した。反応混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去することにより (R) - N - (3, 5 - ジフルオロ - 4 - (トリメチルシリル) フェニル) - 6 - エトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - カルボキサミド (350 mg, 0.865 mmol, 100%) を白色ガム状物質として得た。

MS (API) : 理論値 404.5, 実測値 405.1 (M+H)

[0969] (工程4)

ジヒドロ - 2H - ピラン - 2, 6 (3H) - ジオン (26.7 mg, 0.23 mmol) を (R) - N - (3, 5 - ジフルオロ - 4 - (トリメチルシリル) フェニル) - 6 - エトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - カルボキサミド (63 mg, 0.16 mmol) および TEA (0.033 mL, 0.23 mmol) の THF (2 mL) 溶液に室温に加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配 ; 10 → 90% 酢酸エチル / ヘキサン) によって精製し、酢酸エチル / ヘキサンで結晶化することにより標題化合物 (25.00 mg, 0.048 mmol, 31.0%) を白色結晶として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) : δ 0.29 (9H, s), 1.30 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.59 - 1.83 (2H,

m), 2.17–2.32 (3H, m), 2.38–2.61 (1H, m), 2.70–2.86 (1H, m), 3.04–3.18 (1H, m), 3.50 (1H, t, J=8.3 Hz), 3.91–4.07 (3H, m), 5.61 (1H, s), 6.73–6.85 (2H, m), 7.20 (2H, d, J=9.8 Hz), 7.44 (1H, d, J=9.1 Hz), 10.76 (1H, s), 12.06 (1H, brs).

$[\alpha]_{D}^{25} -11.1$ (c 0.2500, MeOH)

[0970] 実施例180

4-((1R)-1-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-エトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-4-オキソブタン酸

無水コハク酸 (30.4 mg, 0.30 mmol) を (R)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-6-エトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド (82 mg, 0.20 mmol) および TEA (0.042 mL, 0.30 mmol) の THF (6 mL) 溶液に室温に加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 20→90% 酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより標題化合物 (1.0 mg, 0.121 mmol, 59.6%) を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 0.29 (9H, s), 1.30 (3H, t, J=7.0 Hz), 2.40–2.48 (2H, m), 2.63–2.89 (3H, m), 3.05–3.22 (1H, m), 3.43–3.60 (1H, m), 3.94–4.09 (3H, m), 5.55–5.67 (1H, m), 6.72–6.88 (2H, m), 7.12–7.26 (2H, m), 7.42 (1H, d, J=8.3 Hz), 10.72 (1H, s), 12.05 (1H, brs).

[0971] 実施例 181

5 - ((1 R) - 6 - ((ジフルオロメトキシ) メチル) - 1 - ((3 , 5 - ジフルオロ - 4 - (トリメチルシリル) フェニル) カルバモイル) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - イル) - 5 - オキソペンタン酸
ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 , 6 (3 H) - ジオン (22.15 mg , 0.19 mmol) を上記と同様にして合成できる (R) - N - (3 , 5 - ジフルオロ - 4 - (トリメチルシリル) フェニル) - 6 - ((ジフルオロメトキシ) メチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - カルボキサミド (57 mg , 0.13 mmol) および TEA (0.027 mL , 0.19 mmol) の THF (6 mL) 溶液に室温に加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配 ; 10 → 90 % 酢酸エチル / ヘキサン) によって精製することにより標題化合物 (31.0 mg , 0.056 mmol , 43.2 %) を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz , DMSO- d_6) : δ 0.30 (9H , s) , 1.73 (2H , dq , $J = 15.0 , 7.3$ Hz) , 2.18 - 2.35 (3H , m) , 2.38 - 2.61 (1H , m) , 2.80 - 2.94 (1H , m) , 3.04 - 3.22 (1H , m) , 3.57 (1H , ddd , $J = 12.4 , 8.4 , 4.2$ Hz) , 3.96 - 4.10 (1H , m) , 4.86 (2H , s) , 5.71 (1H , s) , 6.77 (1H , t , $J = 75.5$ Hz) , 7.15 - 7.31 (4H , m) , 7.56 (1H , d , $J = 7.9$ Hz) , 10.83 (1H , s) , 12.05 (1H , brs) .

[0972] 実施例 182

5 - ((1 R) - 6 - エトキシ - 1 - ((7 - フルオロ - 1 , 1 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル) カルバモイル) - 3 , 4

ージヒドロイソキノリン-2 (1H) -イル) -5-オキソペンタン酸

(工程1)

6-エトキシ-1-((7-フルオロ-1, 1-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモイル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -カルボン酸 tert-ブチル (0.786 g) をキラルカラムクロマトグラフィーによって光学分割した。保持時間小の分取画分を濃縮することにより (R) -6-エトキシ-1-((7-フルオロ-1, 1-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモイル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -カルボン酸 tert-ブチル (0.367 g, >99% ee) を、保持時間大の分取画分を濃縮することにより (S) -6-エトキシ-1-((7-フルオロ-1, 1-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモイル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -カルボン酸 tert-ブチル (0.358 g, 97.9% ee) をそれぞれ白色固体として得た。

キラルカラムクロマトグラフィーによる精製条件

カラム: : CHIRALPAK IA 50mm ID×500mm L

溶媒: ヘキサン/EtOH=950/50

流速: 80 mL/min

温度: 30°C

検出法: UV 220nm

[0973] (工程2)

冷却したTFA (4.0 mL) を (R) -6-エトキシ-1-((7-フルオロ-1, 1-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモイル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -カルボン酸 tert-ブチル (367 mg, 0.76 mmol) に加え、室温で2分間攪拌した。反応混合物を氷および炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで

乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。析出物をヘキサンで洗浄することにより (R)-6-エトキシ-N-(7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド (272.3 mg, 0.712 mmol, 94%) を白色固体として得た。

MS (API) : 理論値 382.5, 実測値 383.3 (M+H)

[0974] (工程3)

ジヒドロ-2H-ピラン-2,6(3H)-ジオン (67.1 mg, 0.59 mmol) を (R)-6-エトキシ-N-(7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド (150 mg, 0.39 mmol) および TEA (0.082 mL, 0.59 mmol) の THF (3.0 mL) 溶液に室温に加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DioI, 溶媒勾配; 20→90% 酢酸エチル/ヘキサン) によって精製し、酢酸エチル/ヘキサンで結晶化させることにより 標題化合物 (130.7 mg, 0.263 mmol, 67.1%) を白色結晶として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 1.22-1.35 (9H, m), 1.66-1.80 (2H, m), 1.82-1.91 (2H, m), 2.20-2.32 (2H, m), 2.35-2.61 (2H, m), 2.69-2.90 (3H, m), 3.03-3.18 (1H, m), 3.46-3.59 (1H, m), 3.93-4.07 (3H, m), 5.57-5.68 (1H, m), 6.75-6.83 (2H, m), 7.12-7.27 (2H, m), 7.40-7.48 (1H, m), 10.33-10.55 (1H, m), 12.05 (1H, brs).

[0975] 実施例183

5 - ((1 R) - 6 - エトキシ - 1 - ((3 - フルオロ - 4 - (トリメチルシリル) フェニル) カルバモイル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - イル) - 5 - オキソペンタン酸

(工程 1)

T 3 P (5. 7 8 mL, 9. 8 2 mmol) を 2 - (tert - ブトキシカルボニル) - 6 - エトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - カルボン酸 (1 1 5 7 mg, 3. 6 0 mmol)、3 - フルオロ - 4 - (トリメチルシリル) アニリン (6 0 0 mg, 3. 2 7 mmol)、DMAP (4 4 0 mg, 3. 6 0 mmol) および DIEA (2. 8 6 mL, 1 6. 3 7 mmol) の酢酸エチル (2 0 mL) 溶液に加え、8 0 ° C で 2 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を 1 0 % クエン酸水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。Et₂O で固体化させることにより 6 - エトキシ - 1 - ((3 - フルオロ - 4 - (トリメチルシリル) フェニル) カルバモイル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - カルボン酸 tert - ブチル (6 0 1. 8 mg, 1. 2 3 7 mmol, 3 7. 8 %) を白色固体として得た。

MS (API) : 理論値 4 8 6. 7, 実測値 4 8 5. 3 (M - H)

[0 9 7 6] (工程 2)

6 - エトキシ - 1 - ((3 - フルオロ - 4 - (トリメチルシリル) フェニル) カルバモイル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - カルボン酸 tert - ブチル (0. 6 0 2 g) をキラルカラムクロマトグラフィーによって光学分割した。保持時間小の分取画分を濃縮することにより (R) - 6 - エトキシ - 1 - ((3 - フルオロ - 4 - (トリメチルシリル) フェニル) カルバモイル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - カルボン酸 tert - ブチル (0. 2 6 7 g, > 9 9 % ee) を、保持時間大の分取画分を濃縮することにより (S) - 6 - エトキシ - 1 - ((3 - フルオロ - 4 - (トリメチルシリル) フェニル) カルバモイル) - 3, 4 -

ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -カルボン酸 tert-ブチル (0.270 g, >99% ee) をそれぞれ白色固体として得た。

カラム：CHIRALPAK IA

溶媒：ヘキサン/EtOH=950/50

流速：80 mL/min

温度：30℃

検出法：UV 220 nm

[0977] (工程3)

冷却したTFA (3.0 mL) を (R) -6-エトキシ-1-((3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -カルボン酸 tert-ブチル (267 mg, 0.55 mmol) に加え、室温で2分間攪拌した。反応混合物を氷および炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去することにより (R) -6-エトキシ-N-(3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド (211.9 mg, 0.548 mmol, 100%) を白色固体として得た。

MS (API) : 理論値 386.5, 実測値 387.3 (M+H)

[0978] (工程4)

ジヒドロ-2H-ピラン-2,6 (3H) -ジオン (66.4 mg, 0.58 mmol) を (R) -6-エトキシ-N-(3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド (150 mg, 0.39 mmol) およびTEA (0.081 mL, 0.58 mmol) のTHF (3.0 mL) 溶液に室温に加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (

Diol, 溶媒勾配; 20→90%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製し、酢酸エチル/ヘキサンで結晶化することにより標題化合物 (93.8 mg, 0.187 mmol, 48.3%) を白色結晶として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 0.25 (9H, s), 1.29 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.74 (2H, quin, $J=7.2$ Hz), 2.18–2.32 (2H, m), 2.35–2.61 (2H, m), 2.70–2.87 (1H, m), 3.04–3.20 (1H, m), 3.44–3.58 (1H, m), 3.93–4.07 (3H, m), 5.59–5.69 (1H, m), 6.75–6.84 (2H, m), 7.24–7.37 (2H, m), 7.41–7.50 (2H, m), 10.53–10.71 (1H, m), 12.04 (1H, brs).

[0979] 実施例 184

5-(1R)-1-(2,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-エトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-5-オキソペンタン酸

(工程 1)

氷水下、硝酸 (d 1.42) (26.2 g, 286.81 mmol) を濃硫酸 (102 g, 1042.96 mmol) に1時間かけて10°C以下に保ちながらゆっくり滴下した。次いで、2-ブロモ-1,4-ジフルオロベンゼン (50.32 g, 260.74 mmol) を3時間かけて10°C以下に保ちながらゆっくり加えた。反応混合物を5°Cで30分攪拌後、室温で1時間攪拌した。反応混合物を氷 (約 600 g) に注ぎ、 Et_2O /THF 混合溶液 (3:1) で3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒; 20%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより1-ブロモ-2,5-ジフルオロ-4-ニトロベンゼン (49.64 g, 209 mmol, 80%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 7.59 (1H, dd, $J = 9.4, 5.3$ Hz), 7.89 (1H, dd, $J = 7.2, 6.4$ Hz).

[0980] (工程2)

ヘキサメチルジシラン (34.4 mL, 167.91 mmol) を1-ブロモ-2,5-ジフルオロ-4-ニトロベンゼン (10.8 g, 45.38 mmol) およびPd (Ph₃P)₄ (1.311 g, 1.13 mmol) のキシレン (15 mL) 溶液に加え、アルゴンガス雰囲気下140°Cで2日間攪拌した。反応混合物を冷却後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒; 酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより (2,5-ジフルオロ-4-ニトロフェニル) トリメチルシラン (2.44 g, 10.55 mmol, 23.25%) を黄色油状物として得た。

[0981] (工程3)

(2,5-ジフルオロ-4-ニトロフェニル) トリメチルシラン (2.44 g, 10.55 mmol) 10% パラジウム-炭素 (650 mg, 6.11 mmol, 50% wet) のMeOH (50 mL) 溶液を1気圧の水素雰囲気下、室温で5時間攪拌した。触媒をろ別した後、ろ液を減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH, 溶媒; 酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより2,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル) アニリン (1.11 g, 5.51 mmol, 52.3%) を黄色油状物として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 0.26 (9H, d, $J = 1.1$ Hz), 3.84 (2H, brs), 6.40 (1H, dd, $J = 9.1, 6.8$ Hz), 6.86-6.95 (1H, m).

[0982] (工程4)

T3P (3.51 mL, 5.96 mmol) を2-(tert-ブト

キシカルボニル) - 6 - エトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - カルボン酸 (702 mg, 2.19 mmol)、2, 5 - ジフルオロ - 4 - (トリメチルシリル) アニリン (400 mg, 1.99 mmol)、DMA P (267 mg, 2.19 mmol) および D I E A (1.735 mL, 9.94 mmol) の酢酸エチル (10 mL) 溶液に加え、80°C で 2 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 0 → 10% 酢酸エチル / ヘキサン) によって精製し、Et₂O / ヘキサンで固体化することにより 1 - ((2, 5 - ジフルオロ - 4 - (トリメチルシリル) フェニル) カルバモイル) - 6 - エトキシ - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - カルボン酸 tert - ブチル (239.3 mg, 0.474 mmol, 23.86%) を白色固体として得た。MS (API) : 理論値 504.6, 実測値 503.3 (M+H)

[0983] (工程 5)

1 - ((2, 5 - ジフルオロ - 4 - (トリメチルシリル) フェニル) カルバモイル) - 6 - エトキシ - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - カルボン酸 tert - ブチル (0.239 g) をキラルカラムクロマトグラフィーによって光学分割した。保持時間小の分取画分を濃縮することにより (R) - 1 - ((2, 5 - ジフルオロ - 4 - (トリメチルシリル) フェニル) カルバモイル) - 6 - エトキシ - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - カルボン酸 tert - ブチル (0.088 g, >99% ee) を、保持時間大の分取画分を濃縮することにより (S) - 1 - ((2, 5 - ジフルオロ - 4 - (トリメチルシリル) フェニル) カルバモイル) - 6 - エトキシ - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - カルボン酸 tert - ブチル (0.112 g, >99% ee) をそれぞれ白色固体として得た。

キラルカラムクロマトグラフィーによる精製条件

カラム：CHIRALPAK IA 50mmID×500mmL

溶媒：ヘキサン/EtOH=950/50

流速：80 mL/min

温度：30℃

検出法：UV 220nm

[0984] (工程6)

冷却したTFA (2.0 mL) を (R)-1-((2,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-エトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル (80 mg, 0.16 mmol) に加え、室温で2分間攪拌した。反応混合物を氷および炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去することにより (R)-N-((2,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-6-エトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド (62.1 mg, 0.154 mmol, 97%) を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 0.27 (9H, d, $J=0.8$ Hz), 1.39 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.68–2.95 (2H, m), 3.12–3.21 (2H, m), 4.01 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 4.72 (1H, s), 5.13 (1H, brs), 6.64 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 6.79 (1H, dd, $J=8.7, 2.6$ Hz), 7.01 (1H, dd, $J=10.6, 4.5$ Hz), 7.49 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 8.10 (1H, d, $J=9.8, 6.0$ Hz), 9.76 (1H, brs).

[0985] (工程7)

ジヒドロ-2H-ピラン-2,6(3H)-ジオン (27.1 mg, 0.24 mmol) を (R)-N-((2,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-6-エトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソ

キノリン-1-カルボキサミド (64 mg, 0.16 mmol) および TEA (0.033 mL, 0.24 mmol) の THF (2.0 mL) 溶液に室温に加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Diol, 溶媒勾配; 20→90%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製し、酢酸エチル/ヘキサンで結晶化することにより標題化合物 (45.7 mg, 0.088 mmol, 55.7%) を白色結晶として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 0.26 (9H, s), 1.30 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.63–1.81 (2H, m), 2.17–2.33 (2H, m), 2.35–2.61 (2H, m), 2.68–2.86 (1H, m), 2.99–3.17 (1H, m), 3.43–3.59 (1H, m), 3.89–4.07 (3H, m), 5.93 (1H, s), 6.72–6.85 (2H, m), 7.21 (1H, dd, $J=10.4, 4.7$ Hz), 7.44–7.56 (1H, m), 7.69 (1H, dd, $J=10.4, 5.7$ Hz), 10.30 (1H, s), 12.07 (1H, brs).

$[\alpha]_D^{25} -3.7$ (c 0.2515, MeOH)

[0986] 実施例 185

5-((1-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)カルボニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

(工程1)

HATU (117 mg, 0.31 mmol) を上記と同様にして合成できる N-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド (100 mg, 0.26 mmol)、DIEA (0.088 m

L, 0.51 mmol) および 3-(エトキシカルボニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 (60.9 mg, 0.31 mmol) の DMF (2.0 mL) 溶液に室温に加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒; 酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより 5-(1-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル (90.8 mg, 0.159 mmol, 62.1%) を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.32 (9H, s), 1.37-1.45 (3H, m), 2.93-3.14 (2H, m), 3.82 (3H, s), 3.83-3.89 (1H, m), 3.90-4.01 (1H, m), 4.07-4.17 (4H, m), 4.36-4.48 (2H, m), 5.98 (1H, s), 6.72-6.92 (2H, m), 6.95-7.08 (2H, m), 7.19 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 9.01 (1H, s).

[0987] (工程2)

1N水酸化ナトリウム水溶液 (0.308 mL, 0.31 mmol) を 5-(1-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル (88 mg, 0.15 mmol) の EtOH (1.0 mL) および THF (1.0 mL) 混合溶液に室温に加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮した後、pH 2~3になるまで1N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Dio

1, 溶媒勾配; 20→90%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製し、さらに分取HPLC (C18、移動相: 水/アセトニトリル (0.1% TFA含有系)) によって精製することにより標題化合物 (6.2 mg, 0.011 mmol, 7.41%) を白色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 0.30 (9H, s), 2.76–2.94 (1H, m), 3.04–3.17 (1H, m), 3.58–3.70 (1H, m), 3.74 (3H, s), 3.74–3.82 (1H, m), 3.90 (3H, s), 3.96–4.09 (1H, m), 5.68 (1H, s), 6.75–6.92 (2H, m), 7.02 (1H, s), 7.23 (2H, d, J=9.4 Hz), 7.55 (1H, d, J=7.9 Hz), 10.89 (1H, s).

[0988] 実施例186

エチル N-((1-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)カルボニル)-β-アラニナート

TEA (0.056 mL, 0.40 mmol) を3-イソシアナトプロピオン酸 エチル エステル (0.053 mL, 0.40 mmol) およびN-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド (130 mg, 0.33 mmol) のTHF (2.0 mL) 溶液に加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー溶媒勾配; 10→50%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより3-((1-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボキサミド)プロパン酸エチル (145.3 mg, 0.272 mmol, 82%) を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 0.29 (9H, s), 1.12–1.19 (3H, m), 2.37–2.55 (2H, m), 2.67–2.84 (1H, m), 3.00–3.17 (1H, m), 3.22–3.41 (3H, m), 3.72 (3H, s), 3.75–3.85 (1H, m), 3.99–4.08 (2H, m), 5.52 (1H, s), 6.71 (1H, t, $J=5.5$ Hz), 6.76–6.84 (2H, m), 7.15–7.26 (2H, m), 7.39–7.46 (1H, m), 10.64 (1H, s).

[0989] 実施例187

(1R)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-2-(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾリジン-5-イル)アセチル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド

HATU (58.4 mg, 0.15 mmol) を (R)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド (50 mg, 0.13 mmol)、DIEA (0.044 mL, 0.26 mmol) および 2-(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)酢酸 (26.9 mg, 0.15 mmol) の DMF (2.0 mL) 溶液に室温で加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 10→50%酢酸エチル/ヘキサン, 0→10%MeOH/酢酸エチル) によって精製し、酢酸エチル/ヘキサンの再結晶化することにより標題化合物 (36.3 mg, 0.066 mmol, 51.8%) を白色結晶として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 0.29 (9H, s), 2.76–2.90 (1H, m), 3.08–3.22 (1H, m), 3

. 24–3. 38 (2H, m), 3. 39–3. 58 (1H, m), 3. 73 (3H, s), 3. 94–4. 09 (1H, m), 4. 54–4. 70 (1H, m), 5. 61 (1H, s), 6. 77–6. 90 (2H, m), 7. 12–7. 27 (2H, m), 7. 44 (1H, t, J=8. 3 Hz), 10. 77 (1H, d, J=11. 7 Hz), 11. 96 (1H, br s).

[0990] 実施例188

N-((1R)-1-((3, 5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)カルボニル)-β-アラニン

(工程1)

HATU (44. 2 mg, 0. 12 mmol) を (R)-N-(3, 5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド (50 mg, 0. 13 mmol)、3-((4-ニトロフェノキシ)カルボニル)アミノ)プロパン酸ベンジル (52. 9 mg, 0. 15 mmol) および DIEA (0. 045 mL, 0. 26 mmol) の DMF (2. 0 mL) 溶液に室温に加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 0→20%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより粗 (R)-3-(1-((3, 5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボキサミド)プロパン酸ベンジル (39. 2 mg, 0. 066 mmol, 51. 4%) を無色油状物として得た。

MS (API) : 理論値 595. 7, 実測値 594. 3 (M-H)

[0991] (工程2)

(R) - 3 - (1 - ((3, 5 - ジフルオロ - 4 - (トリメチルシリル) フェニル) カルバモイル) - 6 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 2 - カルボキサミド) プロパン酸ベンジル (39 mg, 0.07 mmol) および 10% パラジウム - 炭素 (10 mg, 0.09 mmol, 50% wet) の MeOH (2.0 mL) 溶液を 1 気圧の水素雰囲気下、室温で 2 時間攪拌した。触媒をろ過によって取り除いた後、ろ液を減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配 ; 20 → 90% 酢酸エチル / ヘキサン) によって精製することにより標題化合物 (12.0 mg, 0.024 mmol, 25.3%) を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 0.29 (9H, s) , 2.32 - 2.47 (3H, m) , 2.70 - 2.84 (1H, m) , 3.03 - 3.15 (1H, m) , 3.19 - 3.41 (2H, m) , 3.72 (3H, s) , 3.75 - 3.85 (1H, m) , 5.52 (1H, s) , 6.66 - 6.84 (3H, m) , 7.22 (2H, d, $J=9.8$ Hz) , 7.38 - 7.47 (1H, m) , 10.66 (1H, s) , 12.26 (1H, s) .

[0992] 実施例 189

5 - (2 - ((1R) - 1 - ((4 - tert - ブチル - 3, 5 - ジフルオロフェニル) カルバモイル) - 6 - メトキシ - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - イル) - 2 - オキソエチル) - 1, 2 - オキサゾール - 3 - カルボン酸

(工程 1)

HATU (44.2 mg, 0.12 mmol) を (R) - N - (4 - (tert - ブチル) - 3, 5 - ジフルオロフェニル) - 6 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - カルボキサミド塩酸塩 (39.8 mg, 0.10 mmol) 、 DIEA (0.041 mL, 0.23 mmol) および 2 - (3 - (tert - ブトキシカルボニル) イソ

オキサゾール-5-イル) 酢酸 (22 mg, 0.10 mmol) の DMF (4 mL) 溶液に 0°C で加え、0°C で 2 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 5→90% 酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより粗 (R)-5-(2-(1-(4-(tert-ブチル)-3,5-ジフルオロフェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-2-オキソエチル) イソオキサゾール-3-カルボン酸 tert-ブチルを淡黄色油状物として得た。このまま全量を次の工程に用いた。

MS (API) : 理論値 583.6, 実測値 582.3 (M-H)

[0993] (工程 2)

冷却した TFA (4 mL) を粗 (R)-5-(2-(1-(4-(tert-ブチル)-3,5-ジフルオロフェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-2-オキソエチル) イソオキサゾール-3-カルボン酸 tert-ブチルに 0°C で加え、0°C で 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DioI, 溶媒勾配; 10→90% 酢酸エチル/ヘキサン、0→20% MeOH/酢酸エチル) によって精製することにより標題化合物 (5.00 mg, 9.48 μmol) を固体として得た。

[0994] 実施例 190

5-(1(R)-1-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-(オキセタン-3-イルオキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-5-オキソペンタン酸

ジヒドロ-2H-ピラン-2,6(3H)-ジオン (45.3 mg, 0.40 mmol) を上記と同様にして合成できる (R)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-6-(オキセタン-3

−イルオキシ) − 1, 2, 3, 4−テトラヒドロイソキノリン−1−カルボキサミド (132 mg, 0.31 mmol) およびTEA (0.055 mL, 0.40 mmol) のTHF (2 mL) 溶液に室温に加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮した後、得られた残渣にTHFおよび水を加えて結晶化させた。結晶を水およびヘキサンでろ取することにより標題化合物 (127 mg, 0.232 mmol, 76%) を白色結晶として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 0.29 (9H, s), 1.69–1.81 (2H, m), 2.20–2.31 (2H, m), 2.35–2.60 (2H, m), 2.76–2.87 (1H, m), 3.04–3.19 (1H, m), 3.42–3.56 (1H, m), 3.93–4.10 (1H, m), 4.44–4.58 (2H, m), 4.90 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 5.17–5.33 (1H, m), 5.62 (1H, s), 6.58–6.77 (2H, m), 7.09–7.26 (2H, m), 7.46 (1H, d, $J=9.4$ Hz), 10.78 (1H, s), 12.04 (1H, brs).

[0995] 実施例191

5−((1R)−6−(3,3−ジフルオロアゼチジン−1−イル)−1−((7−フルオロ−1,1−ジメチル−2,3−ジヒドロ−1H−インデン−5−イル)カルバモイル)−3,4−ジヒドロイソキノリン−2(1H)−イル)−5−オキソペンタン酸

ジヒドロ−2H−ピラン−2,6(3H)−ジオン (40.8 mg, 0.36 mmol) を上記と同様にして合成できる(R)−6−(3,3−ジフルオロアゼチジン−1−イル)−N−(7−フルオロ−1,1−ジメチル−2,3−ジヒドロ−1H−インデン−5−イル)−1,2,3,4−テトラヒドロイソキノリン−1−カルボキサミド (118 mg, 0.27 mmol) およびTEA (0.050 mL, 0.36 mmol) のTHF (2 mL) 溶液に室温に加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に食塩水

を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒勾配；30→100%酢酸エチル/ヘキサン）によって精製することにより標題化合物（51.0 mg, 0.094 mmol, 34.1%）を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 1.28 (6H, d, $J=1.5$ Hz), 1.74 (2H, quin, $J=7.3$ Hz), 1.86 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.20–2.32 (2H, m), 2.35–2.60 (2H, m), 2.70–2.91 (3H, m), 3.04–3.18 (1H, m), 3.43–3.56 (1H, m), 3.96–4.08 (1H, m), 4.22 (4H, t, $J=12.3$ Hz), 5.61 (1H, s), 6.35–6.54 (2H, m), 7.15 (1H, s), 7.22 (1H, d, $J=14.0$ Hz), 7.42 (1H, d, $J=9.1$ Hz), 10.35 (1H, s), 12.06 (1H, br s).

[0996] 実施例192

(1R)-2-(5-アミノ-5-オキソペンタノイル)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド

HATU (181 mg, 0.48 mmol) を5-((1R)-1-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-5-オキソペンタン酸 (200 mg, 0.40 mmol)、塩化アンモニウム (25.4 mg, 0.48 mmol) およびDIEA (0.203 mL, 1.19 mmol) のDMF (4.0 mL) 溶液に室温で加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒勾配

; 0→50%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製し、酢酸エチル/ヘキサンで再結晶化することにより標題化合物 (114.1 mg, 0.227 mmol, 57.2%) を白色結晶として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 0.29 (9H, s), 1.73 (2H, quin, $J=7.1$ Hz), 2.05–2.16 (2H, m), 2.32–2.57 (2H, m), 2.70–2.88 (1H, m), 3.04–3.18 (1H, m), 3.43–3.58 (1H, m), 3.73 (3H, s), 3.94–4.08 (1H, m), 5.62 (1H, s), 6.71 (1H, brs), 6.77–6.87 (2H, m), 7.14–7.29 (3H, m), 7.46 (1H, d, $J=9.4$ Hz), 10.76 (1H, s).

[0997] 実施例193

4-((1R)-6-(ジフルオロメトキシ)-1-((3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-4-オキソブタン酸

無水コハク酸 (42.0 mg, 0.42 mmol) を (R)-6-(ジフルオロメトキシ)-N-((3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド (132 mg, 0.32 mmol) および TEA (68 μL , 0.49 mmol) の THF (3.1 mL) 溶液に室温に加え、室温で15時間攪拌した。反応混合物に水を加え、pHが4になるまで2N塩酸を加えた。次いで、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Dio1, 溶媒勾配; 30→100%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより標題化合物 (120.5 mg, 0.237 mmol, 73.3%) を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.24 (9H, s), 2.68–2.96 (5H, m), 3.10–3.21 (1H, m), 3.7

2 (1H, ddd, $J=12.4, 7.5, 4.7$ Hz), 3.86–3.95 (1H, m), 6.04 (1H, s), 6.48 (1H, t), 6.97 (1H, s), 6.98–7.07 (2H, m), 7.16–7.25 (2H, m), 7.35 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 9.17 (1H, s).

[0998] 実施例194

5-(1R)-6-(ジフルオロメトキシ)-1-((3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-5-オキソペンタン酸

(工程1)

2-クロロ-2,2-ジフルオロ酢酸ナトリウム (4.36 g, 28.57 mmol) を6-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-1,2(1H)-ジカルボン酸 1-エチル 2-tert-ブチル (4.59 g, 14.28 mmol) および炭酸セシウム (6.98 g, 21.42 mmol) のDMF (70 mL) 溶液に室温に加え、95°Cで3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 4→20% 酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより6-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1,2(1H)-ジカルボン酸 1-エチル 2-tert-ブチル (2.76 g, 7.43 mmol, 52.0%) を無色油状物として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.21–1.29 (3H, m), 1.46–1.51 (9H, m), 2.79–2.99 (2H, m), 3.67–3.89 (2H, m), 4.12–4.21 (2H, m), 5.38–5.57 (1H, m), 6.49 (1H, t), 6.92 (1H, s), 6.98 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.46–7.53 (1H, m).

[0999] (工程2)

2 N水酸化リチウム水溶液 (22.21 mL, 44.43 mmol) を6-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1,2(1H)-ジカルボン酸 1-エチル 2-tert-ブチル (2.75 g, 7.40 mmol) のEtOH (11 mL) およびTHF (11 mL) 混合溶液に室温に加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、pHが3になるまで2 N塩酸を加えた。次いで、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留することにより2-(tert-ブトキシカルボニル)-6-(ジフルオロメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボン酸 (2.48 g, 7.22 mmol, 98%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 1.40-1.53 (9H, m), 2.77-3.00 (2H, m), 3.67-3.79 (2H, m), 5.39-5.60 (1H, m), 6.49 (1H, t), 6.93 (1H, d, J=2.3 Hz), 6.99 (1H, dd, J=8.3, 2.3 Hz), 7.48 (1H, d, J=8.7 Hz).

[1000] (工程3)

T3P (1.949 mL, 3.28 mmol) を2-(tert-ブトキシカルボニル)-6-(ジフルオロメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボン酸 (750 mg, 2.18 mmol)、3-フルオロ-4-(トリメチルシリル) アニリン (400 mg, 2.18 mmol)、DIEA (1.903 mL, 10.92 mmol) およびDMAP (294 mg, 2.40 mmol) の酢酸エチル (16 mL) 溶液に加え、65℃で16時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を10%クエン酸水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。析出物を冷却したヘキサンで洗浄することにより6-(ジフルオロメトキシ)-1-((3-フルオロ-4-(トリメチルシリル

) フェニル) カルバモイル) - 3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -カルボン酸 tert-ブチル (933 mg, 1.834 mmol, 84%) を灰白色結晶として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 0.28 (9H, d, $J=0.8$ Hz), 1.53 (9H, s), 2.90 (2H, t, $J=5.7$ Hz), 3.57 (1H, brs), 3.79 (1H, dt, $J=12.6, 6.0$ Hz), 5.65 (1H, brs), 6.50 (1H, t), 6.97 (1H, s), 7.02 (1H, dd), 7.10 (1H, dd, $J=7.9, 1.5$ Hz), 7.25-7.31 (2H, m), 7.38 (1H, dd, $J=10.4, 1.7$ Hz), 9.03 (1H, brs)

[1001] (工程4)

6-(ジフルオロメトキシ)-1-((3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル (0.931 g) をキラルカラムクロマトグラフィーによって光学分割した。保持時間小の分取画分を濃縮することにより (R)-6-(ジフルオロメトキシ)-1-((3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル (0.434 g, >99% ee) を、保持時間大の分取画分を濃縮することにより (S)-6-(ジフルオロメトキシ)-1-((3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル (0.429 g, >99% ee) をそれぞれ白色固体として得た。

キラルカラムクロマトグラフィーによる精製条件

カラム : CHIRALPAK IA 50mmID×500mmL

溶媒 : ヘキサン/EtOH=950/50

流速 : 80 mL/min

温度：30℃

検出法：UV 220 nm

[1002] (工程5)

冷却したTFA (5.5 mL) を (R)-6-(ジフルオロメトキシ)-1-((3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル (429 mg, 0.84 mmol) に加え、室温で3分間攪拌した。反応混合物を氷および炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、pHが8になるまで炭酸カリウムを加えた。次いで、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。析出物をヘキサンで洗浄することにより (R)-6-(ジフルオロメトキシ)-N-(3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド (341 mg, 0.835 mmol, 99%) を無色油状物として得た。

MS (API) : 理論値 408.5, 実測値 409.2 (M+H)

[1003] (工程6)

ジヒドロ-2H-ピラン-2,6(3H)-ジオン (73.3 mg, 0.64 mmol) を (R)-6-(ジフルオロメトキシ)-N-(3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド (202 mg, 0.49 mmol) およびTEA (103 μL, 0.74 mmol) のTHF (4.7 mL) 溶液に室温に加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物に水を加え、pHが4になるまで2N塩酸を加えた。次いで、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Diol, 溶媒勾配; 30→100%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより標題化合物 (190.5 mg, 0.365 mmol, 73.7%) を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 0.21 (9H, d, $J = 0.8$ Hz), 2.10–2.20 (2H, m), 2.37–2.63 (3H, m), 2.88–3.00 (2H, m), 3.30–3.41 (1H, m), 3.77 (1H, ddd, $J = 12.3, 8.5, 4.2$ Hz), 4.06–4.16 (1H, m), 5.95 (1H, s), 6.48 (1H, t), 6.84 (1H, dd, $J = 8.1, 1.7$ Hz), 6.95–7.02 (2H, m), 7.04–7.12 (2H, m), 7.61 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 9.88 (1H, s), 11.26 (1H, br s).

[1004] 実施例195

4-((1R)-6-(ジフルオロメトキシ)-1-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-4-オキソブタン酸

(工程1)

T3P (1.949 mL, 3.28 mmol) を 2-(tert-ブトキシカルボニル)-6-(ジフルオロメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボン酸 (750 mg, 2.18 mmol)、3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)アニリン (440 mg, 2.18 mmol)、DIEA (1.903 mL, 10.92 mmol) および DMAP (294 mg, 2.40 mmol) の酢酸エチル (16 mL) 溶液に加え、65°C で 16 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を 10%クエン酸水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。析出物を冷却したヘキサンで洗浄することにより 1-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル (769 mg, 1.460 mmol, 66.8%) を灰白色結晶として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 0.32 (9H, t, $J = 1.3$ Hz), 1.53 (9H, s), 2.83–2.97 (2H, m), 3.59 (1H, brs), 3.72–3.81 (1H, m), 5.64 (1H, brs), 6.50 (1H, t), 6.96–7.05 (4H, m), 7.26 (1H, s), 9.16 (1H, brs).

[1005] (工程2)

1-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル (0.75 g) をキラルカラムクロマトグラフィーによって光学分割した。保持時間小の分取画分を濃縮することにより (R)-1-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル (0.363 g, >99% ee) を、保持時間大の分取画分を濃縮することにより (S)-1-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル (0.352 g, >99% ee) をそれぞれ白色固体として得た。

キラルカラムクロマトグラフィーによる精製条件

カラム : CHIRALPAK IA 50mmID×500mmL

溶媒 : ヘキサン/EtOH=950/50

流速 : 80 mL/min

温度 : 30°C

検出法 : UV220nm

[1006] (工程3)

冷却したTFA (4.5 mL) を (R)-1-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 t

ert-ブチル (351 mg, 0.67 mmol) に加え、室温で3分間攪拌した。反応混合物を氷および炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、pHが8になるまで炭酸カリウムを加えた。次いで、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。析出物をヘキサンで洗浄することにより (R)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド (294 mg, 0.689 mmol, quant.) を無色油状物として得た。

MS (API) : 理論値 426.3, 実測値 427.31 (M+H)

[1007] (工程4)

無水コハク酸 (42.1 mg, 0.42 mmol) を (R)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド (138 mg, 0.32 mmol) およびTEA (68 μ L, 0.49 mmol) のTHF (3.2 mL) 溶液に室温に加え、室温で15時間攪拌した。反応混合物に水を加え、pHが4になるまで2N塩酸を加えた。次いで、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Dio1, 溶媒勾配; 30 \rightarrow 100%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより標題化合物 (134.3 mg, 0.255 mmol, 79%) を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 0.29 (9H, t), 2.67-2.76 (1H, m), 2.78-2.85 (2H, m), 2.87-2.96 (2H, m), 3.11-3.22 (1H, m), 3.73 (1H, ddd, $J=12.2, 7.5, 4.9$ Hz), 3.88-3.97 (1H, m), 6.03 (1H, s), 6.49 (1H, t), 6.89-6.96 (2H, m), 6.96-7.03 (2H, m), 7.34 (1

H, d, J = 8.7 Hz), 9.26 (1H, s).

[1008] 実施例196

5-(1R)-6-(ジフルオロメトキシ)-1-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-5-オキソペンタン酸

ジヒドロ-2H-ピラン-2,6(3H)-ジオン(52.5 mg, 0.46 mmol)を(R)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド(151 mg, 0.35 mmol)およびTEA(74 μL, 0.53 mmol)のTHF(3.5 mL)溶液に室温に加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物に水を加え、pHが4になるまで2N塩酸を加えた。次いで、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Diол, 溶媒勾配; 30→100%酢酸エチル/ヘキサン)によって精製することにより標題化合物(141.7 mg, 0.262 mmol, 74.0%)を白色固体として得た。

¹H NMR(300 MHz, CDCl₃): δ 0.26(9H, s), 2.11-2.25(2H, m), 2.37-2.63(3H, m), 2.89-3.05(2H, m), 3.34-3.45(1H, m), 3.76(1H, ddd, J = 12.2, 9.0, 3.8 Hz), 4.10-4.20(1H, m), 5.86(1H, s), 6.23-6.76(3H, m), 6.97(1H, s), 7.00(1H, dd), 7.64(1H, d, J = 8.7 Hz), 10.01(1H, s), 11.47(1H, brs).

[1009] 実施例197~208に記載する化合物は、上記実施例に記載する方法と同様にして反応および精製することにより合成した。

[1010] 実施例197

4-((1R)-6-(2,2-ジフルオロエトキシ)-1-((3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-4-オキソブタン酸

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.24 (9H, d, $J=0.8$ Hz), 2.64–2.93 (5H, m), 3.13 (1H, d d d, $J=15.7, 7.6, 4.7$ Hz), 3.69 (1H, d d d, $J=12.2, 7.6, 4.7$ Hz), 3.83–3.93 (1H, m), 4.11–4.22 (2H, m), 5.86–6.28 (2H, m), 6.76 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 6.81 (1H, d d, $J=8.7, 2.6$ Hz), 7.06 (1H, d d, $J=8.1, 1.7$ Hz), 7.20 (1H, d d, $J=7.9, 6.4$ Hz), 7.23–7.29 (2H, m), 9.09 (1H, s).

[1011] 実施例198

5-((1R)-6-(2,2-ジフルオロエトキシ)-1-((3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-5-オキソペンタン酸

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.21 (9H, d, $J=0.8$ Hz), 2.09–2.19 (2H, m), 2.38–2.63 (3H, m), 2.81–2.95 (2H, m), 3.25–3.36 (1H, m), 3.73 (1H, d d d, $J=12.2, 8.6, 4.2$ Hz), 4.01–4.22 (3H, m), 5.86–6.27 (2H, m), 6.74 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 6.80 (1H, d d, $J=8.3, 2.6$ Hz), 6.88 (1H, d d, $J=7.9, 1.9$ Hz), 7.05–7.16 (2H, m), 7.50 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 9.77 (1H, s), 11.03 (1H, b r s).

[1012] 実施例199

4-((1R)-6-(2,2-ジフルオロエトキシ)-1-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-3,4

ージヒドロイソキノリン-2 (1H) -イル) -4-オキソブタン酸

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 0.28 (9H, s), 2.67-2.96 (5H, m), 3.10-3.21 (1H, m), 3.68 (1H, ddd, $J=12.2, 7.8, 4.5$ Hz), 3.88-3.97 (1H, m), 4.10-4.22 (2H, m), 5.86-6.27 (2H, m), 6.76 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 6.81 (1H, dd, $J=8.3, 2.6$ Hz), 6.88-6.96 (2H, m), 7.29 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 9.28 (1H, s).

[1013] 実施例200

5-((1R)-6-(2,2-ジフルオロエトキシ)-1-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -イル) -5-オキソペンタン酸

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 0.26 (9H, s), 2.10-2.20 (2H, m), 2.39-2.63 (3H, m), 2.84-3.00 (2H, m), 3.30-3.42 (1H, m), 3.67-3.77 (1H, m), 4.07-4.22 (3H, m), 5.83 (1H, s), 6.07 (1H, tt), 6.71-6.78 (3H, m), 6.81 (1H, dd, $J=8.3, 2.6$ Hz), 7.54 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 9.94 (1H, s), 11.27 (1H, brs).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} -3.2$ (c 0.2525, MeOH)

[1014] 実施例201

4-((1R)-1-((3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -イル) -4-オキソブタン酸

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 0.24 (9H, s), 2.67-2.93 (5H, m), 3.09-3.20 (1H, m), 3.69 (1H, ddd, $J=12.3, 7.6, 4.7$ Hz), 3.85-3.94 (1H, m), 4.32 (2H, q, $J=8.3$ Hz), 6.0

1 (1H, s), 6.79 (1H, d, J=2.3 Hz), 6.83 (1H, dd, J=8.7, 2.6 Hz), 7.05 (1H, dd, J=8.1, 1.7 Hz), 7.19 (1H, dd, J=7.9, 6.4 Hz), 7.22-7.27 (1H, m), 7.30 (1H, d, J=8.7 Hz), 9.14 (1H, s).

[1015] 実施例202

5-((1R)-1-((3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-5-オキソペンタン酸

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.21 (9H, s), 2.10-2.18 (2H, m), 2.38-2.63 (3H, m), 2.82-2.96 (2H, m), 3.25-3.37 (1H, m), 3.74 (1H, ddd, J=12.2, 8.4, 4.0 Hz), 4.02-4.12 (1H, m), 4.33 (2H, q, J=7.9 Hz), 5.93 (1H, s), 6.78 (1H, d, J=2.6 Hz), 6.83 (1H, dd, J=8.7, 2.6 Hz), 6.87 (1H, dd, J=7.9, 1.9 Hz), 7.05-7.15 (2H, m), 7.52 (1H, d, J=8.7 Hz), 9.78 (1H, s), 11.08 (1H, br s).

[1016] 実施例203

4-((1R)-1-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-4-オキソブタン酸

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.29 (9H, s), 2.65-2.96 (5H, m), 3.08-3.19 (1H, m), 3.70 (1H, ddd, J=12.3, 7.7, 4.9 Hz), 3.85-3.94 (1H, m), 4.33 (2H, q, J=8.3 Hz), 6.00 (1H, s), 6.80 (1H, d, J=2.3 Hz), 6.84 (1H, dd), 6.90-6.98 (2H, m), 7.28 (1H, d), 9.

2.0 (1H, s).

[1017] 実施例204

5-((1R)-1-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-5-オキソペンタン酸

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.26 (9H, t, $J=1.3$ Hz), 2.10-2.24 (2H, m), 2.37-2.63 (3H, m), 2.85-3.01 (2H, m), 3.30-3.43 (1H, m), 3.68-3.78 (1H, m), 4.07-4.16 (1H, m), 4.33 (2H, q, $J=8.3$ Hz), 5.84 (1H, s), 6.71-6.79 (3H, m), 6.83 (1H, dd, $J=8.7, 2.6$ Hz), 7.56 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 9.95 (1H, s), 11.32 (1H, brs).

[1018] 実施例205

4-((1R)-6-(ジフルオロメトキシ)-1-(7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモイル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-4-オキソブタン酸

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.30 (6H, s), 1.87 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.66-2.97 (7H, m), 3.06-3.17 (1H, m), 3.69-3.79 (1H, m), 3.81-3.91 (1H, m), 6.02 (1H, s), 6.49 (1H, t), 6.96-7.06 (4H, m), 7.28 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 8.88 (1H, s).

[1019] 実施例206

5-((1R)-6-(ジフルオロメトキシ)-1-(7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモ

イル) - 3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -イル) - 5-オキソ
ペンタン酸

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.27 (6H, d, $J=3.0$ Hz), 1.83 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.07-2.16 (2H, m), 2.46 (2H, t), 2.58 (1H, dt, $J=15.2, 7.3$ Hz), 2.68-2.85 (3H, m), 2.88-3.00 (1H, m), 3.19-3.31 (1H, m), 3.77 (1H, ddd, $J=12.2, 7.6, 4.3$ Hz), 4.01 (1H, ddd, $J=12.1, 7.2, 4.5$ Hz), 5.98 (1H, s), 6.48 (1H, t), 6.86 (1H, s), 6.94-7.03 (3H, m), 7.50 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 9.53 (1H, s), 10.99 (1H, brs).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +22.7$ (c 0.2540, MeOH)

[1020] 実施例207

4-((1R)-6-(2,2-ジフルオロエトキシ)-1-((7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモイル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-4-オキソブタン酸

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.30 (6H, s), 1.86 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 2.65-2.93 (7H, m), 3.06-3.17 (1H, m), 3.70 (1H, ddd, $J=12.4, 7.5, 4.7$ Hz), 3.81-3.91 (1H, m), 4.10-4.22 (2H, m), 5.87-6.28 (2H, m), 6.75 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 6.81 (1H, dd, $J=8.3, 2.6$ Hz), 6.99-7.06 (2H, m), 7.23 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 8.88 (1H, s).

[1021] 実施例208

5-((1R)-6-(2,2-ジフルオロエトキシ)-1-((7-フル

オロ-1, 1-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)
カルバモイル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-5
-オキソペンタン酸

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.27 (6H, d, $J=2.3$ Hz), 1.83 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.06-2.15 (2H, m), 2.47 (2H, t), 2.53-2.73 (2H, m), 2.78 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 2.83-2.94 (1H, m), 3.16-3.27 (1H, m), 3.72 (1H, ddd, $J=12.2, 7.8, 4.5$ Hz), 3.97 (1H, ddd, $J=12.2, 7.1, 4.5$ Hz), 4.11-4.22 (2H, m), 5.86-6.27 (2H, m), 6.74 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 6.80 (1H, dd, $J=8.7, 2.6$ Hz), 6.89 (1H, s), 7.02 (1H, dd, $J=12.1, 1.5$ Hz), 7.40 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 9.43 (1H, s), 10.88 (1H, br s).

[1022] 実施例209

(4R)-5-((1R)-1-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-エトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-4-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸
(工程1)

亜硝酸ナトリウム (539 mg, 7.81 mmol) の水 (3 mL) 溶液を (R)-2-アミノ-5-(ベンジルオキシ)-5-オキソペンタン酸 (309 mg, 1.30 mmol) の濃硫酸 (2 mL, 1.30 mmol) 溶液に0°Cで加え、0°Cで終夜攪拌した。反応混合物を食塩で飽和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。酢酸エチルで結晶化させることにより (R)-2-ヒドロキシ-5-(ベンジルオキシ)-5-オキソペンタン酸を得た。

MS (API): 理論値 238.2, 実測値 237.2 (M+H)

[1023] (工程2)

HATU (43.4 mg, 0.11 mmol) を (R)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-6-エトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド (42 mg, 0.10 mmol)、(R)-2-ヒドロキシ-5-(ベンジルオキシ)-5-オキソペンタン酸 (49.5 mg, 0.21 mmol) および DIEA (0.020 mL, 0.11 mmol) の DMF (4 mL) 溶液に 0°C で加え、0°C で 2 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 5→90% 酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより (4R)-5-((1R)-1-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-エトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-4-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸 ベンジルを白色固体として得た。

MS (API) : 理論値 624.8, 実測値 625.5 (M+H)

[1024] (工程3)

(4R)-5-((1R)-1-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-エトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-4-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸 ベンジルおよび 10% パラジウム-炭素の MeOH (4 mL) 溶液を 1 気圧の水素雰囲気下、室温で 3 時間攪拌した。触媒をろ別した後、ろ液を減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 10→100% 酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより 標題化合物 (7.00 mg, 0.013 mmol) を白色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 0.30 (9H, s), 1.30 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.57-1.74 (1H,

m), 1.81–1.97 (1H, m), 2.30–2.42 (2H, m), 2.74–2.88 (1H, m), 2.97–3.15 (1H, m), 3.67 (1H, ddd, J=12.3, 8.1, 3.8 Hz), 3.90–4.15 (3H, m), 4.43 (1H, dd, J=8.3, 3.8 Hz), 5.62 (1H, s), 6.74–6.87 (2H, m), 7.20 (2H, d, J=9.8 Hz), 7.39–7.49 (1H, m), 10.85 (1H, s).

[1025] 実施例210

6-((1R)-6-エトキシ-1-((7-フルオロ-1, 1-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモイル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-6-オキソヘキサン酸

オキセパン-2, 7-ジオン (50.1 mg, 0.39 mmol) を (R)-6-エトキシ-N-(7-フルオロ-1, 1-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド (115 mg, 0.30 mmol) およびTEA (0.054 mL, 0.39 mmol) のTHF (2.0 mL) 溶液に室温に加え、室温で5時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Dio1, 溶媒勾配; 20→90%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより標題化合物 (35.0 mg, 0.069 mmol, 22.80%) を白色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.22–1.33 (9H, m), 1.42–1.65 (4H, m), 1.79–1.92 (2H, m), 2.10–2.30 (2H, m), 2.37–2.58 (2H, m), 2.69–2.90 (3H, m), 2.99–3.18 (1H, m), 3.45–3.62 (1H, m), 3.91–4.10 (3H, m), 5.64 (1H, s), 6.72–6.84 (2H, m), 7.10–7.28

(2H, m), 7.38–7.50 (1H, m), 10.40 (1H, s), 12.06 (1H, brs).

[1026] 実施例 211

6-((1R)-6-エトキシ-1-((3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-6-オキソヘキサン酸

オキセパン-2,7-ジオン (27.6 mg, 0.22 mmol) を (R)-6-エトキシ-N-(3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド (64 mg, 0.17 mmol) および TEA (0.030 mL, 0.22 mmol) の THF (2.0 mL) 溶液に室温に加え、室温で 5 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Diol, 溶媒勾配; 20→90% 酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより標題化合物 (23.7 mg, 0.046 mmol, 27.8%) を白色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 0.24 (9H, s), 1.29 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.43–1.64 (4H, m), 2.09–2.30 (2H, m), 2.37–2.58 (2H, m), 2.68–2.87 (1H, m), 3.01–3.19 (1H, m), 3.45–3.59 (1H, m), 3.90–4.09 (3H, m), 5.60–5.69 (1H, m), 6.72–6.84 (2H, m), 7.25–7.37 (2H, m), 7.45 (2H, d, J=11.0 Hz), 10.60 (1H, s), 12.04 (1H, brs).

[1027] 実施例 212 に記載する化合物は、上記実施例に記載する方法と同様にして反応および精製することにより合成した。

[1028] 実施例 212

5-((5R)-2-(ジフルオロメトキシ)-5-((7-フルオロ-1

, 1-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル) カルバモイル) -7, 8-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-6 (5H) -イル) -5-オキソペンタン酸

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.27 (6H, d, $J=3.0$ Hz), 1.83 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.01-2.20 (2H, m), 2.33-2.61 (3H, m), 2.68-2.95 (3H, m), 3.02-3.13 (1H, m), 3.21 (1H, dt), 3.95-4.10 (2H, m), 5.99 (1H, s), 6.76-6.82 (2H, m), 6.97 (1H, dd, $J=11.7, 1.5$ Hz), 7.47 (1H, t), 7.87 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 9.61 (1H, s), 10.98 (1H, br s).

[1029] 実施例 213

(1R) -N-(3, 5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル) フェニル) -2-((1, 1-ジオキシド-4-オキソ-1, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル) アセチル) -6-エトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド

(工程 1)

イソシアン酸クロロスルホニル (1.230 mL, 14.13 mmol) を *t*-ブチルアルコール (1.047 g, 14.13 mmol) のアセトニトリル (20 mL) 溶液に 0°C で加え、0°C で 1 時間攪拌した。次いで、ピリジン (4 mL) を 0°C で加え、0°C で 40 分間攪拌した (反応混合物 A)。2-アミノ酢酸エチル塩酸塩のアセトニトリル (10 mL) 混合物に TEA (4.92 mL, 35.33 mmol) を 0°C で加え、0°C で 20 分間攪拌した。反応混合物をセライトを使ってろ過してトリアチルアミン塩酸塩を除去し、ろ液を反応混合物 A に 0°C で加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮した後、残渣に 2 N 塩酸を加えて pH を 4 とした。次いで、残渣を酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣を酢酸エチル/ヘキ

サンで結晶化させることにより2-(N-(tert-ブトキシカルボニル)スルファモイル)アミノ)酢酸エチル(3.58 g, 12.68 mmol, 90%)を白色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.20 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.42 (9H, s), 3.79 (2H, d, $J=6.0$ Hz), 4.10 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 8.06 (1H, br s), 10.89 (1H, s).

[1030] (工程2)

DEAD (5.92 mL, 12.68 mmol)を2-(N-(tert-ブトキシカルボニル)スルファモイル)アミノ)酢酸エチル(3.58 g, 12.68 mmol)、 PPh_3 (3.33 g, 12.68 mmol)およびベンジルアルコール(1.319 mL, 12.68 mmol)のTHF(20 mL)溶液に0°Cで加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒勾配; 3→50%酢酸エチル/ヘキサン)によって精製することにより2-(N-ベンジル-N-(tert-ブトキシカルボニル)スルファモイル)アミノ)酢酸エチル(4.75 g, 12.75 mmol, 101%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.26 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.52 (9H, s), 3.58 (2H, d, $J=4.9$ Hz), 4.16 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 4.83 (2H, s), 5.73 (1H, t, $J=4.7$ Hz), 7.28–7.41 (5H, m).

[1031] (工程3)

4N塩化水素/酢酸エチル(15 mL)を2-(N-ベンジル-N-(tert-ブトキシカルボニル)スルファモイル)アミノ)酢酸エチル(4.75 g, 12.75 mmol)の酢酸エチル(20 mL)溶液に室

温で加え、室温で2日間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒勾配；10→60%酢酸エチル／ヘキサン）によって精製することにより2-（（N-ベンジルスルファモイル）アミノ）酢酸エチル（3.10 g, 11.38 mmol, 89%）を白色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 1.19 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 3.65 (2H, s), 4.04 (2H, brs), 4.10 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 7.21–7.35 (5H, m), 7.39 (1H, brs), 7.47 (1H, brs).

[1032] (工程4)

ナトリウム メタノラート (1.845 g, 34.15 mmol) を2-（（N-ベンジルスルファモイル）アミノ）酢酸エチル (3.1 g, 11.38 mmol) のMeOH (70 mL) 溶液に室温で加え、室温で20時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、得られた残渣に水を加えた。析出物を水でろ取することにより2-ベンジル-1, 2, 5-チアジアゾリジン-3-オン 1, 1-ジオキシド (1.370 g, 6.06 mmol, 53.2%) を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 4.14 (2H, s), 4.68 (2H, s), 7.21–7.43 (5H, m), 8.57 (1H, brs).

[1033] (工程5)

水素化ナトリウム (60%油性, 72.2 mg, 1.80 mmol) を2-ベンジル-1, 2, 5-チアジアゾリジン-3-オン 1, 1-ジオキシド (314 mg, 1.39 mmol) のアセトニトリル (6 mL) 溶液に0°Cで加え、その温度で30分間攪拌した。ブromo酢酸 tert-ブチル (0.291 mL, 1.80 mmol) を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣

をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒勾配；3→50%酢酸エチル／ヘキサン）によって精製することにより2-（5-ベンジル-1,1-ジオキシド-4-オキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル）酢酸 tert-ブチル（421 mg, 1.237 mmol, 89%）を白色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.43 (s, 9H) 3.91 (s, 2H) 4.20 (s, 2H) 4.77 (s, 2H) 7.28 – 7.39 (m, 3H) 7.40 – 7.48 (m, 2H)

[1034] (工程6)

冷却したTFA（5 mL）を2-（5-ベンジル-1,1-ジオキシド-4-オキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル）酢酸 tert-ブチル（421 mg, 1.24 mmol）に0℃で加え、0℃で50分間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、得られた析出物を酢酸エチル／ヘプタンでろ取することにより2-（5-ベンジル-1,1-ジオキシド-4-オキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル）酢酸（327 mg, 1.150 mmol, 93%）を灰白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 4.11 (s, 2H) 4.38 (s, 2H) 4.73 (s, 2H) 7.14 – 7.49 (m, 5H) 13.16 (brs, 1H)

[1035] (工程7)

HATU（108 mg, 0.28 mmol）を(R)-N-（3,5-ジフルオロ-4-（トリメチルシリル）フェニル）-6-エトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド（104 mg, 0.26 mmol）、DIEA（0.049 mL, 0.28 mmol）および2-（5-ベンジル-1,1-ジオキシド-4-オキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル）酢酸（80 mg, 0.28 mmol）のDMF（2 mL）溶液に室温で加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層

を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒勾配；3→70%酢酸エチル／ヘキサン）によって精製することにより（R）-2-（2-（5-ベンジル-1,1-ジオキソド-4-オキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル）アセチル）-N-（3,5-ジフルオロ-4-（トリメチルシリル）フェニル）-6-エトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド（110 mg, 0.164 mmol, 63.8%）を白色固体として得た。

MS (API) : 理論値 670.8, 実測値 669.3 (M-H)

[1036] (工程8)

(R)-2-（2-（5-ベンジル-1,1-ジオキソド-4-オキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル）アセチル）-N-（3,5-ジフルオロ-4-（トリメチルシリル）フェニル）-6-エトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド（100 mg, 0.15 mmol）および10%パラジウム-炭素（15.86 mg, 0.15 mmol）のMeOH（2 mL）溶液を1気圧の水素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。触媒をろ過によって取り除いた後、ろ液を減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒勾配；10→100%酢酸エチル／ヘキサン）によって精製することにより標題化合物（19.00 mg, 0.033 mmol, 21.95%）を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 0.30 (9H, s), 1.30 (3H, t, $J=6.8$ Hz), 2.83 (1H, d, $J=15.1$ Hz), 3.02-3.21 (1H, m), 3.43-3.55 (1H, m), 3.76-3.94 (2H, m), 3.94-4.11 (4H, m), 4.22 (1H, d, $J=16.2$ Hz), 5.60 (1H, s), 6.75-6.87 (2H, m), 7.20 (2H, d, $J=9.8$ Hz), 7.43 (1H, d, $J=9.1$ Hz), 10.77 (1H, s)

) .

[1037] 実施例 214 ~ 219 に記載する化合物は、上記実施例に記載する方法と同様にして反応および精製することにより合成した。

[1038] 実施例 214

(5R) - 6 - ((1, 1-ジオキソド-4-オキソ-1, 2, 5-チアジ
アゾリジン-2-イル) アセチル) - N - (7-フルオロ-1, 1-ジメチ
ル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル) - 2-メトキシ-5,
6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-5-カルボキサミド
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 1.29 (6H, s)
, 1.81-1.93 (2H, m), 2.80-3.08 (4H, m), 3
.73-4.34 (10H, m), 5.73 (1H, s), 6.73 (1H
, d, J=8.7 Hz), 7.11-7.27 (2H, m), 7.77 (
1H, d, J=8.3 Hz), 10.46 (1H, s) .

[1039] 実施例 215

5 - ((1R) - 1 - ((7-フルオロ-1, 1-ジメチル-2, 3-ジヒ
ドロ-1H-インデン-5-イル) カルバモイル) - 6 - (2, 2, 2-トリ
フルオロエトキシ) - 3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) - イル
) - 5-オキソペンタン酸

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 1.27 (6H, d, J=
2.3 Hz), 1.83 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.06-2
.16 (2H, m), 2.47 (2H, t), 2.52-2.64 (1H,
m), 2.67-2.82 (3H, m), 2.84-2.95 (1H, m)
, 3.16-3.28 (1H, m), 3.73 (1H, ddd, J=12.
2, 7.6, 4.3 Hz), 3.98 (1H, ddd, J=12.1, 7
.2, 4.5 Hz), 4.33 (2H, q, J=7.9 Hz), 5.9
6 (1H, s), 6.78 (1H, d, J=2.3 Hz), 6.82 (1
H, dd, J=8.3, 2.6 Hz), 6.88 (1H, s), 7.02
(1H, dd, J=11.7, 1.5 Hz), 7.42 (1H, d, J=

8. 3 Hz), 9. 44 (1H, s), 10. 85 (1H, brs).

[1040] 実施例 216

(4R)-4-アミノ-5-((1R)-1-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-エトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-5-オキソペンタン酸

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 0. 30 (9H, s), 1. 26-1. 35 (3H, m), 1. 39-1. 58 (1H, m, $J=14. 7, 8. 7$ Hz), 1. 69-1. 87 (1H, m), 2. 41 (2H, t, $J=6. 8$ Hz), 2. 75-2. 90 (1H, m, $J=16. 2$ Hz), 3. 00-3. 13 (1H, m), 3. 58-3. 70 (1H, m), 3. 85 (1H, dd, $J=9. 1, 3. 0$ Hz), 3. 94-4. 14 (3H, m), 5. 65 (1H, s), 6. 73-6. 86 (2H, m), 7. 14-7. 33 (2H, m), 7. 45 (1H, d, $J=9. 4$ Hz), 10. 86 (1H, s).

[1041] 実施例 217

5-((1R)-1-((7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモイル)-6-イソプロポキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-5-オキソペンタン酸

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1. 23 (6H, d, $J=6. 0$ Hz), 1. 28 (6H, d, $J=1. 5$ Hz), 1. 74 (2H, quin, $J=7. 2$ Hz), 1. 81-1. 93 (2H, m), 2. 16-2. 32 (2H, m), 2. 35-2. 62 (2H, m), 2. 67-2. 92 (3H, m), 3. 01-3. 18 (1H, m), 3. 45-3. 60 (1H, m), 3. 93-4. 07 (1H, m), 4. 49-4. 66 (1H, m), 5. 64 (1H, s), 6. 71-6. 83 (2H, m), 7. 13-7. 29 (2H, m), 7. 37-7. 49 (1H, m), 10. 42 (1H, s), 12. 08 (1H, brs).

[1042] 実施例 218

5 - ((1R) - 6 - (シクロプロピルメトキシ) - 1 - ((7-フルオロ - 1, 1-ジメチル - 2, 3-ジヒドロ - 1H-インデン - 5-イル) カルバモイル) - 3, 4-ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - イル) - 5-オキソペンタン酸

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 0.21-0.35 (2H, m), 0.47-0.61 (2H, m), 1.18-1.24 (1H, m), 1.28 (6H, d, $J=1.5$ Hz), 1.63-1.79 (2H, m), 1.82-1.91 (2H, m), 2.17-2.34 (2H, m), 2.35-2.61 (2H, m), 2.70-2.92 (3H, m), 2.99-3.18 (1H, m), 3.45-3.58 (1H, m), 3.73-3.87 (2H, m), 3.96-4.07 (1H, m), 5.55-5.67 (1H, m), 6.73-6.84 (2H, m), 7.12-7.27 (2H, m), 7.40-7.48 (1H, m), 10.35-10.52 (1H, m), 12.10 (1H, brs).

[1043] 実施例 219

5 - ((1R) - 1 - ((7-フルオロ - 1, 1-ジメチル - 2, 3-ジヒドロ - 1H-インデン - 5-イル) カルバモイル) - 6-プロポキシ - 3, 4-ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - イル) - 5-オキソペンタン酸

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 0.95 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.28 (6H, d, $J=1.5$ Hz), 1.62-1.79 (3H, m), 1.80-1.92 (2H, m), 2.16-2.32 (3H, m), 2.34-2.62 (2H, m), 2.67-2.91 (3H, m), 3.03-3.18 (1H, m), 3.46-3.60 (1H, m), 3.83-3.94 (2H, m), 3.96-4.08 (1H, m), 5.53-5.70 (1H, m), 6.74-6.86 (2H, m), 7.12-7.27 (2H, m), 7.40-7.49 (1H, m), 10.36-10.52 (1H, m), 12.11 (1H, brs).

[1044] 実施例 220

(3-((5R)-5-(7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモイル)-2-メトキシ-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)カルボニル)アゼチジン-1-イル)酢酸

冷却した TFA (4 mL) を実施例 230 と同様にして合成できる (R)-2-(3-(5-(7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモイル)-2-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-6-カルボニル)アゼチジン-1-イル)酢酸 tert-ブチル (321 mg, 0.57 mmol) に加え、室温で 45 分間攪拌した。反応混合物を氷および炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、pH が 7 になるまで炭酸カリウムを加えた。次いで、食塩を加え混合物を塩析した後、酢酸エチル/THF 混合溶液 (3:1) で 3 回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣を IPE/ヘキサンで固体化することにより標題化合物 (135.1 mg, 0.265 mmol, 46.7%) を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.29 (6H, s), 1.87 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.82-2.94 (3H, m), 3.02 (1H, dt), 3.36 (1H, brs), 3.57-3.67 (1H, m), 3.83 (3H, s), 3.95 (1H, ddd, $J=12.9, 8.2, 4.9$ Hz), 4.08-4.25 (4H, m), 4.30-4.42 (3H, m), 5.78 (1H, s), 6.75 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.20 (1H, s), 7.25 (1H, d, $J=12.5$ Hz), 7.88 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 10.67 (1H, s).

[1045] 実施例 221

5-((1R)-1-((3-シアノ-4-(トリメチルシリル)フェニル

) カルバモイル) - 6 - エトキシ - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - イル) - 5 - オキソペンタン酸

(工程 1)

T3P (3.61 mL, 6.14 mmol) を 2 - (tert - ブトキシカルボニル) - 6 - エトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - カルボン酸 (658 mg, 2.05 mmol)、5 - アミノ - 2 - (トリメチルシリル) ベンゾニトリル (429 mg, 2.25 mmol)、DIEA (1.838 mL, 10.24 mmol) および DMAP (275 mg, 2.25 mmol) の酢酸エチル (5 mL) 溶液に加え、70°C で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 3 → 50% 酢酸エチル / ヘキサン) によって精製することにより 1 - ((3 - シアノ - 4 - (トリメチルシリル) フェニル) カルバモイル) - 6 - エトキシ - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - カルボン酸 tert - ブチル (310 mg, 0.628 mmol, 30.7%) を淡黄色固体として得た。

MS (API) : 理論値 493.7, 実測値 492.3 (M-H)

[1046] (工程 2)

1 - ((3 - シアノ - 4 - (トリメチルシリル) フェニル) カルバモイル) - 6 - エトキシ - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - カルボン酸 tert - ブチル (0.31 g) をキラルカラムクロマトグラフィーによって光学分割した。保持時間小の分取画分を濃縮することにより (R) - 1 - ((3 - シアノ - 4 - (トリメチルシリル) フェニル) カルバモイル) - 6 - エトキシ - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - カルボン酸 tert - ブチル (0.073 g, >99% ee) を、保持時間大の分取画分を濃縮することにより (S) - 1 - ((3 - シアノ - 4 - (トリメチルシリル) フェニル) カルバモイル) - 6 - エトキシ - 3, 4 - ジヒドロイ

ソキノリン-2 (1H) -カルボン酸 tert-ブチル (0.063 g, >99% ee) をそれぞれ白色固体として得た。

キラルカラムクロマトグラフィーによる精製条件

カラム: CHIRALCEL OD (NL001) 50 mm ID × 500 mm L

溶媒: ヘキサン/EtOH = 950/50

流速: 80 mL/min

温度: 30°C

[1047] (工程3)

冷却したTFA (5 mL) を (R) -1 - ((3-シアノ-4 - (トリメチルシリル) フェニル) カルバモイル) -6 -エトキシ-3, 4 -ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -カルボン酸 tert-ブチル (75 mg, 0.15 mmol) に0°Cで加え、0°Cで1時間攪拌した。反応混合物を冷却した炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去することにより (R) -N - (3-シアノ-4 - (トリメチルシリル) フェニル) -6 -エトキシ-1, 2, 3, 4 -テトラヒドロイソキノリン-1 -カルボキサミド (59.8 mg, 0.152 mmol, 100%) を得た。

MS (API) : 理論値 393.6, 実測値 394.3 (M+H)

[1048] (工程4)

ジヒドロ-2H-ピラン-2, 6 (3H) -ジオン (34.7 mg, 0.30 mmol) を (R) -N - (3-シアノ-4 - (トリメチルシリル) フェニル) -6 -エトキシ-1, 2, 3, 4 -テトラヒドロイソキノリン-1 -カルボキサミド (59.8 mg, 0.15 mmol) およびTEA (0.042 mL, 0.30 mmol) のTHF (2 mL) 溶液に室温で加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 10 →

100%酢酸エチル/ヘキサン)によって精製し、酢酸エチル/ヘプタンで結晶化させることにより標題化合物(28.0 mg, 0.055 mmol, 36.3%)を白色結晶として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 0.28–0.38 (9H, m), 1.26–1.33 (3H, m), 1.67–1.83 (2H, m), 2.21–2.30 (2H, m), 2.37–2.61 (2H, m), 2.68–2.90 (1H, m), 3.03–3.19 (1H, m), 3.44–3.58 (1H, m), 3.93–4.09 (3H, m), 5.65 (1H, s), 6.72–6.86 (2H, m), 7.46 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.60 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.77 (1H, dd, $J=8.3, 1.9$ Hz), 8.07 (1H, d, $J=1.9$ Hz), 10.76 (1H, s), 12.07 (1H, brs)

[1049] 実施例222

(2E)-4-((1R)-1-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-4-オキソブター-2-エン酸

HATU (82 mg, 0.22 mmol) を (R)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド (70 mg, 0.18 mmol)、DIEA (0.061 mL, 0.36 mmol) および trans-2-ブテン二酸 (208 mg, 1.79 mmol) の DMF (2.0 mL) 溶液に室温に加え、室温で5時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒勾配; 20→900%酢酸エチル/ヘキサン)によって精製し、さらに分取HPLC(C18、移動相:水/アセトニトリル(0.1% TFA含有系))によって精製することにより標題

化合物 (15.4 mg, 0.032 mmol, 17.58%) を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 0.30 (9H, s), 2.78–2.93 (1H, m), 3.06–3.21 (1H, m), 3.60–3.71 (1H, m), 3.73 (3H, s), 4.08–4.21 (1H, m), 5.63–5.79 (1H, m), 6.51–6.62 (1H, m), 6.77–6.90 (2H, m), 7.13–7.25 (2H, m), 7.39–7.57 (2H, m), 10.84 (1H, s), 13.07 (1H, brs).

[1050] 実施例223～224に記載する化合物は、上記実施例に記載する方法と同様にして反応および精製することにより合成した。

[1051] 実施例223

(1R)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-2-(((3S)-1,1-ジオキシド-4-オキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-イル)アセチル)-6-エトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 0.29 (9H, s), 1.30 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.77–2.99 (3H, m), 3.06–3.19 (1H, m, $J=9.4$ Hz), 3.43–3.55 (1H, m), 3.95–4.11 (3H, m), 4.34–4.44 (1H, m), 5.66 (1H, s), 6.71–6.89 (2H, m), 7.20 (2H, d, $J=9.8$ Hz), 7.44 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.87 (1H, brs), 10.82 (1H, s).

[1052] 実施例224

(1R)-2-(((3S)-1,1-ジオキシド-4-オキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-イル)アセチル)-6-エトキシ-N-(7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 1.24–1.34 (9H, m), 1.80–1.90 (2H, m), 2.77–2.92 (3H, m), 2.93–3.21 (3H, m), 3.42–3.59 (1H, m), 3.94–4.10 (3H, m), 4.44 (1H, dd, $J=6.6$, 3.6 Hz), 5.58–5.74 (1H, m), 6.75–6.85 (2H, m), 7.13–7.18 (1H, m), 7.22 (1H, d, $J=12.5$ Hz), 7.36–7.51 (1H, m), 8.09 (1H, brs), 10.37–10.51 (1H, m).

[1053] 実施例 225

3-(((5R)-5-((7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモイル)-2-メトキシ-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)カルボニル)オキシ)プロパン酸

(工程 1)

炭酸ビス(トリクロロメチル) (147 mg, 0.50 mmol) の THF (2 mL) 溶液を 3-ヒドロキシプロパン酸 tert-ブチル (0.133 mL, 0.90 mmol) およびピリジン (0.120 mL, 1.49 mmol) の THF (2 mL) 溶液に 0°C で加え、室温で 30 分間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮した後、得られた残渣を DMF (2 mL) に溶解させ、0°C に冷却した。そこへ、(R)-N-(7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-2-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-カルボキサミド (100 mg, 0.27 mmol) および DIEA (0.236 mL, 1.35 mmol) の DMF (2 mL) 溶液を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロ

マトグラフィー（溶媒勾配；10→50%酢酸エチル／ヘキサン，0→10%MeOH／酢酸エチル）によって精製することにより（R）-5-（（7-フルオロ-1，1-ジメチル-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル）カルバモイル）-2-メトキシ-7，8-ジヒドロ-1，6-ナフチリジン-6（5H）-カルボン酸 3-（tert-ブトキシ）-3-オキソプロピル（120.2 mg，0.222 mmol，82%）を白色固体として得た。

^1H NMR（300 MHz， CDCl_3 ）： δ 1.34（6H，s），1.45（9H，s），1.91（2H，t， $J=7.4$ Hz），2.57-2.67（2H，m），2.81-3.05（4H，m），3.48（1H，brs），3.91（3H，s），4.29-4.62（3H，m），5.36-5.78（1H，m），6.63（1H，d， $J=8.7$ Hz），7.04-7.23（2H，m），7.48（1H，d， $J=8.7$ Hz），8.60（1H，brs）。

[1054]（工程2）

冷却したTFA（2.0 mL）を（R）-5-（（7-フルオロ-1，1-ジメチル-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル）カルバモイル）-2-メトキシ-7，8-ジヒドロ-1，6-ナフチリジン-6（5H）-カルボン酸 3-（tert-ブトキシ）-3-オキソプロピル（120 mg，0.22 mmol）に加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を氷および炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒勾配；20→90%酢酸エチル／ヘキサン）によって精製することにより標題化合物（72.3 mg，0.149 mmol，67.2%）を白色固体として得た。

^1H NMR（300 MHz， $\text{DMSO}-d_6$ ）： δ 1.29（6H，s），1.80-1.93（2H，m），2.52-2.67（2H，m），2

. 72–3.05 (4H, m), 3.73–4.00 (5H, m), 4.15–4.31 (2H, m), 5.40–5.56 (1H, m), 6.72 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.12–7.33 (2H, m), 7.78 (1H, d, J=8.3 Hz), 10.40–10.61 (1H, m), 12.30 (1H, brs).

[1055] 実施例226に記載する化合物は、上記実施例に記載する方法と同様にして反応および精製することにより合成した。

[1056] 実施例226

4-(((5R)-5-((7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモイル)-2-メトキシ-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)カルボニル)オキシ)ブタン酸

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.29 (6H, s), 1.70–1.92 (3H, m), 2.19–2.38 (3H, m), 2.79–2.91 (3H, m), 2.93–3.07 (1H, m), 3.83 (3H, s), 3.86–4.12 (4H, m), 5.49 (1H, d, J=10.6 Hz), 6.72 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.10–7.29 (2H, m), 7.79 (1H, d, J=8.3 Hz), 10.52 (1H, d, J=5.7 Hz), 12.14 (1H, brs).

[1057] 実施例227

N-(((1R)-1-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-エトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)カルボニル)-β-アラニン

(工程1)

3-アミノプロパン酸ベンジル4-メチルベンゼンスルホン酸塩 (5.0 g, 14.23 mmol) およびクロロギ酸4-ニトロフェニル (5.74 g, 28.46 mmol) のTHF (300 mL) 溶液を終夜還流加熱した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩

水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；酢酸エチル／ヘキサン）によって精製することにより 3-（（4-ニトロフェノキシ）カルボニル）アミノ）プロパン酸ベンジル（1.45 g, 4.21 mmol, 29.6%）を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 2.69 (2H, t, $J=5.9$ Hz), 3.49–3.66 (2H, m), 5.18 (2H, s), 5.73 (1H, br s), 7.27–7.33 (2H, m), 7.34–7.44 (5H, m), 8.18–8.29 (2H, m).

[1058] (工程2)

(R)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-6-エトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド (100 mg, 0.25 mmol) および 3-（（4-ニトロフェノキシ）カルボニル）アミノ）プロパン酸ベンジル (102 mg, 0.30 mmol) の DMF (2.0 mL) 溶液に DIEA (0.086 mL, 0.49 mmol) を室温に加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；酢酸エチル／ヘキサン）によって精製することにより (R)-3-(1-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-エトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボキサミド) プロパン酸ベンジル (46.5 mg, 0.076 mmol, 30.9%) を無色油状物として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 0.31 (9H, s), 1.41 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.65 (2H, t, $J=5.7$ Hz), 2.70–2.81 (1H, m), 2.96–3.09 (1H, m), 3.10–3.22 (1H, m), 3.49 (1H, dt, $J=9.$

7, 4.8 Hz), 3.61 (2H, q, J=5.8 Hz), 4.04 (2H, q, J=7.0 Hz), 5.13 (2H, s), 5.38 (1H, t, J=5.9 Hz), 5.72 (1H, s), 6.74–6.83 (2H, m), 6.99–7.09 (2H, m), 7.13 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.30–7.39 (5H, m), 9.76 (1H, s)

[1059] (工程3)

(R)–3–(1–((3,5–ジフルオロ–4–(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)–6–エトキシ–1,2,3,4–テトラヒドロイソキノリン–2–カルボキサミド)プロパン酸 ベンジル (45 mg, 0.07 mmol) および10%パラジウム–炭素 (10 mg, 0.09 mmol, 50% wet) のMeOH (2.0 mL) 溶液を1気圧の水素雰囲気下、室温で5時間攪拌した。触媒をろ過によって取り除いた後、ろ液を減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 20→90%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより標題化合物 (14.0 mg, 0.027 mmol, 36.5%) を白色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO–d₆) : δ 0.29 (9H, s), 1.29 (3H, t, J=6.8 Hz), 2.40 (2H, t, J=7.2 Hz), 2.70–2.83 (1H, m), 3.00–3.15 (1H, m), 3.19–3.36 (3H, m), 3.73–3.86 (1H, m), 3.99 (2H, q, J=6.8 Hz), 5.51 (1H, s), 6.65–6.82 (3H, m), 7.22 (2H, d, J=9.8 Hz), 7.41 (1H, d, J=9.8 Hz), 10.68 (1H, s), 12.15 (1H, brs).

[1060] 実施例228

1–((1R)–1–((3,5–ジフルオロ–4–(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)–6–エトキシ–3,4–ジヒドロイソキノリ

ン-2 (1H) -イル) カルボニル) ピロリジン-3-カルボン酸

標題化合物は、(R)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-6-エトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミドおよびピロリジン-3-カルボン酸ベンジルを用い、実施例225の工程1および実施例227の工程3に記載する方法と同様にして反応および精製することにより合成した。

[1061] 実施例229

5-((1R) -1-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル) -6-エトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H) -イル) -4,5-ジオキソペンタン酸

標題化合物は、(R)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-6-エトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミドおよび2-オキソペンタン二酸を用い、実施例1に記載する方法と同様にして反応および精製することにより合成した。

[1062] 実施例230

ベンジル(1-((1R) -1-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル) -6-エトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H) -イル)カルボニル)アゼチジン-3-イル)アセタート

2-(アゼチジン-3-イル)酢酸ベンジル(50.7 mg, 0.25 mmol)およびピリジン(0.055 mL, 0.68 mmol)のTHF(1 mL)溶液を炭酸ビス(トリクロロメチル)(135 mg, 0.45 mmol)のTHF(1 mL)溶液に5℃で加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、得られた残渣をDMF(1 mL)に溶解させ、5℃に冷却した。そこへ(R)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-6-エトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミドおよびDIEA(0.135 mL, 0.76 mmol)のDMF(1 mL)溶液を室温で加

え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、pHが4になるまで2 N塩酸を加えた。次いで、酢酸エチルで抽出した。有機層を塩化アンモニウム水溶液および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒勾配；3→33%酢酸エチル/ヘキサン）によって精製することにより標題化合物（58 mg, 0.091 mmol, 60.2%）を白色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.27–0.34 (9 H, m), 1.40 (3H, t, J=7.0 Hz), 2.68–2.76 (2H, m), 2.83–3.13 (3H, m), 3.41–3.56 (2H, m), 3.61–3.73 (1H, m), 3.87–3.95 (1H, m), 3.97–4.07 (2H, m), 4.08–4.17 (1H, m), 4.30–4.42 (1H, m), 5.12 (2H, s), 5.58 (1H, s), 6.69–6.83 (2H, m), 7.04 (3H, d, J=9.4 Hz), 7.34 (5H, d, J=1.5 Hz), 10.02–10.12 (1H, m).

[1063] 実施例231

(1-((1R)-1-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-エトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)カルボニル)アゼチジン-3-イル)酢酸

ベンジル(1-((1R)-1-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-エトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)カルボニル)アゼチジン-3-イル)アセタート(45 mg, 0.07 mmol)および10%パラジウム-炭素(30 mg, 0.01 mmol, 50% wet)のMeOH(3 mL)溶液を1気圧の水素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。触媒をろ過によって取り除いた後、ろ液を減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Diol, 溶媒勾配；20→80%酢酸エチ

ル／ヘキサン／) によって精製することにより標題化合物 (34 mg, 0.062 mmol, 88%) を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 0.31 (9H, brs), 1.40 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.67–2.75 (2H, m), 2.83–3.09 (3H, m), 3.42–3.60 (2H, m), 3.66–3.75 (1H, m), 3.90–3.97 (1H, m), 3.98–4.21 (3H, m), 4.32–4.43 (1H, m), 5.58 (1H, s), 6.68–6.73 (1H, m), 6.76–6.84 (1H, m), 7.00–7.14 (3H, m), 9.91–10.01 (1H, m).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} -14.2$ (c 0.2510, MeOH)

[1064] 実施例 232

ベンジル (1-((1R)-6-エトキシ-1-(7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモイル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)カルボニル)アゼチジン-3-イル)アセタート

標題化合物は、(R)-6-エトキシ-N-(7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド塩酸塩を用い、実施例 230 に記載する方法と同様にして反応および精製することにより合成した。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.32 (6H, s), 1.40 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.88 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.71 (2H, dd, $J=7.7, 2.1$ Hz), 2.78–2.89 (3H, m), 2.91–3.08 (1H, m), 3.50 (2H, d, $J=5.3$ Hz), 3.67 (1H, s), 3.90 (1H, s), 3.97–4.07 (2H, m), 4.07–4.17 (2H, m), 4.35 (1H, s), 5.12 (2H, s), 5.58 (1H, s), 6.69 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 6.75–6.82 (1H, m)

, 7.05–7.21 (3H, m), 7.29–7.40 (5H, m), 9.70 (1H, s).

[1065] 実施例 233

(1-((1R)-6-エトキシ-1-(7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモイル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)カルボニル)アゼチジン-3-イル)酢酸

標題化合物は、ベンジル(1-((1R)-6-エトキシ-1-(7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモイル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)カルボニル)アゼチジン-3-イル)アセタートを用い、実施例 231 に記載する方法と同様にして反応および精製することにより合成した。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.29–1.35 (6H, m), 1.40 (3H, t, $J=6.8$ Hz), 1.89 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.70 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 2.78–3.05 (5H, m), 3.47–3.60 (2H, m), 3.70 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 3.91 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 3.96–4.07 (2H, m), 4.07–4.20 (2H, m), 4.36 (1H, s), 5.58 (1H, s), 6.69 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 6.75–6.82 (1H, m), 7.05–7.20 (3H, m), 9.56 (1H, s).

[1066] 実施例 234

(2Z)-4-((1R)-1-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-4-オキソブタ-2-エン酸

標題化合物は、マレイン酸および(R)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミドを用い、実施例 1 に記載する方

法と同様にして反応および精製することにより合成した。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 0.30 (9H, s), 2.68–2.89 (1H, m), 2.92–3.08 (1H, m), 3.40–3.52 (1H, m), 3.73 (3H, s), 3.85–4.05 (1H, m), 5.70 (1H, s), 6.07 (1H, d, $J=12.1$ Hz), 6.75–6.87 (3H, m), 7.20–7.31 (2H, m), 7.43 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 10.65–10.81 (1H, m), 12.82 (1H, brs).

[1067] 実施例 235

5-((1R)-1-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-(メチルスルホニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-5-オキソペンタン酸

(工程1)

水酸化リチウム水和物 (4.00 g, 95.40 mmol) を 6-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-1,2(1H)-ジカルボン酸 1-エチル 2-tert-ブチル (5.11 g, 15.90 mmol) の THF (20 mL)、EtOH (20 mL) および水 (20 mL) の混合物に室温に加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、残渣に 6N 塩酸を加えた。混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去したすることにより 2-(tert-ブトキシカルボニル)-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボン酸 (4.8 g, 16.36 mmol, 103%) を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 1.33–1.52 (9H, m), 2.61–2.87 (2H, m), 3.41–3.68 (2H, m), 5.05–5.28 (1H, m), 6.45–6.75 (2H, m), 7.24 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 9.41 (1H, d, $J=4.2$ Hz), 12.67 (1H, brs).

[1068] (工程2)

2-(tert-ブトキシカルボニル)-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボン酸 (3.35 g, 11.42 mmol)、臭化ベンジル (6.79 mL, 57.11 mmol) および炭酸水素ナトリウム (1.919 g, 22.84 mmol) のDMF (50 mL) 混合物を室温で2日間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 2→50%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより 6-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-1, 2(1H)-ジカルボン酸 2-tert-ブチル 1-ベンジル (3.91 g, 10.20 mmol, 89%) を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.32–1.54 (9H, m), 2.57–3.03 (2H, m), 3.50–3.84 (2H, m), 4.94–5.22 (3H, m), 5.30–5.65 (1H, m), 6.54–6.77 (2H, m), 7.18–7.47 (6H, m).

[1069] (工程3)

1, 1, 1-トリフルオロ-N-フェニル-N-(トリフルオロメチル)スルホニルメタンスルホンアミド (5.46 g, 15.30 mmol) を6-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-1, 2(1H)-ジカルボン酸 2-tert-ブチル 1-ベンジル (3.91 g, 10.20 mmol)、DIEA (3.56 mL, 20.39 mmol) およびDMAP (0.374 g, 3.06 mmol) のTHF (30 mL) 溶液に室温に加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 3→50%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製し、さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH, 溶媒勾配; 3→50%酢酸エチル/ヘ

キサン) によって精製することにより 6-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1,2(1H)-ジカルボン酸 2-tert-ブチル 1-ベンジル (4.35 g, 8.44 mmol, 83%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.35–1.52 (9H, m), 2.71–3.06 (2H, m), 3.63–3.76 (1H, m), 3.77–3.98 (1H, m), 5.04–5.29 (2H, m), 5.44–5.75 (1H, m), 7.01–7.15 (2H, m), 7.19–7.40 (5H, m), 7.57 (1H, d, $J=8.3$ Hz).

[1070] (工程4)

6-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1,2(1H)-ジカルボン酸 2-tert-ブチル 1-ベンジル (1.75 g, 3.39 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン (1.293 g, 5.09 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0.248 g, 0.34 mmol) および酢酸カリウム (1.000 g, 10.18 mmol) の DME (3 mL) 溶液を窒素ガス雰囲気下、80°C で 3 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加えた。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 3→50% 酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより 6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1,2(1H)-ジカルボン酸 2-tert-ブチル 1-ベンジル (1.810 g, 3.67 mmol, 108%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.34 (12H, s), 1.36–1.50 (9H, m), 2.76–3.04 (2H, m), 3.64–3.86 (2H, m), 5.01–5.21 (2H, m), 5.42–5.70 (1H, m), 7.26–7.36 (5H, m), 7.45–7

. 53 (1H, m), 7.57–7.68 (2H, m).

[1071] (工程5)

過ヨウ素酸ナトリウム (2.354 g, 11.01 mmol) を 6-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-1, 2(1H)-ジカルボン酸 2-tert-ブチル 1-ベンジル (1.81 g, 3.67 mmol) の水 (2.500 mL) およびアセトン (10 mL) 混合物に室温に加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に2N塩酸 (3.67 mL) を室温に加え、室温でさらに4時間攪拌した。反応混合物に水を加え、析出物を水でろ取することにより (1-((ベンジルオキシ)カルボニル)-2-(tert-ブトキシカルボニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル) ボロン酸 (1.100 g, 2.67 mmol, 72.9%) を白色固体として得た。

MS (API) : 理論値 411.3, 実測値 312.1 (M-Boc+H)

[1072] (工程6)

(1-((ベンジルオキシ)カルボニル)-2-(tert-ブトキシカルボニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル) ボロン酸 (1 g, 2.43 mmol)、酢酸第二銅 (0.022 g, 0.12 mmol)、メタンスルフィン酸 ナトリウム塩 (0.248 g, 2.43 mmol) および1-ブチル-3-メチルイミダゾリウム トリフルオロメチルスルホン酸塩 (1.5 mL, 6.74 mmol) を室温で終夜攪拌した。さらに、60℃で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 5→70%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより粗 6-(メチルスルホニル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-1, 2(1H)-ジカルボン酸 2-tert-ブチル 1-ベンジル (0.317 g, 0

. 712 mmol, 29.3%) を無色油状物として得た。

[1073] (工程7)

6-(メチルスルホニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1,2(1H)-ジカルボン酸 tert-ブチル 1-ベンジル (317 mg, 0.71 mmol) および10%パラジウム-炭素 (76 mg, 0.71 mmol, 50% wet) のMeOH (5 mL) 溶液を1気圧の水素雰囲気下、室温で2日間攪拌した。触媒をろ過によって取り除いた後、ろ液を減圧下に濃縮することにより2-(tert-ブトキシカルボニル)-6-(メチルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボン酸 (253 mg, 0.712 mmol, 100%) を無色油状物として得た。

MS (API) : 理論値 355.4, 実測値 709.3 (2M-H)

[1074] (工程8)

T3P (1.256 mL, 2.14 mmol) を2-(tert-ブトキシカルボニル)-6-(メチルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボン酸 (253 mg, 0.71 mmol)、3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)アニリン (143 mg, 0.71 mmol)、DIEA (0.622 mL, 3.56 mmol) およびDMAP (87 mg, 0.71 mmol) の酢酸エチル (10 mL) 溶液に加え、70°Cで24時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 2→40%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製し、さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH, 溶媒勾配; 5→40%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより1-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-(メチルスルホニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル (140 mg, 0.260 mmol, 36.5

%) を白色固体として得た。

MS (API) : 理論値 538.7, 実測値 537.3 (M-H)

[1075] (工程9)

1 - ((3, 5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-(メチルスルホニル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル (140 mg) をキラルカラムクロマトグラフィーによって光学分割した。保持時間小の分取画分を濃縮することにより (R)-1 - ((3, 5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-(メチルスルホニル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル (43.4 mg, >99% ee) を、保持時間大の分取画分を濃縮することにより (S)-1 - ((3, 5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-(メチルスルホニル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル (45.2 mg, >99% ee) をそれぞれ得た。

キラルカラムクロマトグラフィーによる精製条件

カラム : CHIRALCEL OD (NL001) 50 mm ID × 500 mm L

溶媒 : ヘキサン / EtOH = 800 / 200

流速 : 80 mL / min

温度 : 30°C

検出法 : UV 220 nm

[1076] (工程10)

冷却した TFA (5 mL) を (R)-1 - ((3, 5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-(メチルスルホニル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル (43 mg, 0.08 mmol) の氷水下に加え、氷水下で1時間攪拌した。反応混合物を氷および炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢

酸エチルで2回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去することにより (R)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-6-(メチルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド (35.0 mg, 0.080 mmol, 100%) を得た。

MS (API) : 理論値 438.6, 実測値 439.3 (M+H)

[1077] (工程11)

ジヒドロ-2H-ピラン-2,6(3H)-ジオン (11.84 mg, 0.10 mmol) を (R)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-6-(メチルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド (35 mg, 0.08 mmol) および DIEA (18 μ L, 0.10 mmol) の THF (2 mL) 溶液に室温に加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 10 \rightarrow 90% 酢酸エチル/ヘキサン) によって精製し、酢酸エチル/ヘプタンで結晶化させることにより標題化合物 (10.00 mg, 0.018 mmol, 22.67%) を白色結晶として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 0.30 (9H, s), 1.67-1.84 (2H, m), 2.22-2.32 (2H, m), 2.38-2.63 (2H, m), 2.93-3.08 (1H, m), 3.12-3.28 (4H, m), 3.54-3.70 (1H, m), 3.96-4.15 (1H, m), 5.72-5.91 (1H, m), 7.21 (2H, d, $J=9.4$ Hz), 7.71-7.91 (3H, m), 10.95 (1H, s), 12.06 (1H, brs).

[1078] 実施例236

5-((1R)-6-エトキシ-1-((7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモイル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-3-ヒドロキシ-3-メチ

ルー5-オキソペンタン酸

標題化合物は、(R)-6-エトキシ-N-(7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド 塩酸塩および3-メチル-3-ヒドロキシグルタル酸を用い、実施例1に記載する方法と同様にして反応および精製することにより合成した。

[1079] 実施例237

tert-ブチル(((1R)-1-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-エトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)スルホニル)カルバマート

標題化合物は、(R)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-6-エトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミドを用い、実施例213の工程1に記載する方法と同様にして反応および精製することにより合成した。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.25-0.37 (9H, m), 1.40 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.50 (9H, s), 2.77 (1H, dt, $J=16.4, 4.6$ Hz), 3.09-3.26 (1H, m), 3.41-3.57 (1H, m), 3.75-3.88 (1H, m), 4.02 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 5.59 (1H, s), 6.67 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 6.84 (1H, dd, $J=8.7, 2.6$ Hz), 7.22 (2H, d, $J=9.4$ Hz), 7.28 (1H, s), 9.43 (1H, s) (NHのピークは観測されなかった)。

[1080] 実施例238

4-(((1R)-1-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-エトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)カルボニル)アミノ)ブタン酸

(工程1)

4-アミノブタン酸 4-メチルベンゼンスルホン酸ベンジル (3.0 g, 8.21 mmol) およびクロロギ酸4-ニトロフェニル (3.31 g, 16.42 mmol) のTHF (150 mL) 溶液を終夜還流加熱した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒; 酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより4-((4-ニトロフェノキシ)カルボニル)アミノ)ブタン酸ベンジル (1.59 g, 4.44 mmol, 54.0%) を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.96 (2H, quin, $J=7.0$ Hz), 2.49 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 3.35 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 5.14 (2H, s), 5.35 (1H, brs), 7.27–7.32 (2H, m), 7.33–7.40 (5H, m), 8.19–8.27 (2H, m).

[1081] (工程2)

DIEA (0.086 mL, 0.49 mmol) を (R)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-6-エトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド (100 mg, 0.25 mmol) および4-((4-ニトロフェノキシ)カルボニル)アミノ)ブタン酸ベンジル (97 mg, 0.27 mmol) のDMF (2.0 mL) 溶液に室温で加え、室温で5時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒; 酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより (R)-4-(1-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-エトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボキサミド)ブタン酸ベンジル (41.3 mg, 0.066 mmol, 26.8%) を無色油状物として得

た。

MS (API) : 理論値 623.8, 実測値 622.3 (M-H)

[1082] (工程3)

(R)-4-(1-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-エトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボキサミド)ブタン酸 ベンジル (40 mg, 0.06 mmol) および10%パラジウム-炭素 (10 mg, 0.09 mmol, 50% wet) のMeOH (2.0 mL) 溶液を1気圧の水素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。触媒をろ過によって取り除いた後、ろ液を減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 20→90%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより標題化合物 (22.3 mg, 0.042 mmol, 65.2%) を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 0.29 (9H, s), 1.33-1.44 (3H, m), 1.77-1.99 (2H, m), 2.37-2.49 (2H, m), 2.70-2.85 (1H, m), 3.06-3.49 (5H, m), 3.60-3.72 (1H, m), 4.01 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 5.18 (1H, brs), 5.75 (1H, s), 6.68-6.81 (2H, m), 7.01 (2H, d, $J=9.1$ Hz), 7.18-7.31 (1H, m), 9.70 (1H, brs).

[1083] 実施例239

4-(1-((1R)-1-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-エトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)カルボニル)モルホリン-2-カルボン酸

標題化合物は、モルホリン-2-カルボン酸ベンジル塩酸塩および(R)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-6-エトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミドを用い、実施例225の工程1および実施例227の工程3に記載する方

法と同様にして反応および精製することにより合成した。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 0.31 (9H, d, $J = 5.3$ Hz), 1.37–1.45 (3H, m), 2.80–3.28 (3H, m), 3.30–4.35 (10H, m), 5.29–5.51 (1H, m), 6.64–6.85 (2H, m), 6.90–7.19 (3H, m), 9.74–10.08 (1H, m).

[1084] 実施例240

5-((1R) -1-((3, 5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル) -6-エトキシ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル) -3-ヒドロキシ-3-メチル-5-オキソペンタン酸

HATU (113 mg, 0.30 mmol) を (R) -N-(3, 5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル) -6-エトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド (100 mg, 0.25 mmol)、DIEA (0.127 mL, 0.74 mmol) および3-メチル-3-ヒドロキシグルタル酸 (200 mg, 1.24 mmol) のDMF (2.0 mL) 溶液に室温に加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 20→90%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより標題化合物 (62.3 mg, 0.114 mmol, 45.9%) を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 0.29 (9H, s), 1.23–1.37 (6H, m), 2.64–2.87 (3H, m), 2.89–3.01 (2H, m), 3.02–3.21 (1H, m), 3.48–3.63 (1H, m), 3.93–4.16 (3H, m), 5.50 (1H, s), 5.65 (1H, s), 6.74–6.86 (2H, m), 7.13–7.26 (2H, m), 7.38–7.50 (1H, m), 10.

7.1 (1H, s), 12.07 (1H, brs).

[1085] 実施例 241

5-((1R)-6-エトキシ-1-((7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモイル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸

標題化合物は、(R)-6-エトキシ-N-((7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド 塩酸塩および2,2-ジメチルグルタル酸 無水物を用い、実施例109に記載する方法と同様にして反応および精製することにより合成した。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.18–1.29 (12 H, m), 1.39 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.82 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 1.98–2.05 (2H, m), 2.55 (1H, dt, $J=15.0, 7.4$ Hz), 2.65–2.94 (4H, m), 3.18–3.32 (1H, m), 3.65–3.79 (1H, m), 3.94–4.07 (3H, m), 5.89 (1H, s), 6.66–6.77 (2H, m), 6.82 (1H, s), 6.90–7.03 (1H, m), 7.41 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 9.52 (1H, s).

[1086] 実施例 242

4-(((1R)-1-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)カルボニル)アミノ)ブタン酸

(工程1)

DI EA (0.107 mL, 0.61 mmol) を (R)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド (120 mg, 0.31 mmol) および4-((4-ニトロフェノキシ)カ

ルボニル) アミノ) ブタン酸ベンジル (121 mg, 0.34 mmol) のDMF (3.0 mL) 溶液に室温に加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒; 酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより (R) -4-(1-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボキサミド) ブタン酸 ベンジル (105.2 mg, 0.173 mmol, 56.1%) を無色油状物として得た。

MS (API) : 理論値 609.7, 実測値 608.3 (M-H)

[1087] (工程2)

(R) -4-(1-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボキサミド) ブタン酸 ベンジル (100 mg, 0.16 mmol) および10%パラジウム-炭素 (20 mg, 0.19 mmol, 50% wet) のMeOH (2.0 mL) 溶液を1気圧の水素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。触媒をろ過によって取り除いた後、ろ液を減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 20→90%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより標題化合物 (50.0 mg, 0.096 mmol, 58.7%) を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 0.29 (9H, s), 1.56-1.74 (2H, m), 2.16-2.28 (2H, m), 2.70-2.85 (1H, m), 2.99-3.16 (3H, m), 3.34-3.44 (1H, m), 3.72 (3H, s), 3.77-3.88 (1H, m), 5.51 (1H, s), 6.67 (1H, t, $J=5.3$ Hz), 6.76-6.83 (2H, m), 7.22 (2H, d, $J=9.8$

H z), 7.43 (1H, d, J=9.8 Hz), 10.64 (1H, s), 12.02 (1H, brs).

[1088] 実施例243

4-(((1R)-1-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-エトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)スルホニル)アミノ)ブタン酸

(工程1)

DEAD (0.080 mL, 0.17 mmol) を tert-ブチル(((1R)-1-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-エトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)スルホニル)カルバマート (50 mg, 0.09 mmol) および PPh₃ (44.9 mg, 0.17 mmol) の THF (20 mL) 溶液に 0°C で加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 10→60% 酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより (R)-4-(N-(tert-ブトキシカルボニル)-1-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-エトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-スルホンアミド)ブタン酸 tert-ブチル (63.0 mg, 0.087 mmol, 101%) を無色油状物として得た。

MS (API) : 理論値 725.9, 実測値 724.4 (M-H)

[1089] (工程2)

冷却した TFA (2 mL) を (R)-4-(N-(tert-ブトキシカルボニル)-1-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-エトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-スルホンアミド)ブタン酸 tert-ブチル (63 mg, 0.09 mmol) に氷水下で加え、その温度で1時間攪拌した。さらに、冷却した TFA (2 mL) を加え、その温度で1時間攪拌した。反

応混合物を氷および炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；5%酢酸エチル／ヘキサン）によって2度精製することにより標題化合物（2.0 mg, 3.51 μmol , 4.05%）を無色油状物として得た。
MS (API) : 理論値 569.7, 実測値 570.4 (M+H)

[1090] 実施例 244

N-((1R)-1-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)カルボニル)-2-メチルアラニン

標題化合物は、2-アミノ-2-メチルプロパン酸ベンジルおよび(R)-N-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミドを用い、実施例225の工程1および実施例227の工程3に記載する方法と同様にして反応および精製することにより合成した。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 0.30 (9H, t, $J=1.3$ Hz), 1.60 (6H, d, $J=14.0$ Hz), 2.82-2.97 (1H, m), 2.97-3.13 (1H, m), 3.40-3.56 (1H, m), 3.81 (4H, s), 5.22-5.36 (1H, m), 5.59-5.74 (1H, m), 6.75 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 6.78-6.85 (1H, m), 7.12 (2H, d, $J=9.5$ Hz), 7.20 (1H, s), 9.07-9.29 (1H, m).

[1091] 実施例 245

ベンジル N-((1R)-1-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)カルボニル)-D-アラニナート

標題化合物は、(R)-2-アミノプロパン酸ベンジルおよび(R)-N-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-6-メト

キシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミドを用い、実施例225の工程1に記載する方法と同様にして反応および精製することにより合成した。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 0.29 (9H, t, $J = 1.3$ Hz), 1.50 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 2.77–2.90 (1H, m), 3.11–3.28 (1H, m), 3.34–3.49 (1H, m), 3.78 (4H, s), 4.63 (1H, s), 5.10–5.29 (2H, m), 5.33–5.41 (1H, m), 5.70 (1H, s), 6.72–6.82 (2H, m), 6.96 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.21 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.32 (5H, s), 9.65–9.90 (1H, m).

[1092] 実施例246

N-((1R)-1-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)カルボニル)-D-アラニン

標題化合物は、ベンジル N-((1R)-1-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)カルボニル)-D-アラニナートを用い、実施例227の工程3に記載する方法と同様にして反応および精製することにより合成した。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 0.28 (9H, s), 1.48 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 2.72–2.90 (1H, m), 3.30 (2H, s), 3.78 (4H, s), 4.46–4.62 (1H, m), 5.21–5.38 (1H, m), 5.68 (1H, s), 6.72 (2H, d, $J = 2.3$ Hz), 6.91 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.28 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 9.41–9.58 (1H, m).

[1093] 実施例247

5 - ((1 R) - 6 - シアノ - 1 - ((3 , 5 - ジフルオロ - 4 - (トリメチルシリル) フェニル) カルバモイル) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - イル) - 5 - オキソペンタン酸

(工程 1)

6 - (((トリフルオロメチル) スルホニル) オキシ) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 , 2 (1 H) - ジカルボン酸 1 - エチル 2 - tert - ブチル (2 . 5 g , 5 . 5 1 m m o l) 、 Pd (P Ph ₃) ₄ (0 . 1 9 1 g , 0 . 1 7 m m o l) およびシアン化亜鉛 (0 . 7 1 2 g , 6 . 0 6 m m o l) の DMF (1 4 m L) 溶液を 1 0 0 ° C で終夜攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加えた。混合物を水および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配 ; 3 → 6 0 % 酢酸エチル / ヘキサン) によって精製することにより 6 - シアノ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 , 2 (1 H) - ジカルボン酸 1 - エチル 2 - tert - ブチル (0 . 4 0 0 g , 1 . 2 1 1 m m o l , 2 1 . 9 6 %) を無色油状物として得た。

MS (A P I) : 理論値 3 3 0 . 4 , 実測値 3 2 9 . 1 (M - H)

[1 0 9 4] (工程 2)

水酸化リチウム - 水和物 (1 5 2 m g , 3 . 6 3 m m o l) を 6 - シアノ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 , 2 (1 H) - ジカルボン酸 1 - エチル 2 - tert - ブチル (4 0 0 m g , 1 . 2 1 m m o l) の EtOH (1 0 m L) および水 (1 0 m L) 混合物に室温に加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に 2 N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去することにより 2 - (tert - ブトキシカルボニル) - 6 - シアノ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - カルボン酸 (4 0 0 m g , 1 . 3 2 3 m m o l , 1 0 9 %) を無色油状物として得た。

MS (A P I) : 理論値 3 0 2 . 3 , 実測値 6 0 3 (2 M - H)

[1095] (工程3)

T3P (2.335 mL, 3.97 mmol) を 2-(tert-ブトキシカルボニル)-6-シアノ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボン酸 (400 mg, 1.32 mmol)、3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)アニリン (266 mg, 1.32 mmol)、DIEA (1.155 mL, 6.62 mmol) および DMAP (162 mg, 1.32 mmol) の酢酸エチル (10 mL) 溶液に加え、70°Cで24時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加えた。混合物を水および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 2→40%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製し、さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH, 溶媒勾配; 5→40%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより6-シアノ-1-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル (290 mg, 0.597 mmol, 45.1%) を白色固体として得た。
MS (API) : 理論値 485.6, 実測値 484.2 (M-H)

[1096] (工程4)

6-シアノ-1-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル (290 mg) をキラルカラムクロマトグラフィーによって光学分割した。保持時間小の分取画分を濃縮することにより (R)-6-シアノ-1-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル (126 mg, >99% ee) を、保持時間大の分取画分を濃縮することにより (S)-6-シアノ-1-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル

ル (135 mg, >99% ee) をそれぞれ得た。

キラルカラムクロマトグラフィーによる精製条件

カラム：CHIRALPAK AD (NF001) 50mmID×500mmL

溶媒：ヘキサン/EtOH=800/200

流速：80 mL/min

温度：30℃

検出法：UV220nm

[1097] (工程5)

冷却したTFA (5 mL) を (R)-6-シアノ-1-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル (125 mg, 0.26 mmol) に加え、氷水下で1.5時間攪拌した。反応混合物を氷および炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去することにより (R)-6-シアノ-N-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド (99 mg, 0.257 mmol, 100%) を白色固体として得た。

MS (API) : 理論値 385.5, 実測値 386.2 (M+H)

[1098] (工程6)

標題化合物は、(R)-6-シアノ-N-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミドを用い、実施例82に記載する方法と同様にして反応および精製することにより合成した。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 0.30 (9H, s), 1.64-1.83 (2H, m), 2.19-2.30 (2H, m), 2.38-2.61 (2H, m), 2.85-3.01 (1H, m), 3.0

7-3.22 (1H, m), 3.51-3.70 (1H, m), 3.98-4.10 (1H, m), 5.80 (1H, s), 7.20 (2H, d, J=9.8 Hz), 7.68-7.76 (2H, m), 7.79 (1H, s), 10.94 (1H, s), 12.06 (1H, brs).

[1099] 実施例248

(4S)-5-((1R)-1-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-4-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸 (工程1)

(S)-5-(tert-ブトキシ)-4-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸カリウム (390 mg, 1.61 mmol) および臭化ベンジル (0.249 mL, 2.09 mmol) のDMF (8 mL) 溶液を室温で4時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 3→45% 酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより2-ヒドロキシペンタン二酸 1-tert-ブチル (S)-5-ベンジル (347 mg, 1.179 mmol, 73.2%) を無色油状物として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.48 (9H, s), 1.81-1.99 (1H, m), 2.16 (1H, dddd, J=14.0, 8.9, 7.0, 4.2 Hz), 2.37-2.63 (2H, m), 2.86 (1H, d, J=5.3 Hz), 4.00-4.14 (1H, m), 5.13 (2H, s), 7.28-7.42 (5H, m).

[1100] (工程2)

冷却したTFA (5 mL) を2-ヒドロキシペンタン二酸 1-tert-ブチル (S)-5-ベンジル (347 mg, 1.18 mmol) に加え、0°Cで2時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、得られた残渣

を2回トルエンで共沸することにより粗(S)-5-(ベンジルオキシ)-2-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.90–2.15 (1H, m), 2.34–2.46 (1H, m), 2.55–2.67 (2H, m), 4.33 (1H, dd, $J=7.7, 4.0$ Hz), 5.15 (2H, s), 7.34–7.38 (5H, m).

[1101] (工程3)

HATU (86 mg, 0.23 mmol) を (R)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド (80 mg, 0.20 mmol)、DIEA (0.039 mL, 0.23 mmol) および (S)-5-(ベンジルオキシ)-2-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸 (53.7 mg, 0.23 mmol) のDMF (2 mL) 溶液に室温に加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 5→80%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより (S)-5-((R)-1-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-4-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸ベンジル (40.0 mg, 0.065 mmol, 32.0%) を無色油状物として得た。

MS (API) : 理論値 610.7, 実測値 611.4 (M+H)

[1102] (工程4)

(S)-5-((R)-1-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-4-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸ベンジル (40 mg, 0.07 mmol) および10%パラジウム-炭素

(6.97 mg, 0.07 mmol, 50% wet) の MeOH (2 mL) 溶液を 1 気圧の水素雰囲気下、室温で 3 時間攪拌した。触媒をろ過によって取り除いた後、ろ液を減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 10→30% MeOH/酢酸エチル) によって精製することに標題化合物 (14.00 mg, 0.027 mmol, 41.1%) を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 0.30 (9H, s), 1.25–1.33 (1H, m), 1.61–1.75 (1H, m), 1.79–1.93 (1H, m), 2.21–2.35 (2H, m), 2.76–2.90 (1H, m), 3.03–3.17 (1H, m), 3.57–3.70 (1H, m), 3.73 (3H, s), 4.09–4.23 (1H, m), 4.46 (1H, dd, $J=8.3, 4.2$ Hz), 5.57 (1H, s), 6.70–6.95 (2H, m), 7.21 (2H, d, $J=9.8$ Hz), 7.44 (1H, d, $J=9.1$ Hz), 10.86 (1H, s), 12.06 (1H, s).

[1103] 実施例 249

N-((1R)-1-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)カルボニル-L-アラニン

標題化合物は、(R)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミドおよび(S)-2-アミノプロパン酸ベンジルを用い、実施例 225 の工程 1 および実施例 227 の工程 3 に記載する方法と同様にして反応および精製することにより合成した。

[1104] 実施例 250

5-((5R)-5-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-2-イソプロピル-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)-5-オキソペンタン酸

標題化合物は、(R)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-2-イソプロピル-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-カルボキサミドを用い、実施例82に記載する方法と同様にして反応および精製することにより合成した。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 0.30 (9H, s), 1.20 (6H, d, $J=6.8$ Hz), 1.73 (2H, dq, $J=15.3, 7.5$ Hz), 2.15-2.32 (2H, m), 2.37-2.66 (2H, m), 2.85-3.03 (2H, m), 3.04-3.22 (1H, m), 3.71-3.87 (1H, m), 4.06 (1H, ddd, $J=12.6, 7.5, 4.5$ Hz), 5.74 (1H, s), 7.13-7.29 (3H, m), 7.80 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 10.87 (1H, s), 12.08 (1H, brs).

[1105] 実施例251

5-((5R)-5-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-2-プロピル-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)-5-オキソペンタン酸

標題化合物は、(R)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-2-プロピル-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-カルボキサミドを用い、実施例82に記載する方法と同様にして反応および精製することにより合成した。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 0.30 (9H, s), 0.86-0.96 (3H, m), 1.52-1.86 (4H, m), 2.15-2.33 (3H, m), 2.39-2.58 (1H, m), 2.65 (2H, t, $J=7.7$ Hz), 2.83-3.01 (1H, m), 3.03-3.22 (1H, m), 3.69-3.89 (1H, m), 4.05 (1H, ddd, $J=12.7, 7.6, 4.7$ Hz), 5.74 (1H, s), 7.05-7.28 (3H

, m), 7.78 (1H, d, J=8.3 Hz), 10.87 (1H, s), 12.12 (1H, brs).

[1106] 実施例252

5-(5R)-5-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-2,3,7,8-テトラヒドロフロ[2,3-g]イソキノリン-6(5H)-イル)-5-オキソペンタン酸

(工程1)

カリウムtert-ブトキシド(22.85 g, 203.61 mmol)を1,4-ジブromo-2-フルオロベンゼン(14.77 g, 58.17 mmol)のエチレングリコール(75 mL, 0.00 mmol)およびNMP(7.5 mL)混合物に冷却しながら室温に加え、100℃で15時間攪拌した。反応混合物を氷水(600 mL)に注ぎ、酢酸エチル(約200 mL)を加え、不溶物をろ別した。ろ液の有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。析出物をヘキサンで洗浄することにより2-(2,5-ジブromoフェノキシ)エタノール(13.22 g, 44.7 mmol, 77%)を灰白色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.15 (1H, t, J=6.6 Hz), 3.97-4.04 (2H, m), 4.13 (2H, t), 7.01 (1H, dd), 7.05 (1H, d, J=1.9 Hz), 7.40 (1H, d, J=8.3 Hz).

[1107] (工程2)

三臭化リン(2.81 mL, 29.91 mmol)を2-(2,5-ジブromoフェノキシ)エタノール(13.21 g, 44.64 mmol)のトルエン(100 mL)溶液に室温に加え、90℃で2.5時間攪拌した。反応混合物を氷水(350 mL)に注ぎ、酢酸エチル/ヘキサン混合溶液(3:1)で3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。不溶物をろ別し、酢酸エチル/ヘ

キサン混合溶液（1：2）を使ってろ別し、ろ液を減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒勾配；2→8%酢酸エチル／ヘキサン）によって精製することにより1，4-ジブロモ-2-（2-ブロモエトキシ）ベンゼン（10.45 g，29.1 mmol，65.2%）を白色固体として得た。

^1H NMR（300 MHz， CDCl_3 ）： δ 3.68（2H，t， $J=6.4$ Hz），4.33（2H，t， $J=6.4$ Hz），6.99–7.04（2H，m），7.38–7.43（1H，m）。

[1108]（工程3）

アルゴンガス雰囲気下、1.6 M *n*-ブチルリチウム／ヘキサン溶液（21.84 mL，34.94 mmol）を1，4-ジブロモ-2-（2-ブロモエトキシ）ベンゼン（10.45 g，29.12 mmol）のTHF（200 mL）溶液に−78°Cでゆっくり加えた。反応混合物を−78°Cで30分間攪拌した後、0°Cで2時間攪拌した。反応混合物を氷水を加え、pHが3になるまで2N塩酸を加えた。次いで、酢酸エチル／ヘキサン混合溶液（3：1）で3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒勾配；2→8%酢酸エチル／ヘキサン）によって精製することにより6-ブロモ-2，3-ジヒドロベンゾフラン（4.57 g，22.96 mmol，79%）を白色固体として得た。

^1H NMR（300 MHz， CDCl_3 ）： δ 3.15（2H，t， $J=8.9$ Hz），4.58（2H，t， $J=8.9$ Hz），6.92–6.98（2H，m），7.04（1H，d）。

[1109]（工程4）

アルゴンガス雰囲気下、マグネシウム粉末（0.668 g，27.49 mmol）およびヨウ素（7 mg，0.03 mmol）を6-ブロモ-2，3-ジヒドロベンゾフラン（4.56 g，22.91 mmol）のTHF（40 mL）溶液に室温で加えた。混合物を70°Cで1時間攪拌

した後、1. 2 M 酸化エチレン／THF溶液（25.0 mL, 30.0 mmol）を室温でゆっくり加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を1 N塩酸（200 mL）および氷に注ぎ、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒勾配；2→30%酢酸エチル／ヘキサン）によって精製することにより2-（2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル）エタノール（2.42 g, 14.74 mmol, 64.3%）を無色油状物として得た。

^1H NMR（300 MHz, CDCl_3 ）： δ 1.41（1H, t, $J=5.1$ Hz），2.82（2H, t, $J=6.4$ Hz），3.18（2H, t, $J=8.5$ Hz），3.83（2H, q, $J=6.0$ Hz），4.56（2H, t, $J=8.7$ Hz），6.67（1H, s），6.71（1H, d, $J=7.6$ Hz），7.13（1H, d, $J=7.6$ Hz）。

[1110]（工程5）

アルゴンガス雰囲気下、2.2 M DEAD／トルエン溶液（8.67 mL, 19.08 mmol）を2-（2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル）エタノール（2.41 g, 14.68 mmol）およびフタルイミド（2.375 g, 16.14 mmol）のTHF（32 mL）溶液に0℃で加え、室温で15時間攪拌した。反応混合物を水（120 mL）に注ぎ、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。析出物をジエチルエーテルでろ取することにより2-（2-（2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル）エチル）イソインドリン-1,3-ジオン（3.04 g, 10.36 mmol, 70.6%）を淡黄色固体として得た。

^1H NMR（300 MHz, CDCl_3 ）： δ 2.93（2H, t），3.16（2H, t, $J=8.7$ Hz），3.85-3.93（2H, m），4.54（2H, t, $J=8.7$ Hz），6.69（1H, s），6.

7.4 (1H, dd, $J=7.6, 1.5$ Hz), 7.09 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.67–7.74 (2H, m), 7.80–7.87 (2H, m).

[1111] (工程6)

ヒドラジン一水和物 (2.505 mL, 51.65 mmol) を 2-(2-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン (3.03 g, 10.33 mmol) の EtOH (30 mL) 溶液に室温に加え、1時間還流加熱した。反応混合物を冷却後、不溶物をジエチルエーテルを使ってろ別した。ろ液を減圧下に濃縮し、得られた残渣をトルエン (約80 mL) で共沸した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 10→100% 酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより 2-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル)エタンアミン (1.66 g, 10.17 mmol, 98%) を淡黄色油状物として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.17 (2H, brs), 2.69 (2H, t), 2.94 (2H, t), 3.17 (2H, t, $J=8.7$ Hz), 4.56 (2H, t, $J=8.7$ Hz), 6.65 (1H, s), 6.68 (1H, dd), 7.11 (1H, d, $J=7.6$ Hz).

[1112] (工程7)

2-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル)エタンアミンを用い、実施例254の工程3~7に記載する方法と同様にして反応および精製することにより 6-(tert-ブトキシカルボニル)-2,3,5,6,7,8-ヘキサヒドロフロ[2,3-g]イソキノリン-5-カルボン酸を合成した。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.41–1.52 (9H, m), 2.68–2.80 (1H, m), 2.84–2.97 (1H, m), 3.17 (2H, t, $J=8.7$ Hz), 3.54 (1H, ddd,

$J = 12.5, 8.1, 4.7$ Hz), 3.72–3.89 (1H, m), 4.55 (2H, t, $J = 9.1$ Hz), 5.30–5.50 (1H, m), 6.57 (1H, s), 7.26 (1H, s).

[1113] (工程8)

6-(tert-ブトキシカルボニル)-2,3,5,6,7,8-ヘキサヒドロフロ[2,3-g]イソキノリン-5-カルボン酸を用い、実施例254の工程8~10に記載する方法と同様にして反応および精製することにより(R)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-2,3,5,6,7,8-ヘキサヒドロフロ[2,3-g]イソキノリン-5-カルボキサミドを合成した。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.32 (9H, t, $J = 1.3$ Hz), 2.26 (1H, brs), 2.67–2.78 (1H, m), 2.80–2.91 (1H, m), 3.07–3.23 (4H, m), 4.49–4.57 (2H, m), 4.68 (1H, s), 6.52 (1H, s), 7.06–7.14 (2H, m), 7.40 (1H, s), 9.68 (1H, s).

[1114] (工程9)

標題化合物は、(R)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-2,3,5,6,7,8-ヘキサヒドロフロ[2,3-g]イソキノリン-5-カルボキサミドを用い、実施例82に記載する方法と同様にして反応および精製することにより合成した。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.27 (9H, s), 2.10–2.20 (2H, m), 2.44–2.51 (2H, m), 2.53–2.64 (1H, m), 2.78–2.90 (2H, m), 3.08–3.36 (3H, m), 3.60–3.70 (1H, m), 3.98–4.08 (1H, m), 4.48–4.62 (2H, m), 5.83 (1H, s), 6.61 (1H, s), 6.77–6.86 (2H, m), 7.37 (1H, s), 9.82 (1H, s), 11.23 (1H, brs).

[1115] 実施例 253

5 - ((1R) - 1 - ((3, 5 - ジフルオロ - 4 - (トリメチルシリル) フェニル) カルバモイル) - 6 - メトキシ - 5 - メチル - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - イル) - 5 - オキソペンタン酸

標題化合物は、(R) - N - (3, 5 - ジフルオロ - 4 - (トリメチルシリル) フェニル) - 6 - メトキシ - 5 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - カルボキサミドを用い、実施例 82 に記載する方法と同様にして反応および精製することにより合成した。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 0.27 (9H, s), 2.10 - 2.18 (5H, m), 2.46 - 2.65 (3H, m), 2.84 (1H, dt, $J = 15.1, 6.2$ Hz), 2.96 (1H, dt, $J = 15.7, 5.0$ Hz), 3.10 - 3.21 (1H, m), 3.62 - 3.74 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.98 - 4.07 (1H, m), 5.86 (1H, s), 6.76 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.79 - 6.86 (2H, m), 7.34 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 9.73 (1H, s), 11.06 (1H, brs).

[1116] 実施例 254

5 - ((6R) - 6 - ((3, 5 - ジフルオロ - 4 - (トリメチルシリル) フェニル) カルバモイル) - 8, 9 - ジヒドロ [1, 3] ジオキソロ [4, 5 - f] イソキノリン - 7 (6H) - イル) - 5 - オキソペンタン酸

(工程 1)

ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 4 - カルバルデヒド (6.13 g, 40.83 mmol)、ニトロメタン (85 mL, 1569.38 mmol) および酢酸アンモニウム (4.72 g, 61.25 mmol) を 1 時間還流加熱した。反応混合物を冷却した後、水を加え、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を水および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。析出物を酢酸エチル / IPE で洗浄することにより (E) - 4 - (2 - ニトロビニル) ベンゾ [d] [1, 3] ジオ

キソール (6.26 g, 32.4 mmol, 79%) を黄色結晶として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 6.13 (2H, s), 6.86–6.98 (3H, m), 7.83 (1H, d), 7.92 (1H, d).

[1117] (工程2)

水素化リチウムアルミニウム (4.91 g, 129.43 mmol) を (E)-4-(2-ニトロビニル)ベンゾ[d][1,3]ジオキソール (6.25 g, 32.36 mmol) の THF (250 mL) 溶液に 0°C でゆっくり加え、0°C で5分間攪拌した。その後、70°C で4時間攪拌した。反応混合物を -78°C に冷却した後、8 N水酸化ナトリウム水溶液 (130 mL) をゆっくり加え、室温で30分間攪拌した。不溶物をろ別し、不溶物は Et_2O /THF 混合溶液 (1:1) で洗浄した。ろ液と洗浄液を混合し、水層を Et_2O /THF 混合溶液 (1:1) で2回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH, 溶媒勾配; 10→100%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより2-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)エタンアミン (1.96 g, 11.87 mmol, 36.7%) を淡黄色油状物として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.26 (2H, brs), 2.73 (2H, t), 2.97 (2H, t), 5.93 (2H, s), 6.65–6.81 (3H, m).

[1118] (工程3)

2-クロロ-2-オキソ酢酸エチル (1.458 mL, 13.05 mmol) を2-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)エタンアミン (1.96 g, 11.87 mmol) および TEA (1.819 mL, 13.05 mmol) の THF (30 mL) 溶液に 0°C で加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、

酢酸エチルで3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒勾配；33→55%酢酸エチル／ヘキサン）によって精製することにより2-（（2-（ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル）エチル）アミノ）-2-オキソ酢酸エチル（2.37 g, 8.93 mmol, 75%）を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.37 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 2.87 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 3.61 (2H, q, $J=6.8$ Hz), 4.33 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 5.95 (2H, s), 6.66 (1H, dd), 6.74 (1H, dd), 6.79 (1H, t), 7.32 (1H, brs) .

[1119] (工程4)

塩化亜鉛(II) (0.606 g, 4.45 mmol) を2-（（2-（ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル）エチル）アミノ）-2-オキソ酢酸エチル（2.36 g, 8.90 mmol）および塩化ホスホリル（4.15 mL, 44.48 mmol）のアセトニトリル（12 mL）溶液に室温に加え、2時間還流加熱した。反応混合物に氷および炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。混合物が中性になるまで8N水酸化ナトリウム水溶液および炭酸カリウムを加えた。次いで、混合物を酢酸エチルで3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒勾配；8→50%酢酸エチル／ヘキサン）によって精製することにより8,9-ジヒドロ-[1,3]ジオキソロ[4,5-f]イソキノリン-6-カルボン酸エチル（1.99 g, 8.05 mmol, 90%）を黄色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.41 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.72 (2H, dd, $J=8.3, 6.8$ Hz), 3

. 83–3. 89 (2H, m), 4. 41 (2H, q, $J=7. 2$ Hz),
, 6. 03 (2H, s), 6. 74 (1H, d, $J= 8. 3$ Hz), 7
. 29 (1H, d, $J=8. 0$ Hz).

[1120] (工程5)

8, 9–ジヒドロ– [1, 3] ジオキソロ [4, 5–f] イソキノリン–6–カルボン酸エチル (1. 98 g, 8. 01 mmol) および20%水酸化パラジウム–炭素 (0. 67 g, 2. 20 mmol, 50% w e t) のEtOH (40 mL) 溶液を1気圧の水素雰囲気下、室温で4時間攪拌した。触媒をろ過によって取り除いた後、ろ液を減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 10→100%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより6, 7, 8, 9–テトラヒドロ– [1, 3] ジオキソロ [4, 5–f] イソキノリン–6–カルボン酸エチル (1. 82 g, 7. 30 mmol, 91%) を黄色油状物として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 1. 30 (3H, t, $J=7. 2$ Hz), 1. 97 (1H, brs), 2. 66–2. 73 (2H, m), 3. 06 (1H, dt, $J=12. 8, 5. 7$ Hz), 3. 23–3. 33 (1H, m), 4. 22 (2H, qd, $J=7. 2, 1. 9$ Hz), 4. 66 (1H, s), 5. 95 (2H, dd, $J=7. 6, 1. 5$ Hz), 6. 68 (1H, d, $J=7. 9$ Hz), 6. 84 (1H, d, $J=7. 9$ Hz).

[1121] (工程6)

Boc_2O (1. 664 g, 7. 62 mmol) を6, 7, 8, 9–テトラヒドロ– [1, 3] ジオキソロ [4, 5–f] イソキノリン–6–カルボン酸エチル (1. 81 g, 7. 26 mmol) のTHF (25 mL) 溶液に室温で加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 2→20%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより8, 9–ジヒドロ

— [1, 3] ジオキソロ [4, 5-f] イソキノリン-6, 7 (6H) -ジカルボン酸 6-エチル 7-tert-ブチル 8, 9-ジヒドロ- [1, 3] ジオキソロ [4, 5-f] イソキノリン-6, 7 (6H) -ジカルボン酸 6-エチル 7-tert-ブチル (2.45 g, 7.01 mmol, 97%) を無色油状物として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.23–1.29 (3H, m), 1.45–1.51 (9H, m), 2.76–2.87 (2H, m), 3.67–3.88 (2H, m), 4.11–4.20 (2H, m), 5.35–5.56 (1H, m), 5.96 (2H, d, $J=6.8$ Hz), 6.71 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 6.95–7.03 (1H, m).

[1122] (工程7)

2N 水酸化リチウム水溶液 (22.41 mL, 44.82 mmol) を 8, 9-ジヒドロ- [1, 3] ジオキソロ [4, 5-f] イソキノリン-6, 7 (6H) -ジカルボン酸 6-エチル 7-tert-ブチル (2.61 g, 7.47 mmol) の EtOH (11 mL) および THF (11 mL) 混合溶液に室温に加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、pHが3になるまで2N塩酸を加えた。次いで、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去することにより 7-(tert-ブトキシカルボニル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ- [1, 3] ジオキソロ [4, 5-f] イソキノリン-6-カルボン酸 (2.14 g, 6.66 mmol, 89%) を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.42–1.52 (9H, m), 2.81 (2H, brs), 3.65–3.81 (2H, m), 5.35–5.58 (1H, m), 5.96 (2H, dd, $J=9.1, 1.5$ Hz), 6.71 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 6.97 (1H, d, $J=7.9$ Hz).

[1123] (工程8)

T3P (2.97 mL, 4.99 mmol) を 7-(tert-ブトキシカルボニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-[1,3]ジオキソロ[4,5-f]イソキノリン-6-カルボン酸 (1.07 g, 3.33 mmol)、3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)アニリン (0.704 g, 3.50 mmol)、DIEA (2.90 mL, 16.65 mmol) および DMAP (0.447 g, 3.66 mmol) の酢酸エチル (24 mL) 溶液に加え、65°C で 15 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を 10% クエン酸水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。析出物を IPE/ヘキサンで洗浄することにより 6-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-8,9-ジヒドロ-[1,3]ジオキソロ[4,5-f]イソキノリン-7(6H)-カルボン酸 tert-ブチル (1.16 g, 2.299 mmol, 69.0%) を灰白色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.32 (9H, t, $J = 1.3$ Hz), 1.53 (9H, s), 2.83 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.58 (1H, brs), 3.71-3.81 (1H, m), 5.63 (1H, brs), 5.98 (2H, dd, $J = 11.3, 1.5$ Hz), 6.71-6.81 (2H, m), 6.96-7.05 (2H, m), 9.06 (1H, brs).

[1124] (工程9)

6-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-8,9-ジヒドロ-[1,3]ジオキソロ[4,5-f]イソキノリン-7(6H)-カルボン酸 tert-ブチル (1.16 g) をキラルカラムクロマトグラフィーによって光学分割した。保持時間小の分取画分を濃縮することにより (R)-6-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-8,9-ジヒドロ-[1,3

] ジオキソロ [4, 5-f] イソキノリン-7 (6H) -カルボン酸 tert-ブチル (0.58 g, >99% ee) を、保持時間大の分取画分を濃縮することにより (S) -6- ((3, 5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル) フェニル) カルバモイル) -8, 9-ジヒドロ- [1, 3] ジオキソロ [4, 5-f] イソキノリン-7 (6H) -カルボン酸 tert-ブチル (0.56 g, >99% ee) をそれぞれ白色固体として得た。

キラルカラムクロマトグラフィーによる精製条件

カラム: CHIRALPAK AD (NF001) 50 mm ID × 500 mm L

溶媒: ヘキサン/EtOH = 900/100

流速: 80 mL/min

温度: 30°C

検出法: UV 220 nm

[1125] (工程 10)

冷却した TFA (7.5 mL) を (R) -6- ((3, 5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル) フェニル) カルバモイル) -8, 9-ジヒドロ- [1, 3] ジオキソロ [4, 5-f] イソキノリン-7 (6H) -カルボン酸 tert-ブチル (568 mg, 1.13 mmol) に加え、室温で3分間攪拌した。反応混合物を氷および炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、pHが8になるまで炭酸カリウムを加えた。次いで、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去することにより (R) -N- (3, 5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル) フェニル) -6, 7, 8, 9-テトラヒドロ- [1, 3] ジオキソロ [4, 5-f] イソキノリン-6-カルボキサミド (400 mg, 0.989 mmol, 88%) を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.32 (9H, t, $J = 1.3$ Hz), 2.09 (1H, brs), 2.65–2.83 (2H, m), 3.05–3.20 (2H, m), 4.62 (1H, s), 5.95

(2H, dd, J=9.1, 1.5 Hz), 6.72
(1H, d, J=8.3 Hz), 7.03–7.13 (3H, m), 9.42 (1H, s).

[1126] (工程11)

ジヒドロ-2H-ピラン-2,6(3H)-ジオン(48.9 mg, 0.43 mmol)を(R)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-[1,3]ジオキサソロ[4,5-f]イソキノリン-6-カルボキサミド(133 mg, 0.33 mmol)およびTEA(69 μ L, 0.50 mmol)のTHF(3.2 mL)溶液に室温に加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物に水を加え、pHが4になるまで2N塩酸を加えた。次いで、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Diол, 溶媒勾配; 30→100%酢酸エチル/ヘキサン)によって精製することにより標題化合物(141.6 mg, 0.273 mmol, 83%)を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.27 (9H, s), 2.08–2.19 (2H, m), 2.38–2.63 (3H, m), 2.85–3.01 (2H, m), 3.13–3.24 (1H, m), 3.72 (1H, ddd, J=12.3, 8.5, 4.2 Hz), 4.03–4.11 (1H, m), 5.85 (1H, s), 5.97 (2H, dd, J=12.7, 1.3 Hz), 6.71 (1H, d, J=7.9 Hz), 6.74–6.82 (2H, m), 7.07 (1H, d, J=8.3 Hz), 9.83 (1H, s), 11.30 (1H, brs).

[1127] 実施例255

5-((5R)-5-((7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモイル)-2,3,7,8-テトラヒドロフロ[2,3-g]イソキノリン-6(5H)-イル)-5-オキ

ソペンタン酸

(工程1)

6-(tert-ブトキシカルボニル)-2,3,5,6,7,8-ヘキサヒドロフロ[2,3-g]イソキノリン-5-カルボン酸および7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-アミン塩酸塩を用い、実施例252の工程8に記載する方法と同様にして反応および精製することにより(R)-N-(7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-2,3,5,6,7,8-ヘキサヒドロフロ[2,3-g]イソキノリン-5-カルボキサミドを合成した。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.33 (6H, s), 1.90 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.65-2.92 (5H, m), 3.04-3.20 (4H, m), 4.53 (2H, t, $J=9.1$ Hz), 4.66 (1H, s), 6.52 (1H, s), 7.12-7.20 (2H, m), 7.43 (1H, s), 9.46 (1H, s).

[1128] (工程2)

標題化合物は、(R)-N-(7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-2,3,5,6,7,8-ヘキサヒドロフロ[2,3-g]イソキノリン-5-カルボキサミドを用い、実施例252の工程9に記載する方法と同様にして反応および精製することにより合成した。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.29 (6H, s), 1.85 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.05-2.14 (2H, m), 2.48 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 2.61 (2H, td, $J=7.0, 3.0$ Hz), 2.76-2.89 (3H, m), 3.08-3.21 (3H, m), 3.65 (1H, ddd, $J=12.2, 7.8, 4.5$ Hz), 3.89 (1H, ddd, $J=11.9, 6.8, 4.7$ Hz), 4.49-4.59 (2H, m), 5.93 (1H, s), 6.6

1 (1H, s), 6.96 (1H, s), 7.07 (1H, dd, J=11.7, 1.5 Hz), 7.19 (1H, s), 9.26 (1H, s), 10.86 (1H, brs).

[1129] 実施例256

5-(6R)-6-((7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモイル)-8,9-ジヒドロ[1,3]ジオキソロ[4,5-f]イソキノリン-7(6H)-イル)-5-オキソペンタン酸

(工程1)

T3P (2.94 mL, 4.95 mmol) を 7-(tert-ブチルカルボニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-[1,3]ジオキソロ[4,5-f]イソキノリン-6-カルボン酸 (1.06 g, 3.30 mmol)、7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-アミン 塩酸塩 (0.747 g, 3.46 mmol)、DIEA (2.87 mL, 16.49 mmol) および DMAP (0.443 g, 3.63 mmol) の酢酸エチル (24 mL) 溶液に加え、65°Cで15時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を10%クエン酸水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。析出物をIPE/ヘキサンで洗浄することにより6-((7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモイル)-8,9-ジヒドロ-[1,3]ジオキソロ[4,5-f]イソキノリン-7(6H)-カルボン酸 tert-ブチル (1.44 g, 2.98 mmol, 90%) を白色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.33 (6H, s), 1.52 (9H, s), 1.90 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.78-2.89 (4H, m), 3.55 (1H, brs), 3.79 (1H, dt, J=12.4, 6.1 Hz), 5.63 (1H, brs), 5.97

(2H, dd, J = 11.0, 1.5 Hz), 6.71–6.80 (2H, m), 7.04–7.11 (2H, m), 8.71 (1H, brs).

[1130] (工程2)

6-(7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモイル)-8,9-ジヒドロ-[1,3]ジオキソロ[4,5-f]イソキノリン-7(6H)-カルボン酸 tert-ブチル(1.43 g)をキラルカラムクロマトグラフィーによって光学分割した。保持時間小の分取画分を濃縮することにより(R)-6-(7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモイル)-8,9-ジヒドロ-[1,3]ジオキソロ[4,5-f]イソキノリン-7(6H)-カルボン酸 tert-ブチル(0.70 g, >99% ee)を、保持時間大の分取画分を濃縮することにより(S)-6-(7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモイル)-8,9-ジヒドロ-[1,3]ジオキソロ[4,5-f]イソキノリン-7(6H)-カルボン酸 tert-ブチル(0.68 g, >99% ee)をそれぞれ白色固体として得た。

キラルカラムクロマトグラフィーによる精製条件

カラム: CHIRALPAK AD (NF001) 50mm ID×500mm L

溶媒: ヘキサン/EtOH=800/200

流速: 80 mL/min

温度: 30°C

検出法: UV220nm

[1131] (工程3)

冷却したTFA(9 mL)を(R)-6-(7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモイル)-8,9-ジヒドロ-[1,3]ジオキソロ[4,5-f]イソキノリン-7(6H)-カルボン酸 tert-ブチル(692 mg, 1.43 m

mol)に加え、室温で15分間攪拌した。反応混合物を氷および炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、pHが8になるまで炭酸カリウムを加えた。次いで、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去することにより(R)-N-(7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-[1,3]ジオキソロ[4,5-f]イソキノリン-6-カルボキサミド(541 mg, 1.415 mmol, 99%)を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.33 (6H, s), 1.90 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.12 (1H, br s), 2.64–2.82 (2H, m), 2.87 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 3.12 (2H, t, $J=5.9$ Hz), 4.61 (1H, s), 5.95 (2H, dd, $J=7.9, 1.5$ Hz), 6.71 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.07 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.11–7.17 (2H, m), 9.19 (1H, s).

[1132] (工程4)

ジヒドロ-2H-ピラン-2,6(3H)-ジオン(48.9 mg, 0.43 mmol)を(R)-N-(7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-[1,3]ジオキソロ[4,5-f]イソキノリン-6-カルボキサミド(126 mg, 0.33 mmol)およびTEA(69 μL , 0.50 mmol)のTHF(3.2 mL)溶液に室温に加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物に水を加え、pHが4になるまで2N塩酸を加えた。次いで、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Diол, 溶媒勾配; 30→100%酢酸エチル/ヘキサン)によって精製することにより標題化合物(132.5 mg, 0.267 mmol, 81%)を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.28 (6H, s), 1.85 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.06–2.14 (2H, m), 2.48 (2H, t), 2.52–2.75 (2H, m), 2.80 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.84–2.95 (1H, m), 3.01–3.12 (1H, m), 3.74 (1H, ddd, $J=12.3, 7.2, 5.1$ Hz), 3.86–3.97 (1H, m), 5.94–6.00 (3H, m), 6.72 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 6.90 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 6.92 (1H, d, $J=0.8$ Hz), 7.05 (1H, dd, $J=11.7, 1.5$ Hz), 9.21 (1H, s), 10.69 (1H, brs).

[1133] 実施例 257

N-((1R)-1-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)カルボニル-N-メチル-beta-アラニン

標題化合物は、3-(メチルアミノ)プロパン酸ベンジル塩酸塩および(R)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミドを用い、実施例225の工程1および実施例227の工程3に記載する方法と同様にして反応および精製することにより合成した。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 0.30 (9H, s), 2.43–2.54 (2H, m), 2.80 (3H, s), 2.83–3.04 (2H, m), 3.26–3.40 (2H, m), 3.42–3.54 (1H, m), 3.72 (3H, s), 3.82–3.97 (1H, m), 5.13 (1H, s), 6.74–6.84 (2H, m), 7.23 (2H, d, $J=9.8$ Hz), 7.30–7.37 (1H, m), 10.70 (1H, s), 12.25 (1H, brs).

$[\alpha]_D^{25} +65.9$ (c 0.2500, MeOH)

[1134] 実施例 258

1 - (((1R) - 1 - ((3, 5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル) - 6-メトキシ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)カルボニル)アゼチジン-3-カルボン酸

標題化合物は、アゼチジン-3-カルボン酸ベンジルおよび(R)-N-(3, 5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミドを用い、実施例225の工程1および実施例227の工程3に記載する方法と同様にして反応および精製することにより合成した。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 0.29 (9H, s), 2.69-2.84 (1H, m), 2.99-3.16 (1H, m), 3.29-3.45 (2H, m), 3.72 (3H, s), 3.75-3.85 (1H, m), 3.90 (1H, dd, $J = 8.1, 6.2$ Hz), 3.95-4.14 (2H, m), 4.22 (1H, t, $J = 8.7$ Hz), 5.31 (1H, s), 6.76-6.85 (2H, m), 7.15-7.25 (2H, m), 7.39-7.50 (1H, m), 10.67 (1H, s), 12.61 (1H, brs).

[1135] 実施例259

1 - (((1R) - 1 - ((3, 5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル) - 6-エトキシ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)カルボニル)アゼチジン-3-カルボン酸

標題化合物は、アゼチジン-3-カルボン酸ベンジルおよび(R)-N-(3, 5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-6-エトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミドを用い、実施例225の工程1および実施例227の工程3に記載する方法と同様にして反応および精製することにより合成した。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 0.29 (9H, s), 1.29 (3H, t, $J = 6.8$ Hz), 2.68-2.83 (1H, m), 2.99-3.13 (1H, m), 3.35-3.44 (2H, m)

, 3.73–3.85 (1H, m), 3.90 (1H, dd, J=7.9, 6.0 Hz), 3.95–4.05 (3H, m), 4.06–4.14 (1H, m), 4.21 (1H, t, J=8.7 Hz), 5.31 (1H, s), 6.75–6.83 (2H, m), 7.15–7.24 (2H, m), 7.39–7.46 (1H, m), 10.67 (1H, s), 12.59 (1H, brs).

[1136] 実施例260

(1-((1R)-1-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)カルボニル)アゼチジン-3-イル)酢酸

(工程1)

2-(1-(tert-ブトキシカルボニル)アゼチジン-3-イル)酢酸(10.13 g, 47.06 mmol)、臭化ベンジル(6.72 mL, 56.47 mmol)および炭酸セシウム(18.40 g, 56.47 mmol)のDMF(30 mL)溶液を室温で14時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒勾配; 5→30%酢酸エチル/ヘキサン)によって精製することにより無色油状物(14.86 g)を得た。冷却したTFA(50 mL)を無色油状物(14.86 g)のトリフルオロメチルベンゼン(3.75 mL)の混合物に5℃で加え、室温で10分間攪拌した。反応混合物を冷却した炭酸カリウム(90 g)、水(500 mL)および酢酸エチル(100 mL)の混合物に加えた。飽和食塩水(50 mL)を加えた後、酢酸エチル/THF混合溶液(3:1)で3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去することにより無色油状物(3.34 g)を得た。水層に炭酸カリウム(110 g)を加え、酢酸エチル/THF混合溶液(3:1)で2回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、

溶媒を減圧下に留去することにより無色油状物 (4.908 g) を得た。得られた無色油状物を酢酸エチルに溶解させながら混合し (8.248 g)、混合物を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去することにより 2-(アゼチジン-3-イル) 酢酸ベンジル (6.81 g, 33.2 mmol, 70.5%) を淡褐色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 2.75 (s, 2H) 3.14 – 3.36 (m, 1H) 3.73 – 3.91 (m, 2H) 4.04 – 4.22 (m, 2H) 5.10 (s, 2H) 7.26 – 7.45 (m, 5H)

[1137] (工程2)

炭酸ビス(トリクロロメチル) (228 mg, 0.77 mmol) の THF (2 mL) 溶液を 2-(アゼチジン-3-イル) 酢酸ベンジル (158 mg, 0.77 mmol) およびピリジン (0.124 mL, 1.54 mmol) の THF (2 mL) 溶液に 5°C で加え、5°C で 30 分間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮した後、得られた残渣を DMF (2 mL) に溶解させ、0°C に冷却した。そこへ、(R)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド (200 mg, 0.51 mmol) および DIEA (0.447 mL, 2.56 mmol) の DMF (2 mL) 溶液を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒; 酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより (R)-2-(1-(1-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)アゼチジン-3-イル) 酢酸ベンジル (47.3 mg, 0.076 mmol, 14.85%) を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 0.31 (9H, t, $J=1.3$ Hz), 2.66–2.77 (2H, m), 2.86 (2H, t, $J=5.9$ Hz), 2.92–3.09 (1H, m), 3.35–3.58 (2H, m), 3.67 (1H, dd, $J=8.7, 5.7$ Hz), 3.80 (3H, s), 3.91 (1H, dd, $J=8.7, 5.7$ Hz), 4.08–4.17 (1H, m), 4.37 (1H, t, $J=8.7$ Hz), 5.12 (2H, s), 5.58 (1H, s), 6.72 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 6.82 (1H, dd, $J=8.3, 2.6$ Hz), 7.01–7.11 (3H, m), 7.28–7.42 (5H, m), 10.05 (1H, s).

[1138] (工程3)

(R)-2-(1-(1-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)アゼチジン-3-イル)酢酸ベンジル (45 mg, 0.07 mmol) および10%パラジウム-炭素10 mg, 0.09 mmol, 50% wet) のMeOH (2 mL) 溶液を1気圧の水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。触媒をろ過によって取り除いた後、ろ液を減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 20→90%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより標題化合物 (26.6 mg, 0.050 mmol, 69.1%) を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 0.29 (9H, s), 2.57 (2H, d, $J=7.6$ Hz), 2.68–2.85 (2H, m), 2.97–3.13 (1H, m), 3.35–3.42 (1H, m), 3.46–3.58 (1H, m), 3.67–3.86 (5H, m), 3.90–4.02 (1H, m), 4.15 (1H, t, $J=8.1$ Hz), 5.31 (1H, s), 6.76–6.85 (2H, m), 7.15–7.24 (2H, m), 7.38–7.47 (1H, m), 10.65 (1H

, s), 12.21 (1H, brs).

$[\alpha]_D^{25} -10.5$ (c 0.2540, MeOH)

[1139] 実施例261

5-((1R)-1-((7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモイル)-6-メトキシ-5-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-5-オキソペンタン酸

標題化合物は、2-(3-メトキシ-2-メチルフェニル)エタンアミンを用い、実施例254の工程3~11に記載する方法と同様にして反応および精製することにより合成した。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.29 (6H, s), 1.85 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.02-2.11 (2H, m), 2.15 (3H, s), 2.49 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 2.61 (2H, t), 2.80 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.84-2.95 (1H, m), 2.97-3.08 (1H, m), 3.62-3.77 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.82-3.92 (1H, m), 5.97 (1H, s), 6.77 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 6.97 (1H, s), 7.08 (1H, dd, $J=11.9, 1.3$ Hz), 7.17 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 9.14 (1H, s), 10.82 (1H, brs).

[1140] 実施例262

5-((1R)-1-((7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモイル)-6-プロピル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-5-オキソペンタン酸

標題化合物は、2-(3-プロピルフェニル)エタンアミンを用い、実施例254の工程3~11に記載する方法と同様にして反応および精製することにより合成した。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.93 (3H, t, $J=$

7.4 Hz), 1.28 (6H, s), 1.62 (2H, sxt, J=7.5 Hz), 1.85 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.05–2.14 (2H, m), 2.48 (2H, t, J=6.8 Hz), 2.54 (2H, t), 2.62 (2H, td, J=7.0, 3.8 Hz), 2.79 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.84–2.93 (1H, m), 3.10–3.21 (1H, m), 3.72 (1H, ddd, J=12.2, 7.5, 4.5 Hz), 3.93 (1H, ddd, J=12.0, 7.3, 4.5 Hz), 5.98 (1H, s), 6.96 (1H, s), 7.00 (1H, s), 7.03–7.10 (2H, m), 7.29 (1H, d, J=7.9 Hz), 9.29 (1H, s), 10.90 (1H, brs)

[1141] 実施例 263

ベンジル N-((1R)-1-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)カルボニル)グリシナート

標題化合物は、(R)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミドおよび2-((4-ニトロフェノキシ)カルボニル)アミノ)酢酸ベンジルを用い、実施例242の工程1に記載する方法と同様にして反応および精製することにより合成した。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.30 (t, J=1.32 Hz, 9H), 2.84 (dt, J=15.30, 4.44 Hz, 1H), 3.17 (ddd, J=15.20, 10.10, 5.29 Hz, 1H), 3.41 (td, J=10.20, 4.53 Hz, 1H), 3.70 – 3.82 (m, 4H), 4.14 – 4.18 (m, 2H), 5.21 (d, J=2.64 Hz, 2H), 5.28 – 5.38 (m, 1H), 5.74 – 5.79 (m, 1H), 6.72 – 6.84 (m, 2H) 6.90 – 7.05 (m, 2H), 7.22 (d, J=8

. 31 Hz, 1H), 7.30 – 7.39 (m, 5H), 9.63 (s, 1H)

[1142] 実施例 264

N – ((1R) – 1 – ((3, 5 – ジフルオロ – 4 – (トリメチルシリル) フェニル) カルバモイル) – 6 – メトキシ – 3, 4 – ジヒドロイソキノリン – 2 (1H) – イル) カルボニル) グリシン

標題化合物は、(R) – 2 – (1 – ((3, 5 – ジフルオロ – 4 – (トリメチルシリル) フェニル) カルバモイル) – 6 – メトキシ – 1, 2, 3, 4 – テトラヒドロイソキノリン – 2 – カルボキサミド) 酢酸 ベンジルを用い、242の工程2に記載する方法と同様にして反応および精製することにより合成した。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.29 (t, J = 1.32 Hz, 9H), 2.77 – 2.93 (m, 1H), 3.04 – 3.24 (m, 1H) 3.34 – 3.50 (m, 1H), 3.80 (s, 4H), 4.08 – 4.12 (m, 2H), 5.37 – 5.49 (m, 1H), 5.74 (s, 1H), 6.72 – 6.86 (m, 2H), 6.94 – 7.07 (m, 2H), 7.21 (d, J = 8.31 Hz, 1H), 9.27 (brs, 1H) (遊離の1Hは観測されなかった)

[1143] 実施例 265

(4S) – 5 – ((1R) – 6 – エトキシ – 1 – ((7 – フルオロ – 1, 1 – ジメチル – 2, 3 – ジヒドロ – 1H – インデン – 5 – イル) カルバモイル) – 3, 4 – ジヒドロイソキノリン – 2 (1H) – イル) – 4 – メチル – 5 – オキソペンタン酸

実施例 266

(2S) – 5 – ((1R) – 6 – エトキシ – 1 – ((7 – フルオロ – 1, 1 – ジメチル – 2, 3 – ジヒドロ – 1H – インデン – 5 – イル) カルバモイル) – 3, 4 – ジヒドロイソキノリン – 2 (1H) – イル) – 2 – メチル – 5

-オキソペンタン酸

標題化合物は、(R)-6-エトキシ-N-(7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド 塩酸塩および(S)-(+)-2-メチルグルタル酸を用い、実施例240に記載する方法と同様にして反応および精製することにより合成した。

実施例265の化合物

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 1.04 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 1.25-1.34 (9H, m), 1.46-1.64 (1H, m), 1.70-1.91 (3H, m), 2.09-2.20 (2H, m), 2.71-2.99 (4H, m), 3.03-3.17 (1H, m), 3.56-3.69 (1H, m), 3.92-4.15 (3H, m), 5.60-5.71 (1H, m), 6.74-6.83 (2H, m), 7.13-7.26 (2H, m), 7.41-7.49 (1H, m), 10.44 (1H, s), 12.08 (1H, brs).

実施例266の化合物

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 1.09 (3H, d, $J=7.2$ Hz), 1.24-1.34 (9H, m), 1.48-1.66 (1H, m), 1.73-1.91 (3H, m), 2.24-2.48 (3H, m), 2.69-2.90 (3H, m), 3.01-3.19 (1H, m), 3.44-3.59 (1H, m), 3.92-4.08 (3H, m), 5.64 (1H, s), 6.74-6.82 (2H, m), 7.12-7.26 (2H, m), 7.40-7.49 (1H, m), 10.41 (1H, s), 12.14 (1H, brs).

$[\alpha]_D^{25} +10.4$ (c 0.2520, MeOH)

[1144] 実施例267

((1-((1R)-1-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキ

ノリン-2 (1H) -イル) カルボニル) アゼチジン-3-イル) オキシ)
酢酸

(工程1)

水素化ナトリウム (60%油性, 163 mg, 4.06 mmol) を
3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (640 mg,
3.69 mmol) および2-ブロモ酢酸ベンジル (0.644 mL,
4.06 mmol) のDMF (10 mL) 溶液に0℃で加え、0℃
~室温で終夜攪拌した。反応混合物に水および2N塩酸を加え、酢酸エチル
で抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を
減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒
勾配; 3→20%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより
3-(2-(ベンジルオキシ)-2-オキソエトキシ)アゼチジン-1-カル
ボン酸 tert-ブチル (1g, 3.11 mmol, 84%) を淡黄色油状物として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.38-1.47 (9H, m), 3.91 (2H, dd, J=10.2, 4.5 Hz), 4.01-4.14 (4H, m), 4.27-4.39 (1H, m), 5.19 (2H, s), 7.28-7.45 (5H, m).

[1145] (工程2)

冷却したTFA (5 mL) を3-(2-(ベンジルオキシ)-2-オキ
ソエトキシ)アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (1g, 3.
11 mmol) に0℃で加え0℃で1時間攪拌した。反応混合物を炭酸水
素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄
し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去することにより2-(ア
ゼチジン-3-イルオキシ)酢酸ベンジル (0.69g, 3.12 mmol,
100%) を橙色油状物として得た。

MS (API): 理論値 221.3, 実測値 222.2 (M+H)

[1146] (工程3)

標題化合物は、(R)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミドおよび2-(アゼチジン-3-イルオキシ)酢酸ベンジルを用い、実施例240に記載する方法と同様にして反応および精製することにより合成した。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 0.29 (9H, s), 2.73-2.85 (1H, m), 2.96-3.16 (1H, m), 3.32-3.44 (1H, m), 3.68-3.84 (6H, m), 3.85-4.05 (4H, m), 4.11-4.27 (1H, m), 4.28-4.45 (1H, m), 5.32 (1H, s), 6.66-6.86 (2H, m), 7.21 (2H, d, $J=9.8$ Hz), 7.35-7.52 (1H, m), 10.69 (1H, s).

[1147] 実施例268

(4R)-5-((1R)-6-エトキシ-1-(7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモイル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-4-メチル-5-オキソペンタン酸

実施例269

(2R)-5-((1R)-6-エトキシ-1-(7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモイル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-2-メチル-5-オキソペンタン酸

標題化合物は、(R)-6-エトキシ-N-(7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド 塩酸塩および(R)-(-)-2-メチルグルタル酸を用い、実施例240に記載する方法と同様にして反応および精製することにより合成した。

実施例268の化合物

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.21 (3H, d, $J=6.4$ Hz), 1.29 (6H, s), 1.40 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.80 – 1.93 (3H, m), 2.08 – 2.23 (1H, m), 2.34 – 2.57 (2H, m), 2.79 (3H, s), 2.99 – 3.24 (2H, m), 3.64 – 3.80 (1H, m), 3.94 – 4.08 (3H, m), 6.01 (1H, s), 6.65 – 6.84 (2H, m), 6.99 (1H, s), 7.06 (1H, d, $J=12.1$ Hz), 7.33 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 9.35 (1H, s)

実施例269の化合物

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.19 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 1.24 – 1.31 (6H, m), 1.40 (3H, s), 1.84 (2H, s), 1.89 – 2.02 (1H, m), 2.10 – 2.28 (1H, m), 2.78 (6H, d, $J=2.3$ Hz), 3.16 – 3.31 (1H, m), 3.62 – 3.77 (1H, m), 4.02 (3H, d, $J=7.2$ Hz), 5.95 (1H, s), 6.68 – 6.81 (2H, m), 6.88 (1H, s), 6.97 – 7.06 (1H, m), 7.35 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 9.33 (1H, s)

[1148] 実施例270

5-((5R)-2-(ジフルオロメトキシ)-5-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)-5-オキソペンタン酸 (工程1)

遮光した反応容器を用い、炭酸銀(I) (12.83 g, 46.53 mmol) を2-ヒドロキシー-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-5,6(5H)-ジカルボン酸 5-エチル 6-tert-ブチル (7.50 g, 23.27 mmol) および2-クロロ-2,2-ジフルオロ

酢酸ナトリウム (21.28 g, 139.60 mmol) の THF (160 mL) および DMF (160 mL) に加え、90°C で 15 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで 3 回抽出した。不溶物をろ別した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 5→30% 酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより 2-(ジフルオロメトキシ)-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-5,6(5H)-ジカルボン酸 5-エチル 6-tert-ブチル (1.52 g, 4.08 mmol, 17.54%) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.22–1.31 (3H, m), 1.45–1.52 (9H, m), 2.86–2.98 (2H, m), 3.50–3.67 (1H, m), 4.06–4.24 (3H, m), 5.39–5.62 (1H, m), 6.77 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.22–7.74 (1H, m), 7.87 (1H, dd, $J=8.5, 5.5$ Hz).

[1149] (工程 2)

2-(ジフルオロメトキシ)-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-5,6(5H)-ジカルボン酸 5-エチル 6-tert-ブチルを用い、実施例 254 の工程 7 に記載する方法と同様にして反応および精製することにより 6-(tert-ブトキシカルボニル)-2-(ジフルオロメトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-カルボン酸を合成した。

MS (API): 理論値 344.3, 実測値 345.2 (M+H)

[1150] (工程 3)

標題化合物は、6-(tert-ブトキシカルボニル)-2-(ジフルオロメトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-カルボン酸を用い、実施例 254 の工程 8~11 に記載する方法と同様にして反応および精製することにより合成した。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 0.27 (9H, s), 2.06–2.24 (2H, m), 2.34–2.46 (2H, m), 2.47–2.61 (1H, m), 3.01–3.15 (2H, m), 3.27–3.39 (1H, m), 3.93–4.04 (1H, m), 4.15–4.26 (1H, m), 5.88 (1H, s), 6.66–6.74 (2H, m), 6.79 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.48 (1H, t), 7.96 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 10.04 (1H, s), 11.54 (1H, br s).

[1151] 実施例 271

(1-((6R)-6-((7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモイル)-8,9-ジヒドロ[1,3]ジオキサロ[4,5-f]イソキノリン-7(6H)-イル)カルボニル)アゼチジン-3-イル)酢酸

標題化合物は、(R)-N-(7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-[1,3]ジオキサロ[4,5-f]イソキノリン-6-カルボキサミドを用い、実施例 230 および実施例 231 に記載する方法と同様にして反応および精製することにより合成した。

[1152] 実施例 272

(1-((6R)-6-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-8,9-ジヒドロ[1,3]ジオキサロ[4,5-f]イソキノリン-7(6H)-イル)カルボニル)アゼチジン-3-イル)酢酸

(工程 1)

ピリジン (79 mg, 1.00 mmol) の THF (0.5 mL) 溶液を 2-(アゼチジン-3-イル)酢酸ベンジル (103 mg, 0.50 mmol) および炭酸ビス(トリクロロメチル) (149 mg, 0.50 mmol) の THF (1 mL) 溶液に 0°C で加え、室温で 30 分間

攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮した後、得られた残渣をDMF（2 mL）に溶解させ、0℃に冷却した。そこへ、（R）-N-（3,5-ジフルオロ-4-（トリメチルシリル）フェニル）-6,7,8,9-テトラヒドロ-[1,3]ジオキソロ[4,5-f]イソキノリン-6-カルボキサミド（202 mg, 0.50 mmol）およびDIEA（646 mg, 5.00 mmol）のDMF（1 mL）溶液を0℃に加え、0℃で2時間攪拌した。同様に、ピリジン（79 mg, 1.00 mmol）のTHF（0.5 mL）溶液と2-（アゼチジン-3-イル）酢酸ベンジル（103 mg, 0.50 mmol）および炭酸ビス（トリクロロメチル）（149 mg, 0.50 mmol）のTHF（1 mL）溶液とから得られる生成物をDMF（2 mL）に溶解させ、反応混合物に0℃に加え、0℃で2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒勾配；0→100%酢酸エチル/ヘキサン）によって精製することにより（R）-2-（1-（6-（3,5-ジフルオロ-4-（トリメチルシリル）フェニル）カルバモイル）-6,7,8,9-テトラヒドロ-[1,3]ジオキソロ[4,5-f]イソキノリン-7-カルボニル）アゼチジン-3-イル）酢酸ベンジル（280.0 mg, 88.0%）を無色油状物として得た。

MS（API）：理論値 635.7, 実測値 636.4（M+H）

[1153]（工程2）

（R）-2-（1-（6-（3,5-ジフルオロ-4-（トリメチルシリル）フェニル）カルバモイル）-6,7,8,9-テトラヒドロ-[1,3]ジオキソロ[4,5-f]イソキノリン-7-カルボニル）アゼチジン-3-イル）酢酸ベンジル（280.0 mg, 0.44 mmol）および10%パラジウム-炭素（280.0 mg, 50% wet）のMeOH（2 mL）溶液を1気圧の水素雰囲気下、室温で0.5時間攪拌した。触媒をろ過によって取り除いた後、ろ液を減圧下に濃縮した。得られた残

渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒勾配；1→100%酢酸エチル／ヘキサン）によって精製することにより標題化合物（180 mg, 0.33 mmol, 74.9%）を白色固体として得た

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 0.30 (s, 9H), 2.57 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 2.69–2.82 (m, 1H), 2.89–2.94 (m, 1H), 3.37–3.46 (m, 1H), 3.54 (dd, $J=6.0, 1.5$ Hz, 1H), 3.72 (dd, $J=6.0, 1.5$ Hz, 1H), 3.76–3.82 (m, 1H), 3.96 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 4.15 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 6.02 (dd, $J=8.3, 0.8$ Hz, 2H), 6.82 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 10.67 (s, 1H), 12.21 (s, 1H)

$[\alpha]_D^{25} +30.7$ (c 0.2515, MeOH)

[1154] 実施例273

(1-((5R)-5-((7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモイル)-2-メトキシ-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)カルボニル)アゼチジン-3-イル)酢酸

(工程1)

ピリジン (194 μL , 2.40 mmol) を 2-(アゼチジン-3-イル)酢酸ベンジル (246 mg, 1.20 mmol) および炭酸ビス(トリクロロメチル) (355 mg, 1.20 mmol) の THF (6.5 mL) 溶液に 0°C で加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮した。得られた残渣に (R)-N-(7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-2-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-カルボキサミド (177 mg, 0.48 mmol) および DIEA (835 μL ,

4.79 mmol) のDMF (6.5 mL) 溶液を0°Cで加え、0°Cで2.5時間攪拌した。反応混合物に水を加え、pHが3になるまで2N塩酸を加えた。酢酸エチルで抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 37→58%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより (R)-2-(1-(5-(7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモイル)-2-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-6-カルボニル)アゼチジン-3-イル)酢酸ベンジル (155 mg, 0.258 mmol, 53.9%) を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.33 (6H, s), 1.90 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.64–2.79 (2H, m), 2.80–3.09 (5H, m), 3.33–3.45 (1H, m), 3.69 (2H, dd, $J=8.3, 5.7$ Hz), 3.89–3.96 (4H, m), 4.14 (1H, t), 4.38 (1H, t, $J=8.5$ Hz), 5.12 (2H, s), 5.55 (1H, s), 6.64 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.08 (1H, d, $J=1.5$ Hz), 7.17 (1H, dd, $J=12.1, 1.5$ Hz), 7.31–7.40 (6H, m), 9.77 (1H, s).

[1155] (工程2)

(R)-2-(1-(5-(7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモイル)-2-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-6-カルボニル)アゼチジン-3-イル)酢酸ベンジル (151 mg, 0.25 mmol) および10%パラジウム-炭素 (50 mg, 0.42 mmol, 50% wet) のMeOH (5 mL) 溶液を1気圧の水素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。触媒をろ過によって取り除いた後、ろ液を減圧下に濃縮

した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（D i o l , 溶媒勾配；30→100%酢酸エチル／ヘキサン）によって精製することにより標題化合物（109.3 mg, 0.214 mmol, 85%）を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.33 (6H, s), 1.90 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.72 (2H, d, $J=7.6$ Hz), 2.86 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 2.89–3.08 (3H, m), 3.40–3.53 (1H, m), 3.73 (2H, dd, $J=8.5, 5.5$ Hz), 3.88–3.98 (4H, m), 4.18 (1H, t), 4.40 (1H, t, $J=8.3$ Hz), 5.57 (1H, s), 6.64 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.10 (1H, s), 7.15 (1H, d, $J=11.7$ Hz), 7.39 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 9.70 (1H, s).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +85.9$ (c 0.2525, MeOH)

[1156] 実施例274

(1-((1R)-1-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)カルボニル)-3-ヒドロキシアゼチジン-3-イル)酢酸

(工程1)

酢酸ベンジル (2.78 mL, 19.28 mmol) をヘキサメチルジシラザンリチウム (14.83 mL, 19.28 mmol, 1.6M) のTHF (20 mL) 溶液に -78°C で加え、 -78°C で30分間攪拌した。反応混合物に3-オキソアゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (3g, 17.52 mmol) を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒勾配；3→50%酢酸エチル／ヘキサン）

によって精製することにより3-(2-(ベンジルオキシ)-2-オキソエチル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (3.38 g, 10.52 mmol, 60.0%) を淡黄色油状物として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.43 (9H, s), 2.87 (2H, s), 3.74 (1H, brs), 3.77-3.85 (2H, m), 3.86-4.00 (2H, m), 5.18 (2H, s), 7.29-7.47 (5H, m).

[1157] (工程2)

水素化ナトリウム (60%油性, 0.162 g, 4.05 mmol) を3-(2-(ベンジルオキシ)-2-オキソエチル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (1g, 3.11 mmol)、および臭化ベンジル (0.389 mL, 3.27 mmol) のDMF (8 mL) 溶液に0°Cで加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 5→50%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより3-(ベンジルオキシ)-3-(2-(ベンジルオキシ)-2-オキソエチル)アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (0.365 g, 0.887 mmol, 28.5%) を無色油状物として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.44 (9H, s), 2.96 (2H, s), 3.93-4.18 (4H, m), 4.51 (2H, s), 5.14 (2H, s), 7.23-7.36 (10H, m).

[1158] (工程3)

冷却したTFA (4 mL) を3-(ベンジルオキシ)-3-(2-(ベンジルオキシ)-2-オキソエチル)アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (365 mg, 0.89 mmol) に0°Cで加え、0°Cで2

0分間攪拌した。反応混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去することにより2-(3-(ベンジルオキシ)アゼチジン-3-イル)酢酸ベンジル(276 mg, 0.886 mmol, 100%)を淡橙色油状物として得た。

MS (API) : 理論値 311.4, 実測値 312.3 (M+H)

[1159] (工程4)

標題化合物は、2-(3-(ベンジルオキシ)アゼチジン-3-イル)酢酸ベンジルおよび(R)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミドを用い、実施例230および実施例231に記載する方法と同様にして反応および精製することにより合成した。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 0.29 (9H, s), 2.62 (2H, s), 2.70-2.84 (1H, m), 3.00-3.18 (1H, m), 3.34-3.42 (1H, m), 3.69-3.75 (4H, m), 3.76-3.96 (3H, m), 4.14 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 5.31 (1H, s), 5.71 (1H, brs), 6.70-6.87 (2H, m), 7.20 (2H, d, $J=9.8$ Hz), 7.35-7.53 (1H, m), 10.66 (1H, s), 12.15 (1H, brs).

[1160] 実施例275

(1-((1R)-1-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-(メトキシメチル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)カルボニル)アゼチジン-3-イル)酢酸

(工程1)

1-ベンズヒドリルアゼチジン-3-オン(0.8g, 3.37 mmol)およびトリフェニルホスホラニリデン酢酸 tert-ブチル(1.2

69 g, 3.37 mmol) のトルエン (10 mL) 溶液を 90°C で 18 時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 5→50% 酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより 2-(1-ベンズヒドリルアゼチジン-3-イリデン) 酢酸 tert-ブチル (0.880 g, 2.62 mmol, 78%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.42 (9H, s), 3.81–3.92 (2H, m), 4.09–4.18 (2H, m), 4.52 (1H, s), 5.57 (1H, quin, $J=2.3$ Hz), 7.14–7.23 (2H, m), 7.23–7.31 (4H, m), 7.37–7.46 (4H, m).

[1161] (工程 2)

2-(1-ベンズヒドリルアゼチジン-3-イリデン) 酢酸 tert-ブチル (880 mg, 2.62 mmol) および 10%パラジウム-炭素 (279 mg, 2.62 mmol, 50% wet) の MeOH (20 mL) 溶液を 1 気圧の水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。触媒をろ過によって取り除いた後、ろ液を減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 5→50% 酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより 2-(1-ベンズヒドリルアゼチジン-3-イル) 酢酸 tert-ブチル (830 mg, 2.460 mmol, 94%) を白色結晶として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.35–1.42 (9H, m), 2.48 (2H, d, $J=6.8$ Hz), 2.65–2.89 (3H, m), 3.27–3.47 (2H, m), 4.31 (1H, s), 7.08–7.20 (2H, m), 7.21–7.31 (4H, m), 7.33–7.46 (4H, m).

[1162] (工程 3)

2-(1-ベンズヒドリルアゼチジン-3-イル) 酢酸 tert-ブチ

ル (830 mg, 2.46 mmol) および10%水酸化パラジウム-炭素 (200 mg, 1.88 mmol, 50% wet) の酢酸 (10 mL) 溶液を1気圧の水素雰囲気下、室温で2日間攪拌した。触媒をろ過によって取り除いた後、ろ液を減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH, 溶媒勾配; 5→100%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより2-(アゼチジン-3-イル)酢酸 tert-ブチル (398 mg, 2.324 mmol, 94%) を淡橙色油状物として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.43 (9H, s), 2.61 (2H, d, $J=7.9$ Hz), 3.16 (1H, spt, $J=7.9$ Hz), 3.71 (2H, dd, $J=10.8, 7.4$ Hz), 3.99-4.10 (2H, m), 5.20 (1H, brs).

[1163] (工程4)

標題化合物は、(R)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-6-(メトキシメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミドおよび2-(アゼチジン-3-イル)酢酸 tert-ブチルを用い、実施例230および実施例225に記載する方法と同様にして反応および精製することにより合成した。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 0.29 (9H, s), 2.38-2.44 (2H, m), 2.82 (2H, brs), 3.04 (2H, d, $J=7.9$ Hz), 3.27 (3H, s), 3.52 (2H, d, $J=10.6$ Hz), 3.64-3.89 (2H, m), 4.12-4.20 (1H, m), 4.36 (3H, s), 5.38 (1H, s), 6.99-7.33 (4H, m), 7.50 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 10.74 (1H, s).

[1164] 実施例276

3-(((1R)-1-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノ

リン-2 (1H) -イル) カルボニル) オキシ) プロパン酸

標題化合物は、(R) -N- (3, 5-ジフルオロ-4- (トリメチルシリル) フェニル) -6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミドおよび3-ヒドロキシプロパン酸 tert-ブチルを用い、実施例230および実施例225に記載する方法と同様にして反応および精製することにより合成した。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 0.30 (9H, s), 2.44 - 2.60 (2H, m), 2.66 - 2.83 (1H, m), 2.94 - 3.15 (1H, m), 3.39 - 3.50 (1H, m), 3.72 (3H, s), 3.79 - 4.00 (1H, m), 4.19 (2H, d, $J=17.4$ Hz), 5.44 (1H, s), 6.80 (2H, s), 7.14 - 7.32 (2H, m), 7.34 - 7.55 (1H, m), 10.70 - 10.91 (1H, m)

[1165] 実施例277

3- (((1R) -1- (3, 5-ジフルオロ-4- (トリメチルシリル) フェニル) カルバモイル) -6-エトキシ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -イル) カルボニル) オキシ) プロパン酸

標題化合物は、(R) -N- (3, 5-ジフルオロ-4- (トリメチルシリル) フェニル) -6-エトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミドおよび3-ヒドロキシプロパン酸 tert-ブチルを用い、実施例230および実施例225に記載する方法と同様にして反応および精製することにより合成した。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 0.29 (9H, s), 1.29 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.24 - 2.43 (1H, m), 2.60 - 2.82 (1H, m), 2.90 - 3.13 (1H, m), 3.28 - 3.51 (2H, m), 3.98 (3H, d, $J=7.2$ Hz), 4.08 - 4.29 (2H, m), 5.27 - 5.50 (1H, m), 6.77 (2H, brs), 7.14 - 7

. 34 (2H, m), 7.34 – 7.51 (1H, m), 10.86 (1H, s), 11.10 – 11.38 (1H, m)

[1166] 実施例 278

(1 – ((5R) – 2 – (ジフルオロメトキシ) – 5 – (3, 5 – ジフルオロ – 4 – (トリメチルシリル) フェニル) カルバモイル) – 7, 8 – ジヒドロ – 1, 6 – ナフチリジン – 6 (5H) – イル) カルボニル) アゼチジン – 3 – イル) 酢酸

(工程 1)

6 – (tert – ブトキシカルボニル) – 2 – (ジフルオロメトキシ) – 5, 6, 7, 8 – テトラヒドロ – 1, 6 – ナフチリジン – 5 – カルボン酸を用い、実施例 254 の工程 8 ~ 10 に記載する方法と同様にして反応および精製することにより (R) – N – (3, 5 – ジフルオロ – 4 – (トリメチルシリル) フェニル) – 2 – (ジフルオロメトキシ) – 5, 6, 7, 8 – テトラヒドロ – 1, 6 – ナフチリジン – 5 – カルボキサミドを合成した。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 0.33 (9H, t, $J = 1.5$ Hz), 2.22 (1H, br s), 2.75 – 2.98 (2H, m), 3.08 – 3.20 (1H, m), 3.22 – 3.33 (1H, m), 4.60 (1H, s), 6.77 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.05 – 7.13 (2H, m), 7.46 (1H, t), 7.98 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 9.62 (1H, s).

[1167] (工程 2)

標題化合物は、(R) – N – (3, 5 – ジフルオロ – 4 – (トリメチルシリル) フェニル) – 2 – (ジフルオロメトキシ) – 5, 6, 7, 8 – テトラヒドロ – 1, 6 – ナフチリジン – 5 – カルボキサミドおよび 2 – (アゼチジン – 3 – イル) 酢酸ベンジルを用い、実施例 230 および実施例 231 に記載する方法と同様にして反応および精製することにより合成した。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 0.32 (9H, s), 2.71 – 2.77 (2H, m), 2.86 – 3.09 (3H, m), 3.4

1-3. 53 (1H, m), 3. 74 (2H, dd, J=8. 3, 5. 7 Hz), 3. 97 (1H, dd, J=8. 5, 5. 9 Hz), 4. 19 (1H, t), 4. 42 (1H, t, J=8. 5 Hz), 5. 63 (1H, s), 6. 80 (1H, d, J=8. 3 Hz), 7. 00-7. 08 (2H, m), 7. 45 (1H, dd), 7. 53 (1H, d, J=8. 7 Hz), 10. 06 (1H, s).

[1168] 実施例 279

(1-((1R)-1-((3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)カルボニル)アゼチジン-3-イル)酢酸

(工程1)

ピリジン (0. 152 mL, 1. 88 mmol) を 2-(アゼチジン-3-イル)酢酸ベンジル (193 mg, 0. 94 mmol) および炭酸ビス(トリクロロメチル) (279 mg, 0. 94 mmol) の THF (5 mL) 溶液に 0°C でゆっくり加え、0°C で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮した。そこへ (R)-N-(3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド (140 mg, 0. 38 mmol) および DIEA (0. 655 mL, 3. 76 mmol) の DMF (5 mL) 溶液を 0°C で加え、室温で 2. 5 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を 10% クエン酸水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 20→50% 酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより粗 (R)-2-(1-(1-((3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)アゼチジン-3-イル)酢酸ベンジル (160. 7 mg, 0. 266 mmol, 70. 8%) を白色固体として得た。

[1169] (工程2)

(R) - 2 - (1 - (1 - ((3 - フルオロ - 4 - (トリメチルシリル) フェニル) カルバモイル) - 6 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 2 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル) 酢酸 ベンジル (160.7 mg, 0.27 mmol) および10%パラジウム - 炭素 (20 mg, 0.19 mmol, 50% wet) のMeOH (3.0 mL) 溶液を1気圧の水素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。触媒をろ過によって取り除いた後、ろ液を減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 20 → 90% 酢酸エチル / ヘキサン) によって精製することにより標題化合物 (94.3 mg, 0.184 mmol, 69.0%) を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 0.24 (9H, s), 2.53 - 2.61 (2H, m), 2.69 - 2.85 (2H, m), 2.99 - 3.13 (1H, m), 3.34 - 3.43 (1H, m), 3.47 - 3.58 (1H, m), 3.66 - 3.75 (4H, m), 3.76 - 3.87 (1H, m), 3.90 - 3.99 (1H, m), 4.15 (1H, t, $J=8.1$ Hz), 5.34 (1H, s), 6.74 - 6.85 (2H, m), 7.23 - 7.37 (2H, m), 7.39 - 7.51 (2H, m), 10.49 (1H, s), 12.24 (1H, brs)

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} -7.9$ (c 0.2525, MeOH)

[1170] 実施例280

(1 - ((1R) - 6 - エトキシ - 1 - ((3 - フルオロ - 4 - (トリメチルシリル) フェニル) カルバモイル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - イル) カルボニル) アゼチジン - 3 - イル) 酢酸

標題化合物は、(R) - 6 - エトキシ - N - (3 - フルオロ - 4 - (トリメチルシリル) フェニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - カルボキサミドおよび2 - (アゼチジン - 3 - イル) 酢酸ベンジルを用

い、実施例230および実施例231に記載する方法と同様にして反応および精製することにより合成した。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 0.24 (9H, d, $J=0.8$ Hz), 1.29 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.53 – 2.60 (2H, m), 2.68 – 2.85 (2H, m), 2.98 – 3.13 (1H, m), 3.35 – 3.43 (1H, m), 3.48 – 3.57 (1H, m), 3.67 – 3.75 (1H, m), 3.75 – 3.86 (1H, m), 3.91 – 4.03 (3H, m), 4.15 (1H, t, $J=8.3$ Hz), 5.33 (1H, s), 6.71 – 6.83 (2H, m), 7.24 – 7.37 (2H, m), 7.38 – 7.53 (2H, m), 10.49 (1H, s), 12.19 (1H, brs)

$[\alpha]_D^{25} - 11.6$ (c 0.2515, MeOH)

[1171] 実施例281

(1 – ((5R) – 5 – (3, 5 – ジフルオロ – 4 – (トリメチルシリル) フェニル) カルバモイル) – 2 – メトキシ – 7, 8 – ジヒドロ – 1, 6 – ナフチリジン – 6 (5H) – イル) カルボニル) アゼチジン – 3 – イル) 酢酸

(工程1)

ピリジン (0.299 mL, 3.69 mmol) を 2 – (アゼチジン – 3 – イル) 酢酸ベンジル (379 mg, 1.85 mmol) および炭酸ビス (トリクロロメチル) (548 mg, 1.85 mmol) の THF (10 mL) 溶液に 0°C でゆっくり加え、0°C で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮した。そこへ (R) – N – (3, 5 – ジフルオロ – 4 – (トリメチルシリル) フェニル) – 2 – メトキシ – 5, 6, 7, 8 – テトラヒドロ – 1, 6 – ナフチリジン – 5 – カルボキサミド (289 mg, 0.74 mmol) および DIEA (1.286 mL, 7.38 mmol) の DMF (10 mL) 溶液を 0°C で加え、室温で 15 時間攪拌した。

反応混合物に水を加え、pHが3になるまで2N塩酸を加えた。混合物を酢酸エチルで3回抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒勾配；31→52%酢酸エチル/ヘキサン）によって精製し、さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー（NH，溶媒勾配；20→45%酢酸エチル/ヘキサン）によって精製することにより（R）-2-（1-（5-（（3，5-ジフルオロ-4-（トリメチルシリル）フェニル）カルバモイル）-2-メトキシ-5，6，7，8-テトラヒドロ-1，6-ナフチリジン-6-カルボニル）アゼチジン-3-イル）酢酸ベンジル（131 mg，0.210 mmol，28.5%）を白色固体として得た。

MS (API) : 理論値 622.7, 実測値 623.2 (M+H)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.32 (9H, t), 2.72 (2H, dd, J=7.7, 2.1 Hz), 2.85-2.96 (2H, m), 2.97-3.08 (1H, m), 3.33-3.45 (1H, m), 3.64-3.73 (2H, m), 3.89-3.97 (4H, m), 4.10-4.19 (1H, m), 4.39 (1H, t, J=8.3 Hz), 5.13 (2H, s), 5.55 (1H, s), 6.64 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.01-7.10 (2H, m), 7.29-7.40 (6H, m), 10.11 (1H, s).

[1172] (工程2)

(R)-2-（1-（5-（（3，5-ジフルオロ-4-（トリメチルシリル）フェニル）カルバモイル）-2-メトキシ-5，6，7，8-テトラヒドロ-1，6-ナフチリジン-6-カルボニル）アゼチジン-3-イル）酢酸ベンジル（128 mg，0.21 mmol）および10%パラジウム-炭素（45 mg，0.38 mmol，50% wet）のMeOH（4 mL）溶液を1気圧の水素雰囲気下、室温で1.5時間攪拌した。触媒をろ過によって取り除いた後、ろ液を減圧下に濃縮した。得られた残渣を

シリカゲルカラムクロマトグラフィー (D i o l, 溶媒勾配 ; 30 → 100 % 酢酸エチル / ヘキサン) によって精製することにより標題化合物 (79.2 mg, 0.149 mmol, 72.3%) を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 0.32 (9H, s), 2.70–2.76 (2H, m), 2.86–3.09 (3H, m), 3.40–3.52 (1H, m), 3.74 (2H, dd, $J=8.5, 5.9$ Hz), 3.91 (3H, s), 3.96 (1H, dd, $J=8.5, 5.9$ Hz), 4.19 (1H, t), 4.42 (1H, t, $J=8.5$ Hz), 5.57 (1H, s), 6.65 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.02–7.10 (2H, m), 7.37 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 10.03 (1H, s).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 81.8$ (c 0.2510, MeOH)

[1173] 実施例 282

5-(5R)-5-(7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモイル)-2-メトキシ-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)-5-オキソペンタン酸・硫酸塩・二水和物

(工程1)

アルゴンガス雰囲気下、モルホリン (261 mg, 261 μL , 2.99 mmol) および酢酸 (200 mg, 191 μL , 3.32 mmol) を 2,2-ジメチル-1,3-ジオキサソ-4,6-ジオン (24.0 g, 166.17 mmol) のアセトン (120 g) 溶液に室温で加え、室温で18時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (200 mL) を加え、トルエン (200 mL) で抽出した。有機層を10%食塩水 (200 mL) で洗浄後、溶媒を減圧下に留去することにより5-イソプロピリデン-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサソ-4,6-ジオンを白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) : δ 1.72 (6H, s), 2

. 52 (6H, s).

[1174] アルゴンガス雰囲気下、1 M 塩化イソプロピルマグネシウムのTHF溶液 (183 mL, 182.79 mmol) を4-ブロモ-2-フルオロ-1-ヨードベンゼン (50.0 g, 166.17 mmol) の無水THF (96 mL) 溶液に-20°Cで20分間かけて滴下した。反応混合物を-20°Cで30分間攪拌した後、5-イソプロピリデン-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサン-4, 6-ジオンの無水トルエン (84 mL) 溶液に-20°Cで20分間かけて滴下した。このとき、THF (24 mL) を使って洗いこんだ。反応混合物を0°Cで3時間攪拌した後、10%クエン酸水溶液 (200 mL) を0°Cに加え、トルエン (200 mL) で抽出した。有機層を減圧下に濃縮することにより5-(2-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)プロパン-2-イル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサン-4, 6-ジオンを淡黄色油状物として得た。

[1175] 4 M塩酸 (96 mL) を5-(2-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)プロパン-2-イル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサン-4, 6-ジオンのDMF (60 mL) 溶液に加え、100°Cで24時間攪拌した。反応混合物を75°Cで減圧下に濃縮し、得られた残渣に8 M水酸化ナトリウム水溶液 (50 mL) を加えてpHを9.0とした。混合物を0°Cで10分間攪拌し、ろ過後、水 (100 mL) で洗浄した。ろ液に0°Cで6 M塩酸 (20 mL) を加えてpHを4.0とした後、混合物を0°Cで1時間攪拌した。析出物をろ取し、氷水で洗浄後、50°Cで乾燥させることにより3-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-3-メチルブタン酸 (24.52 g, 85.49 mmol, 51%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.46 (6H, s), 2.80 (2H, s), 7.13-7.22 (3H, m) (COOHのピークは観測されなかった)。

[1176] (工程2)

3-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-3-メチルブタン酸 (20

. 0 g, 72.70 mmol) およびPPA (200 g) の混合物を100°Cで4時間攪拌した。反応混合物に氷水(200 mL)を0°Cで加えた後、酢酸エチル(200 mL)で2回抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(200 mL)、8M水酸化ナトリウム水溶液(35 mL) および10%食塩水で洗浄し減圧下に濃縮した。得られた残渣のDMF(140 mL) およびEtOH(140 mL)混合物に水(240 mL)を室温に加え、0°Cで2時間攪拌した。析出物をろ取し、水(100 mL)で洗浄、50°Cで乾燥することにより6-ブロモ-4-フルオロ-3, 3-ジメチルインダン-1-オン(17.0 g, 66.12 mmol, 91%)を淡橙色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.52 (6H, s), 2.63 (2H, s), 7.41 (1H, dd, $J=9.0, 1.7$ Hz), 7.65 (1H, d, $J=1.6$ Hz).

[1177] (工程3)

トリエチルシラン(1.59 g, 2.17 mL, 13.63 mmol)を6-ブロモ-4-フルオロ-3, 3-ジメチルインダン-1-オン(1.5 g, 5.83 mmol)のTFA(30 mL)溶液に室温に加え、室温で40時間攪拌した。反応混合物に氷水を0°Cに加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を水酸化ナトリウム水溶液(水層のpHを7.0とした) および10%食塩水で洗浄し減圧下に濃縮することにより粗5-ブロモ-7-フルオロ-1, 1-ジメチルインダン-1-オンを橙色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.35 (6H, s), 1.93 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 2.90 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 6.98 (1H, dt, $J=9.5, 0.8$ Hz), 7.06-7.13 (1H, m).

[1178] アルゴンガス雰囲気下、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (267 mg, 0.29 mmol)、BINAP (363 mg, 0.58 mmol)、ナトリウムtert-ブトキシド(841 mg, 8.75 mmol) およびベンゾ

フェノン イミン (1.05 g, 0.98 mL, 5.83 mmol) を粗 5-ブromo-7-フルオロ-1,1-ジメチルインダンの無水トルエン (30 mL) 溶液に室温に加え、80°Cで1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を減圧下に濃縮することにより粗 N-(7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-1,1-ジフェニルメタンイミンを橙色油状物として得た。

[1179] 粗 N-(7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-1,1-ジフェニルメタンイミンの THF (30 mL) 溶液に 1M 塩酸 (29 mL, 29.17 mmol) を室温に加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物に pH > 7 になるまで水酸化ナトリウムを加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を 10% 食塩水で洗浄し、減圧下に濃縮することにより粗 7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-アミンを橙色油状物として得た。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1.33 (6H, s), 1.88 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.81 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 3.60 (2H, s), 6.15–6.17 (1H, m), 6.28–6.29 (1H, m).

[1180] (+)-カンファースルホン酸 (1.49 g, 6.42 mmol) の酢酸エチル (37.5 mL) 溶液を粗 7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-アミンの酢酸エチル (15 mL) に室温に加え、酢酸エチル (7.5 mL) で洗いこんだ。混合物を 0°C で2時間攪拌した。析出物をろ取り、酢酸エチルで洗浄後、40°Cで乾燥させることにより 7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-アミン (+)-カンファースルホン酸塩 (1.38 g, 3.36 mmol, 58%) を淡黄色結晶として得た。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 0.74 (3H, s), 0.93 (3H, s), 1.22–1.30 (1H, m), 1.34 (6H,

s), 1.52–1.60 (1H, m), 1.77–1.90 (2H, m), 1.93 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 1.96–2.00 (1H, m), 2.23–2.30 (1H, m), 2.35–2.44 (1H, m), 2.74 (1H, d, $J=14.8$ Hz), 2.91 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 3.31 (1H, d, $J=14.5$ Hz), 7.05–7.10 (1H, m), 7.15–7.20 (1H, m), 8.58–10.43 (2H, br) (遊離の1Hは観測されなかった).

[1181] (工程4)

アルゴンガス雰囲気下、1.6 M *n*-ブチルリチウム/ヘキサン溶液 (282 mL, 451.96 mmol) を2-メトキシ-6-メチルピリジン (50.60 g, 410.87 mmol) のTHF (625 mL) 溶液に -78°C で1時間かけて滴下した。反応混合物を -78°C で45分間攪拌した後、パラホルムアルデヒド (49.3 g, 1643.49 mmol) を -78°C で加え、室温で3.5時間激しく攪拌した。反応混合物を氷水 (1000 mL) に注ぎ、食塩を加えて飽和溶液とし、酢酸エチル/THF混合溶液 (3:1) で3回抽出した。有機層を水及び食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 8 \rightarrow 50%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより2-(6-メトキシピリジン-2-イル)エタノール (23.22 g, 152 mmol, 37%) を無色油状物として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 2.94 (2H, t, $J=5.5$ Hz), 3.91 (3H, s), 4.00 (2H, q, $J=4.5$ Hz), 4.30 (1H, t, $J=5.9$ Hz), 6.62 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 6.73 (1H, d, $J=7.2$ Hz), 7.51 (1H, dd, $J=8.3, 7.2$ Hz).

[1182] (工程5)

アルゴンガス雰囲気下、ADDP (49.0 g, 194.09 mmol)

1) を 2-(6-メトキシピリジン-2-イル) エタノール (22.87 g, 149.30 mmol)、フタルイミド (24.16 g, 164.23 mmol)、トリブチルホスフィン (48.5 mL, 194.09 mmol) 及び THF (340 mL) の混合物に 0°C で加え、溶液とした。室温で 16 時間攪拌後、反応混合物に酢酸エチル (約 500 mL) を加え、0°C で 20 分間攪拌した。不溶物を酢酸エチルを使ってろ別し、酢酸エチルで洗浄した。ろ液を水 (1000 mL) に加え、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を水及び食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 5→20% 酢酸エチル/ヘキサン) によって精製し、析出物をヘキサンでろ取することにより 2-(2-(6-メトキシピリジン-2-イル) エチル) イソインドリン-1, 3-ジオン (29.03 g, 103 mmol, 69%) を灰白色粉末として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 3.08 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 3.78 (3H, s), 4.11 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 6.54 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 6.72 (1H, d, $J=7.2$ Hz), 7.43 (1H, dd, $J=8.3, 7.2$ Hz), 7.70 (2H, dd, $J=5.5, 3.2$ Hz), 7.82 (2H, dd, $J=6.3, 3.0$ Hz).

[1183] (工程 6)

ヒドラジン 一水和物 (24.94 mL, 514.18 mmol) を 2-(2-(6-メトキシピリジン-2-イル) エチル) イソインドリン-1, 3-ジオン (29.03 g, 102.84 mmol) の EtOH (300 mL) 溶液に室温で加えた。1 時間還流加熱後、室温に冷却した。不溶物をろ別し、ジエチルエーテル/1PE 混合溶液 (1:1) で洗浄した。ろ液を減圧下に濃縮し、得られた残渣にトルエン (約 250 mL) を加えて再び減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH, 溶媒勾配; 10→100% 酢酸エチル/ヘキサン) によって

精製することにより2-(6-メトキシピリジン-2-イル)エタンアミン (14.43 g, 95 mmol, 92%) を無色油状物として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.31 (2H, brs), 2.82 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 3.11 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 3.92 (3H, s), 6.57 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 6.73 (1H, d, $J=7.2$ Hz), 7.48 (1H, dd, $J=8.1, 7.4$ Hz).

[1184] (工程7)

アルゴンガス雰囲気下、1.6 M *n*-ブチルリチウム/ヘキサン溶液 (300 mL, 479.43 mmol) をアセトニトリル (21.87 g, 532.70 mmol) のTHF (630 mL) 溶液に -78°C で加え、 -78°C で30分間攪拌した。2-ブロモ-6-メトキシピリジン (25.04 g, 133.18 mmol) を -78°C で15分間かけて滴下し、反応混合物を室温で4時間攪拌した。反応混合物を氷水 (900 mL) に注ぎ、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を水および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 2 \rightarrow 20%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより2-(6-メトキシピリジン-2-イル)アセトニトリル (11.37 g, 77 mmol, 58%) を無色油状物として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 3.81 (2H, s), 3.93 (3H, s), 6.69 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 6.93–6.98 (1H, m), 7.58 (1H, dd, $J=8.3, 7.6$ Hz).

[1185] (工程8)

ラネーニッケル (8 g, 136.30 mmol) [Kawaken NDHT-90を4N水酸化ナトリウム水溶液 (40 mL, 5分)、水 (5回) およびMeOH (3回) で洗浄した。] 存在下、2-(6-メトキシピ

リジン-2-イル) アセトニトリル (5.00 g, 33.75 mmol) の 2 M アンモニア/MeOH (84 mL, 168.73 mmol) 溶液を 0.5 MPa の水素雰囲気下、室温で 22 時間攪拌した。触媒をデカンテーションによって取り除いた後、反応溶液を減圧下に濃縮した。得られた残渣にトルエン (約 80 mL) を加えて再び減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH, 溶媒勾配; 10→100% 酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより 2-(6-メトキシピリジン-2-イル) エタンアミン (4.30 g, 28.3 mmol, 84%) を黄色油状物として得た。

[1186] (工程 9)

2-(6-メトキシピリジン-2-イル) エタンアミン (14.43 g, 94.81 mmol)、4 N 塩化水素/CPME (26.1 mL, 104.29 mmol) および 47% グリオキシル酸エチル/トルエン溶液 (ポリマー ホーム) (30.0 mL, 142.22 mmol) の EtOH (175 mL) 溶液を 8 時間還流加熱した。反応混合物に 4 N 塩化水素/CPME (26.1 mL, 104.29 mmol) および 47% グリオキシル酸エチル/トルエン溶液 (ポリマー ホーム) (30.0 mL, 142.22 mmol) を加え、更に 16 時間還流加熱した。反応混合物を半分の体積になるまで減圧下に濃縮し、残渣にジエチルエーテル (ca. 150 mL) を加えた。析出物をろ取し、EtOH/ジエチルエーテルで洗浄することにより粗 2-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-5-カルボン酸エチル塩酸塩 (20.01 g, 77 mmol, 82%) を灰白色粉末として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.25 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.71–2.93 (2H, m), 3.37–3.51 (2H, m), 4.19–4.31 (2H, m), 5.23 (1H, s), 6.30 (1H, d, $J=9.4$ Hz), 7.43 (1H, d, $J=9.4$ Hz), 8.12 (1H, brs), 9.65 (1H, brs), 1

0.56 (1H, brs).

[1187] (工程10)

Boc₂O (17.72 g, 81.22 mmol) を2-ヒドロキシー5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-5-カルボン酸エチル塩酸塩 (20.01 g, 77.35 mmol)、TEA (11.32 mL, 81.22 mmol)、THF (205 mL) および水 (75 mL) の混合物に室温で加え、室温で5.5時間激しく攪拌した。反応混合物を水 (500 mL) に注ぎ、食塩で飽和した後、酢酸エチル/THF 混合溶液 (3:1) で3回抽出した。有機層を水及び食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。析出物をろ取り、IPE/ヘキサンで洗浄することにより2-ヒドロキシー7, 8-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-5, 6 (5H)-ジカルボン酸 5-エチル 6-tert-ブチル (16.57 g, 51.4 mmol, 66%) を白色粉末として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.24–1.32 (3H, m), 1.45–1.50 (9H, m), 2.66–2.92 (2H, m), 3.37–3.55 (1H, m), 4.10–4.29 (3H, m), 5.18–5.43 (1H, m), 6.46 (1H, d, J=9.4 Hz), 7.58–7.66 (1H, m), 12.94 (1H, brs).

[1188] (工程11)

ヨードメタン (8.69 mL, 139.60 mmol) を2-ヒドロキシー7, 8-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-5, 6 (5H)-ジカルボン酸 5-エチル 6-tert-ブチル (7.50 g, 23.27 mmol)、炭酸銀 (I) (8.34 g, 30.25 mmol)、及び THF (150 mL) の混合物に室温で加えた (反応容器を遮光した)。室温で15時間攪拌した後、50℃で5時間攪拌した。セライトを用いて不溶物をろ別し、酢酸エチルで洗浄した。ろ液を減圧下に濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 5→30%酢酸エチル)

ル／ヘキサン) によって精製することにより 2-メトキシ-7, 8-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-5, 6 (5H)-ジカルボン酸 5-エチル 6-tert-ブチル (6.93 g, 20.60 mmol, 89%) を淡黄色油状物として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.21–1.30 (3H, m), 1.44–1.53 (9H, m), 2.84–2.96 (2H, m), 3.55–3.70 (1H, m), 3.91 (3H, s), 4.01–4.22 (3H, m), 5.33–5.54 (1H, m), 6.60 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.69 (1H, t, $J=7.5$ Hz).

[1189] (工程12)

テトラフルオロホウ酸トリメチルオキソニウム (1.775 g, 12.00 mmol) を、2-ヒドロキシ-7, 8-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-5, 6 (5H)-ジカルボン酸 5-エチル 6-tert-ブチル (1.289 g, 4.00 mmol) とアセトニトリル (18 mL) の混合物に 0°C で加えた。0°C で 2 時間攪拌後、反応混合物を氷冷した飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 mL) に注ぎ、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を水および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 2→19% 酢酸エチル／ヘキサン) によって精製することにより 2-メトキシ-7, 8-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-5, 6 (5H)-ジカルボン酸 5-エチル 6-tert-ブチル (372 mg, 1.106 mmol, 28%) を無色油状物として得た。

[1190] (工程13)

2N 水酸化リチウム (61.8 mL, 123.61 mmol) を 2-メトキシ-7, 8-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-5, 6 (5H)-ジカルボン酸 5-エチル 6-tert-ブチル (6.93 g, 20.60 mmol) の EtOH (30 mL) および THF (30 mL) 混合溶液に室温で加え、室温で 1.5 時間攪拌した。反応混合物を氷冷した水

に注ぎ、pHが4になるまで6N塩酸を加えた。次いで、酢酸エチル／THF混合溶液（3：1）で3回抽出した。有機層を水及び食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去することにより6-（tert-ブトキシカルボニル）-2-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-カルボン酸（6.37 g, 20.66 mmol, 100%）を無色アモルファス性固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.44–1.52 (9H, m), 2.85–2.95 (2H, m), 3.57–3.68 (1H, m), 3.90 (3H, s), 3.97–4.07 (1H, m), 5.36–5.57 (1H, m), 6.61 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.68 (1H, d, $J=8.7$ Hz). (遊離の1Hは観測されなかった。)

[1191] (工程14)

T3P (4.89 mL, 8.22 mmol) を6-（tert-ブトキシカルボニル）-2-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-カルボン酸（1.69 g, 5.48 mmol）、7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-アミン（0.982 g, 5.48 mmol）、DIEA（4.77 mL, 27.41 mmol）およびDMAP（0.737 g, 6.03 mmol）の酢酸エチル（40 mL）溶液に室温で加えた。65°Cで15時間攪拌後、反応混合物を水（150 mL）に注ぎ、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を10%クエン酸水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液、水および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた析出物をヘキサンで洗浄することにより5-（（7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル）カルバモイル）-2-メトキシ-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6-（5H）-カルボン酸 tert-ブチル（2.09 g, 4.45 mmol, 81%）を灰白色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.34 (6H, s), 1

. 53 (9H, s), 1.91 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.83-3.01 (4H, m), 3.45 (1H, brs), 3.91 (3H, s), 4.06 (1H, dt, J=13.2, 4.9 Hz), 5.56 (1H, brs), 6.64 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.05-7.12 (2H, m), 7.48 (1H, brs), 8.70 (1H, brs)

[1192] (工程15)

5-((7-フルオロ-1, 1-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモイル)-2-メトキシ-7, 8-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-6(5H)-カルボン酸 tert-ブチル(2.09 g)をキラルカラムクロマトグラフィーによって光学分割した。保持時間小の分取画分を濃縮することにより(R)-5-((7-フルオロ-1, 1-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモイル)-2-メトキシ-7, 8-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-6(5H)-カルボン酸 tert-ブチル(960 mg、>99% ee)を、保持時間大の分取画分を濃縮することにより(S)-5-((7-フルオロ-1, 1-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモイル)-2-メトキシ-7, 8-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-6(5H)-カルボン酸 tert-ブチル(920 mg、>99% ee)をそれぞれ灰白色アモルファス性固体として得た。

キラルカラムクロマトグラフィーによる精製条件

カラム: CHIRALPAK IA (QK001) 50mm ID×500mm L

溶媒: ヘキサン/EtOH=900/100

流速: 80 mL/min

温度: 30°C

検出法: UV220nm

[1193] (工程16)

TFA (13 mL) を (R)-5-((7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモイル)-2-メトキシ-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-カルボン酸 tert-ブチル (957 mg, 2.04 mmol) に室温に加え、室温で20分間攪拌した。反応混合物を氷冷した飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (110 mL) に加え、pHが8になるまで炭酸カリウムを加えた。次いで、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を水および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去することにより (R)-N-((7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-2-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-カルボキサミド (732 mg, 1.981 mmol, 97%) を灰白色アモルファス性固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.34 (6H, s), 1.69 (1H, brs), 1.91 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.73-2.98 (4H, m), 3.12-3.28 (2H, m), 3.90 (3H, s), 4.57 (1H, s), 6.60 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.11-7.17 (2H, m), 7.84 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 9.41 (1H, s).

[1194] (工程17)

ジヒドロ-2H-ピラン-2,6(3H)-ジオン (2.405 g, 21.08 mmol) を (R)-N-((7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-2-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-カルボキサミド (5.99 g, 16.21 mmol) およびTEA (3.39 mL, 24.32 mmol) のTHF (140 mL) 溶液に室温に加え、室温で15時間攪拌した。反応混合物を水 (600 mL) に注ぎ、pHが4になるまで2N塩酸を加えた。次いで、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を水及び食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得

られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（D i o l , 溶媒勾配 ; 30→100%酢酸エチル/ヘキサン）によって2回精製することにより5-(5R)-5-(7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモイル)-2-メトキシ-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)-5-オキソペンタン酸(7.77 g, 16.07 mmol, 99%)を無色アモルファス性固体として得た。得られた固体(4.50 g)を酢酸エチル(16 mL)に75℃で溶解させ、ヘプタン(25 mL)を加えた。種晶を加え、超音波で処理して析出した結晶をヘプタンで洗浄することにより、無色プリズム晶(3.87 g)を得た。

元素分析値 : $C_{26}H_{30}N_3O_5F$

計算値 C, 64.58 ; H, 6.25 ; N, 8.69

実測値 C, 64.74 ; H, 6.66 ; N, 8.27

[1195] (工程18)

0.126 M 硫酸(6.89 mL, 0.87 mmol、THF溶液)を5-(5R)-5-(7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモイル)-2-メトキシ-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)-5-オキソペンタン酸(400 mg, 0.83 mmol)のTHF(10 mL)溶液に室温に加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮乾固し、得られた残渣に水(0.075 mL, 4.14 mmol)およびトルエン(17 mL)を加えた。そこへ種晶を加え、ゆっくり冷却して、0℃で6日間攪拌した。析出した結晶をろ取し、ジエチルエーテルで洗浄することにより標題化合物(332.8 mg, 0.539 mmol, 65%)を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 1.29 (6H, s), 1.75 (2H, quin, $J=7.1$ Hz), 1.87 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.28 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 2.41

-2.48 (1H, m), 2.53-2.63 (1H, m), 2.82-2.95 (3H, m), 3.04 (1H, dt, J=18.0, 4.5 Hz), 3.79-3.89 (4H, m), 4.04 (1H, ddd, J=12.7, 8.0, 4.5 Hz), 5.74 (1H, s), 6.74 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.18 (1H, s), 7.23 (1H, d, J=12.8 Hz), 7.80 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.90 (3H, brs), 10.48 (1H, s). (水の4Hは観測されなかった)

元素分析値: $C_{26}H_{30}FN_3O_5 \cdot H_2SO_4 \cdot 2H_2O$

計算値 C, 50.56; H, 5.87; N, 6.80

実測値 C, 50.33; H, 5.86; N, 6.69

結晶化度: 61%

$[\alpha]_D^{25} +81.1$ (c 0.2510, MeOH)

[1196] 実施例283

(1-((1R)-6-(ジフルオロメトキシ)-1-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)カルボニル)アゼチジン-3-イル)酢酸

標題化合物は、(R)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミドおよび2-(アゼチジン-3-イル)酢酸ベンジルを用い、実施例230および実施例231に記載する方法と同様にして反応および精製することにより合成した。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ . 31 (9H, s), 2.70-2.77 (2H, m), 2.85-3.08 (3H, m), 3.57 (2H, dd, J=7.0, 5.1 Hz), 3.73 (1H, dd, J=8.5, 5.9 Hz), 3.96 (1H, dd, J=8.5, 5.9 Hz), 4.19 (1H, t), 4.40 (1H, t, J=8.5 Hz),

5.66 (1H, s), 6.50 (1H, t), 6.95–7.07 (4H, m), 7.24 (1H, d), 10.06 (1H, s).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +7.4$ (c 0.2515, MeOH)

[1197] 実施例284

5-((6R) -6-((7-フルオロ-1, 1-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル) カルバモイル) -3, 6, 8, 9-テトラヒドロフロ [2, 3-f] イソキノリン-7 (2H) -イル) -5-オキソペンタン酸

標題化合物は、(R) -N-(7-フルオロ-1, 1-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル) -2, 3, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロフロ [2, 3-f] イソキノリン-6-カルボキサミドを用い、実施例252の工程9に記載する方法と同様にして反応および精製することにより合成した。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.30 (6H, s), 1.86 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.06 (2H, quin, $J=7.1$ Hz), 2.48 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 2.61 (2H, td, $J=7.1, 2.5$ Hz), 2.77–2.90 (3H, m), 2.97 (1H, dt), 3.20 (2H, t, $J=8.7$ Hz), 3.77–3.83 (2H, m), 4.59 (2H, t, $J=8.9$ Hz), 6.03 (1H, s), 6.82 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 6.98 (1H, s), 7.05–7.14 (2H, m), 9.05 (1H, s).

[1198] 実施例285

5-((7R) -7-((7-フルオロ-1, 1-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル) カルバモイル) -2, 3, 9, 10-テトラヒドロ [1, 4] ジオキシノ [2, 3-f] イソキノリン-8 (7H) -イル) -5-オキソペンタン酸

(工程1)

2, 3-ジヒドロキシベンズアルデヒド (10.00 g, 72.40 mmol)、1, 2-ジブロモエタン (18.72 mL, 217.20 mmol) および炭酸カリウム (30.0 g, 217.20 mmol) のDMF (200 mL) 溶液を70°Cで15時間攪拌した。反応混合物を冷却した後、水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。析出物を冷却したヘキサンでろ取することにより2, 3-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシノ-5-カルバルデヒド (10.86 g, 66.2 mmol, 91%) を淡黄色結晶として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 4.30–4.35 (2H, m), 4.37–4.42 (2H, m), 6.91 (1H, td), 7.10 (1H, dd, $J=8.1, 1.7$ Hz), 7.40 (1H, dd, $J=7.7, 1.7$ Hz), 10.37 (1H, s).

[1199] (工程2)

2, 3-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシノ-5-カルバルデヒドを用い、実施例254の工程1~7に記載する方法と同様にして反応および精製することにより8-(tert-ブトキシカルボニル)-2, 3, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-[1, 4]ジオキシノ [2, 3-f] イソキノリン-7-カルボン酸を合成した。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.47 (9H, d, $J=11.3$ Hz), 2.79 (2H, t), 3.61–3.80 (2H, m), 4.20–4.30 (4H, m), 5.33–5.54 (1H, m), 6.75 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 6.97 (1H, d, $J=8.7$ Hz).

[1200] (工程3)

8-(tert-ブトキシカルボニル)-2, 3, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-[1, 4]ジオキシノ [2, 3-f] イソキノリン-7-カルボン酸および7-フルオロ-1, 1-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-

インデン-5-アミン 塩酸塩を用い、実施例254の工程8~10に記載する方法と同様にして反応および精製することにより (R)-N-(7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-2,3,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-f]イソキノリン-7-カルボキサミドを合成した。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.33 (6H, s), 1.90 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 2.05 (1H, br s), 2.69 (2H, t, $J=5.9$ Hz), 2.86 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 3.10 (2H, t), 4.20-4.30 (4H, m), 4.58 (1H, s), 6.75 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.07 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.11-7.18 (2H, m), 9.20 (1H, s).

[1201] (工程4)

標題化合物は、(R)-N-(7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-2,3,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-f]イソキノリン-7-カルボキサミドを用い、実施例252の工程9に記載する方法と同様にして反応および精製することにより合成した。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.30 (6H, s), 1.86 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.01-2.12 (3H, m), 2.48 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 2.54-2.68 (2H, m), 2.81 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.85-2.92 (1H, m), 2.98 (1H, dt), 3.73-3.84 (2H, m), 4.21-4.31 (4H, m), 5.96 (1H, s), 6.77 (1H, d), 6.83 (1H, d), 6.97 (1H, s), 7.09 (1H, dd, $J=11.9, 1.7$ Hz), 9.10 (1H, s).

[1202] 実施例286

5-((6R)-6-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)

フェニル)カルバモイル) - 3, 6, 8, 9-テトラヒドロフロ [2, 3-f] イソキノリン-7 (2H) -イル) - 5-オキソペンタン酸

(工程 1)

1 M ボラン-THF 錯体の THF 溶液 (193 mL, 193.35 mmol) を 2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7-カルボン酸 (10.58 g, 64.45 mmol) の THF (65 mL) 溶液に反応溶液を室温程度に保ちながら 30 分間かけてゆっくり加えた。反応混合物を 60°C で 3.5 時間攪拌した後、反応溶液を氷 (約 400 g) に注いだ。室温で 30 分間攪拌した後、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去することにより (2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7-イル) メタノール (9.76 g, 65.0 mmol, quant.) を無色油状物として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 2.08 (1H, brs), 3.22 (2H, t, $J=8.9$ Hz), 4.61 (2H, t, $J=8.7$ Hz), 4.67 (2H, s), 6.83 (1H, t), 7.08 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.15 (1H, dd, $J=7.4, 0.9$ Hz).

[1203] (工程 2)

(2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7-イル) メタノール (9.76 g, 64.99 mmol) および二酸化マンガン (45.2 g, 519.93 mmol) のトルエン (250 mL) 混合物を 60°C で 3 時間攪拌した。二酸化マンガンをろ別した後、ろ液を減圧下に留去した。析出物を冷却したヘキサンでろ取り、洗浄することにより 2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7-カルバルデヒド (7.43 g, 50.1 mmol, 77%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 3.25 (2H, t, $J=8.7$ Hz), 4.74 (2H, t, $J=8.7$ Hz), 6.93 (1

H, t, $J=7.6$ Hz), 7.41 (1H, dq, $J=7.2, 1.3$ Hz), 7.58 (1H, dd, $J=7.9, 0.8$ Hz), 10.20 (1H, s).

[1204] (工程3)

2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7-カルバルデヒドを用い、実施例254の工程1~7に記載する方法と同様にして反応および精製することにより7-(tert-ブトキシカルボニル)-2, 3, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロフロ[2, 3-f]イソキノリン-6-カルボン酸を合成した。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.43-1.50 (9H, m), 2.73-2.83 (2H, m), 3.20 (2H, t, $J=8.7$ Hz), 3.62-3.82 (2H, m), 4.58 (2H, t, $J=9.1$ Hz), 5.39-5.61 (1H, m), 6.98 (1H, d), 7.05 (1H, d).

[1205] (工程4)

7-(tert-ブトキシカルボニル)-2, 3, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロフロ[2, 3-f]イソキノリン-6-カルボン酸を用い、実施例254の工程8~10に記載する方法と同様にして反応および精製することにより(R)-N-(7-フルオロ-1, 1-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-2, 3, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロフロ[2, 3-f]イソキノリン-6-カルボキサミドを合成した。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.33 (6H, s), 1.90 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.05 (1H, brs), 2.63-2.77 (2H, m), 2.86 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 3.12 (2H, t), 3.19 (2H, t, $J=8.7$ Hz), 4.57 (2H, t, $J=8.7$ Hz), 4.63 (1H, s), 7.02-7.18 (4H, m), 9.18 (1H, s).

[1206] (工程5)

標題化合物は、(R)-N-(7-フルオロ-1, 1-ジメチル-2, 3

ージヒドロ-1H-インデン-5-イル)-2, 3, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロフロ[2, 3-f]イソキノリン-6-カルボキサミドを用い、実施例252の工程9に記載する方法と同様にして反応および精製することにより合成した。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 0.28 (9H, t, $J=1.3$ Hz), 2.12 (2H, quin, $J=6.5$ Hz), 2.43-2.65 (3H, m), 2.77-2.97 (2H, m), 3.01-3.12 (1H, m), 3.20 (2H, t, $J=8.7$ Hz), 3.75 (1H, ddd, $J=12.3, 7.6, 4.7$ Hz), 3.98 (1H, ddd, $J=12.2, 7.1, 4.5$ Hz), 4.58 (2H, t, $J=8.7$ Hz), 5.91 (1H, s), 6.81-6.89 (2H, m), 6.98 (1H, d), 7.07 (1H, d), 9.70 (1H, s).

[1207] 実施例287

5-((7R)-7-((3, 5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-2, 3, 9, 10-テトラヒドロ[1, 4]ジオキシノ[2, 3-f]イソキノリン-8(7H)-イル)-5-オキソペンタン酸

(工程1)

標題化合物は、8-(tert-ブトキシカルボニル)-2, 3, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-[1, 4]ジオキシノ[2, 3-f]イソキノリン-7-カルボン酸および3, 5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)アニリンを用い、実施例254の工程8~10に記載する方法と同様にして反応および精製することにより(R)-N-(3, 5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-2, 3, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-[1, 4]ジオキシノ[2, 3-f]イソキノリン-7-カルボキサミドを合成した。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 0.32 (9H, t, $J=$

1. 3 Hz), 1. 61 (1H, br s), 2. 69 (2H, t, J=5. 9 Hz), 3. 03-3. 18 (2H, m), 4. 20-4. 31 (4H, m), 4. 59 (1H, s), 6. 76 (1H, d, J=8. 3 Hz), 7. 03-7. 13 (3H, m), 9. 42 (1H, s).

[1208] (工程2)

標題化合物は、(R)-N-(3, 5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-2, 3, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-[1, 4]ジオキシノ[2, 3-f]イソキノリン-7-カルボキサミドを用い、実施例252の工程9に記載する方法と同様にして反応および精製することにより合成した。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0. 27 (9H, s), 2. 08-2. 17 (2H, m), 2. 43-2. 64 (3H, m), 2. 84 (1H, dt, J=14. 9, 5. 9 Hz), 2. 92-3. 11 (2H, m), 3. 73 (1H, ddd, J=12. 3, 7. 4, 4. 9 Hz), 3. 92-4. 02 (1H, m), 4. 20-4. 30 (4H, m), 5. 84 (1H, s), 6. 76 (1H, d, J=8. 3 Hz), 6. 79-6. 87 (2H, m), 6. 99 (1H, d, J=8. 7 Hz), 9. 74 (1H, s).

[1209] 実施例288

(1-((6R)-6-((3, 5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-3, 6, 8, 9-テトラヒドロフロ[2, 3-f]イソキノリン-7(2H)-イル)カルボニル)アゼチジン-3-イル)酢酸

(工程1)

7-(tert-ブトキシカルボニル)-2, 3, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロフロ[2, 3-f]イソキノリン-6-カルボン酸および3, 5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)アニリンを用い、実施例254の工程8~10に記載する方法と同様にして反応および精製することにより(R

) -N- (3, 5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-2, 3, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロフロ[2, 3-f]イソキノリン-6-カルボキサミドを合成した。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 0.32 (9H, t, $J=1.3$ Hz), 1.90 (1H, br s), 2.70 (2H, td, $J=5.7, 3.0$ Hz), 3.13 (2H, t), 3.20 (2H, t, $J=8.7$ Hz), 4.58 (2H, t, $J=8.9$ Hz), 4.65 (1H, s), 7.05-7.13 (4H, m), 9.42 (1H, s).

[1210] (工程2)

標題化合物は、(R)-N-(3, 5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-2, 3, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロフロ[2, 3-f]イソキノリン-6-カルボキサミドおよび2-(アゼチジン-3-イル)酢酸ベンジルを用い、実施例230および実施例231に記載する方法と同様にして反応および精製することにより合成した。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 0.31 (9H, s), 2.72 (2H, dd, $J=7.7, 1.7$ Hz), 2.75-2.86 (2H, m), 2.95-3.07 (1H, m), 3.22 (2H, t, $J=8.7$ Hz), 3.38-3.50 (1H, m), 3.57-3.66 (1H, m), 3.70 (1H, dd, $J=8.5, 5.9$ Hz), 3.94 (1H, dd, $J=8.5, 5.9$ Hz), 4.16 (1H, t, $J=8.3$ Hz), 4.40 (1H, t, $J=8.5$ Hz), 4.59 (2H, t, $J=8.7$ Hz), 5.63 (1H, s), 6.68 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.03-7.12 (3H, m), 9.92 (1H, s).

[1211] 実施例289

(1-((7R)-7-((3, 5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-2, 3, 9, 10-テトラヒドロ[1, 4]ジオキシノ[2, 3-f]イソキノリン-8(7H)-イル)カルボニル

) アゼチジン-3-イル) 酢酸

標題化合物は、2-(アゼチジン-3-イル) 酢酸ベンジルおよび (R)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル) フェニル)-2,3,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-f]イソキノリン-7-カルボキサミドを用い、実施例230および実施例231に記載する方法と同様にして反応および精製することにより合成した。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.31 (9H, s), 2.69-2.74 (2H, m), 2.75-2.91 (2H, m), 2.95-3.07 (1H, m), 3.37-3.48 (1H, m), 3.56-3.66 (1H, m), 3.71 (1H, dd, $J=8.3, 5.7$ Hz), 3.94 (1H, dd, $J=8.5, 5.9$ Hz), 4.16 (1H, t, $J=8.5$ Hz), 4.21-4.31 (4H, m), 4.39 (1H, t, $J=8.5$ Hz), 5.57 (1H, s), 6.68 (1H, d), 6.79 (1H, d), 7.02-7.10 (2H, m), 9.93 (1H, s).

[1212] 実施例290

(1-((1R)-1-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-プロピル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)カルボニル)アゼチジン-3-イル)酢酸

(工程1)

1-(3-ブロモフェニル)プロパン-1-オン (15.00 g, 70.40 mmol) のヒドラジン-水和物 (8.54 mL, 176.00 mmol) のジエチレングリコール (85 mL) 混合物を室温で20分間攪拌した。その混合物に粉末化した水酸化カリウム (13.94 g, 211.20 mmol) を加え、2時間還流加熱した。反応混合物を冷却した後、氷水 (500 mL) を加え、pHが3になるまで6N塩酸を加えた。次いで、酢酸エチル/ヘキサン混合溶液 (2:1) で3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去し

た。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；2%酢酸エチル／ヘキサン）によって精製することにより1-ブロモ-3-プロピルベンゼン（11.61 g, 58.3 mmol, 83%）を無色油状物として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 0.93 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.63 (2H, dq, $J=15.0, 7.3$ Hz), 2.55 (2H, t), 7.07–7.17 (2H, m), 7.28–7.34 (2H, m).

[1213] (工程2)

1-ブロモ-3-プロピルベンゼンを用い、実施例252の工程5~7および実施例254の工程3~7に記載する方法と同様にして反応および精製することにより2-(tert-ブトキシカルボニル)-6-プロピル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボン酸を合成した。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 0.93 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.41–1.51 (9H, m), 1.62 (2H, sext, $J=7.5$ Hz), 2.54 (2H, t, $J=7.7$ Hz), 2.74–2.98 (2H, m), 3.60–3.84 (2H, m), 5.36–5.56 (1H, m), 6.96 (1H, s), 7.03 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.37 (1H, d, $J=7.9$ Hz).

[1214] (工程3)

2-(tert-ブトキシカルボニル)-6-プロピル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボン酸および3, 5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)アニリンを用い、実施例254の工程8~10に記載する方法と同様にして反応および精製することにより(R)-N-(3, 5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-6-プロピル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミドを合成した。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 0.32 (9H, t, $J=$

1. 3 Hz), 0. 94 (3H, t, J=7. 4 Hz), 1. 62 (2 H, s x t, J=7. 5 Hz), 2. 04 (1H, b r s), 2. 53 (2H, t), 2. 69-2. 79 (1H, m), 2. 83-2. 94 (1H, m), 3. 14 (2H, t), 4. 66 (1H, s), 6. 92 (1H, s), 7. 03 (1H, d d, J=7. 9, 1. 9 Hz), 7. 06-7. 13 (2H, m), 7. 50 (1H, d, J=8. 3 Hz), 9. 56 (1H, s).

[1215] (工程4)

標題化合物は、(R)-N-(3, 5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-6-プロピル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミドを用い、実施例230および実施例231に記載する方法と同様にして反応および精製することにより合成した。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0. 30 (9H, s), 0. 94 (3H, t, J=7. 4 Hz), 1. 62 (2H, s x t, J=7. 5 Hz), 2. 52-2. 59 (2H, m), 2. 69-2. 74 (2H, m), 2. 83-3. 05 (3H, m), 3. 53-3. 60 (2H, m), 3. 72 (1H, d d, J=8. 3, 5. 7 Hz), 3. 94 (1H, d d, J=8. 5, 5. 9 Hz), 4. 18 (1H, t), 4. 39 (1H, t, J=8. 3 Hz), 5. 62 (1H, s), 6. 99 (1H, s), 7. 01-7. 09 (3H, m), 7. 14 (1H, d), 9. 98 (1H, s).

[1216] 実施例291

(1-((7R)-7-((7-フルオロ-1, 1-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモイル)-2, 3, 9, 10-テトラヒドロ[1, 4]ジオキシノ[2, 3-f]イソキノリン-8(7H)-イル)カルボニル)アゼチジン-3-イル)酢酸

標題化合物は、(R)-N-(7-フルオロ-1, 1-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-2, 3, 7, 8, 9, 10-ヘ

キサヒドロ [1, 4] ジオキシノ [2, 3-f] イソキノリン-7-カルボキサミドおよび2-(アゼチジン-3-イル) 酢酸ベンジルを用い、実施例230および実施例231に記載する方法と同様にして反応および精製することにより合成した。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.33 (6H, s), 1.89 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.66–2.89 (6H, m), 2.93–3.05 (1H, m), 3.35–3.46 (1H, m), 3.57–3.65 (1H, m), 3.69 (1H, dd, $J=8.5, 5.9$ Hz), 3.92 (1H, dd, $J=8.5, 5.9$ Hz), 4.15 (1H, t), 4.21–4.30 (4H, m), 4.38 (1H, t, $J=8.3$ Hz), 5.57 (1H, s), 6.68 (1H, d), 6.79 (1H, d), 7.10 (1H, s), 7.17 (1H, dd, $J=12.1, 1.5$ Hz), 9.58 (1H, s).

[1217] 実施例292

メチル 4-((1R) -1-((3, 5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル) フェニル) カルバモイル) -6-メトキシ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -イル) ブタノアート

トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (313 mg, 1.48 mmol) を (R) -N-(3, 5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル) フェニル) -6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド (96 mg, 0.25 mmol) および4-オキソブタン酸メチルエステル (0.077 mL, 0.74 mmol) の酢酸エチル (4 mL) 溶液に室温に加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 0→75%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより標題化合物 (93 mg, 0.189 mmol, 77%) を無色油状物として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 0.27–0.39 (9H, m), 1.81–2.17 (2H, m), 2.26–2.54 (3H, m), 2.56–2.81 (3H, m), 2.83–2.99 (1H, m), 3.15–3.27 (1H, m), 3.69 (3H, s), 3.77 (3H, s), 4.11 (1H, s), 6.63 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 6.68–6.82 (1H, m), 7.08–7.23 (2H, m), 7.35–7.47 (1H, m), 9.04–9.24 (1H, m).

[1218] 実施例 293

メチル 4-((1R)-1-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)スルホニル)ブタノアート

TEA (0.057 mL, 0.41 mmol) を (R)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド (80 mg, 0.20 mmol) および 4-(クロロスルホニル)ブタン酸メチル (61.7 mg, 0.31 mmol) の DMF (2.0 mL) 溶液に室温で加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒; 酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより標題化合物 (30.0 mg, 0.054 mmol, 26.4%) を無色油状物として得た。

実施例 102~293 に記載される化合物は以下の通りである (表 1-12~表 1-31)。

[1219]

[表1-12]

実施例番号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
102	(1R)-N-(6-(1-(2,2-ジフルオロエトキシ)-2-メチルプロパン-2-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-2-(3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)アセチル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロインキリン-1-カルボキサミド			563.2 (M+H)
103	(1R)-2-(シシアセチル)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(2-メチル-1-オキシ-1-(ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)フェニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロインキリン-1-カルボキサミド			525.2 (M+H)
104	(1R)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(2-メチル-1-オキシ-1-(ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)フェニル)-6-メトキシ-2-(3,3,3-トリフルオロプロパノイル)-1,2,3,4-テトラヒドロインキリン-1-カルボキサミド			568.1 (M+H)
105	(1R)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(2-メチル-1-オキシ-1-(ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)フェニル)-6-メトキシ-2-(ピリジン-3-イルアセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロインキリン-1-カルボキサミド			577.2 (M+H)
106	(1R)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(2-メチル-1-オキシ-1-(ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)フェニル)-6-メトキシ-2-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)アセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロインキリン-1-カルボキサミド			582.2 (M+H)
107	(1R)-N-(3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-2-(3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)カルボニル)-6-(メトキシメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロインキリン-1-カルボキサミド			496 (M+H)
108	(2-((1R)-1-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロインキリン-2(1H)-イル)-2-オキソエチル(メチル)アミノ酢酸			520.2 (M+H)
109	5-((1R)-1-(4-tert-ブチル-3,5-ジフルオロフェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロインキリン-2(1H)-イル)-5-オキソベンザン酸			487.3 (M+H)
110	5-((1R)-1-(3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-(メトキシメチル)-3,4-ジヒドロインキリン-2(1H)-イル)-5-オキソベンザン酸			499.1 (M+H)
111	(5R)-N-(4-(エチル(シメチル)シリル)-3,5-ジフルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)カルボニル)-2-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-カルボキサミド			517.1 (M+H)

[1220]

[表1-13]

実施例番号	IUPAC名	構造式	塩	MS
112	(5S)-N-(4-(エチル(ジメチル)シリル)-3,5-ジフルオロフェニル)-6-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)カルボニル)-2-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-カルボキサミド			517.1 (M+H)
113	(5R)-N-(4-(エチル(ジメチル)シリル)-3,5-ジフルオロフェニル)-6-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)アセチル)-2-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-カルボキサミド			531.1 (M+H)
114	5-((5R)-5-((4-(エチル(ジメチル)シリル)-3,5-ジフルオロフェニル)カルバモイル)-2-メトキシ-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)-5-オキソペンタン酸			520.2 (M+H)
115	(5R)-N-(7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-6-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)カルボニル)-2-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-カルボキサミド			481.0 481.1 (M+H)
116	(5S)-N-(7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-6-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)カルボニル)-2-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-カルボキサミド			481.2 (M+H)
117	(5R)-N-(7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-6-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)アセチル)-2-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-カルボキサミド			495.1 (M+H)
118	5-((5R)-5-((7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモイル)-2-メトキシ-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)-5-オキソペンタン酸			484.1 (M+H)
119	5-((1R)-1-((3,5-ジフルオロ-4-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-5-オキソペンタン酸			517.1 (M+H)
120	(2S)-5-((1R)-1-((4-tert-ブチル-3,5-ジフルオロフェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-2-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸			503.0 (M+H)
121	(1R)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-2-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)アセチル)-6-(メトキシメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド			528.0 (M+H)

[1221]

[表1-14]

実施例番号	IUPAC名	構造式	塩	MS
122	(5R)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-6-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)カルボニル)-2-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-カルボキサミド			503.1 (M+H)
123	(6S)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-6-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)カルボニル)-2-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-カルボキサミド			503.0 (M+H)
124	(5R)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-6-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)アセチル)-2-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-カルボキサミド			517.1 (M+H)
125	5-((5R)-5-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルボモイル)-2-メトキシ-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)-5-オキソペンタン酸			504 (M-H)
126	(5R)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-2-エトキシ-6-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)カルボニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-カルボキサミド			517.1 (M+H)
127	(6S)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-2-エトキシ-6-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)カルボニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-カルボキサミド			517.1 (M+H)
128	(5R)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-2-エトキシ-6-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)アセチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-カルボキサミド			531.1 (M+H)
129	5-((6R)-5-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルボモイル)-2-エトキシ-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)-5-オキソペンタン酸			513.1 (M-H)
130	5-((1R)-1-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルボモイル)-6-(メキシメチル)-3,4-ジヒドロインキノリン-2(1H)-イル)-5-オキソペンタン酸			517.1 (M-H)
131	(1R)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-2-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)カルボニル)-6-(メキシメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロインキノリン-1-カルボキサミド			515.1 (M+H)

[1222]

[表1-15]

実施例番号	IUPAC名	構造式	塩	MS
132	(1R)-N-(4-tert-ブチル-3-フルオロフェニル)-2-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)アセチル)-6-(メトキシメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロインキノリン-1-カルボキサミド			494.1 (M+H)
133	(1R)-N-(3-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-2-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)カルボニル)-6-(メトキシメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロインキノリン-1-カルボキサミド			494.2 (M+H)
134	5-((1R)-1-(7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモイル)-6-(メトキシメチル)-3,4-ジヒドロインキノリン-2(1H)-イル)-5-オキソペンタン酸			495.1 (M+H)
135	5-((1R)-1-(3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-(メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-5-オキソペンタン酸			495.1 (M+H)
136	(5R)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-6-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)カルボニル)-2-(メトキシメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-5-カルボキサミド			517.2 517.1 (M+H)
137	(1R)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)-2-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)カルボニル)-6-(メトキシメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド			530.1 (M+H)
138	(5R)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-6-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)アセチル)-2-(メトキシメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-カルボキサミド			531.1 (M+H)
139	5-((5R)-5-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-2-(メトキシメチル)-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)-5-オキソペンタン酸			520.1 (M+H)
140	5-((5R)-5-(3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-2-(メトキシ-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)-5-オキソペンタン酸			488.2 (M+H)
141	5-((1R)-1-(3,5-ジフルオロ-4-(1-(2-メトキシエトキシ)-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)カルバモイル)-6-エトキシ-3,4-ジヒドロインキノリン-2(1H)-イル)-5-オキソペンタン酸			575.1 (M+H)

[1223]

[表1-16]

実施例番号	IUPAC 名	構造式	検	MS
142	(1R)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(1-(2-メトキシエトキシ)-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)-6-エトキシ-2-(3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)カルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド			574.2 (M+H)
143	(1R)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(1-(2-メトキシエトキシ)-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)-6-エトキシ-2-(3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)アセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド			588.2 (M+H)
144	5-((1R)-1-(4-tert-ブチル-3,5-ジフルオロフェニル)カルバモイル)-6-(メトキシメチル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H-イル)-5-オキソペンタン酸			503.2 (M+H)
145	(5R)-2-エトキシ-N-(7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-6-(3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)カルボニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-カルボキサミド			495.1 (M+H)
146	(5S)-2-エトキシ-N-(7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-6-(3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)カルボニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-カルボキサミド			495.1 (M+H)
147	(5R)-2-エトキシ-N-(7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-6-(3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)アセチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-カルボキサミド			509.2 (M+H)
148	5-((5R)-2-エトキシ-5-((7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモイル)-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H-イル)-5-オキソペンタン酸			498.2 (M+H)
149	(5R)-2-エトキシ-N-(3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-6-(3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)カルボニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-カルボキサミド			499.1 (M+H)
150	(5S)-2-エトキシ-N-(3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-6-(3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)カルボニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-カルボキサミド			499.1 (M+H)
151	(5R)-2-エトキシ-N-(3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-6-(3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)アセチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-カルボキサミド			513.1 (M+H)

[1224]

[表1-17]

実施例番号	IUPAC名	構造式	塩	MS
152	5-((5R)-2-エトキシ-5-(3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H-イル)-5-オキソペンタン酸			502.2 (M+H)
153	5-((1R)-1-((4-(1-(2,2-ジフルオロエトキシ)-2-メチルプロパン-2-イル)-3,5-ジフルオロフェニル)カルバモイル)-6-エトキシ-2-(3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)カルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロインキナリン-1-カルボキサミド			581.1 (M+H)
154	(1R)-N-(4-(1-(2,2-ジフルオロエトキシ)-2-メチルプロパン-2-イル)-3,5-ジフルオロフェニル)-6-エトキシ-2-(3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)カルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロインキナリン-1-カルボキサミド			580.1 (M+H)
155	(1R)-N-(4-(1-(2,2-ジフルオロエトキシ)-2-メチルプロパン-2-イル)-3,5-ジフルオロフェニル)-6-エトキシ-2-(3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)アセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロインキナリン-1-カルボキサミド			592.1 (M+H)
156	5-((1R)-1-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロインキナリン-2(1H-イル)-3-ヒドロキシ-3-メチル-5-オキソペンタン酸			535.1 (M+H)
157	(1R)-N-(4-(1-(シクロプロピルメトキシ)-2-メチルプロパン-2-イル)-3,5-ジフルオロフェニル)-2-(3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)アセチル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロインキナリン-1-カルボキサミド			568.1 (M+H)
158	(1R)-N-(4-(1-(シクロプロピルメトキシ)-2-メチルプロパン-2-イル)-3,5-ジフルオロフェニル)-2-(3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)カルボニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロインキナリン-1-カルボキサミド			566.2 (M+H)
159	(1R)-N-(4-(1-(2,2-ジフルオロエトキシ)-2-メチルプロパン-2-イル)-3,5-ジフルオロフェニル)-2-(3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)アセチル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロインキナリン-1-カルボキサミド			578.0 (M+H)
160	(1R)-N-(4-(1-(2,2-ジフルオロエトキシ)-2-メチルプロパン-2-イル)-3,5-ジフルオロフェニル)-2-(3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)カルボニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロインキナリン-1-カルボキサミド			564.0 (M+H)
161	5-((1R)-1-((4-(1-(シクロプロピルメトキシ)-2-メチルプロパン-2-イル)-3,5-ジフルオロフェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロインキナリン-2(1H-イル)-5-オキソペンタン酸			557.2 (M+H)

[1225]

[表1-18]

実施例番号	IUPAC名	構造式	塩	MS
162	5-((1R)-1-((4-(1-(2,2-ジフルオロエトキシ)-2-メチルプロパン-2-イル)-3,5-ジフルオロフェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-5-オキソペンタン酸			567.1 (M-H)
163	(1R)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)-6-エトキシ-2-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)カルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド			530.1 (M+H)
164	5-((1R)-1-((3,5-ジフルオロ-4-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)カルバモイル)-6-エトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-5-オキソペンタン酸			531.1 (M-H)
165	(1R)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)-6-エトキシ-2-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)アセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド			542.1 (M-H)
166	5-((1R)-6-エトキシ-1-((4-(1-エトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-3,5-ジフルオロフェニル)カルバモイル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-5-オキソペンタン酸			547.2 (M+H)
167	(1R)-6-エトキシ-N-(4-(1-エトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-3,5-ジフルオロフェニル)-2-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)カルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド			544.2 (M+H)
168	(1R)-6-エトキシ-N-(4-(1-エトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-3,5-ジフルオロフェニル)-2-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)アセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド			556.1 (M-H)
169	(1R)-N-(7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-2-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)アセチル)-6-(メキシメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド			506.1 (M-H)
170	(1R)-N-(4-(1-エトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-3,5-ジフルオロフェニル)-2-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)アセチル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド			542.2 (M-H)
171	(1R)-N-(4-(1-エトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-3,5-ジフルオロフェニル)-2-((3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)カルボニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド			530.1 (M+H)

[1226]

[表1-19]

実施例番号	IUPAC名	構造式	塩	MS
172	5-((1R)-1-((4-(1-エトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-3,5-ジフルオロフェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-5-オキソペンタン酸			531.1 (M+H)
173	(5R)-N-(4-(エチル(シメチル)シリル)-3,5-ジフルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)アセチル)-2-(メトキシメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-カルボキサミド			545.1 (M+H)
174	(5R)-N-(4-(エチル(シメチル)シリル)-3,5-ジフルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)カルボニル)-2-(メトキシメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-カルボキサミド			531.1 (M+H)
175	5-((5R)-5-(4-(エチル(シメチル)シリル)-3,5-ジフルオロフェニル)カルバモイル)-2-(メトキシメチル)-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)-5-オキソペンタン酸			534.2 (M+H)
176	5-((1R)-1-(7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,9-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-5-オキソペンタン酸			483.1 (M+H)
177	4-((5R)-5-(7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,9-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモイル)-2-メトキシ-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)-4-オキソブタン酸			470.2 (M+H)
178	4-((5R)-5-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-2-メトキシ-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)-4-オキソブタン酸			490.2 (M+H)
179	5-((1R)-1-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-エトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-5-オキソペンタン酸			517.1 (M+H)
180	4-((1R)-1-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-エトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-4-オキソブタン酸			503.0 (M+H)
181	5-((1R)-6-((ジフルオロメトキシ)メチル)-1-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-5-オキソペンタン酸			553.0 (M+H)

[1227]

[表1-20]

実施例番号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
182	5-((1R)-6-エトキシ-1-(7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモイル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-5-オキソペンタン酸			497.2 (M+H)
183	5-((1R)-6-エトキシ-1-(3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-5-オキソペンタン酸			499.0 (M+H)
184	5-((1R)-1-(2,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-エトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-5-オキソペンタン酸			517.1 (M+H)
185	5-((1-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)カルボニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸			543.1 (M+H)
186	エチル-N-(1-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)カルボニル)-beta-アラニナート			534.1 (M+H)
187	(1R)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-2-((2,4-ジオキシ-1,3-チアゾリジン-5-イル)アセチル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド			546.0 (M+H)
188	N-(1-(1-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)カルボニル)-beta-アラニン			506.1 (M+H)
189	5-(2-((1R)-1-(4-tert-ブチル-3,5-ジフルオロフェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-2-オキソエチル)-1,2-オキサゾール-3-カルボン酸			528.0 (M+H)
190	5-((1R)-1-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-(オキセタン-3-イルオキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-5-オキソペンタン酸			545.0 (M+H)
191	5-((1R)-6-(3,3-ジフルオロアセチル-1-イル)-1-(7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモイル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-5-オキソペンタン酸			544.1 (M+H)

[1228]

[表1-21]

実施例番号	IUPAC名	構造式	塩	MS
192	(1R)-2-(5-アミノ-5-オキソペンタノイル)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-8-オクシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド			504.1 (M+H)
193	4-((1R)-6-(3-フルオロオロエトキシ)-1-((3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-4-オキソブタン酸			507.1 (M+H)
194	5-((1R)-6-(3-フルオロオロエトキシ)-1-((3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-5-オキソペンタン酸			521.0 (M+H)
195	4-((1R)-6-(3-フルオロオロエトキシ)-1-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-4-オキソブタン酸			525.0 (M+H)
196	5-((1R)-6-(3-フルオロオロエトキシ)-1-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-5-オキソペンタン酸			538.9 (M+H)
197	4-((1R)-6-(2,2-ジフルオロエトキシ)-1-((3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-4-オキソブタン酸			521.0 (M+H)
198	5-((1R)-6-(2,2-ジフルオロエトキシ)-1-((3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-5-オキソペンタン酸			537.1 (M+H)
199	4-((1R)-6-(2,2-ジフルオロエトキシ)-1-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-4-オキソブタン酸			538.9 (M+H)
200	5-((1R)-6-(2,2-ジフルオロエトキシ)-1-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-5-オキソペンタン酸			555.0 (M+H)
201	4-((1R)-1-((3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-4-オキソブタン酸			539.0 (M+H)

[1229]

[表1-22]

実施例番号	IUPAC 名	構造式	検	MS
202	5-((1R)-1-((3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3,4-ジヒドロインキノリン-2(1H)-イル)-5-オキソペンタン酸			555.0 (M+H)
203	4-((1R)-1-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3,4-ジヒドロインキノリン-2(1H)-イル)-4-オキソブタン酸			559.0 (M+H)
204	5-((1R)-1-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3,4-ジヒドロインキノリン-2(1H)-イル)-5-オキソペンタン酸			573.1 (M+H)
205	4-((1R)-6-(2-フルオロエトキシ)-1-((7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモイル)-3,4-ジヒドロインキノリン-2(1H)-イル)-4-オキソブタン酸			503.0 (M+H)
206	5-((1R)-6-(2-フルオロエトキシ)-1-((7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモイル)-3,4-ジヒドロインキノリン-2(1H)-イル)-5-オキソペンタン酸			519.1 (M+H)
207	4-((1R)-6-(2,2-ジフルオロエトキシ)-1-((7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモイル)-3,4-ジヒドロインキノリン-2(1H)-イル)-4-オキソブタン酸			517.0 (M+H)
208	5-((1R)-6-(2,2-ジフルオロエトキシ)-1-((7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモイル)-3,4-ジヒドロインキノリン-2(1H)-イル)-5-オキソペンタン酸			533.1 (M+H)
209	4-(4R)-5-((1R)-1-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-エトキシ)-3,4-ジヒドロインキノリン-2(1H)-イル)-4-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸			535.0 (M+H)
210	6-((1R)-6-エトキシ)-1-((7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモイル)-3,4-ジヒドロインキノリン-2(1H)-イル)-6-オキソヘキサン酸			511.0 (M+H)
211	6-((1R)-6-エトキシ)-1-((3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-3,4-ジヒドロインキノリン-2(1H)-イル)-6-オキソヘキサン酸			513.0 (M+H)

[1230]

[表1-23]

実施例番号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
212	5-((5R)-2-(ジフルオロオキシ)-5-(7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモイル)-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)-5-オキソペンタン酸			518.0 (M+H)
213	(1R)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-2-((1,1-ジオキシド-4-オキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)アセチル)-6-エトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロインキノリン-1-カルボキサン酸			578.9 (M+H)
214	(5R)-6-((1,1-ジオキシド-4-オキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)アセチル)-N-(7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-2-エトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-6-カルボキサン酸			546.0 (M+H)
215	5-((1R)-1-(7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモイル)-6-(2,2-トリフルオロエトキシ)-3,4-ジヒドロインキノリン-2(1H)-イル)-5-オキソペンタン酸			549.0
216	(4R)-4-アミノ-5-(1R)-1-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-エトキシ-3,4-ジヒドロインキノリン-2(1H)-イル)-5-オキソペンタン酸			534.0 (M+H)
217	5-((1R)-1-(7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモイル)-6-イソプロポキシ-3,4-ジヒドロインキノリン-2(1H)-イル)-5-オキソペンタン酸			509.1 (M+H)
218	5-((1R)-6-(シクロプロピルメトキシ)-1-(7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモイル)-3,4-ジヒドロインキノリン-2(1H)-イル)-5-オキソペンタン酸			523.1 (M+H)
219	5-((1R)-1-(7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモイル)-6-プロポキシ-3,4-ジヒドロインキノリン-2(1H)-イル)-5-オキソペンタン酸			508.8 (M+H)
220	(3-((5R)-5-(7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモイル)-2-エトキシ-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)カルボニル)アセチル)-1-イル)酢酸			511.0 (M+H)
221	5-((1R)-1-(3-シアノ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-エトキシ-3,4-ジヒドロインキノリン-2(1H)-イル)-5-オキソペンタン酸			506.1 (M+H)

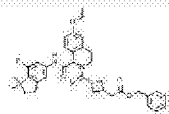
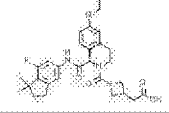
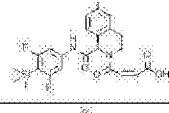
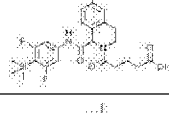
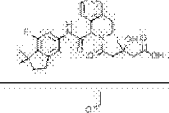
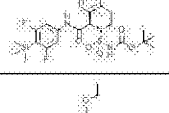
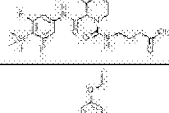
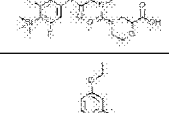
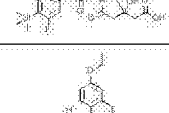

[1231]

[表1-24]

実施例番号	IUPAC名	構造式	塩	MS
222	(2E)-4-((1R)-1-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-エトキシ-3,4-ジヒドロインキリン-2(1H)-イル)-4-オキシブタン-2-エン酸			486.9 (M+H) ⁺
223	(1R)-N-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-2-((8S)-1,1-ジオキシド-4-オキシ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-イル)アセチル)-6-エトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロインキリン-3-カルボキサミド			578.9 (M+H) ⁺
224	(1R)-2-(((3S)-1,1-ジオキシド-4-オキシ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-イル)アセチル)-6-エトキシ-N-(7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロインキリン-1-カルボキサミド			559.0 (M+H) ⁺
225	3-(((5R)-5-((7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモイル)-2-メトキシ-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)カルボニル)オキシプロパン酸			486.0 (M+H) ⁺
226	4-(((5R)-5-((7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモイル)-2-メトキシ-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)カルボニル)オキシブタン酸			498.0 (M+H) ⁺
227	N-(((1R)-1-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-エトキシ-3,4-ジヒドロインキリン-2(1H)-イル)カルボニル)-beta-アラニン			520.1 (M+H) ⁺
228	1-(((1R)-1-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-エトキシ-3,4-ジヒドロインキリン-2(1H)-イル)カルボニル)ピロリジン-3-カルボン酸			546.0 (M+H) ⁺
229	5-(((1R)-1-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-エトキシ-3,4-ジヒドロインキリン-2(1H)-イル)-4,5-ジオキソペンタン酸			531.1 (M+H) ⁺
230	ペンシル(1-(((1R)-1-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-エトキシ-3,4-ジヒドロインキリン-2(1H)-イル)カルボニル)アゼチジン-3-イル)アセタート			636.3 (M+H) ⁺
231	1-(((1R)-1-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-エトキシ-3,4-ジヒドロインキリン-2(1H)-イル)カルボニル)アゼチジン-3-イル)酢酸			546.1 (M+H) ⁺

[1232]

[表1-25]

実施例番号	IUPAC名	構造式	塩	MS
232	ベンジル (1-(((1R)-6-エトキシ-1-((7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモイル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)カルボニル)アゼチジン-3-イル)アセテート			614.3 (M+H)
233	(1-(((1R)-6-エトキシ-1-((7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモイル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)カルボニル)アゼチジン-3-イル)酢酸			524.3 (M+H)
234	(2Z)-4-((1R)-1-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-4-オキソプタ-2-エン酸			487.1 (M-H)
235	5-((1R)-1-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-(メチルスルホニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-5-オキソペンタン酸			551.1 (M-H)
236	5-((1R)-6-エトキシ-1-((7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモイル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-3-ヒドロキシ-3-メチル-5-オキソペンタン酸			527.2 (M+H)
237	tert-ブチル (((1R)-1-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-エトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)スルホニル)カルバマート			582.3 (M-H)
238	4-(((1R)-1-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-エトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)カルボニル)アミノ)ブタン酸			534.2 (M+H)
239	4-(((1R)-1-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-エトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)カルボニル)モルホリン-2-カルボン酸			562.2 (M+H)
240	5-((1R)-1-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-エトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-3-ヒドロキシ-3-メチル-5-オキソペンタン酸			549.2 (M+H)
241	5-((1R)-6-エトキシ-1-((7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモイル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸			525.3 (M+H)

[1233]

[表1-26]

実施例番号	IUPAC名	構造式	塩	MS
242	4-(((1R)-1-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)カルボニル)アミノブタン酸			520.2 (M+H)
243	4-(((1R)-1-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-エトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)スルホニル)アミノブタン酸			570.2 (M+H)
244	N-(((1R)-1-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)カルボニル)-2-メチルアラニン			520.2 (M+H)
245	ベンジル N-(((1R)-1-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)カルボニル)-D-アラニナート			596.2 (M+H)
246	N-(((1R)-1-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)カルボニル)-D-アラニン			506.3 (M+H)
247	5-((1R)-6-シアゾノ-1-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-5-オキソペンタン酸			498.2 (M+H)
248	(4S)-5-((1R)-1-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-4-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸			521.2 (M+H)
249	N-(((1R)-1-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)カルボニル)-L-アラニン			506.3 (M+H)
250	5-((5R)-5-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-2-イソプロピル-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)-5-オキソペンタン酸			518.2 (M+H)
251	5-((5R)-5-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-2-プロピル-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)-5-オキソペンタン酸			518.2 (M+H)

[1234]

[表1-27]

実施例番号	IUPAC名	構造式	塩	MS
252	5-((5R)-5-((3S-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-2,3,7,8-テトラヒドロプロ[2,3-g]インキリン-6(5H)-イル)-5-オキソペンタン酸			515.1 (M+H)
253	5-((1R)-1-((3S-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-5-メチル-3,4-ジヒドロインキノリン-2(1H)-イル)-5-オキソペンタン酸			519.1 (M+H)
254	5-((6R)-6-((3S-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-8,9-ジヒドロ[1,3]オキソキノロ[4,5-f]インキノリン-7(6H)-イル)-5-オキソペンタン酸			519.2 (M+H)
255	5-((5R)-5-((7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモイル)-2,3,7,8-テトラヒドロプロ[2,3-g]インキノリン-6(5H)-イル)-5-オキソペンタン酸			493.2 (M+H)
256	5-((6R)-6-((7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモイル)-8,9-ジヒドロ[1,3]オキソキノロ[4,5-f]インキノリン-7(6H)-イル)-5-オキソペンタン酸			497.2 (M+H)
257	N-((1R)-1-((3S-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロインキノリン-2(1H)-イル)カルボニル-N-メチル-beta-アラニン			529.2 (M+H)
258	1-((1R)-1-((3S-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロインキノリン-2(1H)-イル)カルボニルアゼチジン-3-カルボン酸			518.2 (M+H)
259	1-((1R)-1-((3S-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-エトキシ-3,4-ジヒドロインキノリン-2(1H)-イル)カルボニルアゼチジン-3-カルボン酸			532.2 (M+H)
260	(1-((1R)-1-((3S-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロインキノリン-2(1H)-イル)カルボニル)アゼチジン-3-イル酢酸			532.1 532.2 (M+H)
261	5-((1R)-1-((7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモイル)-6-メトキシ-5-メチル-3,4-ジヒドロインキノリン-2(1H)-イル)-5-オキソペンタン酸			497.2 (M+H)

[1235]

[表1-28]

実施例番号	IUPAC名	構造式	塩	MS
262	5-((1R)-1-(7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモイル)-6-プロピル-3,4-ジヒドロインキノリン-2(1H)-イル)-5-オキソペンタン酸			495.3 (M+H)
263	ベンジル N-((1R)-1-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロインキノリン-2(1H)-イル)カルボニル)グリシナート			582.2 (M+H)
264	N-((1R)-1-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-8-メトキシ-3,4-ジヒドロインキノリン-2(1H)-イル)カルボニル)グリシシン			492.2 (M+H)
265	(4S)-5-((1R)-6-エトキシ-1-(7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモイル)-3,4-ジヒドロインキノリン-2(1H)-イル)-4-メチル-5-オキソペンタン酸			509.3 (M+H)
266	(2S)-5-((1R)-6-エトキシ-1-(7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモイル)-3,4-ジヒドロインキノリン-2(1H)-イル)-2-メチル-5-オキソペンタン酸			511.2 (M+H)
267	((1-(1R)-1-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロインキノリン-2(1H)-イル)アゼチジン-3-イル)オキシ)酢酸			548.2 (M+H)
268	(4R)-5-((1R)-6-エトキシ-1-(7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモイル)-3,4-ジヒドロインキノリン-2(1H)-イル)-4-メチル-5-オキソペンタン酸			509.3 (M+H)
269	(2R)-5-((1R)-6-エトキシ-1-(7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモイル)-3,4-ジヒドロインキノリン-2(1H)-イル)-2-メチル-5-オキソペンタン酸			511.1 (M+H)
270	5-((5R)-2-(3-フルオロメトキシ)-5-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)-5-オキソペンタン酸			540.1 (M+H)
271	(1-((6R)-6-(7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモイル)-8,9-ジヒドロ[1,3]ジオキノロ[4,5-f]キノリン-7(6H)-イル)カルボニル)アゼチジン-3-イル)酢酸			524.2 (M+H)

[1236]

[表1-29]

実施例番号	IUPAC名	構造式	塩	MS
272	(1-((6R)-6-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-8,9-ジヒドロ[1,8]キノキシロ[4,5-f]キノリン-7(6H)-イル)カルボニル)アゼチジン-3-イル)酢酸			546.1 (M+H)
273	(1-((5R)-5-(7-フルオロ-1,1,1-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモイル)-2-メトキシ-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)カルボニル)アゼチジン-3-イル)酢酸			511.2 (M+H)
274	(1-((1R)-1-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロインキノリン-2(1H)-イル)カルボニル)-3-ヒドロキシアゼチジン-3-イル)酢酸			548.2 (M+H)
275	(1-((1R)-1-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-メトキシメチル)-3,4-ジヒドロインキノリン-2(1H)-イル)カルボニル)アゼチジン-3-イル)酢酸			546.2 (M+H)
276	3-(((1R)-1-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロインキノリン-2(1H)-イル)カルボニル)オキシ)プロパン酸			507.2 (M+H)
277	3-(((1R)-1-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロインキノリン-2(1H)-イル)カルボニル)オキシ)プロパン酸			521.2 (M+H)
278	(1-((5R)-2-(ジフルオロメトキシ)-5-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)カルボニル)アゼチジン-3-イル)酢酸			567.1 (M+H)
279	(1-((1R)-1-((3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロインキノリン-2(1H)-イル)カルボニル)アゼチジン-3-イル)酢酸			514.1 (M+H)
280	(1-((1R)-6-エトキシ-1-((3-フルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-3,4-ジヒドロインキノリン-2(1H)-イル)カルボニル)アゼチジン-3-イル)酢酸			528.2 (M+H)
281	(1-((5R)-5-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-2-メトキシ-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)カルボニル)アゼチジン-3-イル)酢酸			533.2 (M+H)

[1237]

[表1-30]

実施例番号	IUPAC名	構造式	塩	MS
282	5-((5R)-5-(7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモイル)-2-メトキシ-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)-5-オキソペンタン酸・硫酸塩・二水和物		H ₂ SO ₄ 2H ₂ O	484.3 (M+H)
283	(1-((1R)-6-(3-フルオロオトキシ)-1-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-3,4-ジヒドロインキノリン-2(1H)-イル)カルボニル)アゼチジン-3-イル)酢酸			568.2 (M+H)
284	5-((6R)-6-(7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモイル)-3,6,8,9-テトラヒドロフロ[2,3-f]インキノリン-7(2H)-イル)-5-オキソペンタン酸			495.1 (M+H)
285	5-((7R)-7-(7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモイル)-2,3,9,10-テトラヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-f]インキノリン-8(7H)-イル)-5-オキソペンタン酸			509.2 (M+H)
286	6-((6R)-6-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-3,6,8,9-テトラヒドロフロ[2,3-f]インキノリン-7(2H)-イル)-5-オキソペンタン酸			517.3 (M+H)
287	5-((7R)-7-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-2,3,9,10-テトラヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-f]インキノリン-8(7H)-イル)-5-オキソペンタン酸			533.2 (M+H)
288	(1-((6R)-6-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-3,6,8,9-テトラヒドロフロ[2,3-f]インキノリン-7(2H)-イル)カルボニル)アゼチジン-3-イル)酢酸			544.2 (M+H)
289	(1-((7R)-7-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-2,3,9,10-テトラヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-f]インキノリン-8(7H)-イル)カルボニル)アゼチジン-3-イル)酢酸			560.1 (M+H)
290	(1-((1R)-1-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-プロピル-3,4-ジヒドロインキノリン-2(1H)-イル)カルボニル)アゼチジン-3-イル)酢酸			544.2 (M+H)
291	(1-((7R)-7-(7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモイル)-2,3,9,10-テトラヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-f]インキノリン-8(7H)-イル)カルボニル)アゼチジン-3-イル)酢酸			538.3 (M+H)

[1238] [表1-31]

実施例番号	IUPAC名	構造式	塩	MS
292	メチル 4-((1R)-1-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロインキノリン-2(1H)-イル)ブタンアート			491.2 (M+H)
293	メチル 4-((1R)-1-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロインキノリン-2(1H)-イル)スルホニル)ブタンアート			555.2 (M+H)

[1239] 試験例 1

蛍光標識コレステロールを用いたROR γ t結合試験

被検化合物のROR γ tへの結合活性は、ヒスチジntagの付いたROR γ t、蛍光標識コレステロール(BODIPY-cholesterol、AVIVA)、テルビウム標識抗ヒスチジntag抗体(インビトロジェン)を利用した時間分解蛍光共鳴エネルギー転移法(TR-FRET)にて測定した。まず、アッセイバッファー(20 mM Tris-HCl (pH 7.5)、100 mM NaCl、1 mM DTT、0.1% BSA)で希釈した被検化合物を384ウェルプレートに3 μ Lずつ添加した。次に、アッセイバッファーで240 nMに希釈したROR γ tを3 μ Lずつ添加し、その後、アッセイバッファーで12 μ Mに希釈した蛍光標識コレステロールを3 μ Lずつ添加し、室温にて20分間静置した。その後、アッセイバッファーで8 nMに希釈したテルビウム標識抗ヒスチジntag抗体を3 μ Lずつ添加した。室温で20分間静置後、Envision(パーキンエルマー)にて蛍光強度(励起波長320 nm、蛍光波長520 nm、delay time 100 μ 秒)を測定した。

上記の方法で測定した結果(被検化合物1 μ Mにおける蛍光標識コレステロールのROR γ tへの結合阻害率)を表2-1~6に示す。

[1240] 試験例1-2

蛍光標識合成リガンドを用いたROR γ t結合試験

蛍光標識合成リガンドの合成は以下のようにして合成した。

(工程1)

(4-(メトキシメチル)フェニル)ボロン酸(999 mg, 6.02 mmol)、グリオキシル酸一水和物(554 mg, 6.02 mmol)およびジアルルアミン(0.741 mL, 6.02 mmol)のアセトニトリル(12 mL)溶液を60°Cで5時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Diol, 溶媒; 酢酸エチル)によって精製し、酢酸エチルで結晶化させることにより2-(ジアルルアミノ)-2-(4-(メトキシメチル)フェニル)

ル) 酢酸 (200 mg, 0.726 mmol, 12.07%) を白色結晶として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 3.04–3.46 (7H, m), 4.39 (2H, s), 4.43 (1H, s), 5.04–5.23 (4H, m), 5.78 (2H, ddt, $J=16.9, 10.5, 6.3$ Hz), 7.23–7.40 (4H, m).

[1241] (工程2)

3, 5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル) アニリン (6.69 g, 33.25 mmol)、2-(ジアリルアミノ)-2-(4-(メトキシメチル)フェニル) 酢酸 (11.9 g, 43.22 mmol)、DMAP (4.47 g, 36.57 mmol) および DIEA (29.0 mL, 166.23 mmol) の酢酸エチル (200 mL) 溶液に T3P (29.3 mL, 49.87 mmol) を加え、80°Cで1時間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、有機層を分離した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒勾配; 3→35%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより 2-(ジアリルアミノ)-N-(3, 5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-2-(4-(メトキシメチル)フェニル)アセトアミド (9.00 g, 19.62 mmol, 59.0%) を淡黄色油状物として得た。

[1242] (工程3)

2-(ジアリルアミノ)-N-(3, 5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-2-(4-(メトキシメチル)フェニル)アセトアミド (1.64 g, 3.58 mmol)、1, 3-ジメチルバルビツール酸 (1.173 g, 7.51 mmol) および Pd(PPh₃)₄ (0.165 g, 0.14 mmol) の THF (15 mL) 溶液をアルゴンガス雰囲気下、室温で終夜攪拌した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH, 溶媒勾配; 5→75%酢酸エチル/ヘキサン) によ

って精製することにより2-アミノ-N-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-2-(4-(メトキシメチル)フェニル)アセトアミド(470.5 mg, 1.243 mmol, 34.8%)を淡黄色油状物として得た。

[1243] (工程4)

2-アミノ-N-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)-2-(4-(メトキシメチル)フェニル)アセトアミド(470 mg, 1.24 mmol)、DIEA(0.651 mL, 3.73 mmol)のTHF(10 mL)溶液にクロロギ酸アリル(0.158 mL, 1.49 mmol)を0°Cで加え、1時間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、有機層を分離した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒勾配; 0→10%酢酸エチル/ヘキサン)によって精製することにより(2-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)アミノ)-1-(4-(メトキシメチル)フェニル)-2-オキソエチル)カルバミン酸アリル(297 mg, 0.641 mmol, 51.7%)を白色固体として得た。

[1244] (工程5)

(2-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)アミノ)-1-(4-(メトキシメチル)フェニル)-2-オキソエチル)カルバミン酸アリル(296 mg)をキラルカラムクロマトグラフィーによって光学分割した。保持時間小の分取画分を濃縮することにより(R)-((2-((3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)アミノ)-1-(4-(メトキシメチル)フェニル)-2-オキソエチル)カルバミン酸アリル(108.5 mg, >99.9% ee)を白色固体として得た。

キラルカラムクロマトグラフィーによる精製条件

カラム: CHIRALPAK AD (NF001) 50mm ID×50

0 mL

溶媒：ヘキサン/EtOH=600/400

流速：80 mL/min

温度：30℃

検出法：UV 220 nm

[1245] (工程6)

(R) - (2 - ((3, 5 - ジフルオロ - 4 - (トリメチルシリル) フェニル) アミノ) - 1 - (4 - (メトキシメチル) フェニル) - 2 - オキシエチル) カルバミン酸アリル (109 mg, 0.24 mmol)、1, 3 - ジメチルバルビツール酸 (81 mg, 0.52 mmol) および Pd (PPh₃)₄ (10.89 mg, 9.43 μmol) の THF (1571 μL) 溶液をアルゴンガス雰囲気下、室温で6時間攪拌した。反応溶液を減圧下に濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH, 溶媒勾配; 40→80%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製することにより (R) - 2 - アミノ - N - (3, 5 - ジフルオロ - 4 - (トリメチルシリル) フェニル) - 2 - (4 - (メトキシメチル) フェニル) アセトアミド (100 mg, 0.263 mmol, 112%) を黄色油状物として得た。

[1246] (工程7)

(R) - 2 - アミノ - N - (3, 5 - ジフルオロ - 4 - (トリメチルシリル) フェニル) - 2 - (4 - (メトキシメチル) フェニル) アセトアミド (9.07 mg, 0.02 mmol) の DMF (0.5 mL) 溶液に 1 - ((5 - ((2Z) - 2 - ((1 - (ジフルオロボリル) - 3, 5 - ジメチル - 1H - ピロール - 2 - イル) メチレン) - 2H - ピロール - 5 - イル) ペンタノイル) オキシ) ピロリジン - 2, 5 - ジオン (BODIPY (登録商標) FL-C5 succinimidyl ester) (5.0 mg, 0.01 mmol) を室温に加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫

酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；酢酸エチル／ヘキサン）によって精製し、さらに分取HPLC（C18、移動相：水／アセトニトリル（0.1% TFA含有系））によって精製することにより蛍光標識合成リガンドである5-（（2Z）-2-（（1-（ジフルオロボリル）-3,5-ジメチル-1H-ピロール-2-イル）メチレン）-2H-ピロール-5-イル）-N-（（1R）-2-（（3,5-ジフルオロ-4-（トリメチルシリル）フェニル）アミノ）-1-（4-（メトキシメチル）フェニル）-2-オキソエチル）ペンタンアミド（3.8 mg, 5.58 μmol , 46.6%）を橙色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 0.31 (9H, t, $J = 1.3$ Hz), 1.71–1.87 (4H, m), 2.25 (3H, s), 2.32–2.42 (2H, m), 2.53 (3H, s), 2.91–3.03 (2H, m), 3.35 (3H, s), 4.40 (2H, s), 5.71 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 6.09 (1H, s), 6.23 (1H, d, $J = 4.2$ Hz), 6.80–6.90 (2H, m), 6.90–6.99 (2H, m), 7.06 (1H, s), 7.23–7.31 (2H, m), 7.33–7.42 (2H, m), 8.63 (1H, s).

MS (API) : 理論値 680.6, 実測値 679.3 (M-H)

[1247] 被検化合物のROR γ tへの結合活性は、ヒスチジntagの付いたROR γ t、蛍光標識合成リガンド、テルビウム標識抗ヒスチジntag抗体（インビトロジェン）を利用した時間分解蛍光共鳴エネルギー転移法（TR-FRET）にて測定した。まず、アッセイバッファー（20 mM Tris-HCl (pH 7.5)、100 mM NaCl、1 mM DTT、0.1% BSA）で希釈した被検化合物を384ウェルプレートに3 μL ずつ添加した。次に、アッセイバッファーで240 nMに希釈したROR γ tを3 μL ずつ添加し、その後、アッセイバッファーで12 μM に希釈した蛍光標識合成リガンドを3 μL ずつ添加し、室温にて20分間静置し

た。その後、アッセイバッファーで8 nMに希釈したテルビウム標識抗ヒスチジンタグ抗体を3 μLずつ添加した。室温で20分間静置後、Envision (パーキンエルマー) にて蛍光強度 (励起波長320 nm、蛍光波長520 nm、delay time 100 μ秒) を測定した。

上記の方法で測定した結果 (被検化合物1 μMにおける蛍光標識合成リガンドのRORγtへの結合阻害率) を表3-1~2に示す。

[1248] 試験例2

コファクターリクルート試験

コファクターリクルート試験はアルファスクリーン法 (Histidine Detection Kit、パーキンエルマー) にて実施した。まず、アッセイバッファー (50 mM Tris-HCl (pH7.5)、50 mM KCl、1 mM DTT、0.1% BSA) で希釈した被検化合物を384ウェルプレートに5 μLずつ添加した。次にアッセイバッファーで125 nMに希釈したRORγtを10 μLずつ添加し、その後、25 nMビオチン化SRC-1ペプチド (biotin-CLTARHKILHRLLEEGSPSD)、12.5 μg/mLアクセプタービーズ、12.5 μg/mLドナービーズとなるようにアッセイバッファーで調製した溶液を10 μLずつ添加した。暗所で1時間静置後、Envision (パーキンエルマー) でシグナル値を測定した。

上記の方法で測定した結果 (被検化合物1 μMにおけるシグナル値の阻害率) を表2-1~6に示す。

[1249] 試験例3

Jurkatレポーター試験

レポーター試験に用いるJurkat細胞は培養培地 (RPMI (インビトロジェン)、10% FCS (AusGeneX)、100 U/mLペニシリン、100 μg/mLストレプトマイシン) で培養した。試験当日、 4×10^7 個の細胞を遠心操作 (1000 rpm、5分間) により回収し、PBS (リン酸緩衝生理食塩水) (インビトロジェン) で懸濁した。その

後、再び遠心操作により回収し、2 mLのRバッファー（NEONトランスフェクションキット、インビトロジェン）で懸濁した。その後、ヒトIL-17のRORレスポンスエレメントをpGL4.28（プロメガ）のルシフェラーゼ上流へ挿入したレポーターベクター53 μg 、および、ROR γ tの配列をCMVプロモーター下流へ挿入したベクター27 μg を細胞懸濁液へ添加した。エレクトロポレーション装置（NEON、インビトロジェン）にて、パルス電圧1350 V、間隔10ミリ秒、回数3回の条件で、遺伝子導入した。遺伝子導入後の細胞は、40 mLの反応培地（RPMI、10% Lipid reduced FCS（HyClone）、10 mM HEPES（pH7.5）、100 U/mLペニシリン、100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ストレプトマイシン、5 μM ロバスタチン）に懸濁し、90 μL ずつ96ウェルプレートへ播種した。その後、反応培地で希釈した被検化合物を10 μL ずつ添加し、インキュベータにて一晩培養した。Bright-Glo（プロメガ）を100 μL ずつ添加し、室温で10分間攪拌後、Envision（パーキンエルマー）にて発光量を測定した。

上記の方法で測定した結果（被検化合物3 μM における発光量の阻害率）を表2-1~6に示す。

[1250]

[表2-1]

実施例 番号	試験例1	試験例2	試験例3
	被検化合物1 μ Mに おける蛍光標識コレ ステロールのROR γ tへの結合阻害率 (%)	被検化合物1 μ Mに おけるシグナル値の 阻害率 (%)	被検化合物3 μ Mに おける発光量の阻害 率 (%)
2	99.7	80.5	98.1
3	101	92.7	99.6
4	101	81.9	99.7
7	102	92.8	101
8	102	81.2	101
9	100	77.3	101
10	98.9	43.8	98.8
11	103	67.7	99.7
12	103	83.4	99.3
13	100	80.4	101
25	102	85.8	102
26	97.7	81.5	102
27	103	82.8	101
28	102	83.2	101
29	102	88	102
30	102	82	99.8
32	101	89.8	103
36	101	67.1	97.7
37	103	98.3	98.6
41	102	74.9	98.9
43	102	88.3	101
45	103	76.9	99.6
54	100	81.9	101
55	102	73.4	100
56	101	61.3	99.9

[1251]

[表2-2]

実施例 番号	試験例1	試験例2	試験例3
	被検化合物1 μ Mに おける蛍光標識コ ステロールのROR γ tへの結合阻害率 (%)	被検化合物1 μ Mに おけるシグナル値の 阻害率 (%)	被検化合物3 μ Mに おける発光量の阻害 率 (%)
63	100	70	99.9
65	102	98	100
66	102	82	99.5
67	103	87	100
68	103	73	99
69	102	83	100
70	102	82	99
72	104	94	100
73	102	90	100
75	101	78	96
77	101	91	100
78	101	89	101
79	102	97	102
80	102	97	100
82	102	98	100
84	101	92	100
85	103	99	101
86	103	98	101
88	102	98	102
92	103	99	102
94	103	99	103
95	102	98	103
97	102	96	102
98	99	96	102
101	102	99	103

[1252]

[表2-3]

実施例 番号	試験例 1	試験例 2	試験例 3
	被検化合物 1 μ M に おける蛍光標識コレ ステロールの ROR γ t への結合阻害率 (%)	被検化合物 1 μ M に おけるシグナル値の 阻害率 (%)	被検化合物 3 μ M に おける発光量の阻害 率 (%)
103	104	101	102
104	102	101	102
105	103	100	101
106	102	101	102
107	103	100	102
109	103	95	102
110	102	100	103
111	103	99	103
113	104	99	101
114	103	98	101
115	103	89	102
117	102	87	101
118	104	81	100
121	101	100	103
122	102	99	103
124	101	99	102
125	102	99	102
126	101	100	102
128	103	100	103
129	98	99	102
130	102	100	104
131	103	100	103
132	100	98	104
133	103	96	103
135	102	97	104

[1253]

[表2-4]

実施例 番号	試験例 1	試験例 2	試験例 3
	被検化合物 1 μ M に おける蛍光標識コレ ステロールの ROR γ t への結合阻害率 (%)	被検化合物 1 μ M に おけるシグナル値の 阻害率 (%)	被検化合物 3 μ M に おける発光量の阻害 率 (%)
136	100	97	103
137	102	98	103
138	102	100	104
140	100	95	102
143	101	56	83
144	101	97	101
145	102	92	100
147	101	89	101
149	103	99	103
151	99	99	102
152	102	97	103
153	100	84	97
154	101	85	98
155	101	84	99
156	102	98	103
157	99	74	94
158	101	76	93
159	100	80	97
160	100	82	98
161	100	76	90
162	99	82	95
163	100	97	101
164	101	96	101
165	101	96	101
166	100	86	99

[1254]

[表2-5]

実施例 番号	試験例 1	試験例 2	試験例 3
	被検化合物 1 μ M に おける蛍光標識コレ ステロールの ROR γ t への結合阻害率 (%)	被検化合物 1 μ M に おけるシグナル値の 阻害率 (%)	被検化合物 3 μ M に おける発光量の阻害 率 (%)
167	101	85	97
168	97	86	99
169	102	93	102
170	102	81	97
171	100	82	96
172	101	82	97
173	101	97	99
174	101	88	98
179	NT	94	102
180	NT	93	100
182	NT	67	99
183	NT	91	102
184	NT	93	100
187	NT	93	103
192	NT	95	102
194	NT	87	100
195	NT	89	101
196	NT	91	100
209	NT	87	99
210	NT	76	98
211	NT	92	101
221	NT	97	101
222	NT	94	100
227	NT	95	101
231	NT	96	101

[1255]

[表2-6]

実施例 番号	試験例 1	試験例 2	試験例 3
	被検化合物 1 μ M に おける蛍光標識コレ ステロールの ROR γ t への結合阻害率 (%)	被検化合物 1 μ M に おけるシグナル値の 阻害率 (%)	被検化合物 3 μ M に おける発光量の阻害 率 (%)
235	NT	45	93
238	NT	92	100
240	NT	91	101
242	NT	94	101
248	NT	87	100
254	NT	101	102
256	NT	102	83
260	NT	95	101
272	NT	101	100
273	NT	62	96
279	NT	89	100
281	NT	89	102
282	NT	56	95

NT : 試験未実施

[1256]

[表3-1]

実施例 番号	試験例 1 - 2
	被検化合物 1 μ M における 蛍光標識合成リガンドの ROR γ t への 結合阻害率 (%)
7	1 0 1
1 3	1 0 2
2 5	1 0 1
2 6	1 0 1
2 7	1 0 1
4 1	1 0 2
4 3	1 0 2
4 5	1 0 2
5 6	1 0 2
6 3	1 0 2
6 5	1 0 1
6 6	1 0 2
6 7	1 0 2
6 8	1 0 1
6 9	1 0 1
7 0	1 0 2
7 2	1 0 2
7 3	1 0 2
7 5	1 0 2
7 8	1 0 2
7 9	1 0 2
8 0	1 0 2
8 2	1 0 2
8 6	1 0 2
8 8	1 0 2

実施例 番号	試験例 1 - 2
	被検化合物 1 μ M における 蛍光標識合成リガンドの ROR γ t への結合阻 害率 (%)
9 4	1 0 1
9 7	1 0 1
9 8	1 0 2
1 0 1	1 0 2
1 0 3	1 0 1
1 0 4	1 0 1
1 0 5	1 0 1
1 0 6	1 0 1
1 0 7	1 0 2
1 0 9	1 0 2
1 1 0	1 0 2
1 1 1	1 0 1
1 1 4	1 0 2
1 1 5	1 0 1
1 1 7	1 0 2
1 1 8	1 0 2
1 2 1	1 0 1
1 2 5	1 0 1
1 2 6	1 0 1
1 2 9	1 0 1
1 3 0	1 0 2
1 3 1	1 0 1
1 3 2	1 0 2
1 3 3	1 0 1
1 3 5	1 0 1

[1257]

[表3-2]

実施例 番号	試験例 1 - 2
	被検化合物 1 μ M における 蛍光標識合成リガンドの ROR γ t への 結合阻害率 (%)
136	102
137	102
138	101
140	101
143	101
144	101
147	101
151	102
152	101
153	102
154	102
155	101
157	102
159	101
163	102
166	102
167	102
169	102
170	102
171	101
172	101
179	101
180	101
182	101
183	101

実施例 番号	試験例 1 - 2
	被検化合物 1 μ M における 蛍光標識合成リガンド の ROR γ t への結合阻 害率 (%)
184	101
187	101
192	102
194	101
195	101
196	102
209	102
210	101
211	101
221	102
222	102
227	102
231	101
235	102
238	101
240	101
242	101
248	101
254	102
256	100
260	102
272	102
273	101
279	102
281	102
282	102

[1258] 試験例 4

ヒト血液における IL-17 産生に対する作用

被検化合物のヒト血液における IL-17 産生抑制作用は以下の如く評価した。

まず、健常人からヘパリン入り真空採血管を用いて採取した末梢血を 96 ウェ

ルプレート(Corning)に150 μL ずつ入れ、それぞれのウェルに10% fetal bovine serum (FBS, Hyclone) 含有RPMI1640培地(Gibco)を45 μL 、さらに同培地にて希釈した被検化合物を30 μL ずつ添加し、37°Cで30分間培養した。その後、100 ng/mLに希釈したhuman IL-23(R&D)を30 μL 、Dynabeads human (Invitrogen)を45 μL ずつ各ウェルに添加し37°Cで3日間培養することで細胞を刺激した。なお、刺激なしのウェルにはIL-23とdynabeads溶液の代わりに10% FBS含有RPMI1640培地を75 μL 添加した。3日間培養後に培養上清を採取し、上清中のIL-17量をIL-17 ELISA キット(R&D)により測定した。

[1259] 上記の方法で測定した結果(10 μM の被検化合物のIL-17産生抑制率)を表4に示す。

[1260] [表4]

実施例番号	10 μM での抑制率
8 2	7 5 %
1 1 8	8 8 %
1 4 0	9 1 %
1 4 4	8 6 %
1 7 9	8 2 %
2 6 0	8 9 %
2 6 6	8 8 %
2 7 2	9 3 %
2 7 3	8 9 %

[1261] 上記の結果から実施例化合物がヒト血液においてIL-17産生を抑制することが示された。

[1262] 試験例5

マウスにおけるIL-23誘発によるサイトカイン発現に対する作用

Balb/cマウス(日本チャールスリバー、雄性、7週齢)の耳介にmouse IL-23溶液(500 ng/10 μL 、武田薬品工業株式会社にて作製)またはPBS(10 μL 、陰性コントロール群)を皮内投与し、投与24時間後にイソフルラン麻酔下で耳介を摘出した。被検化合物は0.5%メチルセルロースに懸濁してIL-23投与の30分前と8時間後に経口投与した。

耳介組織中のRNA抽出と定量的PCRは以下の如く行った。すなわち、摘出した耳介からIL-23投与部位を中心に直径5 mmの耳介組織を打ち抜き、その組織をRNA later (QIAGEN) に18時間以上浸漬した。RNA laterで処置した耳介組織を350 μ LのRLT buffer (RNeasy Mini Kit、QIAGEN) 中でホモジナイズし、Proteinase K (QIAGEN) 処理 (55°C、10分) した後にRNeasy mini kit (QIAGEN) のプロトコールに従ってtotal RNAを抽出した。得られたRNAをHigh Capacity RNA to cDNA kit (Applied biosystems) を用いてcDNAに逆転写し、real time PCR (Viia7™: Applied biosystems) により各サイトカインの発現量を測定した。なお、PCR用のbufferにはTaqMan Fast Advanced Master Mix (Applied biosystems) を使用し、各サイトカイン遺伝子の検出にはTaqMan Gene Expression Assays (Applied biosystems) : Mm00439618_m1 (IL-17A) および4352341E (β -actin) をそれぞれ使用した。また、IL-17A遺伝子の発現量は β -actin遺伝子の発現量で標準化した後に、被検化合物のIL-17A遺伝子発現抑制率を算出した。

[1263] 上記の方法で測定した結果 (被検化合物を経口投与したときのIL-17A遺伝子発現の抑制率) を表5に示す。

[1264] [表5]

実施例番号	用量 mg / kg	IL-17A遺伝子発現 の阻害率*
68	100	90%
82	10	85%
109	30	96%
118	10	87%
125	30	89%
135	30	68%
140	30	90%
176	30	91%
179	30	95%
260	10	76%
272	10	86%
273	10	77%
279	10	71%
281	10	93%

* 対陰性コントロール群

[1265] 上記の結果から実施例化合物を経口投与することにより *in vivo*においてIL-17A遺伝子の発現を抑制することが示された。

[1266] 試験例 6

IL-23誘発マウス乾癬モデルにおける作用

Balb/cマウス（日本チャールスリバー、雄性、7週齢）の耳介にmouse IL-23 (500 ng/15 μ L、R&D) またはPBS (15 μ L、陰性コントロール群) を1日置きに5回、皮内投与した。初回IL-23投与の8日後におけるIL-23投与（最終投与）の7時間後にマウスをイソフルランで麻酔し、ノギスを用いて耳介厚を測定した。耳介厚の測定後に耳介を摘出し、IL-23投与部位を中心に直径8 mmの組織を打ち抜き重量を測定した。打ち抜いた耳介組織は半分に切り分け、片方を病理組織学的評価に供するために10%中性緩衝ホルマリン液に浸漬固定し、残り半分はIL-17AのmRNA発現量を評価するためにRNAlater (QIAGEN) に18時間以上浸漬した。なお、被検化合物は0.5%メチルセルロースに懸濁し、初回のIL-23投与の30分前から最終IL-23投与の30分前まで1日に2回ずつ連日経口投与した。

[1267] 本モデルにおける耳介厚の変化は、IL-23投与前の耳介厚とIL-23最終投与7時間後に測定した耳介厚の差を算出して評価した。また、ホルマリン固定組織は包埋・薄切後にヘマトキシリン・エオジン染色し、鏡検下に表皮肥厚の程度を定性的に評価（スコア0~4に分類）した。さらに、耳介組織中のRNA抽出と定量的PCRは以下の如く行った。すなわち、上述の如くRNAlater (QIAGEN) で処置した耳介組織を350 μ LのRLT buffer (RNeasy Mini Kit、QIAGEN) 中でホモジナイズし、Proteinase K (QIAGEN) 処理 (55 $^{\circ}$ C、10分) した後にRNeasy mini kit (QIAGEN) のプロトコールに従ってtotal RNAを抽出した。得られたRNAをHigh Capacity RNA to cDNA kit (Applied biosystems) を用いてcDNAに逆転写し、real time PCR (Viia7TM: Applied biosystems) により各遺伝子の発現量を測定した。なお、PCR用のbufferにはTaqMan Fast Advanced Master Mix (Applied biosystems) を使用し、各遺伝子の検出にはTaqMan Gene Expression Assays (Applied biosystems) : Mm00439618_m1 (IL-17A) および4352

341E(β -actin)をそれぞれ使用した。また、IL-17A遺伝子の発現量は β -actin遺伝子の発現量で標準化した後に、被検化合物のIL-17A遺伝子発現抑制率を算出した。

[1268] 上記の方法で測定した結果（被検化合物を経口投与したときの耳介厚、表皮肥厚スコアおよびIL-17A遺伝子発現の抑制率）を表6に示す。

[1269] [表6]

実施例番号	用量 mg/kg	耳介厚の 抑制率*	表皮肥厚 スコアの 抑制率*	IL-17A 発現の抑制率*
118	30	61%	80%	111%

*対陰性コントロール群

[1270] 上記の結果から実施例化合物を経口投与することによってマウス乾癬モデルにおける耳介厚の増加、表皮の肥厚ならびにIL-17A遺伝子の発現を抑制することが示された。

[1271] 製剤例1

(1) 実施例1の化合物	10.0g
(2) 乳糖	70.0g
(3) コーンスターチ	50.0g
(4) 可溶性デンプン	7.0g
(5) ステアリン酸マグネシウム	3.0g

実施例1の化合物（10.0g）及びステアリン酸マグネシウム（3.0g）を可溶性デンプンの水溶液（70mL）（可溶性デンプンとして7.0g）で顆粒化した後、乾燥し、乳糖（70.0g）及びコーンスターチ（50.0g）と混合する（乳糖、コーンスターチ、可溶性デンプン、及びステアリン酸マグネシウムはいずれも日本薬局方第14改正適合品）。混合物を圧縮して錠剤を得る。

産業上の利用可能性

[1272] 本発明の化合物は、ROR γ tの阻害作用を有し、乾癬、炎症性大腸炎（IBD）、潰瘍性大腸炎（UC）、クローン病（CD）、リウマチ性関節炎

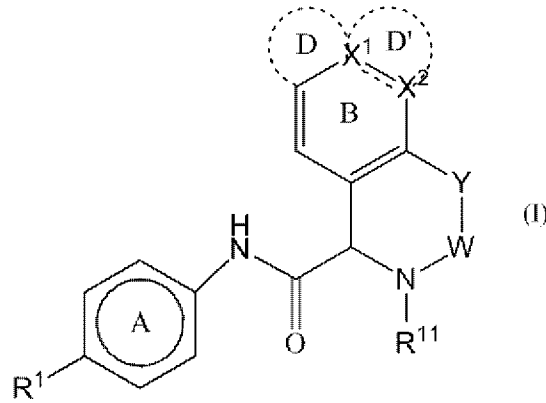
、多発性硬化症、ぶどう膜炎、喘息、強直性脊椎炎、全身性エリテマトーデス（SLE）などの予防・治療剤として有用である。

[1273] 本出願は、日本国で2013年7月3日に出願された特願2013-140210を基礎としており、その内容は本明細書にすべて包含されるものである。

請求の範囲

[請求項1] 下記式 (I) :

[化1]



[式中、

環Aは、さらに置換されていてもよい6員芳香環を、

R¹は、

(1) 式：-Q (R^{1a}) (R^{1b}) (R^{1c}) (式中、Qは炭素原子、ケイ素原子、またはゲルマニウム原子を、R^{1a}、R^{1b}およびR^{1c}は、それぞれ独立して、置換基を示すか、あるいはR^{1a}とR^{1b}は結合して、隣接するQとともに、さらに置換されていてもよい環を形成していてもよく、R^{1c}は、環Aのひとつの置換基と結合してさらに置換されていてもよい環を形成していてもよい。) で表される基、

(2) ネオペンチル基、または

(3) トリメチルシリルメチル基を、

R¹¹は、-CR¹²R^{12'}-R^{12''}、-C(=O)-R⁴、または-SO₂-R¹³を示し、

R¹²、R^{12'} およびR^{12''} は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、置換されていてもよいC₂₋₆アルケニル基、置換されていてもよいC₂₋₆アルキニル基、置換されていてもよい複素環基、または

置換されていてもよいチオカルバモイル基を、

R⁴は、

置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、置換されていてもよいC₂₋₆アルケニル基、置換されていてもよいC₂₋₆アルキニル基、置換されていてもよい複素環基、アシル基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいチオカルバモイル基、置換されていてもよいスルファモイル基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいスルファニル (S H) 基、または置換されていてもよいシリル基を示し、

R⁴で示される「置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基」、「置換されていてもよいC₂₋₆アルケニル基」、「置換されていてもよいC₂₋₆アルキニル基」における、「C₁₋₆アルキル基」、「C₂₋₆アルケニル基」および「C₂₋₆アルキニル基」は、それぞれ、(1) ハロゲン原子、(2) ニトロ基、(3) シアノ基、(4) オキソ基、(5) ヒドロキシ基、(6) ハロゲン原子およびカルボキシ基から選ばれる置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基、(7) C₆₋₁₄アリールオキシ基、(8) C₇₋₁₆アラルキルオキシ基、(9) 5ないし14員芳香族複素環オキシ基、(10) 3ないし14員非芳香族複素環オキシ基、(11) C₁₋₆アルキル-カルボニルオキシ基、(12) C₆₋₁₄アリール-カルボニルオキシ基、(13) C₁₋₆アルコキシ-カルボニルオキシ基、(14) モノ-またはジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイルオキシ基、(15) C₆₋₁₄アリール-カルバモイルオキシ基、(16) 5ないし14員芳香族複素環カルボニルオキシ基、(17) 3ないし14員非芳香族複素環カルボニルオキシ基、(18) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニルオキシ基、(19) C₁₋₆アルキル基で置換されていてもよいC₆₋₁₄アリールスルホニルオキシ基、(20) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ基、(21) ヒドロキシ基、C₁₋₆アルキル基、C₁₋

6アルコキシ基およびカルボキシ基から選ばれる置換基で置換されていてもよい5ないし14員芳香族複素環基、(22)オキソ基およびC₁₋₆アルキル基から選ばれる置換基で置換されていてもよい3ないし14員非芳香族複素環基、(23)ホルミル基、(24)カルボキシ基、(25)ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル基、(26)C₆₋₁₄アリール-カルボニル基、(27)5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、(28)3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、(29)C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基、(30)C₆₋₁₄アリールオキシ-カルボニル基、(31)C₇₋₁₆アラルキルオキシ-カルボニル基、(32)カルバモイル基、(33)チオカルバモイル基、(34)モノ-またはジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル基、(35)C₆₋₁₄アリール-カルバモイル基、(36)5ないし14員芳香族複素環カルバモイル基、(37)3ないし14員非芳香族複素環カルバモイル基、(38)ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル基、(39)C₆₋₁₄アリールスルホニル基、(40)5ないし14員芳香族複素環スルホニル基、(41)ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルフィニル基、(42)C₆₋₁₄アリールスルフィニル基、(43)5ないし14員芳香族複素環スルフィニル基、(44)アミノ基、(45)モノ-またはジ-C₁₋₆アルキルアミノ基(当該C₁₋₆アルキルはカルボキシ基で置換されていてもよい)、(46)モノ-またはジ-C₆₋₁₄アリールアミノ基、(47)5ないし14員芳香族複素環アミノ基、(48)C₇₋₁₆アラルキルアミノ基、(49)ホルミルアミノ基、(50)C₁₋₆アルキル-カルボニルアミノ基、(51)(C₁₋₆アルキル)(C₁₋₆アルキル-カルボニル)アミノ基、(52)C₆₋₁₄アリール-カルボニルアミノ基、(53)C₁₋₆アルコキシ-カルボニルアミノ基、(54)C₇₋₁₆アラルキルオキシ-カルボニルアミノ基、(55)C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基、(56)C₁₋₆アルキ

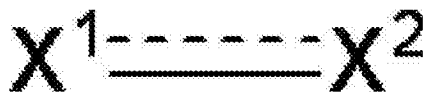
ル基で置換されていてもよい C_{6-14} アリールスルホニルアミノ基、
 (57) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、(58) C_{2-6} アルケニル基、及び(59) C_{2-6} アルキニル基、から選ばれる
 1ないし5個の置換基で置換されていてもよく、

R^{13} は、置換基を、

環Bは、それぞれさらに置換されていてもよい、ベンゼン環、ピリジン環、またはジヒドロピリジン環を、

式：

[化2]



で表される部分構造は、 $CR^{5a}=CR^6$ 、 $CR^{5b}=N$ 、または $C(=O)-NR^7$ を、

R^{5a} および R^{5b} は、それぞれ独立して、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基、置換されていてもよいアルキルスルホニル基、シアノ基、置換されていてもよい環状アミノ基またはオキサタン-3-イルオキシ基を、

R^6 および R^7 は、独立して、水素原子または置換基を、あるいは

環Dは、環Bがさらに有していてもよい置換基と、 R^{5a} または R^{5b} とが一緒になって形成する、当該位置に縮合していてもよい、炭素原子の他にヘテロ原子として酸素原子を1ないし2個含有する、5または6員の含酸素複素環を、あるいは

環D'は、 R^{5a} と R^6 とが一緒になって形成する、当該位置に縮合していてもよい、炭素原子の他にヘテロ原子として酸素原子を1ないし2個含有する、5または6員の含酸素複素環を、

Yは、置換されていてもよいメチレン基または酸素原子を、

Wは、置換されていてもよい C_{1-2} アルキレン基を示す。]で表される化合物またはその塩。

- [請求項2] R^1 が、トリメチルシリル基、エチルジメチルシリル基、または置換されていてもよいtert-ブチル基であるか、あるいは、式： $-C(R^{1a})(R^{1b})(R^{1c})$ （式中、 R^{1a} および R^{1b} は、それぞれ独立して、置換基を示すか、あるいは R^{1a} と R^{1b} は結合して、隣接する炭素原子とともに、さらに置換されていてもよい環を形成していてもよく、 R^{1c} は、環Aのひとつの置換基と結合して、さらに置換されていてもよい環を形成する。）で表される基である、請求項1記載の化合物またはその塩。
- [請求項3] 環Aが、ハロゲン原子またはシアノ基でさらに置換されていてもよいベンゼン環である、請求項1記載の化合物またはその塩。
- [請求項4] R^4 が、(1) (a) ハロゲン原子、(b) シアノ基、(c) ヒドロキシ基、(d) 5ないし6員単環式芳香族複素環基、(e) 4ないし6員単環式非芳香族複素環基、および(f) カルボキシ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、または(2) 置換されていてもよい複素環基である、請求項1記載の化合物またはその塩。
- [請求項5] 環D'が、ジオキソール環である、請求項1記載の化合物またはその塩。
- [請求項6] YおよびWが、ともにメチレン基である、請求項1記載の化合物またはその塩。
- [請求項7] R^{5a} が、(1) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、(2) 置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、または(3) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基である、請求項1記載の化合物またはその塩。
- [請求項8] R^{5b} が、(1) 置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ基、または(2) 置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基である、請求項1記載の化合物またはその塩。
- [請求項9] R^6 が、水素原子である、請求項1記載の化合物またはその塩。

- [請求項10] 環Bが、それぞれさらに置換されていてもよい、ベンゼン環またはピリジン環である、請求項1記載の化合物またはその塩。
- [請求項11] 5-(5R)-5-(7-フルオロ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモイル)-2-メトキシ-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)-5-オキソペンタン酸またはその塩。
- [請求項12] (1-((6R)-6-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-8,9-ジヒドロ[1,3]ジオキソロ[4,5-f]イソキノリン-7(6H)-イル)カルボニル)アゼチジン-3-イル)酢酸またはその塩。
- [請求項13] (1-((5R)-5-(3,5-ジフルオロ-4-(トリメチルシリル)フェニル)カルバモイル)-2-メトキシ-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)カルボニル)アゼチジン-3-イル)酢酸またはその塩。
- [請求項14] 請求項1記載の化合物またはその塩を含有してなる医薬。
- [請求項15] ROR γ t阻害薬である請求項14記載の医薬。
- [請求項16] 乾癬、炎症性腸疾患(IBD)、潰瘍性大腸炎(UC)、クローン病(CD)、リウマチ性関節炎、多発性硬化症、ぶどう膜炎、喘息、強直性脊椎炎または全身性エリテマトーデス(SLE)の予防又は治療薬である請求項14記載の医薬。
- [請求項17] 請求項1記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、ROR γ tの阻害方法。
- [請求項18] 請求項1記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、乾癬、炎症性腸疾患(IBD)、潰瘍性大腸炎(UC)、クローン病(CD)、リウマチ性関節炎、多発性硬化症、ぶどう膜炎、喘息、強直性脊椎炎または全身性エリテマトーデス(SLE)の予防又は治療方法。
- [請求項19] 乾癬、炎症性腸疾患(IBD)、潰瘍性大腸炎(UC)、クローン

病（CD）、リウマチ性関節炎、多発性硬化症、ぶどう膜炎、喘息、強直性脊椎炎または全身性エリテマトーデス（SLE）の予防又は治療薬の製造のための、請求項1記載の化合物またはその塩の使用。

[請求項20]

乾癬、炎症性腸疾患（IBD）、潰瘍性大腸炎（UC）、クローン病（CD）、リウマチ性関節炎、多発性硬化症、ぶどう膜炎、喘息、強直性脊椎炎または全身性エリテマトーデス（SLE）の予防又は治療に使用するための、請求項1記載の化合物またはその塩。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/067650

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
See extra sheet.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D217/26, A61K31/4375, A61K31/472, A61K31/4725, A61K31/4741, A61K31/501, A61K31/506, A61K31/5377, A61K31/695, A61P1/04, A61P17/00, A61P19/02, A61P25/00, A61P43/00, C07D401/06, C07D405/06, C07D409/06, C07D413/06,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2014
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2014	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2014

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAplus/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP 2001-512137 A (Elan Pharmaceuticals, Inc.), 21 August 2001 (21.08.2001), example 25 & EP 994895 A1 & WO 1999/006435 A1 & CN 1265673 A	1-3, 6, 9, 10, 14, 16, 19, 20 4, 5, 7, 8, 11-13, 15
X A	WO 2008/016659 A2 (TRUSTEES OF COLUMBIA UNIVERSITY IN THE CITY OF NEW YORK), 07 February 2008 (07.02.2008), fig. 37, STOCK1N-18078 & US 2007/0078144 A1 & US 2007/0149543 A1	1-3, 6, 7, 9, 10, 14 4, 5, 8, 11-13, 15, 16, 19, 20

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"I" 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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 07 August, 2014 (07.08.14)	Date of mailing of the international search report 19 August, 2014 (19.08.14)
---	--

Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/067650

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 17, 18
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 17 and 18 involve "methods for treatment of the human body or animal body by surgery or therapy" and thus relate to a subject matter on which this International Searching Authority is not required to carry out a search.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/067650

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

C07D217/26(2006.01)i, A61K31/4375(2006.01)i, A61K31/472(2006.01)i,
A61K31/4725(2006.01)i, A61K31/4741(2006.01)i, A61K31/501(2006.01)i,
A61K31/506(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i, A61K31/695(2006.01)i,
A61P1/04(2006.01)i, A61P17/00(2006.01)i, A61P19/02(2006.01)i,
A61P25/00(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D401/06(2006.01)i,
C07D405/06(2006.01)i, C07D409/06(2006.01)i, C07D413/06(2006.01)i,
C07D417/06(2006.01)i, C07D471/04(2006.01)i, C07D491/048(2006.01)i,
C07D491/056(2006.01)i, C07F7/10(2006.01)i

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national
classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

C07D417/06, C07D471/04, C07D491/048, C07D491/056, C07F7/10

Minimum documentation searched (classification system followed by
classification symbols)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. 特別ページ参照

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07D217/26, A61K31/4375, A61K31/472, A61K31/4725, A61K31/4741, A61K31/501, A61K31/506, A61K31/5377, A61K31/695, A61P1/04, A61P17/00, A61P19/02, A61P25/00, A61P43/00, C07D401/06, C07D405/06, C07D409/06, C07D413/06, C07D417/06, C07D471/04, C07D491/048, C07D491/056, C07F7/10

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2014年
日本国実用新案登録公報	1996-2014年
日本国登録実用新案公報	1994-2014年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAplus/REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X A	JP 2001-512137 A (エラン・ファーマシューティカルズ・インコーポレーテッド) 2001.08.21, 実施例 2 5 & EP 994895 A1 & WO 1999/006435 A1 & CN 1265673 A	1-3, 6, 9, 10, 14, 16, 19, 20 4, 5, 7, 8, 11-13, 15
X A	WO 2008/016659 A2 (TRUSTEES OF COLUMBIA UNIVERSITY IN THE CITY OF NEW YORK) 2008.02.07, 図 3 7 STOCK1N-18078 & US 2007/0078144 A1 & US 2007/0149543 A1	1-3, 6, 7, 9, 10 , 14 4, 5, 8, 11-13, 15, 16, 19, 20

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

07.08.2014

国際調査報告の発送日

19.08.2014

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)
 郵便番号100-8915
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

小川 由美

4 P

3444

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求項 17, 18 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、請求項17, 18は、「手術又は治療による人体又は動物の身体の処置方法」を包含するものであり、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. 請求項 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求項 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。

発明の属する分野の分類

C07D217/26(2006.01)i, A61K31/4375(2006.01)i, A61K31/472(2006.01)i,
A61K31/4725(2006.01)i, A61K31/4741(2006.01)i, A61K31/501(2006.01)i,
A61K31/506(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i, A61K31/695(2006.01)i,
A61P1/04(2006.01)i, A61P17/00(2006.01)i, A61P19/02(2006.01)i, A61P25/00(2006.01)i,
A61P43/00(2006.01)i, C07D401/06(2006.01)i, C07D405/06(2006.01)i,
C07D409/06(2006.01)i, C07D413/06(2006.01)i, C07D417/06(2006.01)i,
C07D471/04(2006.01)i, C07D491/048(2006.01)i, C07D491/056(2006.01)i,
C07F7/10(2006.01)i