

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4399265号
(P4399265)

(45) 発行日 平成22年1月13日(2010. 1. 13)

(24) 登録日 平成21年10月30日(2009. 10. 30)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 31/415 (2006. 01)

A 6 1 K 31/415

A 6 1 K 31/4155 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4155

A 6 1 K 31/4178 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4178

A 6 1 K 31/4184 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4184

A 6 1 K 31/427 (2006. 01)

A 6 1 K 31/427

請求項の数 16 (全 205 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-556391 (P2003-556391)
 (86) (22) 出願日 平成14年12月19日(2002. 12. 19)
 (65) 公表番号 特表2005-517675 (P2005-517675A)
 (43) 公表日 平成17年6月16日(2005. 6. 16)
 (86) 国際出願番号 PCT/GB2002/005778
 (87) 国際公開番号 W02003/055860
 (87) 国際公開日 平成15年7月10日(2003. 7. 10)
 審査請求日 平成17年12月12日(2005. 12. 12)
 (31) 優先権主張番号 0130733. 9
 (32) 優先日 平成13年12月21日(2001. 12. 21)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)
 (31) 優先権主張番号 0225688. 1
 (32) 優先日 平成14年11月4日(2002. 11. 4)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

(73) 特許権者 504236215
 ヴァーナリス (ケンブリッジ) リミテッド
 VERNALIS (CAMBRIDGE)
 LIMITED
 イギリス、ケンブリッジ シービー1 6
 ジービー、アビントン、グランタ パーク
 (番地なし)
 Granta Park, Abington,
 Cambridge CB1 6GB
 , United Kingdom

最終頁に続く

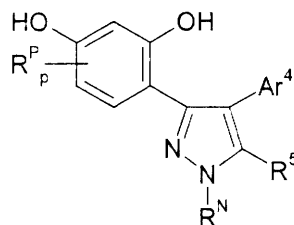
(54) 【発明の名称】 3, 4-ジアリールピラゾール、および癌の治療におけるそれらの使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式：

【化1】



(33)

10

(式中：

Ar⁴は独立して：C₅～₂₀カルボアリール基またはC₅～₂₀ヘテロアリール基であり、かつ任意に置換されていてもよく；R⁵は独立して：水素；ハロゲン；ヒドロキシ；エーテル；ホルミル；アシル；カルボキシ；エステル；アシルオキシ；オキシカルボニルオキシ；アミド；アシルアミド；アミノカルボニルオキシ；テトラゾリル；アミノ；ニトロ；シアノ；アジド；スルフヒドリル；チオエーテル；スルホンアミド；C₁～₇アルキル；またはC₃～₂₀ヘテロサイクリルであり；R^Nは独立して：-HまたはC₁～₇アルキルであり；

pは0～3の整数であり；

20

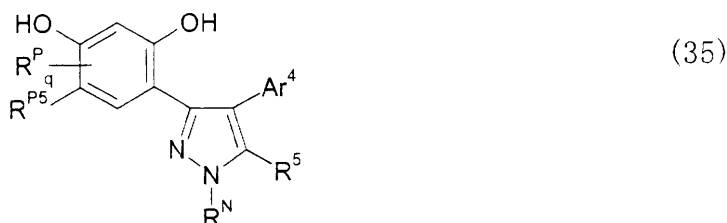
各 R^P は独立して、水素；ハロゲン；ヒドロキシ；エーテル；ホルミル；アシル；カルボキシ；エステル；アシルオキシ；オキシカルボニルオキシ；アミド；アシルアミド；アミノカルボニルオキシ；テトラゾリル；アミノ；ニトロ；シアノ；アジド；スルフヒドリル；チオエーテル；スルホンアミド； $C_1\sim 7$ アルキル； $C_3\sim 20$ ヘテロサイクリル；または $C_5\sim 20$ カルボアリールもしくは $C_5\sim 20$ ヘテロアリールである)

の化合物、または医薬的に許容されるそれらの塩、もしくは溶媒和物を含む、癌治療用医薬組成物。

【請求項 2】

化合物が、式：

【化 2】



(式中：

q は0～2の整数であり；そして

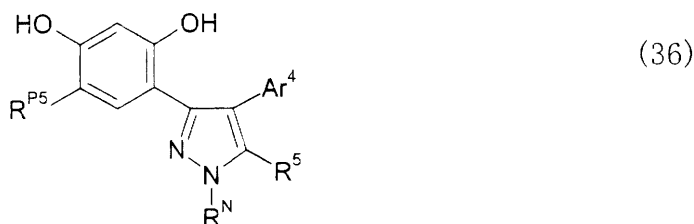
R^{P5} および各 R^P は互いに独立して：水素；ハロゲン；ヒドロキシ；エーテル；ホルミル；アシル；カルボキシ；エステル；アシルオキシ；オキシカルボニルオキシ；アミド；アシルアミド；アミノカルボニルオキシ；テトラゾリル；アミノ；ニトロ；シアノ；アジド；スルフヒドリル；チオエーテル；スルホンアミド； $C_1\sim 7$ アルキル； $C_3\sim 20$ ヘテロサイクリル； $C_5\sim 20$ カルボアリールまたは $C_5\sim 20$ ヘテロアリールである)

をもつ請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

化合物が、式：

【化 3】



をもつ請求項2に記載の組成物。

【請求項 4】

R^{P5} が、ハロゲン； $C_1\sim 4$ アルキル；または $C_5\sim 20$ カルボアリールである請求項3に記載の組成物。

【請求項 5】

R^{P5} が独立して、-F、-Cl、-Br、-I、-Me、-Et、-nPr、-iPr、-nBu、-iBu、-sBu、-tBu、-CF₃、-(CH₂)_wJ、または-Ph（ここで、 w は1～7の整数であり、そしてJは $C_5\sim 20$ カルボアリールまたは $C_5\sim 20$ ヘテロアリールである）である請求項3に記載の組成物。

【請求項 6】

R^{P5} が-Meまたは-iPrである請求項3に記載の組成物。

【請求項 7】

化合物が、式：

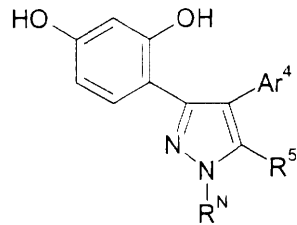
10

20

30

40

【化 4】



(34)

をもつ請求項1に記載の組成物。

【請求項 8】

Ar⁴が、単環式C₅～₆ヘテロアリール基でありかつ任意に置換されていてもよい請求項1～7のいずれか1つに記載の組成物。

【請求項 9】

Ar⁴が、単環式C₅～₆カルボアリール基でありかつ任意に置換されていてもよい請求項1～7のいずれか1つに記載の組成物。

【請求項 10】

Ar⁴が、次の：

ベンゼン、ピリジン、フラン、インドール、ピロール、イミダゾール、チアゾール、イソチアゾール、ナフタレン、キノリン、ベンズイミダゾール、ベンゾチオフラン、ベンゾチアゾール、ベンゾジオキサラン、ベンゾジオキササン、ベンゾジオキセタン、フルオレン、
アクリジン、およびカルバゾール

の1つから誘導され、かつ任意に置換されていてもよいC₅～₂₀カルボアリール基またはC₅～₂₀ヘテロアリール基である請求項1～7のいずれか1つに記載の組成物。

【請求項 11】

Ar⁴が、フェニル、チアゾール-5-イル、またはベンゾチアゾール-2-イルでありかつ任意に置換されていてもよい請求項1～7のいずれか1つに記載の組成物。

【請求項 12】

Ar⁴が、フェニルでありかつ任意に置換されていてもよいが、多環式基を形成するようには置換されていない請求項1～7のいずれか1つに記載の組成物。

【請求項 13】

R⁵がアミドである請求項1～12のいずれか1つに記載の組成物。

【請求項 14】

R^Nが、-HまたはC₁～₄アルキルである請求項1～13のいずれか1つに記載の組成物。

【請求項 15】

R^Nが、-H、-Me、または-Etである請求項1～13のいずれか1つに記載の組成物。

【請求項 16】

非エストロゲン依存性癌の治療用である請求項1～15のいずれか1つに記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

技術分野

本発明は、一般に、治療用化合物、および治療におけるそれらの使用に関する。より具体的には、本発明は、インビトロおよびインビボの両方において熱ショックタンパク質90 (HSP90)を阻害し、そして例えば癌を含む、HSP90により媒介される症状の治療における、本明細書に記載する特定の3,4-ジアリールピラゾールの使用に関する。本発明は、このような化合物、このような化合物を含む医薬組成物、医薬上の使用のためのこのような化合物、例えば癌を含むHSP90により媒介される症状の治療における使用のためのこのような化合物、ならびにこのような治療のための医薬の製造におけるこのような化合物の使用にも関する。

【背景技術】

【0002】

背景

分子シャペロンは、タンパク質の適切な折り畳みと立体配置とを維持し、かつタンパク質合成および分解の間のバランスを調節するのに重要である。これらは、細胞のストレス応答における極めて重大な役割を有するだけでなく、細胞増殖およびアポトーシスのような多くの重要な細胞の機能の調節に重要であることも示されている(JollyおよびMorimoto、2000；Smithら、1998；Smith、2001)。

【0003】

熱ショックタンパク質(HSP)

熱ショック、アルコール、重金属および酸化ストレスを含むいくつかの環境ストレスへの細胞の曝露は、一般に熱ショックタンパク質(HSP)として知られる、いくつかのシャペロンの細胞内蓄積をする。この作用は、転写因子熱ショック因子1 (HSF1)により媒介され、「熱ショック応答」とよばれる(Morimoto、1998)。HSPの誘導は、初期ストレス傷害に対して細胞を防御し、回復を増強し、そしてストレス耐性状態の維持に導く。しかしながら、特定のHSPが、重要な細胞のタンパク質の増殖リスト(growing list)の正しい折り畳み、分解、局在化および機能を調節することにより、通常のスレスのない状況下で、主要な分子シャペロンの役割を果たし得ることも明らかになってきている。

【0004】

その個々の遺伝子産物の細胞での発現、機能および局在化が多様な、HSPのいくつかの多重遺伝子ファミリーが存在する。これらは、分子量によって分類され、例えば、HSP70、HSP90およびHSP27である。この命名の規則の例外としては、グルコースレギュレーテッドタンパク質として同定されたシャペロンの小さいサブセット、例えば、GRP94およびGRP75である。

【0005】

ヒトにおけるいくつかの疾患は、タンパク質の誤った折り畳みの結果として獲得される(Tytellら、2001；Smithら、1998において概説されている)。したがって、分子シャペロンの機構を破壊する治療の開発は、有益であることが証明され得る。ある症状(例えばアルツハイマー病、プリオン病およびハンチントン病)においては、誤って折り畳まれたタンパク質はタンパク質凝集を引き起こし、神経組織変性の疾患となる。また、誤って折り畳まれたタンパク質は、野生型タンパク質の機能の損失となり、細胞内における調節されない分子のおよび生理的機能に導く。

【0006】

HSPも癌に関連している。例えば腫瘍の進行の段階に関係しているであろう、HSPの特異な発現が明らかにされている(Martinら、2000；Conroyら、1996；Kawanishiら、1999；Jameelら、1992；Hoangら、2000；Lebeauら、1991)。種々の重要な発癌経路でのHSP90の関与、および抗癌活性を有する、ある特定の天然物質がこの分子シャペロンを標的とするという発見の結果として、HSP機能の阻害が、癌の治療において有用であろうという、魅力的な新しい概念が発生している。最初の分子シャペロン阻害剤は、現在、臨床試験が行われている。

【0007】

HSP90

HSP90は、全細胞タンパク質の約1~2%を構成し、いくつかの他のタンパク質の一つと共に二量体として、通常、細胞内に存在している(例えば、Pratt、1997を参照)。これは、細胞の生存力に必須であり、二重のシャペロン機能を示す(Youngら、2001)。これは、熱ショックのような種々の環境ストレスにより多くのタンパク質の天然の立体配置が変更された後にそれらと相互作用し、適切なタンパク質の折り畳みを確実にして、非特異的凝集を防止することにより、細胞のストレス応答において重要な役割を果たす(Smithら、1998)。加えて、最近の結果は、HSP90が、おそらく変異タンパク質の不適切な折りたたみを訂正することにより、変異の影響に対しても緩衝の役割を果たし得ることを示唆している(RutherfordおよびLindquist、1998)。しかしながら、HSP90は、重要な調節の役割も有して

10

20

30

40

50

いる。通常の生理的条件下では、その小胞体ホモログGRP94と共に、HSP90は、立体配置安定性およびいくつかの重要なクライアントタンパク質の成熟を維持して、細胞内のハウスキーピングの役割を担っている。これらは、3つの群に細分することができる：(a)ステロイドホルモン受容体、(b) Ser/Thrまたはチロシンキナーゼ(例えばERBB2、RAF-1、CDK4およびLCK)、ならびに(c)明らかに関連のないタンパク質の集合、例えば、変異体p53およびテロメラーゼの触媒サブユニットhTERTである。これらのタンパク質の全ては、細胞内の多くの生理的および生化学的なプロセスにおいて、重要な調節の役割を果たす。新規なHSP90クライアントタンパク質は、引き続き同定されている。

【0008】

ヒトにおける高度に保存されたHSP90ファミリーは、4つの遺伝子からなり、つまり、サイトソルのHSP90 α およびHSP90 β イソ型(Hickeyら、1989)、小胞体中のGRP94(Argonら、1999)、ならびにミトコンドリア基質中のHSP75/TRAP1(Feltsら、2000)である。すべてのファミリーの要素が類似の作用形態を有すると考えられるが、細胞内での局在化に依存して、異なるクライアントタンパク質に結合する。例えばERBB2は、GRP94の特定のクライアントタンパク質であることが知られており(Argonら、1999)、タイプ1腫瘍壊死因子受容体(TNFR1)およびRBはどちらも、TRAP1のクライアントであることが示されている(Songら、1995; Chenら、1996)。

【0009】

HSP90は、クライアントおよび調節タンパク質の範囲の、複合体の相互作用の組に参加する(Smith、2001)。正確な分子の詳細は解明されないままであるが、ここ数年間で行われた生化学およびX線結晶学の研究(Prodromouら、1997; Stebbinsら、1997)は、HSP90のシャペロン機能への、増加する詳細な洞察を提供している。

【0010】

HSP90の単量体は、荷電されたリンカー領域(TRAP1には存在しない)により共に連結された、保存された25 kDaのN末端および55 kDaのC末端からなる(ProdromouおよびPearl、2000a)。HSP90のNおよびC末端の両方は、クライアントタンパク質およびコシャペロン(co-chaperone)を含む基質ポリペプチドに結合することが報告されている。N末端は、トポイソメラーゼII型ジャイレースB、MutL DNA ミスマッチ修復タンパク質のN-末端フラグメントおよびヒスチジンキナーゼChe AのC-末端フラグメントと構造的な相同性を有する、珍しいATP結合部位を含む(ProdromouおよびPearl、2000a)。

【0011】

この問題についての初期の論争に続いて、HSP90がATP-依存性の分子シャペロンである(Prodromouら、1997)ことと共に、ATPの加水分解にはヌクレオチド結合ドメインの二量体化が必要であり、これが次いでシャペロンの機能にも必要であることが、現在、明らかになっている(Prodromouら、2000a)。ATPの結合は、N末端ドメインが互いにより近接して接触され、「クランプ機構」として知られる立体構造の転換となる、ドーナツ型をした二量体構造を形成ならしめる(ProdromouおよびPearl、2000b)。

【0012】

HSP90の機能は、種々の様式で組み合わされて、多量体タンパク質の複合体の組を形成するいくつかの分子シャペロンとの関連により調節される。種々のヘテロ複合体におけるこれらの種々のパートナーとの相互作用は、時間的、空間的および生化学的な因子により制限され得る。これらのコシャペロンのいくつかは、テトラコペプチドの繰返しを含み、これらのタンパク質のHSP90への結合は、C末端MEEVDモチーフに局在化されている(ProdromouおよびPearl、2000a)。

【0013】

いくつかの概説が、HSP90の分子シャペロンとしての役割、および立体構造安定性におけるその重要性、ならびに現在同定されているクライアントタンパク質の機能の詳細を記載している(Scheibelら、1998; Smithら、2001)。

【0014】

既知のHSP90阻害剤

10

20

30

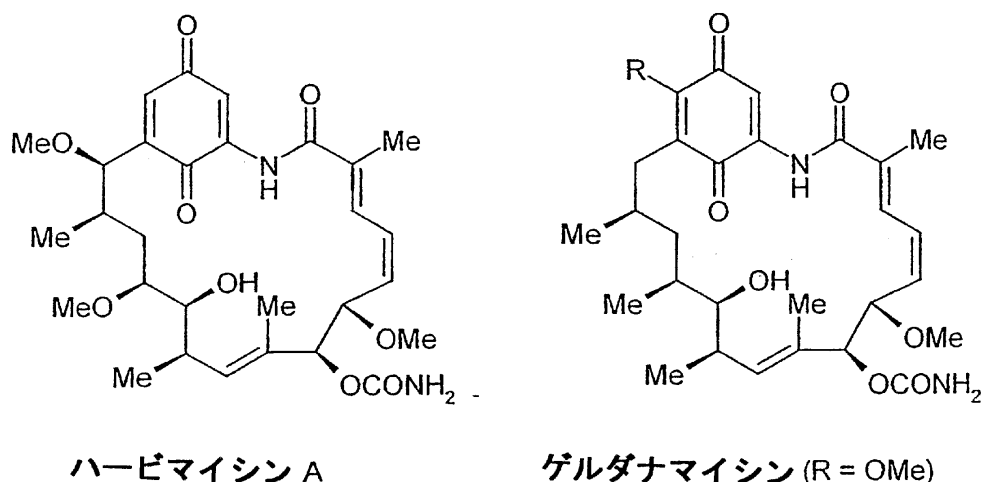
40

50

発見されたHSP90阻害剤の最初のクラスは、化合物ハービマイシン(herbimycin) Aおよびゲルダナマイシン(geldanamycin)を含む、ベンゾキノナンサマイシン(ansamycin)クラスであった。

【0015】

【化1】



10

【0016】

これらの剤は、最初に放線菌の培養液から単離された、天然物質である(DeBoer、1970)。しかしながら、抗腫瘍剤としてのこれらの使用の可能性は、1980年代まで見出されなかった。これらは、v-Src腫瘍遺伝子により形質転換された線維芽細胞の悪性表現型を逆にする事が示され(Ueharaら、1985)、続いてインビトロ(Schulteら、1998)およびインビボ(Supkoら、1995)動物モデルの両方において、有能な抗腫瘍活性を示すことが示された。

20

【0017】

最初に、ベンゾキノナンサマイシンは、チロシンキナーゼ阻害剤として作用すると考えられていた。しかしながら、ユビキチンプロテアソーム経路を介しての発癌性タンパク質キナーゼの除去が、それらの酵素活性の阻害よりもむしろ、抗腫瘍活性に主に原因があることが明らかになっている。後続の免疫沈降および親和性マトリックスの研究は、ゲルダナマイシンの作用の主な機構が、HSP90への結合を含むことを示している(Whitesellら、1994; SchulteおよびNeckers、1998)。さらに、X線結晶学の研究は、ゲルダナマイシンがATP結合部位で競合して、HSP90の本来のATPアーゼ活性を阻害することを示している(Prodromouら、1997; Panaretouら、1998)。これは、次に、クライアントタンパク質に付き添うことができる(chaperoning)、成熟多量体のHSP90複合体の形成を防ぐ。結果として、クライアントタンパク質は、ユビキチンプロテアソーム経路を介して分解の標的にされる。最近の結果は、これが、ユビキチンリガーゼ、HSC70相互作用タンパク質のカルボキシ末端(CHIP)のような他の調節タンパク質の、HSP90複合体への加入に関与することを示唆している(Connellら、2001)。これらのHSP90クライアントタンパク質の特定の機能、およびHSP90阻害によりそれらがどのように影響されるかが、HSP90阻害剤についての2つの以前の概説に論じられている(Neckersら、1999; Ochelら、2001)。

30

40

【0018】

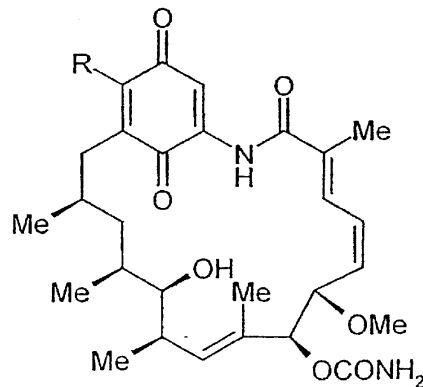
ゲルダナマイシンは、ヒト腫瘍異種移植片モデルにおいて活性を示したが、この化合物の臨床試験への移行は、治療的な活性に必要な投与量でみられた、許容されないレベルの肝毒性のために中止された(Supkoら、1995)。しかしながら、米国国立癌研究所(US National Cancer Institute (NCI))でのゲルダナマイシンアナログの組のスクリーニングに続いて、17-アリルアミノ、17-デメトキシゲルダナマイシン(17AAG)がHSP90阻害の能力を保持しており、細胞培養および異種移植片モデルにおいて、クライアントタンパク質の除去および抗腫瘍活性となる(Schulteら、1998; Kellandら、1999)が、ゲルダナマイシンより

50

もかなり低い肝毒性を有する (Pageら、1997) ことが見出された。17AAGは、現在、NCIおよび英国癌研究運動 (UK Cancer Research Campaign (CRC)) の後援の下で、いくつかの異なる生活規制の予定を用いてフェーズI臨床試験において評価されている。

【0019】

【化2】



17AAG (R = NHCH₂CH=CH₂)

【0020】

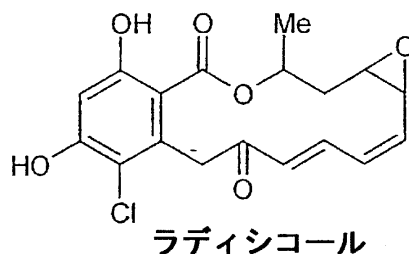
ゲルダナマイシンアナログの組は、既に記載されており (Schnurら、1995aおよびb)、ここで、17AAGは、治療的指標の点で最も有望なようである。17AAGの臨床的進展、ならびに向上された薬学的特性 (例えば、溶解性、経口の生物学的利用能) および異なる薬理学的挙動を有し得る、さらなるアナログの探索が続いている (SybertおよびSpiegel、2001)。17AAGアナログとの構造-活性の関係 (SAR) は、HSP90阻害活性、およびNQ01増強効果に必要な化学的性質の解明に役立つ (Schnurら、1995aおよびb、Maloneyら、1999)。

【0021】

ラディシコール (Radicicol) は、モノスポリウム・ボノルデン (Monosporium bonorden) から単離される大環状抗生物質である。これは、v-Srcおよびv-Ha-Ras形質転換繊維芽細胞の悪性表現型を逆にすることが示された (Kwonら、1992; Zhaoら、1995)。

【0022】

【化3】



【0023】

ベンゾキノノンアンサマイシンと同様に、ラディシコールは、当初、チロシンキナーゼ阻害剤として作用すると考えられていた。しかしながらその後、HSP90阻害の結果として、いくつかのシグナリングタンパク質を分解することが示された (Schulteら、1998)。X線結晶学のデータは、ラディシコールもHSP90のN末端ドメインに結合し、本来のATPアーゼ活性を阻害することを確認した (Roeら、1998)。興味深いことに、ラディシコールは、ゲルダナマイシンおよび17AAGに比べて、これらは腫瘍細胞への同様の成長阻害を有するにも関わらず、HSP90 ATPアーゼ活性の阻害により効力がある (Panaretouら、1998)。これは、これらの化合物の細胞での接種または代謝の差異の結果であろう。ラディシコールは、すべてのHSP90ファミリーの構成要素に結合するが、サイトソルのHSP90イソ型に比べて、GRP94およびTRAP1の両方に対するより低い結合親和性を有する (Schulteら、1999)。

【0024】

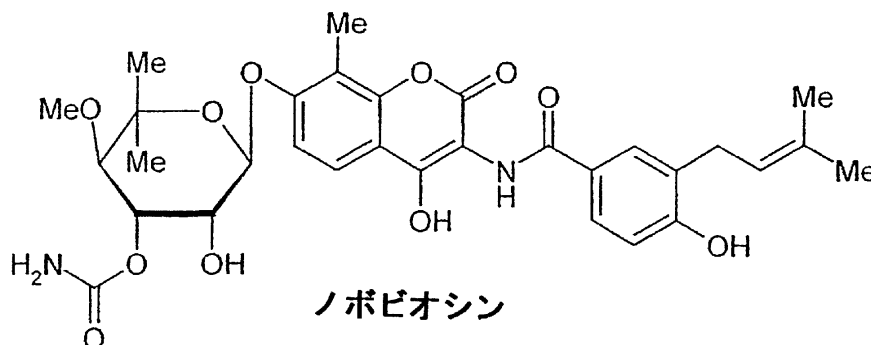
しかしながら、17AAGと同様に、ラディシコールの構造は、好ましくない代謝に導き得る、いくつかの有害な薬理学的特性を有している。これらは、エポキシド残基、ケト基、2つのフェノール性ヒドロキシ基およびミカエルアクセプター(Michael acceptor)を含む。ラディシコールは、化合物の不安定な化学的性質のために、インビボでは抗腫瘍活性がない。ラディシコールのオキシム誘導体(KF25706およびKF58333)が合成され、これらはラディシコールのHSP90阻害活性を保持しており、KF25706は、ヒト腫瘍異種移植片モデルにおいてインビボで抗腫瘍活性を示すことが示されている(Sogaら、1999)。

【0025】

クマリン抗生物質は、HSP90のものと相同なATP結合部位において、細菌のDNAジャイレースに結合することが知られている。クマリンであるノボビオシンは、HSP90のカルボキシ末端、すなわち、N-末端に結合するベンゾキノンアンサマイシンおよびラディシコールにより占められるのとは異なる部位に結合することが示されている(Marcuら、2000b)。しかしながら、これはまだ、HSP90の機能の阻害、およびいくつかのHSP90がシャペロンとなったシグナリングタンパク質の分解とならしめた(Marcuら、2000a)。ゲルダナマイシンは、ノボビオシンの後にHSP90に結合できない；これは、NおよびC末端ドメインの間に何らかの相互作用が存在するはずであることを示唆し、両方の部位がHSP90シャペロン特性に重要であるとの見解と矛盾しない。

【0026】

【化4】

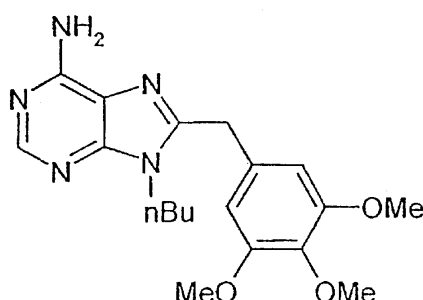


【0027】

プリンに基づくHSP90阻害剤であるPU3は、X線結晶構造を使った合理的薬剤設計に基づいて合成されている(Chiosisら、2001)。この剤は、ERBB2を含むシグナリング分子の分解とならしめ、乳癌細胞において細胞周期の停止および分化を引き起こすことが示されている(Chiosisら、2001)。17AAGより能力は低い、これはより溶解性が高く、よってより一般的な賦形剤に処方することができ、おそらくより好ましい経口生物学的利用性を有し得る。

【0028】

【化5】



【0029】

治療的標的としてのHSP90

腫瘍の表現型を推進するのに非常に重要ないくつかのシグナリング経路の調節に関与するので、そしてある特定の生物学的に活性な天然物質がHSP90活性を介してそれらの効果を発揮することが発見されたので、分子シャペロンHSP90は、抗癌剤の開発の新規な標的として、現在、評価されている (Neckersら、1999)。

【0030】

ゲルダナマイシン、17AAGおよびラディシコールの作用の主な機構は、タンパク質のN-末端ドメインに位置するATP結合部位でのHSP90への結合を含み、HSP90の本来のATPアーゼ活性の阻害に導く (例えば、Prodromouら、1997; Stebbinsら、1997; Panaretouら、1998 参照)。

10

HSP90 ATPアーゼ活性の阻害は、コシャペロンの加入を防ぎ、HSP90ヘテロ複合体のタイプの形成を促進し、そしてそのタイプからこれらのクライアントタンパク質がユビキチンプロテアソーム経路を介して分解の標的にされる (例えば、Neckersら、1999; Kellandら、1999参照)。

【0031】

HSP90阻害剤を用いる治療は、癌において基本的に重要なプロセスである細胞増殖、細胞周期調節およびアポトーシスに関与する重要なタンパク質の選択的分解を導く。

HSP90機能の阻害は、癌において基本的により重要であり、通常、調節されないプロセスである細胞増殖、細胞周期調節およびアポトーシスに関与する重要なシグナリングタンパク質の選択的分解を引き起こすことが示されている (例えば、Hosteinら、2001)。臨床での使用のための、この標的に対する薬剤の開発の魅力的な原理は、形質転換された表現型に関するタンパク質を同時に減少させることにより、強い抗腫瘍活性を得ることができ、通常の細胞に比べて癌に対して治療的な利点を達成することができることである。HSP90阻害の下流にあるこれらの事象は、細胞培養および動物モデルにおいてHSP90阻害剤の抗腫瘍活性の原因であると考えられている (例えば、Schulteら、1998; Kellandら、1999参照)。

20

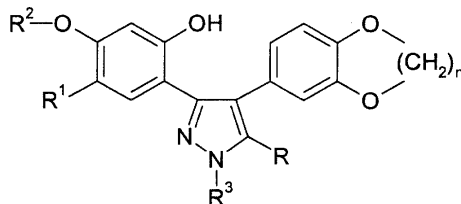
【0032】

Khilyaら、1994は、ヒドラジン水和物とアルコールで沸騰させながらの、イソフラボンとベンゾジオキサラン (n=1)、ベンゾジオキササン (n=2) またはベンゾジオキセパン (n=3) との反応による、いくつかの3,4-ジアリールピラゾールの合成を記載している (次の表参照)。しかしながら、この文書のどこにもこれらの化合物の可能性のある使用を教示していない。

30

【0033】

【表 1】

表 1 Khilya ら、1994 の化合物 					
化合物	R	R¹	R²	n	R³
2a	H	Et	H	1	H
2b	H	Pr	H	1	H
2c	Me	Et	H	1	H
2d	H	H	H	2	H
2e	H	Et	H	2	H
2g	H	Pr	H	2 (*)	H
2h	Me	H	H	2	H
2i	Me	Et	H	2	H
2j	Me	Pr	H	2	H
2k	H	Et	Me	1	H
2l	H	Pr	Me	1	H
2m	H	H	Me	2	H
2n	H	Et	Me	2	H
2o	H	Pr	Me	2	H
2p	H	Pr	Me	3	H
3	H	Pr	Me	3	Me

(*) 表 1 中の実験式、およびこの化合物が他の点では 2b と同じであるという事実に基づく

【0034】

Penningら、1997は、明らかに効力があり、シクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2)の選択的阻害剤である種々の3,4-ジアリールピラゾール(次の表参照)を記載しており、それらのい

【0035】

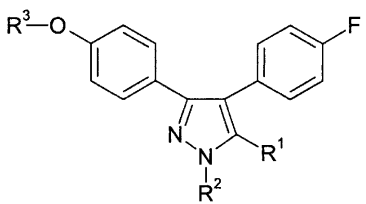
10

20

30

40

【表 2】

表 2 Penning ら、1997 の化合物 			
化合物	R ¹	R ²	R ³
4	-H	-H	-Me
5	-CF ₃	-H	-Me
6a	-H	-CH ₂ CH ₂ =CH ₂	-Me
6b	-H	-CH ₂ CH ₂ Ph	-Me
7a	-CF ₃	-CH ₂ CH ₂ =CH ₂	-Me
7b	-CF ₃	-CH ₂ CH ₂ Ph	-Me
7c	-CF ₃	-Et	-Me
7d	-CF ₃	-CH ₂ CO ₂ Et	-Me
7e	-CF ₃	-CH ₂ CONHPh	-Me
10	-CF ₃	-Et	-NH ₂

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0036】

HSP90阻害剤は知られているが、次の利点の1つ以上を提供する、強いHSP90阻害剤への大きな必要性が残されている：

- (a) 活性の向上。
- (b) 選択性の向上(例えば通常の細胞に比べて、腫瘍細胞に対して)。
- (c) 他の治療薬(例えば、化学療法剤)の活性の補完；
- (d) 望まれない副作用の強さの減少；
- (e) より少ない、望まれない副作用；
- (f) より簡便な投与方法；
- (g) 必要な投与量の減少；
- (h) 必要な投与の頻度の減少；
- (i) 合成、精製、取り扱い、貯蔵などの増加された簡便性；
- (j) 合成、精製、取り扱い、貯蔵などの減少されたコスト。

【0037】

したがって、本発明の目的の1つは、上記の特性および利点の1つ以上を提供する、能力のあるHSP90阻害剤、抗癌剤などである化合物の提供である。

【0038】

本発明者らは、本明細書に記載の特定の3,4-ジアリールピラゾールが、上記の特性および利点の1つ以上を提供し、さらに、予期しないことには、多くの対応する既知のアナログよりも活性があることを見出した。

本発明は、本明細書に記載の特定の3,4-ジアリールピラゾール、およびHSP90阻害剤としての、これらの驚くべき、予期しない活性の発見に関する。

【課題を解決するための手段】

【0039】

発明の要約

本発明は、一般に、本明細書に記載のような、HSP90を阻害する、特定の活性な3,4-ジアリールピラゾール、およびそれらの使用に関する。

本発明の一つの観点は、本明細書に記載のような化合物の有効量を、細胞と接触させることを含む、インビトロまたはインビボでHSP90を阻害する方法に関する。

【0040】

本発明のその他の観点は、本明細書に記載のような化合物の有効量を、細胞と接触させることを含む、インビトロまたはインビボでHSP90のATPアーゼ活性を阻害する方法に関する。

10

本発明のその他の観点は、本明細書に記載のような活性化合物の有効量を、細胞と接触させることを含む、インビトロまたはインビボで(a) 細胞増殖を阻害する方法；(b) 細胞周期の進行を阻害する方法；(c) アポトーシスを促進する方法；(d) これらの1つ以上の組み合わせの方法に関する。

【0041】

本発明のその他の観点は、本明細書に記載のような活性化合物の治療的有效量を対象に投与することを含む、対象においてHSP90により媒介される症状を治療する方法に関する。

本発明のその他の観点は、本明細書に記載のような活性化合物の治療的有效量を対象に投与することを含む、対象において癌を治療する方法に関する。

20

【0042】

本発明のその他の観点は、ヒトまたは動物の身体を治療する方法における使用のための、本明細書に記載のような活性化合物に関する。

本発明のその他の観点は、ヒトまたは動物の身体の前HSP90により媒介される症状を治療する方法における使用のための、本明細書に記載のような活性化合物に関する。

本発明のその他の観点は、ヒトまたは動物の身体の前癌を治療する方法における使用のための、本明細書に記載のような活性化合物に関する。

【0043】

本発明のその他の観点は、HSP90により媒介される症状の治療における使用のための医薬の製造のための、本明細書に記載のような活性化合物の使用に関する。

30

本発明のその他の観点は、癌の治療における使用のための医薬の製造のための、本明細書に記載のような活性化合物の使用に関する。

【0044】

本発明のその他の観点は、(a) 好ましくは医薬組成物として、適切な容器中にあるか、および／または適切な包装を用いて提供される活性化合物；ならびに(b) 使用のための指示、例えば、活性化合物をどのように投与するかについての記載された使用説明を含むキットに関する。

【0045】

本発明のその他の観点は、本明細書に記載のような、ある特定の活性化合物に関する。

40

本発明のその他の観点は、本明細書に記載のような化合物および医薬的に許容される担体を含む組成物に関する。

【0046】

本発明のその他の観点は、本明細書に記載のような合成方法、または本明細書に記載のような合成方法を含む方法により得ることができる化合物に関する。

本発明のその他の観点は、本明細書に記載のような合成方法、または本明細書に記載のような合成方法を含む方法により得られる化合物に関する。

【0047】

本発明のその他の観点は、本明細書に記載のような合成方法での使用に適切な、本明細書に記載のような新規な中間体に関する。

50

本発明のその他の観点は、本明細書に記載のような合成方法における、本明細書に記載のような新規な中間体の使用に関する。

【0048】

当業者により認識されるように、本発明のある観点の特徴および好ましい実施形態は、本発明の他の観点にも関係する。

【0049】

図面の簡単な説明

図1は、A2780ヒト卵巣癌細胞の17AAG ($5 \times IC_{50}$ に等しい60 nM)への曝露の後の、種々の時間におけるHSP70 (誘導された)およびRAF-1 (減少された)の発現を示すイムノブロットである。

10

図2は、HT29細胞を、種々の濃度のCCT018159および17AAGに曝露した24時間後のCDK4 (減少された)、HSP70 (誘導された)、およびGAPDHの発現を示すイムノブロットである。

【0050】

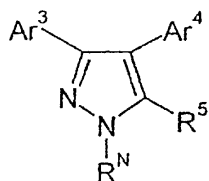
詳細な説明

化合物

本発明の化合物は、次の式：

【0051】

【化6】



20

(1)

【0052】

(式中：

Ar³は独立して：C₅~₂₀アリール基であり、かつ任意に置換されていてもよく；

Ar⁴は独立して：C₅~₂₀アリール基であり、かつ任意に置換されていてもよく；

R⁵は独立して：水素；ハロゲン；ヒドロキシ；エーテル；ホルミル；アシル；カルボキシ；エステル；アシルオキシ；オキシカルボニルオキシ；アミド；アシルアミド；アミノカルボニルオキシ；テトラゾリル；アミノ；ニトロ；シアノ；アジド；スルフヒドリル；チオエーテル；スルホンアミド；C₁~₇アルキル；C₃~₂₀ヘテロサイクリル；またはC₅~₂₀アリールであり；

30

R^Nは独立して：-H；C₁~₇アルキル；C₃~₂₀ヘテロサイクリル；またはC₅~₂₀アリールである)

の3,4-ジアリールピラゾール、または医薬的に許容されるそれらの塩、溶媒和物、アミド、エステル、エーテル、化学的に保護された形態、もしくはプロドラッグとして簡便に記載され得る。

【0053】

当業者により認識されるように、上記の構造は、同じ化合物として記載され得る多くの可能な共鳴構造の一つである。本明細書において用いられるように、そして特に明記しない限りは、一つの構造に関する言及は、すべての可能な対応する共鳴構造についての言及であると考えられる。

40

【0054】

アリール置換基、Ar³

アリール置換基であるAr³は、C₅~₂₀アリール基であり、任意に置換されていてもよい。

ある実施形態において、Ar³はC₅~₂₀ヘテロアリール基であり、かつ任意に置換されていてもよい。ある実施形態において、Ar³は単環式C₅~₂₀ヘテロアリール基であり、かつ任意に置換されていてもよい。ある実施形態において、Ar³は単環式C₅~₆ヘテロアリール

50

基であり、かつ任意に置換されていてもよい。

ある実施形態において、 Ar^3 は $\text{C}_5 \sim 20$ カルボアリール基であり、かつ任意に置換されていてもよい。ある実施形態において、 Ar^3 は単環式 $\text{C}_5 \sim 20$ カルボアリール基であり、かつ任意に置換されていてもよい。ある実施形態において、 Ar^3 は単環式 $\text{C}_5 \sim 6$ カルボアリール基であり、かつ任意に置換されていてもよい。ある実施形態において、 Ar^3 はフェニル基であり、かつ任意に置換されていてもよい。

【0055】

ある実施形態において、 Ar^3 は、次の：

ベンゼン、ピリジン、ピリミジン、フラン、インドール、インダゾール、ベンズトリアゾール、ピロール、イミダゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ナフタレン、キノリン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、フルオレン、アクリジン、およびカルバゾール
の1つから誘導される $\text{C}_5 \sim 20$ アリール基である。

【0056】

ある実施形態において、 Ar^3 は、次の：

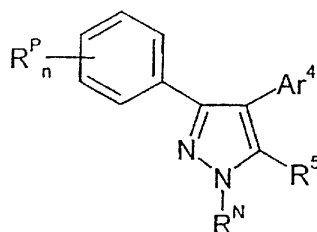
ベンゼン、ピリジン、フラン、インドール、ピロール、イミダゾール、チアゾール、イソチアゾール、ナフタレン、キノリン、ベンズイミダゾール、ベンゾチオフラン、ベンゾチアゾール、フルオレン、アクリジン、およびカルバゾール
の1つから誘導される $\text{C}_5 \sim 20$ アリール基である。

【0057】

ある好ましい実施形態において、 Ar^3 は任意に置換されたフェニル基であり、化合物は次の式(式中、 n は0～5の整数であり、各 R^p は独立してフェニル置換基である)をもつ。

【0058】

【化7】



(2)

【0059】

ある実施形態において、 n は0～5の整数である。

ある実施形態において、 n は1～5の整数である。

ある実施形態において、 n は0～4の整数である。

ある実施形態において、 n は1～4の整数である。

ある実施形態において、 n は0～3の整数である。

ある実施形態において、 n は1～3の整数である。

ある実施形態において、 n は0～2の整数である。

ある実施形態において、 n は1または2である。

ある実施形態において、 n は0または1である。

ある実施形態において、 n は5である。

ある実施形態において、 n は4である。

ある実施形態において、 n は3である。

ある実施形態において、 n は2である。

ある実施形態において、 n は1である。

ある実施形態において、 n は0である。

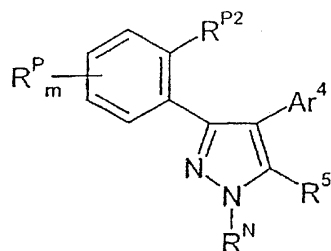
【0060】

ある好ましい実施形態において、 Ar^3 は、置換されたフェニル基であり、化合物は次の

式(式中、 m は0～4の整数であり、各 R^P は独立して、フェニル置換基である)をもつ。

【0061】

【化8】



(3)

10

【0062】

ある実施形態において、 m は0～4の整数である。

ある実施形態において、 m は1～4の整数である。

ある実施形態において、 m は0～3の整数である。

ある実施形態において、 m は1～3の整数である。

ある実施形態において、 m は0～2の整数である。

ある実施形態において、 m は1または2である。

ある実施形態において、 m は0または1である。

ある実施形態において、 m は4である。

ある実施形態において、 m は3である。

ある実施形態において、 m は2である。

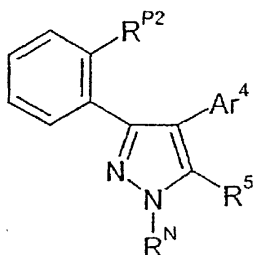
ある実施形態において、 m は1である。

ある実施形態において、 m は0である。

ある実施形態において、化合物は次の式をもつ：

【0063】

【化9】



(4)

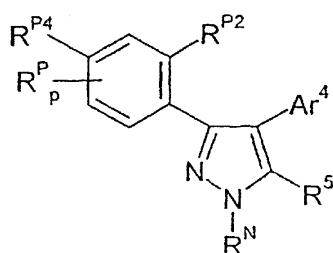
30

【0064】

ある好ましい実施形態において、 Ar^3 は、置換されたフェニル基であり、化合物は次の式(式中、 p は0～3の整数であり、各 R^P は独立して、フェニル置換基である)をもつ。

【0065】

【化10】



(5)

40

【0066】

ある実施形態において、 p は0～3の整数である。

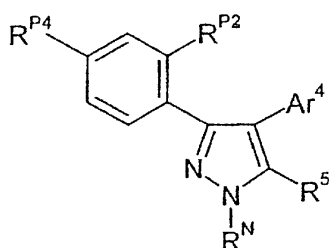
50

ある実施形態において、 p は1～3の整数である。
 ある実施形態において、 p は0～2の整数である。
 ある実施形態において、 p は1または2である。
 ある実施形態において、 p は0または1である。
 ある実施形態において、 p は3である。
 ある実施形態において、 p は2である。
 ある実施形態において、 p は1である。
 ある実施形態において、 p は0である。
 ある実施形態において、化合物は次の式をもつ：

【0067】

10

【化11】



(6)

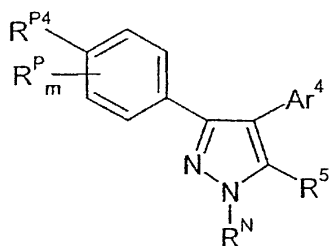
【0068】

20

ある好ましい実施形態において、 Ar^3 は、置換されたフェニル基であり、化合物は次の式(式中、 m は0～4の整数であり(上述したように)、各 R^p は独立して、フェニル置換基である)をもつ。

【0069】

【化12】



(7)

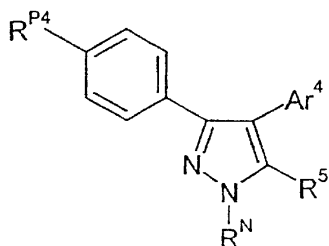
30

【0070】

ある実施形態において、化合物は次の式をもつ：

【0071】

【化13】



(8)

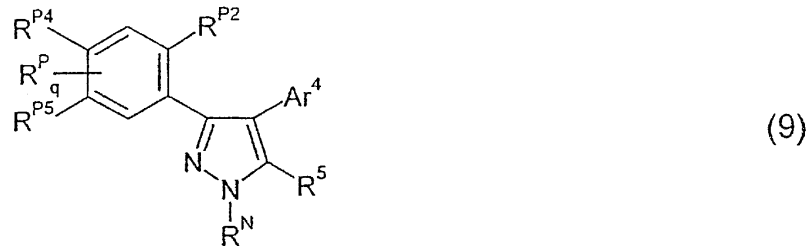
40

【0072】

ある好ましい実施形態において、 Ar^3 は、置換されたフェニル基であり、化合物は次の式(式中、 q は0～2の整数であり、各 R^p は独立して、フェニル置換基である)をもつ。

【0073】

【化 1 4】



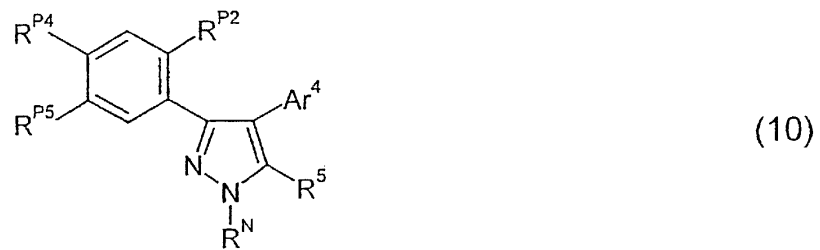
【0 0 7 4】

10

ある実施形態において、qは0～2の整数である。
 ある実施形態において、qは1または2である。
 ある実施形態において、qは0または1である。
 ある実施形態において、qは2である。
 ある実施形態において、qは1である。
 ある実施形態において、qは0である。
 ある実施形態において、化合物は次の式をもつ：

【0 0 7 5】

【化 1 5】



20

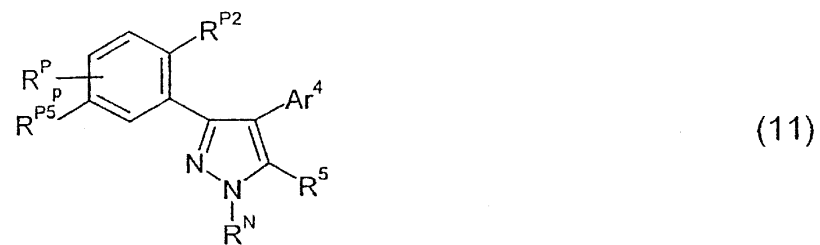
【0 0 7 6】

ある好ましい実施形態において、Ar³は、置換されたフェニル基であり、化合物は次の式(式中、pは0～3の整数であり(上で定義したように)、各R^pは独立して、フェニル置換基である)をもつ。

30

【0 0 7 7】

【化 1 6】



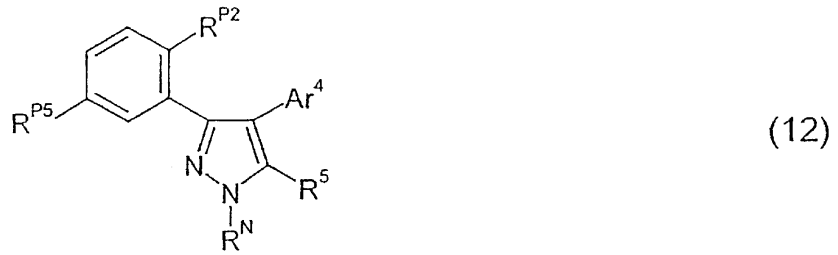
40

【0 0 7 8】

ある実施形態において、化合物は次の式をもつ：

【0 0 7 9】

【化 1 7】



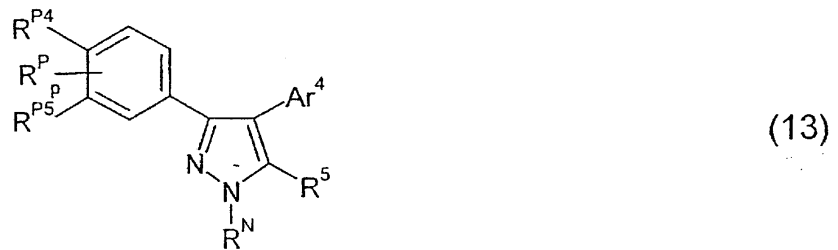
【0080】

10

ある好ましい実施形態において、Ar³は、置換されたフェニル基であり、化合物は次の式(式中、pは0~3の整数であり(上で定義したように)、各R^pは独立して、フェニル置換基である)をもつ。

【0081】

【化 1 8】



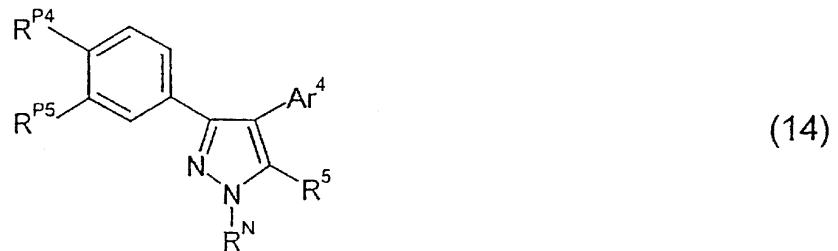
20

【0082】

ある実施形態において、化合物は次の式をもつ：

【0083】

【化 1 9】



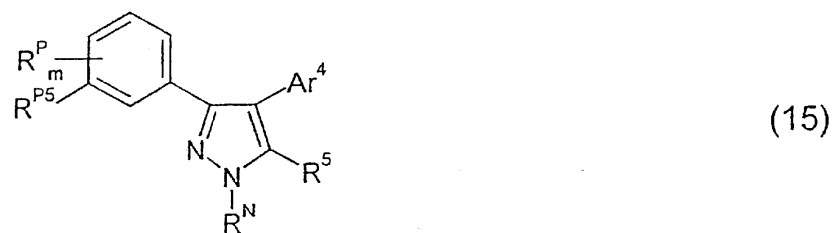
30

【0084】

ある好ましい実施形態において、Ar³は、置換されたフェニル基であり、化合物は次の式(式中、mは0~4の整数であり(上で定義したように)、各R^pは独立して、フェニル置換基である)をもつ。

【0085】

【化 2 0】



40

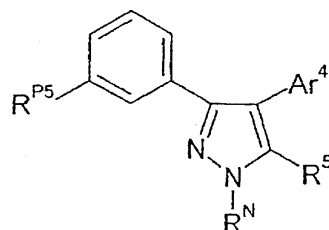
【0086】

50

ある実施形態において、化合物は次の式をもつ：

【0087】

【化21】



(16)

10

【0088】

フェニル置換基、 R^P

各フェニル置換基、 R^P は以下に定義されるとおりである。

ある実施形態において、次の項で論じるように、あるフェニル置換基(例えば、 R^{P2} 、 R^P 、 R^{P5})は、より狭く定義される。

フェニル置換基、 R^P の例は、制限されないが、以下の「置換基」の見出しの下で記載されるものを含む。

【0089】

Ar^3 については、好ましくは、 R^{P4} および R^{P5} が、これらが結合する環原子と共に環状構造、例えば、親のフェニル環に縮合する環を形成しないことが記載される。

20

ある実施形態において、各 R^P は独立して：

ハロゲン；

ヒドロキシ；

エーテル(例えば、 $C_1 \sim 7$ アルコキシ(例えば非置換の $C_1 \sim 7$ アルコキシ、および $C_1 \sim 7$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim 7$ ヒドロキシアルコキシ、 $C_1 \sim 7$ カルボキシアルコキシ、 $C_1 \sim 7$ アシルオキシアルコキシ、 $C_1 \sim 7$ オキシカルボニルアルコキシ、 $C_1 \sim 7$ オキシカルボニルオキシアルコキシ、 $C_1 \sim 7$ アミノアルコキシ、 $C_1 \sim 7$ アミドアルコキシ、 $C_1 \sim 7$ アシルアミドアルコキシ、 $C_1 \sim 7$ ヒドラジノカルボニルアルコキシ、 $C_1 \sim 7$ アミノカルボニルオキシアルコキシ、 $C_1 \sim 7$ シアノアルコキシ、 $C_5 \sim 20$ アリール- $C_1 \sim 7$ アルコキシなどのような置換の $C_1 \sim 7$ アルコキシを含む))；

30

ホルミル；

アシル(例えば、 $C_1 \sim 7$ アルキルアシル、 $C_5 \sim 20$ アリールアシル)；

カルボキシ；

【0090】

エステル；

アシルオキシ；

オキシカルボニルオキシ；

アミド；

アシルアミド；

アミノカルボニルオキシ；

40

テトラゾリル；

アミノ(例えば、 $C_1 \sim 7$ アミノアルキルアミノを含む)；

ニトロ；

シアノ；

アジド；

スルフヒドリル；

チオエーテル(例えば、 $C_1 \sim 7$ アルキルチオ)；

スルホンアミド；または

【0091】

$C_1 \sim 7$ アルキル(例えば、非置換の $C_1 \sim 7$ アルキル、および $C_1 \sim 7$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 7$ ヒド

50

ロキシアルキル、 $C_1 \sim 7$ カルボキシアルキル、 $C_1 \sim 7$ アシルオキシアルキル、 $C_1 \sim 7$ オキシカルボニルアルキル、 $C_1 \sim 7$ オキシカルボニルオキシアルキル、 $C_1 \sim 7$ アミノアルキル、 $C_1 \sim 7$ アミドアルキル、 $C_1 \sim 7$ アシルアミドアルキル、 $C_1 \sim 7$ アミノカルボニルオキシアルキル、 $C_1 \sim 7$ シアノアルキル、 $C_5 \sim 20$ アリール- $C_1 \sim 7$ アルキルなどのような置換の $C_1 \sim 7$ アルキルを含む)；

$C_3 \sim 20$ ヘテロサイクリル；ならびに

$C_5 \sim 20$ アリール

である。

【0092】

ある実施形態において、置換の $C_1 \sim 7$ アルキル基は、式 $(CH_2)_w J$ の基、Qである。

10

ある実施形態において、wは1～7の整数である。

ある実施形態において、wは1～6の整数である。

ある実施形態において、wは1～5の整数である。

ある実施形態において、wは1～4の整数である。

ある実施形態において、wは1～3の整数である。

ある実施形態において、wは1または2である。

ある実施形態において、wは2～7の整数である。

ある実施形態において、wは2～6の整数である。

ある実施形態において、wは2～5の整数である。

ある実施形態において、wは2～4の整数である。

20

ある実施形態において、wは2～3の整数である。

【0093】

ある実施形態において、wは7である。

ある実施形態において、wは6である。

ある実施形態において、wは5である。

ある実施形態において、wは4である。

ある実施形態において、wは3である。

ある実施形態において、wは2である。

ある実施形態において、wは1である。

【0094】

30

ある実施形態において、Jは独立して：ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、アシルオキシ、オキシカルボニル、オキシカルボニルオキシ、アミノ、アミド、アシルアミド、アミノカルボニルオキシ；シアノ、スルホンアミドまたは $C_5 \sim 20$ アリールである。

ある実施形態において、Jは独立して：ヒドロキシ、アミノ、アミド、アシルアミド、アミノカルボニルオキシまたはスルホンアミドである。

ある実施形態において、Jは独立して：アミノ、アミド、アシルアミド、アミノカルボニルオキシまたはスルホンアミドである。

【0095】

ある実施形態において、各 R^P は独立して：

-F、-Cl、-Br、-I；

40

-OH；

-OMe、-OEt、-O(nPr)、-O(iPr)、-O(nBu)、-O(tBu)、-OCH₂Ph；

-OCF₃、-OCHF₂、-OCH₂F、-OCCl₃、-OCBr₃、-OCH₂CH₂F、-OCH₂CHF₂、-OCH₂CF₃；

-C(=O)H；

-C(=O)Me、-C(=O)Et、-C(=O)(nPr)、-C(=O)(iPr)、-C(=O)(nBu)、-C(=O)(tBu)、-C(=O)Ph

；

【0096】

-C(=O)OH；

-C(=O)OMe、-C(=O)OEt、-C(=O)O(nPr)、-C(=O)O(iPr)、-C(=O)O(nBu)、-C(=O)O(tBu)；

-OC(=O)Me、-OC(=O)Et、-OC(=O)(nPr)、-OC(=O)(iPr)、-OC(=O)(nBu)、-OC(=O)(tBu)；

50

-OC(=O)OMe、-OC(=O)OEt、-OC(=O)O(nPr)、-OC(=O)O(iPr)、-OC(=O)O(nBu)、-OC(=O)O(tBu) ;

-C(=O)NH₂、-C(=O)NHMe、-C(=O)NHEt、-C(=O)NH(nPr)、-C(=O)NH(iPr)、-C(=O)NH(nBu)、-C(=O)NH(tBu)、-C(=O)NMe₂、-C(=O)NEt₂、-C(=O)N(nPr)₂、-C(=O)N(iPr)₂、-C(=O)N(nBu)₂、-C(=O)N(tBu)₂ ;

-NHC(=O)Me、-NHC(=O)Et、-NHC(=O)(nPr)、-NHC(=O)(iPr)、-NHC(=O)(nBu)、-NHC(=O)(tBu)、-NHC(=O)Ph、スクシンイミジル、マレイミジル ;

テトラゾリル ;

【 0 0 9 7 】

-NH₂、-NHMe、-NHEt、-NH(nPr)、-NH(iPr)、-NH(nBu)、-NH(tBu)、-NMe₂、-NEt₂、-N(nPr)₂、-N(iPr)₂、-N(nBu)₂、-N(tBu)₂ ; 10

-NH(CH₂)₂NH₂、-NH(CH₂)₃NH₂、-NH(CH₂)₄NH₂、-NH(CH₂)₅NH₂、-NH(CH₂)₆NH₂、-NHCH₂NH(Me)、-NH(CH₂)₂NH(Me)、-NH(CH₂)₃NH(Me)、-NH(CH₂)₄NH(Me)、-NH(CH₂)₅NH(Me)、-NH(CH₂)₆NH(Me)、-NHCH₂NH(Et)、-NH(CH₂)₂NH(Et)、-NH(CH₂)₃NH(Et)、-NH(CH₂)₄NH(Et)、-NH(CH₂)₅NH(Et)、-NH(CH₂)₆NH(Et) ;

-NO₂ ;

-CN ;

-N₃ ;

-SH ;

-SMe、-SEt、-S(nPr)、-S(iPr)、-S(nBu)、-S(tBu)、-SCH₂Ph ; 20

-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHMe、-S(=O)₂NMe₂、-S(=O)₂NHEt、-S(=O)₂NEt₂、-S(=O)₂NH(nPr)、-S(=O)₂N(nPr)₂、-S(=O)₂NH(iPr)、-S(=O)₂N(iPr)₂、-S(=O)₂NH(nBu)、-S(=O)₂N(nBu)₂、-S(=O)₂NH(tBu)、-S(=O)₂N(tBu)₂、-S(=O)₂NHPh ;

【 0 0 9 8 】

-Me、-Et、-nPr、-iPr、-nBu、-tBu ;

-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CCl₃、-CBr₃、-CH₂CH₂F、-CH₂CHF₂、-CH₂CF₃ ;

例えば -CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-CH(OH)CH₂OH ;

-CH₂COOH、-CH₂CH₂COOH、-CH₂CH₂CH₂COOH ;

-CH₂OC(=O)Me、-CH₂CH₂OC(=O)Me、-CH=CHOC(=O)Me ;

-CH₂C(=O)OMe、-CH₂CH₂C(=O)OMe、-CH=CHC(=O)OMe ; 30

-CH₂OC(=O)OMe、-CH₂CH₂OC(=O)OMe、-CH=CHOC(=O)OMe ;

-CH₂NH₂、-CH₂CH₂NH₂、-CH=CHNH₂、-CH₂CH₂NMe₂ ;

-CH₂NHC(=O)Me、-CH₂CH₂NHC(=O)Me、-CH=CHNHC(=O)Me ;

-CH₂C(=O)NH₂、-CH₂CH₂C(=O)NH₂、-CH=CHC(=O)NH₂ ;

-CH₂OC(=O)NH₂、-CH₂CH₂OC(=O)NH₂、-CH=CHOC(=O)NH₂ ;

-CH₂CN、-CH₂CH₂CN、-CH=CHCN

を含む-(CH₂)_wJ (上で定義したような)

である。

【 0 0 9 9 】

ある実施形態において、各R^Pは独立して : 40

-F、-Cl、-Br、-I、-Me、-Et、-iPr、-tBu、-CN、-CF₃、-OH、-OMe、-OEt、-O(iPr)、-OCF₃、-OPh、-SMe、-SCF₃、-NH₂、-NMe₂、-NEt₂、-CONH₂、-NHC(=O)Me、-C(=O)Me、-NO₂、-SO₂NH₂、-Ph、または-(CH₂)_wJ (上で定義したような)

である。

【 0 1 0 0 】

ある実施形態において、少なくとも1つのR^P、R^{P2}、R^{P4}、R^{P5}は、-(CH₂)_wJ (上で定義したような)である。

ある実施形態において、少なくとも1つのR^{P4}は、-(CH₂)_wJ (上で定義したような)である。

ある実施形態において、少なくとも1つのR^{P5}は、-(CH₂)_wJ (上で定義したような)であ 50

る。

ある実施形態において、 R^P 、 R^{P2} 、 R^{P4} 、 R^{P5} 基の1つのみが、 $-(CH_2)_wJ$ （上で定義したような）である。

【0101】

フェニル置換基、 R^{P2}

ある実施形態において、 R^{P2} は独立して、 R^P について上で定義したとおりである。

ある実施形態において、 R^{P2} は独立して：水素；ハロゲン；ヒドロキシ；エーテル；ホルミル；アシル；カルボキシ；エステル；アシルオキシ；オキシカルボニルオキシ；アミド；アシルアミド；アミノカルボニルオキシ；テトラゾリル；アミノ；ニトロ；シアノ；アジド；スルフヒドリル；チオエーテル；スルホンアミド； $C_1 \sim 7$ アルキル； $C_3 \sim 20$ ヘテロサイクリル；または $C_5 \sim 20$ アリールである。

10

【0102】

ある実施形態において、 R^{P2} は独立して：

ヒドロキシ；

ハロゲン；または

$C_1 \sim 4$ アルキル（例えば、置換の $C_1 \sim 4$ アルキルを含む）である。

ある実施形態において、 R^{P2} は独立して：

-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-Me、-Et、-nPr、-iPr、-nBu、-iBu、-sBu、-tBu、または $-CF_3$ である。

20

【0103】

ある実施形態において、 R^{P2} は独立して：

ヒドロキシ；

ハロゲン；または

$C_1 \sim 2$ アルキル（例えば、置換の $C_1 \sim 2$ アルキルを含む）である。

ある実施形態において、 R^{P2} は独立して：

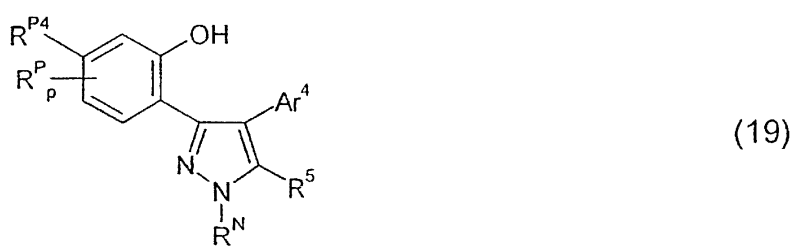
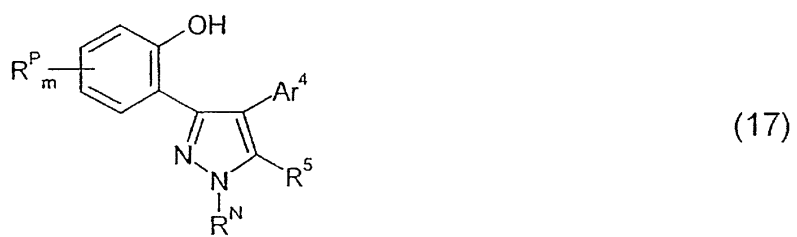
-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-Me、-Et、または $-CF_3$ である。

ある実施形態において、 R^{P2} は、例えば、次の式の化合物のように、-OHである。

【0104】

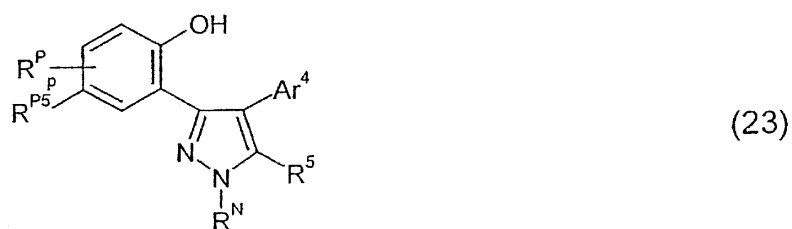
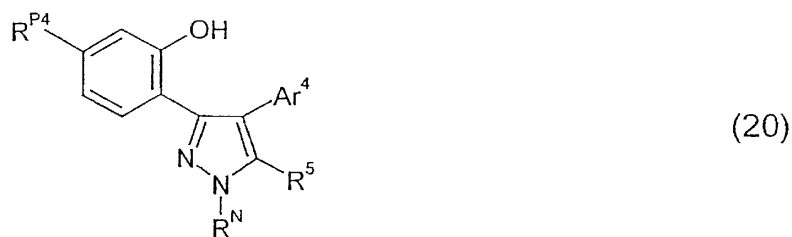
30

【化 2 2】



【 0 1 0 5】

【化 2 3】



【0106】

フェニル置換基、 R^{P4}

ある実施形態において、 R^{P4} は独立して、 R^P について上で定義したとおりである。

ある実施形態において、 R^{P4} は独立して：水素；ハロゲン；ヒドロキシ；エーテル；ホルミル；アシル；カルボキシ；エステル；アシルオキシ；オキシカルボニルオキシ；アミド；アシルアミド；アミノカルボニルオキシ；テトラゾリル；アミノ；ニトロ；シアノ；アジド；スルフヒドリル；チオエーテル；スルホンアミド； $C_1 \sim 7$ アルキル； $C_3 \sim 20$ ヘテロサイクリル；または $C_5 \sim 20$ アリールである。

【0107】

ある実施形態において、 R^{P4} は独立して：

ヒドロキシ；

ハロゲン；または

$C_1 \sim 4$ アルキル(例えば、置換の $C_1 \sim 4$ アルキルを含む)
である。

ある実施形態において、 R^{P4} は独立して：

10

20

30

40

50

-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-Me、-Et、-nPr、-iPr、-nBu、-iBu、-sBu、-tBu、-CF₃、または-(CH₂)_wJ（上で定義したような）である。

【0108】

ある実施形態において、R^{P4}は独立して：

ヒドロキシ；

ハロゲン；または

C₁~₂アルキル(例えば、置換のC₁~₂アルキルを含む)。

ある実施形態において、R^{P4}は独立して：

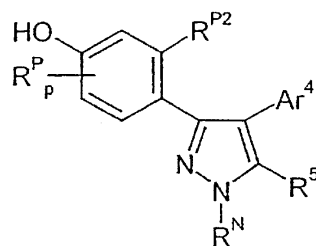
-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-Me、-Et、-CF₃、または-(CH₂)_wJ（上で定義したような）である。

10

ある実施形態において、R^{P4}は独立して、例えば、次の式の化合物のように、-OHである：

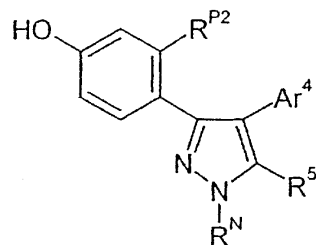
【0109】

【化24】

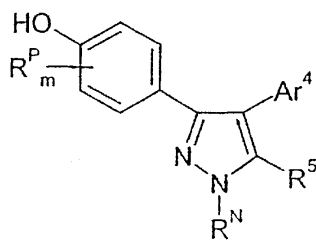


(25)

20



(26)

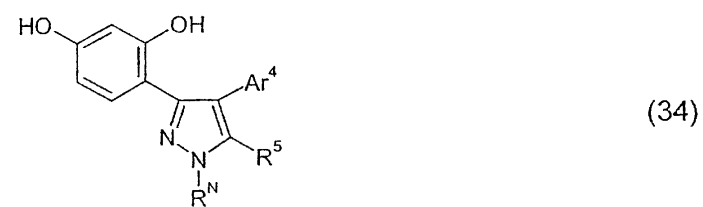
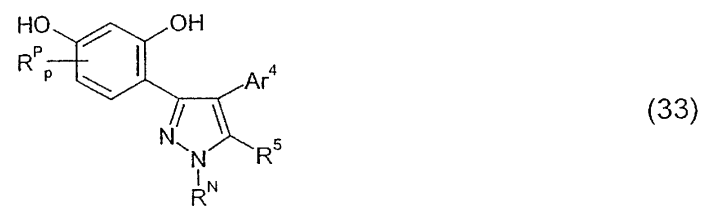
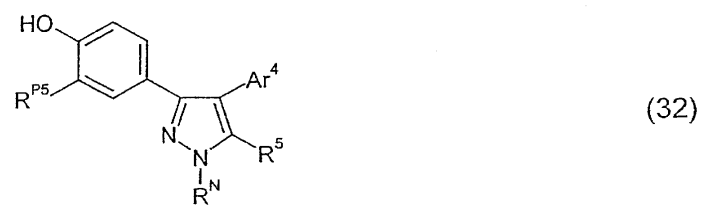
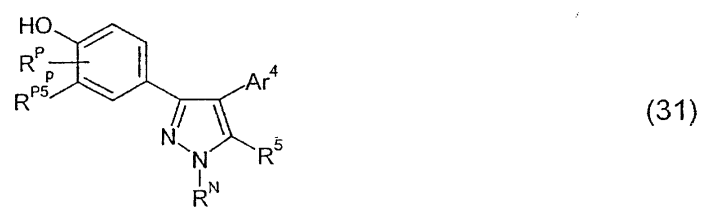
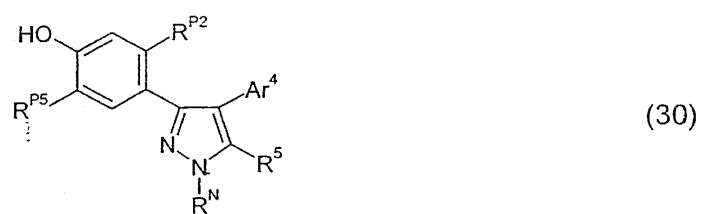
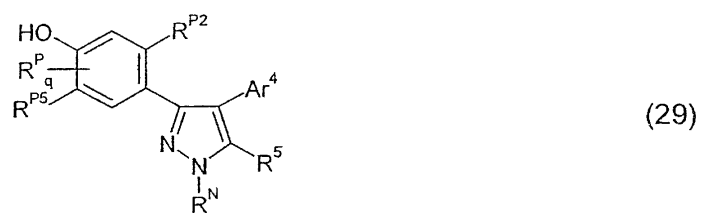
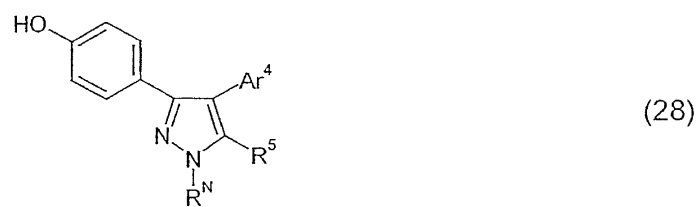


(27)

30

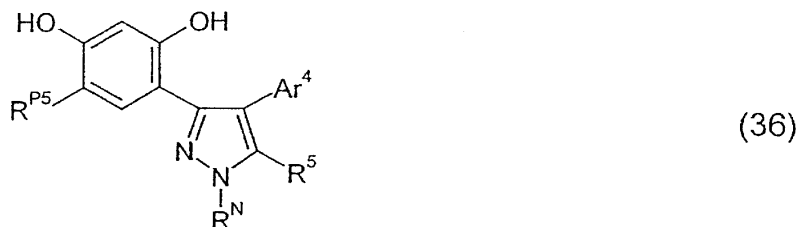
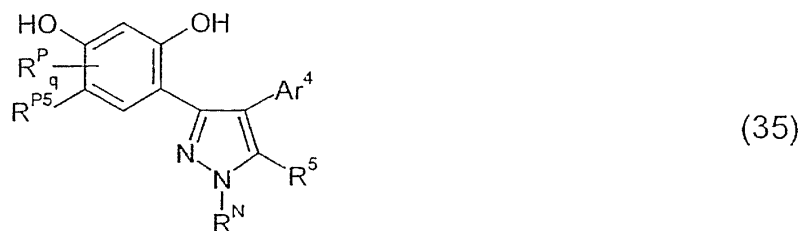
【0110】

【化 2 5】



【 0 1 1 1 】

【化 2 6】



10

【0 1 1 2】

フェニル置換基、 R^{P5}

ある実施形態において、 R^{P5} は独立して、 R^P について上で定義したとおりである。

ある実施形態において、 R^{P5} は独立して： ハロゲン；ヒドロキシ；エーテル；ホルミル；アシル；カルボキシ；エステル；アシルオキシ；オキシカルボニルオキシ；アミド；アシルアミド；アミノカルボニルオキシ；テトラゾリル；アミノ；ニトロ；シアノ；アジド；スルフヒドリル；チオエーテル；スルホンアミド； $C_1 \sim 7$ アルキル； $C_3 \sim 20$ ヘテロサイクリル；または $C_5 \sim 20$ アリールである。

20

【0 1 1 3】

ある実施形態において、 R^{P5} は独立して：

ヒドロキシ；

ハロゲン；

$C_1 \sim 4$ アルキル(例えば、置換の $C_1 \sim 4$ アルキルを含む)；または

$C_5 \sim 20$ アリール

である。

30

ある実施形態において、 R^{P5} は独立して：

-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-Me、-Et、-nPr、-iPr、-nBu、-iBu、-sBu、-tBu、-CF₃、-(CH₂)_wJ (上で定義したような)、または-Phである。

【0 1 1 4】

ある実施形態において、 R^{P5} は独立して：

ハロゲン；

$C_1 \sim 4$ アルキル(例えば、置換の $C_1 \sim 4$ アルキルを含む)；または

$C_5 \sim 20$ アリールである。

ある実施形態において、 R^{P5} は独立して：

-F、-Cl、-Br、-I、-Me、-Et、-nPr、-iPr、-nBu、-iBu、-sBu、-tBu、-CF₃、-(CH₂)_wJ (上で定義したような)、または-Phである。

40

【0 1 1 5】

ある実施形態において、 R^{P5} は独立して：

ヒドロキシ；

ハロゲン；または

$C_1 \sim 4$ アルキル(例えば、置換の $C_1 \sim 4$ アルキルを含む)である。

ある実施形態において、 R^{P5} は独立して：

-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-Me、-Et、-nPr、-iPr、-nBu、-iBu、-sBu、-tBu、-CF₃、または-(CH₂)_wJ (上で定義したような)である。

【0 1 1 6】

50

ある実施形態において、 R^{P5} は独立して：
ハロゲン；または

$C_1 \sim 4$ アルキル(例えば、置換の $C_1 \sim 4$ アルキルを含む)である。

ある実施形態において、 R^{P5} は独立して：

-F、-Cl、-Br、-I、-Me、-Et、-nPr、-iPr、-nBu、-iBu、-sBu、-tBu、-CF₃、または-(CH₂)_wJ (上で定義したような)である。

ある実施形態において、 R^{P5} は独立して：-(CH₂)_wJ (上で定義したような)である。

ある実施形態において、 R^{P5} は独立して：-Meまたは-iPrである。

【0117】

アリール置換基、Ar⁴

アリール置換基、Ar⁴は独立して、 $C_5 \sim 20$ アリール基であり、かつ任意に置換されていてもよい。

ある実施形態において、Ar⁴は独立して、 $C_5 \sim 20$ ヘテロアリール基であり、かつ任意に置換されていてもよい。ある実施形態において、Ar⁴は独立して、単環式 $C_5 \sim 20$ ヘテロアリール基であり、かつ任意に置換されていてもよい。ある実施形態において、Ar⁴は独立して、単環式 $C_5 \sim 6$ ヘテロアリール基であり、かつ任意に置換されていてもよい。

【0118】

ある実施形態において、Ar⁴は独立して、 $C_5 \sim 20$ カルボアリール基であり、かつ任意に置換されていてもよい。ある実施形態において、Ar⁴は独立して、単環式 $C_5 \sim 20$ カルボアリール基であり、かつ任意に置換されていてもよい。ある実施形態において、Ar⁴は独立して、単環式 $C_5 \sim 6$ カルボアリール基であり、かつ任意に置換されていてもよい。

【0119】

ある実施形態において、Ar⁴は独立して、次の：ベンゼン、ピリジン、フラン、インドール、ピロール、イミダゾール、チアゾール、イソチアゾール、ナフタレン、キノリン、ベンズイミダゾール、ベンゾチオフラン、ベンゾチアゾール、ベンゾジオキサラン、ベンゾジオキサン、ベンゾジオキセタン、フルオレン、アクリジン、およびカルバゾールの1つから誘導され、かつ任意に置換されていてもよい $C_5 \sim 20$ アリール基である。

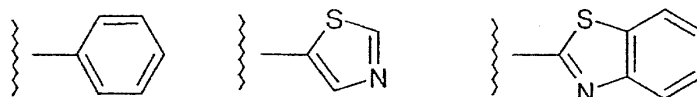
ある実施形態において、Ar⁴は独立して、次の：ベンゼン、チアゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾジオキサラン、ベンゾジオキサン、およびベンゾジオキセタンの1つから誘導され、かつ任意に置換されていてもよい $C_5 \sim 20$ アリール基である。

【0120】

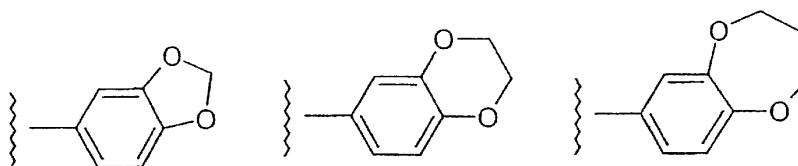
ある実施形態において、Ar⁴は独立して：フェニル、チアゾール-5-イル、ベンゾチアゾール-2-イル、ベンゾジオキサラン-5-イル、ベンゾジオキサン-6-イル、またはベンゾジオキセタン-7-イルであり；かつ任意に置換されていてもよい。

【0121】

【化27】



フェニル チアゾール-5-イル ベンゾチアゾール-2-イル



ベンゾジオキサラン-5-イル ベンゾジオキサン-6-イル ベンゾジオキセタン-7-イル

【0122】

ある実施形態において、 Ar^4 は独立して、次の：ベンゼン、チアゾール、およびベンゾチアゾールの1つから誘導され、かつ任意に置換されていてもよい $C_5 \sim 20$ アリール基である。

ある実施形態において、 Ar^4 は独立して：フェニル、チアゾール-5-イル、またはベンゾチアゾール-2-イルであり；かつ任意に置換されていてもよい。

ある実施形態において、 Ar^4 は独立してフェニルであり、かつ任意に置換されていてもよい。

【0123】

ある実施形態において、 Ar^4 は独立して、次の：ベンゾジオキサラン、ベンゾジオキサン、およびベンゾジオキセタンの1つから誘導され、かつ任意に置換されていてもよい $C_5 \sim 20$ アリール基である。

ある実施形態において、 Ar^4 は独立して：ベンゾジオキサラン-5-イル、ベンゾジオキサン-6-イル、またはベンゾジオキセタン-7-イルであり；かつ任意に置換されていてもよい。

ある実施形態において、 Ar^4 は独立してフェニルであり、かつ任意に置換されていてもよいが、多環式基を形成するようには置換されていない(つまり、ベンゾジオキサラン-5-イル、ベンゾジオキサン-6-イル、またはベンゾジオキセタン-7-イルのような基は除外される)。

ある実施形態において、 Ar^4 は独立してフェニルであり、かつ任意に置換されていてもよいが、多環式基を形成するようには置換されておらず；そして、 R^{P4} は $C_1 \sim 7$ アルコキシでない。

【0124】

ある実施形態において、 Ar^4 は独立してフェニルであり、かつ任意に置換されていてもよいが、多環式基を形成するようには置換されておらず；そして、 R^{P4} は-OMeでない。

ある実施形態において、 Ar^4 は独立して、非置換のフェニルである。

上述したように、アリール置換基、 Ar^4 は任意に置換されていてもよい。置換基の例は、限定されないが、以下の「置換基」の見出しの下に記載されるものを含む。付加的な例は、 R^P について上で記載されたものを含む。

【0125】

環置換基、 R^5

環置換基、 R^5 は独立して、-Hまたは R^P について上で定義したような置換基である。

ある実施形態において、 R^5 は独立して：

-H；

ヒドロキシ；

ハロゲン；または

$C_1 \sim 4$ アルキル(例えば、置換の $C_1 \sim 4$ アルキルを含む)である。

ある実施形態において、 R^5 は独立して：

-H、-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-Me、-Et、-nPr、-iPr、-nBu、-iBu、-sBu、-tBu、-CF₃、または-(CH₂)_wJ (上で定義したような)である。

【0126】

ある実施形態において、 R^5 は独立して：

-H；

ハロゲン；または

$C_1 \sim 4$ アルキル(例えば、置換の $C_1 \sim 4$ アルキルを含む)である。

ある実施形態において、 R^5 は独立して：

-H、-F、-Cl、-Br、-I、-Me、-Et、-nPr、-iPr、-nBu、-iBu、-sBu、-tBu、-CF₃、または-(CH₂)_wJ (上で定義したような)である。

【0127】

ある実施形態において、 R^5 は独立して：

-H；

ヒドロキシ；または

C₁～₄アルキル(例えば、置換のC₁～₄アルキルを含む)である。

ある実施形態において、R⁵は独立して：

-H、-OH、-Me、-Et、-nPr、-iPr、-nBu、-iBu、-sBu、-tBu、-CF₃、または-(CH₂)_wJ (上で定義したような)である。

【0128】

ある実施形態において、R⁵は独立して：

-H；または

C₁～₄アルキル(例えば、置換のC₁～₄アルキルを含む)である。

ある実施形態において、R⁵は独立して：

-H、-Me、-Et、-nPr、-iPr、-nBu、-iBu、-sBu、-tBu、-CF₃、または-(CH₂)_wJ (上で定義したような)である。

ある実施形態において、R⁵は独立して、-Hでない以外は上述したとおりである。

ある実施形態において、R⁵は独立して、アミド(カルバモイル、カルバミル、アミノカルボニル、カルボキシアミド)：-C(=O)NR¹R²(ここで、R¹およびR²は独立して、アミノ基について定義したようなアミノ置換基である)である。アミド基の例は、限定されないが、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHCH₃、-C(=O)N(CH₃)₂、-C(=O)NHCH₂CH₃、-C(=O)N(CH₂CH₃)₂、-C(=O)NHCH(CH₃)₂、および-C(=O)NHCH₂Phとともに、アミド基(ここで、R¹およびR²は、それらが結合している窒素原子と共に、例えば、ピペリジノカルボニル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル、およびピペラジノカルボニル中のようなヘテロ環状構造を形成する)を含む。

ある実施形態において、R⁵は独立して-Hである。

【0129】

窒素置換基、R^N

窒素置換基、R^Nは独立して：

-H；

C₁～₇アルキル(例えば、置換のC₁～₇アルキルを含む)；

C₃～₂₀ヘテロサイクリル；または

C₅～₂₀アリールである。

ある実施形態において、R^Nは独立して：

-H；

C₁～₄アルキル(例えば、置換のC₁～₄アルキルを含む)；

C₅～₆アリールである。

ある実施形態において、R^Nは独立して：-H、-Me、-Et、-nPr、-iPr、-nBu、-iBu、-sBu、-tBu、-CF₃、-(CH₂)_wJ (上で定義したような)、または-Phである。

【0130】

ある実施形態において、R^Nは独立して、-HまたはC₁～₄アルキル(例えば、置換のC₁～₄アルキルを含む)である。

ある実施形態において、R^Nは独立して：-H、-Me、-Et、-nPr、-iPr、-nBu、-iBu、-sBu、-tBu、-CF₃、または-(CH₂)_wJ (上で定義したような)である。

ある実施形態において、R^Nは独立して：-H、-Me、-Et、-nPr、-iPr、-nBu、または-tBuである。

ある実施形態において、R^Nは独立して：-H、-Me、-Etである。

ある実施形態において、R^Nは独立して、-Hまたは-Meである。

ある実施形態において、R^Nは独立して、-Hでない以外は上で定義したとおりである。

ある実施形態において、R^Nは独立して-Hである。

【0131】

ある実施形態において、化合物は、上記の式(17)～(24)から選択される式である。本実施形態の好ましい観点において、R^Nは独立して-Hである。本実施形態のさらに好ましい観点において、R^{P4}は独立して：ヒドロキシまたはC₁～₇アルコキシであり、より好ましく

10

20

30

40

50

はヒドロキシである。

本実施形態のさらに好ましい観点において、 R^{P5} は、上記の「フェニル置換基 R^{P5} 」の題名の項の実施形態のいずれか1つに定義されたとおりである；好ましくは、 R^{P5} は独立して： $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-Me$ 、 $-Et$ 、 $-nPr$ 、 $-iPr$ 、 $-nBu$ 、 $-iBu$ 、 $-sBu$ 、 $-tBu$ 、 $-CF_3$ 、 $-(CH_2)_wPh$ 、または $-Ph$ （ここで、 w は1~7の整数である）である。

【0132】

本実施形態のさらに好ましい観点において、 R^5 は、上記の「環置換基、 R^5 」の題名の項の実施形態のいずれか1つに定義されたとおりである；好ましくは、 R^5 は独立して： $-H$ 、カルボキシ、 $-Me$ 、 $-Et$ 、 $-nPr$ 、 $-iPr$ 、 $-nBu$ 、 $-iBu$ 、 $-sBu$ 、 $-tBu$ 、 $-CF_3$ 、または $-(CH_2)_wJ$ （ここで、 w は1~7の整数であり、そして J は独立して：ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、アシルオキシ、オキシカルボニル、オキシカルボニルオキシ、アミノ、アミド、アシルアミド、アミノカルボニルオキシ、シアノ、スルホンアミド、または $C_5 \sim 20$ アリールである）である。

10

本実施形態のさらに好ましい観点において、 R^5 は独立して、アミド（カルバモイル、カルバミル、アミノカルボニル、カルボキサミド）： $-C(=O)NR^1R^2$ （ここで、 R^1 および R^2 は独立して、アミノ基について定義したようなアミノ置換基である）である。

本実施形態のさらに好ましい観点において、 Ar^4 は、上記の「アリール置換基、 Ar^4 」の題名の項の実施形態のいずれか1つに定義されたとおりである；好ましくは、 Ar^4 は独立して、次の：ベンゼン、ピリジン、イミダゾール、チアゾール、メチル-チアゾール、ピラゾール、フラン、ベンズイミダゾール、 N -メチル-ベンズイミダゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾジオキサラン、ベンゾジオキササン、およびベンゾジオキセタンの1つから誘導され、かつ任意に置換されていてもよい $C_5 \sim 20$ アリール基である；より好ましくは、 Ar^4 は独立して、 $4-C_1 \sim 7$ アルコキシ-フェニル基、より好ましくは4-メトキシ-フェニル基である。

20

【0133】

本実施形態のさらなる観点において、本発明は、本実施形態で記載のような化合物の有効量を、細胞と接触させることを含む、インビトロまたはインビボでHSP90のATPアーゼ活性を阻害する方法を提供する。本実施形態のさらなる観点において、本発明は、本実施形態で記載のような化合物の治療的有効量を対象に投与することを含む、対象においてHSP90により媒介される症状を治療する方法を提供する。本実施形態のさらなる観点において、本発明は、HSP90により媒介される症状の治療における使用のための、本実施形態で記載のような化合物を提供する。

30

本実施形態のさらなる観点において、本発明は、本実施形態で記載のような化合物の治療的有効量を対象に投与することを含む、対象において非エストロゲン依存性癌を治療する方法を提供する。本実施形態のさらなる観点において、本発明は、非エストロゲン依存性癌の治療における使用のための医薬の製造のための、本実施形態で記載のような化合物の使用を提供する。

本実施形態のさらなる観点において、本発明は、本実施形態で記載のような化合物の治療的有効量を対象に投与することを含む、対象において癌を治療する方法を提供する。本実施形態のさらなる観点において、本発明は、癌の治療における使用のための医薬の製造のための、本実施形態で記載のような化合物の使用を提供する。

40

本実施形態のさらなる観点において、本発明は、ヒトまたは動物の身体の治療の方法における使用のための、本実施形態に記載のような化合物を提供する。本実施形態のさらなる観点において、本発明は、ヒトまたは動物の身体のHSP90により媒介される症状の治療の方法における使用のための、本実施形態に記載のような化合物を提供する。本実施形態のさらなる観点において、本発明は、ヒトまたは動物の身体の癌の治療の方法における使用のための、本実施形態に記載のような化合物を提供する。

本実施形態のさらなる観点において、本発明は、本実施形態に記載のような化合物、および医薬的に許容される担体または希釈剤を含む組成物を提供する。本実施形態のさらなる観点において、本発明は、 Ar^4 がベンゾジオキサラン、ベンゾジオキササン、またはベン

50

ゾジオキセパンでないという条件の下での、本実施形態に記載のような化合物を提供する。

【0134】

本発明のさらなる観点において、本発明は、本発明のいずれの実施形態に記載の化合物の治療的有効量を対象に投与することを含む、対象においてHSP90により媒介される症状を治療する方法を提供する。

本発明のさらなる観点において、本発明は、HSP90により媒介される症状の治療における使用のための医薬の製造のための、本発明の実施形態に記載の化合物の使用を提供する。

【0135】

本発明のさらなる観点において、本発明は、

- a. Ar^3 は、置換もしくは非置換のピロール-3-イル、ピラゾール-3-イル、[1,2,4]トリアゾール-3-イル、[1,2,3]トリアゾール-4-イルまたはテトラゾール-5-イル基でない；
 - b. Ar^4 はピリジルまたはキノリルでない；
 - c. Ar^3 が3,4,5-トリメトキシフェニルであるときに、 Ar^4 は3-アミノ-4-メトキシフェニルでない；
 - d. Ar^4 は、置換または非置換の3-ヒドロキシ-ピラゾール-4-イル基でない
- という条件の下で、本発明のいずれの実施形態に記載の化合物の治療的有効量を対象に投与することを含む、対象において非エストロゲン依存性癌を治療する方法を提供する。

【0136】

本発明のさらなる観点において、本発明は、

- a. Ar^3 は、置換もしくは非置換のピロール-3-イル、ピラゾール-3-イル、[1,2,4]トリアゾール-3-イル、[1,2,3]トリアゾール-4-イルまたはテトラゾール-5-イル基でない；
 - b. Ar^4 はピリジルまたはキノリルでない；
 - c. Ar^3 が3,4,5-トリメトキシフェニルであるときに、 Ar^4 は3-アミノ-4-メトキシフェニルでない；
 - d. Ar^4 は、置換または非置換の3-ヒドロキシ-ピラゾール-4-イル基でない
- という条件の下で、非エストロゲン依存性癌の治療における使用のための医薬の製造のための、本発明のいずれの実施形態に記載の化合物の使用を提供する。

【0137】

本発明のさらなる観点において、本発明は、

- a. Ar^3 は、置換もしくは非置換のピロール-3-イル、ピラゾール-3-イル、[1,2,4]トリアゾール-3-イル、[1,2,3]トリアゾール-4-イルまたはテトラゾール-5-イル基でない；
 - b. Ar^3 、 Ar^4 、 R^5 および R^N の2つ以上は、フェニル、4-ヒドロキシフェニルまたは4-アルコキシフェニル基でない；好ましくは、 Ar^3 、 Ar^4 、 R^5 および R^N の2つ以上は、フェニル、4-ヒドロキシフェニルまたは4-(置換もしくは非置換のアルコキシ-、アルケノキシまたはアルキルオキシ-)フェニル基でない；
 - c. Ar^4 はピリジルまたはキノリルでない；
 - d. Ar^3 が3,4,5-トリメトキシフェニルであるときに、 Ar^4 は3-アミノ-4-メトキシフェニルでない；
 - e. Ar^4 は、置換または非置換の3-ヒドロキシ-ピラゾール-4-イル基でない
- という条件の下で、本発明のいずれの実施形態に記載の化合物の治療的有効量を対象に投与することを含む、対象において癌を治療する方法を提供する。

【0138】

本発明のさらなる観点において、本発明は、

- a. Ar^3 は、置換もしくは非置換のピロール-3-イル、ピラゾール-3-イル、[1,2,4]トリアゾール-3-イル、[1,2,3]トリアゾール-4-イルまたはテトラゾール-5-イル基でない；
- b. Ar^3 、 Ar^4 、 R^5 および R^N の2つ以上は、フェニル、4-ヒドロキシフェニルまたは4-アルコキシフェニル基でない；好ましくは、 Ar^3 、 Ar^4 、 R^5 および R^N の2つ以上は、フェニル、4-ヒドロキシフェニル、または4-(置換もしくは非置換のアルコキシ-、アルケノキシまたは

10

20

30

40

50

アルキニルオキシ-)フェニル基でない；

c. Ar⁴はピリジルまたはキノリルでない；

d. Ar³が3,4,5-トリメトキシフェニルであるときに、Ar⁴は3-アミノ-4-メトキシフェニルでない；

e. Ar⁴は、置換または非置換の3-ヒドロキシ-ピラゾール-4-イル基でない

という条件の下で、癌の治療における使用のための医薬の製造のための、本発明のいずれの実施形態に記載の化合物の使用を提供する。

【0139】

本発明のさらなる観点において、本発明は、

a. Ar³は、置換もしくは非置換のピロール-3-イル、ピラゾール-3-イル、[1,2,4]トリアゾール-3-イル、[1,2,3]トリアゾール-4-イルまたはテトラゾール-5-イル基でない； 10

b. Ar³、Ar⁴、R⁵およびR^Nの2つ以上は、フェニル、4-ヒドロキシフェニルまたは4-アルコキシフェニル基でない；好ましくは、Ar³、Ar⁴、R⁵およびR^Nの2つ以上は、フェニル、4-ヒドロキシフェニルまたは4-(置換もしくは非置換のアルコキシ-、アルケノキシまたはアルキニルオキシ-)フェニル基でない；

c. Ar⁴はピリジルまたはキノリルでない；

d. Ar³が3,4,5-トリメトキシフェニルであるときに、Ar⁴は3-アミノ-4-メトキシフェニルでない；

e. Ar⁴は、置換または非置換の3-ヒドロキシ-ピラゾール-4-イル基でない

という条件の下で、ヒトまたは動物の身体の治療の方法における使用のための、本発明のいずれの実施形態に記載の化合物を提供する。 20

【0140】

本発明のさらなる観点において、本発明は、

a. Ar³は、置換もしくは非置換のピロール-3-イル、ピラゾール-3-イル、[1,2,4]トリアゾール-3-イル、[1,2,3]トリアゾール-4-イルまたはテトラゾール-5-イル基でない；

b. Ar³、Ar⁴、R⁵およびR^Nの2つ以上は、フェニル、4-ヒドロキシフェニルまたは4-アルコキシフェニル基でない；好ましくは、Ar³、Ar⁴、R⁵およびR^Nの2つ以上は、フェニル、4-ヒドロキシフェニルまたは4-(置換もしくは非置換のアルコキシ-、アルケノキシまたはアルキニルオキシ-)フェニル基でない；

c. Ar⁴はピリジルまたはキノリルでない； 30

d. Ar³が3,4,5-トリメトキシフェニルであるときに、Ar⁴は3-アミノ-4-メトキシフェニルでない；

e. Ar⁴は、置換または非置換の3-ヒドロキシ-ピラゾール-4-イル基でない

という条件の下で、ヒトまたは動物の身体の上皮細胞癌の治療の方法における使用のための、本発明のいずれの実施形態に記載の化合物を提供する。

【0141】

本発明のさらなる観点において、本発明は、

a. Ar³は、置換もしくは非置換のピロール-3-イル、ピラゾール-3-イル、[1,2,4]トリアゾール-3-イル、[1,2,3]トリアゾール-4-イルまたはテトラゾール-5-イル基でない；

b. Ar³、Ar⁴、R⁵およびR^Nの2つ以上は、フェニル、4-ヒドロキシフェニルまたは4-アルコキシフェニル基でない；好ましくは、Ar³、Ar⁴、R⁵およびR^Nの2つ以上は、フェニル、4-ヒドロキシフェニルまたは4-(置換もしくは非置換のアルコキシ-、アルケノキシまたはアルキニルオキシ-)フェニル基でない； 40

c. Ar⁴はピリジルまたはキノリルでない；

d. Ar³が3,4,5-トリメトキシフェニルであるときに、Ar⁴は3-アミノ-4-メトキシフェニルでない；

e. Ar⁴は、置換または非置換の3-ヒドロキシ-ピラゾール-4-イル基でない

という条件の下で、ヒトまたは動物の身体の上皮細胞癌の治療の方法における使用のための、いずれに記載の化合物を提供する。

【0142】

本発明のさらなる観点において、本発明は、

- a. Ar^3 は、置換もしくは非置換のピロール-3-イル、ピラゾール-3-イル、[1,2,4]トリアゾール-3-イル、[1,2,3]トリアゾール-4-イルまたはテトラゾール-5-イル基でない；
 - b. Ar^3 、 Ar^4 、 R^5 および R^N の2つ以上は、フェニル、4-ヒドロキシフェニルまたは4-アルコキシフェニル基でない；好ましくは、 Ar^3 、 Ar^4 、 R^5 および R^N の2つ以上は、フェニル、4-ヒドロキシフェニルまたは4-(置換もしくは非置換のアルコキシ-、アルケノキシまたはアルキニルオキシ-)フェニル基でない；
 - c. Ar^4 はピリジルまたはキノリルでない；
 - d. Ar^3 が3,4,5-トリメトキシフェニルであるときに、 Ar^4 は3-アミノ-4-メトキシフェニルでない；
 - e. Ar^4 は、置換または非置換の3-ヒドロキシ-ピラゾール-4-イル基でない
- という条件の下で、本発明のいずれの実施形態による化合物、および医薬的に許容される担体または希釈剤を含む組成物を提供する。

10

【0143】

本発明のさらなる観点において、本発明は、

- a. Ar^3 は、置換もしくは非置換のピロール-3-イル、ピラゾール-3-イル、[1,2,4]トリアゾール-3-イル、[1,2,3]トリアゾール-4-イルまたはテトラゾール-5-イル基でない；
 - b. Ar^3 、 Ar^4 、 R^5 および R^N の2つ以上は、フェニル、4-ヒドロキシフェニルまたは4-アルコキシフェニル基でない；好ましくは、 Ar^3 、 Ar^4 、 R^5 および R^N の2つ以上は、フェニル、4-ヒドロキシフェニルまたは4-(置換もしくは非置換のアルコキシ-、アルケノキシまたはアルキニルオキシ-)フェニル基でない；
 - c. Ar^4 はピリジルまたはキノリルでない；
 - d. Ar^3 が3,4,5-トリメトキシフェニルであるときに、 Ar^4 は3-アミノ-4-メトキシフェニルでない；
 - e. Ar^4 は、置換または非置換の3-ヒドロキシ-ピラゾール-4-イル基でない；
 - f. Ar^4 は、ベンゾジオキサラン、ベンゾジオキサンまたはベンゾジオキセパンでない
- という条件の下での、本発明のいずれの実施形態に記載の化合物を提供する。

20

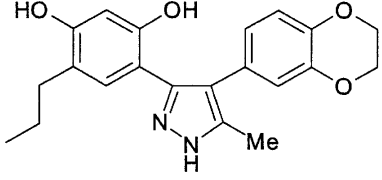
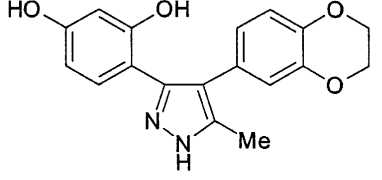
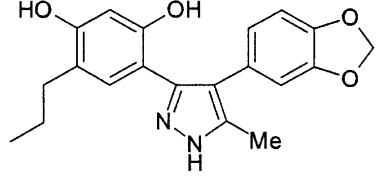
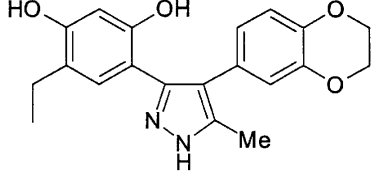
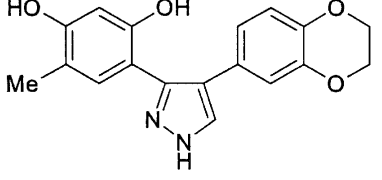
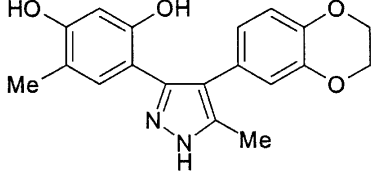
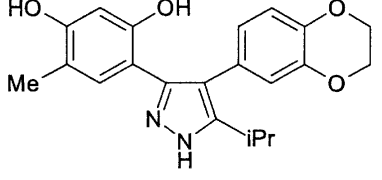
【0144】

いくつかの具体的な実施形態

本発明のいくつかの具体的な実施形態を以下に示す。

30

【表 3 - 1】

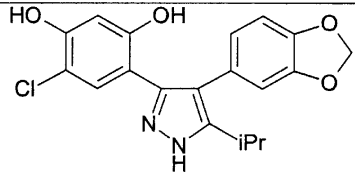
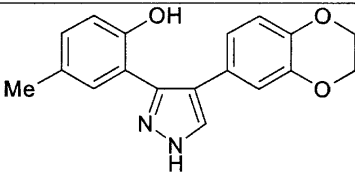
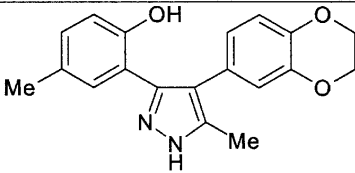
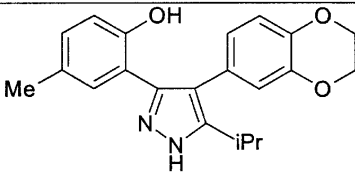
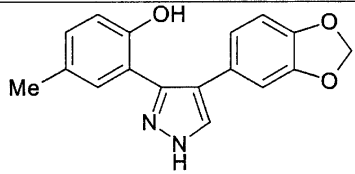
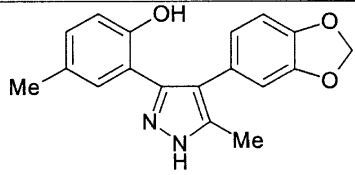
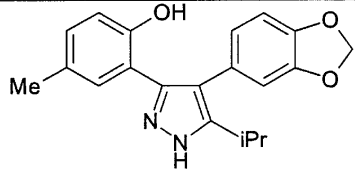
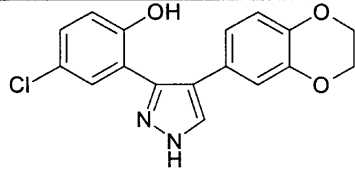
1		CCT018156
2		CCT018157
3		CCT018158
4		CCT018159
5		
6		
7		

【表 3 - 2】

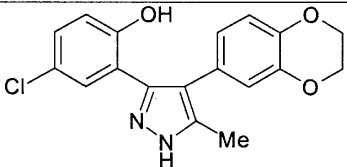
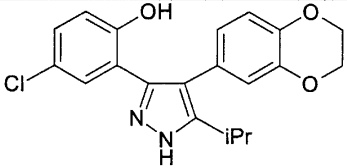
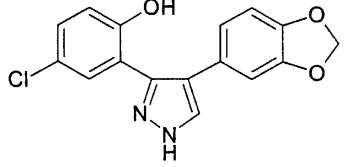
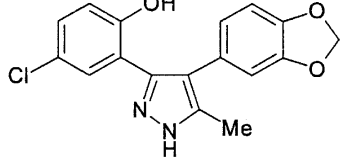
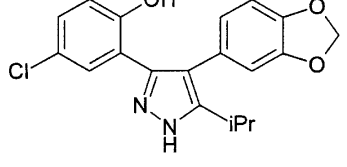
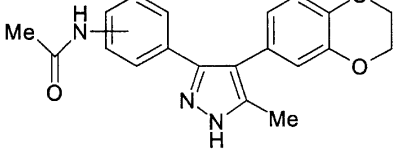
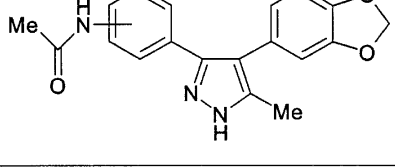
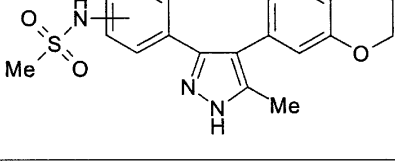
8		
9		10
10		
11		20
12		
13		30
14		
15		40

【 0 1 4 6 】

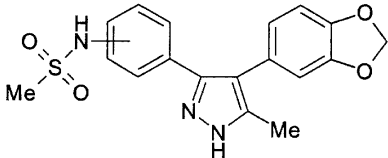
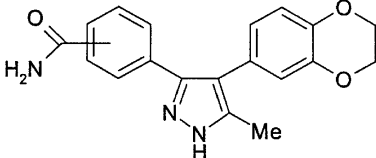
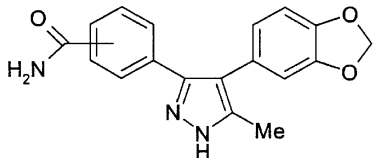
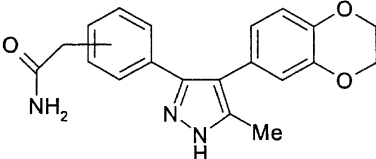
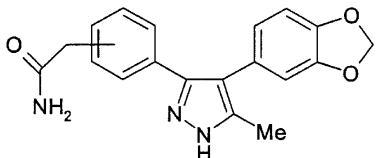
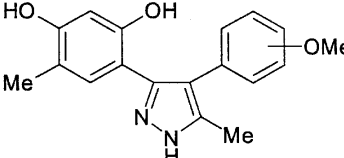
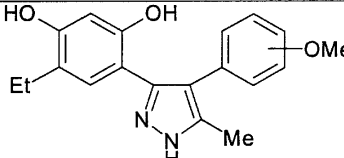
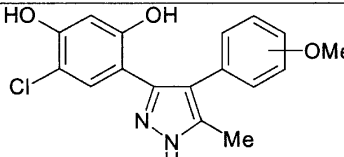
【表 3 - 3】

16		
17		10
18		
19		20
20		
21		30
22		
23		40

【表 3 - 4】

24		
25		10
26		
27		20
28		
29		30
30		
31		40

【表 3 - 5】

32		
33		10
34		
35		20
36		
37		30
38		
39		40

【表 3 - 6】

40		
41		
42		
43		
44		
45		
46		
47		

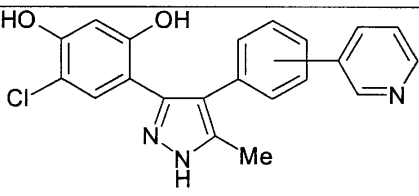
10

20

30

40

【表 3－7】

48		
----	---	--

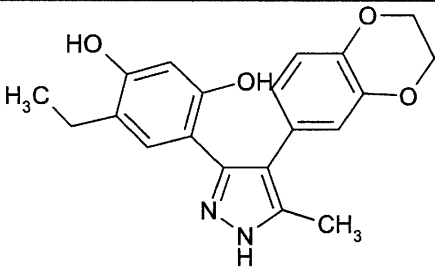
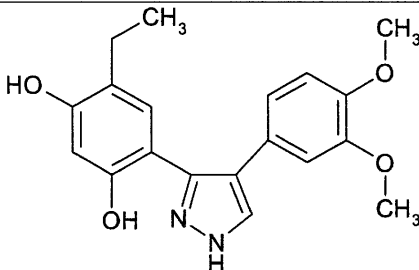
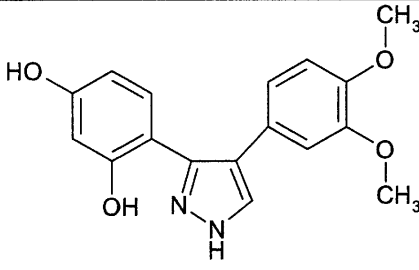
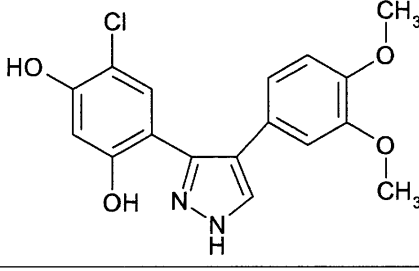
【 0 1 5 1 】

10

本発明のいくつかのさらに具体的な実施形態を以下に示す。

【表 4－1】

IC50: A = <10 μ M; B = 10-100 μ M; C = >100 μ M

実施例	構造	MWt	Hsp90 IC50	コメント
49		352	A	
50		340	A	
51		312	B	
52		347	A	

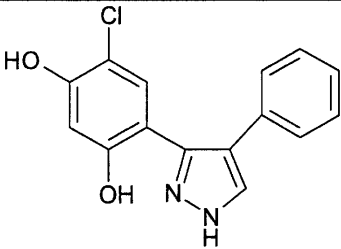
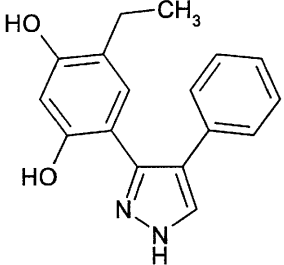
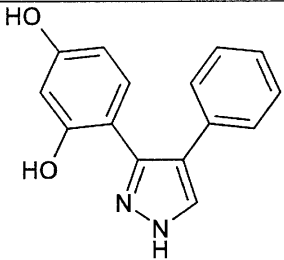
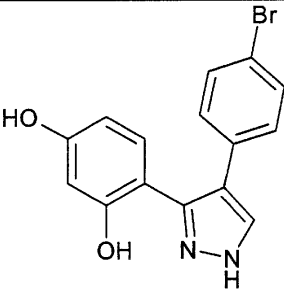
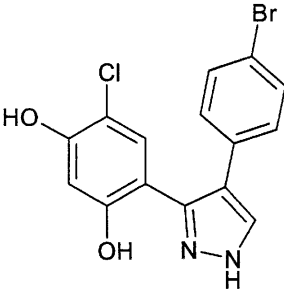
【 0 1 5 2 】

20

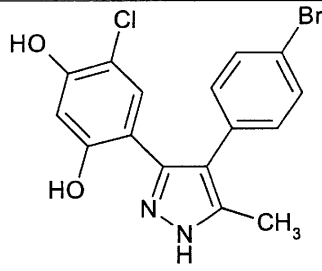
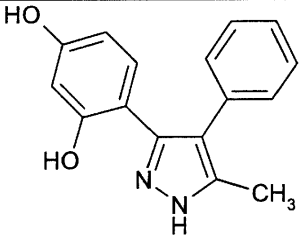
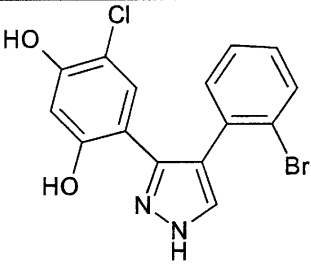
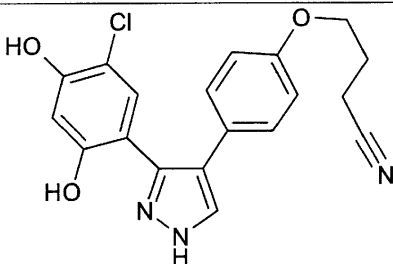
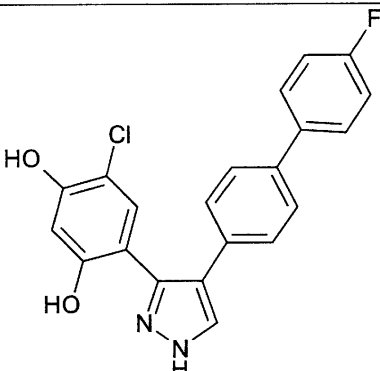
30

40

【表 4 - 2】

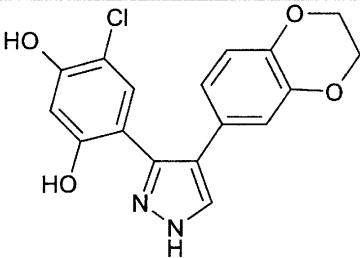
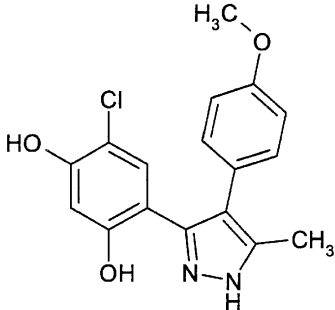
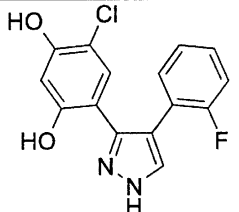
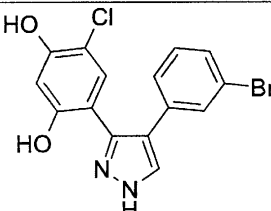
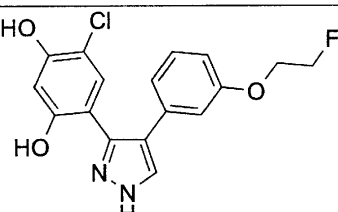
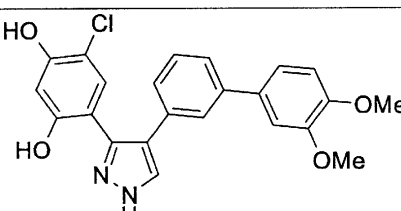
53		287	A	
54		280	A	
55		252	B	
56		331	C	
57		365	A	

【表 4 - 3】

58		380	A	
59		266	C	
60		365	A	
61		370	A	
62		381	A	

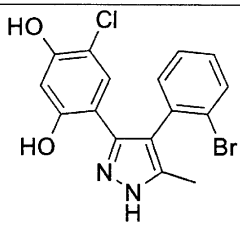
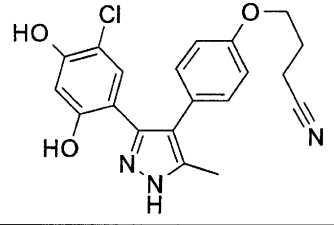
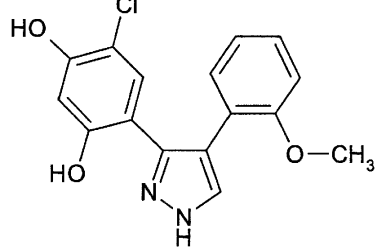
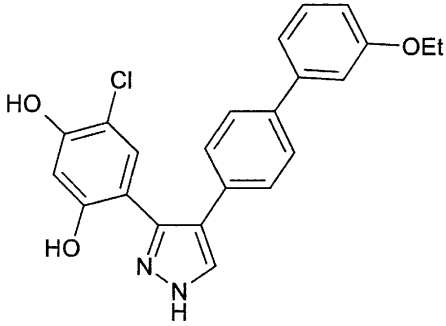
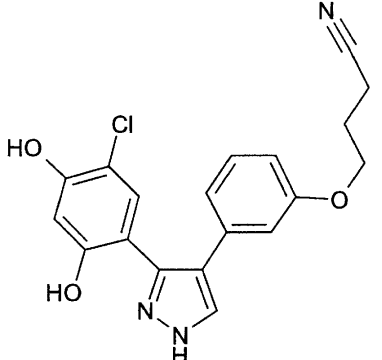
【 0 1 5 4】

【表 4 - 4】

63		345	A	
64		330	A	
65		305	A	
66		366	A	
67		349	A	
68		423	B	

【 0 1 5 5】

【表 4 - 5】

69		380	B	
70		384	A	
71		316	B	
72		407	A	
73		370	A	

【 0 1 5 6 】

10

20

30

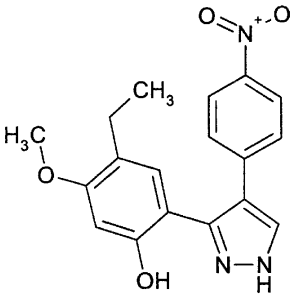
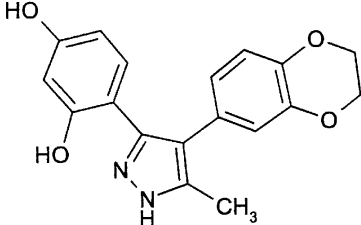
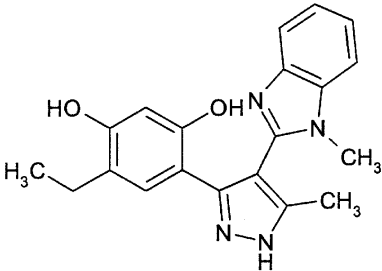
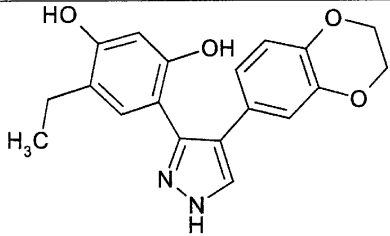
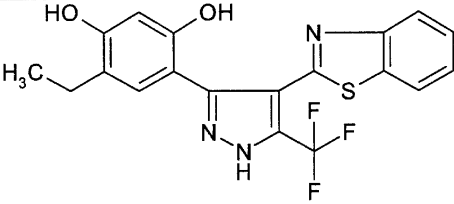
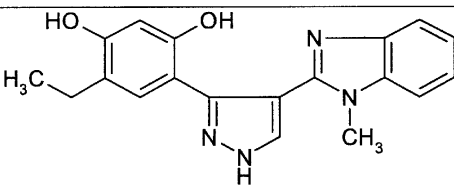
40

【表 4 - 6】

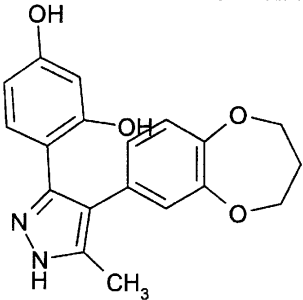
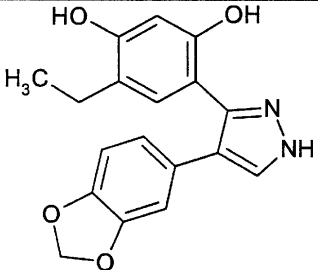
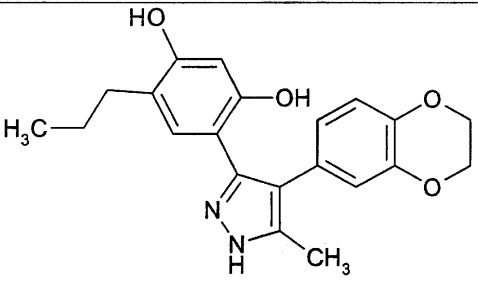
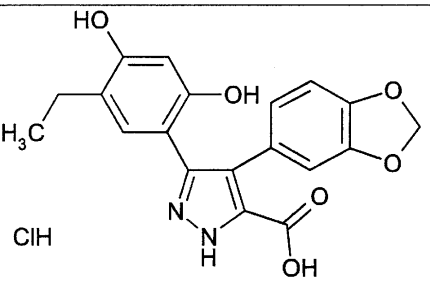
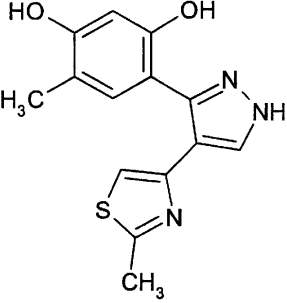
74		370	A	
75		389	A	
76		302	A	
77		317	A	
78		301	A	
79		359	A	

【 0 1 5 7 】

【表 4 - 7】

80		339	B	MH+ = 340
81		324	B	MH+ = 325
82		348	B	MH+ = 349
83		338	A	MH+ = 339
84		405	B	MH+ = 406
85		377	B	MH+ = 377

【表 4 - 8】

86		338	C	MH ⁺ = 339
87		324	A	MH ⁺ = 325
88		366	B	MH ⁺ = 367
89		404	A	MH ⁺ = 405
90		287	B	MH ⁺ = 288

【 0 1 5 9 】

【表 4 - 9】

91		287	B	MH ⁺ = 288
92		296	B	
93		375	A	
94		372	A	
95		400	A	

10

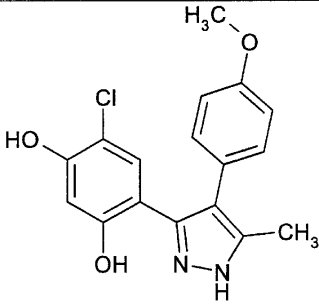
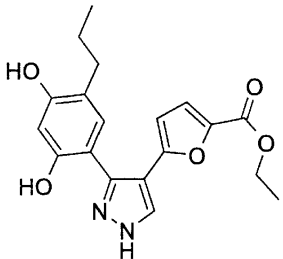
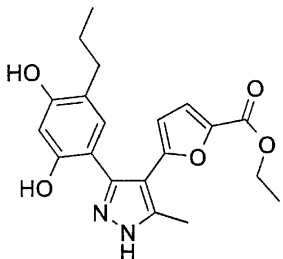
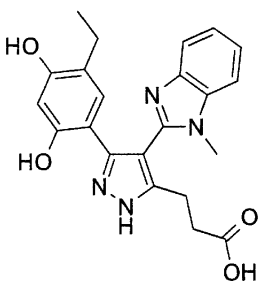
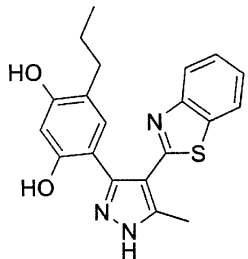
20

30

40

【 0 1 6 0 】

【表 4 - 1 0】

96		330	A	
97		356	B	MH+ = 357
98		370	B	MH+ = 371
99		406	B	MH+ = 407
100		365	B	MH+ = 366

【 0 1 6 1 】

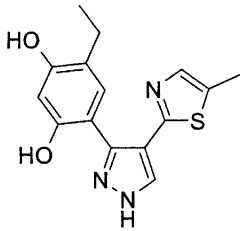
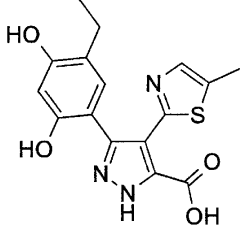
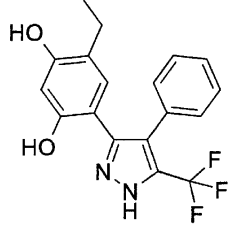
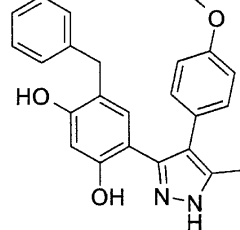
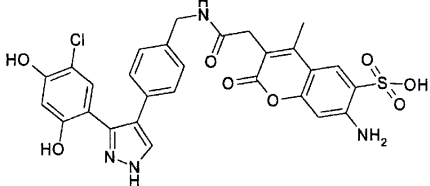
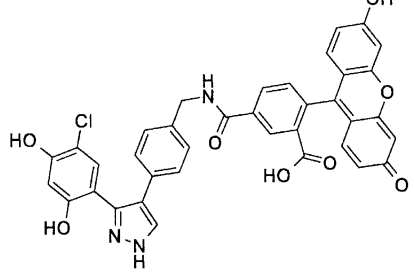
10

20

30

40

【表 4 - 1 1】

101		301	B	MH+ = 302
102		345	B	MH+ = 346
103		348	B	MH+ = 349
104		386	A	
105		611	A	
106		674	A	

【 0 1 6 2】

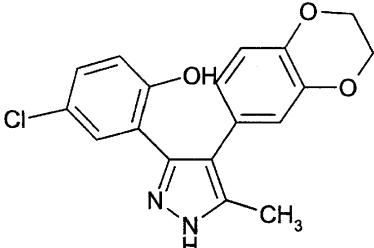
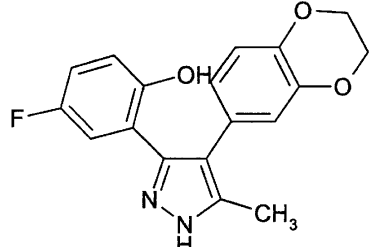
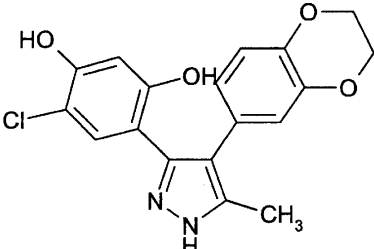
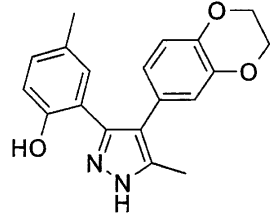
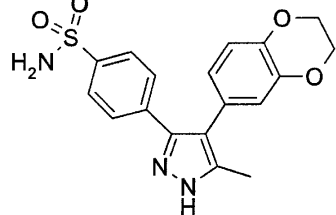
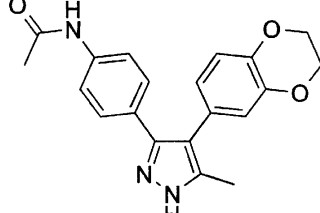
10

20

30

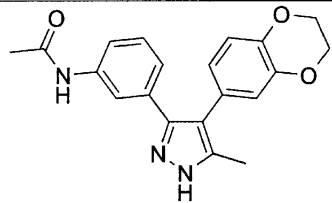
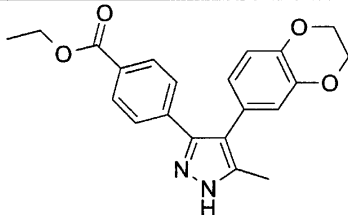
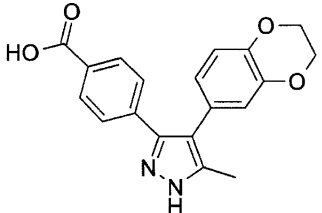
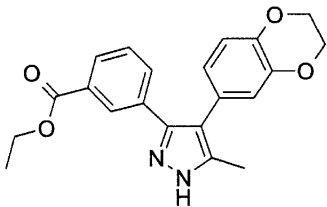
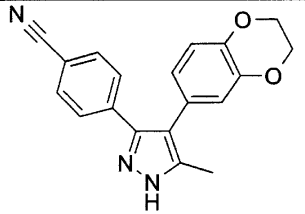
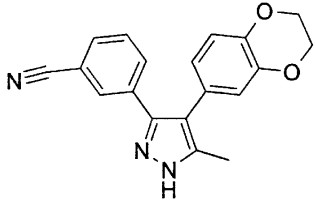
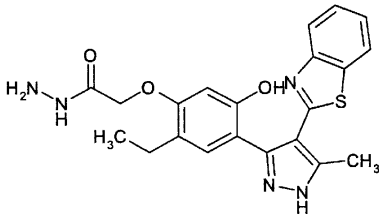
40

【表 4 - 1 2】

107		343	B	
108		326	A	
109		359	A	
110		322	C	
111		371	C	
112		349	C	

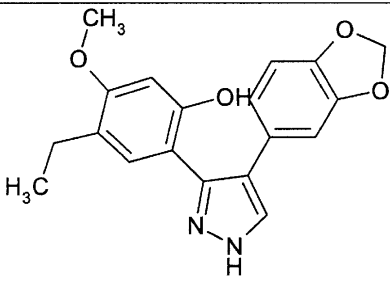
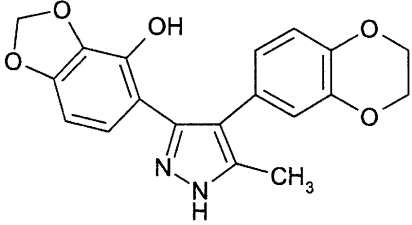
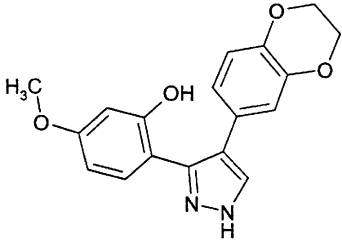
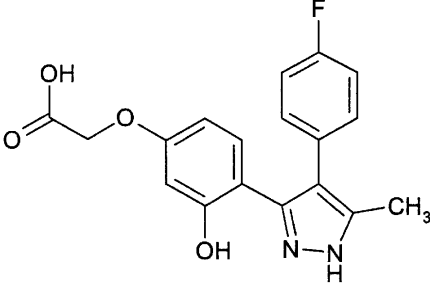
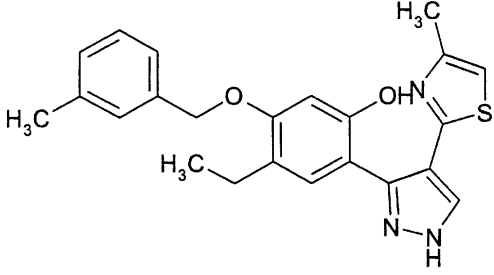
【 0 1 6 3】

【表 4 - 1 3】

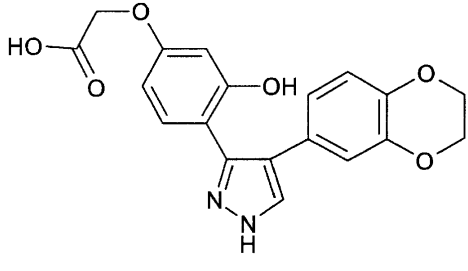
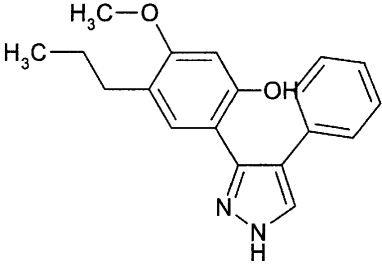
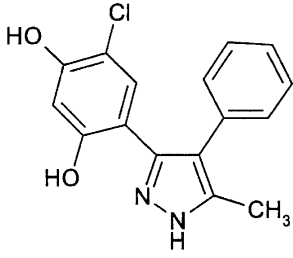
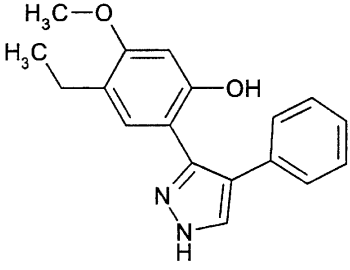
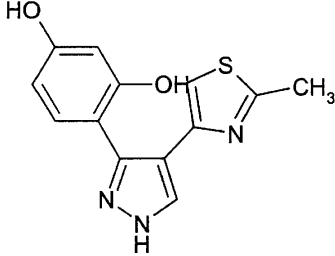
113		349	C	
114		364	C	
115		336	C	
116		364	C	
117		317	C	
118		317	C	
119		423	C	

【 0 1 6 4】

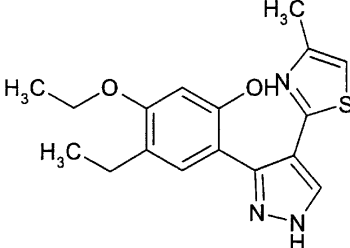
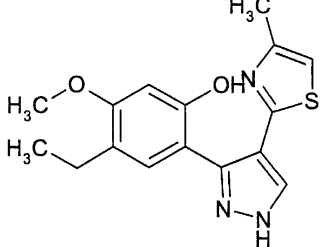
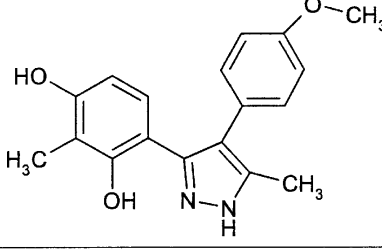
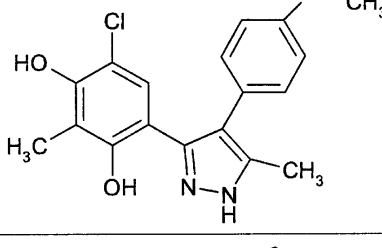
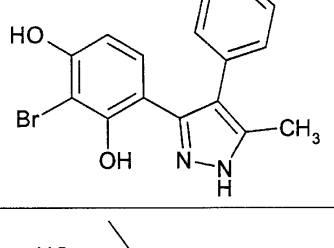
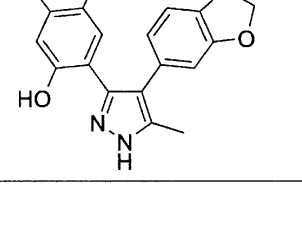
【表 4 - 1 4】

120		338	C	MH ⁺ = 339
121		352	C	MH ⁺ = 353
122		324	C	MH ⁺ = 325
123		342	C	MH ⁺ = 343
124		405	C	MH ⁺ = 406

【表 4 - 1 5】

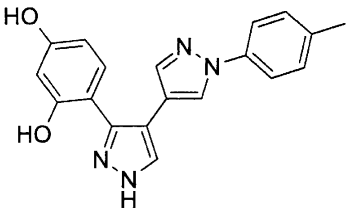
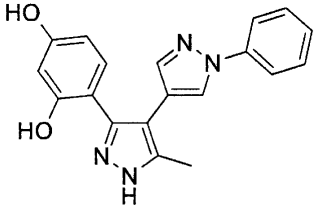
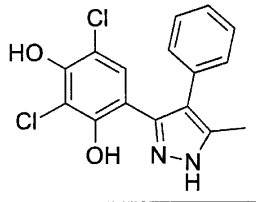
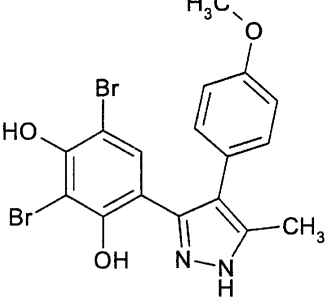
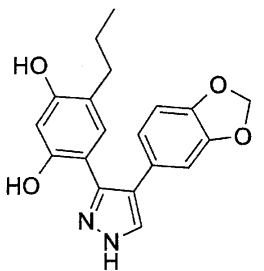
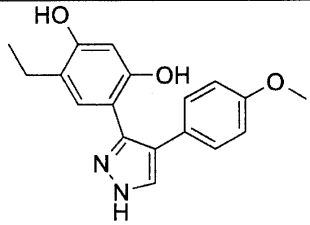
125		368	C	MH ⁺ = 369
126		308	C	
127		301	C	
128		294	C	MH ⁺ = 295
129		273	C	MH ⁺ = 274

【表 4 - 1 6】

130		329	C	MH+ = 330
131		315	C	MH+ = 316
132		310	C	
133		344	C	
134		345	C	
135		338	C	MH+ = 339

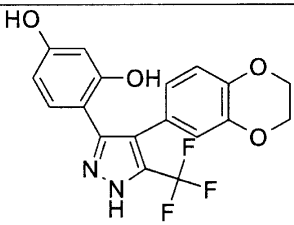
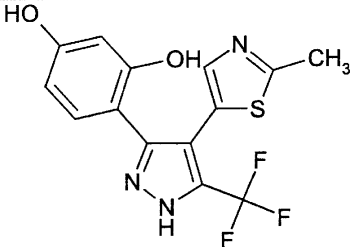
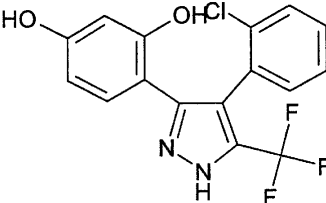
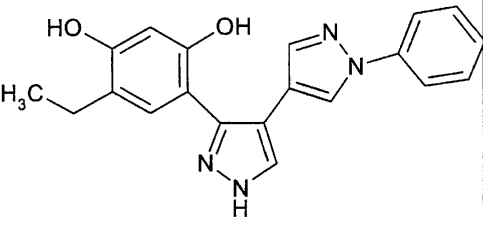
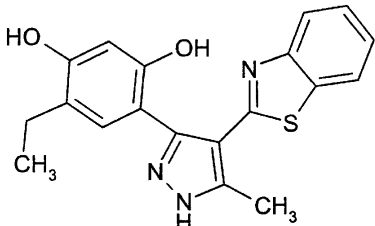
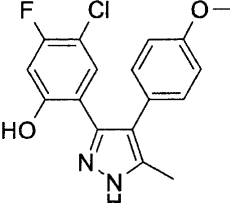
【 0 1 6 7】

【表 4 - 1 7】

136		332	C	
137		332	C	
138		335	C	
139		454	C	
140		338	C	MH ⁺ = 339
141		310	B	MH ⁺ = 311

【 0 1 6 8 】

【表 4 - 1 8】

142		378	C	MH+ = 379
143		341	C	MH+ = 342
144		355	C	
145		346	C	MH+ = 347
146		351	C	MH+ = 352
147		333	C	

【 0 1 6 9】

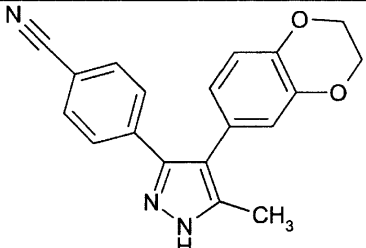
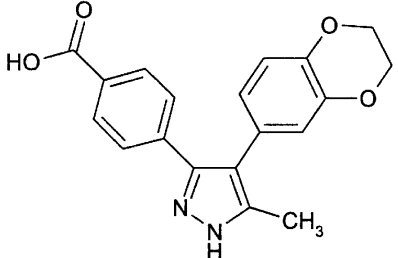
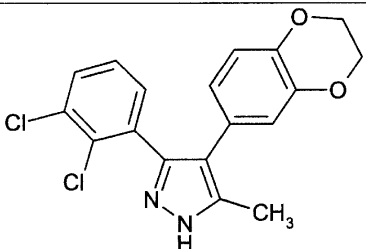
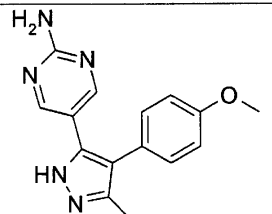
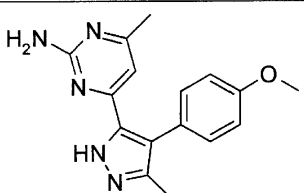
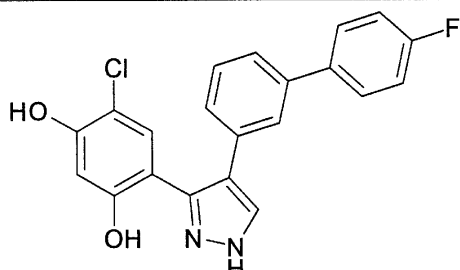
10

20

30

40

【表 4 - 1 9】

148		317	C	
149		336	C	
150		361	C	
151		281	C	
152		295	C	
153		380		

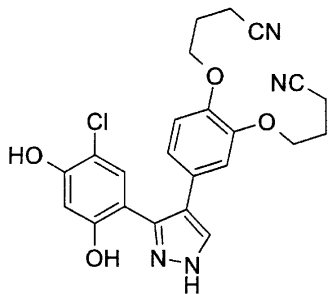
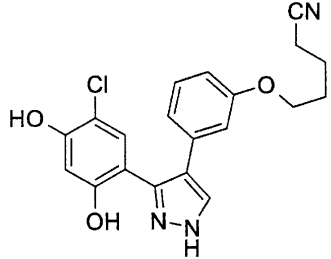
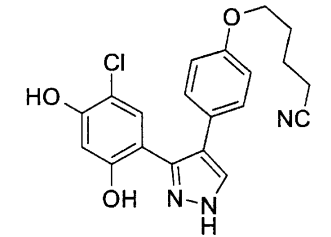
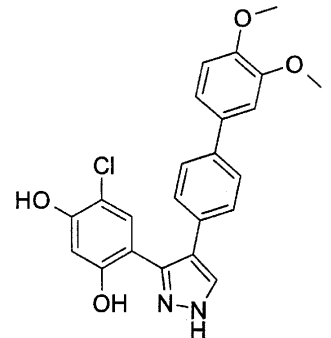
10

20

30

40

【表 4 - 2 0】

154		452.9		
155		385	A	
156		385	A	
157		424	A	

【0171】

次の表は、実施例158～183で製造した本発明のさらなる化合物の構造、およびそれらが製造された合成経路を、以下の「アッセイ」の部分に記載されたATPアーゼアッセイで得られた結果と共にまとめている。以下の「実施例」部分で、さらなる実験および特性決定の詳細が続く場合もある。ATPアーゼアッセイの結果に関して、試験された化合物は、2つの活性範囲、すなわちA = <50 μM ; B = >50 μMのうちの1つが割り当てられ、これらの割り当てを報告する。

【0172】

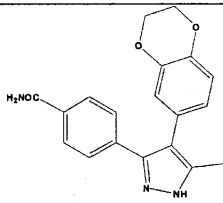
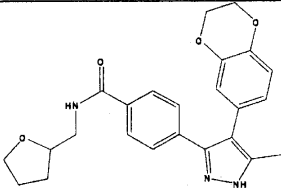
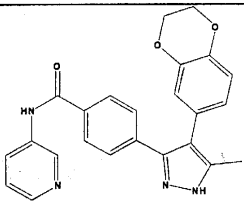
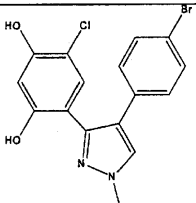
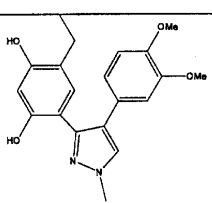
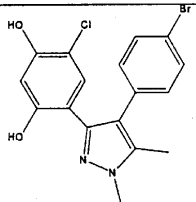
10

20

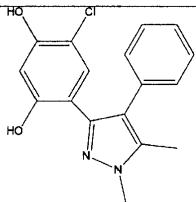
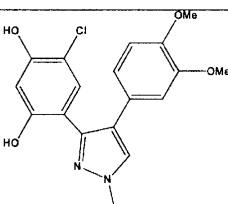
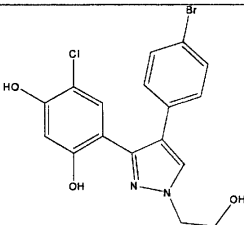
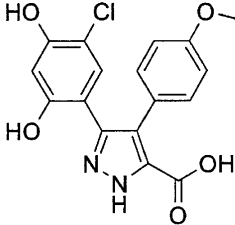
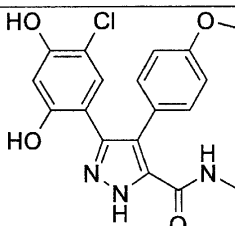
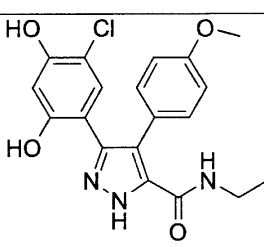
30

40

【表 5 - 1】

実施例	構造	ATP アー ゼ IC50	MH+	用いたスキ ーム
158		B	336	14,24
159		B	420	14,24
160		B	413	14,24
161		B	379,381	13
162		B	355	13
163		B	393,395	13

【表 5 - 2】

164		B	315	13
165		B	361	13
166		B	409,411	13
167		A	361,363	25
168		A	374,376	25
169		A	388,390	25

【 0 1 7 4 】

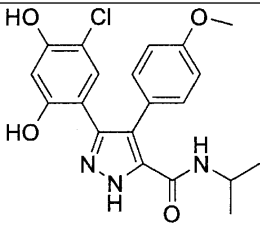
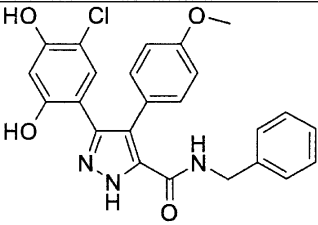
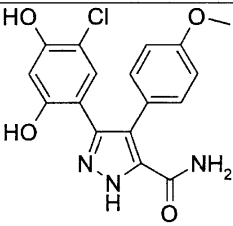
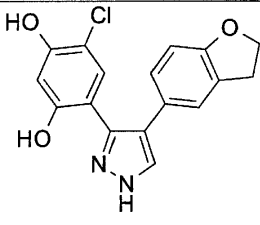
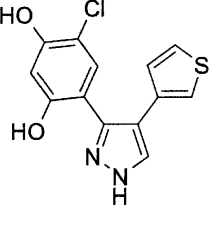
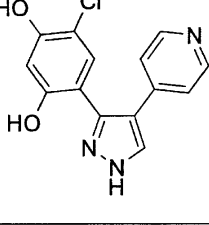
10

20

30

40

【表 5 - 3】

170		A	402,404	25
171		A	450,452	25
172		A	360,362	10,11,13
173		A	329	10,11,13
174		A	293	14
175		A	288	14

【 0 1 7 5 】

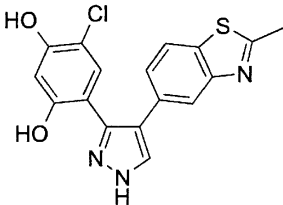
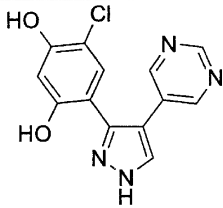
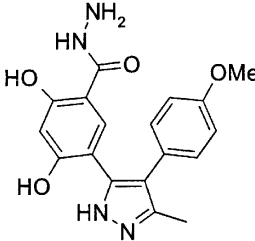
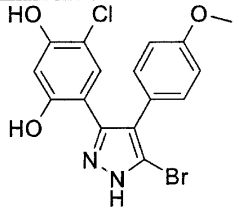
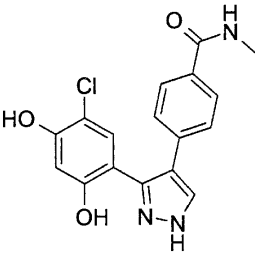
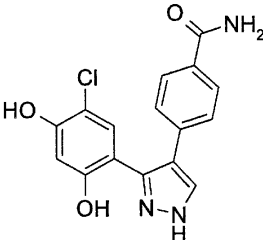
10

20

30

40

【表 5 - 4】

176		A	358	14
177		A	289	14
178		B	355	10,11,13
179		A	394,396	10,11,13
180		A	344	10,11,13
181		A	330	10,11,13

【 0 1 7 6 】

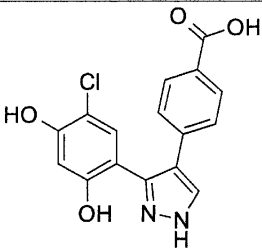
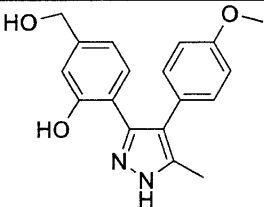
10

20

30

40

【表 5－5】

182		A	331	10,11,13
183		B	311	10,11,13

10

【0177】

化学用語

本明細書で用いられている「カルボ」、「カルビル」、「ヒドロカルボ」および「ヒドロカルビル」の語は、炭素および水素原子のみを有する化合物および／または基に関する（しかし、以下の「炭素環式」を参照）。

20

本明細書で用いられている「ヘテロ」の語は、少なくとも1つのヘテロ原子、例えば、ホウ素、ケイ素、窒素、リン、酸素、硫黄、およびセレンウム（より一般的には窒素、酸素および硫黄）のような多価ヘテロ原子（環のヘテロ原子としても適する）、ならびにフッ素、塩素、臭素およびヨウ素のような1価のヘテロ原子を有する化合物および／または基に関する。

【0178】

本明細書で用いられている「飽和の」の語は、いずれの炭素-炭素二重結合または炭素-炭素三重結合を有さない化合物および／または基に関する。

本明細書で用いられている「不飽和の」の語は、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合または炭素-炭素三重結合を有する化合物および／または基に関する。

30

本明細書で用いられている「脂肪族の」の語は、線状および／または分岐状であるが、環状でない化合物および／または基に関する（「非環式」または「開鎖」基としても知られる）。

【0179】

本明細書で用いられている「環」の語は、3～10の共有結合原子、より好ましくは3～8の共有結合原子、さらにより好ましくは5～6の共有結合原子の閉環に関する。環は、非環式環または芳香環であり得る。本明細書で用いられている「非環式環」の語は、芳香環でない環に関する。

本明細書で用いられている「炭素環式環」の語は、環原子のすべてが炭素原子である環に関する。

40

本明細書で用いられている「炭素芳香環(carboaromatic ring)」の語は、環原子のすべてが炭素原子である芳香環に関する。

本明細書で用いられている「ヘテロ環式環」の語は、少なくとも1つの環原子が多価の環ヘテロ原子、例えば、窒素、リン、ケイ素、酸素、または硫黄、より一般的には窒素、酸素または硫黄である環に関する。好ましくは、ヘテロ環式環は、1～4のヘテロ原子を有する。

【0180】

本明細書で用いられている「環式化合物」の語は、少なくとも1つの環を有する化合物に関する。本明細書で用いられている「サイクリル」の語は、環式化合物の環原子から水

50

素原子を除くことにより得られる1価の部分に関する。

環式化合物が2以上の環を有する場合、これらは縮合(例えば、ナフタレン中のように)、橋かけ(例えば、ノルボルナン中のように)、スピロ(例えば、スピロ[3.3]ヘプタン中のように)、またはこれらの組み合わせであり得る。1つの環を有する環式化合物は、「単環式(monocyclic)」または「単環式(mononuclear)」と呼ぶことができ、2以上の環を有する環式化合物は、「多環式(polycyclic)」または「多環式(polynuclear)」と呼ぶことができる。

【0181】

本明細書で用いられている「炭素環式化合物」の語は、炭素環式環のみを有する環式化合物に関する。

10

本明細書で用いられている「ヘテロ環式化合物」の語は、少なくとも1つのヘテロ環式環を有する環式化合物に関する。

本明細書で用いられている「芳香族化合物」の語は、少なくとも1つの芳香環を有する環式化合物に関する。

本明細書で用いられている「炭素芳香族化合物」の語は、炭素芳香環のみを有する環式化合物に関する。

本明細書で用いられている「ヘテロ芳香族化合物」の語は、少なくとも1つのヘテロ芳香環を有する環式化合物に関する。

【0182】

本明細書で用いられている「単座置換基」の語は、共有結合の連結の1点を有する置換基に関する。

20

本明細書で用いられている「1価の単座置換基」の語は、単結合を介して、共有結合の連結の1点を有する置換基に関する。このような置換基の例は、ハロゲン、ヒドロキシおよびアルキルを含む。

本明細書で用いられている「多価単座置換基」の語は、共有結合の連結の1点を有するが、二重結合または三重結合を介するものに関する。このような置換基の例は、オキソ、イミノ、アルキリデン、およびアルキリジンを含む。

本明細書で用いられている「二座置換基」の語は、共有結合の連結の2点を有し、かつ2つの他の部分との間の結合基として作用する置換基に関する。このような置換基の例は、アルキレンおよびアリーレンを含む。

30

【0183】

置換基

本明細書で用いられている「任意に置換された」の句は、非置換であってもよいが、または置換されていてもよい親の基(parent group)に関する。

特に記載しない限りは、本明細書で用いられている「置換された」の語は、1つ以上の置換基を持つ親の基に関する。「置換基」の語は、本明細書において、一般的な意味で用いられ、親の基に共有的に結合するか、付加されるか(appended to)、または適切ならば縮合される化学的な部分に言及する。広い種類の置換基が周知であり、これらの形成、および種々の親の基への導入の方法が周知である。

【0184】

40

置換基を、以下により詳細に記載する。

アルキル：本明細書で用いられている「アルキル」の語は、1~20の炭素原子を有する(特に明記しない限りは)炭化水素化合物の炭素原子から水素原子を除くことにより得られる1価の部分に関し、これは脂肪族または脂環式であることができ、かつ飽和、部分的に不飽和、または完全に不飽和であることができる。よって、「アルキル」の語は、以下に論じるアルケニル、アルキニル、シクロアルキルなどの亜集団を含む。

この関係において、接頭辞(例えば、 $C_{1\sim4}$ 、 $C_{1\sim7}$ 、 $C_{1\sim20}$ 、 $C_{2\sim7}$ 、 $C_{3\sim7}$ など)は、炭素原子の数、または炭素原子の数の範囲を表す。例えば本明細書で用いられている「 $C_{1\sim4}$ アルキル」の語は、1~4の炭素原子を有するアルキル基に関する。アルキル基の基の例は、 $C_{1\sim4}$ アルキル(「低級アルキル」)、 $C_{1\sim7}$ アルキル、および $C_{1\sim20}$ アルキルを含む。

50

【0185】

(非置換の)飽和アルキル基の例は、限定されないが、メチル(C₁)、エチル(C₂)、プロピル(C₃)、ブチル(C₄)、ペンチル(C₅)、ヘキシル(C₆)、ヘプチル(C₇)、オクチル(C₈)、ノニル(C₉)、デシル(C₁₀)、n-ウンデシル(C₁₁)、ドデシル(C₁₂)、トリデシル(C₁₃)、テトラデシル(C₁₄)、ペンタデシル(C₁₅)、およびエイコデシル(C₂₀)を含む。

(非置換の)飽和線状アルキル基の例は、限定されないが、メチル(C₁)、エチル(C₂)、n-プロピル(C₃)、n-ブチル(C₄)、n-ペンチル(アミル)(C₅)、n-ヘキシル(C₆)、およびn-ヘプチル(C₇)を含む。

(非置換の)飽和分岐状アルキル基の例は、限定されないが、イソ-プロピル(C₃)、イソ-ブチル(C₄)、sec-ブチル(C₄)、tert-ブチル(C₄)、イソ-ペンチル(C₅)、およびネオ-ペンチル(C₅)を含む。

10

【0186】

シクロアルキル：本明細書で用いられている「シクロアルキル」の語は、サイクリル基でもあるアルキル基に関する；つまり、環式炭化水素(炭素環式)化合物の脂環式環原子から水素原子を除去することにより得られる1価の部分であり、この部分は、3~20の環原子(特に明記しない限りは)を有する。好ましくは、各環は3~7の環原子を有する。

(非置換の)飽和シクロアルキル基の例は、限定されないが、シクロプロパン(C₃)、シクロブタン(C₄)、シクロペンタン(C₅)、シクロヘキサン(C₆)、シクロヘプタン(C₇)、ノルボルナン(C₇)、ノルピナン(C₇)、ノルカラン(C₇)、アダマンタン(C₁₀)、およびデカリン(デカヒドロナフタレン)(C₁₀)から誘導されるものを含む。

20

【0187】

本明細書で「アルキル-シクロアルキル」基ともいう(置換の)飽和シクロアルキル基の例は、限定されないが、メチルシクロプロピル、ジメチルシクロプロピル、メチルシクロブチル、ジメチルシクロブチル、メチルシクロペンチル、ジメチルシクロペンチル、メチルシクロヘキシルおよびジメチルシクロヘキシル、メントン、ツジャン、カラン、ピナン、ボルナン、ノルカランおよびカンフェンを含む。

本明細書で「アルキル-シクロアルケニル」基ともいう(置換の)不飽和の環式アルケニル基の例は、限定されないが、メチルシクロプロペニル、ジメチルシクロペンチル、メチルシクロブテニル、ジメチルシクロブテニル、メチルシクロペンテニル、ジメチルシクロペンテニル、メチルシクロヘキセニル、およびジメチルシクロヘキセニルを含む。

30

【0188】

親のシクロアルキル基に縮合した1つ以上の環を有する(置換の)シクロアルキル基の例は、限定されないが、インデン(C₉)、インダン(例えば、2,3-ジヒドロ-1H-インデン)(C₉)、テトラリン(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン(C₁₀))、アセナフテン(C₁₂)、フルオレン(C₁₃)、フェナレン(C₁₃)、アセフェナントレン(C₁₅)、アセアントレン(C₁₆)から誘導されるものを含む。例えば2H-インデン-2-イルは、置換基(フェニル)が縮合されたC₅シクロアルキル基である。

【0189】

アルケニル：本明細書で用いられている「アルケニル」の語は、1以上の炭素-炭素二重結合を有するアルキル基に関する。アルケニル基の基の例は、C₂~₄アルケニル、C₂~₇アルケニル、C₂~₂₀アルケニルを含む。

40

(非置換の)不飽和アルケニル基の例は、限定されないが、エテニル(ビニル、-CH=CH₂)、1-プロペニル(-CH=CH-CH₃)、2-プロペニル(アリル、-CH=CH-CH₂)、イソプロペニル(-C(CH₃)=CH₂)、ブテニル(C₄)、ペンテニル(C₅)、およびヘキセニル(C₆)を含む。

本明細書中で「シクロアルケニル」基ともいう(非置換の)不飽和環式アルケニル基の例は、限定されないが、シクロプロペニル(C₃)、シクロブテニル(C₄)、シクロペンテニル(C₅)、およびシクロヘキセニル(C₆)を含む。

【0190】

アルキニル：本明細書で用いられている「アルキニル」の語は、1以上の炭素-炭素三重結合を有するアルキル基に関する。アルキニル基の基の例は、C₂~₄アルキニル、C₂~₇ア

50

ルキニル、 $C_2 \sim 20$ アルキニルを含む。

(非置換の)不飽和アルキニル基の例は、限定されないが、エチニル(ethynyl) (エチニル(ethynyl)、 $-C \equiv CH$)および2-プロピニル(プロパルギル、 $-CH_2-C \equiv CH$)を含む。

【0191】

アルキリデン：本明細書で用いられる「アルキリデン」の語は、1～20の炭素原子(特に明記しない限りは)を有する炭化水素化合物の炭素原子から2つの水素原子を除くことにより得られる二価の単座部分に関し、それは脂肪族もしくは脂環式、またはそれらの組み合わせであることができ、そして飽和、部分的に不飽和、または完全に不飽和であることができる。アルキリデン基の基の例は、 $C_1 \sim 4$ アルキリデン、 $C_1 \sim 7$ アルキリデン、 $C_1 \sim 20$ アルキリデンを含む。

10

アルキリデン基の例は、限定されないが、メチリデン($=CH_2$)、エチリデン($=CH-CH_3$)、ビニリデン($=C=CH_2$)、およびイソプロピリデン($=C(CH_3)_2$)を含む。置換のアルキリデンの例は、ベンジリデン($=CH-Ph$)である。

【0192】

アルキリジン：本明細書で用いられている「アルキリジン」の語は、1～20の炭素原子(特に明記しない限りは)を有する炭化水素化合物の炭素原子から3つの水素原子を除くことにより得られる三価の単座部分に関し、それは脂肪族もしくは脂環式、またはそれらの組み合わせであることができ、そして飽和、部分的に不飽和、または完全に不飽和であることができる。アルキリジン基の基の例は、 $C_1 \sim 4$ アルキリジン、 $C_1 \sim 7$ アルキリジン、 $C_1 \sim 20$ アルキリジンを含む。

20

アルキリジン基の例は、限定されないが、メチリジン($\equiv CH$)およびエチリジン($\equiv C-CH_3$)を含む。

【0193】

カルボサイクリル：本明細書で用いられている「カルボサイクリル」の語は、炭素環式化合物の環原子から水素原子を除くことにより得られる1価の部分に関し、この部分は3～20の環原子(特に明記しない限りは)を有することができる。好ましくは、各環は3～7の環原子を有する。

この関係において、接頭辞(例えば、 $C_3 \sim 20$ 、 $C_3 \sim 7$ 、 $C_5 \sim 6$ など)は、環原子の数、または環原子の数の範囲を表す。例えば本明細書で用いられている「 $C_5 \sim 6$ カルボサイクリル」の語は、5～6の環原子を有するカルボサイクリル基に関する。カルボサイクリル基の基の例は、 $C_3 \sim 20$ カルボサイクリル、 $C_3 \sim 10$ カルボサイクリル、 $C_5 \sim 10$ カルボサイクリル、 $C_3 \sim 7$ カルボサイクリル、および $C_5 \sim 7$ カルボサイクリルを含む。

30

カルボサイクリル基の例は、限定されないが、上記でシクロアルキル基として記載されたもの；以下でカルボアリール基として記載されるものを含む。

【0194】

ヘテロサイクリル：本明細書で用いられている「ヘテロサイクリル」の語は、ヘテロ環式化合物の環原子から水素原子を除くことにより得られる1価の部分に関し、この部分は、その1～10が環ヘテロ原子である3～20の環原子(特に明記しない限りは)を有する。好ましくは、各環は、その1～4が環ヘテロ原子である3～7の環原子を有する。

この関係において、接頭辞(例えば、 $C_3 \sim 20$ 、 $C_3 \sim 7$ 、 $C_5 \sim 6$ など)は、炭素原子またはヘテロ原子のどちらかの環原子の数、または環原子の数の範囲を表す。例えば本明細書で用いられている「 $C_5 \sim 6$ ヘテロサイクリル」の語は、5または6の環原子を有するヘテロサイクリル基に関する。ヘテロサイクリル基の基の例は、 $C_3 \sim 20$ ヘテロサイクリル、 $C_3 \sim 7$ ヘテロサイクリル、 $C_5 \sim 7$ ヘテロサイクリル、および $C_5 \sim 6$ ヘテロサイクリルを含む。

40

【0195】

(非芳香族の)単環式ヘテロサイクリル基は、限定されないが：

N_1 ：アジリジン(C_3)、アゼチジン(C_4)、ピロリジン(テトラヒドロピロール) (C_5)、ピロリン(例えば、3-ピロリン、2,5-ジヒドロピロール) (C_5)、2H-ピロールまたは3H-ピロール(イソピロール、イソアゾール) (C_5)、ピペリジン(C_6)、ジヒドロピリジン(C_6)、テトラヒドロピリジン(C_6)、アゼピン(C_7)；

50

O₁：オキシラン(C₃)、オキセタン(C₄)、オキソラン(テトラヒドロフラン) (C₅)、オキソール(ジヒドロフラン) (C₅)、オキサン(テトラヒドロピラン) (C₆)、ジヒドロピラン (C₆)、ピラン(C₆)、オキセピン(C₇)；

【0196】

S₁：チイラン(C₃)、チエタン(C₄)、チオラン(テトラヒドロチオフェン) (C₅)、チアン(テトラヒドロチオピラン) (C₆)、チエパン(C₇)；

O₂：ジオキソラン(C₅)、ジオキサン(C₆)、およびジオキセパン(C₇)；

O₃：トリオキサン(C₆)；

【0197】

N₂：イミダゾリジン(C₅)、ピラゾリジン(ジアゾリジン) (C₅)、イミダゾリン(C₅)、ピラゾリン(ジヒドロピラゾール) (C₅)、ピペラジン(C₆)；

N₁O₁：テトラヒドロオキサゾール(C₅)、ジヒドロオキサゾール(C₅)、テトラヒドロイソキサゾール(C₅)、ジヒドロイソキサゾール(C₅)、モルホリン(C₆)、テトラヒドロオキサジン(C₆)、ジヒドロオキサジン(C₆)、オキサジン(C₆)；

【0198】

N₁S₁：チアゾリン(C₅)、チアゾリジン(C₅)、チオモルホリン(C₆)；

N₂O₁：オキサジアジン(C₆)；

O₁S₁：オキサチオール(C₅)およびオキサチアン(チオキサン) (C₆)；ならびに

N₁O₁S₁：オキサチアジン(C₆)

から誘導されるものを含む。

【0199】

置換の(非芳香族の)単環式ヘテロサイクリル基の例は、環式の形態の糖類、例えば、アラビノフラノース、リキソフラノース、リボフラノース、およびキシロフラノースのようなフラノース類(C₅)、ならびにアロピラノース、アルトロピラノース、グルコピラノース、マンノピラノース、グロピラノース、イドピラノース、ガラクトピラノース、およびタロピラノースのようなピラノース類(C₆)を含む。

ヘテロアリール基でもあるヘテロサイクリル基の例は、以下のアリール基で記載する。

【0200】

アリール：本明細書中で用いられている「アリール」の語は、芳香族化合物の芳香環原子から水素原子を除くことにより得られる1価の部分に関し、その部分は、3～20の環原子(特に明記しない限りは)を有する。好ましくは、各環は5～7の環原子を有する。

この関係において、接頭辞(例えば、C₃～₂₀、C₅～₇、C₅～₆など)は、炭素原子またはヘテロ原子のどちらかの環原子の数、または環原子の数の範囲を表す。例えば本明細書で用いられている「C₅～₆アリール」の語は5または6の環原子を有するアリール基に関する。

アリール基の基の例は、C₃～₂₀アリール、C₃～₁₂アリール、C₅～₁₂アリール、C₅～₇アリール、およびC₅～₆アリールを含む。

【0201】

環原子は、「カルボアリール基」(例えば、C₅～₂₀カルボアリール)中のように、全て炭素原子であることができる。

カルボアリール基の例は、限定されないが、ベンゼン(すなわちフェニル) (C₆)、ナフタレン(C₁₀)、アズレン(C₁₀)、アントラセン(C₁₄)、フェナントレン(C₁₄)、ピレン(C₁₆)、およびナフタセン(C₁₈)から誘導されるものを含む。

その少なくとも1つが芳香環である縮合環を含むアリール基の例は、限定されないが、インデン(C₉)、イソインデン(C₉)、およびフルオレン(C₁₃)から誘導される基を含む。

【0202】

代わりに、環原子は、「ヘテロアリール基」(例えば、C₅～₂₀ヘテロアリール)中のように、1以上のヘテロ原子を含むことができる。

単環式ヘテロアリール基の例は、限定されないが：

N₁：ピロール(アゾール) (C₅)、ピリジン(アジン) (C₆)；

O₁：フラン(オキソール) (C₅)；

S₁: チオフェン(チオール) (C₅) ;
 N₁O₁: オキサゾール(C₅)、イソキサゾール(C₅)、イソキサジン(C₆) ;
 N₂O₁: オキサジアゾール(フラザン) (C₅) ;
 N₃O₁: オキサトリアゾール(C₅) ;
 N₁S₁: チアゾール(C₅)、イソチアゾール(C₅) ;

【0203】

N₂: イミダゾール(1,3-ジアゾール) (C₅)、ピラゾール(1,2-ジアゾール) (C₅)、ピリダジン(1,2-ジアジン) (C₆)、ピリミジン(1,3-ジアジン) (C₆) (例えば、シトシン、チミン、ウラシル)、ピラジン(1,4-ジアジン) (C₆) ;
 N₃: トリアゾール(C₅)、トリアジン(C₆) ; ならびに
 N₄: テトラゾール(C₅)
 から誘導されるものを含む。

10

【0204】

縮合環を含むヘテロ環式基(これらのうちいくつかはヘテロアリール基でもある)は、限定されないが:

ベンゾフラン(O₁)、イソベンゾフラン(O₁)、インドール(N₁)、イソインドール(N₁)、インドリジン(N₁)、インドリン(N₁)、イソインドリン(N₁)、プリン(N₄) (例えば、アデニン、グアニン)、ベンズイミダゾール(N₂)、インダゾール(N₂)、ベンズオキサゾール(N₁O₁)、ベンズイソキサゾール(N₁O₁)、ベンズジオキサソール(O₂)、ベンゾフラザン(N₂O₁)、ベンゾトリアゾール(N₃)、ベンゾチオフラン(S₁)、ベンゾチアゾール(N₁S₁)、ベンゾチアジアゾール(N₂S)から誘導されるC₉ヘテロ環式基(2つの縮合環をもつ) ;

20

【0205】

クロメン(O₁)、イソクロメン(O₁)、クロマン(O₁)、イソクロマン(O₁)、ベンズジオキサソール(O₂)、キノリン(N₁)、イソキノリン(N₁)、キノリジン(N₁)、ベンズオキサジン(N₁O₁)、ベンズジアジン(N₂)、ピリドピリジン(N₂)、キノキサリン(N₂)、キナゾリン(N₂)、シノリン(N₂)、フタラジン(N₂)、ナフチリジン(N₂)、プテリジン(N₄)から誘導されるC₁₀ヘテロ環式基(2つの縮合環をもつ) ;

カルバゾール(N₁)、ジベンゾフラン(O₁)、ジベンゾチオフェン(S₁)、カルボリン(N₂)、ペリミジン(N₂)、ピリドインドール(N₂)から誘導されるC₁₃ヘテロ環式基(3つの縮合環をもつ) ; および

30

アクリジン(N₁)、キサンテン(O₁)、チオキサンテン(S₁)、オキサントレン(O₂)、フェノキサチン(O₁S₁)、フェナジン(N₂)、フェノキサジン(N₁O₁)、フェノチアジン(N₁S₁)、チアントレン(S₂)、フェナントリジン(N₁)、フェナントロリン(N₂)、フェナジン(N₂)から誘導されるC₁₄ヘテロ環式基(3つの縮合環をもつ)を含む。

【0206】

-NH-基の形態で窒素環原子を有するヘテロ環式基(ヘテロアリール基を含む)は、N置換されることができ、つまり、-NR-のようである。例えばピロールはN-メチル置換されて、N-メチルピロールを得ることができる。N-置換基の例は、限定されないが、C₁~₇アルキル、C₃~₂₀ヘテロサイクリル、C₅~₂₀アリール、およびアシル基を含む。

40

-N=基の形態で窒素環原子を有するヘテロ環式基(ヘテロアリール基を含む)は、N-オキサイドの形態に置換されることができ、つまり、-N(→O)= (-N⁺(→O⁻)=とも表す)のようである。例えばキノリンは置換されてキノリンN-オキサイドを得ることができる ; ピリジンはピリジンN-オキサイドを得る ; ベンゾフラザンはベンゾフラザンN-オキサイド(ベンゾフロキサンとしても知られる)を得る。

【0207】

環式基は、さらに、環炭素原子上に1以上のオキソ(=O)基を有することができる。そのような基の単環式の例は、限定されないが、

C₅: シクロペンタノン、シクロペンテノン、シクロペンタジエノン ;
 C₆: シクロヘキサノン、シクロヘキセノン、シクロヘキサジエノン ;

50

O_1 : フラノン(C_5)、ピロン(C_6) ;
 N_1 : ピロリドン(ピロリジノン) (C_5)、ピペリジノン(ピペリドン) (C_6)、ピペリジンジオン(C_6) ;
 N_2 : イミダゾリドン(イミダゾリジノン) (C_5)、ピラゾロン(ピラゾリノン) (C_5)、ピペラジノン(C_6)、ピペラジンジオン(C_6)、ピリダジノン(C_6)、ピリミジノン(C_6) (例えばシトシン)、ピリミジンジオン(C_6) (例えば、チミン、ウラシル)、バルビツール酸(C_6) ;
 N_1S_1 : チアゾロン(C_5)、イソチアゾロン(C_5) ;
 N_1O_1 : オキサゾリノン(C_5)
 から誘導されるものを含む。

【0208】

このような基の多環式の例は、限定されないが、

C_9 : インデンジオン ;
 C_{10} : テトラロン、デカロン ;
 C_{14} : アントロン、フェナントロン ;
 N_1 : オキシンドール(C_9) ;
 O_1 : ベンゾピロン(例えば、クマリン、イソクマリン、クロモン) (C_{10}) ;
 N_1O_1 : ベンゾキサゾリノン(C_9)、ベンゾキサゾリノン(C_{10}) ;
 N_2 : キナゾリンジオン(C_{10}) ;
 N_4 : プリノン(C_9) (例えば、グアニン)
 から誘導されるものを含む。

【0209】

環炭素原子上に1以上のオキソ(=O)基をもつ環式基のさらなる例は、限定されないが、マレイン酸無水物(C_5)、コハク酸無水物(C_5)、およびグルタル酸無水物(C_6)を含む、限定されない環式無水物(環の中に-C(=O)-O-C(=O)-) ;
 エチレンカーボネート(C_5)、および1,2-プロピレンカーボネート(C_5)のような環式カーボネート(環の中に-O-C(=O)-O-) ;
 スクシンイミド(C_5)、マレイミド(C_5)、フタルイミド、およびグルタルイミド(C_6)を含む、限定されないイミド(環の中に-C(=O)-NR-C(=O)-) ;
 β -プロピオラクトン、 γ -ブチロラクトン、 δ -バレロラクトン(2-ピペリドン)、および ε -カプロラクトンを含む、限定されないラクトン(環式エステル、環の中に-O-C(=O)-) ;
 β -プロピオラクタム(C_4)、 γ -ブチロラクタム(2-ピロリドン) (C_5)、 δ -バレロラクタム(C_6)、および ε -カプロラクタム (C_7)を含む、限定されないラクタム(環式アミド、環の中に-NR-C(=O)-) ;
 2-オキサゾリドン(C_5)のような環式カルバメート(環の中に-O-C(=O)-NR-) ;
 2-イミダゾリドン(C_5)およびピリミジン-2,4-ジオン(例えば、チミン、ウラシル) (C_6)のような環式ウレア(環の中に-NR-C(=O)-NR-)
 から誘導されるものを含む。

【0210】

単独、または他の置換基の部分の上記の基(例えば、アルキル、アルキリデン、アルキリジン、ヘテロサイクリル、アリール)のそれら自身は、それら自身および以下に記載のさらなる置換基から選択される1以上の基で任意に置換されていてもよい。

水素：-H。特定の位置の置換基が水素である場合、化合物がその位置において「非置換」というのが都合がよいことが記載される。

ハロゲン：-F、-Cl、-Br、および-I。

ヒドロキシ：-OH。

【0211】

エーテル：-OR (ここで、Rはエーテル置換基であり、例えば、 $C_1 \sim 7$ アルキル基($C_1 \sim 7$ アルコキシ基ともいう、以下を参照)、 $C_3 \sim 20$ ヘテロサイクリル基($C_3 \sim 20$ ヘテロサイクリルオキシ基ともいう)、または $C_5 \sim 20$ アリール基($C_5 \sim 20$ アリールオキシ基ともいう)であり、好ましくは $C_1 \sim 7$ アルキル基である)。

10

20

30

40

50

【0212】

C₁～₇アルコキシ：-OR（ここで、RはC₁～₇アルキル基である）。C₁～₇アルコキシ基の例は、限定されないが、-OMe（メトキシ）、-OEt（エトキシ）、-O(nPr)（n-プロポキシ）、-O(iPr)（イソプロポキシ）、-O(nBu)（n-ブトキシ）、-O(sBu)（sec-ブトキシ）、-O(iBu)（イソブトキシ）、および-O(tBu)（tert-ブトキシ）を含む。

【0213】

アセタール：-CH(OR¹)(OR²)（ここで、R¹およびR²は独立して、アセタール置換基、例えば、C₁～₇アルキル基、C₃～₂₀ヘテロサイクリル基、またはC₅～₂₀アリール基、好ましくはC₁～₇アルキル基であるか、または「環式」アセタール基の場合は、R¹およびR²は、それらが結合している2つの酸素原子、およびそれらが結合している炭素原子とともに4～8の環原子を有するヘテロ環式環を形成している）。アセタール基の例は、限定されないが、-CH(OMe)₂、-CH(OEt)₂、および-CH(OMe)(OEt)を含む。

10

【0214】

ヘミアセタール：-CH(OH)(OR¹)（ここで、R¹はヘミアセタール置換基、例えば、C₁～₇アルキル基、C₃～₂₀ヘテロサイクリル基、またはC₅～₂₀アリール基、好ましくはC₁～₇アルキル基である）。ヘミアセタール基の例は、限定されないが、-CH(OH)(OMe)および-CH(OH)(OEt)を含む。

【0215】

ケタール：-CR(OR¹)(OR²)（ここで、R¹およびR²は、アセタールについて定義したとおりであり、Rは水素以外のケタール置換基、例えば、C₁～₇アルキル基、C₃～₂₀ヘテロサイクリル基、またはC₅～₂₀アリール基、好ましくはC₁～₇アルキル基である）。ケタール基の例は、限定されないが、-C(Me)(OMe)₂、-C(Me)(OEt)₂、-C(Me)(OMe)(OEt)、-C(Et)(OMe)₂、-C(Et)(OEt)₂、および-C(Et)(OMe)(OEt)を含む。

20

【0216】

ヘミケタール：-CR(OH)(OR¹)（ここで、R¹はヘミアセタールについて定義したとおりであり、Rは水素以外のヘミケタール置換基、例えば、C₁～₇アルキル基、C₃～₂₀ヘテロサイクリル基、またはC₅～₂₀アリール基、好ましくはC₁～₇アルキル基である）。ヘミアセタール基の例は、限定されないが、-C(Me)(OH)(OMe)、-C(Et)(OH)(OMe)、-C(Me)(OH)(OEt)、および-C(Et)(OH)(OEt)を含む。

【0217】

オキソ(ケト、-オン)：=O。

チオン(チオケトン)：=S。

イミノ(イミン)：=NR（ここで、Rはイミノ置換基、例えば、水素、C₁～₇アルキル基、C₃～₂₀ヘテロサイクリル基、またはC₅～₂₀アリール基、好ましくは水素またはC₁～₇アルキル基である）。エステル基の例は、限定されないが、=NH、=NMe、=NEt、および=NPhを含む。

30

ホルミル(カルバルデヒド、カルボキサルデヒド)：-C(=O)H。

【0218】

アシル(ケト)：-C(=O)R（ここで、Rはアシル置換基、例えば、C₁～₇アルキル基(C₁～₇アルキルアシルまたはC₁～₇アルカノイルともいう)、C₃～₂₀ヘテロサイクリル基(C₃～₂₀ヘテロサイクリルアシルともいう)、またはC₅～₂₀アリール基(C₅～₂₀アリールアシルともいう)、好ましくはC₁～₇アルキル基である)。アシル基の例は、限定されないが、-C(=O)CH₃（アセチル）、-C(=O)CH₂CH₃（プロピオニル）、-C(=O)C(CH₃)₃（t-ブチリル）、および-C(=O)Ph（ベンゾイル、フェノン）を含む。

40

【0219】

カルボキシ(カルボン酸)：-C(=O)OH。

チオカルボキシ(チオカルボン酸)：-C(=S)SH。

チオロカルボキシ(チオロカルボン酸)：-C(=O)SH。

チオノカルボキシ(チオノカルボン酸)：-C(=S)OH。

イミド酸：-C(=NH)OH。

50

ヒドロキサム酸： $-\text{C}(=\text{NOH})\text{OH}$ 。

【0220】

エステル（カルボキシレート、カルボン酸エステル、オキシカルボニル）： $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$ （ここで、Rはエステル置換基、例えば、 $\text{C}_1\sim 7$ アルキル基、 $\text{C}_3\sim 20$ ヘテロサイクリル基、または $\text{C}_5\sim 20$ アリール基、好ましくは $\text{C}_1\sim 7$ アルキル基である）。エステル基の例は、限定されないが、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、および $-\text{C}(=\text{O})\text{OPh}$ を含む。

【0221】

アシルオキシ（リバースエステル）： $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$ （ここで、Rはアシルオキシ置換基、例えば、 $\text{C}_1\sim 7$ アルキル基、 $\text{C}_3\sim 20$ ヘテロサイクリル基、または $\text{C}_5\sim 20$ アリール基、好ましくは $\text{C}_1\sim 7$ アルキル基である）。アシルオキシ基の例は、限定されないが、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_3$ （アセトキシ）、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{Ph}$ 、および $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{Ph}$ を含む。

【0222】

オキシカルボイルオキシ： $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}$ （ここで、Rはエステル置換基、例えば、 $\text{C}_1\sim 7$ アルキル基、 $\text{C}_3\sim 20$ ヘテロサイクリル基、または $\text{C}_5\sim 20$ アリール基、好ましくは $\text{C}_1\sim 7$ アルキル基である）。エステル基の例は、限定されないが、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、および $-\text{OC}(=\text{O})\text{OPh}$ を含む。

【0223】

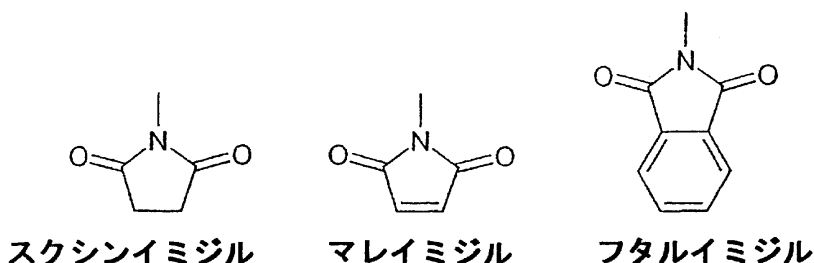
アミド（カルバモイル、カルバミル、アミノカルボニル、カルボキサミド）： $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$ （ここで、 R^1 および R^2 は独立して、アミノ基について定義したようなアミノ置換基である）。アミド基の例は、制限されないが、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、および $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、ならびにアミド基（ここで、 R^1 および R^2 は、それら結合している窒素原子と共に、例えば、ピペリジノカルボニル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル、およびピペラジノカルボニル中のようなヘテロ環式構造を形成する）を含む。

【0224】

アシルアミド（アシルアミノ）： $-\text{NR}^1\text{C}(=\text{O})\text{R}^2$ （ここで、 R^1 はアミド置換基、例えば水素、 $\text{C}_1\sim 7$ アルキル基、 $\text{C}_3\sim 20$ ヘテロサイクリル基、または $\text{C}_5\sim 20$ アリール基、好ましくは水素または $\text{C}_1\sim 7$ アルキル基であり、そして R^2 はアシル置換基、例えば $\text{C}_1\sim 7$ アルキル基、 $\text{C}_3\sim 20$ ヘテロサイクリル基、または $\text{C}_5\sim 20$ アリール基、好ましくは水素または $\text{C}_1\sim 7$ アルキル基である）。アシルアミド基の例は、制限されないが、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、および $-\text{NHC}(=\text{O})\text{Ph}$ を含む。 R^1 および R^2 は、例えば、スクシンイミジル、マレイミジル、およびフタルイミジル中のような環状構造を形成することができる：

【0225】

【化28】



【0226】

アミノカルボニルオキシ： $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$ （ここで、 R^1 および R^2 は独立して、アミノ基について定義したようなアミノ置換基である）。アミノカルボニルオキシ基の例は、制限されないが、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NHMe}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NMe}_2$ 、および $-\text{OC}(=\text{O})\text{NEt}_2$ を含む。

【0227】

チオアミド（チオカルバミル）： $-\text{C}(=\text{S})\text{NR}^1\text{R}^2$ （ここで、 R^1 および R^2 は独立して、アミノ基について定義したようなアミノ置換基である）。アミド基の例は、制限されないが、 $-\text{C}(=\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、および $-\text{C}(=\text{S})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ を含む。

【0228】

ウレイド：-N(R¹)CONR²R³（ここで、R²およびR³は独立して、アミノ基について定義したようなアミノ置換基であり、そしてR¹はウレイド置換基、例えば、水素、C₁～₇アルキル基、C₃～₂₀ヘテロサイクリル基、またはC₅～₂₀アリール基、好ましくは水素またはC₁～₇アルキル基である）。ウレイド基の例は、制限されないが、-NHCONH₂、-NHCONHMe、-NHCONHEt、-NHCONMe₂、-NHCONEt₂、-NMeCONH₂、-NMeCONHMe、-NMeCONHEt、-NMeCONMe₂、および-NMeCONEt₂を含む。

【0229】

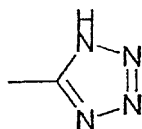
グアニジノ：-NH-C(=NH)NH₂。

テトラゾリル：4つの窒素原子および1つの炭素原子を有する5員芳香環：

10

【0230】

【化29】



【0231】

アミノ：-NR¹R²（ここで、R¹およびR²は独立して、アミノ置換基、例えば、水素、C₁～₇アルキル基（C₁～₇アルキルアミノまたはジ-C₁～₇アルキルアミノともいう）、C₃～₂₀ヘテロサイクリル基、またはC₅～₂₀アリール基、好ましくはHまたはC₁～₇アルキル基であるか、または「環式」アミノ基の場合、R¹およびR²は、それらが結合している窒素原子と共に、4～8の環原子を有するヘテロ環式環を形成している）。アミノ基は、一級(-NH₂)、二級(-NHR¹)、または三級(-NHR¹R²)、およびカチオンの形態では、四級(-⁺NR¹R²R³)であり得る。アミノ基の例は、制限されないが、-NH₂、-NHCH₃、-NHC(CH₃)₂、-N(CH₃)₂、-N(CH₂CH₃)₂、および-NHPhを含む。環式アミノ基の例は、制限されないが、アジリジノ、アゼチジノ、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、およびチオモルホリノを含む。

20

【0232】

イミノ：=NR（ここで、Rはイミノ置換基、例えば水素、C₁～₇アルキル基、C₃～₂₀ヘテロサイクリル基、またはC₅～₂₀アリール基、好ましくはHまたはC₁～₇アルキル基である）。イミノ基の例は、制限されないが、=NH、=NMe、および=NEtである。

30

【0233】

アミジン(アミジノ)：-C(=NR)NR₂（ここで、各Rはアミジン置換基、例えば、水素、C₁～₇アルキル基、C₃～₂₀ヘテロサイクリル基、またはC₅～₂₀アリール基、好ましくはHまたはC₁～₇アルキル基である）。アミジン基の例は、制限されないが、-C(=NH)NH₂、-C(=NH)NMe₂、および-C(=NMe)NMe₂を含む。

ニトロ：-NO₂。

ニトロソ：-NO。

アジド：-N₃。

シアノ(ニトリル、カルボニトリル)：-CN。

40

イソシアノ：-NC。

シアナト：-OCN。

イソシアナト：-NCO。

チオシアノ(チオシアナト)：-SCN。

イソチオシアノ(イソチオシアナト)：-NCS。

【0234】

スルフヒドリル(チオール、メルカプト)：-SH。

チオエーテル(スルフィド)：-SR（ここで、Rはチオエーテル置換基、例えば、C₁～₇アルキル基（C₁～₇アルキルチオ基ともいう）、C₃～₂₀ヘテロサイクリル基、またはC₅～₂₀アリール基、好ましくはC₁～₇アルキル基である）。C₁～₇アルキルチオ基の例は、制限さ

50

れないが、 $-\text{SCH}_3$ および $-\text{SCH}_2\text{CH}_3$ を含む。

【0235】

ジスルフィド： $-\text{SS}-\text{R}$ （ここで、Rはジスルフィド置換基、例えば、 $\text{C}_1\sim 7$ アルキル基、 $\text{C}_3\sim 20$ ヘテロサイクリル基、または $\text{C}_5\sim 20$ アリール基、好ましくは $\text{C}_1\sim 7$ アルキル基（本明細書中では、 $\text{C}_1\sim 7$ アルキルジスルフィドともいう）である）。 $\text{C}_1\sim 7$ アルキルジスルフィド基の例は、制限されないが、 $-\text{SSCH}_3$ および $-\text{SSCH}_2\text{CH}_3$ を含む。

【0236】

スルフィン（スルフィニル、スルホキシド）： $-\text{S}(=\text{O})\text{R}$ （ここで、Rはスルフィン置換基、例えば、 $\text{C}_1\sim 7$ アルキル基、 $\text{C}_3\sim 20$ ヘテロサイクリル基、または $\text{C}_5\sim 20$ アリール基、好ましくは $\text{C}_1\sim 7$ アルキル基である）。スルフィン基の例は、制限されないが、 $-\text{S}(=\text{O})\text{CH}_3$ および $-\text{S}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ を含む。

10

【0237】

スルホン（スルホニル）： $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}$ （ここで、Rはスルホン置換基、例えば $\text{C}_1\sim 7$ アルキル基、 $\text{C}_3\sim 20$ ヘテロサイクリル基、または $\text{C}_5\sim 20$ アリール基、好ましくは、例えば、フルオロ化またはペルフルオロ化した $\text{C}_1\sim 7$ アルキル基を含む $\text{C}_1\sim 7$ アルキル基である）。スルホン基の例は、限定されないが、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ （メタンスルホニル、メシル）、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CF}_3$ （トリフルリル）、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ （エシル）、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{C}_4\text{F}_9$ （ノナフルリル）、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ （トレシル）、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ （タウリル）、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{Ph}$ （フェニルスルホニル、ベシル）、4-メチルフェニルスルホニル（トシル）、4-クロロフェニルスルホニル（クロシル）、4-ブロモフェニルスルホニル（ブロシル）、4-ニトロフェニル（ノシル）、2-ナフタレンスルホナート（ナブシル）、および5-ジメチルアミノ-ナフタレン-1-イルスルホナート（ダンシル）を含む。

20

【0238】

スルフィン酸（スルフィノ）： $-\text{S}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{SO}_2\text{H}$ 。

スルホン酸（スルホ）： $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 。

スルフィナート（スルフィン酸エステル）： $-\text{S}(=\text{O})\text{OR}$ ；ここで、Rはスルフィナート置換基、例えば $\text{C}_1\sim 7$ アルキル基、 $\text{C}_3\sim 20$ ヘテロサイクリル基、または $\text{C}_5\sim 20$ アリール基、好ましくは $\text{C}_1\sim 7$ アルキル基である。スルフィナート基の例は、限定されないが、 $-\text{S}(=\text{O})\text{OCH}_3$ （メトキシスルフィニル；メチル スルフィナート）および $-\text{S}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ （エトキシスルフィニル；エチル スルフィナート）を含む。

30

【0239】

スルホナート（スルホン酸エステル）： $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}$ （ここで、Rはスルホナート置換基、例えば $\text{C}_1\sim 7$ アルキル基、 $\text{C}_3\sim 20$ ヘテロサイクリル基、または $\text{C}_5\sim 20$ アリール基、好ましくは $\text{C}_1\sim 7$ アルキル基である）。スルホナート基の例は、限定されないが、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OCH}_3$ （メトキシスルホニル；メチル スルホナート）および $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ （エトキシスルホニル；エチル スルホナート）を含む。

【0240】

スルフィニルオキシ： $-\text{OS}(=\text{O})\text{R}$ （ここで、Rはスルフィニルオキシ置換基、例えば、 $\text{C}_1\sim 7$ アルキル基、 $\text{C}_3\sim 20$ ヘテロサイクリル基、または $\text{C}_5\sim 20$ アリール基、好ましくは $\text{C}_1\sim 7$ アルキル基である）。スルフィニルオキシ基の例は、特に限定されないが、 $-\text{OS}(=\text{O})\text{CH}_3$ および $-\text{OS}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ を含む。

40

【0241】

スルホニルオキシ： $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{R}$ （ここで、Rはスルホニルオキシ置換基、例えば、 $\text{C}_1\sim 7$ アルキル基、 $\text{C}_3\sim 20$ ヘテロサイクリル基、または $\text{C}_5\sim 20$ アリール基、好ましくは $\text{C}_1\sim 7$ アルキル基である）。スルホニルオキシ基の例は、限定されないが、 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ （メシラート）および $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ （エシラート）を含む。

【0242】

サルフェート： $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{OR}$ ；ここで、Rはサルフェート置換基、例えば、 $\text{C}_1\sim 7$ アルキル基、 $\text{C}_3\sim 20$ ヘテロサイクリル基、または $\text{C}_5\sim 20$ アリール基、好ましくは $\text{C}_1\sim 7$ アルキル基である。サルフェート基の例は、限定されないが、 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{OCH}_3$ および $-\text{SO}(=\text{O})_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$

50

を含む。

【0243】

スルファミル(スルファモイル；スルフィン酸アミド；スルフィンアミド)： $-S(=O)NR^1R^2$ (ここで、 R^1 および R^2 は独立して、アミノ基について定義したようなアミノ置換基である)。スルファミル基の例は、限定されないが、 $-S(=O)NH_2$ 、 $-S(=O)NH(CH_3)$ 、 $-S(=O)N(CH_3)_2$ 、 $-S(=O)NH(CH_2CH_3)$ 、 $-S(=O)N(CH_2CH_3)_2$ 、および $-S(=O)NHPh$ を含む。

【0244】

スルホンアミド(スルフィンアモイル；スルホン酸アミド；スルホンアミド)： $-S(=O)_2NR^1R^2$ (ここで、 R^1 および R^2 は独立して、アミノ基について定義したようなアミノ置換基である)。スルホンアミド基の例は、限定されないが、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NH(CH_3)$ 、 $-S(=O)_2N(CH_3)_2$ 、 $-S(=O)_2NH(CH_2CH_3)$ 、 $-S(=O)_2N(CH_2CH_3)_2$ 、および $-S(=O)_2NHPh$ を含む。

10

【0245】

スルファミノ： $-NR^1S(=O)_2OH$ (ここで、 R^1 はアミノ基について定義したようなアミノ置換基である)。スルファミノ基の例は、限定されないが、 $-NHS(=O)_2OH$ および $-N(CH_3)S(=O)_2OH$ を含む。

【0246】

スルホンアミノ： $-NR^1S(=O)_2R$ (ここで、 R^1 は、アミノ基について定義したようなアミノ置換基であり、 R はスルホンアミノ置換基、例えば、 $C_1\sim 7$ アルキル基、 $C_3\sim 20$ ヘテロサイクリル基、または $C_5\sim 20$ アリール基、好ましくは $C_1\sim 7$ アルキル基である)。スルホンアミノ基の例は、限定されないが、 $-NHS(=O)_2CH_3$ および $-N(CH_3)S(=O)_2C_6H_5$ を含む。

20

【0247】

スルフィンアミノ： $-NR^1S(=O)R$ (ここで、 R^1 は、アミノ基について定義したようなアミノ置換基であり、 R はスルフィンアミノ置換基、例えば、 $C_1\sim 7$ アルキル基、 $C_3\sim 20$ ヘテロサイクリル基、または $C_5\sim 20$ アリール基、好ましくは $C_1\sim 7$ アルキル基である)。スルフィンアミノ基の例は、限定されないが、 $-NHS(=O)CH_3$ および $-N(CH_3)S(=O)C_6H_5$ を含む。

【0248】

多くの場合において、置換基自身が置換されることができる。例えば $C_1\sim 7$ アルキル基は、例えば、ヒドロキシ(例えば $C_1\sim 7$ ヒドロキシアルキル基)、 $C_1\sim 7$ アルコキシ(例えば $C_1\sim 7$ アルコキシアルキル基)、アミノ(例えば $C_1\sim 7$ アミノアルキル基)、ハロゲン(例えば $C_1\sim 7$ ハロアルキル基)、カルボキシ(例えば $C_1\sim 7$ カルボキシアルキル基)、および $C_5\sim 20$ アリール(例えば $C_5\sim 20$ アリール- $C_1\sim 7$ アルキル基)で置換されることができる。

30

【0249】

同様に、 $C_5\sim 20$ アリール基は、例えばヒドロキシ(例えば $C_5\sim 20$ ヒドロキシアリール基)、ハロゲン(例えば $C_5\sim 20$ ハロアリール基)、アミノ(例えばアニリン中のような、例えば $C_5\sim 20$ アミノアリール基)、 $C_1\sim 7$ アルキル(例えばトルエン中のような、例えば $C_1\sim 7$ アルキル- $C_5\sim 20$ アリール基)、および $C_1\sim 7$ アルコキシ(例えばアニソール中のような、例えば $C_1\sim 7$ アルコキシ- $C_5\sim 20$ アリール基)で置換されることができる。

【0250】

このような置換された置換基の、これらのおよびその他の具体的な例を、以下に示す。

$C_1\sim 7$ ハロアルキル基：本明細書で用いられている「 $C_1\sim 7$ ハロアルキル基」の語は、少なくとも1つ(例えば1、2、3)の水素原子がハロゲン原子(例えばF、Cl、Br、I)で置き換えられた $C_1\sim 7$ アルキル基に関する。1以上の水素原子がハロゲン原子で置き換えられた場合、ハロゲン原子は独立して、同じまたは異なっているもよい。各水素原子が全てハロゲン原子で置き換えられることができ、その場合に、該基は簡単に「 $C_1\sim 7$ ペルハロアルキル基」ということができる。 $C_1\sim 7$ ハロアルキル基の例は、限定されないが $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、および $-CH_2CF_3$ を含む。

40

【0251】

$C_1\sim 7$ ハロアルコキシ： $-OR$ (ここで、 R は $C_1\sim 7$ ハロアルキル基である)。 $C_1\sim 7$ ハロアルコキシ基の例は、限定されないが、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCH_2CH_2F$ 、 $-OCH_2CHF_2$ 、および $-OCH_2CF_3$ を含む。

50

【0252】

C₁～₇ヒドロシアルキル：本明細書で用いられている「C₁～₇ヒドロシアルキル基」の語は、少なくとも1つの水素原子がヒドロキシ基で置き換えられたC₁～₇アルキル基に関する。C₁～₇ヒドロシアルキル基の例は、限定されないが、-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、および-CH(OH)CH₂OHを含む。

【0253】

C₁～₇カルボシアルキル：本明細書で用いられている「C₁～₇カルボシアルキル基」の語は、少なくとも1つの水素原子がカルボキシ基で置き換えられたC₁～₇アルキル基に関する。C₁～₇カルボシアルキル基の例は、限定されないが、-CH₂COOHおよび-CH₂CH₂COOHを含む。

10

【0254】

C₁～₇アミノアルキル：本明細書で用いられている「C₁～₇アミノアルキル基」の語は、少なくとも1つの水素原子がアミノ基で置き換えられたC₁～₇アルキル基に関する。C₁～₇アミノアルキル基の例は、限定されないが、-CH₂NH₂、-CH₂CH₂NH₂、および-CH₂CH₂N(CH₃)₂を含む。

【0255】

C₁～₇アミノアルキルアミノ：本明細書で用いられている「C₁～₇アミノアルキルアミノ」の語は、アミノ基、-NR¹R²（ここで、置換基のうちの1つ、R¹またはR²それぞれ自身が、C₁～₇アミノアルキル基（-C₁～₇アルキル-NR¹R²）である）に関する。C₁～₇アミノアルキルアミノは、例えば式-NR¹-C₁～₇アルキル-NR¹R²で表される。アミノ-C₁～₇アルキルアミノ基の例は、限定されないが、式-NR¹(CH₂)_nNR¹R²（式中、nは1～6である）の基、例えば-NHCH₂NH₂、-NH(CH₂)₂NH₂、-NH(CH₂)₃NH₂、-NH(CH₂)₄NH₂、-NH(CH₂)₅NH₂、-NH(CH₂)₆NH₂、-NHC₂H₅NH(Me)、-NH(CH₂)₂NH(Me)、-NH(CH₂)₃NH(Me)、-NH(CH₂)₄NH(Me)、-NH(CH₂)₅NH(Me)、-NH(CH₂)₆NH(Me)、-NHCH₂NH(Et)、-NH(CH₂)₂NH(Et)、-NH(CH₂)₃NH(Et)、-NH(CH₂)₄NH(Et)、-NH(CH₂)₅NH(Et)、および-NH(CH₂)₆NH(Et)を含む。

20

【0256】

C₁～₇アルキル-C₅～₂₀アリール：本明細書で用いられている「C₁～₇アルキル-C₅～₂₀アリール」の語は、C₁～₇アルキル基で置換された特定のC₅～₂₀アリール基を表す。そのような基の例は、限定されないが、トリル(トルエンから)、キシリル(キシレンから)、メシチル(メシチレンから)、およびクメニル(またはクミル、クメンから)、ならびにジュリル(ジュレンから)を含む。

30

【0257】

C₁～₇アルキル-C₅～₂₀アリールオキシ：本明細書で用いられている「C₁～₇アルキル-C₅～₂₀アリールオキシ」の語は、C₁～₇アルキル基で置換された特定のC₅～₂₀アリールオキシ基を表す。そのような基の例は、限定されないが、トリルオキシ、キシリルオキシ、メシチルオキシ、クメニルオキシ、およびジュリルオキシを含む。

【0258】

C₅～₂₀アリール-C₁～₇アルキル：本明細書で用いられている「C₅～₂₀アリール-C₁～₇アルキル」の語は、C₅～₂₀アリール基で置換された特定のC₁～₇アルキル基を表す。そのような基の例は、限定されないが、ベンジル(フェニルメチル、PhCH₂-)、ベンズヒドリル(Ph₂CH-)、トリチル(トリフェニルメチル、Ph₃C-)、フェネチル(フェニルエチル、Ph-CH₂CH₂-)、スチリル(Ph-CH=CH-)、シンナミル(Ph-CH=CH-CH₂-)を含む。

40

【0259】

C₅～₂₀アリール-C₁～₇アルコキシ：本明細書で用いられている「C₅～₂₀アリール-C₁～₇アルコキシ」の語は、C₅～₂₀アリール基で置換された特定のC₁～₇アルコキシ基を表す。そのような基の例は、限定されないが、ベンジルオキシ、ベンズヒドリルオキシ、トリチルオキシ、フェネトキシ、スチリルオキシ、およびシンナミルオキシを含む。

【0260】

C₅～₂₀ハロアリール：本明細書で用いられている「C₅～₂₀ハロアリール」の語は、1以上のハロゲン基で置換されたC₅～₂₀アリール基を表す。そのような基の例は、限定されな

50

いが、ハロフェニル(例えば、オルト-、メタ-、またはパラ-置換のいずれかのフルオロフェニル、クロロフェニル、ブromoフェニル、またはヨードフェニル)、ジハロフェニル、トリハロフェニル、テトラハロフェニル、またはペンタハロフェニルを含む。

【0261】

その他の形態を含む

特に記載しない限り、これらの置換基の周知のイオン、塩、溶媒和物、および保護された形態が上記に含まれる。例えばカルボン酸(-COOH)の表示は、そのアニオン(カルボキシレート)の形態(-COO⁻)、塩または溶媒和物、ならびに通常の保護された形態を含む。同様に、アミノ基の表示は、アミノ基のプロトン化された形態(-N⁺HR¹R²)、塩または溶媒和物、例えば塩酸塩、ならびにアミノ基の通常の保護された形態を含む。同様に、ヒドロキシル基の表示は、そのアニオンの形態(-O⁻)、塩または溶媒和物、ならびにヒドロキシル基の通常の保護された形態を含む。

10

【0262】

異性体、塩、溶媒和物、保護された形態、およびプロドラッグ

ある化合物は、シス- およびトランス-型； E- およびZ-型； c-、 t-、 およびr-型； エンド- およびエキソ-型； R-、 S-、 およびメソ-型； D- およびL-型； d- およびl-型； (+) および(-)型； ケト-、 エノール-およびエノラート-型； シン- およびアンチ-型； シンクリナル(synclinal)-およびアンチクリナル(anticlinal)-型； α-およびβ-型； アキシアルおよびエクアトリアル型； 舟-、 いす-、 ねじれ-、 エンベロープ-、 および半いす-形； ならびにこれらの組み合わせを含むが限定されない、1以上の特定の幾何学上の、光学の、鏡像の、ジアステレオマーの、エピマーの、アトロプ異性体の(atropic)、立体異性体の、互変体の、立体配置の、またはアノマーの形態で存在することができ、本明細書の以下ではまとめて「異性体」(または「異性の形態」)という。

20

【0263】

以下で互変体の形態について論じることを除いて、構造異性体(すなわち、単に空間内の原子の配置によるよりも、原子間の結合が異なる異性体)を、本明細書で用いられている「異性体」の語から具体的に排除することが記載される。例えば、メトキシ基、-OCH₃の表示は、その構造異性体である、ヒドロキシメチル基、-CH₂OHの表示のように解釈されない。同様に、オルト-クロロフェニルの表示は、その構造異性体である、メタ-クロロフェニルの表示であるように解釈されない。しかしながら、構造のクラスの表示は、そのクラス内となる構造異性の形態も含む(例えば、C₁~₇アルキルは、n-プロピルおよびイソ-プロピルを含む； ブチルは、n-、イソ-、sec-、およびtert-ブチルを含む； メトキシフェニルは、オルト-、メタ-、およびパラ-メトキシフェニルを含む)。

30

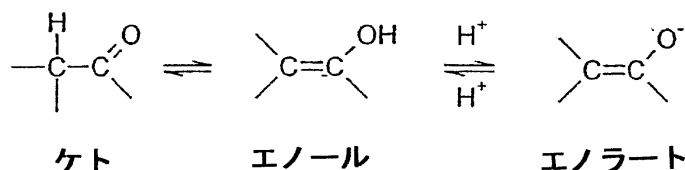
【0264】

上記の排除は、例えば以下の互変体の組の内のような互変体、例えばケト-、エノール-、およびエノラート-形には適用されない：ケト/エノール(以下に図示)、イミン/エナミン、アミド/イミノ アルコール、アミジン/アミジン、ニトロソ/オキシム、チオケトン/エネチオール(enethiol)、N-ニトロソ/ヒドロキシアゾ(hydroxyazo)、およびニトロ/aci-ニトロ。

40

【0265】

【化30】



【0266】

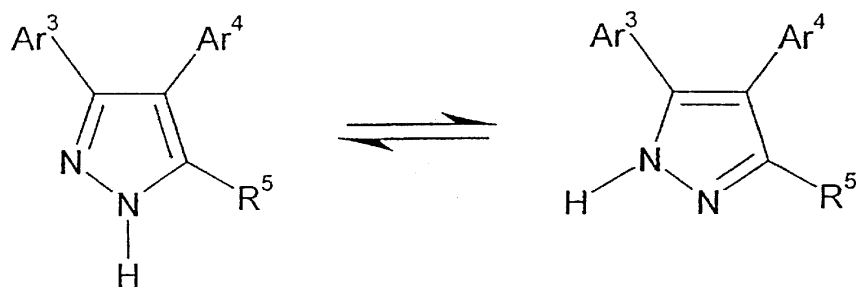
R^Nが水素である場合、本発明のピラゾールは、以下に図示するような互変体の形態で存在し得ることが認識される。疑問を回避するために、両方の互変体の形態を本発明に包含

50

し、1つの互変体の形態の表示はもう一方の表示を含む。

【0267】

【化31】



10

【0268】

「異性体」の語は、1以上の同位元素の置換をもつ化合物も特異的に含むことが記載される。例えばHは、 ^1H 、 ^2H (D)、および ^3H (T)を含むいずれの同位体の形態であってもよく；Cは、 ^{12}C 、 ^{13}C 、および ^{14}C を含むいずれの同位体の形態であってもよく；Oは、 ^{16}O および ^{18}O を含むいずれの同位体の形態などであってもよい。

【0269】

特に記載しない限り、特定の化合物の表示は、(完全または部分的に)ラセミのおよびその他のそれらの混合物を含む、このような異性体の形態を全て含む。このような異性体の形態の製造(例えば不斉合成)および分割方法(例えば分別結晶およびクロマトグラフィー法)は、当該技術で公知であるか、または本明細書に記載の方法もしくは公知の方法を、公知の様式で適用することにより、容易に得られる。

20

【0270】

特に記載しない限り、特定の化合物の表示は、それらのイオン、塩、溶媒和物、および保護された形態、例えば以下で論じるものも含む。

【0271】

活性化合物の対応する塩、例えば医薬的に許容される塩を製造し、精製し、および／または取り扱うことが簡便であるか、または望ましい。医薬的に許容される塩は、Bergeら、1977、"Pharmaceutically Acceptable Salts," J. Pharm. Sci.、66巻、1～19頁で論じられている。

30

【0272】

例えば化合物がアニオンであるか、またはアニオンであり得る官能基(例えば、 $-\text{COOH}$ は $-\text{COO}^-$ であり得る)を有する場合、適切なカチオンと共に塩が形成され得る。適切な無機カチオンの例は、限定されないが、 Na^+ および K^+ のようなアルカリ金属イオン、 Ca^{2+} および Mg^{2+} のようなアルカリ土類カチオン、ならびに Al^{3+} のようなその他のカチオンを含む。適切な有機カチオンの例は、限定されないが、アンモニウムイオン(すなわち NH_4^+)および置換のアンモニウムイオン(例えば NH_3R^+ 、 NH_2R_2^+ 、 NHR_3^+ 、 NR_4^+)を含む。ある適切な置換のアンモニウムイオンの例は：エチルアミン、ジエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、トリエチルアミン、ブチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジン、ベンジルアミン、フェニルベンジルアミン、コリン、メグルミン、およびトロメタミン、ならびにリジンおよびアルギニンのようなアミノ酸から誘導されるものである。通常4級アンモニウムイオンの例は、 $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$ である。

40

【0273】

化合物がカチオンであるか、またはカチオンであり得る官能基(例えば、 $-\text{NH}_2$ は $-\text{NH}_3^+$ であり得る)を有する場合、適切なアニオンと共に塩が形成され得る。適切な無機アニオンの例は、限定されないが、次の無機酸から誘導されるものを含む：塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、亜硫酸、硝酸、亜硝酸、リン酸、および亜リン酸。

【0274】

適切な有機アニオンの例は、限定されないが、次の有機酸から誘導されるものを含む：

50

2-アセチルオキシ安息香酸、酢酸、アスコルビン酸、アスパラギン酸、安息香酸、ショウノウスルホン酸、桂皮酸、クエン酸、エデト酸、エタンジスルホン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコヘプト酸、グルコン酸、グルタミン酸、グリコール酸、ヒドロキシマレイン酸、ヒドロキシナフタレンカルボン酸、イセチオン酸、乳酸、ラクトビオン酸(lactobionic)、ラウリン酸、マレイン酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、粘液酸、オレイン酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモイック酸(pamoic)、パントテン酸、フェニル酢酸、フェニルスルホン酸、プロピオン酸、ピルビン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、スルファニル酸、酒石酸、トルエンスルホン酸、および吉草酸。適切な高分子の有機アニオンの例は、限定されないが、次の高分子の酸から誘導されるものを含む：タンニン酸、カルボキシメチルセルロース。

10

【0275】

活性化合物の対応する溶媒和物を製造し、精製し、および／または取り扱うことが簡便であるか、または望ましい。「溶媒和物」の語は、本明細書において、一般的な意味で、溶質(例えば活性化合物、活性化合物の塩)および溶媒の複合体をいう。溶媒が水である場合、溶媒和物は、簡単に、水和物、例えば一水和物、二水和物、三水和物などということができる。

【0276】

化学的に保護された形態の活性化合物を製造し、精製し、および／または取り扱うことが簡便であるか、または望ましい。「化学的に保護された形態」の語は、本明細書において、通常の化学的意味で用いられ、1以上の反応性官能基が、特定の条件(例えばpH、温度、照射、溶媒など)下での望まれない化学的反応から保護されている化合物に関する。実際には、周知の化学的方法が、特定の条件下で、そうでなければ反応性である官能基を可逆的に非反応性にするのに用いられる。化学的に保護された形態では、1以上の反応性官能基が保護されたか、または保護基(マスクされたか、もしくはマスキング基、またはブロックされたか、もしくはブロッキング基)の形態である。反応性の官能基を保護することにより、保護された基に影響することなく、他の保護されていない反応性の官能基を含む反応を行うことができる；保護基は、通常、後続の工程で、分子の残りの部分に実質的に影響することなく、除去することができる。例えば、Protective Groups in Organic Synthesis (T. GreenおよびP. Wuts；第3版；John Wiley and Sons、1999)を参照。

20

【0277】

広い種類のこのような「保護」、「ブロッキング」または「マスキング」の方法が広く用いられ、有機合成において周知である。例えば、どちらも特定の条件下で反応性である2つの不等な反応性官能基を有する化合物を誘導体化して、1つの官能基を「保護された」ようにし、よって特定の条件下で反応性でなくすることができる；このように保護されると、化合物は1つの反応性官能基のみを有効に有する反応物として用いることができる。所望の反応(もう1つの官能基を含む)が終了後、保護された基は「脱保護」されて、その本来の官能基に戻ることができる。

30

【0278】

例えばヒドロキシ基は、例えばt-ブチルエーテル；ベンジル、ベンズヒドリル(ジフェニルメチル)、もしくはトリチル(トリフェニルメチル)エーテル；トリメチルシリルもしくはt-ブチルジメチルシリルエーテル；またはアセチルエステル(-OC(=O)CH₃、-OAc)のような、エーテル(-OR)またはエステル(-OC(=O)R)として保護され得る。

40

【0279】

例えばアルデヒドまたはケトン基は、それぞれアセタール(R-CH(OR)₂)またはケタール(R₂C(OR)₂)として保護されることができ、ここでカルボニル基(>C=O)は、例えば1級アルコールとの反応により、ジエーテル(>C(OR)₂)に変換される。アルデヒドまたはケトン基は、酸の存在下に、大過剰の水を用いる加水分解により、容易に再生される。

【0280】

例えばアミン基は、例えばメチルアミド(-NHCO-CH₃)；ベンジルオキシアミド(-NHCO-OC H₂C₆H₅、-NH-Cbz)；t-ブトキシアミド(-NHCO-OC(CH₃)₃、-NH-Boc)として；2-ビフェニル

50

-2-プロポキシアミド(-NHCO-OC(CH₃)₂C₆H₄C₆H₅、-NH-Bpoc)、9-フルオレニルメトキシアミド(-NH-Fmoc)として、6-ニトロベラトリルオキシアミド(-NH-Nvoc)として、2-トリメチルシリルエチルオキシアミド(-NH-Teoc)として、2,2,2-トリクロロエチルオキシアミド(-NH-Troc)として、アリルオキシアミド(-NH-Alloc)として、2-(フェニルスルホニル)エチルオキシアミド(-NH-Psec)としてのよう、アミド(-NRCO-R)またはウレタン(-NRCO-OR)；または適切な場合(例えば、環式アミン)、ニトロオキシドラジカル(>N-O[•])として保護され得る。

【0281】

例えばカルボン酸基は、例えば：C₁~₇アルキルエステル(例えば、メチルエステル；t-ブチルエステル)；C₁~₇ハロゲンアルキルエステル(例えば、C₁~₇トリハロアルキルエステル)；トリC₁~₇アルキルシリル-C₁~₇アルキルエステル；またはC₅~₂₀アリール-C₁~₇アルキルエステル(例えば、ベンジルエステル；ニトロベンジルエステル)のようなエステルとして；またはアミド、例えばメチルアミドとして保護され得る。

10

【0282】

例えばチオール基は、例えば：ベンジルチオエーテル；およびアセトアミドメチルエーテル(-S-CH₂NHC(=O)CH₃)のようなチオエーテル(-SR)として保護され得る。

【0283】

プロドラッグの形態の活性化合物を製造し、精製し、および／または取り扱うことが簡便であるか、または望ましい。本明細書で用いられている「プロドラッグ」の語は、代謝された場合(例えばインビボで)に、所望の活性化合物を与える化合物に関する。一般的に、プロドラッグは、不活性であるか、活性化合物より活性が低い、有利な取り扱い、投与、または代謝特性を提供し得る。

20

【0284】

例えば、あるプロドラッグは活性化合物のエステル(例えば生理的に許容される、代謝的に不安定なエステル)である。代謝の間に、エステル基(-C(=O)OR)が開裂されて、活性な薬剤を与える。このようなエステルは、例えば、適当であれば、親の化合物中に存在するいずれの他の反応性基を前もって保護し、親の化合物のいずれのカルボン酸基(-C(=O)OH)のエステル化により形成されることができ、そして必要であれば後に脱保護を続ける。

【0285】

このような代謝的に不安定なエステルは、式-C(=O)OR

30

(式中、Rは：

C₁~₇アルキル

(例えば、-Me、-Et、-nPr、-iPr、-nBu、-sBu、-iBu、-tBu)；

C₁~₇アミノアルキル

(例えば、アミノエチル；2-(N,N-ジエチルアミノ)エチル；2-(4-モルホリノ)エチル)；および

アシルオキシ-C₁~₇アルキル

(例えば、アシルオキシメチル；

アシルオキシエチル；

ピバロイルオキシメチル；

アセトキシメチル；

1-アセトキシエチル；

1-(1-メトキシ-1-メチル)エチル-カルボニルオキシエチル；

1-(ベンゾイルオキシ)エチル；イソプロポキシ-カルボニルオキシメチル；

1-イソプロポキシ-カルボニルオキシエチル；シクロヘキシル-カルボニルオキシメチル；

1-シクロヘキシル-カルボニルオキシエチル；

シクロヘキシルオキシ-カルボニルオキシメチル；

1-シクロヘキシルオキシ-カルボニルオキシエチル；

(4-テトラヒドロピラニルオキシ)カルボニルオキシメチル；

40

50

1-(4-テトラヒドロピラニルオキシ)カルボニルオキシエチル；
 (4-テトラヒドロピラニル)カルボニルオキシメチル；および
 1-(4-テトラヒドロピラニル)カルボニルオキシエチルである)
 のものを含む。

【0286】

また、あるプロドラッグは、酵素的に活性化されて活性化合物、またはさらなる化学反応を経て活性化合物を生じる化合物(例えばADEPT、GDEPT、LIDEPTなどの中のような)を与える。例えばプロドラッグは、糖の誘導体もしくはその他のグリコシドコンジュゲートであるか、またはアミノ酸エステル誘導体であり得る。

【0287】

アクロニム

簡便のために、多くの化学的部分は、限定されないがメチル(Me)、エチル(Et)、n-プロピル(nPr)、イソ-プロピル(iPr)、n-ブチル(nBu)、sec-ブチル(sBu)、イソ-ブチル(iBu)、tert-ブチル(tBu)、n-ヘキシル(nHex)、シクロヘキシル(cHex)、フェニル(Ph)、ビフェニル(biPh)、ベンジル(Bn)、ナフチル(naph)、メトキシ(MeO)、エトキシ(EtO)、ベンゾイル(Bz)、およびアセチル(Ac)を含む周知の略語を用いて表示される。

【0288】

簡便のために、多くの化学物質は、限定されないがメタノール(MeOH)、エタノール(EtOH)、イソ-プロパノール(i-PrOH)、メチルエチルケトン(MEK)、エーテルまたはジエチルエーテル(Et₂O)、酢酸(AcOH)、ジクロロメタン(塩化メチレン、DCM)、アセトニトリル(ACN)、トリフルオロ酢酸(TFA)、ジメチルホルムアミド(DMF)、テトラヒドロフラン(THF)、およびジメチルスルホキシド(DMSO)を含む周知の略語を用いて表示される。

【0289】

一般的な合成

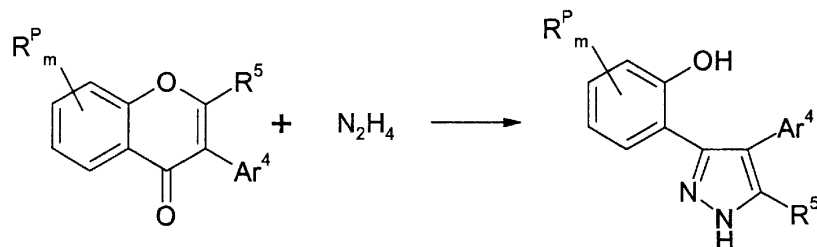
本発明の3,4-ジアリールピラゾールは、例えば本明細書に記載の方法、または周知の手段でこれらもしくは周知の方法を適用することにより製造することができる。

ある方法においては、例えば次のスキームに記載のように、イソフラボンをヒドラジンと反応させて対応するピラゾールを得る。例えばBass、1976； Nakanoら、1979； Bakerら、1953； およびKhilyaら、1994参照。

【0290】

【化32】

スキーム1



【0291】

より一般的には、3,4-ジアリールピラゾールは、例えば次のスキームに記載のように、適切に置換されたジカルボニル化合物のヒドラジンとの反応により製造することができる。例えばTerrett ら、1996およびLeighら、1979参照。

【0292】

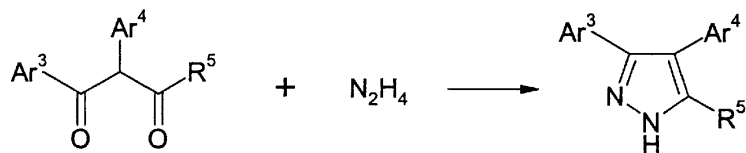
10

20

30

40

【化 3 3】

スキーム 2

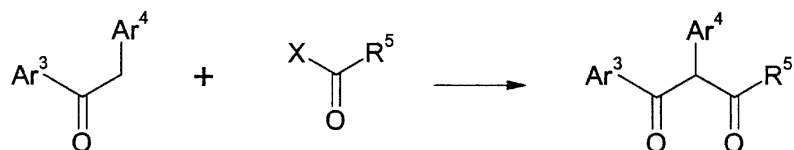
【0 2 9 3】

所望のジカルボニル化合物は、次を含む、種々の合成アプローチにより得ることができる。 10

ある方法においては、ジカルボニル化合物は、例えば次のスキームに記載のように、アリールベンジルケトンのアシル化により製造される。例えばBerkら、1988およびLeら、1997参照。

【0 2 9 4】

【化 3 4】

スキーム 3

20

【0 2 9 5】

アシル化剤、 R^5COX の例は、エステル、酸塩化物、無水物などを含み、そして反応は、例えば金属アルコキシドのような塩基によるか、または例えばリチウムジ-イソプロピルアミドをテトラヒドロフラン中で低温で用いる、前もってのエノラートアニオンの形成により触媒され得る。代わりに、アシル化剤は BF_3 のようなルイス酸触媒の存在下で用いるホルムアミド、またはオルトホルメートであり得る。

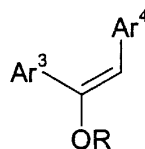
【0 2 9 6】

30

アリールベンジルケトン、 $\text{Ar}^3\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{Ar}^4$ は、以下に示すエノールエーテルのような適切な基質により置き換えることができ、ここでRは、例えばアルキル、トリアルキルシリルなどである。

【0 2 9 7】

【化 3 5】



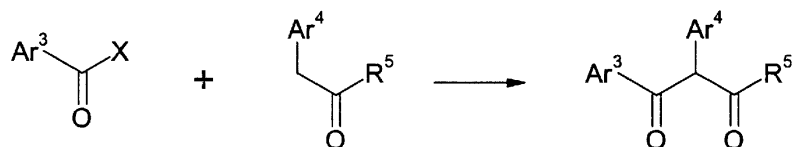
40

【0 2 9 8】

その他の方法において、ジカルボニル化合物は、例えば次のスキームに記載のように、アルキルベンジルケトンのアシル化により製造される。例えばBerkら、1988参照。

【0 2 9 9】

【化 3 6】

スキーム 4

【0300】

再び、アシル化剤、 R^5COX の例は、エステル、酸塩化物、無水物などを含み、そして反応は、例えば金属アルコキシドのような塩基によるか、または例えばリチウムジ-イソプロピルアミドをテトラヒドロフラン中で低温で用いる、前もつてのエノラートアニオンの形成により触媒され得る。代わりに、アシル化剤は BF_3 のようなルイス酸触媒の存在下で用いるホルムアミドまたはオルトホルメートであり得る。

10

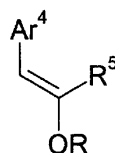
【0301】

再び、アルキルベンジルケトン、 $\text{R}^5\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{Ar}^4$ は、以下に示すエノールエーテルのような適切な基質により置き換えることができ、ここでRは、例えばアルキル、トリアルキルシリルなどである。

【0302】

【化 3 7】

20



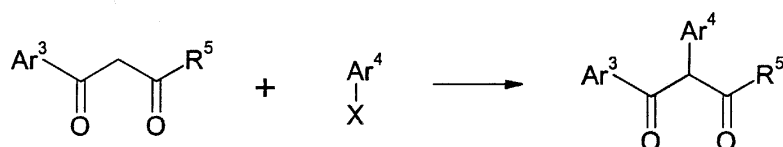
【0303】

その他の方法において、ジカルボニル化合物は、例えば次のスキームに記載のように、1,3-ジカルボニル化合物のアリール化により製造することができる。例えば

【0304】

【化 3 8】

30

スキーム 5

【0305】

を参照。

好ましい場合において、1,3-ジケトンから誘導されるアニオンは、ハロ芳香族化合物 Ar_2X (式中、Xは、例えばF、ClまたはBrである)との反応により直接アリール化され得る。この方法は、芳香環 Ar^4 が、例えば4-ニトロフェニルのような基、ならびに4-ピリジルおよび2-ピリミジニルのようなヘテロアリール基の中のように電子不足である場合に特に有用である。

40

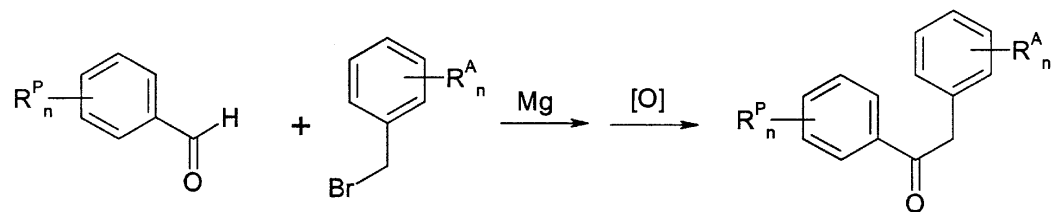
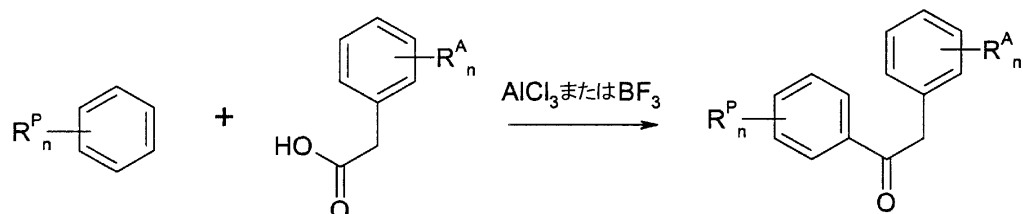
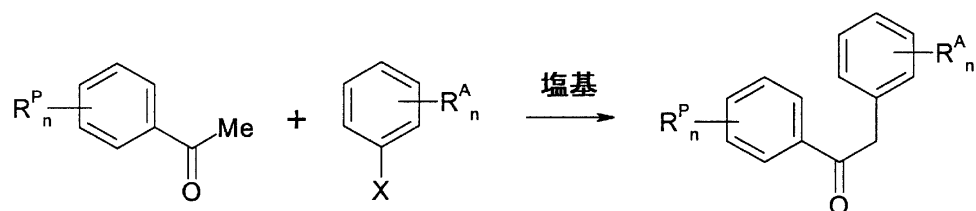
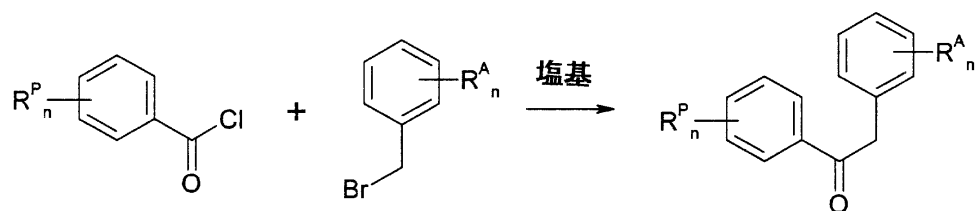
【0306】

所望のベンジルアリールケトンは、例えば次のスキームに記載のものを含む種々の合成アプローチにより得ることができる。例えばBerkら、1988；Hajipourら、1998；Andersonら、1997；Farkasら、2000；Wahalaら、1991；Knochelら、1988；およびZhuら、1991参照。

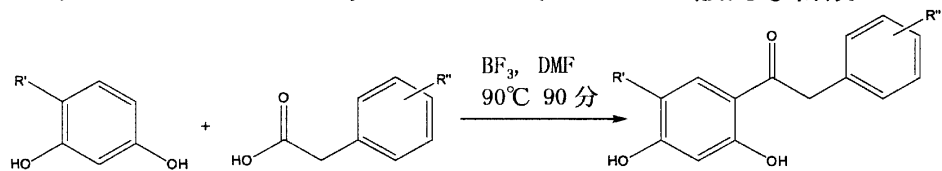
【0307】

50

【化 3 9】

スキーム 6スキーム 7スキーム 8スキーム 9

スキーム 10. ジヒドロキシフェニルケトンの一般的な合成



【 0 3 0 8 】

10

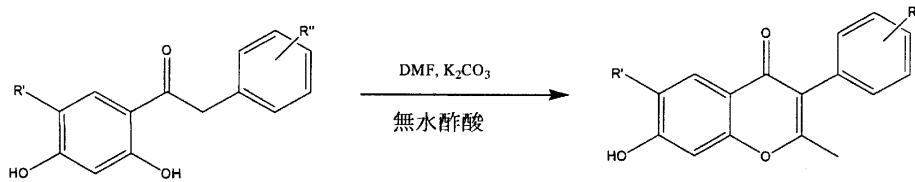
20

30

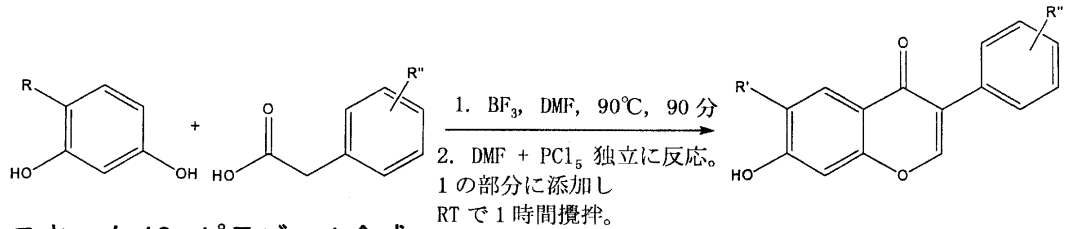
40

【化 4 0】

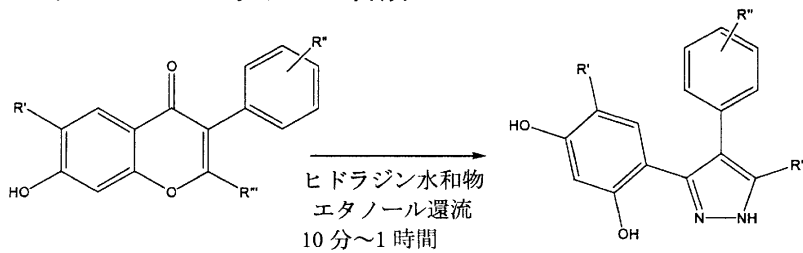
スキーム 11. 7-ヒドロキシ-2-メチル-3-フェニルクロメン-4-オンの一般的な合成



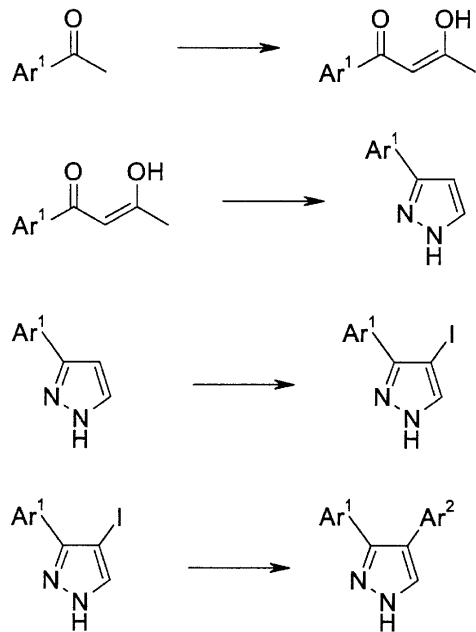
スキーム 12. イソフラボンのワンポット合成



スキーム 13. ピラゾール合成



スキーム 14: 非-レゾルシノールの合成



【 0 3 0 9 】

10

20

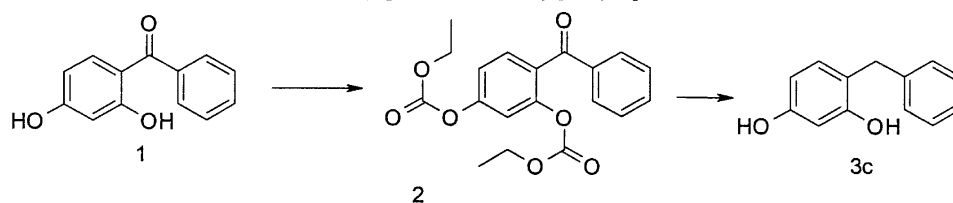
30

40

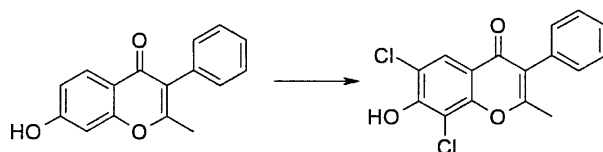
【化 4 1】

スキーム 15: ベンジル中間体の合成:

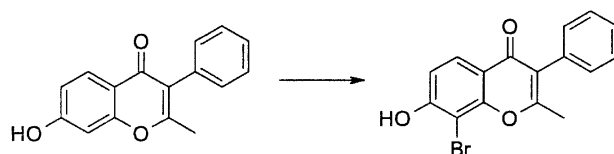
上記の「レゾルシノールの合成」についてと同じ化学



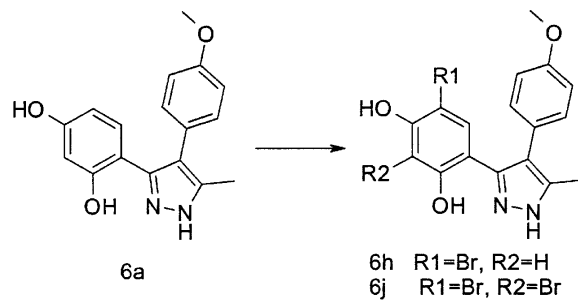
スキーム 16: ジクロロの合成



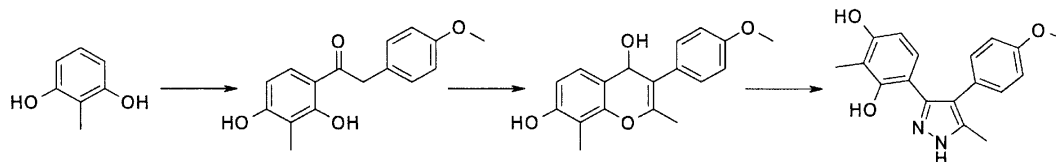
スキーム 17: ブロモフラボンの合成



スキーム 18: ブロモレゾルシノールの合成



スキーム 19: 2-メチルレゾルシノールの合成



【 0 3 1 0 】

10

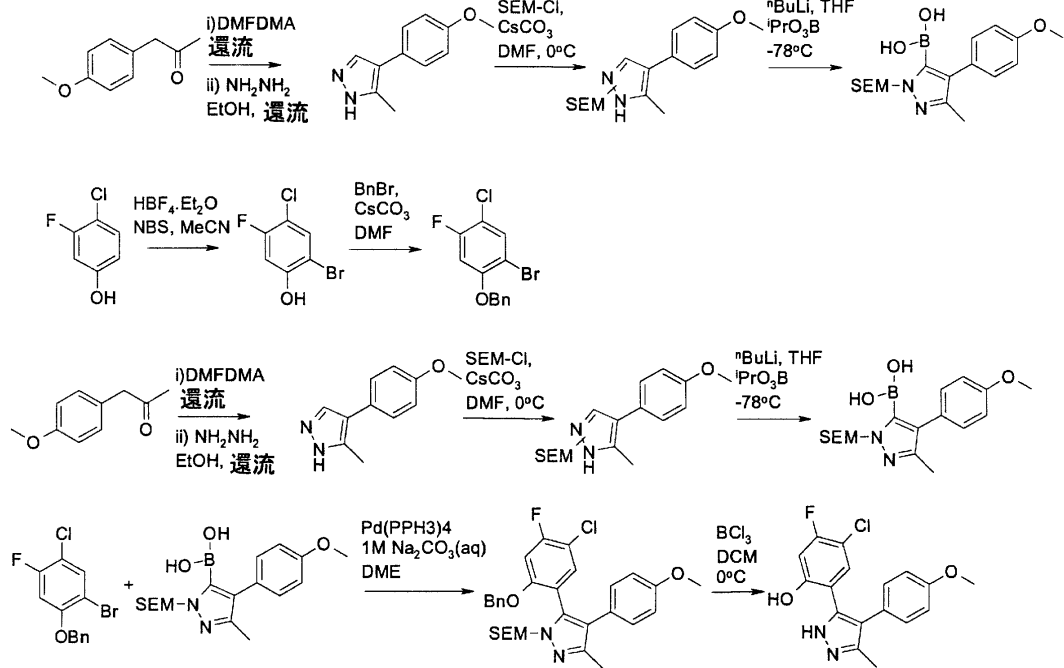
20

30

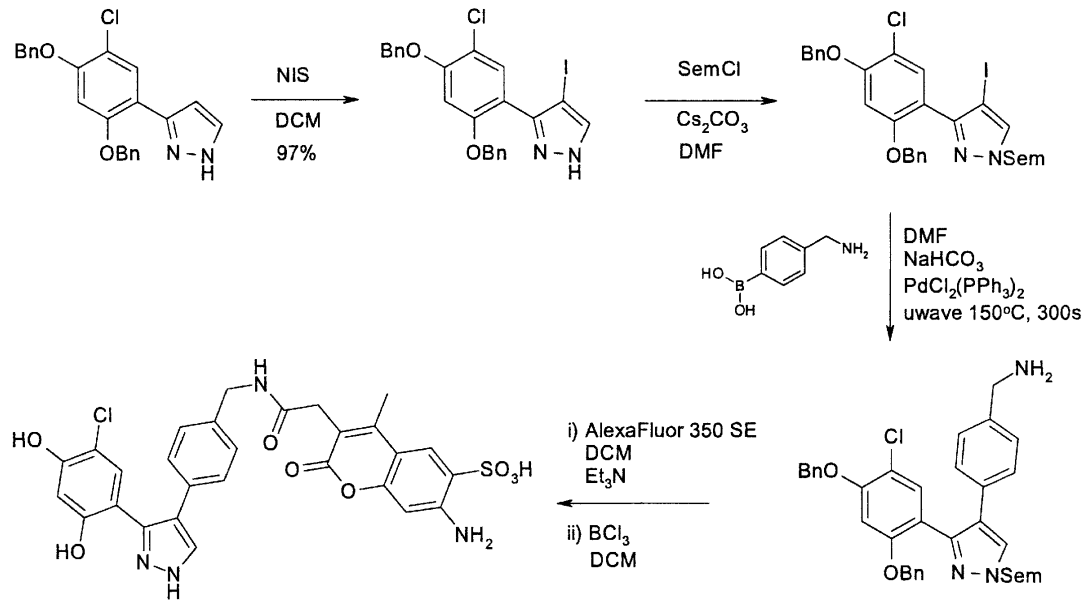
40

【化 4 2】

スキーム 20: 4'-フルオロ-2'-フェノールの合成



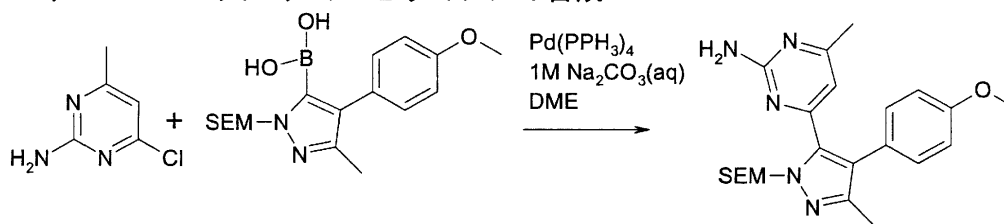
スキーム 21: 蛍光プローブの合成



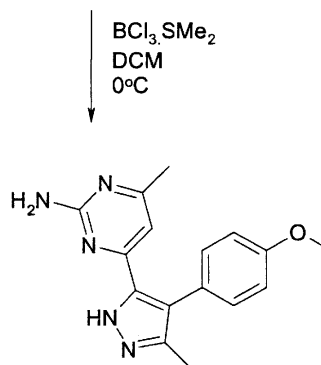
【 0 3 1 1 】

【化 4 3】

スキーム 22: メチル-アミノピリミジンの合成

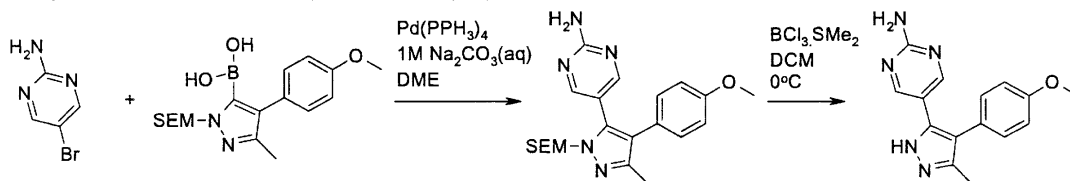


10

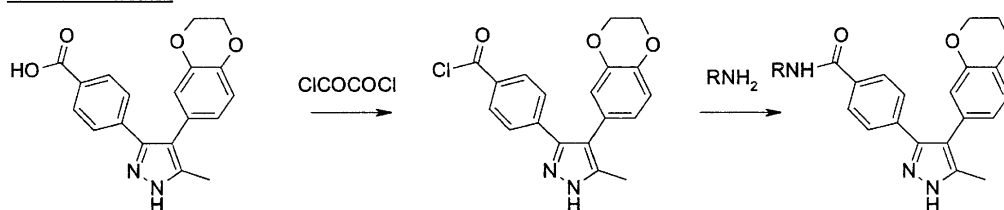


20

スキーム 23: アミノピリミジンの合成



スキーム 24:



実施例 149

30

【0312】

対応するアセチルクロリドの製造の一般的な方法

酸(例えば実施例149)(約5 mg)を、乾燥THF (2 mL)に溶解した；オキサリルクロリド(2 モル等量)に続いてDMFの滴を添加した。溶液を室温で1時間攪拌し、使用できるようになった。

40

【0313】

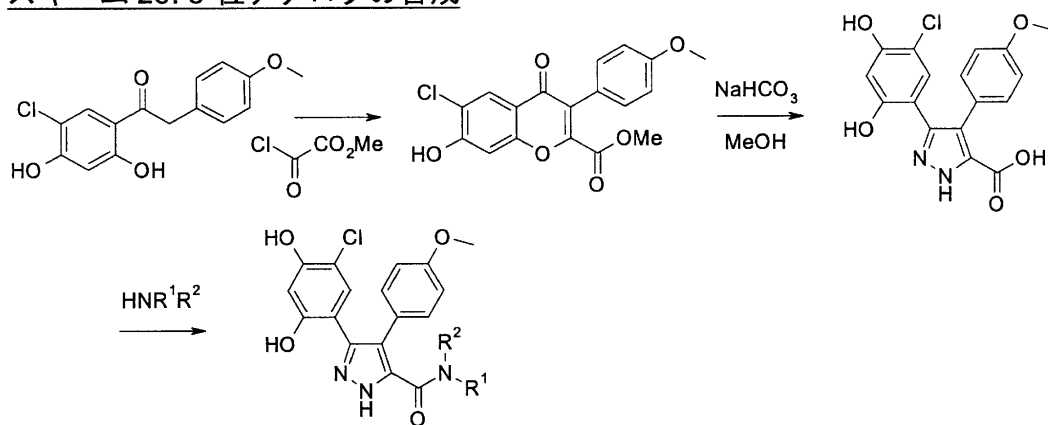
対応するアセトアミドの製造の一般的な方法

THF中の酸クロリドの溶液に、濃NH₃ (1/2 mL)または対応するアミン(1.5モル等量)、トリエチルアミン(1.5モル等量)およびDMAPのいくつかの結晶を添加した。溶液を1時間還流した。次いで、これを水(3 mL)で希釈し、EtOAc (3×3 mL)で抽出した。合わせた有機相をNaCl溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥した。溶媒を蒸発後、油を得、次いでこれをクロマトグラフィーで精製した； EtOAc : MeOH (7 : 1)で溶出。

【0314】

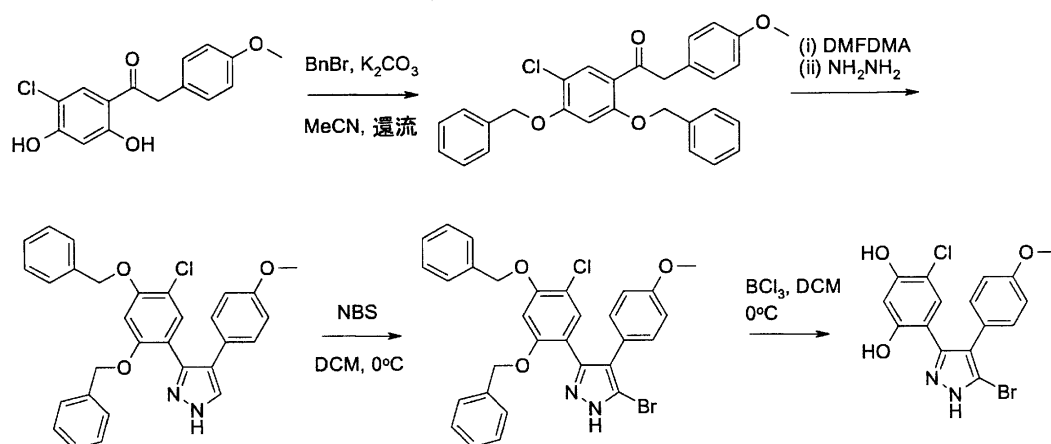
【化 4 4】

スキーム 25: 5-位アナログの合成



10

スキーム 26:



20

30

【0315】

使用

本発明は、活性化合物、具体的には、本明細書に記載のように、HSP90を阻害し得る活性な3,4-ジアリールピラゾールを提供する。

本発明は、本明細書に記載のような活性化合物の有効量を細胞と接触させることを含む、インビトロまたはインビボでHSP90を阻害する方法も提供する。ある実施形態においては、該方法はインビトロで行われる。ある実施形態においては、該方法はインビボで行われる。

【0316】

本明細書で用いられる「HSP90を阻害する」の語は：HSP90活性の阻害；HSP90複合体の形成の阻害；HSP90複合体の活性の阻害；クライエントタンパク質に作用するHSP90の能力の阻害；クライエントタンパク質にシャペロンとして作用するHSP90の能力の阻害；クライエントタンパク質の立体配置の変更(例えば折り畳み)を促進するHSP90の能力の阻害を含む。

40

【0317】

例えば、HSP90阻害のある形態は、HSP90 ATP結合部位に結合する(例えば競合的に)化合物に参与する。その他の形態は、代わりに、または付加的に、HSP90分子、クライエントタンパク質、コシャペロンまたはそれらの組み合わせのあらゆる位置に結合する化合物に参与する。

【0318】

50

本明細書で用いられている「活性な」の語は、HSP90を阻害し得る化合物に関し、そして特に固有活量(薬剤)をもつ化合物、およびそのような化合物のプロドラッグの両方を含み、該プロドラッグはそれ自身がほとんど、または全く固有活量を示さない。

当業者は、候補の化合物がHSP90活性を阻害するか否かを容易に決定することができる。例えば、特定の化合物によりもたらされるHSP90阻害を評価するために簡便に用いられるアッセイを、以下の実施例に示す。

【0319】

本発明は、HSP90のATPアーゼ活性を阻害する活性化合物も提供する。

本発明は、本明細書に記載のような活性化合物の有効量を細胞と接触させることを含む、インビトロまたはインビボでHSP90のATPアーゼ活性を阻害する方法も提供する。ある実施形態において、該方法はインビトロで行われる。ある実施形態において、該方法はインビボで行われる。

10

当業者は、候補の化合物がHSP90のATPアーゼ活性を阻害するか否かを容易に決定することができる。例えば、特定の化合物によりもたらされる阻害を評価するために簡便に用いられるアッセイを、以下の実施例に示す。

【0320】

本発明は、好ましくは医薬的に許容される組成物の形態にある活性化合物の有効量を細胞と接触させることを含む、細胞においてHSP90を阻害する方法も提供する。このような方法は、インビトロまたはインビボで実行され得る。

20

【0321】

本発明は、(a) 細胞増殖を阻害する；(b) 細胞周期の進行を阻害する；(c) アポトーシスを促進する；または(d) これらの1以上の組み合わせの活性化合物も提供する。

よって、本発明は、本明細書に記載のような活性化合物の有効量を細胞と接触させることを含む、インビトロまたはインビボで(a) 細胞増殖を阻害する；(b) 細胞周期の進行を阻害する；(c) アポトーシスを促進する；または(d) これらの1以上の組み合わせの方法も提供する。

【0322】

本発明は、HSP90により媒介される症状の治療に有用な活性化合物も提供する。

本明細書で用いられている「HSP90により媒介される症状」の語は、例えばその症状の発症、進行、発現などに、HSP90および／またはHSP90の作用が重要であるか、または必須である症状に関する。HSP90により媒介される症状の例は、制限されないが、その症状を推進するクライアントタンパク質へのHSP90の作用を特徴とする症状；HSP90により作用された1以上のクライアントタンパク質を特徴とする症状；1以上のタンパク質により推進される症状であって、該タンパク質がHSP90クライアントタンパク質であり、該タンパク質がHSP90による作用(例えばシャペロン作用)がなければ該症状を推進することができない；HSP90クライアントタンパク質である1以上のタンパク質、および症状を推進するためのHSP90の作用(例えばシャペロン作用)により推進される症状を含む。

30

【0323】

このような症状の例は、制限されないが：癌；自己免疫疾患のような免疫抑制の適用；関節炎；プリオン病(例えばクロイツフェルトヤコブ病(CJD)、変型CJD)；タンパク質の折り畳みおよび凝集の欠陥に関連するその他の疾患(例えばアルツハイマー病、ハンチントン病)を含む。

40

【0324】

例えば、多くの腫瘍性タンパク質がHSP90クライアントタンパク質である。HSP90のシャペロン作用なしでは、これらのタンパク質は、例えばユビキチン依存性プロテアソーム分解により分解される。同様に、多くの自己免疫疾患に特徴的なLCKタンパク質も、HSP90クライアントタンパク質である。HSP90のシャペロン作用なしでは、LCKのレベルは減少される。

【0325】

したがって、ある実施形態において、本発明は、抗癌剤である活性化合物を提供する。

50

本明細書で用いられている「抗癌剤」の語は、癌を治療する化合物(すなわち、癌の治療に有用な化合物)に関する。抗癌作用は、制限されないが、細胞増殖(proliferation)の調節、細胞周期の進行の阻害、脈管形成(新しい血管の形成)の阻害、転移(その起源からの腫瘍の広がり)の阻害、侵襲(隣接する通常の構造内への腫瘍細胞の広がり)の阻害、またはアポトーシス(プログラムされた細胞死)の増進を含む1以上の機構を介して生じる。

【0326】

当業者は、候補の化合物が、いずれの特定の細胞タイプの癌性の症状を治療するか否かを容易に決定することができる。例えば、特定の化合物によりもたらされる阻害を評価するのに簡便に用いられるアッセイを、以下の実施例に示す。

【0327】

本発明は、増殖抑制薬である活性化合物も提供する。本明細書で用いられている「増殖抑制薬」の語は、増殖性の症状を治療する化合物(すなわち、増殖性の症状の治療に有用な化合物)に関する。

当業者は、候補の化合物が、いずれの特定の細胞タイプの増殖性の症状を治療するか否かを容易に決定することができる。例えば、特定の化合物によりもたらされる阻害を評価するのに簡便に用いられるアッセイを、以下の実施例に示す。

【0328】

「細胞増殖」、「増殖性の症状」、「増殖性障害」および「増殖性疾患」の語は、本明細書において互換性をもって用いられ、インビトロまたはインビボのいずれかでの腫瘍性もしくは増殖性(hyperplastic)増殖のような、不要である過度のまたは異常な細胞の不要な、または調節されない細胞増殖に関する。

【0329】

増殖性の症状の例は、限定されないが、新生物および腫瘍(例えば組織球腫、神経膠腫、星状細胞腫、骨腫)、癌(例えば肺癌、小細胞肺癌、胃腸の癌、腸の癌、結腸癌、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、精巣癌、肝臓癌、腎臓癌、膀胱癌、膵臓癌、大脳腫瘍(brain cancer)、肉腫、骨肉腫、カポジ肉腫、黒色腫)、白血病、乾癬、骨疾患、繊維増殖性疾患(例えば結合組織の)、アテローム性動脈硬化症を含むが限定されない、良性の、悪性になる前のおよび悪性の細胞増殖を含む。

【0330】

いずれのタイプの細胞を処理することができ、限定されないが、肺、胃腸(例えば腸、結腸を含む)、胸部、卵巣、前立腺、肝臓(肝)、膀胱、膵臓、脳および皮膚を含む。

【0331】

さらに、本発明は、ヒトまたは動物の治療方法を提供し、該方法は、治療が必要な対象に、好ましくは医薬組成物の形態にある活性化合物の治療的有効量を投与することを含む。

症状の治療の関係において本明細書で用いられる「治療」の語は、通常、ある所望の治療的効果、例えば症状の進行の阻害が達成される、ヒトまたは動物(例えば獣医の使用において)の治療および療法に関し、進行の速度の減少、進行の速度における停止、症状の改善、および症状の治癒を含む。予防的処置(すなわち予防)としての治療も含まれる。

【0332】

本明細書において用いる「治療的有効量」の語は、妥当な損益比に見合った、ある所望の治療的効果を生じるために有効な、活性化合物、または活性化合物を含む物質、組成物もしくは投与形態の量に関する。

「治療」の語は、例えば連続の、もしくは同時の2以上の治療または療法が組み合わされた、組み合わせ治療および療法を含む。治療および療法の例は、制限されないが、化学療法(活性剤、例えば薬剤、抗体(例えば免疫療法でのように)、プロドラッグ(例えば光力学療法、GDEPT、ADEPTなどでのように)を含む活性な剤の投与)；外科手術；放射線療法；および遺伝子療法を含む。

【0333】

さらに、本発明は、癌または上述したようなその他の症状のような、ヒトまたは動物の

10

20

30

40

50

身体の治療の方法、例えばHSP90により媒介される症状の治療における使用のための活性化合物を提供する。

さらに、本発明は、癌または上述したようなその他の症状のような、例えばHSP90により媒介される症状の治療のための医薬の製造のための活性な化合物の使用を提供する。

【0334】

活性化合物は、細胞培養の添加物として用いて、HSP90を阻害することもできる。

活性化合物は、上述のように、組み合わせ療法において、すなわち、他の剤、例えば細胞毒性の剤と共に用いることもできる。

活性化合物は、例えば候補の宿主が問題の化合物を用いる治療で利益を得られるかを測定するために、インビトロアッセイの部分として用いることもできる。

活性化合物は、その他の活性化合物、その他のHSP90阻害剤、その他の抗癌剤などを同定するために、例えばアッセイにおける標準物質として用いることもできる。

【0335】

投与経路

活性化合物、または活性化合物を含む医薬組成物は、全身/末梢性、または局所的(すなわち所望の作用の部位に)のいずれの簡便な投与経路により対象に投与され得る。

【0336】

投与経路は、限定されないが、経口(例えば摂取による); バッカル; 舌下; 経皮(例えばパッチ、プラスターによるのを含む); 経粘膜(例えばパッチ、プラスターによるのを含む); 鼻腔内(例えば鼻内噴霧による); 眼(例えば点眼剤による); 肺(例えば口または鼻を介しての、例えばエアロゾルを用いる、例えば吸入(inhalation)または注入(insufflation)療法による); 直腸(例えば坐薬または浣腸剤による); 腔(例えば腔坐剤による); 例えば皮下、皮内、筋肉内、静脈内、動脈内、心臓内、鞘内、髄腔内、嚢内、被膜下、眼窩内、腹膜内、気管内、表皮下、関節内、クモ膜下、および胸骨内を含む注射による非経口; 例えば皮下または筋肉内のデポまたはリザーバーの移植によるものを含む。

【0337】

対象

対象は、原核生物(例えば細菌)、または真核生物(例えばプロトクティスタ(protoctista)、菌類、植物、動物)であり得る。

対象は、プロトクティスタ、藻類、または原虫であり得る。

対象は、植物、被子植物、双子葉植物、単子葉植物、裸子植物、針葉樹、イチョウ、ソテツ、シダ、トクサ、ヒカゲノカズラ、苔類または蘚類であり得る。

【0338】

対象は、動物であり得る。

対象は、脊索動物、無脊椎動物、棘皮動物(例えばヒトデ、ウニ、蛇尾類)、節足動物、環形動物(条虫類)(例えばミミズ、タマシキゴカイ、ヒル)、軟体動物(頭足類(例えばイカ、タコ)、斧足類(例えばカキ、イガイ、ハマグリ)、腹足類動物(例えばカタツムリ、ナメクジ))、線虫類(回虫)、扁形動物(扁虫)(例えばプラナリア、吸虫、サナダムシ)、刺胞動物(例えばクラゲ、イソギンチャク、サンゴ)、または海綿動物(例えば海綿)であり得る。

【0339】

対象は、節足動物、昆虫(例えばカブトムシ、チョウ、ガ)、唇脚類(ムカデ)、倍脚類(ヤスデ)、甲殻類(例えばシバエビ、カニ、ロブスター)または蛛形類(例えばクモ、サソリ、ダニ)であり得る。

対象は、脊索動物、脊椎動物、哺乳動物、鳥類、爬虫類(例えばヘビ、トカゲ、ワニ)、両生類(例えばカエル、ヒキガエル)、硬骨魚(例えばサケ、カレイ、ウナギ、肺魚)、軟骨魚(例えばサメ、エイ)、または下あごのない魚(例えばヤツメウナギ、メクラウナギ)であり得る。

【0340】

対象は、哺乳動物、胎盤哺乳類、有袋類(例えばカンガルー、ウォンバット)、単孔類(

10

20

30

40

50

例えばカモノハシ)、げっ歯類(例えばモルモット、ハムスター、ラット、マウス)、ネズミ科(例えばマウス)、ウサギ目(例えばラビット)、鳥類(例えばトリ)、犬科(例えばドッグ)、ネコ科(例えばキャット)、ウマ科(例えばホース)、ブタ(例えばピッグ)、ヒツジ(例えばシープ)、ウシ属(例えばカウ)、霊長類、シミアン(例えばモンキーまたは類人猿)、モンキー(たとえばマーモセット、ヒヒ)、類人猿(例えばゴリラ、チンパンジー、オランウータン、ギボン)、またはヒトであり得る。

【0341】

さらに、対象は、その発達の形態、例えば孢子、種子、卵、幼虫、さなぎ、胎児のいずれの形態であり得る。

ある好ましい形態において、対象はヒトである。

10

【0342】

製剤

活性化化合物を単独で投与することが可能であるが、1以上の医薬的に許容される担体、賦形剤、緩衝液、アジュバント、安定剤または当業者に知られたその他の物質、および任意にその他の治療薬と共に上記で定義したような少なくとも1つの有効成分を含む医薬組成物(例えば製剤)としてそれを提示するのが好ましい。

したがって、本発明はさらに、上記で定義したような医薬組成物、および上記で定義したような少なくとも1つの有効成分を、本明細書に記載されるような、1以上の医薬的に許容される担体、賦形剤、緩衝液、アジュバント、安定剤またはその他の物質と共に混合することを含む、医薬組成物の製造方法を提供する。

20

【0343】

本明細書で用いられている「医薬的に許容される」の語は、妥当な損益比に見合った、過剰な毒性、刺激、アレルギー性応答、またはその他の問題もしくは合併症なしに、健全な医学上の判断の範囲内で、対象(例えばヒト)の組織との接触における使用に適切な化合物、物質、組成物、および／または投与形態に関する。それぞれの担体、賦形剤などは、製剤の他の成分に影響を与えないという意味においても「許容され」なければならない。

【0344】

製剤は、単回投与量形態で簡便に提示されることができ、そして薬学の技術において周知のいずれの方法により製造できる。そのような方法は、有効成分を、1以上の補助的な成分を構成する担体と混合する工程を含む。一般に、製剤は、有効成分を、液体の担体または微細に分割された固体の担体またはその両方と均一にそして十分に混合し、そして必要であれば物質を成形することにより製造される。

30

【0345】

製剤は、液体、溶液、懸濁液、エマルジョン、錠剤、ロゼンジ、顆粒、粉末、カプセル、丸剤、アンプル、坐剤、腔坐剤、軟膏、ゲル、パスタ剤、クリーム、噴霧剤、フォーム、ローション、油、ボーラス、舐剤、またはエアロゾルの形態であり得る。

【0346】

経口投与(例えば摂取)に適切な製剤は、それぞれが有効成分の予め決められた量を含む、カプセル、カシエ剤または錠剤のような別々の単位として；粉末または顆粒として；水性または非水性の液体中の溶液または懸濁液として；または水中油型液体エマルジョンもしくは油中水型液体エマルジョンとして；ボーラスとして；舐剤として；またはパスタ剤として提示され得る。

40

【0347】

錠剤は、任意に1以上の補助的な成分と共に、圧縮またはモールドディングにより作ることができる。圧縮錠剤は、任意に結合剤(たとえばポビドン、ゼラチン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース)、滑沢剤、不活性な希釈剤、保存剤、崩壊剤(例えばデンプングリコレートナトリウム、架橋ポビドン、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム)、界面活性剤または分散剤と混合した、粉体または顆粒のような自由に流動する形態の有効成分を適切な装置内で圧縮することにより製造できる。モールドされた錠剤は、不活性な液体の希釈剤で湿らせた粉末の化合物の混合物を、適切な装置内でモールドディングすること

50

によりつくりることができる。錠剤は、任意に被覆するか、または刻み目を入れることができ、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロースを、所望の放出プロフィールを与えるように種々の割合で用いて、その中の有効成分の徐放または制御された放出となるように処方され得る。錠剤は、任意に腸溶コーティングを施されて、胃以外の腸の部分での放出されてもよい。

【0348】

局所の投与(例えば経皮、鼻腔内、眼、バツカル、および舌下)に適切な製剤は、軟膏、クリーム、懸濁物、ローション、粉末、溶液、パスタ剤、ゲル、噴霧剤、エアロゾル、または油として処方され得る。代わりに、製剤は、有効成分および任意の1以上の賦形剤または希釈剤を含浸させた、バンデージまたは接着性硬膏剤のようなパッチまたはドレッシングを含み得る。

10

【0349】

口腔内での局所の投与に適切な製剤は、味をつけた基材、通常、スクロースおよびアカシアまたはトラガカント中の有効成分を含むロゼンジ；ゼラチンおよびグリセリン、またはスクロースおよびアカシアのような不活性の基材中の有効成分を含む香錠；適切な液体担体中の有効成分を含む口内洗浄剤を含む。

【0350】

眼での局所の投与に適切な製剤は、有効成分を適切な担体、特に有効成分に対する水性溶媒に溶解または懸濁した点眼剤も含む。

担体が固体である、鼻での投与に適切な製剤は、例えば約20～約500ミクロンの範囲の粒子径をもつ粗い粉末を含み、これは鼻吸入、すなわち鼻に近付けた粉末の容器から鼻管を通じての急激な吸入が行われる様式により投与される。例えば鼻噴霧剤、点鼻剤、またはネブライザーによるエアロゾル投与によるもののような、担体が投与のための液体である適切な製剤は、有効成分の水性または油性の溶液を含む。

20

【0351】

皮膚を介する局所の投与に適切な製剤は、軟膏、クリームおよびエマルジョンを含む。軟膏に処方される場合、有効成分は、任意にパラフィンのまたは水混和性の軟膏基材とともに用いることができる。代わりに、有効成分は、水中油型クリーム基材と共にクリーム中に処方することもできる。所望により、クリーム基材の水性相は、例えば少なくとも約30% w/wの多価アルコール、すなわちプロピレングリコール、ブタン-1,3-ジオール、マンニトール、ソルビトール、グリセロールおよびポリエチレングリコール、ならびにそれらの混液のような2以上のヒドロキシル基を有するアルコールを含み得る。局所の製剤は、望ましくは、皮膚またはその他の患部を介しての有効成分の吸収または浸透を高める化合物を含み得る。このような皮膚浸透エンハンサーは、ジメチルスルホキシドおよび対応するアナログを含む。

30

【0352】

局所のエマルジョンとして処方される場合、油相は、任意に乳化剤(他にはエマルゲンとして知られる)を単に含むか、または少なくとも1つの乳化剤と、脂肪もしくは油との、または脂肪と油の両方との混合物を含むことができる。好ましくは、親水性乳化剤を、安定剤として作用する親油性乳化剤とともに含む。油と脂肪との両方を含むのも好ましい。また、安定化剤を含むかまたは含まない乳化剤は、いわゆる乳化ワックスをつくり、油および/または脂肪を含むワックスは、いわゆる乳化軟膏基材をつくり、これはクリーム製剤の油性の分散相を形成する。

40

【0353】

適切なエマルゲンおよびエマルジョン安定化剤は、ツイーン60、スパン80、セトステアリアルアルコール、ミリスチルアルコール、グリセリルモノステアレートおよびラウリル硫酸ナトリウムを含む。製剤用の適切な油または脂肪は、医薬のエマルジョン製剤に用いられそうなほとんどの油への有効成分の溶解性が非常に低いので、所望の表面的な特性を達成することに基づく。よって、クリームは、適切な粘度でチューブやその他の容器からの漏れを防ぎ、好ましくはべたつかず、汚れがつかず、そして洗浄可能な製品であるべ

50

きである。ジ-イソアジペート、イソセチルステアレート、ココナツ脂肪酸のプロピレングリコールジエステル、イソプロピルミリステート、デシルオレエート、イソプロピルパルミテート、ブチルステアレート、2-エチルヘキシルパルミテートまたはクロダモールCAPとして知られる分岐鎖エステルのブレンドのような直鎖または分岐鎖の1-もしくは2塩基性のアルキルエステルを用いることができ、最後の3つが好ましいエステルである。これらは、所望の特性により、単独または組み合わせて用いることができる。代わりに、ホワイトソフトパラフィンおよび／または流動パラフィン、または他のミネラルオイルのような高融点の脂質を用いることができる。

【0354】

直腸内投与に適切な製剤は、例えばカカオ脂またはサリチル酸塩を含む適切な基材を含む坐剤として提示される。

10

腔での投与に適切な製剤は、有効成分に加えて、当該技術で適切であると知られている担体を含む、腔坐剤、タンポン、クリーム、ゲル、パスタ剤、フォーム、または噴霧剤製剤として提示される。

【0355】

非経口の投与(例えば皮膚、皮下、筋肉内、静脈内および経皮を含む注射による)に適切な製剤は、抗酸化剤、緩衝剤、保存剤、安定化剤、静菌剤、および製剤を目的の受容者の血液と等張にする溶質を含み得る、水性および非水性で等張の発熱物質なしの滅菌注射用溶液；ならびに懸濁化剤および粘稠化剤を含み得る水性および非水性の滅菌懸濁液、ならびに血液成分もしくは1以上の器官へ化合物を目標とさせるように設計されたりポソームまたはその他の微粒子システムを含む。このような製剤での使用のための適切な等張の媒体の例は、生理食塩水注射、リンゲル液、または乳酸加リンゲル液を含む。一般的に、溶液中の有効成分の濃度は、約1 ng/ml～約10 μg/ml、例えば約10 ng/ml～約1 μg/mlである。製剤は、単回投与量または複数回投与量の密閉された容器、例えばアンプルおよびバイアルで提示されることができ、使用の直前に滅菌液体担体、例えば注射のための水の添加のみを必要とする、凍結乾燥状態で貯蔵されうる。即時注射溶液および懸濁液は、滅菌粉末、顆粒および錠剤から製造することができる。製剤は、血液成分もしくは1以上の器官へ有効成分を目標とさせるように設計されたりポソームまたはその他の微粒子システムの形態であり得る。

20

【0356】

30

投与量

有効成分、および有効成分を含む組成物の適切な投与量は、患者によって多様であり得ることが認識される。最適な投与量の決定は、通常、本発明の治療のいずれの危険性または有害な副作用に対する治療的な利益のレベルのバランスをとることに関与する。選択された投与量のレベルは、制限されないが、特定の化合物の活性、投与経路、投与の時間、化合物の排泄の速度、治療の期間、組み合わせて用いるその他の薬剤、化合物および／または物質、ならびに患者の年齢、性別、体重、症状、全身の健康状態、および以前の病歴を含む種々の要因に依存する。化合物の量および投与経路は、結局、医師の自由裁量であるが、一般に、投与量は、所望の効果を達成する、作用部位における局所の濃度を達成するものである。

40

【0357】

インビボでの投与は、治療の経過を通して、1回の投与、連続的または間欠的に行うことができる。最も効果的な投与の手段および投与量を決定する方法は、当業者に知られており、療法に用いる処方、療法の目的、治療される標的細胞、および治療される対象と共に変化する。単回または複数回の投与は、治療する医師により選択された投与レベルおよびパターンと共に行うことができる。

【0358】

一般に、有効成分の適切な投与量は、1日当たり、対象の体重1キログラム当たり約0.1～約250 mgである。有効成分が塩、エステル、プロドラッグなどである場合、投与された量は、親となる化合物ベースで計算され、用いられる実際の重量は、比例して増える。

50

【0359】

キット

本発明のある観点は、(a) 好ましくは適切な容器内および／または適切な包装で提供される有効成分；(b) 使用のための説明、例えば有効成分をどのように投与するかについて記載された使用説明書を含むキットに関する。

記載された使用説明書は、有効成分が何に適切な治療であるかを明記したリストも含み得る。

【0360】

実施例

次の実施例は、本発明を説明するためだけに提供され、本明細書に記載のような本発明の範囲を限定しようとするものではない。いくつかの実施例は、市販の出典から購入した。質量分析データは、これらの実施例については上記の表に記載している。

【0361】

本発明の化合物の製造

一般的な方法 市販の出典から得たすべての試薬は、さらなる精製を行わずに用いた。無水の溶媒は、市販の出典から得てさらなる乾燥を行わずに用いた。フラッシュクロマトグラフィーは、シリカゲル60、0.015～0.040 mm (MERCK)で行った。薄層クロマトグラフィーは、シリカゲル60 F₂₅₄ アルミニウムプレート (MERCK) 上で行った。本発明の化合物は、supelco DISCOVERY C₁₈ 5cm×4.6mm内径、5μmカラム、グラジエントA：MeOH、C：0.1% H₂O中のギ酸 [0分 10%A 90%C、0.5分 10%A 90%C、6.5分 90%A 10%C、10分 90%A 10%C、10.5分 10%A 90%C、12分 10%A 90%C]、流速1ml/分、エレクトロスプレーイオン化、スキャン 20～850m/z、UV λ：254nmを用いるLC/MS、またはPhenomenex からのLuna 3μm、C18(2)、30mm×4.6mm内径のカラムを用い、温度22℃で次の溶媒：A - 水 + 酢酸アンモニウム 10ミリモル + ギ酸0.08% (v/v)および B - アセトニトリル + ギ酸0.08% (v/v)、流速2mL/分を用いるHP1100装置により特性決定された。グラジエント：

【0362】

【表6】

時間(分)	% 溶媒 A	% 溶媒 B
0	95	5
0.25	95	5
2.50	5	95
3.65	5	95
3.75	95	5

全取得時間は3.75分である。

検出：230nm、254nmおよび270nmでのUV検出

質量分析：HP1100 MSD、シリーズA

イオン化は、陽イオンエレクトロスプレーである。

分子量のスキャン範囲は120～1000である。

【0363】

核磁気共鳴分光(NMR)を、Bruker 300または400MHz を用いて行い、重水素化溶媒中で記録した。

マイクロ波実験を、CEMディスクカバーシンセシスユニットまたはSmithパーソナルシンセサイザーを用いて行った。これらの装置は、連続焦点マイクロ波送達システム(continuous focused microwave delivery system)を提供する。

CEMシステムについて、動力出力は0～300 Wで変動し得る。反応は、隔壁で密閉されたガラス容器(約10 ml)内で行った。セプタムを貫通したゲージの針により圧力をモニターし、温度をガラス容器の底にある赤外線のプロープによりモニターした。すべての実験は、攪拌の選択のもとで行った。融点は、電熱装置で測定し、修正していない。すべての収

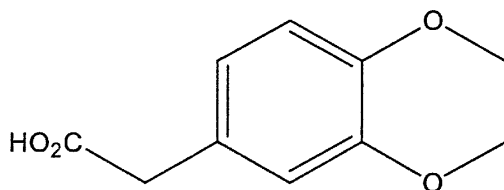
率は、最適化していない。

【0364】

実施例

実施例49、61、62、63、68、70、71、153～157のフェニル酢酸の製造

【化45】



10

2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-酢酸

3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸 (5.08g、30.2 mmol) および炭酸カリウム (12.5g、3.0当量) を、アセトン (80ml) および水 (80ml) の混液中に溶解し、1,2-ジブロモエタン (3.4ml、1.3当量) を添加する前に1時間還流した。次いで、混合物を速く攪拌しながら36時間還流した。冷却後、アセトンを真空下に除去し、中性物をエーテル (1×50ml) で抽出した。水相を3M HClで酸性化し、EtOAc (40ml×3) で抽出し、最後の抽出は、水相をNaClで飽和した後に行った。EtOAc抽出物を合わせ、Na₂SO₄で乾燥し、溶媒を除去して茶色の粘性の油を得た。これを少量のDCMに溶解し、溶出溶媒として95/5 DCM/EtOH混液を用いるカラムクロマトグラフィーにより精製した。適切なフラクションから、オフホワイトの着色した粉末として2.8g (48%収率) を得た。

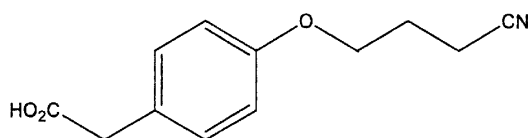
20

【0365】

δ_H (CDCl₃), 8.86 (1H, ブロード, CO₂H), 6.67 (3H, m, Ar-H), 4.16 (4H, s, O-CH₂CH₂-O), 3.45 (2H, s, CH₂CO₂H). LCMS t_R = 5.38, MS m/z 193.3 [M-H]⁻.

【0366】

【化46】



30

[4-(3-シアノ-プロポキシ)-フェニル]-酢酸

4-ヒドロキシフェニル酢酸 (3.5g、23mmol) および水酸化カリウム (3.9g、3.0当量) を MeOH (100ml) に溶解し、4-ブロモブチロニトリル (10g、3当量) を添加する前に1時間攪拌した。MeOH中のKOH (3.7g) をさらに添加する前に、混合物を一晩還流し、冷却する前にさらに1時間還流した。混合物を水 (100ml) 中に注ぎ、EtOAc (2×20ml) で洗浄し、5M HClを用いて酸性化した。得られた白色の沈殿物をろ去し、ろ液をDCM (2×30ml) で抽出した。DCM抽出物を合わせ、塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、蒸発乾燥して、白色粉末として純粋な物質3.78g (75%収率) を得た。

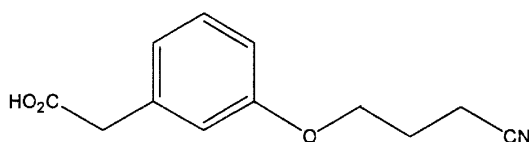
【0367】

40

δ_H (CDCl₃), 7.24 (2H, d, Ar-H), 6.86 (2H, d, Ar-H), 4.11 (2H, t, OCH₂), 3.61 (2H, s, CH₂CO₂H), 2.60 (2H, t, CH₂CN), 2.10 (2H, m, CH₂CH₂CH₂). LCMS t_R = 5.54, MS m/z 218.2 [M-H]⁻, 220.3 [M+H]⁺.

【0368】

【化47】



50

[3-(3-シアノ-プロポキシ)-フェニル]-酢酸

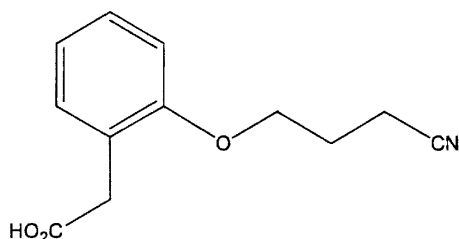
3-ヒドロキシフェニル酢酸(0.74g、4.9mmol)および水酸化カリウム(0.76g、2.8当量)をMeOH (30ml)に溶解し、4-ブロモブチロニトリル(2.45g、3.4当量)を添加する前に1時間攪拌した。混合物を、MeOH中のKOH (4g)をさらに添加する前に一晩還流し、冷却する前にさらに1時間還流した。混合物を水(100ml)中に注ぎ、EtOAc (2×20ml)で抽出し、5M HClを用いて酸性化し、今回はDCM (2×30ml)を用いて再び抽出した。DCM抽出物を合わせ、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、蒸発乾燥して、さらなる精製の必要がない白色粉末としての物質0.65g (61%収率)を得た。

【0369】

δ_{H} (CDCl_3), 7.18 (1H, m, Ar-H), 6.76 (3H, m, Ar-H), 4.00 (2H, t, OCH_2), 3.55 (2H, s, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 2.51 (2H, t, CH_2CN), 2.06 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$). 10

【0370】

【化48】



20

[2-(3-シアノ-プロポキシ)-フェニル]-酢酸

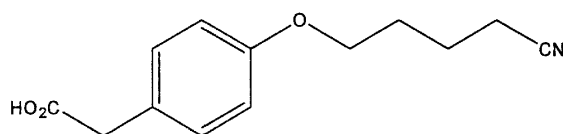
2-ヒドロキシフェニル酢酸(2.48g、16.8 mmol)を用いた以外は、上記と同じ方法を用いた。DCM抽出物から、淡黄色の着色した油としての物質0.19g (18%)を得た。

【0371】

δ_{H} (CDCl_3), 7.18 (2H, m, Ar-H), 6.85 (2H, m, Ar-H), 4.03 (2H, t, OCH_2), 3.58 (2H, s, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 2.51 (2H, t, CH_2CN), 2.05 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$). 30

【0372】

【化49】



30

[4-(4-シアノ-ブトキシ)-フェニル]-酢酸

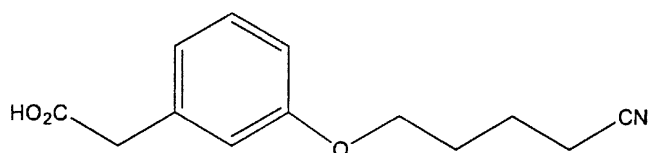
4-ヒドロキシフェニル酢酸(1.0g、6.6 mmol)、水酸化カリウム(0.77g、2.1当量)および5-ブロモバレロニトリル(3.0ml、3.8当量)を用いた以外は、上記と同じ方法を用いた。DCM抽出物から、明白色の結晶粉末としての物質1.18g (77%)を得た。

【0373】

δ_{H} (CDCl_3), 7.23 (2H, d, Ar-H), 6.86 (2H, d, Ar-H), 4.02 (2H, t, OCH_2), 3.61 (2H, s, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 2.47 (2H, t, CH_2CN), 1.94 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.78 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$). LCMS t_{R} = 6.04, MS m/z 232.1 $[\text{M}-\text{H}]^-$. 40

【0374】

【化50】



50

[3-(4-シアノ-ブトキシ)-フェニル]-酢酸

3-ヒドロキシフェニル酢酸(1.0g、6.6 mmol)、水酸化カリウム(0.77g、2.1当量)および5-ブロモバレロニトリル(0.79ml、1当量)を用いた以外は、上記と同じ方法を用いた。DCM抽出物から、明白色の結晶粉末としての物質0.98g (63%)を得た。

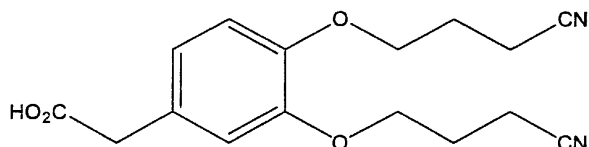
【0375】

δ_H ($CDCl_3$), 7.17 (1H, m, Ar-H), 6.75 (3H, m, Ar-H), 3.93 (2H, t, OCH_2), 3.54 (2H, s, CH_2CO_2H), 2.37 (2H, t, CH_2CN), 1.84 (4H, m, $CH_2CH_2CH_2$). LCMS t_R = 5.98, MS m/z 232.1 $[M-H]^-$.

【0376】

【化51】

10



[3,4-ビス-(3-シアノ-プロポキシ)-フェニル]-酢酸

3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸(2.4g、14mmol)および炭酸カリウム(5.9g、3.3当量)を1:1 アセトン/水溶媒混液に溶解し、4-ブロモブチロニトリル(4.9g、2.3当量)を添加する前に1時間還流し、混合物を激しく攪拌しながら、さらに35時間還流した。冷却後、アセトンを真空下の蒸発により乾燥し、さらに水(20ml)を添加した。溶液をエーテル(2×20ml)で洗浄し、5M HClを用いて酸性化し、EtOAc (2×25ml)で抽出した。水相を固体のNaClで飽和し、再びEtOAc (20ml)で抽出した。これらの抽出物を合わせ、塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、そして蒸発乾燥して、残渣を、溶出溶媒としてDCM:EtOH (95/5)混液を用いるカラムクロマトグラフィーにより精製した。適切なフラクションから、白色結晶固体としての物質2.35g (54%収率)を得た。

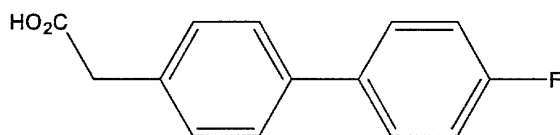
【0377】

δ_H ($CDCl_3$), 6.78 (3H, s, Ar-H), 4.03 (4H, t, OCH_2), 3.51 (2H, s, CH_2CO_2H), 2.54 (4H, t, CH_2CN), 2.11 (4H, m, $CH_2CH_2CH_2$). LCMS t_R = 5.42, MS m/z 301.0 $[M-H]^-$.

【0378】

【化52】

30



(4'-フルオロ-ビフェニル-4-イル)-酢酸 (Gala, D., Stamford, A., Jenkins, J. および Kugelman M., Org. Proc. Res. & Dev, 1997, 1, 163~164から改変)

カーボン上の5%パラジウム (0.16g)を攪拌した溶液に添加する前に、4-ブロモフェニル酢酸 (0.7g、3.3mmol)および4-フルオロホウ素酸(0.5g、1.1当量)を、EtOH (2ml)および H_2O (5ml)の混液に溶解した(少し多くのEtOHを、酸の溶解を助けるために添加し得る)。炭酸ナトリウム(0.4g、1.3当量)を、最小限の量の水に溶解し、反応混合物に添加し、これを次いでマグネティックスターラーが入ったマイクロ波リアクターチューブに、等しい量に分けて密閉した。これらを激しく攪拌しながら15Wの動力を用いて加熱し、65℃で25分間保持した。冷却後、2つの溶液を合わせ、ろ過し、チューブおよび固体をEtOH/0.1M NaOH の1:1混液で洗浄した。ろ液の揮発性の成分を蒸発して除き、残った水溶液を酸性化すると沈殿が形成された。これをろ過し、少量の水で洗浄し、 P_2O_5 の存在下で真空下に乾燥して、白色粉末としての物質0.59g (79%収率)を得た。

【0379】

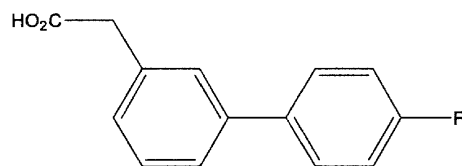
40

50

δ_{H} (d_6 -DMSO), 7.69 (2H, m, Ar-H), 7.55 (2H, d, Ar-H), 7.27 (4H, m, Ar-H), 3.56 (2H, s, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$). LCMS t_{R} = 7.43, MS m/z 228.8 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

【0380】

【化53】



10

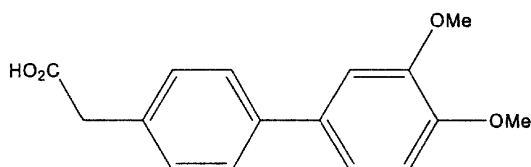
(4'-フルオロ-ビフェニル-3-イル)-酢酸

3-ブロモフェニル酢酸(0.5g、2.3mmol)を用いて、先の反応で記載した方法を行い、白色結晶として0.42g (78%収率)を得た。

δ_{H} (d_6 -DMSO), 7.67 (2H, m, Ar-H), 7.49 (2H, m, Ar-H), 7.33 (4H, m, Ar-H), 3.56 (2H, s, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$). LCMS t_{R} = 7.37, MS m/z 229.1 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

【0381】

【化54】



20

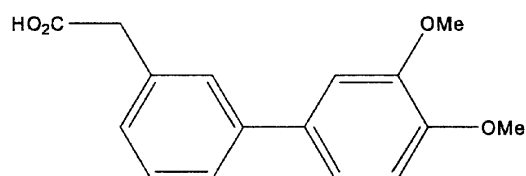
(3',4'-ジメトキシ-ビフェニル-4-イル)-酢酸

4-ブロモフェニル酢酸(0.5g、2.3mmol)および3,4-ジメトキシフェニルホウ素酸(0.55g、1.3当量)を用いて上記のような方法を行い、白色粉末として0.47g (74%収率)を得た。

δ_{H} (d_6 -DMSO), 7.57 (2H, d, Ar-H), 7.31 (2H, d, Ar-H), 7.16 (2H, d, Ar-H), 7.02 (1H, d, Ar-H), 3.84 (3H, s, OCH_3), 3.79 (3H, s, OCH_3), 3.58 (2H, s, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$). LCMS t_{R} = 6.83, MS m/z 270.9 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

【0382】

【化55】



30

(3',4'-ジメトキシ-ビフェニル-3-イル)-酢酸

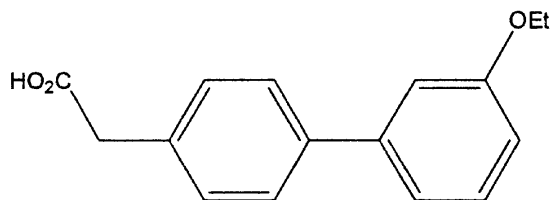
3-ブロモフェニル酢酸(0.5g、2.3mmol)を用いて上記のような方法を行い、白色粉末として0.29g (45%収率)を得た。

δ_{H} (d_6 -DMSO), 7.51 (2H, d, Ar-H), 7.34 (1H, t, Ar-H), 7.15 (3H, m, Ar-H), 7.00 (1H, m, Ar-H), 3.84 (3H, s, OCH_3), 3.79 (3H, s, OCH_3), 3.58 (2H, s, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$). LCMS t_{R} = 6.83, MS m/z 271.0 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

【0383】

40

【化 5 6】



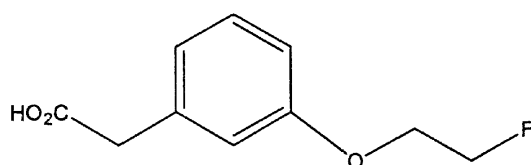
(3'-エトキシ-ビフェニル-4-イル)-酢酸

4-ブロモフェニル酢酸(0.6g、2.8mmol)および3-エトキシフェニルホウ素酸(0.51g、1.1当量)を用いて上記のような方法を行い、白色粉末として0.47g (66%収率)を得た。

δ_H (d_6 -DMSO), 7.59 (2H, d, Ar-H), 7.33 (2H, d, Ar-H), 7.17 (2H, m, Ar-H), 6.90 (1H, m, Ar-H), 4.08 (2H, q, CH_3CH_2), 3.58 (2H, s, CH_2CO_2H), 1.35 (3H, t, CH_3CH_2)

【0384】

【化 5 7】



[3-(2-フルオロ-エトキシ)-フェニル]-酢酸

3-ヒドロキシフェニル酢酸(1.0g、6.6mmol)および1-ブロモ-2-フルオロエタン(1.1mL、2.3当量)を用いて上記のような方法を行い、白色粉末として0.61g (47%収率)を得た。

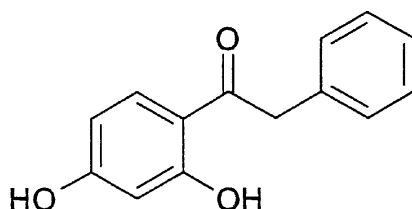
δ_H (d_6 -アセトン), 10.76 (1H, s ブロード, CO_2H), 7.27 (1H, t, Ar-H), 6.90 (3H, m, Ar-H), 4.76 (2H, 2t, $J = 4Hz$, $J_{H-F} = 48 Hz$, CH_2CH_2F), 4.27 (2H, 2t, $J = 4Hz$, $J_{H-F} = 26 Hz$, CH_2CH_2F), 3.63 (2H, s, CH_2CO_2H). LCMS $t_R = 5.37$, MS m/z (親イオンは観察されなかった)。

【0385】

以下の反応はスキーム10に関する：実施例49、53～63、69、70、73、78、79のジヒドロキシフェニルケトンの一般的な合成

1-(2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-2-フェニル-エタノンの合成

【化 5 8】



フェニル酢酸(0.82g、6mmol)、レゾルシノール(0.66g、6mmol)および三フッ化ホウ素エーテル錯体(4ml、33mmol)と一緒に混合し、アルゴン下に80℃に加熱した。次いで、混合物を10% NaOAc (100ml)に注ぎ、2時間放置した後に茶色の固体の沈殿物が形成された。これをフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、白色固体としての所望の化合物を得た(1.19g、87%)； R_f 0.5 ヘキサン/ 酢酸エチル(70/30)。

$\nu_{(max)}$ (フィルム) cm^{-1} : 3349 (OH), 1700 (C=O). δ_H (DMSO) : 10.71 (1H, s, OH), 8.26 (2H, d, $J=8Hz$, ArH), 7.27 (5H, m, ArH), 6.42 (1H, dd, ArH), 6.27 (1H, s, ArH), 4.29 (2H, s, CH_2). LCMS t_R 6.98, m/z 227 $[M-H]^-$.

【0386】

10

20

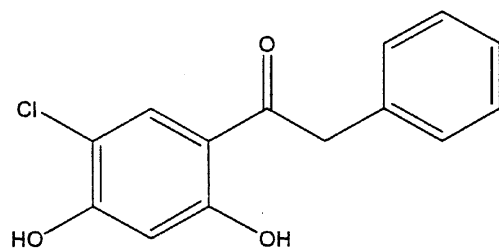
30

40

50

1-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-2-フェニル-エタノンの合成

【化59】



10

この化合物は、上記と同じ方法で合成した。フェニル酢酸(4.71g、34.6mmol)、4-クロロレゾルシノール(5g、34.6mmol)、三フッ化ホウ素エーテル錯体(30ml)。2時間放置した後にオレンジ色の沈殿物が形成された。これをフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、白色固体としての所望の化合物を得た(7.2g、79.3%) ; R_f 0.9 ヘキサン/ 酢酸エチル(20/80)]。

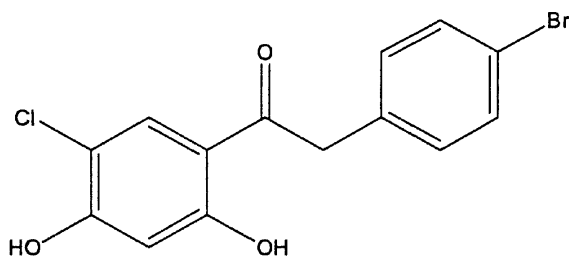
δ_H (DMSO) : 8.01 (1H, s, ArH), 7.28 (5H, m, ArH), 6.47 (1H, s, ArH), 4.33 (2H, s, CH_2). δ_C (DMSO) : 201.6 (C=O), 162.8, 160.6, 135.3, 132.5, 129.8, 128.7, 126.9, 113.3, 112.1, 104.1 (CAr), 44.8 (CH_2). LCMS t_R 7.55, m/z 261 $[M-H]^-$.

【0387】

2-(4-ブロモ-フェニル)-1-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-エタノンの合成

【化60】

20



この化合物は、上記と同じ方法で合成した。4-ブロモフェニル酢酸(7.44g、34.6mmol)、4-クロロレゾルシノール(5g、34.6mmol)、三フッ化ホウ素エーテル錯体(30ml)。2時間放置した後にオレンジ色の沈殿物が形成された。これをフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、オフホワイト色の固体としての所望の化合物を得た(10.5g、89%) ; R_f 0.9 ヘキサン/ 酢酸エチル(20/80)。

30

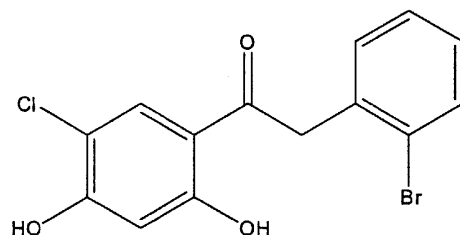
δ_H (DMSO) : 8.01 (1H, s, ArH), 7.49 (2H, d, $J=8\text{Hz}$, ArH), 7.22 (2H, d, $J=8\text{Hz}$, ArH), 6.45 (1H, s, ArH), 4.29 (2H, s, CH_2). δ_C (CDCl₃) : 200.9 (C=O), 162.5, 160.3, 134.7, 132.4, 132.0, 131.4, 120.2, 113.6, 112.0, 104.1 (CAr), 44.3 (CH_2). LCM S t_R 8.12, m/z 339/341/343 $[M-H]^-$.

【0388】

2-(2-ブロモ-フェニル)-1-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-エタノンの合成

【化61】

40



この化合物は、上記と同じ方法で合成した。2-ブロモフェニル酢酸(5g、23.3mmol)、4-

50

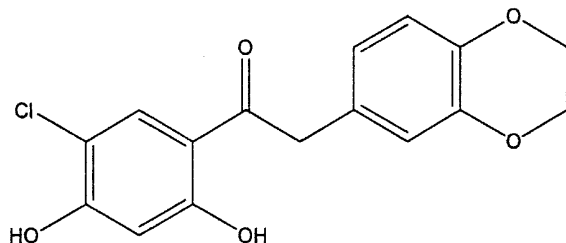
クロロレゾルシノール(3.36g、23.3mmol)、三フッ化ホウ素エーテル錯体(20ml)。2時間放置した後に茶色の沈殿物が形成された(7.4g、93.3%)； R_f 0.4 ヘキサン/ 酢酸エチル(70/30)。これは、所望の物質であることが示された。

LCMS t_R 7.92, m/z 339/341 $[M-H]^-$.

【0389】

1-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-2-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-エタノンの合成

【化62】



10

この化合物は、上記と同じ方法で合成した。(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-酢酸 (0.3g、1.55mmol)、4-クロロレゾルシノール(0.22g、1.55mmol)、三フッ化ホウ素エーテル錯体(3ml)。2時間放置した後に沈殿物が形成され、これをろ過し、洗浄(水)し、乾燥して、白色固体としての1-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-2-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-エタノンを得た(0.34g、68.3%)； R_f 0.9 ヘキサン/ 酢酸エチル(20/80)。

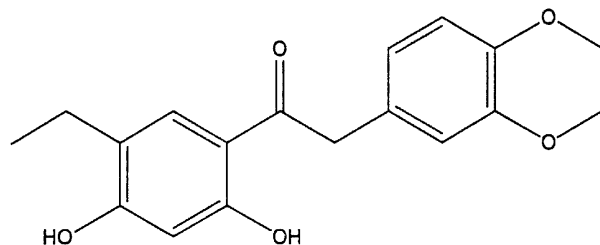
20

δ_H (DMSO) : 8.02 (1H, s, ArH), 6.80 (3H, m, ArH), 6.01 (1H, s, ArH), 4.20 (4H, s, $(CH_2)_2$), 4.00 (2H, s, CH_2). δ_C ($CDCl_3$) : 198.7 (C=O), 173.0, 168.8, 164.6, 143.4, 131.3, 129.2, 122.3, 118.1, 117.2, 115.8, 108.3, 104.0 (CAr), 64.3, 43.1, 22.1. LCMS t_R 7.46, m/z 319/321 $[M-H]^-$.

【0390】

2-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-1-(5-エチル-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-エタノンの合成

【化63】



30

この化合物は、上記と同じ方法で合成した。(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-酢酸(1.0g、5.15mmol)、エチルレゾルシノール(0.71g、5.15mmol)、三フッ化ホウ素エーテル錯体(6ml)。2時間放置した後に油を分離した。これを酢酸エチル中に抽出し、洗浄(水)し、乾燥($MgSO_4$)し、溶媒を除去して粘性のオレンジ色の固体を得た。LC-MSは、これが主要な成分として2-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-1-(5-エチル-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-エタノンを含むことを示した。この物質を、さらなる精製を行わずに次の段階に用いた。

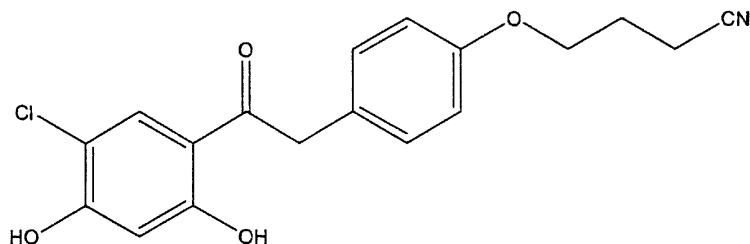
40

LCMS t_R 7.69, m/z 313/315 $[M-H]^-$.

【0391】

4-[4-[2-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-2-オキソ-エチル]-フェノキシ]-ブチロニトリルの合成

【化 6 4】



この化合物は、上記と同じ方法で合成した。[4-(3-シアノ-プロポキシ)-フェニル]-酢酸(0.5g、2.28mmol)、4-クロロレゾルシノール(0.33g、2.28mmol)、三フッ化ホウ素エーテル錯体(5ml)。2時間放置した後に沈殿物が形成され、これをろ過し、洗浄(水)し、乾燥して、白色固体として4-[4-[2-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-2-オキソ-エチル]-フェノキシ]-ブチロニトリル(0.62g、78.7%)を得た； R_f 0.6 ヘキサン/ 酢酸エチル(20/80)。

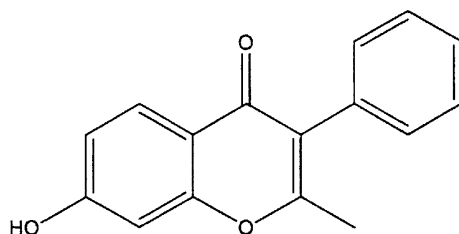
LCMS t_R 7.24, m/z 344/346 $[M-H]^-$.

【0 3 9 2】

次の反応は、スキーム11に関する。実施例49、59、69、70の7-ヒドロキシ-2-メチル-3-フェニル-クロメン-4-オンの一般的な合成

7-ヒドロキシ-2-メチル-3-フェニル-クロメン-4-オンの合成

【化 6 5】



1-(2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-2-フェニル-エタノン (0.5g、3.2mmol)を、無水DMFと無水酢酸(1.5ml)、および無水炭酸カリウム(1.4g、10.1mmol)中で3時間還流した。次いで、溶液を水に注ぎ、沈殿をろ過して、白色固体としての7-ヒドロキシ-2-メチル-3-フェニル-クロメン-4-オン(0.62g、66%)を得た； R_f 0.75 cf SM 0.9 酢酸エチル/ ヘキサン(75/25)。

【0 3 9 3】

δ_H (DMSO) : 10.72 (1H, s, OH), 7.88 (1H, d, $J=9\text{Hz}$, ArH), 7.37 (3H, m, ArH), 7.27 (2H, m, ArH), 6.92 (1H, d, $J=9\text{Hz}$, ArH), 6.73 (1H, s, ArH), 2.22 (3H, s, CH₃).

δ_C (DMSO) : 175.1 (C=O), 162.9, 162.8, 157.4, 133.8, 130.9, 128.3, 127.7, 127.4, 122.5, 115.9, 115.1, 102.3 (不飽和), 19.5 (CH₃). LCMS t_R 7.02, MS m/z 295 $[M+H]^+$.

【0 3 9 4】

6-クロロ-7-ヒドロキシ-2-メチル-3-フェニル-クロメン-4-オンの合成

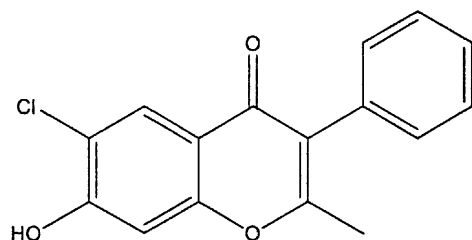
10

20

30

40

【化 6 6】



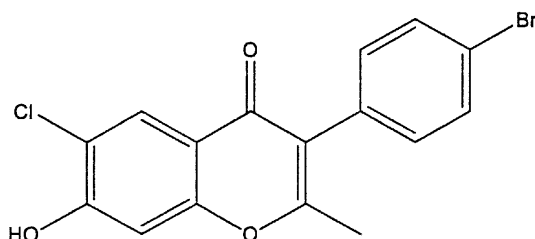
この化合物は、上記と同じ方法で合成した。1-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-2-フェニル-エタノン(1.5g、5.7mmol)、無水酢酸(2.0ml)、炭酸カリウム(2.1g 15.2mmol)。6-クロロ-7-ヒドロキシ-2-メチル-3-フェニル-クロメン-4-オンを、白色固体として得た(1.4g、85.8%)。

LCMS t_R 7.26, MS m/z 287 $[M+H]^+$.

【0395】

3-(4-ブロモ-フェニル)-6-クロロ-7-ヒドロキシ-2-メチル-クロメン-4-オンの合成

【化 6 7】



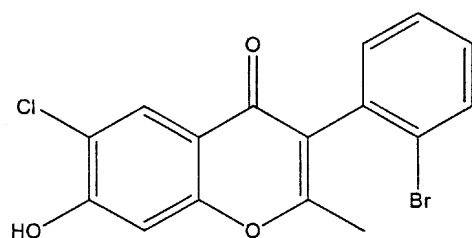
この化合物は、上記と同じ方法で合成した。2-(4-ブロモ-フェニル)-1-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-エタノン(1.5g、4.4mmol)、無水酢酸(2.0ml)、炭酸カリウム(2.1g 15.2mmol)。3-(4-ブロモ-フェニル)-6-クロロ-7-ヒドロキシ-2-メチル-クロメン-4-オンを、オフホワイト色の固体として得た(1.2g、74.5%)。

LCMS t_R 7.88, MS m/z 365 $[M-H]^-$.

【0396】

3-(2-ブロモ-フェニル)-6-クロロ-7-ヒドロキシ-2-メチル-クロメン-4-オンの合成

【化 6 8】



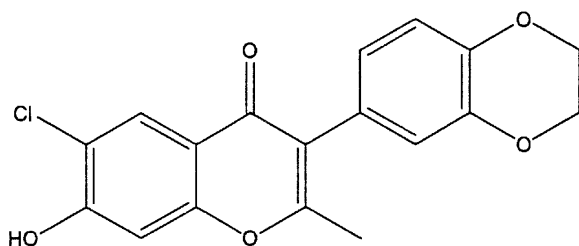
この化合物は、上記と同じ方法で合成した。2-(2-ブロモ-フェニル)-1-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-エタノン(2.0g、5.88mmol)、無水酢酸(2.0ml)、炭酸カリウム(2.5g 18.1mmol)。形成された白色の固体は、所望の化合物を含むことが示され、直接次の段階に用いた。

LCMS t_R 7.51, MS m/z 365/367/369 $[M+H]^+$.

【0397】

6-クロロ-3-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-7-ヒドロキシ-2-メチル-クロメン-4-オン

【化 6 9】



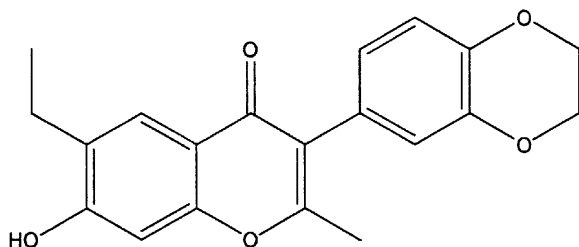
この化合物は、上記と同じ方法で合成した。1-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-2-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-エタノン(1.1.2.5) (0.3g、0.9mmol)、無水酢酸(0.5ml)、炭酸カリウム(0.5g 3.6mmol)。6-クロロ-3-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-7-ヒドロキシ-2-メチル-クロメン-4-オンを、オフホワイト色の固体として得た(0.3g、96.8%)。

LCMS t_R 7.16, MS m/z 343 $[M-H]^-$.

【0398】

3-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-6-エチル-7-ヒドロキシ-2-メチル-クロメン-4-オン

【化 7 0】



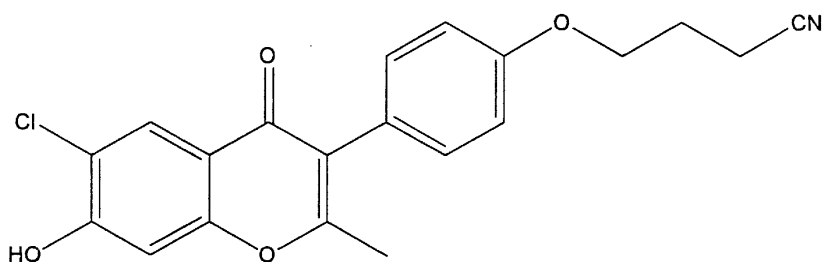
この化合物は、上記と同じ方法で合成した。2-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-1-(5-エチル-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-エタノン(1.0g、3.2mmol)、無水酢酸(2.0ml)、炭酸カリウム(2.1g、15.2mmol)。LCMS により、3-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-6-エチル-7-ヒドロキシ-2-メチル-クロメン-4-オンが油の物質中に存在することが示された、 R_f 0.8 酢酸エチル/ヘキサン(70/30)。該物質を、さらなる精製を行わずに次の段階に用いた。

LCMS t_R 7.41, m/z 337/339 $[M-H]^-$

【0399】

4-[4-(6-クロロ-7-ヒドロキシ-2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-3-イル)-フェノキシ]-ブチロニトリル

【化 7 1】



この化合物は、上記と同じ方法で合成した。4-[4-[2-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-2-オキソ-エチル]-フェノキシ]-ブチロニトリル(0.62g、1.8mmol)、無水酢酸(1.0ml)、炭酸カリウム(1g、7.2mmol)。4-[4-(6-クロロ-7-ヒドロキシ-2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-3-イル)-フェノキシ]-ブチロニトリルを、白色固体として得た(0.55g、82.7%)

) R_f 0.6 酢酸エチル/ヘキサン(70/30)。

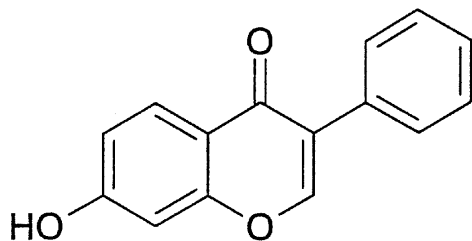
LCMS t_R 7.07, m/z 368/371 [M+H]⁺.

【0400】

次の反応は、スキーム12に関する。実施例50～57、60、62、63、65～68、72～74、77、79、153～157のイソフラボンのワンポット合成

7-ヒドロキシ-3-フェニルクロメン-4-オンの合成

【化72】



10

レゾルシノール(0.66g、6mmol)、フェニル酢酸(0.816g、6mmol)、および三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体(5ml)を、85℃に90分間加熱した。この時間後、反応を冷却し、DMF (4ml)を添加した。第一段階の完了の30分前に、PCl₅ (1.878g、9mmol)を冷DMF (8ml)に添加し、混合物を20分間加熱した(60℃)。これを第一段階からの溶液に添加し、そして合わせた溶液を室温で1時間攪拌することを許容した。次いで、反応混合物を1M HCl (100 ml)に注いだ。形成された沈殿物をろ過し、メタノールから再結晶させて、白色固体として7-ヒドロキシ-3-フェニルクロメン-4-オンを得た(1.3g、91.0%) ; R_f 0.25 酢酸エチル/ヘキサン(30/70)]。

20

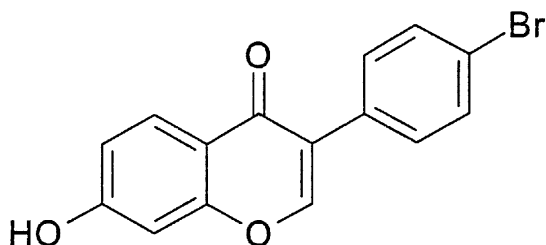
【0401】

$\nu_{(\max)}$ (フィルム) cm⁻¹ : 3195 (OH), 1621 (C=O). δ_{H} (DMSO) : 10.84 (1H, s, OH), 8.37 (1H, s, =CH), 8.0 (1H, d, J=8Hz, ArH), 7.55 (2H, m, ArH), 7.39 (3H, m, ArH), 6.94 (1H, d, J=8Hz, ArH), 6.63 (1H, s, ArH). δ_{C} (CDCl₃) : 174.7 (C=O), 163.0, 157.8, 154.1, 132.5, 129.3, 128.4, 128.1, 127.7, 123.9, 117.0, 115.6, 102.5. LCMS t_R 6.94, MS m/z 239 [M+H]⁺.

【0402】

3-(4-ブロモフェニル)-7-ヒドロキシクロメン-4-オンの合成

【化73】



40

この化合物は、上記と同じ方法で合成した。レゾルシノール(0.66g、6mmol)、4-ブロモフェニル酢酸(1.29g、6mmol)、BF₃Et₂O (4ml)、PCl₅ (1.9g、9.1mmol)、DMF (5mlおよび10ml)。形成された沈殿物をろ過し、メタノールから再結晶させて、白色の結晶固体として3-(4-ブロモフェニル)-7-ヒドロキシクロメン-4-オンを得た(1.1g、57.8%) ; R_f 0.85 酢酸エチル。

【0403】

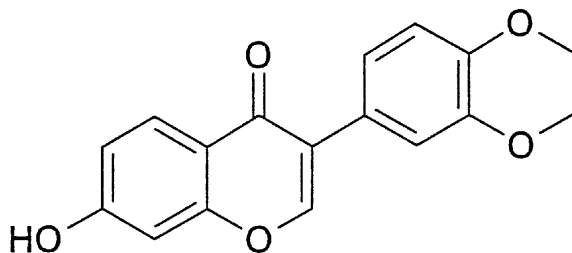
δ_{H} (DMSO) : 10.84 (1H, s, OH), 8.43 (1H, s, =CH), 7.97 (1H, d, J=8Hz, ArH), 7.58 (4H, m, ArH), 6.97 (1H, d, J=8Hz, ArH), 6.88 (1H, s, ArH). δ_{C} (DMSO): 174.5 (C=O), 163.1, 157.8, 154.4, 131.7, 131.4, 131.3, 127.7, 122.7, 121.4, 116.9, 115.7, 102.6. LCMS t_R 7.63, MS m/z 317 [M+H]⁺.

50

【0404】

3-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-7-ヒドロキシ-クロメン-4-オンの合成

【化74】



10

この化合物は、上記と同じ方法で合成した。レゾルシノール(0.66g、6mmol)、3,4-ジメトキシ-フェニル酢酸(1.18g、6mmol)、 $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ (4ml)、 PCl_5 (1.9g、9.1mmol)、DMF (5ml および10ml)。形成された沈殿物をろ過し、メタノールから再結晶させて、薄いオレンジ色の固体として3-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-7-ヒドロキシ-クロメン-4-オンを得た(1.43g、80%)； R_f 0.9 酢酸エチル/ヘキサン(75/25)。

【0405】

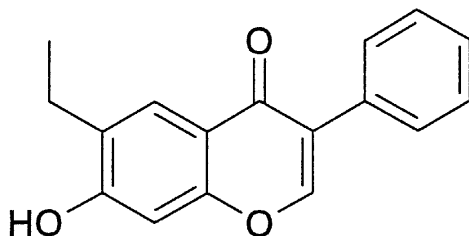
δ_H (DMSO) : 10.78 (1H, s, OH), 8.56 (1H, s, =CH), 7.99 (1H, d, $J=9\text{Hz}$, ArH), 7.00 (5H, m, ArH), 3.78 (6H, s, $2\times\text{CH}_3$). δ_C (DMSO): 174.9 (C=O), 162.9, 157.7, 153.7, 148.6, 149.0, 127.6, 124.9, 123.6, 121.6, 117.0, 115.5, 113.2, 111.9, 102.5 (不飽和), 55.9 (CH_3). LCMS t_R 6.51, MS m/z 299 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20

【0406】

6-エチル-7-ヒドロキシ-3-フェニル-クロメン-4-オンの合成

【化75】



30

この化合物は、上記と同じ方法で合成した。エチル レゾルシノール(0.83g、6mmol)、フェニル酢酸(0.82g、6mmol)、 $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ (3.88ml、31.5mmol)、 PCl_5 (1.88g、9mmol)、DMF (4.6ml and 10ml)。形成された沈殿物をろ過し、メタノールから再結晶させて、薄い茶色の固体として6-エチル-7-ヒドロキシ-3-フェニル-クロメン-4-オンを得た(1.4g、87.7%)； R_f 0.4 cf SM 0.5 酢酸エチル/ヘキサン(40/60)。

【0407】

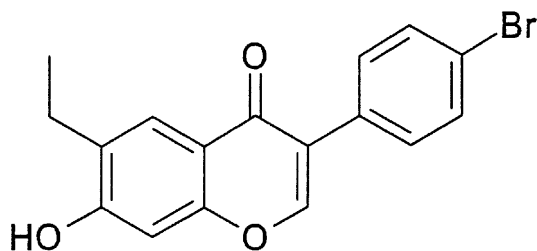
δ_H (DMSO) : 10.84 (1H, s, OH), 8.35 (1H, s, =CH), 7.97 (1H, s, ArH), 7.54 (2H, m, ArH), 7.40 (3H, m, ArH), 6.90 (1H, s, ArH), 2.50 (2H, q, $J=7\text{Hz}$, CH_2), 1.18 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, CH_3). δ_C (DMSO) : 174.7 (C=O), 161.0, 156.1, 153.9, 132.7, 130.5, 129.3, 128.4, 128.0, 125.3, 123.8, 116.7, 101.8 (不飽和炭素), 22.7 (CH_2), 14.1 (CH_3). LCMS t_R 7.48, MS m/z 267 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

40

【0408】

3-(4-ブromo-フェニル)-6-エチル-7-ヒドロキシ-クロメン-4-オンの合成

【化 7 6】



この化合物は、上記と同じ方法で合成した。エチル レゾルシノール(0.83g、6mmol)、4-ブロモフェニル酢酸(1.29g、6mmol)、 $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ (5ml)、 PCl_5 (1.9g、9.1mmol)、DMF (5ml および10ml)。形成された沈殿物をろ過し、メタノールから再結晶させて、薄いピンク色の固体として3-(4-ブロモ-フェニル)-6-エチル-7-ヒドロキシ-クロメン-4-オンを得た(1.7g、82.3%) ; R_f 0.84 酢酸エチル。

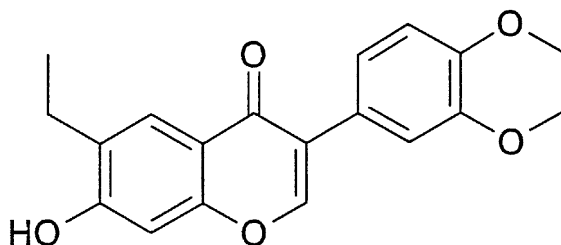
【0 4 0 9】

δ_H (DMSO) : 10.76 (1H, s, OH), 8.30 (1H, s, =CH), 7.73 (1H, s, ArH), 7.52 (4H, m, ArH), 6.80 (1H, s, ArH), 2.53 (2H, q, $J=7\text{Hz}$, CH_2), 1.09 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, CH_3). δ_C (DMSO): 174.4 (C=O), 161.1, 156.1, 154.1, 131.9, 131.4, 131.3, 130.7, 125.3, 122.6, 121.3, 116.6, 101.8, (不飽和炭素), 22.7 (CH_2), 14.1 (CH_3). LCMS t_R 8.16, MS m/z 347 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0 4 1 0】

3-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-6-エチル-7-ヒドロキシ-クロメン-4-オンの合成

【化 7 7】



この化合物は、上記と同じ方法で合成した。エチル レゾルシノール(0.83g、6mmol)、3,4-ジメトキシフェニル酢酸(0.83g、6mmol)、 $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ (4ml)、 PCl_5 (1.9g、9.1mmol)、DMF (5ml および10ml)。形成された沈殿物をろ過し、メタノールから再結晶させて、薄い茶色の固体として3-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-6-エチル-7-ヒドロキシ-クロメン-4-オンを得た(1.8g、92%) ; R_f 0.4 cf SM 0.5 エーテル/ 石油エーテル [40~60°C] (50/50)。

【0 4 1 1】

δ_H (DMSO) : 10.70 (1H, s, OH), 8.42 (1H, s, =CH), 7.73 (1H, s, ArH), 7.10 (1H, s, ArH), 6.91 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, ArH), 6.83 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, ArH), 6.70 (1H, s, ArH), 3.69 (6H, s, OCH_3), 2.50 (2H, q, $J=7\text{Hz}$, CH_2), 1.07 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, CH_3). δ_C (DMSO): 174.9 (C=O), 160.0, 156.0, 153.4, 148.9, 148.6, 130.4, 125.2, 125.1, 123.5, 121.5, 116.7, 113.2, 111.9, 101.7, (不飽和炭素), 55.9 (OCH_3), 22.7 (CH_2), 14.1 (CH_3). LCMS t_R 7.14, MS m/z 327 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0 4 1 2】

6-クロロ-7-ヒドロキシ-3-フェニル-クロメン-4-オンの合成

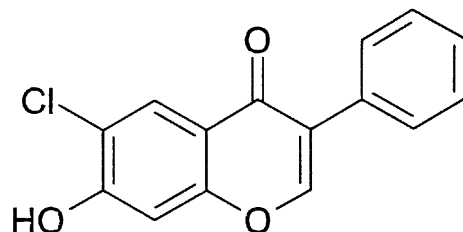
10

20

30

40

【化 7 8】



この化合物は、上記と同じ方法で合成した。クロロレゾルシノール(0.87g、6mmol)、フェニル酢酸(0.82g、6mmol)、 $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ (4ml)、 PCl_5 (1.9g、9.1mmol)、DMF (5mlおよび10ml)。形成されたピンク色の固体をろ過し、メタノールから再結晶させて、微細な薄いピンク色の結晶として6-クロロ-7-ヒドロキシ-3-フェニル-クロメン-4-オンを得た(1.4g、85%) ; R_f 0.6 酢酸エチル/ヘキサン(75/25)。

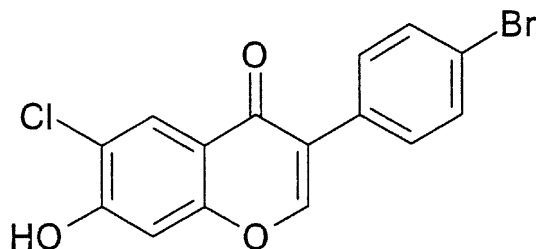
【0413】

δ_H (DMSO) : 8.33 (1H, s, =CH), 7.98 (1H, s, ArH), 7.54 (2H, m, ArH), 7.43 (3H, m, ArH), 7.07 (1H, s, ArH). δ_C (DMSO): 173.9 (C=O), 158.3, 155.9, 154.5, 132.1, 129.3, 128.5, 128.2, 126.5, 123.8, 120.1, 117.5, 104.0. LCMS t_R 7.25, MS m/z 273 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0414】

3-(4-ブromo-フェニル)-6-クロロ-7-ヒドロキシ-クロメン-4-オンの合成

【化 7 9】



この化合物は、上記と同じ方法で合成した。4-クロロレゾルシノール(0.87g、6mmol)、4-ブromoフェニル酢酸(1.29g、6mmol)、 $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ (4ml)、 PCl_5 (1.9g、9.1mmol)、DMF (5mlおよび10ml)。形成された沈殿物をろ過し、メタノールから再結晶させて、薄片状の白色固体として3-(4-ブromo-フェニル)-6-クロロ-7-ヒドロキシ-クロメン-4-オンを得た(1.2g、56.8%) ; R_f 0.81 酢酸エチル。

【0415】

δ_H (DMSO) : 8.47 (1H, s, =CH), 8.00 (1H, s, ArH), 7.60 (4H, dd, ArH), 7.07 (1H, s, ArH), δ_C (DMSO): 174.1 (C=O), 158.4, 155.9, 154.7, 131.4, 131.4, 131.3, 126.5, 122.7, 121.5, 120.2, 117.3, 104.0 (不飽和). LCMS t_R 8.02, MS m/z 351/353 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0416】

6-クロロ-3-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-7-ヒドロキシ-クロメン-4-オンの合成

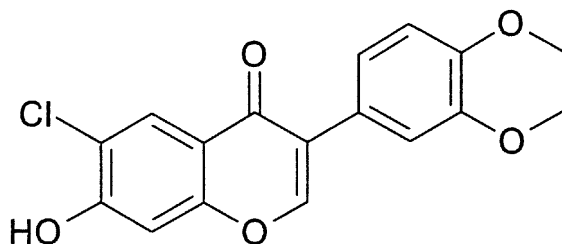
10

20

30

40

【化 8 0】



この化合物は、上記と同じ方法で合成した。4-クロロレゾルシノール(0.87g、6mmol)、3,4-ジメトキシ-フェニル酢酸(1.18g、6mmol)、 $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ (4ml)、 PCl_5 (1.9g、9.1mmol)、DMF (5mlおよび10ml)。形成された沈殿物をろ過し、メタノールから再結晶させて、オフホワイト色の固体として6-クロロ-3-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-7-ヒドロキシ-クロメン-4-オンを得た(1.4g、70.20%)； R_f 0.72 酢酸エチル。

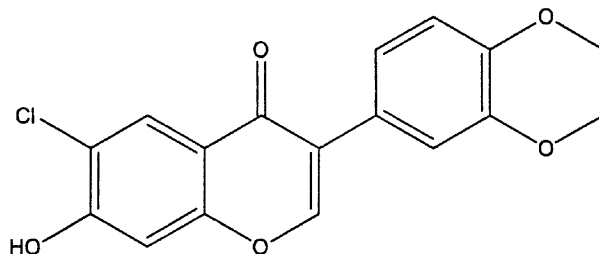
【0 4 1 7】

δ_H (DMSO) : 8.78 (1H, s, =CH), 7.99 (1H, s, ArH), 7.00 (4H, m, ArH), 3.78 (6H, s, $2 \times \text{CH}_3$). δ_C (DMSO): 174.1 (C=O), 158.21, 155.86, 154.0, 149.0, 148.7, 126.5, 124.5, 123.5, 121.6, 120.0, 117.4, 113.1, 111.9, 103.9 (不飽和), 55.9 (CH_3). LCM S t_R 6.91, MS m/z 333 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0 4 1 8】

6-クロロ-3-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-7-ヒドロキシ-クロメン-4-オンの合成

【化 8 1】



この化合物は、上記と同じ方法で合成した。クロロレゾルシノール(0.075g、0.52mmol)、2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル酢酸 (0.1g、0.52mmol)、 $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ (4ml)、 PCl_5 (0.16g、0.77mmol)、DMF (5mlおよび8ml)。冷却した溶液を酢酸エチル($2 \times 30\text{ml}$)中に抽出し、洗浄($2 \times 50\text{ml}$ の水)し、乾燥(MgSO_4)し、そして溶媒を除去して粗生成物を得て、これをカラムクロマトグラフィーにより精製して、粉末状の白色固体として6-クロロ-3-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-7-ヒドロキシ-クロメン-4-オンを得た(0.1g、58%)； R_f 0.8 cf SMs 0.85、0.82 酢酸エチル/ヘキサン(75/25)。

【0 4 1 9】

δ_H (DMSO) : 8.40 (1H, s, =CH), 8.05 (1H, s, ArH), 7.10 (4H, m, ArH), 6.89 (1H, d, $J = 8\text{Hz}$, ArH), 4.32 (4H, s, CH_2CH_2). LCMS t_R 7.20, MS m/z 331/333 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0 4 2 0】

3-(2-ブロモ-フェニル)-6-クロロ-7-ヒドロキシ-クロメン-4-オンの合成

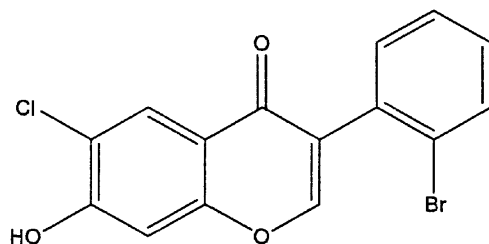
10

20

30

40

【化 8 2】



この化合物は、上記と同じ方法で合成した。4-クロロレゾルシノール(2.0g、13.8mmol)、2-ブロモフェニル酢酸(2.98g、13.8mmol)、 $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ (8ml)、 PCl_5 (4.3g、20.6mmol)、DMF (8mlおよび12ml)。形成された沈殿物をろ過し、メタノールから再結晶させて、白色固体としての3-(2-ブロモ-フェニル)-6-クロロ-7-ヒドロキシ-クロメン-4-オンを得た(1.9g、39.1%) ; R_f 0.85 酢酸エチル/ ヘキサン(75/25)。

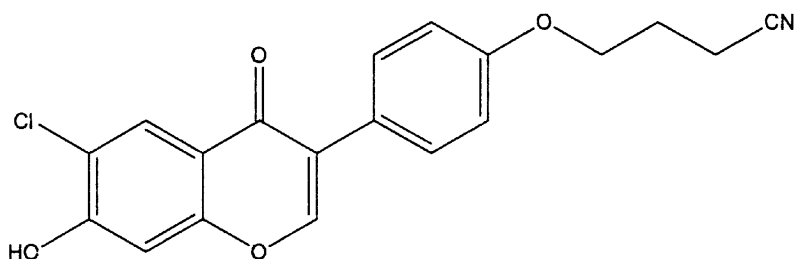
【0 4 2 1】

δ_H (DMSO) : 8.32 (1H, s, =CH), 7.99 (1H, s, ArH), 7.70 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, ArH), 7.39 (3H, m, ArH), 7.11 (1H, s, ArH), δ_C (DMSO): 173.1 (C=O), 158.5, 156.2, 155.2, 133.6, 132.9, 132.7, 130.6, 127.9, 126.4, 125.12, 124.9, 120.2, 117.2, 104.2. LCMS t_R 7.23, MS m/z 351/353/355 $[M+H]^+$.

【0 4 2 2】

4-[4-(6-クロロ-7-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-クロメン-3-イル)-フェノキシ]-ブチロニトリルの合成

【化 8 3】



この化合物は、上記と同じ方法で合成した。4-クロロレゾルシノール(0.33g、2.28mmol)、[4-(3-シアノプロポキシ)-フェニル]酢酸(0.5g、2.28mmol)、 $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ (5ml)、 PCl_5 (0.94g、4.5mmol)、DMF (8mlおよび12ml)。形成された沈殿物をろ過し、メタノールから再結晶させて、白色固体として4-[4-(6-クロロ-7-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-クロメン-3-イル)-フェノキシ]-ブチロニトリルを得た(0.55g、67.9%) ; R_f 0.75 酢酸エチル/ ヘキサン(80/20)。

LCMS t_R 7.10, m/z 356/358 $[M+H]^+$.

【0 4 2 3】

6-クロロ-3-(4'-フルオロ-ビフェニル-4-イル)-7-ヒドロキシ-クロメン-4-オンの合成

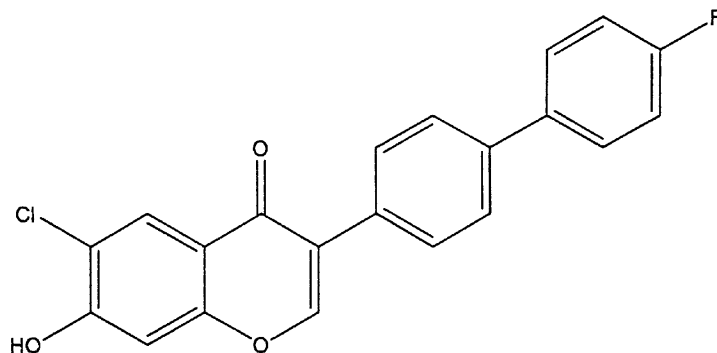
10

20

30

40

【化 8 4】



10

この化合物は、上記と同じ方法で合成した。4-クロロレゾルシノール(0.31g、2.17mmol)、(4'-フルオロビフェニル-4-イル)-酢酸(0.5g、2.17mmol)、 $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ (5ml)、 PCl_5 (0.68g、3.3mmol)、DMF (8mlおよび5ml)。6-クロロ-3-(4'-フルオロ-ビフェニル-4-イル)-7-ヒドロキシ-クロメン-4-オンが、白色固体として析出した(0.45g、68.6%)。

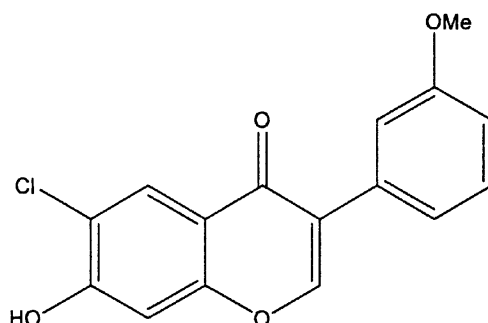
LCMS t_R 8.41, MS m/z 365/367 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

【 0 4 2 4】

6-クロロ-7-ヒドロキシ-3-(3-メトキシ-フェニル)-クロメン-4-オンの合成

【化 8 5】

20



30

この化合物は、上記と同じ方法で合成した。4-クロロレゾルシノール(1.74g、12mmol)、3-メトキシフェニル酢酸 (2.0g、12mmol)、 $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ (5ml)、 PCl_5 (3.75g、18mmol)、DMF (15mlおよび10ml)。6-クロロ-7-ヒドロキシ-3-(3-メトキシ-フェニル)-クロメン-4-オンが、白色固体として析出した(1.6g、44%)。

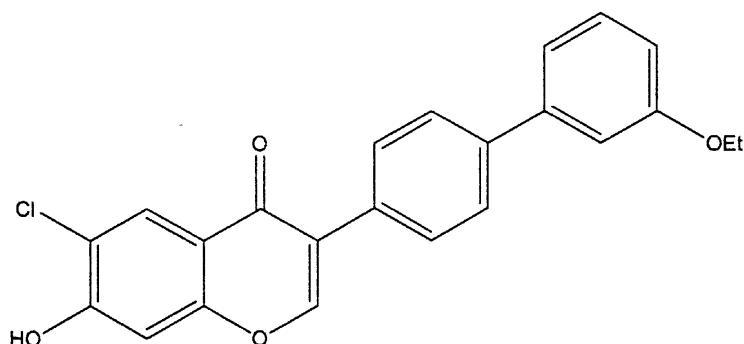
δ_H (DMSO) : 8.45 (1H, s, =CH), 8.02 (1H, s, ArH), 6.98 (5H, m, ArH), 3.79 (3H, s, CH_3). LCMS t_R 7.32, MS m/z 301 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

【 0 4 2 5】

6-クロロ-3-(3'-エトキシ-ビフェニル-4-イル)-7-ヒドロキシ-クロメン-4-オンの合成

【化 8 6】

40



この化合物は、上記と同じ方法で合成した。4-クロロレゾルシノール(0.26g、1.8mmol)

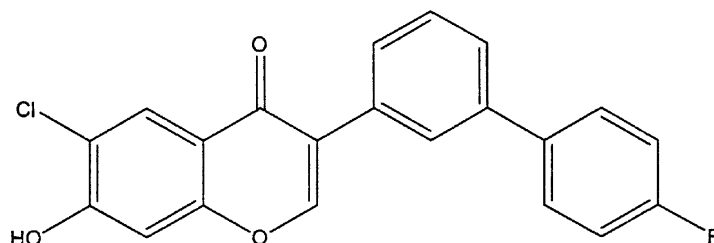
50

、(3'-エトキシビフェニル-4-イル)-酢酸(0.44g、1.8mmol)、 $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ (5ml)、 PCl_5 (0.56g、2.69mmol)、DMF (8mlおよび5ml)。粗油物質(0.39g、55.2%)を、次の段階に用いた。 R_f 0.8 酢酸エチル/ヘキサン(70/30)。

LCMS t_R 8.34, MS m/z 391/393 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

【0426】

6-クロロ-3-(4'-フルオロ-ビフェニル-3-イル)-7-ヒドロキシ-クロメン-4-オンの合成
【化87】



10

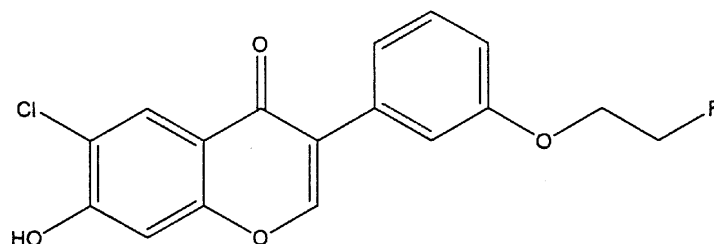
この化合物は、上記と同じ方法で合成した。4-クロロレゾルシノール(0.25g、1.7mmol)、(4'-フルオロビフェニル-3-イル)-酢酸(0.4g、1.7mmol)、 $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ (5ml)、 PCl_5 (0.54g、2.59mmol)、DMF (8mlおよび5ml)。6-クロロ-3-(4'-フルオロ-ビフェニル-3-イル)-7-ヒドロキシ-クロメン-4-オンが、白色固体として析出した(0.36g、57.8%)。これを、さらなる精製を行わずに次の段階に用いた。 R_f 0.6 酢酸エチル/ヘキサン(70/30)。

20

LCMS t_R 8.33, MS m/z 365/367 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

【0427】

6-クロロ-3-[3-(2-フルオロ-エトキシ)-フェニル]-7-ヒドロキシ-クロメン-4-オンの合成
【化88】



30

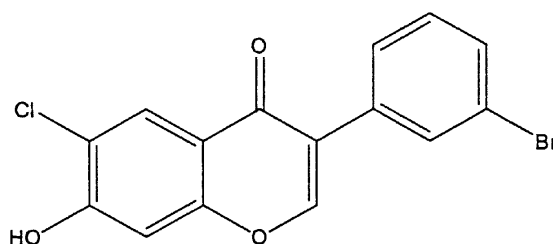
この化合物は、上記と同じ方法で合成した。4-クロロレゾルシノール(0.36g、2.5mmol)、[3-(2-フルオロ-エトキシ)-フェニル]-酢酸(0.5g、2.5mmol)、 $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ (5ml)、 PCl_5 (0.79g、3.79mmol)、DMF (8mlおよび5ml)。6-クロロ-3-[3-(2-フルオロ-エトキシ)-フェニル]-7-ヒドロキシ-クロメン-4-オンが、白色固体として析出した(0.49g、58.6%)。これを、さらなる精製を行わずに次の段階に用いた。 R_f 0.6 酢酸エチル/ヘキサン(70/30)。

LCMS t_R 7.16, MS m/z 333/335 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

【0428】

3-(3-ブromo-フェニル)-6-クロロ-7-ヒドロキシ-クロメン-4-オンの合成
【化89】

40



この化合物は、上記と同じ方法で合成した。4-クロロレゾルシノール(0.34g、2.4mmol)

50

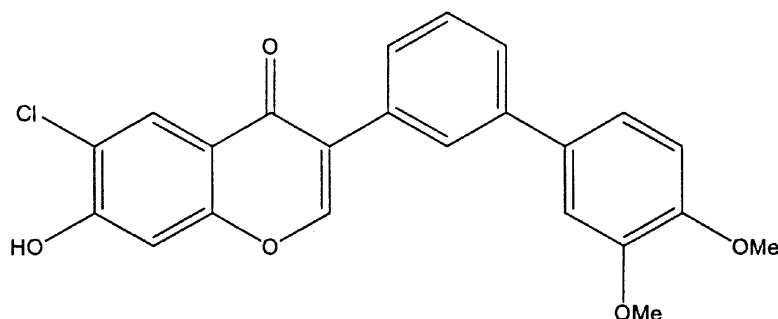
、3-ブロモフェニル酢酸(0.51g、2.4mmol)、 $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ (5ml)、 PCl_5 (0.74g、3.6mmol)、DMF (5mlおよび10ml)。形成された沈殿物をろ過し、メタノールから再結晶させて、薄片状の白色固体として3-(3-ブロモ-フェニル)-6-クロロ-7-ヒドロキシ-クロメン-4-オンを得た(0.64g、76%)。

LCMS t_R 7.96, MS m/z 349/351 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

【0429】

6-クロロ-3-(3',4'-ジメトキシ-ビフェニル-3-イル)-7-ヒドロキシ-クロメン-4-オンの合成

【化90】



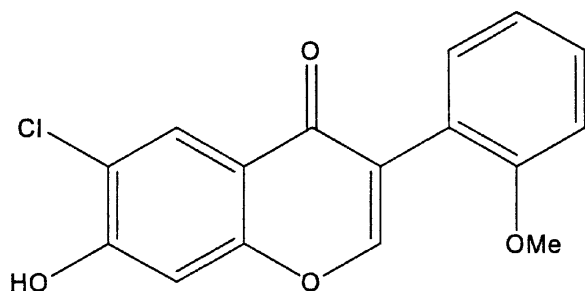
この化合物は、上記と同じ方法で合成した。4-クロロレゾルシノール(0.15g、1.0mmol)、(3',4'-ジメトキシ-ビフェニル-3-イル)-酢酸(0.28g、1mmol)、 $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ (5ml)、 PCl_5 (0.32g、1.5mmol)、DMF (6mlおよび4ml)。形成された白色の沈殿物は、所望の化合物を含むことが示され、直接次の段階に用いた。

LCMS t_R 7.86, MS m/z 407/409 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

【0430】

6-クロロ-7-ヒドロキシ-3-(2-メトキシ-フェニル)-クロメン-4-オンの合成

【化91】



この化合物は、上記と同じ方法で合成した。4-クロロレゾルシノール(1.74g、12.0mmol)、2-メトキシフェニル酢酸(2.0g、12.0mmol)、 $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ (10ml)、 PCl_5 (3.76g、18.1mmol)、DMF (20mlおよび10ml)。薄い茶色の固体沈殿物は、さらなる精製を行わずに次の段階に用いた。

【0431】

4-[3-(6-クロロ-7-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-クロメン-3-イル)-フェノキシ]-ブチロニトリルの合成

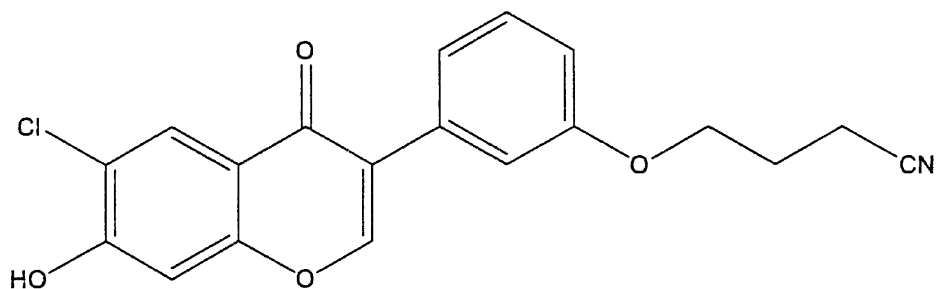
10

20

30

40

【化 9 2】



10

この化合物は、上記と同じ方法で合成した。4-クロロレゾルシノール(0.33g、2.28mmol)、[3-(3-シアノ-プロポキシ)-フェニル]-酢酸(0.5g、2.28mmol)、 $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ (5ml)、 PCl_5 (0.71g、3.4mmol)、DMF (8mlおよび5ml)。粗4-[3-(6-クロロ-7-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-クロメン-3-イル)-フェノキシ]-ブチロニトリルを油として得て、これをさらなる精製を行わずに次の段階に用いた。

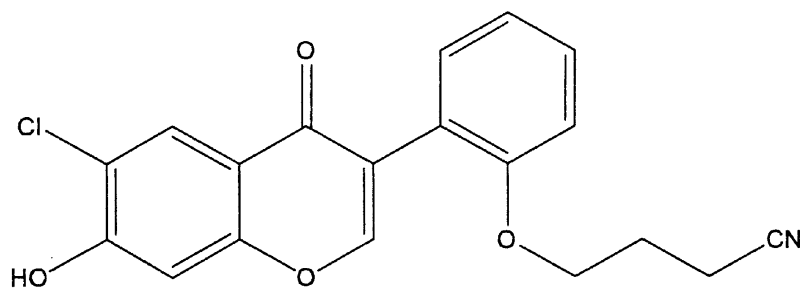
LCMS t_R 7.10, MS m/z 354/356 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

【0 4 3 2】

4-[2-(6-クロロ-7-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-クロメン-3-イル)-フェノキシ]-ブチロニトリルの合成

【化 9 3】

20



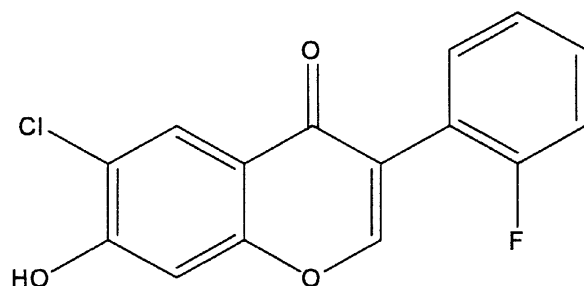
この化合物は、上記と同じ方法で合成した。4-クロロレゾルシノール(0.125g、0.87mmol)、[2-(3-シアノ-プロポキシ)-フェニル]-酢酸(0.19g、0.87mmol)、 $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ (5ml)、 PCl_5 (0.27g、1.3mmol)、DMF (8mlおよび5ml)。粗4-[2-(6-クロロ-7-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-クロメン-3-イル)-フェノキシ]-ブチロニトリルを油として得て、これをさらなる精製を行わずに次の段階に用いた。

LCMS t_R 6.76, MS m/z 354/356 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

【0 4 3 3】

6-クロロ-3-(2-フルオロ-フェニル)-7-ヒドロキシ-クロメン-4-オンの合成

【化 9 4】



40

この化合物は、上記と同じ方法で合成した。4-クロロレゾルシノール(1.88g、13.0mmol)、2-フルオロフェニル酢酸(2.0g、13mmol)、 $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ (10ml)、 PCl_5 (4.0g、19.2mmol)、DMF (20mlおよび10ml)。形成された薄い白色の沈殿物は、所望の化合物を含むことが示さ

50

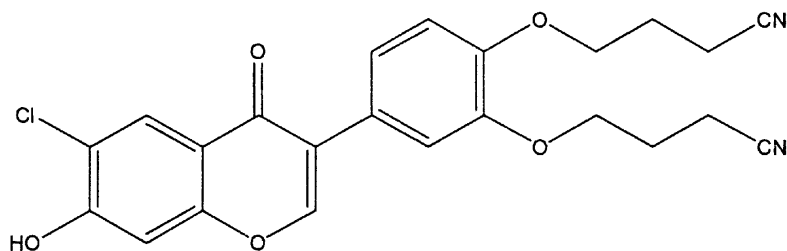
れ、直接次の段階に用いた。

LCMS t_R 7.01, MS m/z 289/291 $[M-H]^-$.

【0434】

4-[4-(6-クロロ-7-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-クロメン-3-イル)-2-(3-シアノ-プロポキシ)-フェノキシ]-ブチロニトリル

【化95】



10

この化合物は、上記と同じ方法で合成した。4-クロレゾルシノール(0.48g、3.31mmol)、[3,4-ビス-(3-シアノ-プロポキシ)-フェニル]-酢酸(1g、3.31mmol)、 BF_3Et_2O (8ml)、 PCl_5 (1.03g、4.97mmol)、DMF (8mlおよび12ml)。形成された沈殿物をろ過し、メタノールから再結晶させて、白色固体として4-[4-(6-クロロ-7-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-クロメン-3-イル)-2-(3-シアノ-プロポキシ)-フェノキシ]-ブチロニトリルを得た(1.05g、72.5%) ; R_f 0.6 酢酸エチル/ヘキサン(80/20)]。

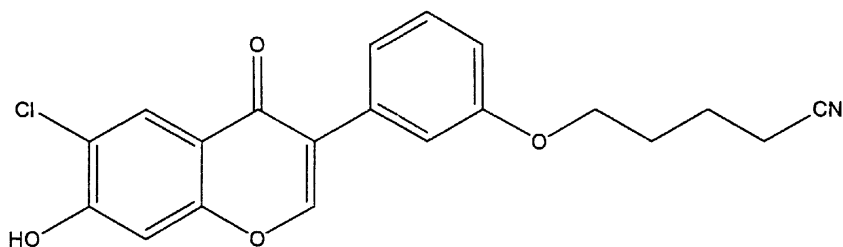
20

LCMS t_R 6.847.10, m/z 439/441 $[M+H]^+$.

【0435】

5-[3-(6-クロロ-7-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-クロメン-3-イル)-フェノキシ]-ペンタンニトリルの合成

【化96】



30

この化合物は、上記と同じ方法で合成した。4-クロレゾルシノール(0.37g、2.58mmol)、[3-(4-シアノ-ブトキシ)-フェニル]-酢酸(0.6g、2.58mmol)、 BF_3Et_2O (8ml)、 PCl_5 (0.81g、3.89mmol)、DMF (8mlおよび12ml)。形成された沈殿物をろ過し、メタノールから再結晶させて、白色固体として5-[3-(6-クロロ-7-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-クロメン-3-イル)-フェノキシ]-ペンタンニトリルを得た(0.59g、59.1%) ; R_f 0.7 酢酸エチル/ヘキサン(80/20)]。

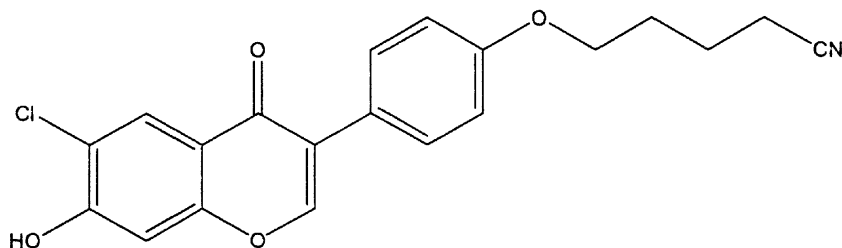
LCMS t_R 7.26, m/z 368/370 $[M-H]^-$.

40

【0436】

5-[4-(6-クロロ-7-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-クロメン-3-イル)-フェノキシ]-ペンタンニトリルの合成

【化 9 7】



この化合物は、セクション1.1.4.1に記載したのと同じ方法で合成した。4-クロロゾルシノール(0.37g、2.58mmol)、[[4-(4-シアノ-ブトキシ)-フェニル]-酢酸(0.6g、2.28mmol)、 $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ (5ml)、 PCl_5 (0.81g、3.89mmol)、DMF (8mlおよび12ml)。形成された沈殿物をろ過し、メタノールから再結晶させて、白色固体として5-[4-(6-クロロ-7-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-クロメン-3-イル)-フェノキシ]-ペンタンニトリルを得た(0.63g、66.2%)； R_f 0.65 酢酸エチル/ヘキサン(80/20)。LCMS t_R 7.29, m/z 368/370 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

10

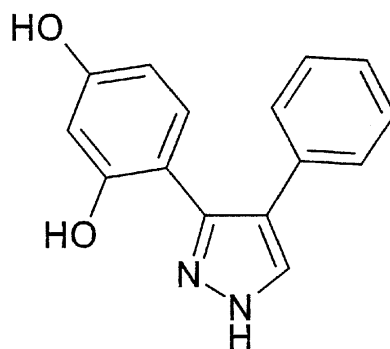
【0437】

次の反応は、スキーム13に関する。実施例49～63、65～79、109、153～157のピラゾールの合成

4-(4-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)-ベンゼン-1,3-ジオールの合成

20

【化 9 8】



30

7-ヒドロキシ-3-フェニル-クロメン-4-オン(0.2g、0.84mmol)をエタノール(5ml)に溶解し、 $\sim 60^\circ\text{C}$ に加熱した。ヒドラジン水和物(5ml)を添加し、出発物質がTLC (45分)により見えなくなるまで溶液を還流した。この時点で、エタノールの大部分を真空下に除去し、残渣を冷水で冷却した。残渣を酢酸エチル中に抽出し、洗浄(水)し、そして溶媒を真空下に除去して、白色固体として4-(4-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)-ベンゼン-1,3-ジオールを得た(0.17g、80.3%)； R_f 0.65 酢酸エチル/ヘキサン(70/30)]。

【0438】

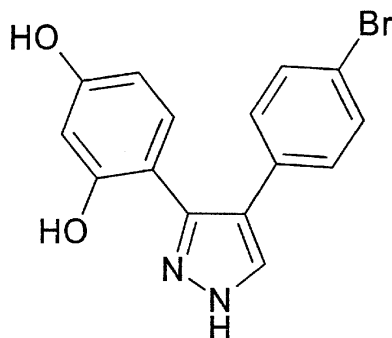
δ_H (DMSO) : 9.63, 9.43 (2H, s, OH), 7.81 (1H, s, =CH), 7.25 (6H, m, ArH), 6.87 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, ArH), 6.38 (1H, s, ArH), 6.19 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, ArH). LCMS t_R 6.29, MS m/z 253 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

40

【0439】

4-[4-(4-ブromo-フェニル)-1H-ピラゾール-3-イル]-ベンゼン-1,3-ジオールの合成

【化 9 9】



10

この化合物は、先行する実験に記載したのと同じ方法で合成した。3-(4-ブロモ-フェニル)-7-ヒドロキシ-クロメン-4-オン(0.1g、0.3mmol)、ヒドラジン水和物(4ml)、エタノール(10ml)。粗固体物質を熱エーテル中で洗浄して、白色固体として4-[4-(4-ブロモ-フェニル)-1H-ピラゾール-3-イル]-ベンゼン-1,3-ジオールを得た(0.06g、60.6%) ; R_f 0.44 C f SM 0.79 酢酸エチル/ヘキサン(75/25)。

【0 4 4 0】

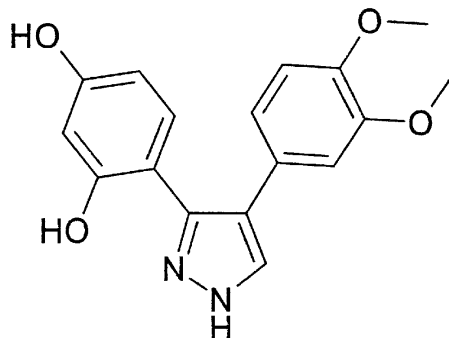
δ_H (DMSO) : 9.47, 8.92 (2H, s, OH), 7.81 (1H, s, =CH), 7.43 (2H, d, $J=9\text{Hz}$, ArH), 7.24 (2H, d, $J=9\text{Hz}$, ArH), 6.89 (1H, d, $J=9\text{Hz}$, ArH), 6.37 (1H, s, ArH), 6.26 (1H, d, $J=9\text{Hz}$, ArH). LCMS t_R 7.12, MS m/z 331/333 $[M+H]^+$.

20

【0 4 4 1】

4-[4-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-1H-ピラゾール-3-イル]-ベンゼン-1,3-ジオールの合成

【化 1 0 0】



30

この化合物は、上記と同じ方法で合成した。3-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-7-ヒドロキシ-クロメン-4-オン(0.5g、1.68mmol)、ヒドラジン水和物(4ml)、エタノール(10ml)。粗生成物をカラムにかけて、薄い黄色の固体として4-[4-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-1H-ピラゾール-3-イル]-ベンゼン-1,3-ジオールを得た(0.29g、55.3%) ; R_f 0.2 Cf SM 0.7 酢酸エチル/ヘキサン(75/25)。

【0 4 4 2】

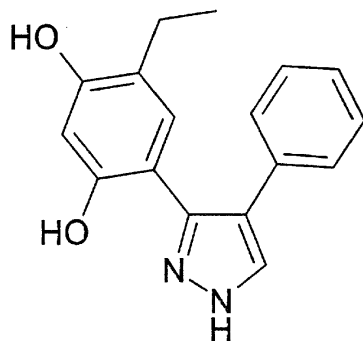
δ_H (DMSO) : 10.18, 9.42 (2H, s, OH), 7.77 (1H, s, =CH), 6.90 (4H, m, ArH), 6.38 (1H, s, ArH), 6.24 (1H, s, ArH), 3.71 (3H, s, CH_3), 3.59 (3H, s, CH_3). LCMS t_R 5.71, MS m/z 313 $[M+H]^+$.

40

【0 4 4 3】

4-エチル-6-(4-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)-ベンゼン-1,3-ジオールの合成

【化 1 0 1】



10

この化合物は、上記と同じ方法で合成した。6-エチル-7-ヒドロキシ-3-フェニル-クロメン-4-オン(0.29g、1.1mmol)、ヒドラジン水和物(4ml)、エタノール(20ml)。粗生成物をカラムにかけて、オフホワイト色の固体として4-エチル-6-(4-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)-ベンゼン-1,3-ジオールを得た(0.23g、74.73%) ; R_f 0.7 Cf SM 0.9 酢酸エチル/ヘキサン(70/30)。

【0 4 4 4】

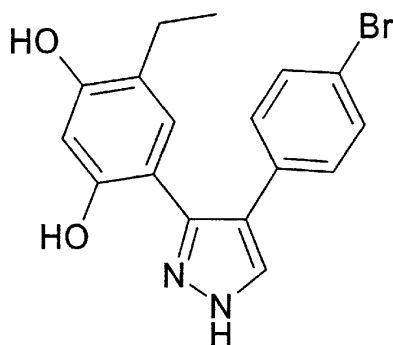
δ_H (DMSO) : 9.63, 9.43 (2H, s, OH), 7.62 (1H, s, =CH), 7.23 (5H, m, ArH), 6.96 (1H, s, ArH), 6.24 (1H, s, ArH), 2.36 (2H, q, $J=7\text{Hz}$, CH_2), 0.78 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, CH_3). LCMS t_R 7.29, MS m/z 281 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20

【0 4 4 5】

4-[4-(4-ブromo-フェニル)-1H-ピラゾール-3-イル]-6-エチル-ベンゼン-1,3-ジオールの合成

【化 1 0 2】



30

この化合物は、上記と同じ方法で合成した。3-(4-ブromo-フェニル)-6-エチル-7-ヒドロキシ-クロメン-4-オン(0.13g、0.38mmol)、ヒドラジン水和物(4ml)、エタノール(10ml)。粗生成物をカラムにかけて、白色固体として4-[4-(4-ブromo-フェニル)-1H-ピラゾール-3-イル]-6-エチル-ベンゼン-1,3-ジオールを得た(0.0969g、71%) ; R_f 0.44 Cf SM 0.79 酢酸エチル/ヘキサン(75/25)。

【0 4 4 6】

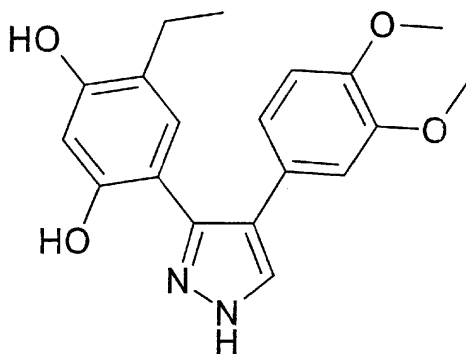
40

δ_H (DMSO) : 9.48 (2H, s, OH), 8.27 (1H, s, =CH), 7.53 (2H, d, $J=9\text{Hz}$, ArH), 7.34 (2H, d, $J=9\text{Hz}$, ArH), 6.91 (1H, s, ArH), 6.54, (1H, s, ArH), 2.49 (2H, q, $J=7\text{Hz}$, CH_2), 1.11 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, CH_3). LCMS t_R 7.89, MS m/z 359/361 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0 4 4 7】

4-[4-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-1H-ピラゾール-3-イル]-6-エチル-ベンゼン-1,3-ジオールの合成

【化 1 0 3】



10

この化合物は、上記と同じ方法で合成した。3-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-6-エチル-7-ヒドロキシ-クロメン-4-オン(0.25g、0.77mmol)、ヒドラジン水和物(4ml)、エタノール(10ml)。粗生成物をカラムにかけて、白色固体として4-[4-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-1H-ピラゾール-3-イル]-6-エチル-ベンゼン-1,3-ジオールを得た(0.16g、61.1%) ; R_f 0.33 Cf SM 0.71 酢酸エチル/ヘキサン(75/25)。

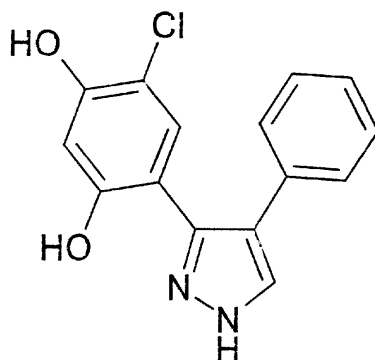
【0 4 4 8】

δ_H (DMSO) : 10.06, 9.36 (2H, s, OH), 7.81 (1H, s, =CH), 7.19 (4H, m, ArH), 6.47 (1H, s, ArH), 3.72 (3H, s, CH₃), 3.60 (3H, s, CH₃), 2.39 (2H, q, J=7Hz, CH₂), 1.01 (3H, t, J=7Hz, CH₃). LCMS t_R 6.57, MS m/z 341 [M+H]⁺. 20

【0 4 4 9】

4-クロロ-6-(4-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)-ベンゼン-1,3-ジオールの合成

【化 1 0 4】



30

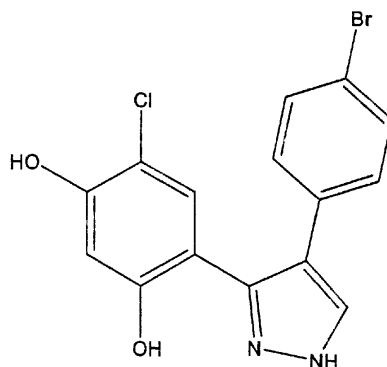
この化合物は、上記と同じ方法で合成した。6-クロロ-7-ヒドロキシ-3-フェニル-クロメン-4-オン(0.4g、1.47mmol)、ヒドラジン水和物(4ml)、エタノール(10ml)。4-クロロ-6-(4-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)-ベンゼン-1,3-ジオールが、冷却により薄い黄色として析出した(0.37g、88%) ; R_f 0.3 Cf SM 0.7 酢酸エチル/ヘキサン(75/25)。

δ_H (DMSO) : 10.16 (2H, 2 x s, OH), 7.86 (1H, s, =CH), 7.24 (5H, m, ArH), 7.03 (1H, s, ArH), 6.41 (1H, s, ArH). LCMS t_R 6.89, MS m/z 287/289 [M+H]⁺. 40

【0 4 5 0】

4-[4-(4-ブromo-フェニル)-1H-ピラゾール-3-イル]-6-クロロ-ベンゼン-1,3-ジオールの合成

【化 1 0 5】



10

この化合物は、上記と同じ方法で合成した。3-(4-ブロモ-フェニル)-6-クロロ-7-ヒドロキシ-クロメン-4-オン(0.1g、0.28mmol)、ヒドラジン水和物(4ml)、エタノール(10ml)。4-[4-(4-ブロモ-フェニル)-1H-ピラゾール-3-イル]-6-クロロ-ベンゼン-1,3-ジオールが、冷却により白色固体として析出した(0.073g、71.2%)； R_f 0.34 Cf SM 0.55 酢酸エチル/ヘキサン(75/25)。

【0 4 5 1】

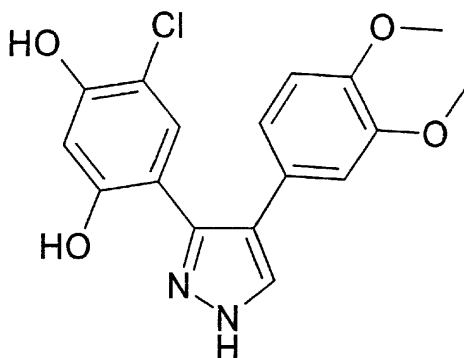
δ_H (DMSO) : 10.47 (2H, 2 x s, OH), 7.88 (1H, s, =CH), 7.46 (2H, d, J=9Hz, ArH), 7.21 (2H, d, J=9Hz, ArH), 7.05 (1H, s, ArH), 6.5 (1H, s, ArH). LCMS シングルピーク t_R 7.56, MS m/z 365/367 $[M+H]^+$.

20

【0 4 5 2】

4-クロロ-6-[4-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-1H-ピラゾール-3-イル]-ベンゼン-1,3-ジオールの合成

【化 1 0 6】



30

この化合物は、上記と同じ方法で合成した。6-クロロ-3-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-7-ヒドロキシ-クロメン-4-オン(0.2g、0.62mmol)、ヒドラジン水和物(4ml)、エタノール(10ml)。粗固体生成物をカラムにかけて、白色固体として4-クロロ-6-[4-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-1H-ピラゾール-3-イル]-ベンゼン-1,3-ジオールを得た(0.139g、65.1%)； R_f 0.36 Cf SM 0.56 酢酸エチル/ヘキサン(75/25)。

40

【0 4 5 3】

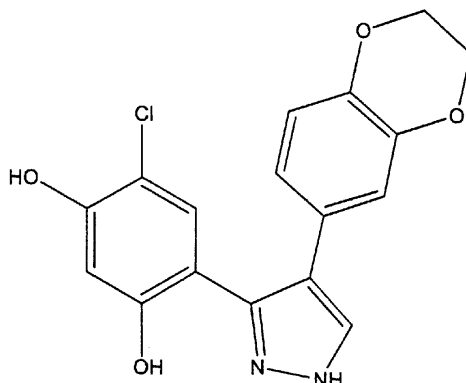
δ_H (DMSO) : 10.19, 10.02 (2H, 2 x s, OH), 7.83 (1H, s, =CH), 7.05 (1H, s, ArH), 6.84 (4H, m, ArH), 6.59 (1H, s, ArH), 3.72 (3H, s, CH₃), 3.61 (3H, s, CH₃). δ_C (DMSO) : 115.8, 154.0, 148.8, 147.6, 137.2, 131.4, 126.7, 120.1, 119.4, 112.4, 111.5, 110.9, 109.9, 104.2 (不飽和), 55.8, 55.5 (CH₃). LCMS t_R 6.24, MS m/z 347/349 $[M+H]^+$.

【0 4 5 4】

4-クロロ-6-[4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]-ベンゼン-1,3-ジオールの合成

50

【化 1 0 7】



10

この化合物は、上記と同じ方法で合成した。6-クロロ-3-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-7-ヒドロキシ-クロメン-4-オン(0.1g、0.30mmol)、ヒドラジン水和物(4ml)、エタノール(10ml)。冷却した反応物を酢酸エチル(2×30ml)中に抽出し、洗浄(水)し、乾燥(MgSO₄)し、そして溶媒を除去して、オフホワイト色の固体として4-クロロ-6-[4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]-ベンゼン-1,3-ジオールを得た(0.031g、30%)；R_f 0.6 Cf SM 0.8 酢酸エチル/ヘキサン(75/25)。

【0 4 5 5】

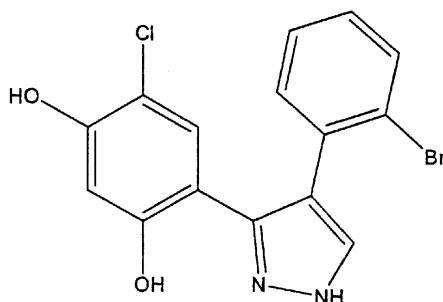
20

δ_H (DMSO) : 10.19, 9.91 (2H, 2 x s, OH), 7.78 (1H, s, =CH), 7.02 (1H, s, ArH), 6.75 (3H, m, ArH), 6.52 (1H, s, ArH). LCMS t_R 6.56, MS m/z 345/347 [M+H]⁺.

【0 4 5 6】

4-[4-(2-ブロモ-フェニル)-1H-ピラゾール-3-イル]-6-クロロ-ベンゼン-1,3-ジオールの合成

【化 1 0 8】



30

この化合物は、上記と同じ方法で合成した。3-(2-ブロモ-フェニル)-6-クロロ-7-ヒドロキシ-クロメン-4-オン(0.4g、1.1mmol)、ヒドラジン水和物(10ml)、エタノール(10ml)。冷却した溶液を酢酸エチル中に抽出し、洗浄(水)し、乾燥(MgSO₄)し、そして溶媒を真空下に除去して黄色の油を得て、これをカラムクロマトグラフィーにより生成して、白色固体として4-[4-(2-ブロモ-フェニル)-1H-ピラゾール-3-イル]-6-クロロ-ベンゼン-1,3-ジオールを得た(0.28g、70%)；R_f 0.6 酢酸エチル/ヘキサン(80/20)。

40

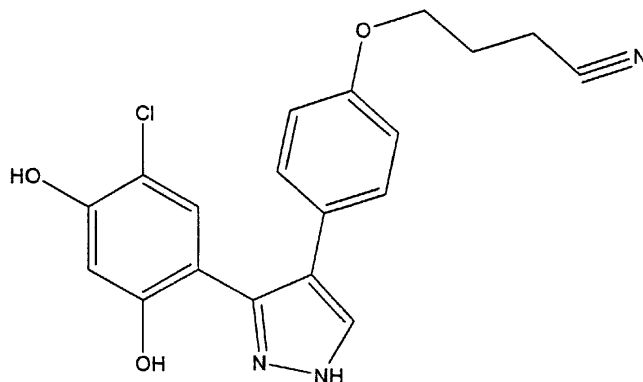
【0 4 5 7】

δ_H (DMSO) : 10.17, 9.93 (2H, 2 x s, OH), 7.94 (1H, s, C=H), 7.54 (4H, m, ArH), 6.76 (1H, s, ArH), 6.51 (1H, s, ArH). LCMS t_R 7.02, MS m/z 263/365 [M-H]⁻.

【0 4 5 8】

4-[4-[3-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-フェノキシ]-ブチロニトリルの合成

【化 1 0 9】



10

この化合物は、上記と同じ方法で合成した。4-[4-(6-クロロ-7-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-クロメン-3-イル)-フェノキシ]-ブチロニトリル(0.12g、0.34mmol)、ヒドラジン水和物(5ml)。冷却により形成された沈殿物をろ過して、白色固体として4-[4-[3-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-フェノキシ]-ブチロニトリルを得た(0.09g、71.6%)； R_f 0.6 酢酸エチル/ヘキサン(70/30)]。

【0 4 5 9】

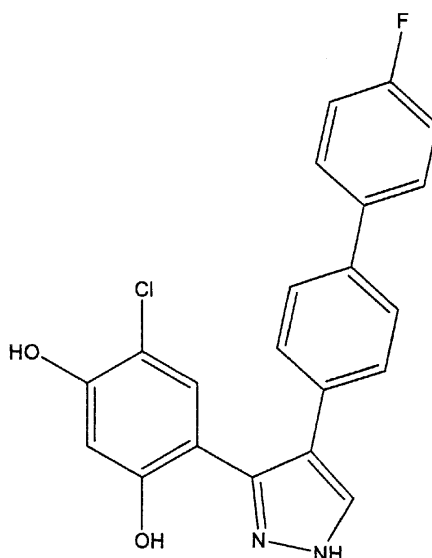
δ_H (DMSO) : 10.19 (2H, s, OH), 7.78 (1H, s, =CH), 7.20 (2H, d, $J=9\text{Hz}$, ArH), 7.01 (1H, s, ArH), 6.88 (2H, d, $J=9\text{Hz}$, ArH), 6.43 (1H, s, ArH), 4.01 (2H, t, $J=7\text{Hz}$, CH_2), 2.64 (2H, t, $J=7\text{Hz}$, CH_2), 2.06 (2H, m, CH_2). LCMS t_R 6.47, m/z 370/372 [$M+H$] $^+$.

20

【0 4 6 0】

4-クロロ-6-[4-(4'-フルオロ-ビフェニル-4-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]-ベンゼン-1,3-ジオールの合成

【化 1 1 0】



30

40

この化合物は、上記と同じ方法で合成した。6-クロロ-3-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)-7-ヒドロキシ-クロメン-4-オン(0.12g、0.33mmol)、ヒドラジン水和物(5ml)。冷却した反応物を酢酸エチル中に抽出し、洗浄(水)し、乾燥(MgSO_4)し、そして真空中に溶媒を除去して、白色固体としての4-クロロ-6-[4-(4'-フルオロ-ビフェニル-4-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]-ベンゼン-1,3-ジオールを得た(0.08g、63.7%)。

【0 4 6 1】

δ_H (DMSO) : 10.02, 9.88 (2H, 2 x s, OH), 7.90 (1H, s, =CH), 7.70 (2H, d, $J=9\text{Hz}$, ArH), 7.56 (2H, d, $J=9\text{Hz}$, ArH), 7.29 (2H, d, $J=9\text{Hz}$, ArH), 7.22 (2H, d, $J=9\text{Hz}$, A

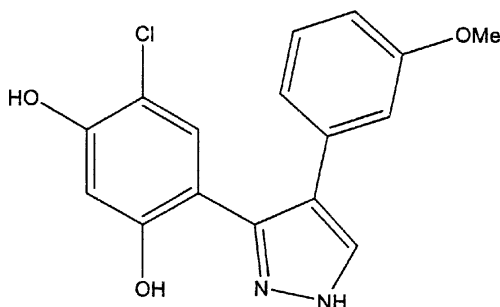
50

rH), 7.09 (1H, s, ArH), 6.63 (1H, s, ArH). LCMS t_R 7.96, m/z 379/381 $[M-H]^-$.

【0462】

4-クロロ-6-[4-(3-メトキシ-フェニル)-1H-ピラゾール-3-イル]-ベンゼン-1,3-ジオールの合成

【化111】



10

この化合物は、上記と同じ方法で合成した。6-クロロ-7-ヒドロキシ-3-(3-メトキシ-フェニル)-クロメン-4-オン(1.0g、3.3mmol)、ヒドラジン水和物(8ml)。冷却した反応物を酢酸エチル中に抽出し、洗浄(水)し、乾燥($MgSO_4$)し、そして真空下に溶媒を除去して、白色固体として4-クロロ-6-[4-(3-メトキシ-フェニル)-1H-ピラゾール-3-イル]-ベンゼン-1,3-ジオールを得た(0.48g、46%) ; R_f 0.5 酢酸エチル/ヘキサン(80/20)]。

【0463】

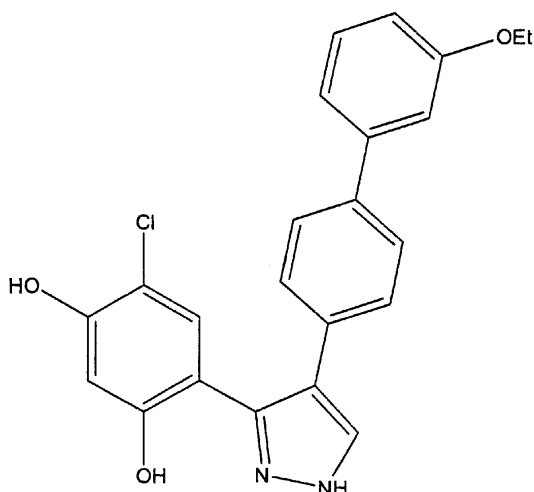
20

δ_H (DMSO) : 10.23, 9.94 (2H, 2 x s, OH), 7.88 (1H, s, C=CH), 7.22 (1H, t, ArH), 7.16 (1H, s, ArH), 6.91 (1H, d, ArH), 6.85 (1H, s, ArH), 6.73 (1H, d, ArH), 6.49 (1H, s, ArH), 3.66 (3H, s, OCH_3). δ_C (DMSO). LCMS t_R 6.72, m/z 317/319 $[M+H]^+$.

【0464】

4-クロロ-6-[4-(3'-エトキシ-ビフェニル-4-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]-ベンゼン-1,3-ジオールの合成

【化112】



30

40

この化合物は、上記と同じ方法で合成した。6-クロロ-3-(3'-エトキシ-ビフェニル-4-イル)-7-ヒドロキシ-クロメン-4-オン(0.2g、0.69mmol)、ヒドラジン水和物(5ml)、エタノール(10ml)。冷却した溶液を酢酸エチル中に抽出し、洗浄(水)し、乾燥($MgSO_4$)し、そして真空下に溶媒を除去して油を得た。

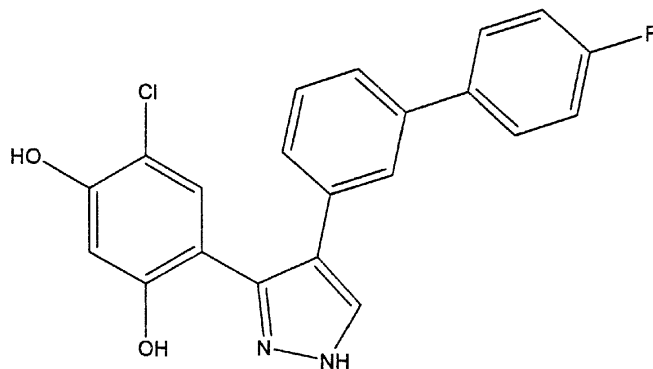
MS m/z 407 $[M-H]^-$.

【0465】

4-クロロ-6-[4-(4'-フルオロ-ビフェニル-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]-ベンゼン-1,3-ジオールの合成

50

【化 1 1 3】



10

この化合物は、上記と同じ方法で合成した。6-クロロ-3-(4'-フルオロ-ビフェニル-3-イル)-7-ヒドロキシ-クロメン-4-オン(0.2g、0.54mmol)、ヒドラジン水和物(2.5ml)、エタノール(10ml)。冷却した溶液を酢酸エチル中に抽出し、洗浄(水)し、乾燥(MgSO₄)し、そして真空下に溶媒を除去して油を得て、これをカラムクロマトグラフィーにより精製して、オフホワイト色の固体として4-クロロ-6-[4-(4'-フルオロ-ビフェニル-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]-ベンゼン-1,3-ジオールを得た(0.13g、63.3%) ; R_f 0.2 cf SM 0.7 酢酸エチル/ ヘキサン(80/20)。

【0 4 6 6】

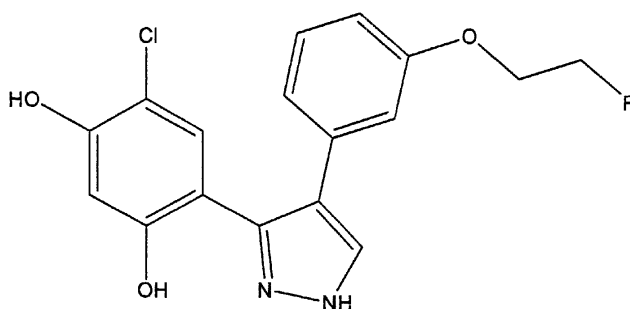
20

δ_H (DMSO) : 10.24, 9.98 (2H, 2 x s, OH), 7.99 (1H, s, C=CH), 7.39 (8H, m, ArH), 7.10 (1H, s, ArH), 6.63 (1H, s, ArH). LCMS t_R 7.86, MS m/z 381/383 [M-H]⁻.

【0 4 6 7】

4-クロロ-6-[4-[3-(2-フルオロ-エトキシ)-フェニル]-1H-ピラゾール-3-イル]-ベンゼン-1,3-ジオールの合成

【化 1 1 4】



30

この化合物は、上記と同じ方法で合成した。6-クロロ-3-[3-(2-フルオロ-エトキシ)-フェニル]-7-ヒドロキシ-クロメン-4-オン(0.2g、0.6mmol)、ヒドラジン水和物(2.5ml)、エタノール(10ml)。冷却した溶液を酢酸エチル中に抽出し、洗浄(水)し、乾燥(MgSO₄)し、そして真空下に溶媒を除去して油を得て、これをカラムクロマトグラフィーにより精製して、オフホワイト色の固体として4-クロロ-6-[4-[3-(2-フルオロ-エトキシ)-フェニル]-1H-ピラゾール-3-イル]-ベンゼン-1,3-ジオールを得た(0.12g、57.3%) ; R_f 0.5 cf SM 0.8 5 酢酸エチル/ ヘキサン(80/20)。

40

【0 4 6 8】

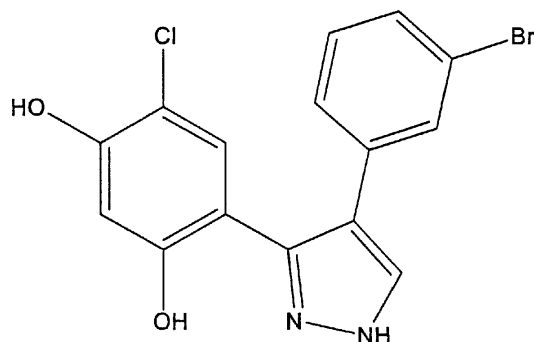
δ_H (DMSO) : 10.21, 9.92 (2H, 2 x s, OH), 7.87 (1H, s, C=CH), 7.02 (1H, s, ArH), 6.87 (4H, m, ArH), 6.60 (1H, s, ArH), 4.66 (2H, dt, CH₂), 4.15 (2H, dt, CH₂). LCMS t_R 6.72, MS m/z 347/349 [M-H]⁻.

【0 4 6 9】

4-[4-(3-ブロモ-フェニル)-1H-ピラゾール-3-イル]-6-クロロ-ベンゼン-1,3-ジオールの合成

50

【化 1 1 5】



10

この化合物は、上記と同じ方法で合成した。3-(3-ブロモ-フェニル)-6-クロロ-7-ヒドロキシ-クロメン-4-オン(0.25g、0.71mmol)、ヒドラジン水和物(5ml)、エタノール(10ml)。冷却した溶液を酢酸エチル中に抽出し、洗浄(水)し、乾燥(MgSO₄)し、そして真空下に溶媒を除去して黄色の油を得て、これをカラムクロマトグラフィーにより精製して、白色固体として4-[4-(3-ブロモ-フェニル)-1H-ピラゾール-3-イル]-6-クロロ-ベンゼン-1,3-ジオールを得た(0.21g、80.8%)；R_f 0.8 酢酸エチル/ヘキサン(70/30)。

【0 4 7 0】

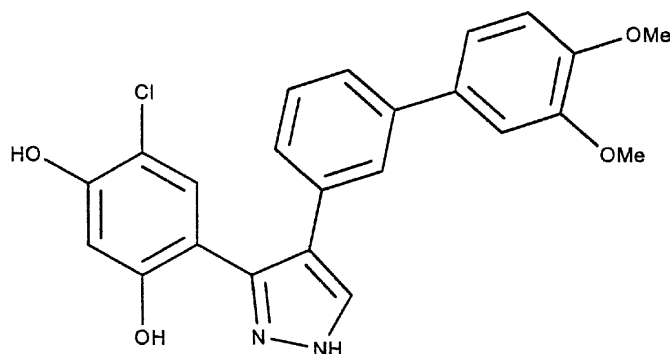
δ_H (DMSO) : 10.29, 9.84 (2H, 2 x s, OH), 7.90 (1H, s, C=H), 7.48 (1H, s, ArH), 7.26 (3H, m, ArH), 7.07 (1H, s, ArH), 6.62 (1H, s, ArH). LCMS t_R 7.40, MS m/z 265/367/369 [M+H]⁺.

20

【0 4 7 1】

4-クロロ-6-[4-(3',4'-ジメトキシ-ビフェニル-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]-ベンゼン-1,3-ジオールの合成

【化 1 1 6】



30

この化合物は、上記と同じ方法で合成した。6-クロロ-3-(3',4'-ジメトキシ-ビフェニル-3-イル)-7-ヒドロキシ-クロメン-4-オン(0.1g、0.24mmol)、ヒドラジン水和物(2.5ml)、エタノール(10ml)。冷却した溶液を酢酸エチル中に抽出し、洗浄(水)し、乾燥(MgSO₄)し、そして真空下に溶媒を除去して油を得て、これをカラムクロマトグラフィーにより精製して、オフホワイト色の固体として4-クロロ-6-[4-(3',4'-ジメトキシ-ビフェニル-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]-ベンゼン-1,3-ジオールを得た(0.05g、49.3.3%)；R_f 0.3 cf SM 0.6 酢酸エチル/ヘキサン(70/30)。

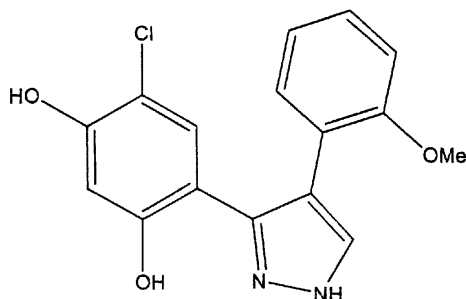
40

LCMS t_R 6.27, MS m/z 423/425 [M+H]⁺.

【0 4 7 2】

4-クロロ-6-[4-(2-メトキシ-フェニル)-1H-ピラゾール-3-イル]-ベンゼン-1,3-ジオールの合成

【化 1 1 7】



10

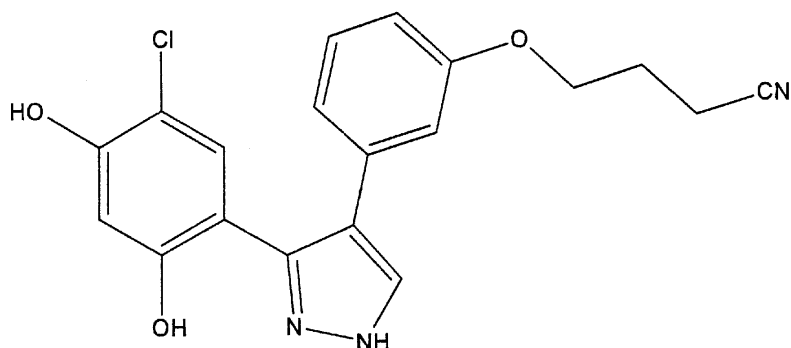
この化合物は、上記と同じ方法で合成した。6-クロロ-7-ヒドロキシ-3-(2-メトキシ-フェニル)-クロメン-4-オン(2.0g、6.6mmol)、ヒドラジン水和物(5ml)、エタノール(10ml)。冷却した溶液を酢酸エチル中に抽出し、洗浄(水)し、乾燥(MgSO₄)し、そして真空下に溶媒を除去して、白色固体として4-クロロ-6-[4-(2-メトキシ-フェニル)-1H-ピラゾール-3-イル]-ベンゼン-1,3-ジオールを得た。R_f 0.8 酢酸エチル/ヘキサン(70/30)。LCMS t_R 6.74, MS m/z 317/319 [M+H]⁺。

【0 4 7 3】

4-[3-[3-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-フェノキシ]-ブチロニトリルの合成

【化 1 1 8】

20



30

この化合物は、上記と同じ方法で合成した。4-[3-(6-クロロ-7-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-クロメン-3-イル)-フェノキシ]-ブチロニトリル(0.3g、0.84mmol)、ヒドラジン水和物(6ml)。冷却した反応物を酢酸エチル中に抽出し、洗浄(水)し、乾燥(MgSO₄)し、そして真空下に溶媒を除去して透明な油を得て、これをカラムクロマトグラフィーにより精製して白色固体としての4-[3-[3-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-フェノキシ]-ブチロニトリルを得た。R_f 0.6 酢酸エチル/ヘキサン(70/30)。

【0 4 7 4】

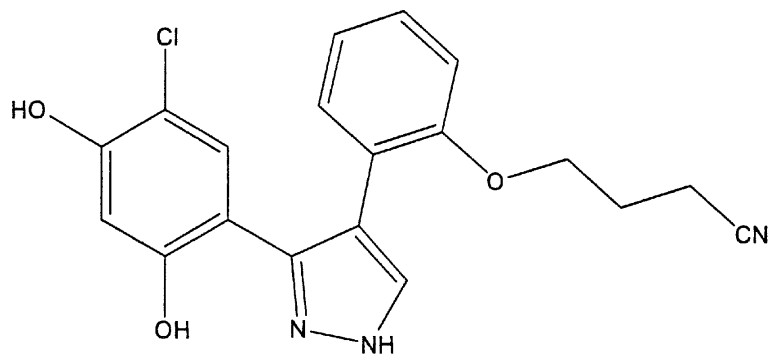
δ_H (DMSO) : 10.14, 9.82 (2H, 2 x s, OH), 7.80 (1H, s, =CH), 6.67 (6H, m, ArH), 3.89 (2H, t, J=7Hz, CH₂), 2.53 (2H, t, J=7Hz, CH₂), 1.93 (2H, m, CH₂). LCMS t_R 6.64, m/z 370/372 [M+H]⁺。

40

【0 4 7 5】

4-[2-[3-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-フェノキシ]-ブチロニトリルの合成

【化 1 1 9】



10

この化合物は、上記と同じ方法で合成した。4-[2-(6-クロロ-7-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-クロメン-3-イル)-フェノキシ]-ブチロニトリル(0.1g、0.28mmol)、ヒドラジン水和物(6ml)。冷却した反応物を酢酸エチル中に抽出し、洗浄(水)し、乾燥(MgSO₄)し、そして真空下に溶媒を除去して透明な油を得て、これをカラムクロマトグラフィーにより精製して、オフホワイト色の固体として4-[2-[3-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-フェノキシ]-ブチロニトリルを得た。R_f 0.65 酢酸エチル/ヘキサン(70/30)。

【0 4 7 6】

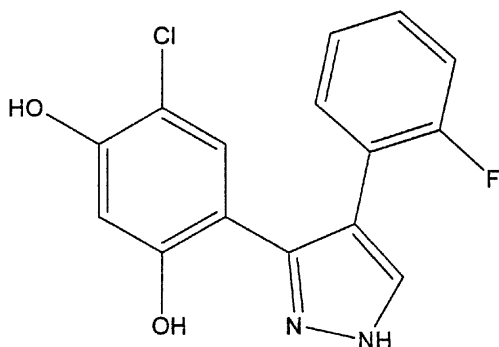
20

δ_H (DMSO) : 10.13 (2H, 2 x s, OH), 7.86 (1H, s, =CH), 6.89 (6H, m, ArH), 3.90 (2H, t, J=7Hz, CH₂), 2.24 (2H, t, J=7Hz, CH₂), 1.75 (2H, m, CH₂). LCMS t_R 6.71, m/z 370/372 [M+H]⁺.

【0 4 7 7】

4-クロロ-6-[4-(2-フルオロ-フェニル)-1H-ピラゾール-3-イル]-ベンゼン-1,3-ジオールの合成

【化 1 2 0】



30

この化合物は、上記と同じ方法で合成した。6-クロロ-3-(2-フルオロ-フェニル)-7-ヒドロキシ-クロメン-4-オン(0.37g、1.27mmol)、ヒドラジン水和物(5ml)、エタノール(15ml)。冷却した溶液を酢酸エチル中に抽出し、洗浄(水)し、乾燥(MgSO₄)し、そして真空下に溶媒を除去して黄色の油を得て、これをカラムクロマトグラフィーにより精製して、白色固体として 4-クロロ-6-[4-(2-フルオロ-フェニル)-1H-ピラゾール-3-イル]-ベンゼン-1,3-ジオールを得た(0.28g、72.4%) ; R_f 0.8 cf SM 0.9 酢酸エチル/ヘキサン(70/30)。

40

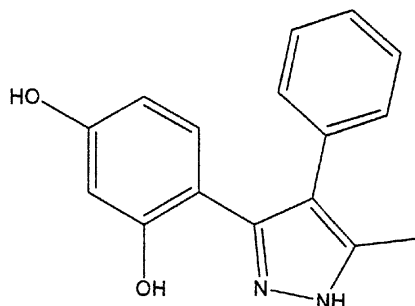
【0 4 7 8】

δ_H (DMSO) : 10.21, 9.86 (2H, 2 x s, OH), 7.90 (1H, s, C=H), 7.17 (4H, m, ArH), 6.98 (1H, s, ArH), 6.57 (1H, s, ArH). LCMS t_R 6.84, MS m/z 303/305 [M-H]⁻.

【0 4 7 9】

4-(5-メチル-4-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)-ベンゼン-1,3-ジオールの合成

【化 1 2 1】



10

この化合物は、上記と同じ方法で合成した。7-ヒドロキシ-2-メチル-3-フェニル-クロメン-4-オン(0.5g、1.70mmol)、ヒドラジン水和物(5ml)、エタノール(10ml)。冷却した溶液を酢酸エチル中に抽出し、洗浄(水)し、乾燥(MgSO₄)し、そして真空下に溶媒を除去して黄色の油を得て、これをカラムクロマトグラフィーにより精製して、オフホワイト色の固体として4-(5-メチル-4-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)-ベンゼン-1,3-ジオールを得た(0.37g、88%)；R_f 0.7 Cf SM 0.8 酢酸エチル/ヘキサン(80/20)。

【0 4 8 0】

δ_H (DMSO) : 10.53, 9.37 (2H, 2 x s, OH), 7.29 (5H, m, ArH), 7.76 (1H, d, J=8Hz, ArH), 6.32 (1H, s, ArH), 6.06 (1H, d, J=8Hz, ArH), 2.18 (3H, s, CH₃). □

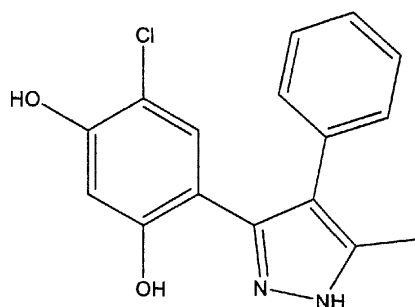
δ_C (DMSO) : 170.7, 158.4, 157.3, 134.6, 129.9, 128.7, 126.7, 116.8, 109.5, 106.5, 103.2 (11の不飽和Cピークのみが観察された), 21.1 (CH₃). LCMS t_R 6.54, MS m/z 267 [M+H]⁺.

20

【0 4 8 1】

4-クロロ-6-(5-メチル-4-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)-ベンゼン-1,3-ジオールの合成

【化 1 2 2】



30

この化合物は、上記と同じ方法で合成した。6-クロロ-7-ヒドロキシ-2-メチル-3-フェニル-クロメン-4-オン(0.5g、1.75mmol)、ヒドラジン水和物(5ml)。冷却した反応物を酢酸エチル中に抽出し、洗浄(水)し、乾燥(MgSO₄)し、そして真空下に溶媒を除去して、白色固体として4-クロロ-6-(5-メチル-4-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)-ベンゼン-1,3-ジオールを得た(0.27g、51.4%)；R_f 0.55 酢酸エチル/ヘキサン(80/20)]。

40

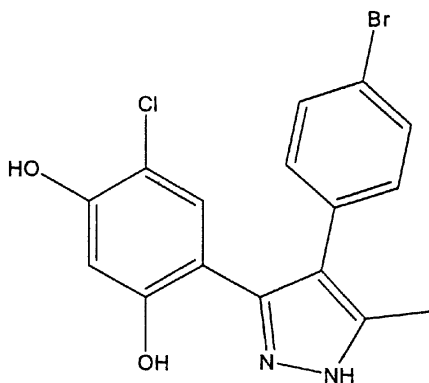
【0 4 8 2】

δ_H (DMSO) : 10.84, 10.13 (2H, 2 x s, OH), 7.33 (5H, m, ArH), 6.78 (1H, s, ArH), 6.52 (1H, s, ArH), 2.19 (3H, s, CH₃). LCMS t_R 7.16, m/z 301/303 [M+H]⁺.

【0 4 8 3】

4-[4-(4-ブromo-フェニル)-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル]-6-クロロ-ベンゼン-1,3-ジオールの合成

【化 1 2 3】



10

この化合物は、上記と同じ方法で合成した。3-(4-ブロモ-フェニル)-6-クロロ-7-ヒドロキシ-2-メチル-クロメン-4-オン(0.5g、1.4mmol)、ヒドラジン水和物(5ml)。4-[4-(4-ブロモ-フェニル)-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル]-6-クロロ-ベンゼン-1,3-ジオールが、薄いオレンジ色の固体として析出した(0.08g、63.7%)； R_f 0.48 cf SM 0.8 [酢酸エチル/ 石油エーテル40～60℃ (80/20)]。

【0 4 8 4】

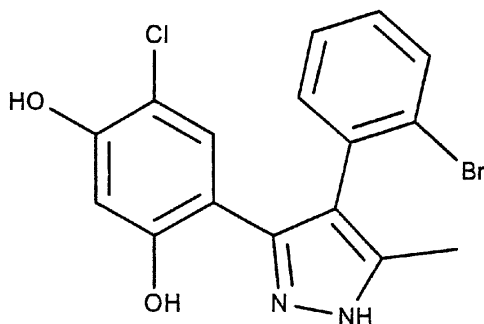
δ_H (DMSO) : 7.53 (2H, d, $J=8\text{Hz}$, ArH), 7.14 (2H, d, $J=8\text{Hz}$, ArH), 6.90 (1H, s, ArH), 6.49 (1H, s, ArH), 2.20 (3H, s, CH_3). LCMS t_R 7.75, m/z 379/381 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20

【0 4 8 5】

4-[4-(2-ブロモ-フェニル)-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル]-6-クロロ-ベンゼン-1,3-ジオールの合成

【化 1 2 4】



30

この化合物は、上記と同じ方法で合成した。3-(2-ブロモ-フェニル)-6-クロロ-7-ヒドロキシ-2-メチル-クロメン-4-オン(2.5g、6.9mmol)、ヒドラジン水和物(10ml)。4-[4-(2-ブロモ-フェニル)-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル]-6-クロロ-ベンゼン-1,3-ジオールが、オフホワイト色の固体として析出した(0.53g、20.2%)； R_f 0.5 cf SM 0.85 [酢酸エチル/ 石油エーテル40～60℃ (80/20)]。

【0 4 8 6】

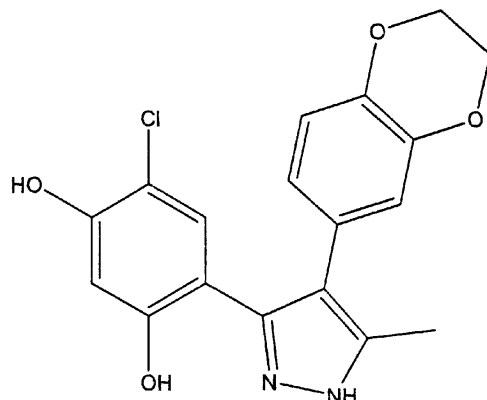
40

δ_H (DMSO) : 10.21, 9.23 (2H, 2 x s, OH), 7.77 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, ArH), 7.38 (3H, m, ArH), 6.69 (1H, s, ArH), 6.50 (1H, s, ArH), 2.06 (3H, s, CH_3). LCMS t_R 7.28, m/z 379/381 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0 4 8 7】

4-クロロ-6-[4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル]-ベンゼン-1,3-ジオールの合成

【化 1 2 5】



10

この化合物は、上記と同じ方法で合成した。6-クロロ-3-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-7-ヒドロキシ-2-メチル-クロメン-4-オン(0.2g、0.58mmol)、ヒドラジン水和物(5ml)。冷却した反応物を酢酸エチル中に抽出し、洗浄(水)し、乾燥(MgSO₄)し、そして真空下に溶媒を除去して、白色固体として4-クロロ-6-[4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル]-ベンゼン-1,3-ジオールを得た(0.08g、63.7%)。

【0 4 8 8】

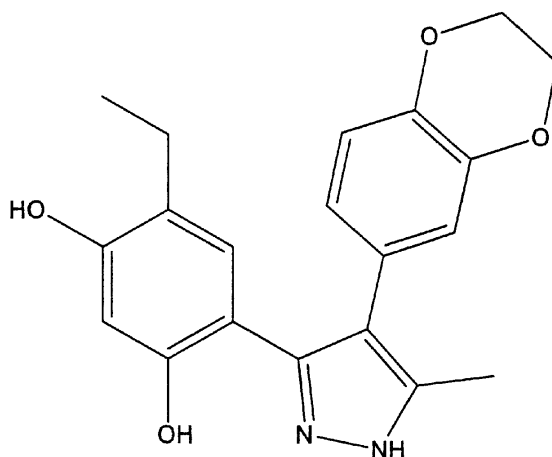
20

δ_H (CDCl₃) : 6.97 (1H, s, ArH), 6.88 (1H, d, J=8Hz, ArH), 6.69 (1H, d, J=8Hz, ArH), 6.62 (1H, s, ArH), 6.58 (1H, s, ArH), 4.25 (4H, s, 2 x CH₂), 2.10 (3H, s, CH₃). LCMS t_R 6.85, m/z 357/359 [M-H]⁻.

【0 4 8 9】

4-[4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル]-6-エチル-ベンゼン-1,3-ジオールの合成

【化 1 2 6】



30

この化合物は、上記と同じ方法で合成した。3-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-6-エチル-7-ヒドロキシ-2-メチル-クロメン-4-オン(0.6g、1.77mmol)、ヒドラジン水和物(6ml)。冷却した反応物を酢酸エチル中に抽出し、洗浄(水)し、乾燥(MgSO₄)し、そして真空下に溶媒を除去して黄色の油を得て、これをカラムクロマトグラフィーにより精製して、透明な油として4-[4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル]-6-エチル-ベンゼン-1,3-ジオールを得、これは1ヶ月の期間で固化した(0.38g、60.9%) ; R_f 0.4 cf SM 0.6 ヘキサン/ 酢酸エチル/ MeOH (8/4/1)。

【0 4 9 0】

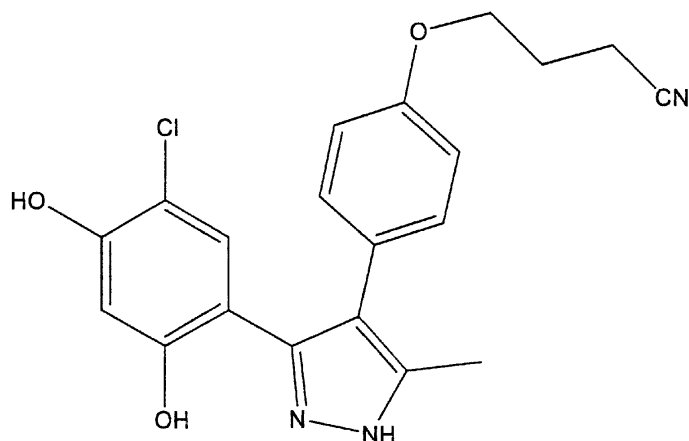
δ_H (DMSO) : 10.85, 9.24 (2H, 2 x s, OH), 6.76 (5H, m, ArH), 4.23 (4H, s, 2 x CH₂), 2.05 (3H, s, CH₃). LCMS t_R 6.46, m/z 353/355 [M+H]⁺.

50

【0491】

4-[4-[3-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-フェノキシ]-ブチロニトリルの合成

【化127】



10

この化合物は、上記と同じ方法で合成した。4-[4-(6-クロロ-7-ヒドロキシ-2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-3-イル)-フェノキシ]-ブチロニトリル(0.55、1.49mmol)、ヒドラジン水和物(6ml)。冷却した反応物を酢酸エチル中に抽出し、洗浄(水)し、乾燥(MgSO₄)し、
そして真空下に溶媒を除去して茶色の油を得て、これをカラムクロマトグラフィーにより精製して、白色固体として4-[4-[3-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-フェノキシ]-ブチロニトリルを得た(0.18g、31.5%)；R_f 0.5 酢酸エチル/ヘキサン(70/30)。

20

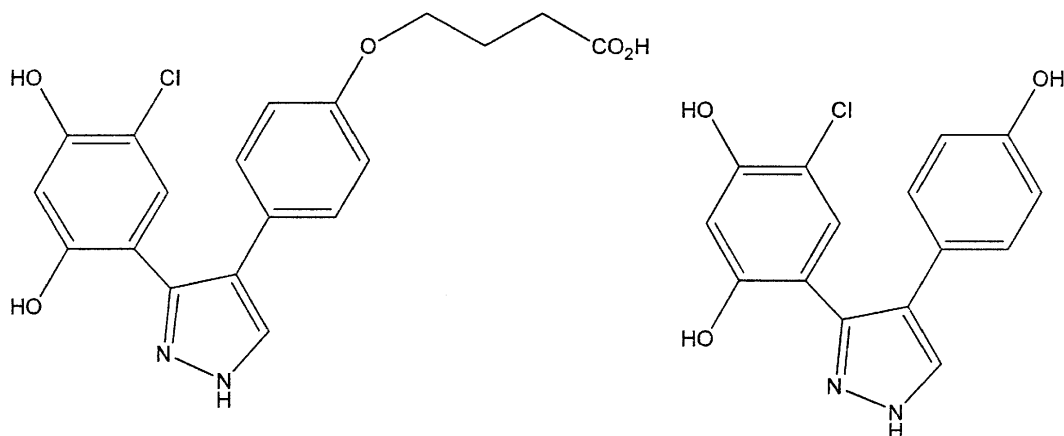
【0492】

δ_H (DMSO) : 10.98, 10.13 (2H, 2 x s, OH), 7.13 (2H, d, J=8Hz, ArH), 7.04 (2H, d, J = 8Hz, ArH), 6.90 (4H, s, ArH), 6.24 (1H, s, ArH), 4.05 (2H, t, J=7Hz, CH₂), 2.66 (2H, t, J = 7Hz, CH₂), 2.01 (2H, m, CH₂)。LCMS t_R 6.72, m/z 384/386 [M+H]⁺。

【0493】

4-{4-[3-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-フェノキシ}-酪酸および4-クロロ-6-[4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1H-ピラゾール-3-イル]-ベンゼン-1,3-ジオール

【化128】



40

4-{4-[3-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-フェノキシ}-ブチロニトリル(11mg、0.03mmol)を5M HCl (2 ml)中に溶解し、水に注ぎ、EtOAc (2×15 ml)で抽出する前に20時間還流した。抽出物を合わせ、塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、

50

蒸発させて灰色の着色した固体が残った。この固体は2つの物質を含み、これらをEtOAc/ヘキサン/酢酸 (70:30:1)で溶出する分取TLCで単離し、それぞれ白色の結晶固体として0.9mg (12%収率)および1.1mg (12%収率)の物質を得た。

【0494】

4-{4-[3-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-フェノキシ}-酪酸: δ_H (d_6 -アセトン) 10.59, 8.64 (2H, 2 x ブロード s, OH), 7.71 (1H, s, Het-H), 7.17 (2H, d, J = 8.8Hz, Ar-H), 7.07 (1H, s, Ar-H), 6.88 (2H, d, J = 8.8Hz, Ar-H), 6.46 (1H, s, Ar-H), 3.99 (2H, t, J = 6.4 Hz, OCH_2CH_2H), 2.41 (2H, t, J = 6.3 Hz, CH_2CO_2H), 21.97 (2H, t, $CH_2CH_2CH_2$). LCMS t_R = 6.53, MS m/z 389.3 $[M+H]^+$.

【0495】

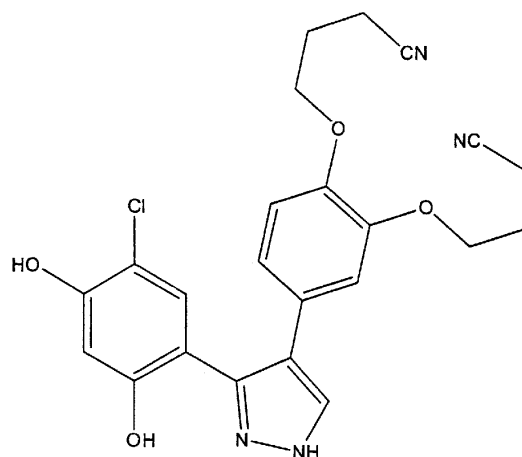
4-クロロ-6-[4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1H-ピラゾール-3-イル]-ベンゼン-1,3-ジオール:

δ_H (d_6 -アセトン) 10.85, 8.59, 8.33 (3H, 2 x ブロード s, OH), 7.69 (1H, s, Het-H), 7.08 (3H, m Ar-H), 6.78 (2H, d, Ar-H), 6.44 (1H, s, Ar-H). LCMS t_R = 5.65, MS m/z 303.3 $[M+H]^+$.

【0496】

4-[4-[3-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-2-(3-シアノ-プロポキシ)-フェノキシ]-ブチロニトリル

【化129】



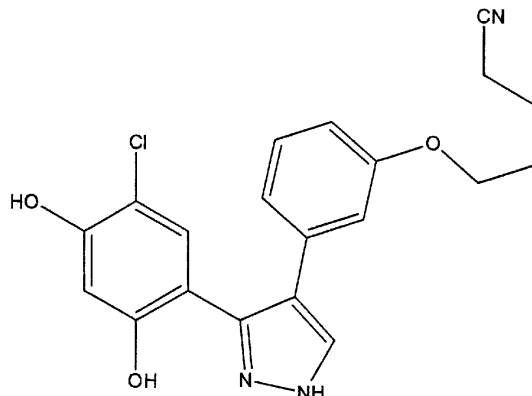
この化合物は、上記と同じ方法で合成した。4-[4-(6-クロロ-7-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-クロメン-3-イル)-2-(3-シアノ-プロポキシ)-フェノキシ]-ブチロニトリル(0.12g、0.27mmol)、ヒドラジン水和物(5ml)。冷却により形成された沈殿物をろ過して、白色固体としての4-[4-[3-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-2-(3-シアノ-プロポキシ)-フェノキシ]-ブチロニトリルを得た(0.11g、90.1%)； R_f 0.6 酢酸エチル/ヘキサン(70/30)]。

LCMS t_R 6.21, m/z 453/455 $[M+H]^+$.

【0497】

5-{3-[3-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-フェノキシ}-ペンタンニトリル

【化 1 3 0】



10

この化合物は、上記と同じ方法で合成した。5-[3-(6-クロロ-7-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-クロメン-3-イル)-フェノキシ]-ペンタンニトリル(0.1g、0.27mmol)、ヒドラジン水和物(5ml)。冷却により形成された沈殿物をろ過して、白色固体としての5-{3-[3-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-フェノキシ}-ペンタンニトリルを得た(0.09g、87.0%)； R_f 0.6 酢酸エチル/ヘキサン(70/30)]。

【0 4 9 8】

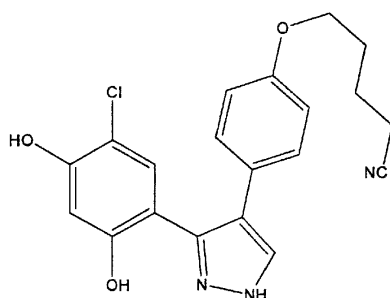
δ_H (DMSO) : 10.14 (2H, s, OH), 7.72 (1H, s, =CH), 6.96 (6H, m, ArH), 3.90 (2H, t, $J=7\text{Hz}$, CH_2), 2.45 (2H, t, $J=7\text{Hz}$, CH_2), 1.68 (4H, m, $-(\text{CH}_2)_2-$) . LCMS t_R 6.63, m/z 384/386 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20

【0 4 9 9】

5-{4-[3-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-フェノキシ}-ペンタンニトリル

【化 1 3 1】



30

この化合物は、セクション1.1.5.1に記載されたのと同じ方法で合成した。5-[4-(6-クロロ-7-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-クロメン-3-イル)-フェノキシ]-ペンタンニトリル(0.1g、0.27mmol)、ヒドラジン水和物(5ml)。冷却により形成された沈殿物をろ過して、白色固体として5-{3-[3-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-フェノキシ}-ペンタンニトリルを得た(0.08g、77%)； R_f 0.65 酢酸エチル/ヘキサン(70/30)]。

40

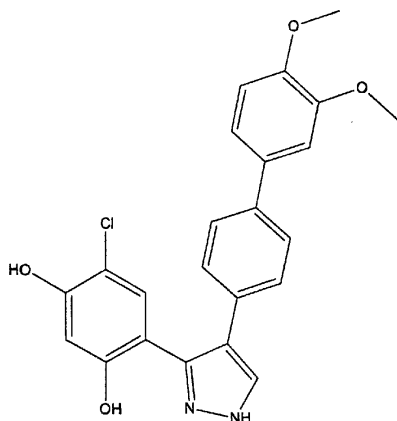
【0 5 0 0】

δ_H (DMSO) : 10.16 (2H, s, OH), 7.80 (1H, s, =CH), 6.90 (6H, m, ArH), 3.84 (2H, t, $J=7\text{Hz}$, CH_2), 2.46 (2H, t, $J=7\text{Hz}$, CH_2), 1.65 (4H, m, $-(\text{CH}_2)_2-$) . LCMS t_R 6.83, m/z 384/386 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0 5 0 1】

4-クロロ-6-[4-(3',4'-ジメトキシ-ビフェニル-4-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]-ベンゼン-1,3-ジオール

【化 1 3 2】



10

この化合物は、上記のようにして製造した。

δ_{H} (DMSO) : 10.23, 9.89 (2H, 2 x s, OH), 7.78 (1H, s, =CH), 7.17 (9H, m, ArH), 3.83, 3.78 (6H, 2 x s, 2 x CH₃). LCMS t_{R} 7.33, m/z 423/425 [M+H]⁺.

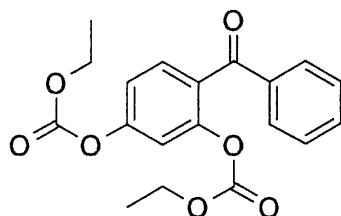
【0 5 0 2】

次の反応は、スキーム15に関する：実施例104のベンジル中間体の合成

炭酸 2-ベンゾイル-5-エトキシカルボニルオキシ-フェニル エステル エチル エステル

20

【化 1 3 3】



トリエチルアミン(10ml、72.2mmol)を、THF (50ml)中の2,4-ジヒドロキシベンゾフェノン(1) (5.4g, 23.3 mmol)の溶液に添加し、溶液を0℃に冷却した。クロロギ酸エチル(6.9ml、72.2mmol)をゆっくり添加し、懸濁液を0℃で～30分間、そして室温で～3時間攪拌した。水(150ml)を添加し、混合物をジエチルエーテル(150ml)で抽出した。抽出物を水(2×150ml)、および飽和塩化ナトリウム水溶液(100ml)で洗浄した。溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して4-ベンジル-ベンゼン-1,3-ジオールを薄い緑色のガムとして得て、放置して固化した(8.2g)。

30

【0 5 0 3】

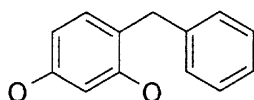
LC保持時間2.73分 [M+H]⁺ 359.2 (実行時間3.75分)

δ (クロロホルム-d) 7.7(m 2ArH) 7.5(m 2ArH) 7.35(m 2ArH) 7.15(m 2ArH) 4.25(q J 7.1Hz 2CH₂) 4.05(q J 7.1Hz 2 CH₂) 1.35(t J 7.1Hz 3CH₃) 1.15(t J 7.1Hz 3 CH₃)

【0 5 0 4】

40

【化 1 3 4】



4-ベンジル-ベンゼン-1,3-ジオール

水(30ml)中の水素化ホウ素ナトリウム(1.85g、49mmol)の溶液を、THF (30ml)中の炭酸 2-ベンゾイル-5-エトキシカルボニルオキシ-フェニル エステル エチル エステル (3.6g、10mmol)の水冷却水溶液に添加した。混合物を0℃で～60分間、そして室温で～60時間攪拌して薄い赤色の溶液を得た。水(150ml)を添加し、混合物をジエチルエーテル(150ml)で

50

抽出した。抽出物を水(2×100ml)、および飽和塩化ナトリウム水溶液(50ml)で洗浄した。溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して薄い黄色のガムを得た。このガムを水酸化ナトリウム水溶液(20ml、10%)中に採取し、溶液を還流下に～60分間加熱した。溶液が冷却するのを許容し、塩酸(5ml、37%)で酸性化した。混合物をジエチルエーテル(50ml)で抽出した。抽出物を水(3×40ml)、および飽和塩化ナトリウム水溶液(30ml)で洗浄した。溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、濃赤色のガムとして4-ベンジル-ベンゼン-1,3-ジオールを得た(2.1g)。

【0505】

LC保持時間2.28分 [M+H]⁺ イオンなし (実行時間 3.75分)

δ (クロロホルム-d) 7.2(m 3ArH) 7.1(m 2ArH) 6.85(d J 8.1Hz ArH) 6.3(d J 8.1Hz ArH) 6.2(s ArH) 3.85(s 2CH₂)

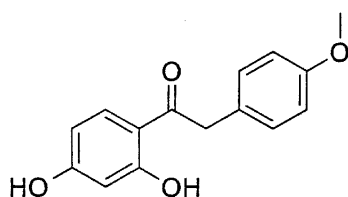
10

【0506】

次の反応は、スキーム10に関する：実施例64、92～96、104、140のジヒドロキシフェニルケトンの一般的な合成

1-(2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-2-(4-メトキシ-フェニル)-エタノン

【化135】



20

三フッ化ホウ素エーテル錯体(25ml、0.2mol)中のレゾルシノール(4.4g、40mmol)および4-メトキシフェニル酢酸(6.6g、40mmol)を、窒素雰囲気下に90℃で～90分間加熱して、薄い赤色の溶液を得た。溶液が冷却するのを許容し、酢酸ナトリウム水溶液(200ml、10%)中に注ぎ、混合物を攪拌して薄い黄色の沈殿物を得た。固体をろ去し、水(200ml)で洗浄した。固体を酢酸エチル(250ml)中に採取し、水(200ml)で洗浄した。溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して黄色の半固体を得た。ジエチルエーテル(100ml)で粉砕して、薄いオレンジ色の固体として1-(2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-2-(4-メトキシ-フェニル)-エタノンを得て、真空下に乾燥した(2.2g)。

30

【0507】

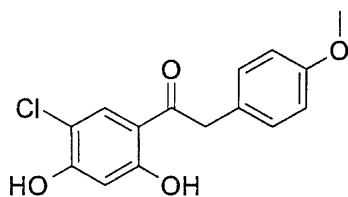
LC保持時間2.39分 [M+H]⁺ 259.2 (実行時間 3.75分)

δ (DMSO-d₆) 7.95(d J 8.9Hz ArH) 7.2(d J 8.7Hz 2ArH) 6.9(d J 8.7Hz 2ArH) 6.4(d J 9.9 ArH) 6.25(s ArH) 4.2(s 2CH₂) 3.75(s 3OCH₃)

【0508】

同様に

【化136】



40

4-クロロレゾルシノールは、1-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-2-(4-メトキシ-フェニル)-エタノンを与えた。

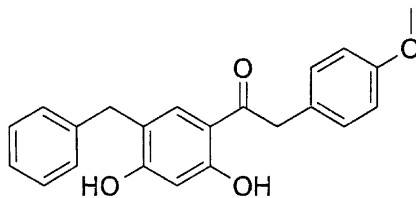
LC保持時間 2.74 分 [M+H]⁺ 293.2 (実行時間 3.75分)

δ (DMSO-d₆) 7.65(s ArH) 7.0(d J 8.7Hz 2ArH) 6.7(d J 8.7Hz 2ArH) 5.45(s ArH) 3.7(s 2CH₂) 3.5(s 3OCH₃)

【0509】

50

【化 1 3 7】



4-ベンジル-ベンゼン-1,3-ジオールは、1-(5-ベンジル-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-2-(4-メトキシ-フェニル)-エタノンを与えた。

LC保持時間 2.78 分 $[M+H]^+$ 349.3 (実行時間 3.75分)

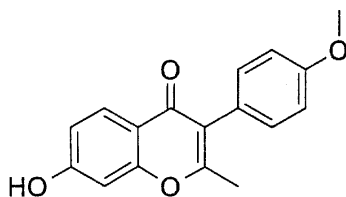
δ (クロロホルム-d) 7.4(s ArH) 7.3-7.0(m 5ArH) 6.95(d J 8.7Hz 2ArH) 6.75(d J 8.7Hz 2ArH) 6.25(s ArH) 3.95(s 2CH₂) 3.8(s 2CH₂) 3.7(s 3OCH₃)

【0 5 1 0】

次の反応は、スキーム11に関する。実施例64、92～96、104、140の7-ヒドロキシ-2-メチル-3-フェニル-クロメン-4-オンの一般的な合成

7-ヒドロキシ-3-(4-メトキシ-フェニル)-2-メチル-クロメン-4-オン

【化 1 3 8】



無水酢酸(3ml、30mmol)を、DMF (10ml)中の炭酸カリウム(4.0g、29mmol)および1-(2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-2-(4-メトキシ-フェニル)-エタノン(1.95g、7.5mmol)の懸濁物に添加し、得られた懸濁物を115℃で～90分間加熱した。混合物が冷却するのを許容し、水(200ml)に注いで、オフホワイト色の沈殿物を得た。固体をろ去し、水(100ml)およびジエチルエーテル(2×40ml)で洗浄して、オフホワイト色の粉末として7-ヒドロキシ-3-(4-メトキシ-フェニル)-2-メチル-クロメン-4-オンを得て、真空で乾燥した(1.65g)。

【0 5 1 1】

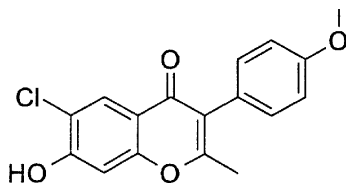
LC保持時間 2.26 分 $[M+H]^+$ 283.2 (実行時間 3.75分)

δ (DMSO-d₆) 7.8(d J 8.7Hz ArH) 7.2(d J 8.8Hz 2ArH) 7.0(d J 8.8Hz 2ArH) 6.9(d J 8.7 ArH) 6.8(s ArH) 3.8(s 3OCH₃) 2.2(s 3CH₃)

【0 5 1 2】

同様に

【化 1 3 9】



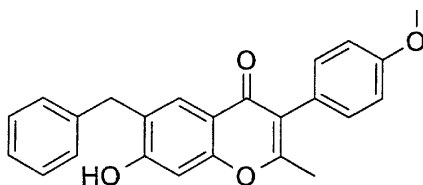
1-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-2-(4-メトキシ-フェニル)-エタノンは、6-クロロ-7-ヒドロキシ-3-(4-メトキシ-フェニル)-2-メチル-クロメン-4-オンを与えた。

LC保持時間 2.33 分 $[M+H]^+$ 317.2 (実行時間 3.75分)

δ (DMSO-d₆) 8.0(s ArH) 7.3(d J 8.7Hz 2ArH) 7.15(s ArH) 7.1(d J 8.7Hz 2ArH) 3.9(s 3OCH₃) 2.35(s 3CH₃)

【0 5 1 3】

【化 1 4 0】



7-ヒドロキシ-3-(4-メトキシ-フェニル)-2-メチル-クロメン-4-オンは、6-ベンジル-7-ヒドロキシ-3-(4-メトキシ-フェニル)-2-メチル-クロメン-4-オンを与えた。

LC保持時間 2.57 分 $[M+H]^+$ 373.3

(実行時間 3.75分)

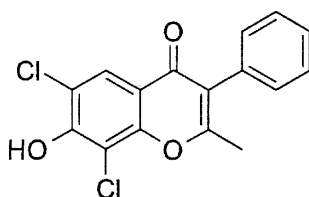
10

δ (DMSO- d_6) 7.7(s ArH) 7.4-7.2(m 5ArH) 7.15(d J 8.8Hz 2ArH) 6.95(d J 8.8Hz 2ArH) 6.9(s ArH) 4.0(s 2CH₂) 3.8(s 3OCH₃) 2.25(s 3CH₃)

【0 5 1 4】

次の反応は、スキーム16に関する：実施例139のジクロロの合成

【化 1 4 1】



20

6,8-ジクロロ-7-ヒドロキシ-2-メチル-3-フェニル-クロメン-4-オン

N-クロロスクシンイミド(0.27g、2mmol)を、DMF (4ml)中の6-クロロ-7-ヒドロキシ-3-(4-メトキシ-フェニル)-2-メチル-クロメン-4-オン(0.29g、1mmol)の溶液に添加し、溶液を～3時間、および50℃で～3時間攪拌した。得られた溶液を水(50ml)に注ぎ、酢酸エチル(2×30ml)で抽出した。合わせた抽出物を水(5×50ml)、および飽和塩化ナトリウム水溶液(30ml)で洗浄した。溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して濃黄色の油を得た。ヘキサンで粉砕して、薄いオレンジ色の粉末として6,8-ジクロロ-7-ヒドロキシ-2-メチル-3-フェニル-クロメン-4-オンを得て、真空で乾燥した(0.19g)。

LC保持時間 2.52 分 $[M+H]^+$ 323.1

(実行時間 3.75分)

30

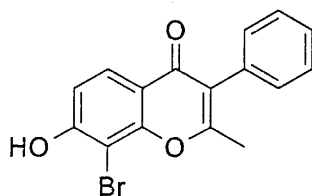
δ (クロロホルム- d) 8.1(s ArH) 7.5- 7.3(m 3ArH) 7.3- 7.15(m 2ArH) 2.3(s 3CH₃)

【0 5 1 5】

次の反応は、スキーム17に関する：実施例135のプロモフラボン

8-ブromo-7-ヒドロキシ-2-メチル-3-フェニル-クロメン-4-オン

【化 1 4 2】



40

N-ブロモスクシンイミド(2.0g、11.2mmol)を、DMF (20ml)中の7-ヒドロキシ-2-メチル-3-フェニル-クロメン-4-オン(2.5g、10mmol)の溶液に添加し、溶液を～24時間攪拌して、オレンジ色の懸濁物を得た。懸濁物を水(200ml)に注いで薄いピンク色の沈殿物を得て、固体をろ過し、水で洗浄した。固体をエタノールから再結晶して、オフホワイト色の固体として8-ブromo-7-ヒドロキシ-2-メチル-3-フェニル-クロメン-4-オンを得た(1.95g)。

LC保持時間 2.39 分 $[M+H]^+$ 333.1

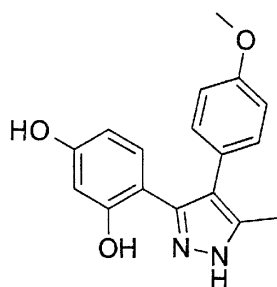
(実行時間 3.75分)

δ (DMSO- d_6) 7.75(d J 8.8Hz ArH) 7.4-7.2(m 3ArH) 7.15(m 2ArH) 6.95(d J 8.8Hz ArH) 2.15(s 3CH₃)

【0 5 1 6】

50

次の反応は、スキーム13に関する。実施例64、92～96、104、140のピラゾールの合成
 4-[4-(4-メトキシ-フェニル)-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル]-ベンゼン-1,3-ジオール
 【化143】



10

ヒドラジン水和物(2ml、～55%)を、エタノール(15ml)中の7-ヒドロキシ-3-(4-メトキシ-フェニル)-2-メチル-クロメン-4-オン(0.57g、2mmol)の懸濁物に添加し、混合物を還流下に～5時間加熱して、薄茶色の溶液を得た。溶液が冷却するのを許容し、濃縮して薄い黄色の固体を得、固体を水で洗浄して、オフホワイト色の固体としてピラゾールを得て、真空で乾燥した(0.45g)。サンプルを沸騰したトルエンから再結晶させて、薄茶色の結晶固体として4-[4-(4-メトキシ-フェニル)-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル]-ベンゼン-1,3-ジオールを得て、ヘキサンで洗浄し、真空で乾燥した。

LC保持時間 2.16分 $[M+H]^+$ 297.2 (実行時間 3.75分)

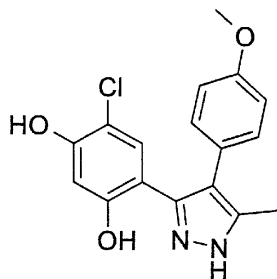
20

δ (アセトン- d_6) 7.2(d J 8.8Hz 2ArH) 7.0(d J 8.8Hz 2ArH) 6.9(d J 8.6Hz ArH) 6.35(s ArH) 6.1(d J 8.7Hz ArH) 3.85(s 3OCH₃) 2.2(s 3CH₃)

【0517】

同様に

【化144】



30

6-クロロ-7-ヒドロキシ-3-(4-メトキシ-フェニル)-2-メチル-クロメン-4-オンは、4-クロロ-6-[4-(4-メトキシ-フェニル)-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル]-ベンゼン-1,3-ジオールを与えた。

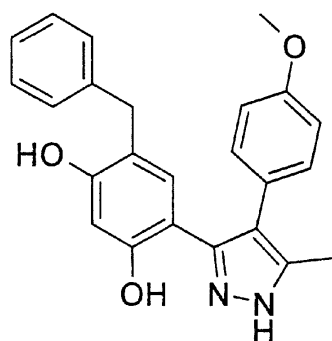
LC保持時間 2.34分 $[M+H]^+$ 331.2 (実行時間 3.75分)

δ (アセトン- d_6) 7.25(d J 8.8Hz 2ArH) 7.15(d J 8.8Hz 2ArH) 7.1(s ArH) 6.5(s ArH) 3.85(s 3OCH₃) 2.2(s 3CH₃)

40

【0518】

【化 1 4 5】



10

6-ベンジル-7-ヒドロキシ-3-(4-メトキシ-フェニル)-2-メチル-クロメン-4-オンは、4-ベンジル-6-[4-(4-メトキシ-フェニル)-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル]-ベンゼン-1,3-ジオールを与えた。

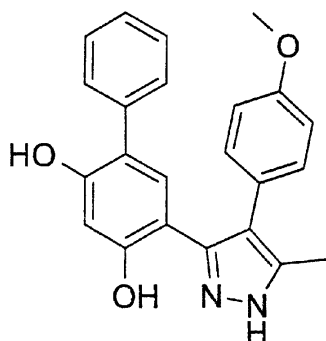
LC保持時間 2.57分 [M+H]⁺ 387.3 (実行時間 3.75分)

δ (アセトン-d₆) 7.15-6.9(m 9ArH) 6.75(s ArH) 6.3(s ArH) 3.75(s 3OCH₃) 2.45(br s 4CH₂) 2.15(s 3CH₃)

【0 5 1 9】

【化 1 4 6】

20



30

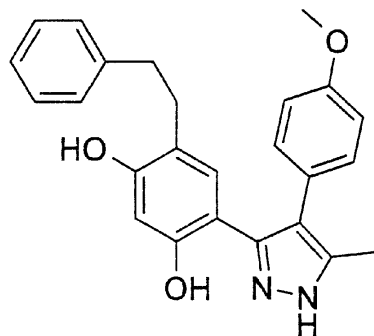
7-ヒドロキシ-3-(4-メトキシ-フェニル)-2-メチル-6-フェニル-クロメン-4-オンは、5-[4-(4-メトキシ-フェニル)-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル]-ビフェニル-2,4-ジオールを与えた。

LC保持時間 2.49分 [M+H]⁺ 373.3 (実行時間 3.75分)

δ (アセトン-d₆) 7.3-7.05(m 10ArH) 6.5(s ArH) 3.85(s 3OCH₃) 2.2(s 3CH₃)

【0 5 2 0】

【化 1 4 7】



40

7-ヒドロキシ-3-(4-メトキシ-フェニル)-2-メチル-6-フェネチル-クロメン-4-オンは、4-[4-(4-メトキシ-フェニル)-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル]-6-フェネチル-ベンゼン-1,3-ジオールを与えた。

50

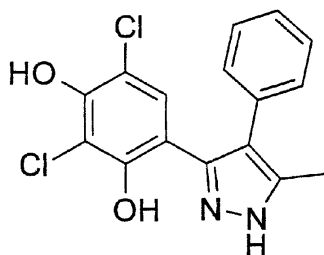
LC保持時間 2.64分 $[M+H]^+$ 401.3

(実行時間 3.75分)

δ (アセトン- d_6) 7.15-6.9(m 9ArH) 6.8(s ArH) 6.4(s ArH) 3.8(s 3OCH₃) 3.55(s 2CH₂) 2.15(s 3CH₃)

【0 5 2 1】

【化 1 4 8】



10

6,8-ジクロロ-7-ヒドロキシ-2-メチル-3-フェニル-クロメン-4-オンは、2,4-ジクロロ-6-(5-メチル-4-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)-ベンゼン-1,3-ジオールを与えた。

LC保持時間 2.56分 $[M+H]^+$ 337.2

(実行時間 3.75分)

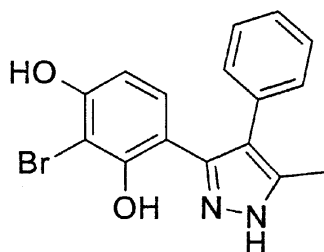
δ (アセトン- d_6) 7.45-7.25(m 3ArH) 7.15(m 2ArH) 6.95(s ArH) 2.25(s 3CH₃)

【0 5 2 2】

次の反応は、スキーム18に関する：実施例93、135、140のブロモレゾルシノールの合成

【化 1 4 9】

20



8-ブロモ-7-ヒドロキシ-2-メチル-3-フェニル-クロメン-4-オンは、2-ブロモ-4-(5-メチル-4-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)-ベンゼン-1,3-ジオールを与えた。

30

LC保持時間 2.4分 $[M+H]^+$ 347.2

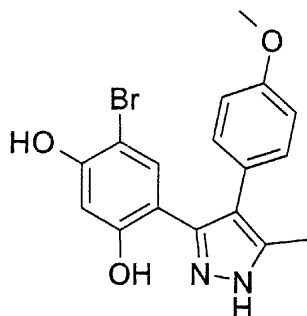
(実行時間 3.75分)

δ (アセトン- d_6) 7.5-7.35(m 3ArH) 7.3(m 2ArH) 6.85(d J 8.6Hz ArH) 6.25(d J 8.6Hz ArH) 2.2(s 3CH₃)

【0 5 2 3】

4-ブロモ-6-[4-(4-メトキシ-フェニル)-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル]-ベンゼン-1,3-ジオール

【化 1 5 0】



40

ベンジルトリメチルアンモニウムトリブロミド(4.0g、10.2mmol)を、ジクロロメタン(50ml)中の4-[4-(4-メトキシ-フェニル)-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル]-ベンゼン-1,3-ジオール(2.95g、10mmol)の懸濁物に分割様式で添加して、混合物を~90分間攪拌した。

50

混合物を水(3×50ml)および飽和塩化ナトリウム水溶液(25ml)で洗浄した。溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して薄い黄色の固体を得た。

粗生成物をシリカ上の、酢酸エチル/ヘキサン(1:2)で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、4-ブロモ-6-[4-(4-メトキシ-フェニル)-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル]-ベンゼン-1,3-ジオールを得た(1.75g)。

LC保持時間 2.37分 $[M+H]^+$ 375.1 (実行時間 3.75分)

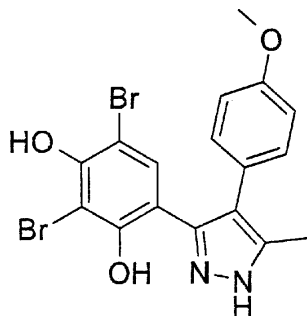
δ (アセトン- d_6) 7.25(d J 8.8Hz 2ArH) 7.2(s ArH) 7.1(d J 8.8Hz 2ArH) 6.55(s ArH) 3.9(s 3OCH₃) 2.2(s 3CH₃)

【0524】

同様に

【化151】

10



20

2,4-ジブロモ-6-[4-(4-メトキシ-フェニル)-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル]-ベンゼン-1,3-ジオール (0.14g)

LC保持時間 2.59分 $[M+H]^+$ 455.1 (実行時間 3.75分)

δ (アセトン- d_6) 7.25(d J 8.8Hz 2ArH) 7.2(s ArH) 7.1(d J 8.8Hz 2ArH) 3.85(s 3OCH₃) 2.2(s 3CH₃)

【0525】

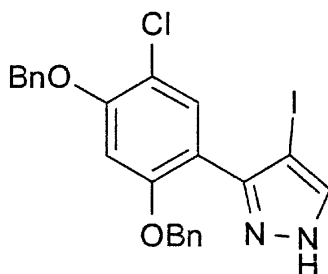
次の反応は、スキーム21に関する：実施例105、106の蛍光プローブの合成

3-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロ-フェニル)-1H-ピラゾールを、上記の方法に従って製造した。

30

3-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロ-フェニル)-4-ヨード-1H-ピラゾール

【化152】



40

DCM (50ml)中の3-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロ-フェニル)-1H-ピラゾール (4.06g 10.05 mmol)の混合物に、N-ヨードスクシンイミド (2.35g、10.45mmol)をばらで添加した。混合物を室温で2時間攪拌し、次いで水とDCMとに分配した。有機物を飽和チオ硫酸ナトリウム溶液で、次いで水で洗浄し、真空中で乾燥して黄色の結晶の塊を得、これを、攪拌しながらヘキサンを徐々に添加して酢酸エチルから粉碎して、3-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロ-フェニル)-4-ヨード-1H-ピラゾールを得た(5.21g、97%)。

LC保持時間 2.93分、 $[M+H]^+$ 517.

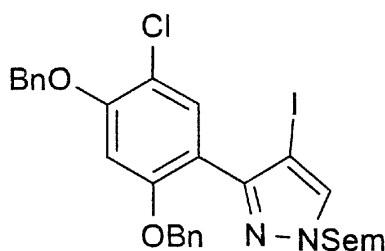
【0526】

3-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロ-フェニル)-4-ヨード-1-(2-トリメチルシラニル-

50

エトキシメチル)-1H-ピラゾール

【化153】



10

DMF (50ml)中の3-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロ-フェニル)-4-ヨード-1H-ピラゾール(4.46g、8.63mmol)および炭酸セシウム(8.43g、25.88mmol)の混合物に、2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロライド(2.29ml、12.94mmol)を添加した。水およびDCMに分配する前に、混合物を室温で一晩攪拌した。次いで、有機物を塩水および水で洗浄し、真空中で乾燥して黄色の油を得て、これを、ヘキサンおよび酢酸エチルを溶離液として用いるカラムクロマトグラフィーにより精製して、透明無色の油として3-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロ-フェニル)-4-ヨード-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-ピラゾールを得た(4.44g、80%)。

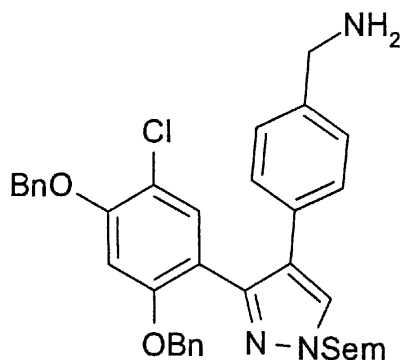
LC保持時間 3.24分、 $[M+H]^+$ 647.

【0527】

20

4-[3-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロ-フェニル)-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ベンジルアミン

【化154】



30

DMF (3ml)中の3-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロ-フェニル)-4-ヨード-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-ピラゾール(0.1g、0.15mmol)の混合物に、4-アミノメチルホウ素酸(0.028g、0.30mmol)を添加した。次いで、1M 重炭酸ナトリウム溶液(0.5ml、0.5mmol)を添加し、続いてジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムII (0.011g、0.015mmol)を添加した。混合物を脱気し、次いでマイクロ波の照射下に150℃で600秒間加熱した。次いで、混合物を真空中で濃縮し、ジクロロメタンおよびメタノールを溶離液として用いるカラムクロマトグラフィーにより精製して、4-[3-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロ-フェニル)-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ベンジルアミンを得た(0.025g、26%)。

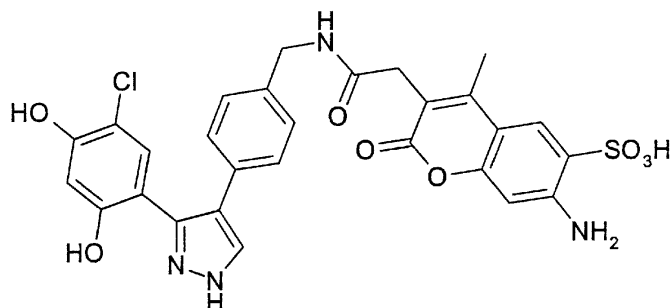
40

LC保持時間 2.59分、 $[M+H]^+$ 626.

【0528】

4-[3-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロ-フェニル)-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ベンジルアミン

【化 1 5 5】



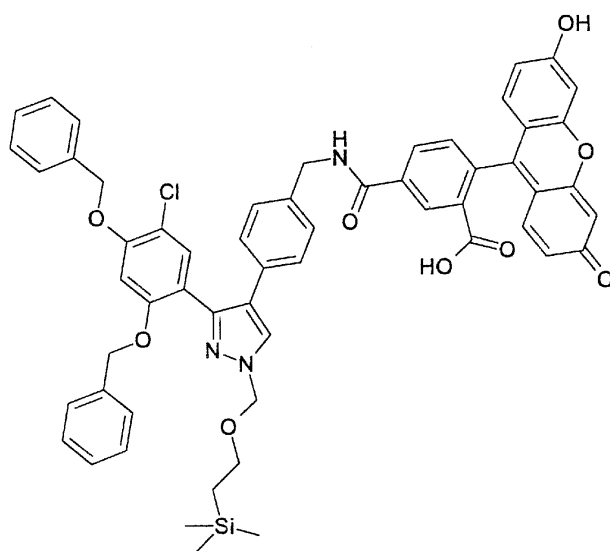
DCM (1ml)中の4-[3-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロ-フェニル)-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ベンジルアミン(0.0076g、0.012mmol)およびトリエチルアミン (0.005ml、0.036mmol)の混合物に、(7-アミノ-4,6-ジメチル-2-オキソ-2H-クロメン-3-イル)-酢酸 2,5-ジオキソ-ピロリジン-1-イル エステル(0.005g、0.0121mmol)を添加した。混合物を1時間、室温で攪拌し、次いで三塩化ホウ素(DCM中に1M、0.06ml、0.06mmol)を滴下した。1時間の攪拌後、混合物を水(0.5ml)の添加により冷却し、次いで真空中で濃縮して白色の粉末を得て、これを分取スケールのLCMSにより精製して、白色粉末として4-[3-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロ-フェニル)-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ベンジルアミンを得た(0.0018g、27%)。

LC保持時間 1.80分、 $[M+H]^+$ 611.

【0 5 2 9】

N-4-[3-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロ-フェニル)-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ベンジル)-6-(6-ヒドロキシ-3-オキソ-3H-キサンテン-9-イル)-イソフタル酸

【化 1 5 6】



DCM (1ml)中の4-[3-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロ-フェニル)-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ベンジルアミン(0.02g、0.03mmol)およびトリエチルアミン(0.02ml、0.15mmol)の混合物に、4-(6-ヒドロキシ-3-オキソ-3H-キサンテン-9-イル)-イソフタル酸 2,5-ジオキソ-ピロリジン-1-イル エステル(0.016g、0.03mmol)を添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。混合物を、酢酸エチルおよびヘキサンを溶離液として用いるカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色の固体としてN-4-[3-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロ-フェニル)-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ベンジル)-6-(6-ヒドロキシ-3-

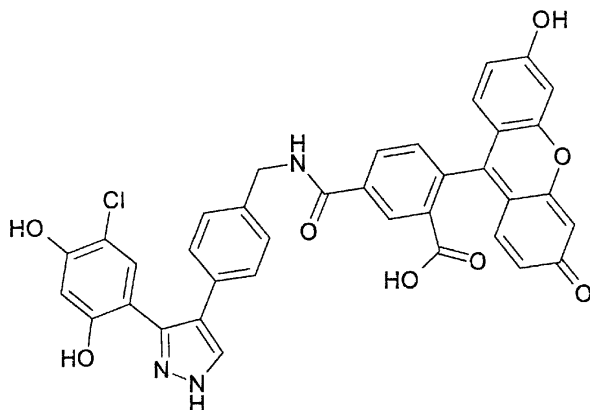
オキソ-3H-キサンテン-9-イル)-イソフタル酸を得た(0.0126g、40%)。

LC保持時間 3.16分、 $[M+H]^+$ 983.

【0530】

N-{4-[3-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ベンジル}-6-(6-ヒドロキシ-3-オキソ-3H-キサンテン-9-イル)-イソフタルアミド酸

【化157】



10

DCM (1ml)中のN-4-[3-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロ-フェニル)-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ベンジル)-6-(6-ヒドロキシ-3-オキソ-3H-キサンテン-9-イル)-イソフタル酸(0.0126g、0.013mmol)の混合物に、三塩化ホウ素 (DCM中に1M、0.06ml、0.06mmol)を滴下した。1時間攪拌後、混合物を水(0.5ml)の添加により冷却し、次いで真空で濃縮して黄色の粉末を得て、これを分取スケールのLCMSにより精製して、黄色の粉末としてN-{4-[3-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ベンジル}-6-(6-ヒドロキシ-3-オキソ-3H-キサンテン-9-イル)-イソフタルアミド酸を得た(0.00285g、32%)。

20

LC保持時間 2.21分、 $[M+H]^+$ 675.

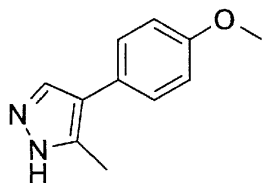
【0531】

次の反応は、スキーム20に関する：実施例148、151、152の4'フルオロ-2'-フェノールの合成

30

4-(4-メトキシ-フェニル)-5-メチル-1H-ピラゾール

【化158】



p-メトキシ フェニルアセトン(1当量)に、ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール(1.5当量)を添加し、混合物を還流にて一晩攪拌した。反応物を室温に冷却し、エタノールで希釈した。ヒドラジン水和物を添加し(3当量)、全体を85℃で一晩加熱した。一旦冷却して、反応混合物を真空で濃縮し、EtOAcと水に分割した。有機相をMgSO₄で乾燥し、ろ過し、真空で濃縮して、白色固体として4-(4-メトキシ-フェニル)-5-メチル-1H-ピラゾールを得た。

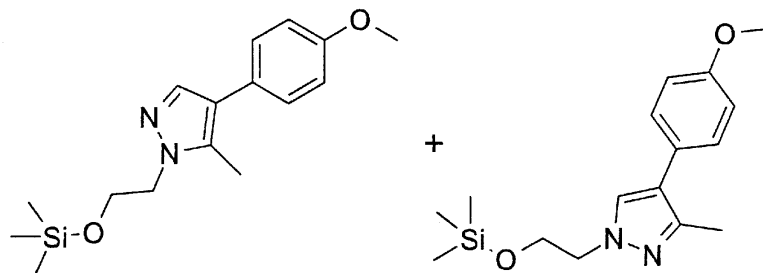
40

LC保持時間 2.017分 $[M+H]^+$ 189.2

【0532】

4-(4-メトキシ-フェニル)-5-メチル-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-ピラゾール および4-(4-メトキシ-フェニル)-3-メチル-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-ピラゾール

【化 1 5 9】



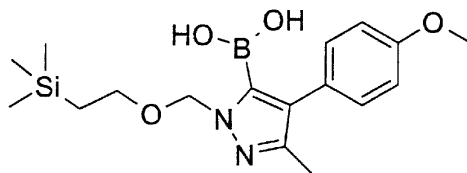
4-(4-メトキシ-フェニル)-5-メチル-1H-ピラゾール (1当量)をDMF中にN₂下で採取し、0℃に冷却した。炭酸セシウム(1当量)を添加し、溶液を5分間攪拌した。2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロライド(0.95当量)を滴下し、全体を2時間攪拌した。反応混合物を水とEtOAcに分割した。有機相をMgSO₄で乾燥し、ろ過し、真空で濃縮してガムを得た。これをフラッシュクロマトグラフィーにより(8:1 ヘキサン: EtOAc)精製して、異性体の混合物として4-(4-メトキシ-フェニル)-5-メチル-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-ピラゾールおよび4-(4-メトキシ-フェニル)-3-メチル-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-ピラゾールを得た。

LC保持時間 2.868分 [M+H]⁺ 319.3

【0 5 3 3】

4-(4-メトキシ-フェニル)-3-メチル-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-ピラゾール-5-ホウ素酸

【化 1 6 0】



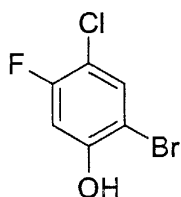
4-(4-メトキシ-フェニル)-5-メチル-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-ピラゾールおよび4-(4-メトキシ-フェニル)-3-メチル-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-ピラゾール(1当量)の混合物を、THF中に採取し、窒素下で-78℃に冷却した。nBuLi (1.2当量)を滴下し、全体を30分間攪拌した。トリイソプロピルボレート(2.5当量)を添加して、反応物を室温で攪拌した。45分後に、反応混合物を水で冷却し、EtOAcで抽出した。有機相をMgSO₄で乾燥し、ろ過し、真空で濃縮してガムを得た。これをフラッシュクロマトグラフィーにより(9:1 ヘキサン: EtOAc)精製して、油として4-(4-メトキシ-フェニル)-3-メチル-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-ピラゾール-5-ホウ素酸を得た。

LC保持時間2.538分 [M+H]⁺ 363.3

【0 5 3 4】

2-ブromo-4-クロロ-5-フルオロ-フェノール

【化 1 6 1】



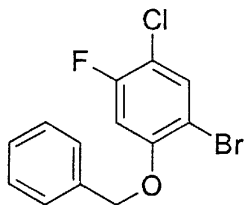
4-クロロ-3-フルオロフェノールを、JOC 1997 62 4504~4506に記載のようにして処理し、ガムとして2-ブromo-4-クロロ-5-フルオロ-フェノールを得た。

LC保持時間 2.468分；サンプルはイオン化しない。

【0535】

1-ベンジルオキシ-2-ブロモ-4-クロロ-5-フルオロ-ベンゼン

【化162】



10

2-ブロモ-4-クロロ-5-フルオロ-フェノール (1当量)をDMF中に採取した。炭酸セシウム (2.5当量)を添加し、溶液を5分間攪拌した。ベンジルブロミド (1.05当量)を添加して、全体を室温で窒素下に3時間攪拌した。反応混合物を塩水で希釈し、ジエチルエーテル中に抽出した。有機相を塩水で数回洗浄し、MgSO₄で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮して、油として1-ベンジルオキシ-2-ブロモ-4-クロロ-5-フルオロ-ベンゼンを得て、これを放置して固化した。

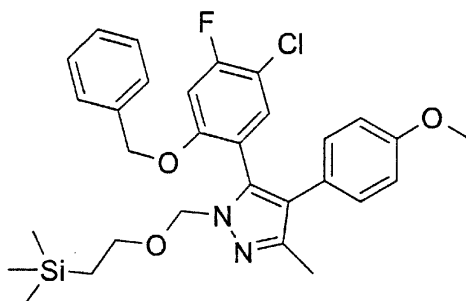
LC保持時間 2.930分 サンプルはイオン化しない。

【0536】

5-(2-ベンジルオキシ-5-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-4-(4-メトキシ-フェニル)-3-メチル-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-ピラゾール

20

【化163】



30

1-ベンジルオキシ-2-ブロモ-4-クロロ-5-フルオロ-ベンゼン (1.5当量)をエチルグリコールジメチルエーテル中に採取し、窒素で脱気した。実施例3 (1当量)を添加し、溶液を同じ容積の1M Na₂CO₃で希釈した。触媒量のPd(PPh₃)₄を添加し、反応混合物をスミスパーソナルシンセザイザーマイクロ波 (Smith Personal Synthesiser microwave) 中に150℃で5分間加熱した。得られた反応混合物を水で希釈し、ジエチルエーテル中に抽出した。有機相をMgSO₄で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮して分取LC/MSにより精製して、5-(2-ベンジルオキシ-5-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-4-(4-メトキシ-フェニル)-3-メチル-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-ピラゾールを得た。

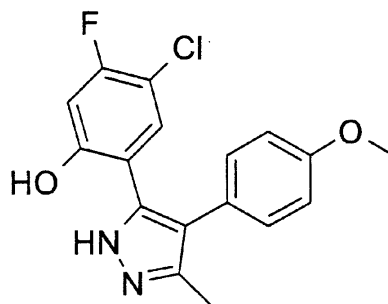
LC保持時間 3.197分 [M+H]⁺ 553.5/555.5 (塩素分解パターン)

40

【0537】

4-クロロ-5-フルオロ-2-[4-(4-メトキシ-フェニル)-5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル]-フェノール

【化 1 6 4】



10

5-(2-ベンジルオキシ-5-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-4-(4-メトキシ-フェニル)-3-メチル-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-ピラゾール(1当量)を無水ジクロロメタン中に採取し、溶液を窒素下に0℃に冷却した。ジクロロメタン中の1M 三塩化ホウ素(6当量)を滴下し、溶液が冷却するのを許容して1時間攪拌した。反応混合物を飽和NaHCO₃(水溶液)に滴下し、得られた溶液をジクロロメタン中に抽出した。有機相を塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮した。残渣を分取LC/MSにより精製して、白色固体として4-クロロ-5-フルオロ-2-[4-(4-メトキシ-フェニル)-5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル]-フェノールを得た。

LC/MS保持時間 =2.755分 [M+H]⁺ 333.2/335.2 (塩素開裂様式)

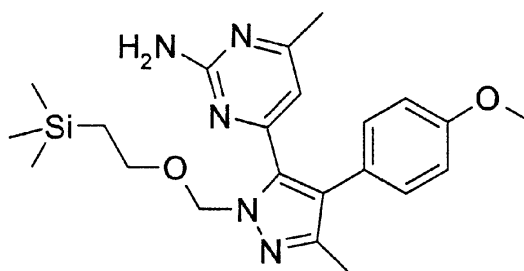
20

【0 5 3 8】

次の反応は、スキーム23に関する：実施例152のアミノピリミジンの合成

4-[4-(4-メトキシ-フェニル)-5-メチル-2-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-2H-ピラゾール-3-イル]-6-メチル-ピリミジン-2-イルアミン

【化 1 6 5】



30

4-クロロ-6-メチル ピリミジン-2-イル アミン (1.5当量)をエチル グリコール ジメチルエーテル中に採取し、窒素で脱気した。実施例3 (1当量)を添加し、溶液を、同じ容積の1M Na₂CO₃で希釈した。触媒量のPd(PPh₃)₄を添加し、反応混合物をスミスパーソナルシンセザイザーマイクロ波中に150℃で5分間加熱した。得られた反応混合物を水で希釈し、ジエチルエーテル中に採取した。有機相をMgSO₄で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮し、分取LC/MSにより精製して、4-[4-(4-メトキシ-フェニル)-5-メチル-2-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-2H-ピラゾール-3-イル]-6-メチル-ピリミジン-2-イルアミンを得た。

LC保持時間 2.686分 [M+H]⁺ 426.4

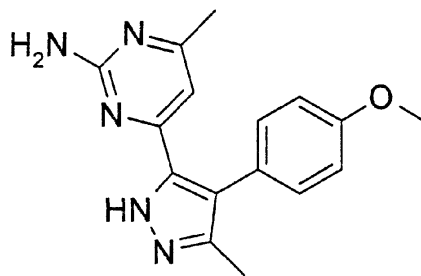
d

40

【0 5 3 9】

4-[4-(4-メトキシ-フェニル)-5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル]-6-メチル-ピリミジン-2-イルアミン

【化 1 6 6】



10

4-[4-(4-メトキシ-フェニル)-5-メチル-2-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-2H-ピラゾール-3-イル]-6-メチル-ピリミジン-2-イルアミンを、窒素下に無水ジクロロメタンに溶解した。ジクロロメタン(7当量)中の2M 三塩化ホウ素ジメチルエーテルを滴下し、全体を2時間攪拌した。反応混合物を飽和 NaHCO_3 (水溶液)に滴下し、ジクロロメタン中に抽出した。有機相を MgSO_4 で乾燥し、ろ過し、真空で濃縮した。残渣を分取LC/MSにより精製して、固体として4-[4-(4-メトキシ-フェニル)-5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル]-6-メチル-ピリミジン-2-イルアミンを得た。

LC保持時間 1.885分 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 296.1

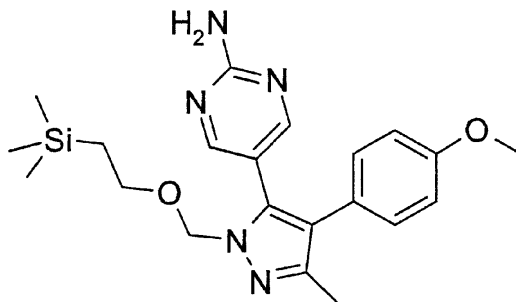
【0 5 4 0】

次の反応は、スキーム22に関する：実施例151のメチル-アミノピリミジンの合成

20

5-[4-(4-メトキシ-フェニル)-5-メチル-2-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-2H-ピラゾール-3-イル]-ピリミジン-2-イルアミン

【化 1 6 7】



30

5-ブロモ-ピリミジン-2-イル アミン(1.5当量)をエチル グリコール ジメチルエーテル中に採取して、窒素で脱気した。実施例3 (1当量)を添加し、溶液を、同じ容積の1M Na_2CO_3 で希釈した。触媒量の $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ を添加し、反応混合物をスミスパーソナルシンセザイザーマイクロ波中に150℃で5分間加熱した。得られた反応混合物を水で希釈して、ジエチルエーテル中に抽出した。有機相を MgSO_4 で乾燥し、ろ過し、真空で濃縮し、分取LC/MSで精製して、5-[4-(4-メトキシ-フェニル)-5-メチル-2-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-2H-ピラゾール-3-イル]-ピリミジン-2-イルアミンを得た。

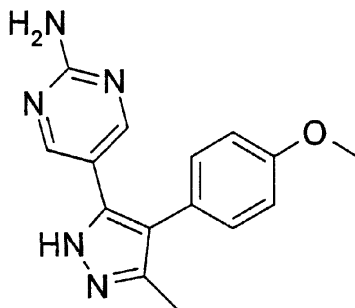
LC保持時間 2.631分 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 412.4

40

【0 5 4 1】

5-[4-(4-メトキシ-フェニル)-5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル]-ピリミジン-2-イルアミン

【化 1 6 8】



10

5-[4-(4-メトキシ-フェニル)-5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル]-ピリミジン-2-イルアミンを、窒素下に無水ジクロロメタンに溶解した。ジクロロメタン(7当量)中の2M 三塩化ホウ素ジメチルエーテルを滴下し、全体を2時間攪拌した。反応混合物を飽和NaHCO₃(水溶液)に滴下し、ジクロロメタン中に抽出した。有機相をMgSO₄で乾燥し、ろ過し、真空で濃縮した。残渣を分取LC/MSにより精製して、固体として5-[4-(4-メトキシ-フェニル)-5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル]-ピリミジン-2-イルアミンを得た。

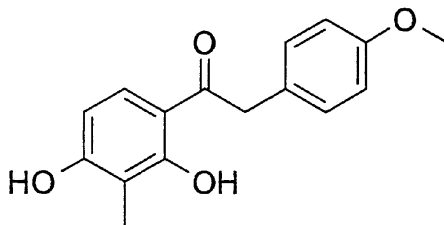
LC保持時間 1.894分 [M+H]⁺ 282.2

【0 5 4 2】

20

次の反応は、スキーム19に関する：実施例133、134の2-メチルレゾルシノールの合成
 1-(2,4-ジヒドロキシ-3-メチル-フェニル)-2-(4-メトキシ-フェニル)-エタノン

【化 1 6 9】



30

三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体(8当量)中の2-メチルレゾルシノール(1当量)およびp-メトキシフェニル酢酸の溶液を、攪拌しながら窒素下に3.5時間還流した。茶色の溶液が室温に冷却するのを許容し、NaOAc溶液で冷却し(10% w/v)、一晩放置した。得られた沈殿物をろ過し、水で洗浄し、乾燥して、固体として1-(2,4-ジヒドロキシ-3-メチル-フェニル)-2-(4-メトキシ-フェニル)-エタノンを得た。

LC-MS保持時間 2.453分 [M+H]⁺ 273.2

【0 5 4 3】

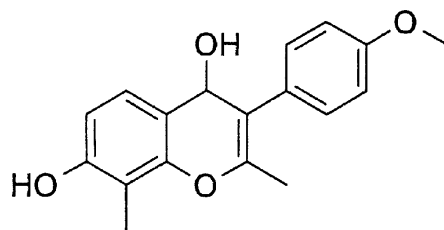
¹HNMR δ_H (400 MHz; DMSO-d₆): 10.76(1H, s, -OH), 8.01(1H, d, J 9 Hz, 6-H), 7.37(1H, d, J 5 Hz, Ha), 7.05(1H, d, J 5 Hz, Hb), 6.64(1H, d, J 9 Hz, 5-H), 4.37(2H, s, -CH₂), 3.89(3H, s, -OCH₃), 2.18(3H, s, -CH₃).

40

【0 5 4 4】

3-(4-メトキシ-フェニル)-2,8-ジメチル-4H-クロメン-4,7-ジオール

【化 1 7 0】



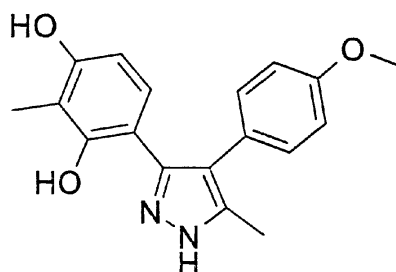
無水DMF中の1-(2,4-ジヒドロキシ-3-メチル-フェニル)-2-(4-メトキシ-フェニル)-エタノン (1当量)の溶液に、 K_2CO_3 (3当量)を添加した。無水酢酸(3当量)を溶液に滴下し、次いでこれを窒素下に攪拌しながら5時間還流した。溶液を水中に採取し、酢酸エチルを用いて抽出し、 $MgSO_4$ で乾燥し、真空で濃縮して、黄色の固体として3-(4-メトキシ-フェニル)-2,8-ジメチル-4H-クロメン-4,7-ジオールを得た。

LC-MS保持時間 2.373分 $[M+H]^+$ 297.2

【0 5 4 5】

4-[4-(4-メトキシ-フェニル)-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル]-2-メチル-ベンゼン-1,3-ジオール

【化 1 7 1】



3-(4-メトキシ-フェニル)-2,8-ジメチル-4H-クロメン-4,7-ジオール (1当量)を、EtOH:ヒドラジン水和物の1:1溶液中に採取し、マイクロ波条件下で(120℃、300秒)加熱した。溶液を真空で濃縮し、残渣を冷水で冷却し、酢酸エチルで抽出し、フラッシュクロマトグラフィーにより(1% MeOH-DCM)精製した。次いで、黄色の油をエーテル:ヘキサンで粉砕して、固体として4-[4-(4-メトキシ-フェニル)-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル]-2-メチル-ベンゼン-1,3-ジオールを得た。

LC-MS保持時間 2.328 分 $[M+H]^+$ = 311.2

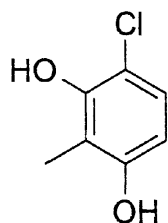
【0 5 4 6】

^1H NMR δ_H (400 MHz; アセトン- d_6): 7.18(1H, m, Ha), 7.00(1H, m, Hb), 6.76(1H, d, J 9 Hz, 6-H), 6.08(1H, d, J 9 Hz, 5-H), 3.84(3H, s, $-OCH_3$), 2.14(3H, s, ピラゾール $-CH_3$), 2.10(3H, s, $-CH_3$).

【0 5 4 7】

4-クロロ-2-メチル-ベンゼン-1,3-ジオール

【化 1 7 2】



10

20

30

40

50

MeCN (5 ml)中の2-メチルレゾルシノール(1当量)の溶液に、N-クロロスクシンイミド (1当量)を添加し、窒素下に一晚還流した。黄色の溶液を真空で濃縮して、フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、固体として4-クロロ-2-メチル-ベンゼン-1,3-ジオールを得た。

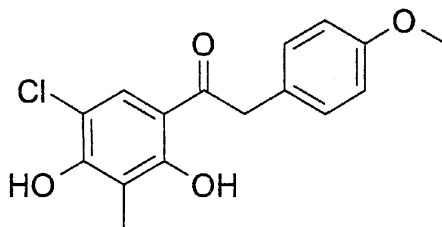
LC-MS保持時間 3.27分 $[M+H]^+ = 159/157$

$^1\text{H NMR}$ δ_{H} (400 MHz; DMSO- d_6): 6.93(1H, d, J 9 Hz, 5-H), 6.34(1H, d, J 9 Hz, 6-H), 2.00(3H, s, -CH₃).

【0548】

1-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-3-メチル-フェニル)-2-(4-メトキシ-フェニル)-エタノン
【化173】

10



三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体(8当量)中の4-クロロ-2-メチル-ベンゼン-1,3-ジオール (1当量)およびp-メトキシフェニル酢酸 (1当量)の溶液を、窒素下に攪拌しながら 5時間還流した。溶液が室温まで冷却するのを許容し、10% NaOAc (水溶液)で冷却し、一晚放置した。得られた沈殿物をろ過し、水で洗浄して、乾燥して、固体として1-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-3-メチル-フェニル)-2-(4-メトキシ-フェニル)-エタノンを得た。

20

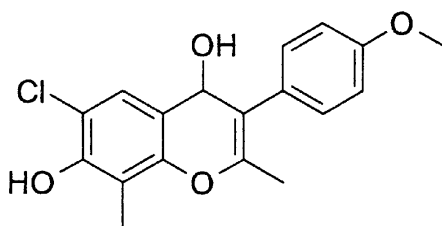
LC-MS保持時間 2.618分 $[M+H]^+ = 307.2$

$^1\text{H NMR}$ δ_{H} (400 MHz; DMSO- d_6): 7.89(1H, s, 6-H), 7.17(2H, m, Ha), 6.75(2H, m, Hb), 4.16(2H, s, -CH₂), 3.60(3H, s, -OCH₃), 1.92(3H, s, -CH₃).

【0549】

6-クロロ-3-(4-メトキシ-フェニル)-2,8-ジメチル-4H-クロメン-4,7-ジオール
【化174】

30



DMF (7 ml)中の1-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-3-メチル-フェニル)-2-(4-メトキシ-フェニル)-エタノン(1当量)の溶液に、K₂CO₃ (3当量)を添加した。無水酢酸(3当量)を溶液に滴下し、次いでこれを窒素下に攪拌しながら5時間還流した。溶液を水中に採取し、酢酸エチルを用いて抽出し、MgSO₄で乾燥し、真空で濃縮して、結晶固体として6-クロロ-3-(4-メトキシ-フェニル)-2,8-ジメチル-4H-クロメン-4,7-ジオールを得た。

40

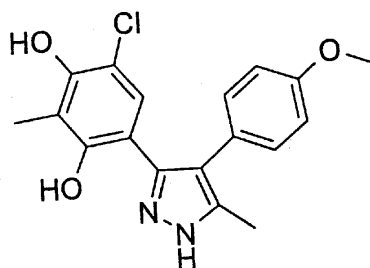
LC-MS保持時間 2.528分 $[M+H]^+ = 331.2$

$^1\text{H NMR}$ δ_{H} (400 MHz; DMSO- d_6): 7.87(1H, s, 6-H), 7.25(2H, m, Ha), 7.05(2H, m, Hb), 3.86(3H, s, -OCH₃), 2.39(3H, s, Ar-CH₃), 2.35(3H, s, -CH₃).

【0550】

4-クロロ-6-[4-(4-メトキシ-フェニル)-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル]-2-メチル-ベンゼン-1,3-ジオール

【化 175】



6-クロロ-3-(4-メトキシ-フェニル)-2,8-ジメチル-4H-クロメン-4,7-ジオール (1当量) を、EtOH:ヒドラジン水和物の1:1溶液中に採取し、マイクロ波条件下で(120℃、300秒)加熱した。溶液を真空下に濃縮し、残渣を冷水で冷却し、酢酸エチルで抽出し、フラッシュクロマトグラフィーにより(ニートDCM)精製した。次いで、黄色の油をエーテル:ヘキサンで粉砕して、固体として4-クロロ-6-[4-(4-メトキシ-フェニル)-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル]-2-メチル-ベンゼン-1,3-ジオールを得た。

LC-MS保持時間 2.531分 $[M+H]^+ = 345.2$

$^1\text{H NMR}$ δ_{H} (400 MHz; アセトン- d_6): 7.09(2H, m, Ha), 6.92(2H, m, Hb), 6.79(1H, s, 6-H), 3.73(3H, s, $-\text{OCH}_3$), 2.10(3H, s, ピラゾール- CH_3), 2.04(3H, s, Ar- CH_3).

【0551】

次の記載は、スキーム14に関する：実施例107、108、111～119、149～151の非-レゾルシノールの合成

フェノール化合物のベンジル化の一般的な方法

アセトン(30 ml)中のフェノール(mmol)の溶液に、 K_2CO_3 (mmol)およびベンジルブロミド(mmol)を添加した。懸濁物を、還流下に24時間加熱した。冷却後、これをろ過した。溶媒の蒸発後、特に記載しない限りは、粗生成物をEtOHから再結晶させた。

【0552】

Na / EtOAc を用いるジケトンの製造の一般的な方法(方法A)

特に記載しない限り、すべてのジケトンはこの方法を用いて合成した。EtOAc (10 ml)中のケトン(4 mmol)の溶液に、金属ナトリウム(8 mmol)の薄片を添加した。懸濁物を室温で1時間攪拌し、次いで4時間還流した。溶液が冷却されたら、酢酸(0.5 ml)、次いで水(15 ml)を添加した。溶液をEtOAc (3×15 ml)で抽出し、合わせた有機相を塩水(2×10 ml)および水(2×10 ml)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥した。ろ過および溶媒の蒸発後、物質を再結晶またはクロマトグラフィーのいずれかにより精製した。

【0553】

BF_3 / 無水酢酸を用いるジケトンの製造の一般的な方法(方法B)

無水酢酸(15 ml)中のケトン(20 mmol)の溶液に、0℃で含エーテル BF_3 (15 ml)を滴下した。溶液をこの温度で4時間、および室温で48時間攪拌した。水(80 ml)をゆっくりと(注意して)添加し、形成された固体をろ過し、水で洗浄して回収した。これらを真空中で乾燥した。沈殿が形成されなかった場合、NaOAc溶液(13%、50 ml)を添加した。懸濁物を20分間還流した。水中で冷却した際に、固体が形成され、水で洗浄して回収した。

【0554】

ピラゾールの製造の一般的な方法

EtOH (10 ml)中のジオン(1 mmol)の還流溶液(または懸濁液)に、ヒドラジン水和物(0.3 ml)を添加した。溶液をさらに3時間還流した。その後、EtOAcでの抽出または水による沈殿のいずれかにより、物質を得た。

【0555】

ヨード-ピラゾールの製造の一般的な方法

水(3 ml)およびTHF (3 ml)およびピラゾール(0.15 mmol)の混合物を含むマイクロ波の容器に、ヨウ素(0.3 mmol)、NaI (0.9 mmol)および Na_2CO_3 (0.3 mmol)を添加した。マグネティックスターラーを入れ、容器を密閉した。サンプルを、200 Wを用いて30分間照射

10

20

30

40

50

した。室温に冷却後、容器を開けて塩水(10 ml)を添加した。溶液をEtOAc (3×10 ml)で抽出し、合わせた有機相を飽和チオ硫酸ナトリウム溶液(2×10 ml)、塩水(10 ml)および水(10 ml)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥した。ろ過および溶媒の蒸発後、物質を分取TLCまたは再結晶のいずれかにより精製した。

【0556】

ビアリール-ピラゾールの製造の一般的な方法

水(3 ml)および1-プロパノール(3 ml)およびよう化物(0.15 mmol)の混合物を含むマイクロ波の容器に、2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-ホウ素酸(0.23 mmol)、Cs₂CO₃ (0.33 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (3 mol %)およびLiCl (1.5 mmol)を添加した。マグネティックスターラーを入れ、容器を密閉した。サンプルを、200 Wを用いて30分間照射した。室温に冷却後、容器を開けて塩水(10 ml)を添加した。溶液をEtOAc (3×10 ml)で抽出し、合わせた有機相を塩水(10 ml)および水(10 ml)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥した。ろ過および溶媒の蒸発後、物質を分取TLCで精製した。

10

【0557】

脱ベンジル化の一般的な方法

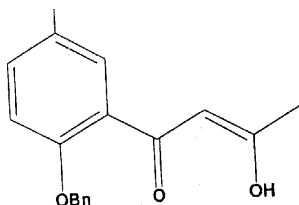
対応する化合物を、EtOH中でPd/Cを用いる水素添加、または室温で、アセトニトリル中でNaI / 含エーテルBF₃を用いる24時間の攪拌のいずれかにより、脱ベンジル化した。

【0558】

1-(2-ベンジルオキシ-5-メチルフェニル)-3-ヒドロキシブト-2-エン-1-オン

【化176】

20



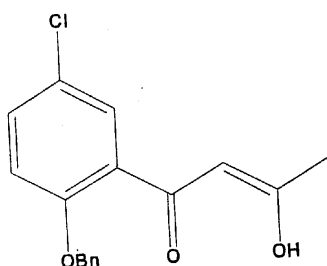
物質を、黄色の固体として、エノールおよびケト型異性体の混合物(約5 : 1)として得た(40 %収率)。[エノール]: ¹H NMR (CDCl₃) δ = 16.18 (1H, s, ブロード); 7.78 (1H, d, J = 2.0Hz); 7.40 (5H, m); 7.22 (1H, dd, J = 2.0 および 8.5 Hz); 6.92 (1H, d, J = 8.5 Hz); 6.56 (1H, s); 5.18 (2H, s); 2.34 (3H, s) および 2.10 (3H, s). ¹³C NMR (CDCl₃) δ = 192.70, 180.93, 155.52, 136.53, 133.37, 130.51, 128.82, 128.56, 128.06, 127.32, 113.22, 102.18, 70.92, 26.00 および 20.39. MS: 283.1 (M + H)⁺, 305.2 (M + Na)⁺.

30

【0559】

1-(2-ベンジルオキシ-5-クロロフェニル)-3-ヒドロキシブト-2-エン-1-オン

【化177】



40

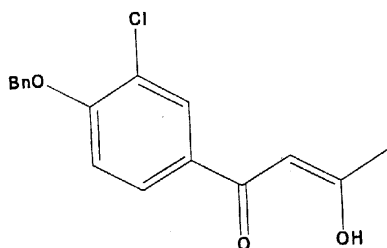
物質を、黄色の固体として、主にエノール型の異性体で得た(90 %収率)。[エノール]: ¹H NMR (CDCl₃) δ = 16.20 (1H, s, ブロード); 7.82 (1H, d, J = 2.5Hz); 7.44 - 7.40 (5H + 1H, m); 6.90 (1H, d, J = 8.8 Hz); 6.41 (1H, s); 5.08 (2H, s) および 2.00 (3H, s). ¹³C NMR (CDCl₃) δ = 195.07, 179.00, 155.99, 135.86, 132.28, 129.97, 128.68, 128.33, 127.35, 126.44, 114.50, 102.27, 71.19, および 26.10. MS: 302.9 (M + H)⁺.

50

【0560】

1-(4-ベンジルオキシ-3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシブト-2-エン-1-オン

【化178】



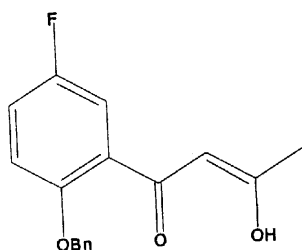
10

物質を、黄色の固体として、エノールおよびケト型異性体の混合物(約14 : 1)として得た(40 %収率)。[エノール]: ^1H NMR (CDCl_3) δ = 16.00 (1H, s, ブロード); 8.00 (1H, d, J = 2.0 Hz); 7.78 (1H, dd, J = 2.0 および 8.6 Hz); 7.44 (5H, m); 7.02 (1H, d, J = 8.6 Hz); 6.11 (1H, s); 5.25 (2H, s) および 2.21 (3H, s). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ = 192.43, 183.24, 157.74, 136.15, 132.28, 129.75, 129.17, 128.64, 127.44, 123.94, 113.53, 96.41, 71.24, および 25.71. MS: 302.9 ($M + H$) $^+$.

【0561】

1-(2-ベンジルオキシ-5-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシブト-2-エン-1-オン

【化179】



20

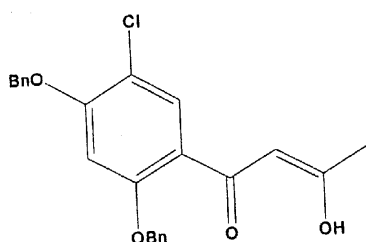
物質を、黄色の固体として、エノールおよびケト型異性体の混合物(約17 : 1)として得た(40 %収率)。[エノール]: ^1H NMR (CDCl_3) δ = 16.00 (1H, s, ブロード); 7.68 (1H, dd, J = 3.0 および 9.0 Hz); 7.47 (5H, m); 7.14 (1H, ddd, J = 3.0, 7.5 および 9.0 Hz); 7.00 (1H, dd, J = 4.2 および 9.0 Hz); 6.58 (1H, s); 5.17 (2H, s) および 2.10 (3H, s). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ = 195.29, 178.78, 157.03 (d, J = 240 Hz), 153.72, 136.06, 128.91, 128.63, 128.27, 127.40, 119.00 (d, J = 24 Hz), 116.50 (d, J = 24 Hz), 114.50 (d, J = 8 Hz), 102.22, 71.56, および 26.14. MS: 287.1 ($M + H$) $^+$.

30

【0562】

1-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロフェニル)-3-ヒドロキシブト-2-エン-1-オン

【化180】



40

物質を、黄色の固体として、主にエノール型の異性体で得た(76 %収率)。 ^1H NMR (CDCl_3) δ = 16.25 (1H, s, ブロード); 8.04 (1H, s); 7.47 (10H, m); 6.59 (1H, s); 6.51 (1H, s); 5.18 (2H, s); 5.10 (2H, s) および 2.07 (3H, s). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ = 193.87, 179.47, 157.68, 157.35, 135.68, 131.49, 128.75, 128.43, 128.28, 127.40, 1

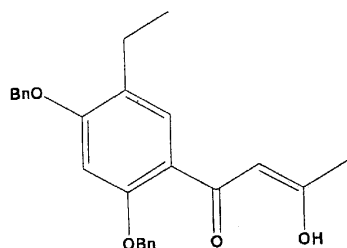
50

27.00, 101.35, 70.99, および 25.78. MS: 409.2 (M + H)⁺.

【0563】

1-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-エチルフェニル)-3-ヒドロキシブト-2-エン-1-オン

【化181】



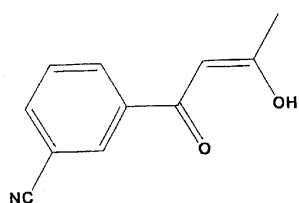
10

物質を、黄色の固体として、エノールおよびケト型異性体の混合物(約5 : 1)として得た(36 %収率)。[エノール]: ¹H NMR (CDCl₃) δ = 16.20 (1H, s, ブロード); 7.87 (2H, d, J = 9.2 Hz); 6.90 (2H, d, J = 9.2 Hz); 6.12 (1H, s); 3.80 (2H, m); 3.66 (2H, m); 3.38 (4H, m); 2.18 (3H, s) および 2.17 (3H, s). ¹³C NMR (CDCl₃) δ = 190.91, 184.10, 169.05, 153.32, 130.92, 128.89, 125.47, 114.22, 113.57, 95.41, 47.65, 47.42, 45.71, 40.89, 25.16 および21.27.

【0564】

3-(3-ヒドロキシ-ブト-2-エノイル)-ベンゾニトリル

【化182】



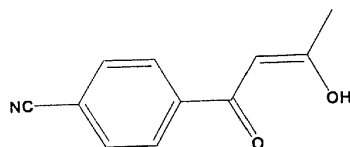
20

物質を、黄色の固体として、エノール型の異性体のみで得た(45 %収率)。[エノール]: ¹H NMR (CDCl₃) δ = 16.10 (1H, s, ブロード); 8.18 (1H, ddd, J = 0.6, 1.5および4.2 Hz); 8.11 (1H, ddd, J = 1.5, 3.2および8.0 Hz); 7.81 (1H, ddd, J = 1.5, 3.2および7.8 Hz); 7.61 (1H, ddd, J = 0.6, 7.8および8.0 Hz); 6.20 (1H, s)および2.26 (3H, s). ¹³C NMR (CDCl₃) δ = 194.60, 180.53, 136.16, 135.02, 130.90, 130.58, 129.55, 117.97, 113.09, 96.97および25.87. MS: 186.3 (M - H)⁻.

【0565】

4-(3-ヒドロキシ-ブト-2-エノイル)-ベンゾニトリル

【化183】



30

40

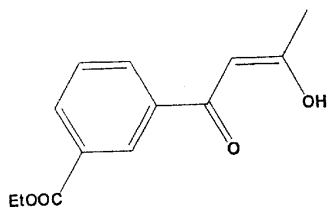
物質を、黄色の固体として、エノール型の異性体のみで得た(30 %収率)。[エノール]: ¹H NMR (CDCl₃) δ = 15.90 (1H, s, ブロード); 8.00 (2H, d, J = 8.7 Hz); 7.75 (2H, d, J = 8.7 Hz); 6.22 (1H, s) および2.28 (3H, s). ¹³C NMR (CDCl₃) δ = 195.73, 179.77, 138.73, 132.38, 127.38, 118.06, 115.37, 97.64 および26.33. MS: 186.3 (M - H)⁻.

【0566】

3-(3-ヒドロキシ-ブト-2-エノイル)-安息香酸 エチル エステル

50

【化 1 8 4】



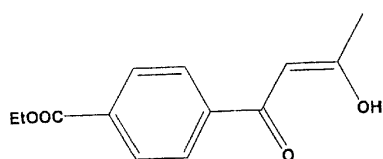
物質を、黄色の固体として、主にエノール型の異性体で得た(65 %収率)。[エノール]:
 ^1H NMR (CDCl_3) δ = 16.20 (1H, s, ブロード); 8.53 (1H, ddd, J = 0.6, 1.2および2.4 Hz); 8.24 (1H, ddd, J = 1.2, 2.4および7.8 Hz); 8.09 (1H, ddd, J = 1.2, 2.4および7.8 Hz); 7.54 (1H, ddd, J = 0.6, 7.8および7.8 Hz); 6.27 (1H, s); 4.43 (2H, q, J = 7.0 Hz); 2.26 (3H, s)および1.45 (3H, t, J = 7.0 Hz).

10

【0 5 6 7】

4-(3-ヒドロキシ-ブト-2-エノイル)-安息香酸 エチル エステル

【化 1 8 5】



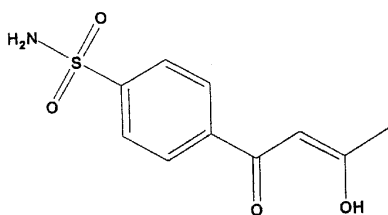
20

物質を、黄色の固体として、エノール型の異性体のみで得た(60 %収率)。[エノール]:
 ^1H NMR (CDCl_3) δ = 16.10 (1H, s, ブロード); 8.10 (2H, d, J = 8.7 Hz); 7.93 (2H, d, J = 8.7 Hz); 6.23 (1H, s); 4.41 (2H, q, J = 7.0 Hz); 2.24 (3H, s) および1.43 (3H, t, J = 7.0 Hz). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ = 195.28, 180.99, 165.75, 138.48, 129.66, 126.76, 97.44, 61.30, 50.07, 26.19および14.21.

【0 5 6 8】

4-(3-ヒドロキシ-ブト-2-エノイル)-ベンゼンスルホンアミド

【化 1 8 6】



30

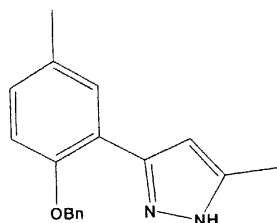
(方法B) 物質を、黄色の固体として、エノール型の異性体のみで得た(69 %収率)。[エノール]: ^1H NMR (d_6 -DMSO) δ = 12.40 (1H, s, ブロード); 8.30 (2H, d, J = 8.5 Hz); 8.05 (2H, d, J = 8.5 Hz); 7.32 (1H, s); 2.50 (2H, s)および1.92 (3H, s). ^{13}C NMR (d_6 -DMSO) δ = 194.32, 169.43, 144.78, 135.43, 129.87, 128.67, 100.01および23.61.

40

【0 5 6 9】

3-(2-ベンジルオキシ-5-メチル-フェニル)-5-メチル-1H-ピラゾール

【化 1 8 7】

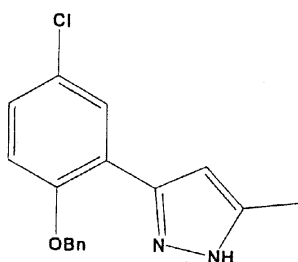


物質を、黄色の固体として得た(90 %収率)。 ^1H NMR (d_6 -DMSO) δ = 12.49 (1H, s, ブロード); 7.61 (1H, s); 7.42 (5H, m); 7.02 (1H + 1H, s, オーバーラップ); 6.47 (1H, s); 5.19 (2H, s); 2.25 (3H, s)および2.20 (3H, s). MS: 279.2 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$. 10

【0 5 7 0】

3-(2-ベンジルオキシ-5-クロロ-フェニル)-5-メチル-1H-ピラゾール

【化 1 8 8】

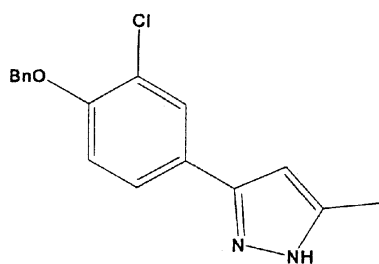


物質を、白色の固体として得た(78 %収率)。 ^1H NMR (d_6 -DMSO) δ = 12.68 (1H, s, ブロード); 7.87 (1H, s); 7.40 (5H + 1H, m); 7.16 (1H, d, J = 8.4 Hz); 6.52 (1H, s); 5.23 (2H, s)および2.21 (3H, s). MS: 299.2 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$. 20

【0 5 7 1】

3-(4-ベンジルオキシ-3-クロロ-フェニル)-5-メチル-1H-ピラゾール

【化 1 8 9】

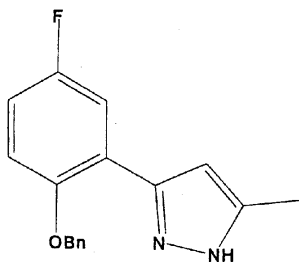


物質を、クリーム状の黄色の固体として得た(96 %収率)。 ^1H NMR (CDCl_3) δ = 12.68 (1H, s, ブロード); 7.78 (1H, d, J = 2.0 Hz); 7.35 - 7.60 (5H + 1H, m); 6.97 (1H, d, J = 8.5 Hz); 6.29 (1H, s); 5.20 (2H, s)および2.35 (3H, s). ^{13}C NMR (d_6 -DMSO) δ = 154.20, 149.73, 145.44, 136.84, 129.00, 128.40, 128.06, 127.51, 125.26, 114.55, 102.16, 71.30 および11.90. 30

【0 5 7 2】

3-(2-ベンジルオキシ-5-フルオロ-フェニル)-5-メチル-1H-ピラゾール

【化 1 9 0】

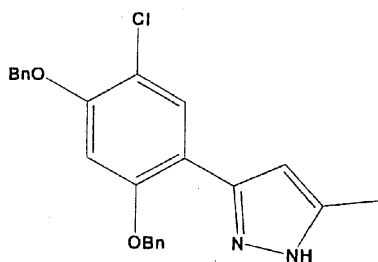


物質を、クリーム状の白色の固体として得た(80 %収率)。 ^1H NMR (d_6 -DMSO) δ = 12.6 10
6 (1H, s, ブロード); 7.62 (1H, s); 7.40 (5H, m); 7.12 (2H, m); 6.53 (1H, s); 5.2
0 (2H, s)および2.21 (3H, s). MS: 283.2 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

【0 5 7 3】

3-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロ-フェニル)-5-メチル-1H-ピラゾール

【化 1 9 1】

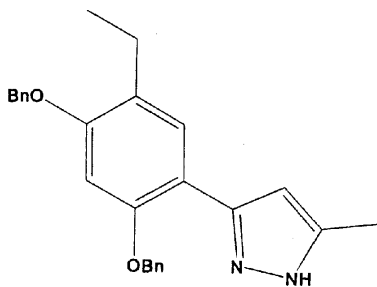


物質を、黄色の固体として得た(65 %収率)。 ^1H NMR (d_6 -DMSO) δ = 12.51 (1H, s, ブ
ロード); 7.83 (1H, s); 7.46 (10H, m); 7.08 (1H, s), 6.42 (1H, s); 5.26 (2H, s);
5.24 (2H, s)および2.19 (3H, s). MS: 405.2 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

【0 5 7 4】

3-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-エチル-フェニル)-5-メチル-1H-ピラゾール

【化 1 9 2】

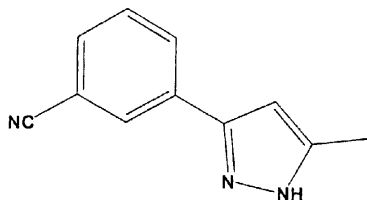


物質を、クリーム状の白色の固体として得た(84 %収率)。 ^1H NMR (d_6 -DMSO) δ = 12.3 40
2 (1H, s, ブロード); 7.53 (1H, s); 7.38 (10H, m); 6.84 (1H, s), 6.34 (1H, s); 5.
17 (2H, s); 5.10 (2H, s); 2.50 (2H, q, J = 7.5 Hz); 2.14 (3H, s)および1.09 (3H,
t, J = 7.5 Hz). MS: 399.3 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

【0 5 7 5】

3-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-ベンゾニトリル

【化 1 9 3】



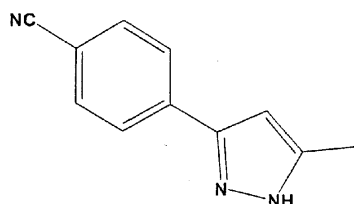
物質を、クリーム状の白色の固体として得た(74 %収率)。 ^1H NMR (CDCl_3) δ = 10.20 (1H, s, ブロード); 8.03 (1H, m); 7.98 (1H, ddd, J = 1.5, 1.7および7.7 Hz); 7.57 (1H, ddd, J = 1.5, 3.0および7.7 Hz); 7.48 (1H, ddd, J = 0.6, 7.7および7.7 Hz); 6.39 (1H, s)および2.35 (3H, s). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ = 149.68, 142.40, 134.86, 131.40, 130.21, 129.88, 129.56, 119.18, 113.15, 102.68および11.61. MS: 184.3 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

10

【0 5 7 6】

4-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-ベンゾニトリル

【化 1 9 4】



20

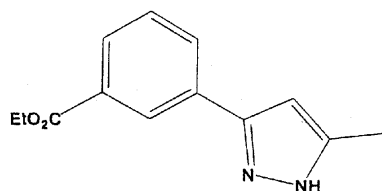
物質を、黄色の固体として得た(88 %収率)。 ^1H NMR (CDCl_3) δ = 10.30 (1H, s, ブロード); 7.85 (2H, d, J = 8.7 Hz); 7.65 (2H, d, J = 8.7 Hz); 6.42 (1H, s)および2.31 (3H, s). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ = 149.94, 142.47, 137.90, 132.93, 126.41, 119.35, 111.34, 103.15および11.58. MS: 184.3 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

【0 5 7 7】

30

3-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-安息香酸 エチル エステル

【化 1 9 5】



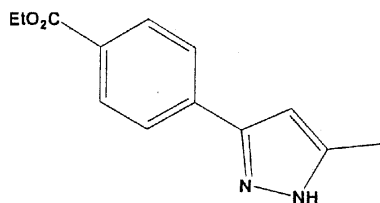
物質を、黄色の固体として得た(45 %収率)。 ^1H NMR (CDCl_3) δ = 8.39 (1H, m); 7.96 (1H + 1H, m); 7.45 (1H, dd, J = 7.7および8.3 Hz); 6.42 (1H, s); 4.40 (2H, q, J = 7.0 Hz); 2.36 (3H, s)および1.40 (3H, t, J = 7.0 Hz).

40

【0 5 7 8】

4-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-安息香酸 エチル エステル

【化 1 9 6】



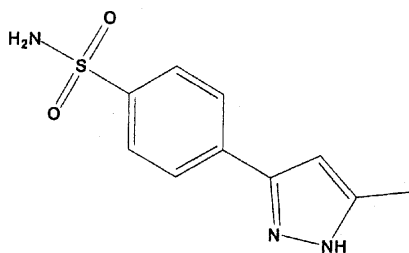
物質を、黄色の固体として得た(50 %収率)。 ^1H NMR (CDCl_3) δ = 8.05 (2H, d, J = 8.7 Hz); 7.80 (2H, d, J = 8.7 Hz); 6.42 (1H, s); 4.41 (2H, q, J = 7.0 Hz); 2.32 (3H, s) および 1.42 (3H, t, J = 7.0 Hz). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ = 166.84, 149.96, 142.93, 137.35, 130.37, 129.86, 125.74, 103.02, 61.34, 14.68 および 11.78.

10

【0 5 7 9】

4-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-ベンゼンスルホンアミド

【化 1 9 7】



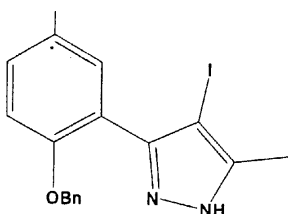
20

物質を、クリーム状の白色の固体として得た(73 %収率)。 ^1H NMR (d_6 -DMSO) δ = 12.78 (1H, s, ブロード); 7.92 (2H, d, J = 8.7 Hz); 7.82 (2H, d, J = 8.7 Hz); 7.30 (2H, s, ブロード); 6.55 (1H, s); および 2.27 (3H, s). ^{13}C NMR (d_6 -DMSO) δ = 194.32, 169.43, 144.78, 135.43, 129.87, 128.67, 100.01 および 23.61. MS: 238.2 ($M + H$)+.

【0 5 8 0】

3-(2-ベンジルオキシ-5-メチル-フェニル)-4-ヨード-5-メチル-1H-ピラゾール

【化 1 9 8】



30

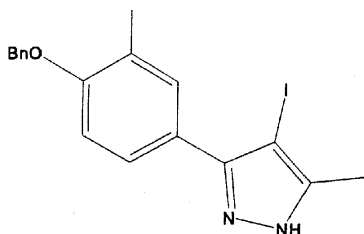
物質を、黄色の固体として得た(60 %収率)。 ^1H NMR (CDCl_3) δ = 7.76 (1H, d, J = 2.7 Hz); 7.34 (5H, m); 7.15 (1H, dd, J = 2.7 および 8.5 Hz); 6.95 (1H, d, J = 8.5 Hz); 5.01 (2H, s); 2.36 (3H, s) および 2.33 (3H, s).

40

【0 5 8 1】

3-(4-ベンジルオキシ-3-メチル-フェニル)-4-ヨード-5-メチル-1H-ピラゾール

【化 1 9 9】

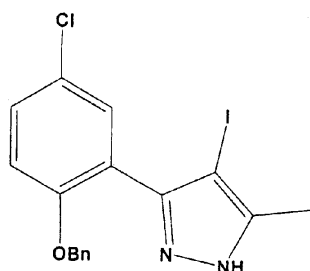


物質を、茶色の半固体として得た(60 %収率)。 $R_f = 0.46$ (EtOAc : ヘキサン / 1 : 1)
 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) $\delta = 7.44$ (5H + 2H, m); 6.93 (1H, d, $J = 9.0$ Hz); 5.14 (2H, s); 2.38 (3H, s)および 2.27 (3H, s). 10

【0 5 8 2】

3-(2-ベンジルオキシ-5-クロロ-フェニル)-4-ヨード-5-メチル-1H-ピラゾール

【化 2 0 0】

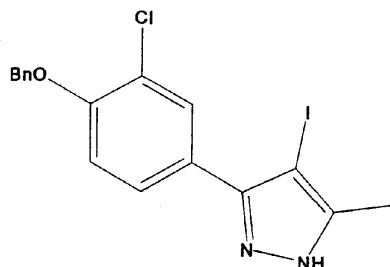


物質を、固体として得た(75 %収率)。 $R_f = 0.46$ (EtOAc : ヘキサン / 2 : 1). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) $\delta = 7.85$ (1H, d, $J = 2.5$ Hz); 7.36 (5H, m); 7.32 (1H, dd, $J = 2.5$ および 8.8 Hz); 7.00 (1H, d, $J = 8.8$ Hz); 5.12 (2H, s)および 2.34 (3H, s). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) $\delta = 154.93, 148.22, 142.50, 136.33, 130.88, 129.07, 128.58, 127.62, 126.40, 121.75, 114.84, 71.54, 62.89$ および 13.90 .

【0 5 8 3】

3-(4-ベンジルオキシ-3-クロロ-フェニル)-4-ヨード-5-メチル-1H-ピラゾール

【化 2 0 1】



物質を、オレンジ色の半固体として得た(80 %収率)。 $R_f = 0.66$ (EtOAc : ヘキサン / 1 : 1). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) $\delta = 7.76$ (1H, d, $J = 2.0$ Hz); 7.40 (5H + 1H, m); 6.92 (1H, d, $J = 8.6$ Hz); 5.16 (2H, s); および 2.19 (3H, s).

【0 5 8 4】

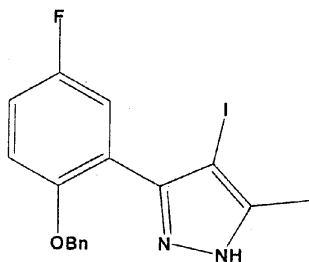
3-(2-ベンジルオキシ-5-フルオロ-フェニル)-4-ヨード-5-メチル-1H-ピラゾール

20

30

40

【化 2 0 2】

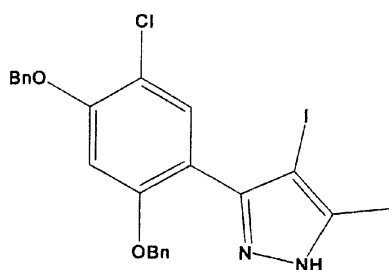


物質を、固体として得た(75 %収率)。 $R_f = (\text{EtOAc} : \text{ヘキサン} / 2 : 1)$. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) $\delta = 7.61$ (1H, dd, $J = 3$ および 9.0 Hz); 7.32 (5H, m); $6.95 - 7.05$ (1H + 1H, m); 5.05 (2H, s) および 2.28 (3H, s).

【0 5 8 5】

3-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロ-フェニル)-4-ヨード-5-メチル-1H-ピラゾール

【化 2 0 3】

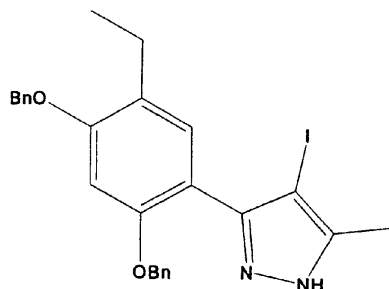


物質を、固体として得た(85 %収率)。 $R_f = 0.65$ ($\text{EtOAc} : \text{ヘキサン} / 2 : 1$). $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) $\delta = 12.95$ (1H, s, ブロード); 7.38 (10H + 1H, m); 7.12 (1H, s); 5.28 (2H, s); 5.16 (2H, s) および 2.18 (3H, s).

【0 5 8 6】

3-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-エチル-フェニル)-4-ヨード-5-メチル-1H-ピラゾール

【化 2 0 4】

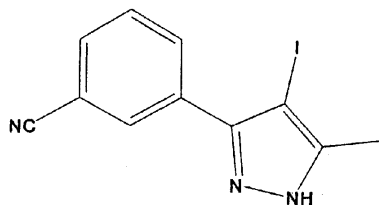


物質を、固体として得た(85 %収率)。 $R_f = 0.65$ ($\text{EtOAc} : \text{ヘキサン} / 2 : 1$). $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) $\delta = 12.80$ (1H, s, ブロード); 7.38 (10H, m); 7.10 (1H, s), 6.92 (1H, s); 5.18 (2H, s); 5.11 (2H, s); 2.56 (2H, q, $J = 7.5$ Hz); 2.19 (3H, s) および 1.14 (3H, t, $J = 7.5$ Hz).

【0 5 8 7】

3-(4-ヨード-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-ベンゾニトリル

【化 2 0 5】



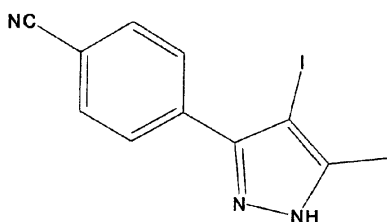
物質を、黄色の固体として得た(80 %収率)。 $R_f = 0.49$ (EtOAc : ヘキサン / 1 : 1). ^1H NMR (CDCl_3) $\delta = 7.95 - 8.05$ (1H + 1H, m); 7.65 (1H, ddd, $J = 1.3, 2.5$ および8.0 Hz); 7.57 (1H, ddd, $J = 0.8, 8.0$ および8.0 Hz); および2.23 (3H, s). ^{13}C NMR (CDCl_3) $\delta = 149.20, 145.73, 133.98, 132.71, 131.86, 129.74, 118.89, 112.96, 60.81$ および12.81.

10

【0 5 8 8】

4-(4-ヨード-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-ベンゾニトリル

【化 2 0 6】



20

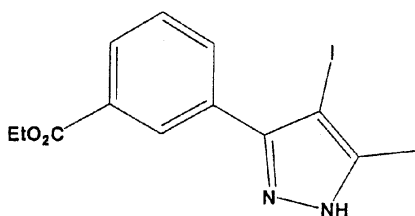
物質を、黄色の固体として得た(50 %収率)。 ^1H NMR (d_6 -DMSO) $\delta = 13.40$ (1H, s, ブロード); 8.02 (2H, d, $J = 8.0$ Hz); 7.92 (2H, d, $J = 8.0$ Hz) および2.28 (3H, s). ^{13}C NMR (d_6 -DMSO) $\delta = 149.44, 142.97, 138.00, 132.74, 128.14, 119.15, 110.65, 60.00$ および12.02.

【0 5 8 9】

3-(4-ヨード-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-安息香酸 エチル エステル

30

【化 2 0 7】



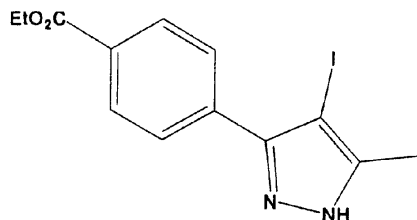
物質を、茶色の油として得た(18 %収率)。 $R_f =$ (EtOAc : ヘキサン / 3 : 4). ^1H NMR (CDCl_3) $\delta = 9.70$ (1H, s, ブロード); 8.41 (1H, dd, $J = 1.2$ および1.8 Hz); 8.03 (1H, ddd, $J = 1.2, 1.8$ および7.7 Hz); 7.93 (1H, ddd, $J = 1.2, 2.0$ および7.7 Hz); 7.46 (1H, ddd, $J = 0.5, 7.7$ および8.0 Hz); 4.38 (2H, q, $J = 7.0$ Hz); 2.22 (3H, s) および1.37 (3H, t, $J = 7.0$ Hz). ^{13}C NMR (CDCl_3) $\delta = 166.25, 148.77, 146.22, 132.22, 132.02, 130.56, 129.46, 129.08, 128.48, 61.14, 59.00, 14.27$ および12.71.

40

【0 5 9 0】

4-(4-ヨード-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-安息香酸 エチル エステル

【化 2 0 8】

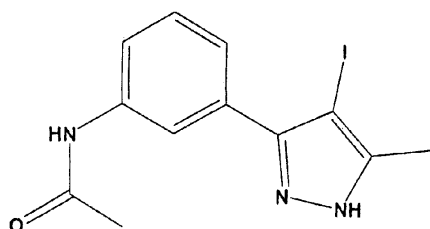


物質を、黄色の固体として得た(80 %収率)。 ^1H NMR (CDCl_3) δ = 11.20 (1H, s, ブロード); 8.02 (2H, d, J = 8.6 Hz); 7.78 (2H, d, J = 8.6 Hz); 4.40 (2H, q, J = 7.0 Hz); 2.14 (3H, s)および1.40 (3H, t, J = 7.0 Hz). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ = 166.66, 149.38, 146.49, 136.50, 130.55, 130.04, 128.89, 128.23, 61.53, 61.01, 14.73および12.98.

【0 5 9 1】

N-[3-(4-ヨード-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-アセトアミド

【化 2 0 9】

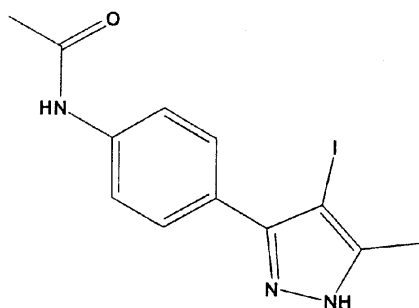


物質を、白色固体として得た(55 %収率)。 ^1H NMR (CDCl_3) δ = 9.70 (1H, s, ブロード); 8.55 (1H, s, ブロード); 7.75 (1H, s, ブロード); 7.48 (1H, d, J = 8.5 Hz); 7.40 (1H, d, J = 7.7 Hz); 7.24 (1H, dd, J = 7.7および8.5 Hz); 2.20 (3H, s)および2.04 (3H, s). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ = 169.44, 147.94, 147.22, 138.12, 131.78, 128.80, 123.85, 120.22, 119.47, 60.40, 21.02および13.00.

【0 5 9 2】

N-[4-(4-ヨード-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-アセトアミド

【化 2 1 0】



物質を、オレンジ色の油として得た(35 %収率)。 ^1H NMR (d_6 -アセトン) δ = 9.30 (1H, s, ブロード); 7.74 (4H + 1H, s, ブロード); 2.30 (3H, s) および2.10 (3H, s).

【0 5 9 3】

4-(4-ヨード-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-ベンゼンスルホンアミド

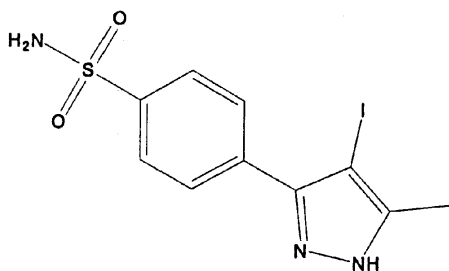
10

20

30

40

【化 2 1 1】



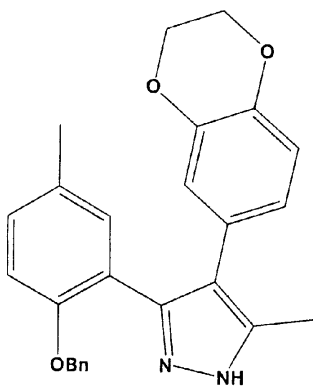
10

物質を、固体として得た(55 %収率)。 $R_f = 0.49$ (EtOAc : ヘキサン / 3 : 1). ^1H NMR (d_6 -アセトン) $\delta = 12.50$ (1H, s, ブロード); 8.03 (2H, d, $J = 8.7$ Hz); 7.97 (2H, d, $J = 8.7$ Hz); 6.62 (2H, s) および 2.36 (3H, s).

【0 5 9 4】

3-(2-ベンジルオキシ-5-メチル-フェニル)-4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-5-メチル-1H-ピラゾール

【化 2 1 2】



20

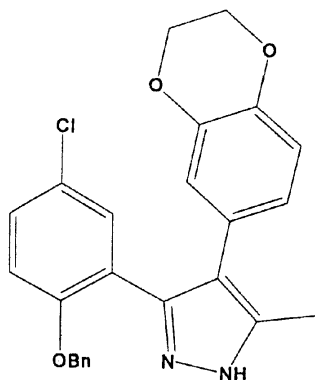
物質を、黄色の固体として得た(35%収率)。 ^1H NMR (CDCl_3) $\delta = 7.30$ (5H, m); 6.96 - 7.03 (1H + 1H, m); 6.86 (1H, d, $J = 8.3$ Hz); 6.83 (1H, d, $J = 8.3$ Hz); 6.76 (1H, d, $J = 2.0$ Hz); 6.68 (1H, dd, $J = 2.0$ および 8.3 Hz); 5.04 (2H, s); 4.27 (4H, s); 2.2 (3H, s) および 2.10 (3H, s). ^{13}C NMR (CDCl_3) $\delta = 154.05, 146.35, 143.78, 142.70, 136.93, 131.23, 130.72, 129.96, 129.12, 128.52, 128.12, 127.80, 123.60, 119.39, 118.93, 118.57, 117.59, 113.53, 71.43, 64.82, 20.83$ および 12.64.

30

【0 5 9 5】

3-(2-ベンジルオキシ-5-クロロ-フェニル)-4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-5-メチル-1H-ピラゾール

【化 2 1 3】



10

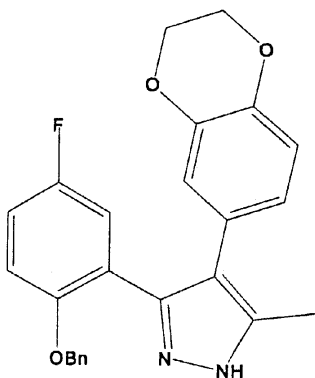
物質を、油として得た(30 %収率)。 ^1H NMR (CDCl_3) δ = 7.35 (5H, m); 7.24 (1H, m); 7.20 (1H, d, J = 2.5 Hz); 7.14 (1H, dd, J = 2.5および8.8 Hz); 6.86 (1H, d, J = 8.8 Hz); 6.84 (1H, d, J = 8.3 Hz); 6.71 (1H, d, J = 2.0 Hz); 6.62 (1H, dd, J = 2.0および8.3 Hz); 5.02 (2H, s); 4.27 (4H, s)および2.25 (3H, s). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ = 154.72, 143.92, 142.91, 136.35, 130.40, 129.17, 129.07, 128.69, 127.74, 127.47, 126.50, 123.33, 121.83, 119.13, 118.74, 117.80, 114.68, 71.59, 64.81および12.37.

20

【0 5 9 6】

3-(2-ベンジルオキシ-5-フルオロ-フェニル)-4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-5-メチル-1H-ピラゾール

【化 2 1 4】



30

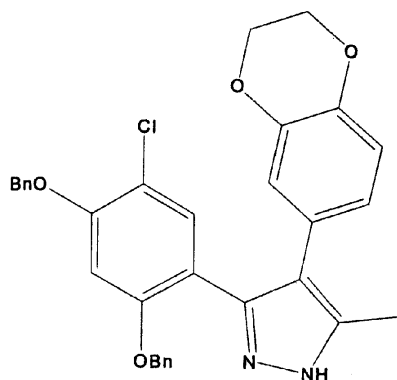
物質を、固体として得た(50 %収率)。 ^1H NMR (CDCl_3) δ = 7.25 (5H, m); 6.89 (1H, ddd, J = 0.9, 2.5および10.5 Hz); 6.76 - 6.81 (1H + 1H, m); 7.14 (1H, d, J = 8.3 Hz); 6.63 (1H, d, J = 2.0 Hz); 6.54 (1H, dd, J = 2.0および8.3 Hz); 6.71 (1H, d, J = 2.0 Hz); 6.62 (1H, dd, J = 2.0および8.3 Hz); 4.92 (2H, s); 4.17 (4H, s)および2.13 (3H, s). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ = 157.35 (d, J = 240 Hz), 152.37, 143.94, 142.93, 136.58, 129.14, 128.65, 127.81, 127.53, 123.40, 121.77, 119.04, 118.81, 117.83, 117.35, 116.33 (d, J = 25 Hz), 115.10 (d, J = 25 Hz), 114.73, 72.02, 64.76および12.31.

40

【0 5 9 7】

3-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロ-フェニル)-4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-5-メチル-1H-ピラゾール

【化 2 1 5】



10

物質を、黄色の固体として得た(32 %収率)。 $R_f = 0.48$ (EtOAc : ヘキサン / 2 : 1). ^1H NMR (CDCl_3) $\delta = 7.40$ (10H, m); 7.24 (1H, s); 6.84 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.74 (1H, d, $J = 2.0$ Hz); 6.63 (1H, dd, $J = 2.0$ および8.2 Hz); 6.55 (1H, s); 5.06 (2H, s); 4.95 (2H, s); 4.28 (4H, s) および2.24 (3H, s). ^{13}C NMR (CDCl_3) $\delta = 155.16$, 154.23, 143.46, 142.42, 136.09, 135.84, 131.01, 128.71, 128.64, 128.31, 128.10, 127.30, 127.06, 122.96, 118.38, 117.34, 115.22, 113.53, 100.81, 71.37, 71.01, 64.35および12.02.

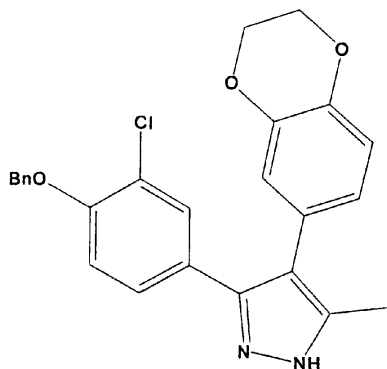
20

MS: 539.3 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

【0 5 9 8】

3-(4-ベンジルオキシ-3-クロロ-フェニル)-4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-5-メチル-1H-ピラゾール

【化 2 1 6】



30

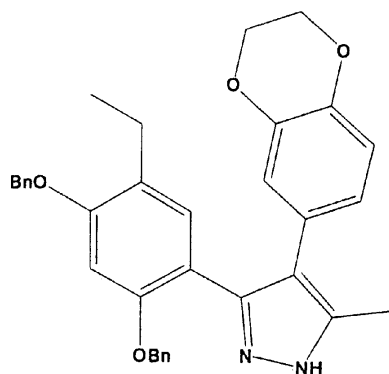
物質を、黄色の油として得た(65 %収率)。 $R_f = 0.65$ (EtOAc : ヘキサン / 1 : 1). ^1H NMR (CDCl_3) $\delta = 7.50$ (1H, d, $J = 2.0$ Hz); 7.48-7.30 (5H, m); 7.19 (1H, dd, $J = 2.0$ および8.7 Hz); 6.85 (1H, d, $J = 8.7$ Hz); 6.83 (1H, d, $J = 8.7$ Hz); 6.72 (1H, d, $J = 2.0$ Hz); 6.62 (1H, dd, $J = 2.0$ および8.7 Hz); 5.13 (2H, s); 4.29 (4H, s) および2.27 (3H, s). MS: 433.3 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

40

【0 5 9 9】

3-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-エチル-フェニル)-4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-5-メチル-1H-ピラゾール

【化 2 1 7】



10

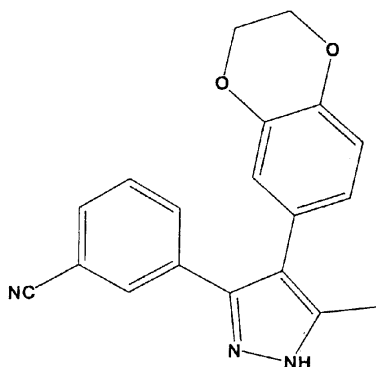
物質を、黄色の油として得た(30 %収率)。 $R_f = 0.4$ (EtOAc : ヘキサン / 2 : 1). ^1H NMR (CDCl_3) $\delta = 7.41 - 7.32$ (10H, m); 6.99 (1H, s); 6.85 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 6.77 (1H, d, $J = 2.0$ Hz); 6.70 (1H, dd, $J = 2.0$ および8.3 Hz); 6.57 (1H, s); 5.05 (2H, s); 5.02 (2H, s); 4.27 (4H, s); 2.41 (2H, q, $J = 7.0$ Hz); 2.25 (3H, s)および0.92 (3H, t, $J = 7.0$ Hz). MS: 533.3 ($M + H$) $^+$.

【0600】

3-[4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル]-ベンゾニトリル

20

【化 2 1 8】



30

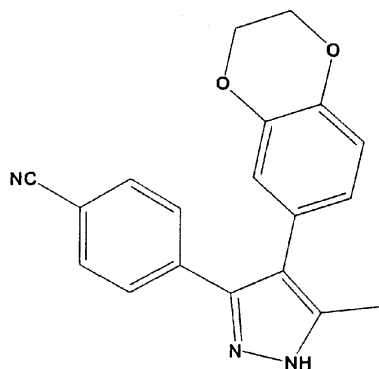
物質を、黄色の固体として得た(25 %収率)。 $R_f = 0.54$ (EtOAc : ヘキサン : CHCl_3 / 3 : 1 : 4). ^1H NMR (CDCl_3) $\delta = 7.75$ (1H, dd, $J = 1.2$ および1.6 Hz); 7.67 (1H, dd, $J = 1.2, 1.6$ および7.9 Hz); 7.51 (1H, ddd, $J = 1.2, 1.6$ および7.9 Hz); 7.35 (1H, dd, $J = 7.9$ および7.9 Hz); 6.85 (1H, d, $J = 8.3$ Hz); 6.68 (1H, d, $J = 2.0$ Hz); 6.61 (1H, dd, $J = 2.0$ および8.3 Hz); 4.29 (4H, s)および2.25 (3H, s). ^{13}C NMR (CDCl_3) $\delta = 143.35, 143.61, 142.83, 139.77, 134.44, 132.01, 131.19, 130.93, 129.07, 125.79, 123.15, 118.77, 118.52, 117.89, 117.58, 112.40, 64.36$ および10.35.

【0601】

40

4-[4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル]-ベンゾニトリル

【化 2 1 9】



10

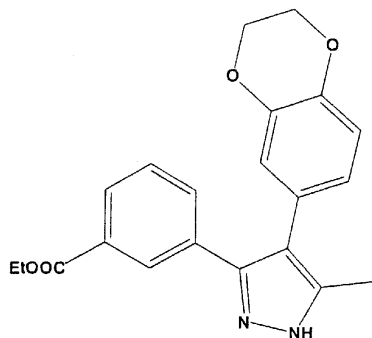
物質を、黄色の固体として得た(20 %収率)。 $R_f = 0.2$ (EtOAc : ヘキサン / 1 : 1). ^1H NMR (d_6 -アセトン) $\delta = 12.2$ (1H, s, ブロード); 7.65 (4H, s); 6.85 (1H, d, $J = 8.1$ Hz); 6.70 (1H, d, $J = 2.0$ Hz); 6.65 (1H, dd, $J = 2.0$ および 8.1 Hz) および 2.26 (3H, s). ^{13}C NMR (d_6 -アセトン) $\delta = 147.36, 145.72, 144.79, 141.42, 140.52, 134.27, 133.78, 129.74, 128.52, 127.58, 124.84, 120.47, 119.56, 119.22, 112.14, 103.85, 61.53$ および 11.20. MS: 318.4 ($M + H$) $^+$.

【0602】

3-[4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル]-安息香酸 エチル エステル

20

【化 2 2 0】



30

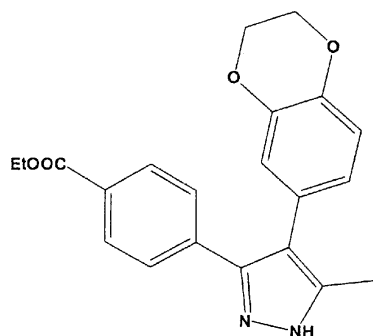
物質を、黄色の油として得た(32 %収率)。 $R_f = 0.36$ (EtOAc : ヘキサン / 1 : 1). ^1H NMR (CDCl_3) $\delta = 8.70$ (1H, dd, $J = 1.7$ および 1.7 Hz); 7.92 (1H, ddd, $J = 1.3, 1.7$ および 7.8 Hz); 7.54 (1H, ddd, $J = 1.3, 1.7$ および 7.8 Hz); 7.30 (1H, dd, $J = 7.8$ および 7.8 Hz); 6.83 (1H, d, $J = 8.2$ Hz); 6.72 (1H, d, $J = 2.0$ Hz); 6.64 (1H, dd, $J = 2.0$ および 8.2 Hz); 4.33 (2H, q, $J = 7.0$ Hz); 4.27 (4H, s); 2.24 (3H, s) および 1.34 (3H, t, $J = 7.0$ Hz). ^{13}C NMR (CDCl_3) $\delta = 166.38, 145.75, 143.43, 142.51, 141.42, 132.64, 132.10, 130.64, 128.69, 128.33, 126.45, 123.32, 118.64, 117.74, 117.32, 64.33, 60.90, 14.23$ および 10.80. MS: 365.3 ($M + H$) $^+$.

40

【0603】

4-[4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル]-安息香酸 エチル エステル

【化 2 2 1】



10

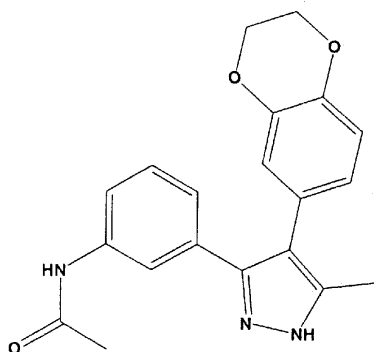
物質を、黄色の固体として得た(48 %収率)。 $R_f = 0.28$ (EtOAc : ヘキサン / 1 : 1). ^1H NMR (CDCl_3) $\delta = 7.92$ (2H, d, $J = 8.7$ Hz); 7.49 (2H, d, $J = 8.7$ Hz); 6.82 (1H, d, $J = 8.2$ Hz); 6.71 (1H, d, $J = 2.0$ Hz); 6.61 (1H, dd, $J = 2.0$ および 8.2 Hz); 4.36 (2H, q, $J = 7.0$ Hz); 4.28 (4H, s); 2.22 (3H, s) および 1.26 (3H, t, $J = 7.0$ Hz). ^{13}C NMR (CDCl_3) $\delta = 166.41, 143.46, 142.62, 140.98, 140.33, 129.59, 129.36, 127.53, 126.29, 123.28, 118.62, 118.15, 117.36, 64.35, 60.90, 14.30$ および 10.68 . MS: 365.3 ($M + H$) $^+$.

【0604】

N-{3-[4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシシ-6-イル)-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル]-フェニル}-アセトアミド

20

【化 2 2 2】



30

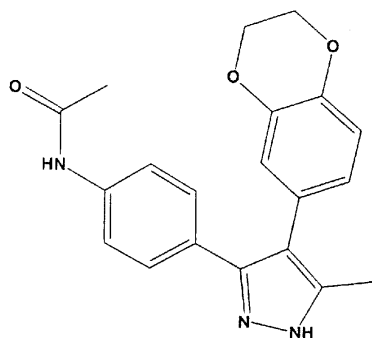
物質を、黄色の油として得た(30 %収率)。 $R_f = 0.23$ (EtOAc : ヘキサン / 4 : 1). ^1H NMR (d_4 -MeOH) $\delta = 7.60$ (1H + 1H, m, ブロード); 7.50 (1H, t, ブロード); 7.18 (1H, d, ブロード); 6.82 (1H, d, $J = 8.2$ Hz); 6.69 (1H, d, $J = 2.0$ Hz); 6.64 (1H, d, $J = 2.0$ および 8.2 Hz); 4.27 (4H, s); 2.28 (3H, s) および 2.13 (3H, s). ^{13}C NMR (d_4 -MeOH) $\delta = 171.71, 145.00, 144.06, 140.01, 129.75, 127.90, 125.10, 124.28, 122.42, 120.72, 119.75, 118.28, 65.66, 23.82$ および 11.29 .

【0605】

N-{4-[4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシシ-6-イル)-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル]-フェニル}-アセトアミド

40

【化 2 2 3】



10

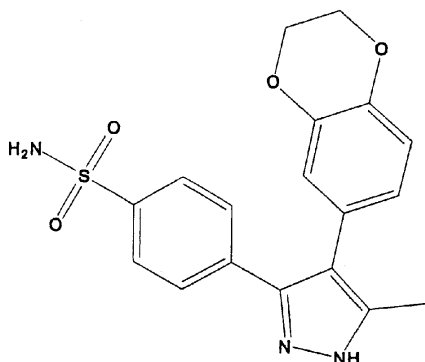
物質を、黄色の油として得た(50 %収率)。 $R_f = 0.15$ (EtOAc). ^1H NMR (d_4 -MeOH) $\delta = 7.50$ (1H, s, ブロード); 7.35 (2H, d, $J = 8.2$ Hz); 7.28 (2H, d, $J = 8.2$ Hz); 6.82 (1H, d, $J = 8.2$ Hz); 6.71 (1H, d, $J = 2.0$ Hz); 6.62 (1H, dd, $J = 2.0$ および 8.2 Hz); 4.27 (4H, s); 2.27 (3H, s) および 2.16 (3H, s). ^{13}C NMR (d_4 -MeOH) $\delta = 171.68, 151.69, 145.04, 144.11, 140.70, 139.74, 129.32, 128.14, 127.05, 124.33, 120.87, 119.82, 118.32, 65.68, 23.87$ および 9.43 . MS: 350.4 ($M + H$) $^+$.

【0606】

4-[4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル]-ベンゼンスルホンアミド

20

【化 2 2 4】



30

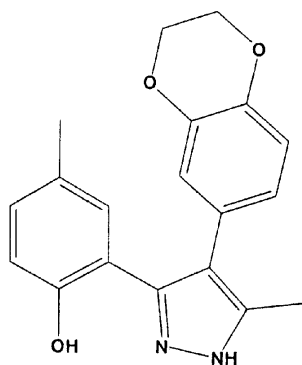
物質を、黄色の固体として得た(73 %収率)。 $R_f = 0.15$ (EtOAc : ヘキサン / 3 : 2). ^1H NMR (d_6 -アセトン) $\delta = 12.2$ (1H, s, ブロード); 7.78 (2H, d, $J = 8.8$ Hz); 7.62 (2H, d, $J = 8.8$ Hz); 6.86 (1H, d, $J = 8.0$ Hz); 6.70 (1H, d, $J = 2.0$ Hz); 6.65 (1H, dd, $J = 2.0$ および 8.0 Hz); 6.54 (2H, s); 4.28 (4H, s) および 2.26 (3H, s). ^{13}C NMR (d_6 -アセトン) $\delta = 145.66, 144.71, 144.44, 141.60, 139.92, 129.43, 128.72, 128.30, 127.80, 127.16, 124.86, 120.39, 119.16, 66.19$ および 11.37 . MS: 370.3 ($M - H$) $^-$.

【0607】

40

2-[4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル]-4-メチル-フェノール

【化 2 2 5】



10

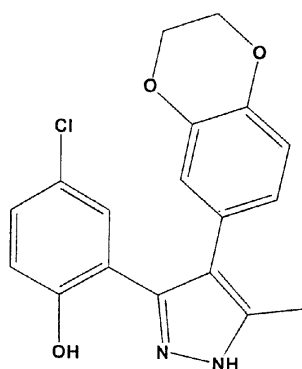
物質を、黄色の油として得た(64 %収率)。 ^1H NMR (CDCl_3) δ = 7.40 (1H + 1H, s, ブロード); 6.85 (1H + 1H + 1H, m); 6.84 (1H, d, J = 8.1 Hz); 6.68 (1H, d, J = 2.0 Hz); 6.64 (1H, dd, J = 2.0および8.1 Hz); 4.30 (4H, s); 2.25 (3H, s)および2.03 (3H, s). MS: 323.4 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

【0608】

4-クロロ-2-[4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシシ-6-イル)-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル]-フェノール

【化 2 2 6】

20



30

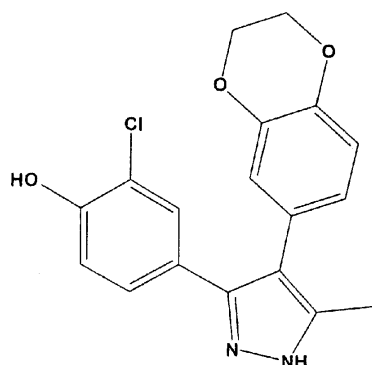
物質を、黄色の油として得た(36 %収率)。 R_f = 0.47 (EtOAc : ヘキサン / 1 : 1). ^1H NMR (CDCl_3) δ = 7.26 (1H, s); 7.08 (1H, d, J = 2.0 Hz); 7.04 (1H, d, J = 2.0 Hz); 6.84 (1H, d, J = 8.3 Hz); 6.78 (1H, d, J = 2.0 Hz); 6.70 (1H, dd, J = 2.0 および8.3 Hz); 4.32 (4H, s)および2.25 (3H, s). MS: 343.3 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

【0609】

2-クロロ-4-[4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシシ-6-イル)-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル]-フェノール

【化 2 2 7】

40



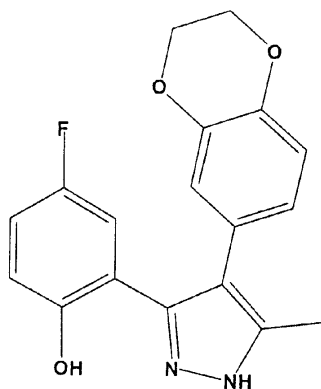
50

物質を、黄色の油として得た(40 %収率)。 $R_f = 0.2$ (EtOAc : ヘキサン / 1 : 1). ^1H NMR (CDCl_3) $\delta = 7.85$ (1H + 1H, s, ブロード); 7.36 (1H, d, $J = 2.0$ Hz); 7.10 (1H, dd, $J = 2.0$ および 8.4 Hz); 6.82 (1H + 1H, d, $J = 8.4$ Hz); 6.70 (1H, d, $J = 2.0$ Hz); 6.62 (1H, dd, $J = 2.0$ および 8.4 Hz); 4.27 (4H, s) および 2.25 (3H, s).

【0610】

2-[4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル]-4-フルオロ-フェノール

【化228】



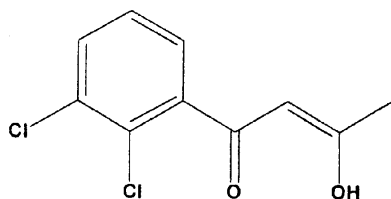
10

物質を、黄色の油として得た(75 %収率)。 $R_f = 0.55$ (EtOAc : ヘキサン / 1 : 1). ^1H NMR (d_4 -MeOH) $\delta = 7.10$ (1H, m); 6.98 (1H, m); 6.94 (1H, d, $J = 8.3$ Hz); 6.86 (1H, m); 6.80 (1H, d, $J = 2.0$ Hz); 6.74 (1H, dd, $J = 2.0$ および 8.3 Hz); 4.94 (4H, s) および 2.44 (3H, s). MS: 327.3 ($M + H$) $^+$.

【0611】

1-(2,3-ジクロロ-フェニル)-3-ヒドロキシ-ブト-2-エン-1-オン

【化229】



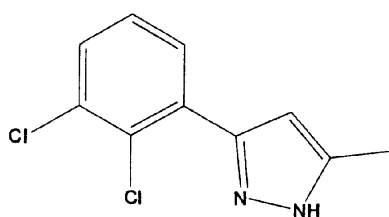
30

物質を、茶色の油として得た(40 %収率)。[エノール]: ^1H NMR (CDCl_3) $\delta = 7.55$ (1H, dd, $J = 1.7$ および 8.0 Hz); 7.49 (1H, dd, $J = 1.7$ および 8.0 Hz); 7.25 (1H, dd, $J = 8.0$ および 8.0 Hz); 5.59 (1H, s) および 2.20 (3H, s).

【0612】

3-(2,3-ジクロロ-フェニル)-5-メチル-1H-ピラゾール

【化230】



40

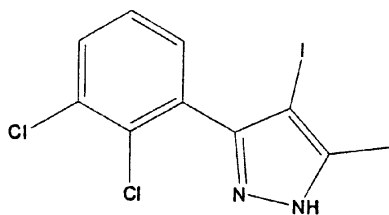
物質を、茶色の油として得た(58 %収率)。 ^1H NMR (CDCl_3) $\delta = 11.00$ (1H, s, ブロード); 7.50 (1H, dd, $J = 1.7$ および 8.0); 7.40 (1H, dd, $J = 1.7$ および 8.0 Hz); 7.10 (1H, dd, $J = 8.0$ および 8.0 Hz); 6.46 (1H, s) および 2.10 (3H, s).

50

【0613】

3-(2,3-ジクロロ-フェニル)-4-ヨード-5-メチル-1H-ピラゾール

【化231】



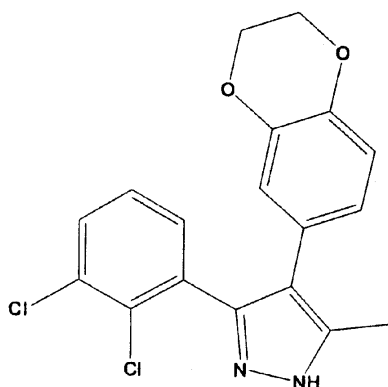
10

物質を、オレンジ色の油として得た(70 %収率)。 $R_f = 0.54$ (EtOAc : ヘキサン / 1 : 1)。 ^1H NMR (CDCl_3) $\delta = 7.58$ (1H, m); 7.30 (2H, m) および 2.21 (3H, s)。

【0614】

3-(2,3-ジクロロ-フェニル)-4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-5-メチル-1H-ピラゾール

【化232】



20

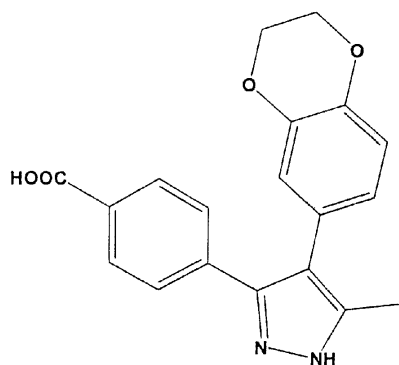
物質を、黄色の油として得た(30 %収率)。 $R_f = 0.36$ (EtOAc : ヘキサン / 1 : 1)。 ^1H NMR (CDCl_3) $\delta = 7.44$ (1H, dd, $J = 2.0$ および7.6 Hz); 7.18 (2H, m); 6.75 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 6.62 (1H, d, $J = 2.0$ Hz); 6.50 (1H, dd, $J = 2.0$ および8.3 Hz); 4.23 (4H, s)および2.29 (3H, s)。

30

【0615】

4-[4-(2,3-ジクロロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル]-安息香酸

【化233】



40

物質を、黄色の固体として得た(70 %収率)。 $R_f = 0.43$ (EtOAc)。 ^1H NMR (d_6 -アセトン) $\delta = 7.92$ (2H, d, $J = 8.7$ Hz); 7.60 (2H, d, $J = 8.7$ Hz); 6.85 (1H, d, $J = 8.2$ Hz); 6.70 (1H, d, $J = 2.0$ Hz); 6.64 (1H, dd, $J = 2.0$ および8.2 Hz); 4.30 (4H, s)

50

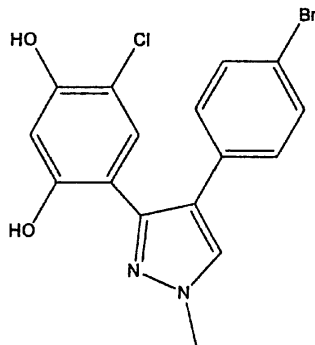
および2.25 (3H, s). MS: 337.4 (M + H)⁺.

【0616】

実施例161

4-[4-(4-ブromo-フェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル]-6-クロロ-ベンゼン-1,3-ジオール

【化234】



10

3-(4-ブromo-フェニル)-6-クロロ-7-ヒドロキシ-クロメン-4-オン(100mg、28mmol)のエタノール溶液(5ml)を加熱して沸騰させ、メチルヒドラジン(0.30ml、20当量)を1容量添加し、還流を16時間継続した。冷却後、揮発性物質を減圧下に蒸発させ、残渣に水を添加して析出物を形成させた。これをろ過し、P₂O₅の存在下で真空下に乾燥して、黄褐色の着色した粉末として78mg (73%収率)を得た。LCMSにより純粋であったが、まずヘキサン中の40% EtOAc、ついで60%に増加して溶出するカラムクロマトグラフィーによるさらなる精製により、灰白色の粉末を得た(6mg)。厳密な位置異性体をNOESY ¹H NMRにより確認した。

20

【0617】

δ_H (d₆-アセトン) 10.29 (ブロード s, OH), 7.70 (1H, s, Het-H), 7.48 (2H, d, Ar-H), 7.19 (2H, d, Ar-H), 6.96 (1H, s, Ar-H), 6.46 (1H, s, Ar-H), 3.88 (3H, s, N-CH₃). LCMS t_R = 7.58, MS m/z 379.4/381.4 [M+H]⁺.

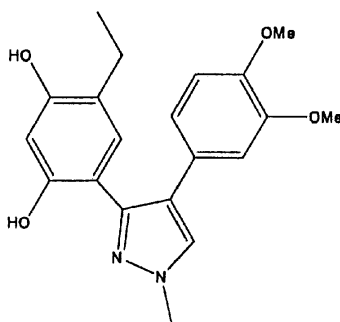
【0618】

実施例162

4-[4-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル]-6-エチル-ベンゼン-1,3-ジオール

30

【化235】



40

3-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-6-エチル-7-ヒドロキシ-クロメン-4-オン (50mg、0.15mmol)を用い、還流を24時間継続して、前の実施例に記載の方法を行った。回収した粗生成物を分取TLCにより精製して、白色の結晶として5mg (28%収率)を得た。厳密な位置異性体を、NOESY ¹H NMRにより確認した。

δ_H (d₆-アセトン) 10.28 (ブロード s, OH), 8.07 (1H, ブロード s, OH), 7.54 (1H, s, Het-H), 6.77 (4H, m, Ar-H), 6.29 (1H, s, Ar-H), 3.84 (3H, s, CH₃), 3.70 (3H, s, OCH₃), 3.61 (3H, s, OCH₃), 2.19 (2H, q, CH₂CH₃), 0.77 (3H, t, CH₂CH₃). LCMS t_R = 6.78, MS m/z 355.4 [M+H]⁺.

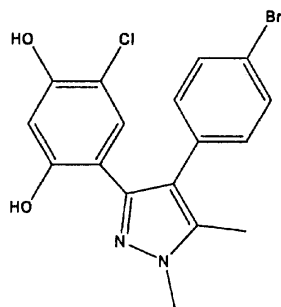
50

【0619】

実施例163

(4-[4-(4-ブromo-フェニル)-1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル]-6-クロロ-ベンゼン-1,3-ジオール

【化236】



10

3-(4-ブromo-フェニル)-6-クロロ-7-ヒドロキシ-2-メチル-クロメン-4-オン (50mg、0.14mmol)を用い、還流を60時間継続して、前の実施例に記載の方法を行った。回収した粗生成物を分取TLCにより精製して、白色の結晶として7mg (13%収率)を得た。厳密な位置異性体を、NOESY ^1H NMRにより確認した。

δ_{H} (d_6 -アセトン) 10.81 (ブロード s, OH), 8.60 (1H, ブロード s, OH), 7.55 (2H, d, Ar-H), 7.12 (2H, d, Ar-H), 6.77 (1H, s, Ar-H), 6.42 (1H, s, Ar-H), 3.79 (3H, s, CH_3), 2.09 (3H, s, CH_3). LCMS t_{R} = 8.04, MS m/z 392.9/394.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

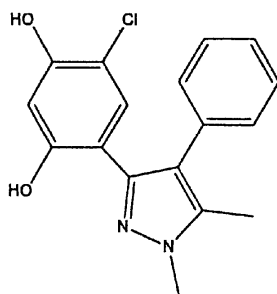
20

【0620】

実施例164

4-クロロ-6-(1,5-ジメチル-4-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)-ベンゼン-1,3-ジオール

【化237】



30

6-クロロ-7-ヒドロキシ-2-メチル-3-フェニル-クロメン-4-オン(50mg、0.17mmol)を用い、還流を60時間継続して、前の実施例に記載の方法を行った。回収した粗生成物を分取TLCにより精製して、白色の結晶として10mg (18%収率)を得た。厳密な位置異性体を、NOESY ^1H NMRにより確認した。

δ_{H} (d_6 -アセトン) 7.38 (3H, m, Ar-H), 7.15 (2H, m, Ar-H), 6.78 (1H, s, Ar-H), 6.41 (1H, s, Ar-H), 3.79 (3H, s, CH_3), 2.07 (3H, s, CH_3). LCMS t_{R} = 7.41, MS m/z 315.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

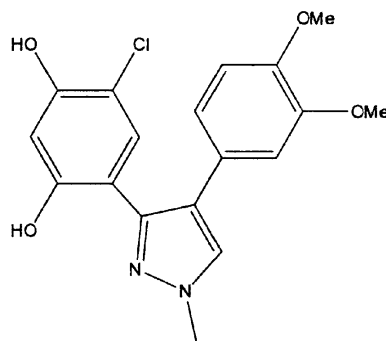
40

【0621】

実施例165

(4-クロロ-6-[4-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル]-ベンゼン-1,3-ジオール

【化 2 3 8】



10

6-クロロ-3-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-7-ヒドロキシ-クロメン-4-オン(100mg、0.30mmol)を用い、前の実施例に記載の方法を行った。粗生成物は、明るい茶色の粉末として69mg (64%収率)を与え、これはさらなる精製を必要としなかった。厳密な位置異性体を、NOESY ^1H NMRにより確認した。

δ_{H} (d_6 -DMSO) 7.91 (1H, s, Het-H), 6.85 (3H, m, Ar-H), 6.53 (1H, s, Ar-H), 5.75 (1H, s, Ar-H), 3.87 (3H, s, CH_3), 3.77 (3H, s, OCH_3), 3.61 (3H, s, OCH_3). LCMS t_{R} = 6.53, MS m/z 361.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

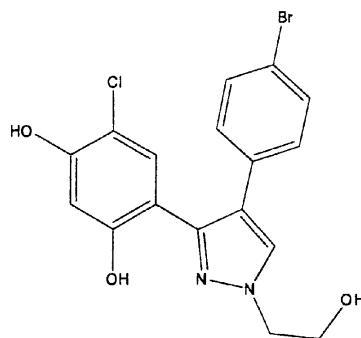
【0 6 2 2】

20

実施例166

4-[4-(4-ブロモ-フェニル)-1-(2-ヒドロキシ-エチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-6-クロロ-ベンゼン-1,3-ジオールの合成

【化 2 3 9】



30

3-(4-ブロモ-フェニル)-6-クロロ-7-ヒドロキシ-クロメン-4-オン (0.1g、0.28mmol)、および2-ヒドラジノ-エタノール(0.04g)をエタノール(10ml)中に懸濁し、1時間還流した。4-[4-(4-ブロモ-フェニル)-1-(2-ヒドロキシ-エチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-6-クロロ-ベンゼン-1,3-ジオールが、冷却により白色の固体として析出した(0.09g、78.8%)。

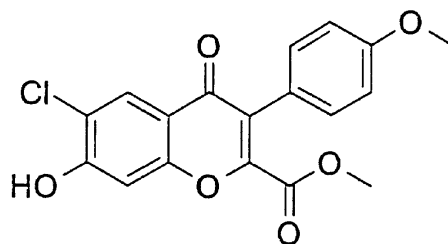
δ_{H} (DMSO) : 8.01 (1H, s, =CH), 7.48 (2H, d, $J=9\text{Hz}$, ArH), 7.19 (2H, d, $J=9\text{Hz}$, ArH), 7.06 (1H, s, ArH), 6.51 (1H, s, ArH), 4.16 (2H, t, CH_2), 3.79 (2H, t, CH_2). LCMS シングルピーク t_{R} 7.34, MS m/z 409/411 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

40

【0 6 2 3】

6-クロロ-7-ヒドロキシ-3-(4-メトキシ-フェニル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸メチル エステル (スキーム25参照)

【化 2 4 0】



1-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-2-(4-メトキシ-フェニル)-エタノン (1当量)を、無水ピリジン中に採取し、氷浴中で0℃に冷却した。メチル クロロオキソアセテート(3当量)を滴下し、溶液に栓をして、冷蔵庫内で一晩放置した。

10

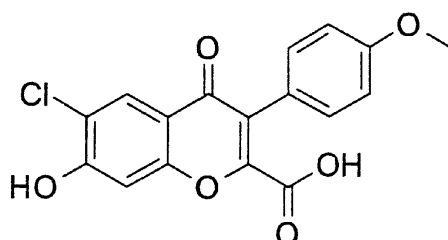
明るいオレンジ色の溶液に、注意して1M HCl (水溶液) 100mlを添加し、DCM 2×70ml中に抽出した。有機相を合わせ、塩水2×50mlで洗浄した。全体を黄色の固体になるまで真空で濃縮した。これを1MHCl (水溶液)およびメタノールの1:1混液に懸濁した。全体を還流で4時間加熱した。冷却するのを許容した。

反応混合物を真空で濃縮して、薄い黄色の固体として6-クロロ-7-ヒドロキシ-3-(4-メトキシ-フェニル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸 メチル エステルを得た。
LC保持時間 2.423分 [M+H]⁺ 361.2/363.2 塩素開裂様式。

【0 6 2 4】

20

6-クロロ-7-ヒドロキシ-3-(4-メトキシ-フェニル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸
【化 2 4 1】



30

6-クロロ-7-ヒドロキシ-3-(4-メトキシ-フェニル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸 メチル エステルを、飽和NaHCO₃ (水溶液): メタノールの2:1 混液に採取し、全体を65℃で5時間加熱した。溶液を室温に冷却し、真空で濃縮してメタノールを除去した。残存の水溶液を1M HCl (水溶液)で酸性化し、淡黄褐色の着色した沈殿物が析出した。これを真空ろ過により回収し、水で、そしてジエチルエーテルで洗浄して、6-クロロ-7-ヒドロキシ-3-(4-メトキシ-フェニル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸を得た。

LC保持時間 1.814分 347.2/349.2 塩素開裂様式。

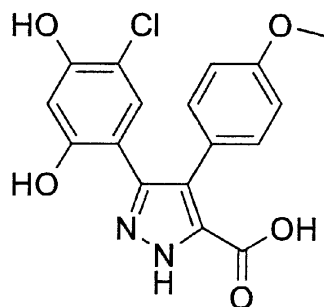
【0 6 2 5】

実施例167

5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-4-(4-メトキシ-フェニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸

40

【化 2 4 2】



10

6-クロロ-7-ヒドロキシ-3-(4-メトキシ-フェニル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸(1当量)をエタノール中に採取し、ヒドラジン水和物(3当量)を添加した。溶解を助けるために、 NaHCO_3 (水溶液)を数滴添加し、次いで全体を窒素下に2時間、70℃で加熱した。溶液を室温に冷却し、真空で濃縮して茶色の油を得た。これを、1M HCl (水溶液)およびジエチルエーテルに分割した。有機相を合わせ、1M HCl (水溶液)で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、ろ過し、真空で濃縮して、黄色のフォームとして5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-4-(4-メトキシ-フェニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸を得た。

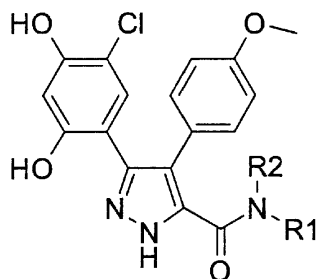
LC保持時間 2.020分 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 361.2/ 363.2 塩素開裂様式。

【0 6 2 6】

20

R^5 アミドの一般的な合成

【化 2 4 3】



30

5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-4-(4-メトキシ-フェニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1当量)を、無水ジクロロメタン中の懸濁物として採取した。得られた溶液を、窒素下に0℃に冷却した。1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(3当量)、続いてN-メチルモルホリン(10当量)、N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド HCl (3当量)およびアミン(2当量)を添加した。全体を室温に一晩攪拌した。得られた溶液をジクロロメタンで希釈し、1M HCl (水溶液)、飽和 NaHCO_3 (水溶液)および飽和 NaCl (水溶液)で抽出し、次いで MgSO_4 で乾燥し、ろ過し、真空で濃縮した。残渣を分取LC/MSにより精製して、アミド生成物を得た。

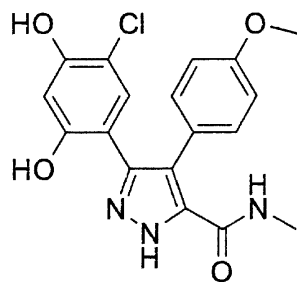
【0 6 2 7】

40

実施例168

5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-4-(4-メトキシ-フェニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 メチルアミド

【化 2 4 4】



10

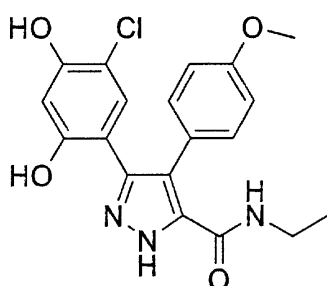
LC保持時間 1.968分 $[M+H]^+$ 374.3 / 376.2 塩素開裂様式。

【0 6 2 8】

実施例169

5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-4-(4-メトキシ-フェニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 エチルアミド

【化 2 4 5】



20

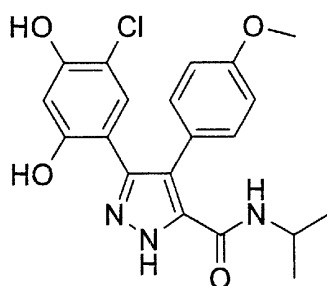
LC保持時間 2.108分 $[M+H]^+$ 388.3/390.2 塩素開裂様式。

【0 6 2 9】

実施例170

5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-4-(4-メトキシ-フェニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 イソプロピルアミド

【化 2 4 6】



40

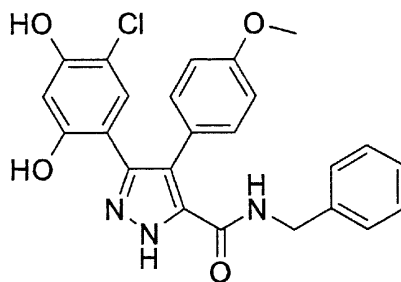
LC保持時間 2.204分 $[M+H]^+$ 402.3/404.3 塩素開裂様式。

【0 6 3 0】

実施例171

5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-4-(4-メトキシ-フェニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 ベンジルアミド

【化 2 4 7】



10

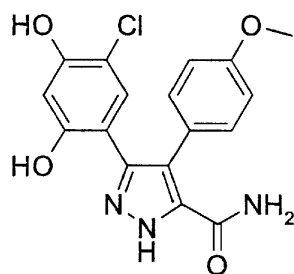
LC保持時間 2.421分 $[M+H]^+$ 450.3/452.3 塩素開裂様式。

【0 6 3 1】

実施例172

5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-4-(4-メトキシ-フェニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 アミド

【化 2 4 8】



20

実施例4 (1当量)を、室温で窒素雰囲気下に、無水DMF中に採取した。2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェート(2当量)、続いてN,N-ジイソプロピルエチルアミン(3当量)を添加した。反応混合物を5分間攪拌し、この時間の後、アンモニア水溶液(非常に過剰に) 0.88を添加した。全体を室温で窒素下に2日間攪拌するのを許容した。

反応混合物を1M HCl (水溶液)中に冷却し、ジクロロメタンで抽出した。有機相を合わせ、飽和NaCl (水溶液)で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、ろ過し、真空で濃縮した。分取LC/MSで精製した。

30

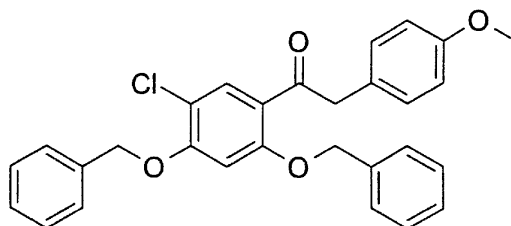
LC保持時間 1.920分 $[M+H]^+$ 360.2/362.2 塩素開裂様式。

【0 6 3 2】

実施例179を、スキーム26に従って製造した。

1-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロ-フェニル)-2-(4-メトキシ-フェニル)-エタノン

【化 2 4 9】



40

1-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-2-(4-メトキシ-フェニル)-エタノン (1当量)をアセトニトリル中に溶解し、炭酸カリウム(4当量)を部分方式で添加した。懸濁物を、ベンジルブロミド(2.4当量)の添加の前に5分間攪拌し、その後、反応混合物を窒素下に還流で3時間攪拌した。反応物が室温に冷却するのを許容し、水で希釈した。これを酢酸エチル中に抽出した。有機相をMgSO₄で乾燥し、ろ過し、真空で濃縮してシロップを得た。これを1:1 ジエチルエーテル:ヘキサンで粉碎して、白色の固体として1-(2,4-ビス-ベン

50

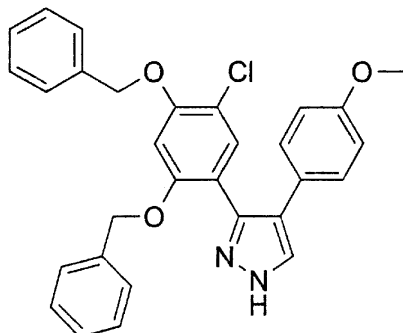
ジルオキシ-5-クロロ-フェニル)-2-(4-メトキシ-フェニル)-エタノンを得た。

LC保持時間 3.019分、 $[M+H]^+$ 475.3 / 473.3 塩素開裂様式。

【0633】

3-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロ-フェニル)-4-(4-メトキシ-フェニル)-1H-ピラゾール

【化250】



10

1-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロ-フェニル)-2-(4-メトキシ-フェニル)-エタノンを、ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール(1.5当量)中に懸濁した。溶解を助けるためにDMFの数滴を添加した。得られた溶液を、窒素雰囲気下に、一晚110℃に加熱した。溶液を周囲温度に冷却した。ヒドラジン水和物 (3当量)を添加し、溶液を窒素下に80℃で2

20

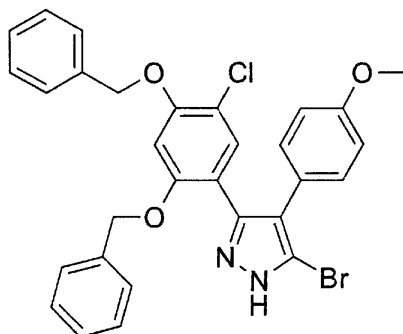
時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチルで希釈し、水で数回洗浄した。有機相を $MgSO_4$ で乾燥し、ろ過し、真空で濃縮してピンク色のガムを得た。これを1:1 ジエチルエーテル：ヘキサンで粉砕して、クリーム色の着色した固体として3-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロ-フェニル)-4-(4-メトキシ-フェニル)-1H-ピラゾールを得た。

LC保持時間 2.848分 $[M+H]^+$ 497.3 / 499.3 塩素開裂様式。

【0634】

3-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロ-フェニル)-5-ブロモ-4-(4-メトキシ-フェニル)-1H-ピラゾール

【化251】



30

3-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロ-フェニル)-4-(4-メトキシ-フェニル)-1H-ピラゾール(1当量)を無水ジクロロメタン中に溶解し、窒素雰囲気下に0℃に冷却した。N-ブロモスクシンイミド(1当量)を部分方式で添加し、反応混合物を室温で3時間攪拌した。N-ブロモスクシンイミド(1当量)のさらなる部分を添加し、45分で臭素化を完了した。

40

反応混合物を水で希釈して、5分間攪拌した。この時間の後、混合物をジクロロメタン中に抽出した。有機相を水で数回洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥し、ろ過し、真空で濃縮した。残渣を、5% 酢酸エチル/ヘキサンで溶出するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、フォームとして3-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロ-フェニル)-5-ブロモ-4-(4-メトキシ-フェニル)-1H-ピラゾールを得た。

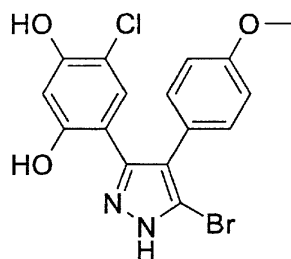
LC保持時間 2.845 分 $[M+H]^+$ 575.3/577.3 塩素開裂様式。

50

【0635】

4-[5-ブromo-4-(4-メトキシ-フェニル)-1H-ピラゾール-3-イル]-6-クロロ-ベンゼン-1,3-ジオール

【化252】



10

3-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロ-フェニル)-5-ブromo-4-(4-メトキシ-フェニル)-1H-ピラゾール(1当量)を無水ジクロロメタン中に溶解し、窒素雰囲気下に、0℃に冷却した。ジクロロメタン中の1M 三塩化ホウ素(8当量)を滴下し、溶液を0℃で30分間攪拌した。

溶液を飽和NaHCO₃(水溶液)に添加し、ジクロロメタン中に抽出した。有機相を塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮して、白色固体を得た。これを分取LC/MSにより精製して、白色固体として4-[5-ブromo-4-(4-メトキシ-フェニル)-1H-ピラゾール-3-イル]-6-クロロ-ベンゼン-1,3-ジオール(実施例179)を得た。

20

LC保持時間 2.355分 [M+H]⁺ 395.1/397.1/399.1 モノ塩素/モノ臭素開裂様式。

【0636】

本発明の化合物のいくつかの例は、市販の出典(例えばChemDiv Inc., San Diego, California, USA)から得た。

HSP90活性を、とりわけ、以下に記載のアッセイを用いて測定した。

【0637】

アッセイ方法

酵母HSP90をモデル系として用いて、2つの方法を開発してHSP90の元来のATPアーゼ活性を測定した。第一の方法は、再生共役酵素アッセイ(regenerating coupled enzyme assay)を用いる。無機ホスフェートの測定のためのマラカイトグリーンの使用に基づく第二の

30

アッセイは、高処理量のスクリーニング(HTS)として設計され、新規なHSP90阻害薬剤候補を同定する。

HSP90阻害を示す分子マーカーが同定されており(例えばWhitesellら、1994; Clarkeら、2000参照)、これらはウェスタンブロットティング技術を用いて、容易に測定することができる。

【0638】

他のタンパク質および翻訳語修飾について記載されたもの(例えばStockwellら、1999; Versteegら、2000参照)に類似の、細胞ベースのELISA(酸素結合免疫吸着アッセイ)も開発されている。この技術は、HSP90阻害剤の評価の薬力学的エンドポイントを測定するための、代替のより高い処理量のアッセイを提供する。該アッセイは、非ATPアーゼ管理機

40

構によりHSP90を阻害する化合物の同定のための、細胞ベースの一次スクリーンとして有用であることが示され得る。

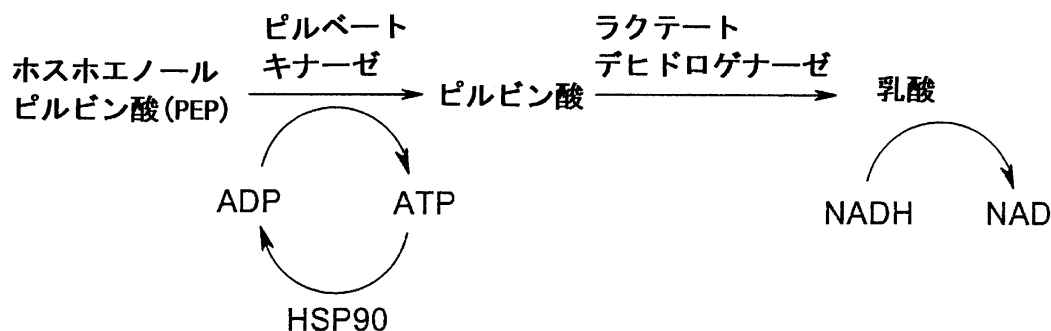
増殖阻害アッセイは、HSP90阻害剤の候補の評価のために用いられた。

【0639】

共役酵素ATPアーゼアッセイ

ATPアーゼアッセイを、Aliら、1993に記載されたピルベートキナーゼ/ラクテートデヒドロゲナーゼ結合アッセイを用いて行い、これを次のスキームに説明する。

【化 2 5 3】



10

HSP90により生じたADPは、ホスホエノールピルビン酸(PEP)を基質として用いて、ピルベートキナーゼによりリン酸化され、生成物としてATPおよびピルビン酸を産生する。次いで、ピルビン酸は、NADに変換されるNADHを用いて、ラクテートデヒドロゲナーゼにより乳酸に変換される。このNADH濃度の消費が、分光学的にモニターされる340 nmでの吸光度の減少を導く。よって、HSP90のATPアーゼ活性により発生するADPの各モルについて、1モルのNADHが用いられる。HSP90の添加の前に、酵素系は、ATP基質中に存在するいずれのADPを、ATPに変換する。これは、ATPよりもADPについてより強い親和性を示すHSP90のような酵素には重要である。

【0 6 4 0】

20

材料

化学薬品は、最高純度の市販で入手可能なものであり、すべての水溶液はAR水中につくられる。

- (1) 1 M Tris-HCl緩衝液、pH 7.5。
- (2) 100 mM KCl。
- (3) 100 mM MgCl₂。
- (4) 4℃で保存した、10 mg ml⁻¹ ホスホエノールピルビン酸(PEP、108 294、Roche Diagnostics Ltd.、Lewes、UK)。
- (5) -20℃で保存した、4 mg ml⁻¹ ATP (A-9187、Sigma Aldrich Ltd.、Poole、UK)
- (6) 4℃で保存した、35.5 mg ml⁻¹ NADH (837 075、Roche Diagnostics Ltd.)
- (7) 4℃で保存した、10 mg ml⁻¹ ピルベートキナーゼ(109 045、Roche Diagnostics Ltd.)
- (8) 4℃で保存した、10 mg ml⁻¹ ラクテートデヒドロゲナーゼ(127 221、Roche Diagnostics Ltd.)
- (9) 新たに調製した、15 mM ゲルダナマイシン(100% DMSO中)

30

【0 6 4 1】

方法

次のプロトコルを用いた：

- (1) (a) 1 M Tris 緩衝液 pH 7.5 10 ml、(b) 100 mM KCl 20 mlおよび(c) 100 mM MgCl₂ 6 mlを混合する。これは、緩衝液Aであり、アッセイの期間中37℃に保たれ、各日の最後に放棄する。
- (2) 適量の蒸留水(dH₂O)を、37℃でインキュベートする。
- (3) ATP 12.8 mgを、緩衝液A 2 mlに溶解し、氷上に保持する。
- (4) PEP 10 mgを、緩衝液A 1 mlに溶解し、氷上でインキュベートする。
- (5) 緩衝液A 0.25 mlをNADH 8.9 mgに添加し、氷上におく。
- (6) ピルベートキナーゼおよびラクテートデヒドロゲナーゼを氷上におく。
- (7) 参照のセルに、(a) 緩衝液A 360 μl、(b) dH₂O 520 μl、(c) ATP 溶液80 μlおよび(d) PEP 溶液40 μlを入れる。
- (8) テストセルに、(a) 緩衝液A 360 μl、(b) dH₂O 490 μl、(c) ATP 80 μl、(d) PEP 40 μl、(e) ピルベートキナーゼ20 μlおよび(f) ラクテートデヒドロゲナーゼ2 μlを入れ

40

50

る。

(9) キュベットの内容物を混合し、340 nmでの吸光度をゼロにする。次いで、NADH 2 μ l を添加すると、吸光度が上昇するはずである。安定なベースラインが得られるまで、反応を37°Cで追跡する。

(10) テストキュベットにHSP90を添加し、dH₂Oでキュベットの容積を1 mlに合わせ、適切な分光光度計(例えばShimadzu UV-240)を用いて、340 nmでの吸光度の減少を追跡する。

(11) ゲルダナマイシン2 μ lを添加し、340 nmでの吸光度の減少を追跡する。HSP90 ATPアーゼ活性は、工程9および10の速度の差により与えられる。

(12) 反応の速度(モル 分⁻¹ ml⁻¹)は、 $\Delta OD / (1000 \times 6200 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1})$ に由来し、ここで、6200の値は、NADHの吸光係数である。これは、速度を反応に用いたHSP90の質量(mg)またはモル量で割ることにより、比活性(モルATP 分⁻¹ mg⁻¹)またはターンオーバー(モル 分⁻¹ モル⁻¹)に変換され得る。

【0642】

コメント

(1) 酵母HSP90タンパク質の精製の詳細は、以前に記載されている(Panaretouら、1998)。37°Cでの酵母HSP90のATPアーゼ活性は、 ~ 0.7 モルATP 分⁻¹ mgタンパク質である。他のATPアーゼに比較して、この活性は非常に低く、よってHSP90調製物は、高度に精製されなければならない。

(2) 測定されたATPアーゼ活性が、バックグラウンドの紛れ込んだATPアーゼ活性ではなく、HSP90によることを示すために、活性がゲルダナマイシン感受性であることを示さなければならない。

(3) すべてのアッセイは、2 μ M のHSP90濃度で3重に行う。

(4) このアッセイは、比較的時間を消費し、よって処理量は低い。各アッセイは、終了するのに約60分かかる。

【0643】

マラカイトグリーンATPアーゼアッセイ

リンモリブデン酸塩錯体の形成に基づく、ホスフェートの測定のための比色アッセイは、安価な試薬を用いて、いくつかの工程で行うことができ、高処理量のスクリーニングに必要とされる自動化によく適している(例えばCoganら、1999参照)。無機ホスフェートを放出する酵素を、610nmで最大限の吸光度であり、青緑色を生じる、無機ホスフェートとモリブデン酸塩の反応により形成された錯体を用いる、カチオン性の色素であるマラカイトグリーンを用いて分析する(例えばBaykovら、1988; Harderら、1994; Maehamaら、2000)。該方法は、種々の非-HSP90 ATPアーゼについて、高処理量(例えばRumsfeldら、2000参照)および超高処理量のスクリーニングの形式(例えばLaveryら、2001参照)の両方において用いられる。しかしながら、この方法は、酸性のマラカイトグリーン試薬の存在下でのATPの非酵素的加水分解により、色の増加を引き起こすことにより、面倒である(例えばChanら、1986; Henkelら、1988参照)。このプロセスは、モリブデン酸塩により媒介され、試薬のすぐ後にクエン酸ナトリウムを添加することにより克服できる(例えばLanzettaら、1979; Schirmerら、1998; Baginskiら、1975参照)。この修飾は、他のATPアーゼについて記載された96ウェルマイクロタイタープレートアッセイ(例えばLanzettaら、1979参照)に適応されており、HSP90 ATPアーゼのための次のプロトコルを作り出し、これは高処理量のスクリーニングに適切である。

【0644】

材料

化学薬品は、最高純度の市販で入手可能なものであり、すべての水溶液はAR水中につくられる。無機ホスフェートでの汚染を最小限にする必要があるため、アッセイに用いる溶液および装置には、注意が払われるべきである。ガラス器具およびpHメーターは、使用前に蒸留水または脱イオン水で2重に洗浄し、可能であれば、プラスチック器具を用いるべきである。すべての手順において、手袋を着用する。

【0645】

- (1) イムロン96-ウェル(Thermo LabSystems、Basingstoke、UK)またはクリニプレート384ウェル平底ポリスチレンマルチウェルプレート(Thermo LabSystems)。
- (2) (a) 100 mM Tris-HCl、pH 7.4、(b) 20 mM KCl、(c) 6 mM MgCl₂のアッセイ緩衝液。4℃で保存。
- (3) 0.0812% (w/v) マラカイトグリーン(M 9636、Sigma Aldrich Ltd.、Poole、UK)。室温で保存。
- (4) 沸騰水(コメント1参照)中の2.32% (w/v) ポリビニルアルコールUSP (P 1097、Sigma Aldrich Ltd、Poole、UK)、冷却を許容し、室温で保存。
- (5) 6 M 塩酸中の5.72% (w/v) モリブデン酸アンモニウム。室温で保存。
- (6) 34% (w/v) クエン酸ナトリウム。室温で保存。
- (7) ATP、二ナトリウム塩、特別品質(519979、Boehringer Mannheim、Lewes、UK)。4℃で保存。
- (8) イー・コリ(E. coli)で発現された酵母HSP90タンパク質、>95%に精製(例えばPanaretouら、1998参照)、タンパク質0.5 mgを含む10 μlのアリコートとして、-80℃で保存。

10

【0646】

方法

次のプロトコルを用いた：

- (1) 使用する日に、ストック溶液からマラカイトグリーン試薬を調製する。(a) マラカイトグリーン2部、(b) ポリビニルアルコール1部、(c) モリブデン酸アンモニウム1部、および(d) 水2部を混合する。当初、試薬は濃茶色であるが、室温で約2時間放置後に、これは黄金色になり、使用する準備ができています。
- (2) 高処理量のスクリーニングアッセイのために、テスト化合物を200 μMで2.0%のDMSOに溶解し、化学ライブラリーに由来する娘プレート(daughter plates)に入れる。娘プレートから各サンプルの5 μlを、自動化された装置を用いてアッセイプレートの各ウェルに移す(コメント3参照)。これは、40 μMのウェル中の最終濃度を表す。96ウェルプレートの最初および最終の列は溶媒のみを含み、コントロールおよびバックグラウンドの値をそれぞれ表す。
- (3) IC₅₀値を測定するために、DMSO中の化合物のストック濃度の列を調製する。各化合物の比力価に従って、5つの適切な濃度を用いる。各濃度の1 μlのアリコートをアッセイプレートのウェルに移し、アッセイ緩衝液の4 μLを添加する。
- (4) アッセイ緩衝液にATPを溶解し、2.5 mMのストック濃度を得、室温で保存する。
- (5) ATP溶液の10 μlのアリコートを各ウェルに添加して、1 mMの最終アッセイ濃度を得る。
- (6) 使用の直前に、氷上でHSP90タンパク質を融かし、冷えたアッセイ緩衝液に、ストック濃度0.25 mg/mlで懸濁して、氷上に保存する。アッセイ緩衝液10 μlが添加されるバックグラウンドのウェルを除いて、各ウェルにストックHSP90 10 μlを添加することによりインキュベーションを開始し、最終アッセイ容量25 μlを得る。
- (7) プレートシェーカー(例えばWellmixx (Thermo LabSystems)またはMTS4 (IKA-Schuttler))を用いてプレートを振とうし(約2分)、プラスチックフィルムでふたをして37℃で3時間インキュベートする。
- (8) インキュベーションを停止するために、マラカイトグリーン試薬80 μlを各ウェルに添加し、再びプレートを振とうする。
- (9) 各ウェルに34%クエン酸ナトリウム10 μlを添加し(コメント2参照)、再び振とうする。これがコントロールにおいて青緑色の顕色を導くが、バックグラウンドは黄色っぽい。
- (10) 適切なプレートリーダー(例えばVictor 2、Perkin Elmer Life Sciences、Milton Keynes、UK)を用いて620 nmでの吸光度を測定する。上記の条件下で、コントロールの吸光度は0.7~1.0であり、バックグラウンドは0.15~0.20である；ノイズに対するシグナルの比は~30である。これらの条件を用いて得られたデータから算出されたZ' 因子(例えば

20

30

40

50

Zhangら、1999参照)は、0.8であり、アッセイがスクリーニングの目的に非常に適することを示した。

【0647】

コメント

- (1) ポリビニルアルコールを沸騰水中に溶解するのは困難であり、2～3時間の攪拌が必要である。
- (2) マラカイトグリーン試薬およびクエン酸ナトリウムの添加の間の間隔は、ATPの非酵素的加水分解を減少させるために、できる限り短く保つべきである。一旦クエン酸ナトリウムが添加されると、色は室温で4時間まで安定である。
- (3) 化合物は、ラピッドプレート96/384 (Zymark、Runcorn、UK)を用いてアッセイプレートに添加することができる。マルチドロップ384ディスペンサー(Thermo Labsystems、Basingstoke、UK)を簡便に用いて、試薬をプレートに添加することができる。
- (4) アッセイ条件は、記載したプロトコルのもとで酵素活性の直線性を達成するために、時間、タンパク質および基質濃度に関して最適化された。
- (5) 上記のアッセイプロトコルは96ウェルプレートで用いられるが、容積の減少は、384ウェルプレートの使用を容易に許容する。
- (6) ノイズに対するシグナル(S/N)は、次の式を用いて算出される：

$$(S-B) / \sqrt{(S \text{ の } SD)^2 + (B \text{ の } SD)^2}$$
- (7) HSP90の比活性を測定するために、無機ホスフェートの濃度(0～10 μM)の列を調製し、記載したようにして620 nmでの吸光度を測定する。比活性は、得られた検量線から算出される。

【0648】

ウェスタンブロットアッセイ

HSP90阻害剤の細胞への影響は、いくつかの分子マーカーを用いて測定され得る。既に述べたように、HSP90阻害は、いくつかの重要な細胞のシグナリングタンパク質の減少を導く。RAF-1は、ウェスタンブロットティングにより容易に検出することができ、HSP90阻害剤への曝露の後に、いくつかのヒト腫瘍細胞ラインにおいて減少することが示されている(例えばKellandら、1999; Hosteinら、2001; Schulteら、1998; Clarkeら、2000参照)。減少は、通常、6時間までに観察され、最大の減少は24時間で起こる。RAF-1と同様に、いくつかの他のHSP90クライアントタンパク質の減少は、イムノブロットティングにより測定でき、例えばCDK4、ERBB2である。しかしながら、これらのタンパク質のいくつかは、細胞ライン特異的であり、例えばERBB2は乳癌、甲状腺癌、腎臓癌およびある種の卵巣腫瘍細胞ラインで主に発現されることが記載されることが重要である。HSP90阻害剤のその他の非常に重要なマーカーは、熱ショックタンパク質70 (HSP70)である。HSP70のレベルのHSF-1 (熱ショック因子1)に依存する増加が、我々、および他のグループにより報告されており(例えばWhitesellら、1994; Clarkeら、2000参照)、この効果はHSP90阻害剤作用の肯定的な指標として用いることができる。記載されるイムノブロットティングの方法は標準の技術に基づくが、参照しやすいように詳細に記載される。

【0649】

材料

化学薬品は、最高純度の市販で入手可能なものである。

- (1) 17AAG、ゲルダナマイシン、およびラディシコールは、DMSO中の2 mMストックとして-20℃で保存される。
- (2) ヒト腫瘍細胞ライン(例えばATCCからの)を、4500mg/mlグルコース、10%ウシ胎児血清(FBS)、200 mM L-グルタミンおよび5 ml非必須アミノ酸を補ったイーグル培地ダルベッコ変法(DMEM)で、5% CO₂の加湿雰囲気下に37℃で培養する。
- (3) 溶解緩衝液：(a) 150 mM NaCl、(b) 50mM Tris-HCl、(c) 1% NP40、(d) 0.2 % ドデシル硫酸ナトリウム(SDS)、(e) 2 mM フェニルメチルスルホニルフルオリド(PMSF)、(f) 10 μg/l アプロチニン、(g) 10 μg/l ロイペプチン、(h) 1 mM オルトパナジン酸ナトリウム、(i) 0.5 mM ジチオトレイトール(DTT)、(j) 0.5 mM NaF、(k) 0.5 mM β-グリセロ

ホスフェート。要時に調製し、-20℃で保存。

(4) ビシンコニン酸(BCA)タンパク質アッセイ試薬(PerBio Science UK、Ltd.、Chester、UK)。

(5) カゼインブロッキング緩衝液 (PBS中の0.5%カゼイン、0.02%チメロサル)。4℃で2週間まで保存。

(6) 洗浄緩衝液 (0.05% Tween 20を含むリン酸緩衝食塩水(PBS))。

(7) Tris-グリシン勾配ポリアクリルアミドプレキャストゲル(4~20 %) (厚さ1 mm) (Novex、Invitrogen、Groningen、NL)。

(8) ニトロセルロースメンブレン(孔サイズ0.2 μm) (Invitrogen、Groningen、NL)。

(9) ポンソーレッドステイン(30% TCA/30% BSA中に2% w/v、Sigma Aldrich Ltd.、Pool、UK)。

(10) 強化化学発光(スーパーシグナル)試薬(PerBio Science UK、Ltd.、Chester、UK)。

(11) 写真フィルム(Hyperfilm ECL、Amersham Pharmacia Biotech、Little Chalfont、Bucks、UK)。

【0650】

方法

次のプロトコルを用いた：

(1) 細胞(約 4×10^6)を、溶解緩衝液100 μl中に、氷上に30分間で溶解する。溶解緩衝液を添加する際に、Gilson P200ピペットを用いて、ピペット操作を上下することにより細胞を破碎する。

(2) 溶解液を、4℃、13,000 rpmで10分間スピンし、上清を回収して-70℃で保存する。

(3) BCAタンパク質アッセイ試薬でタンパク質濃度を測定する。

(4) 細胞溶解液のサンプル(50 μg タンパク質/レーン)を、ゲルにロードし、タンパク質を、4~20 % Tris-グリシンゲルを用いてSDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動(SDS-PAGE)により分離する。

(5) 入手可能な装置に最適な条件を用いて、タンパク質をニトロセルロースメンブレンに移す。例えばマイティースモールトランスファーシステム(Hoeffer TE22 Mini Tank Transphor Unit、Amersham Pharmacia Biotech、Little Chalfont、Bucks、UK)を用いて150 mAで2時間である。この段階において、通常、メンブレンをポンソーレッド溶液で5分間染色してタンパク質のバンドを視覚化し、等量のローディングを確認する。

(6) プロットしたニトロセルロースメンブレンを、カゼインブロッキング緩衝液中で少なくとも1時間、室温で、一定の振動でブロックする(例えばGyro-Rocker STR9 (Stuart)を用いて)。

(7) 全ての一次抗体を、カゼインブロッキング緩衝液中で、推奨される希釈に希釈し(以下の表参照)、ニトロセルロースメンブレンと、一晩、室温で、振動しながらインキュベートする。

(8) ニトロセルロースメンブレンを、洗浄溶液で各10分、2回洗浄し、適切な酵素で標識された二次抗体(以下の表参照)中で1時間、室温で振動しながらインキュベートする。抗マウスおよび抗ラビットの両方の二次抗体を、カゼインブロッキング緩衝液中で1:1000に希釈した。

(9) ニトロセルロースメンブレンを、洗浄溶液で各10分、4回洗浄する。

(10) タンパク質のバンドを、強化化学発光試薬を用いて、製造業者により記載されたようにして視覚化し、写真フィルムに露光する(通常、1~5分の間の露光が必要である)。

【0651】

【表 7】

表 7 ウェスタンブロッティングに用いた抗体の出典および希釈			
マーカートンパク質	出典	一次抗体の希釈	二次抗体 (a)
ポリクローナルラビ ット RAF-1 (C-19)	(b)	1:500	抗-ラビット-IgG-HRP
モノクローナルマウ ス HSP70 SPA-810	(c)	1:1000	抗-マウス-IgG-HRP
ポリクローナルラビ ット CDK4 (C-22)	(b)	1:1000	抗-ラビット-IgG-HRP

(a) 全て Amersham Pharmacia Biotech., Little Chalfont, Bucks, UK から。

(b) Santa Cruz Biotechnology, Inc., Autogen Bioclear UK, Ltd., Calne, UK。

(c) Bioquote, York, UK。

【0652】

コメント

- (1) タンパク質のバンドは、通常、視覚的に評価される。デンストメトリーは、バンドの強度が写真フィルムの直線の範囲を超過し得るので、HSP70発現の評価について信頼できない方法であることが示されている。
- (2) 実験の時間の点を選択する場合に、ある細胞ラインにおいて、RAF-1タンパク質のレベルが24時間後に回復することを記載することが重要である。
- (3) ウェスタンブロッティングは、現在、17AAGフェーズI臨床試験において、末梢血リンパ球および腫瘍組織におけるこれらの薬力学的マーカーを分析し、化合物が作用のその提案された機構を介して作用しているかを測定するのに用いられている。

【0653】

- (4) RAF-1は、全ての末梢血リンパ球において発現されるわけではなく、患者間の変動を示す(発表されていない所見)。末梢血リンパ球におけるクライアントタンパク質の減少を試験するためのその他のマーカーが、チロシンキナーゼLCKであることが測定されている。

- (5) HSP90阻害に続くHSP70の発現の増加は、メッセンジャーRNAレベルで測定することもできる。マイクロアレイ分析を用いる、HSP90阻害剤の、HSP70およびその他の遺伝子の発現への影響を測定するためのこのような方法は、発表されている(例えばClarkeら、2000参照)。

【0654】

ELISA

ウェスタンブロッティングは、細胞ラインおよび組織溶解液におけるタンパク質発現のレベルを評価するために普遍的に用いられる技術になってきているが、各ゲルに含まれるサンプルの数は限られている。加えて、低いレベルで発現しているタンパク質を検出するには比較的多数の細胞が必要であり、精密な定量は困難である。

【0655】

細胞ベースのELISA法(例えばStockwellら、1999; Versteegら、2000参照)は、新規な、機構ベースの阻害剤の薬力学的効果を評価するためのいくつかの利点を提供し、先導する同定および最適化の反復されるプロセスの間に同定された阻害剤の比較のために選択される方法であり得る。該技術は、化合物の有効性を迅速に評価するのと共に、それらの作用

の分子的な機構を探索するのに用いることができる。ELISAで可能なサンプル処理量の増加は、化合物を種々の用量および曝露時間で、多様な重複測定で同時に研究することができることを意味する。また、観察あたりに必要な細胞の数は、イムノブロットングに必要なものに比べて大きく減少させることができる。アッセイは、マイクロタイタープレートで増殖し、処理された細胞に直接行うことができ、したがって細胞溶解液の調製の必要性を除去する。ELISA技術は、理論的には、それに対する抗体が入手可能ないずれの細胞のタンパク質または翻訳後修飾に用いることができ、結果は少なくとも半定量的である。

【0656】

材料

化学薬品は、最高純度の市販で入手可能なものである。

(1) 4500 mg/ml グルコース、10% ウシ胎児血清(FBS)、200 mM L-グルタミン、および5 ml 非必須アミノ酸を補ったイーグル培地ダルベッコ変法(DMEM) (CSSD、Institute of Cancer Research、London、UK)で、5% CO₂の加湿雰囲気下に、37℃で培養したヒト結腸腫瘍細胞ライン(例えばAmerican Tissue Culture Collection、ATCC からのHCT116 および HT29)。

(2) 96ウェルファルコン透明マイクロタイター組織培養プレート(BD Labware、Hospital Management and Supplies、Ltd.、Northampton、UK)。

(3) dH₂O 中で希釈したDMSO (8%)。

(4) DMSO 中に溶解した、所望の濃度のHSP90阻害剤。

(5) 固定溶液(0.25% グルタルアルデヒド、3% パラホルムアルデヒドおよび0.25% Triton-X 100) (すべてSigma Aldrich Ltd、Poole、UKから)。

(6) 日々調製するブロッキング溶液(PBS中の5%ドライミルク(Marvel))。

(7) 抗HSP70 モノクローナル抗体(SPA 810、Bioquote、York、UK)。

(8) DELFIA(登録商標)洗浄緩衝液、増強溶液、アッセイ緩衝液およびユーロピウム標識抗-マウスIgG (1244-1330) (PerkinElmer Life Sciences、Milton Keynes、UK)。

(9) BCAタンパク質アッセイ試薬(Perbio Science UK Ltd.、Chester、UK)。

【0657】

方法

次のプロトコルを用いた：

(1) 細胞(42,000 細胞/ml; 8000細胞/190 μl/ウェル)を、手動またはマルチドロップディスペンサー(Thermo Labsystems、Basingstoke、UK)を用いて配置する。

(2) 細胞を、5% CO₂雰囲気中に37℃で36時間インキュベートする。

(3) 8% DMSO (コントロール)または8% DMSOに溶解した化合物10 μlを、各ウェルに入れる(これは、各ウェル中に0.4% DMSOの最終濃度となる)。

(4) DMSOまたは化合物存在下に、細胞を48時間までインキュベートする。

(5) 手で培地を「払い落とし(Flick out)」、固定溶液100 μlの添加により、細胞を固定して透過できるようにする。37℃で30分間インキュベートする。

(6) 自動化洗浄機(Wellwash 5000テンプレートスタッカーウォッシャーまたはWellwash Ascentシングルプレートウォッシャー、Thermo Labsystems、Basingstoke、UK)を用いて、プレートをPBS中で2回洗浄する。

(7) ブロッキング溶液(100 μl)の添加によりプレートをブロックし、30分間インキュベートする。

(8) PBS中で0.95 μg/mlに希釈された一次抗体100 μlを、各ウェルに添加して、プレートを1.5時間インキュベートする。プレートを、DELIFIA(登録商標)洗浄溶液で1回洗浄する。

(9) DELFIA (登録商標)アッセイ緩衝液で75 ng/mlに希釈したユーロピウム標識抗-マウスIgG 100 μlを添加して、1時間インキュベートする。前と同じようにして、プレートをDELIFIA(登録商標)洗浄溶液で1回洗浄する。

(10) 各ウェルに、DELIFIA (登録商標)増強溶液100 μlを添加する。

(11) 時間分解測定モードを用いて、Victor 2 1420 マルチラベルカウンター(Perkin Elmer Life Sciences、Milton Keynes、UK)で蛍光(615 nm)を測定する。

(12) プレートにPBSで1回洗浄し、各ウェルにBCA試薬200 μ lを添加することによりタンパク質濃度を測定し、1~2分間振とうし、37℃で30分間インキュベートする。570 nmで吸光度を読む。

(13) ウェル中のタンパク質に標準化することにより、ELISAの結果を表す(570 nmでのODで割ったEuカウント(cpm))。HSP70発現へのHSP90阻害剤の影響を、DMSO処理のコントロールと比較する。

【0658】

コメント

(1) 96ウェルプレートに配置した細胞を、プラスチックの箱の中でインキュベートしてウェルの外からの蒸発を減少させる。加えて、ELISAインキュベーションの工程を、37℃の実験室のインキュベーター内の湿性の環境、例えば湿ったティッシュペーパーをつめたプラスチックの箱の中で行う。

(2) マイクロタイタープレートへの全ての添加は、マルチチャンネルピペット、またはより多数のプレートについてはマルチドロップ(Thermo Labsystems, Basingstoke, UK)のような自動化されたディスペンサーを用いて達成することができる。

(3) 簡便のために、化合物の効果をいくつかの時間点で調べる場合には、ELISAを、固定化工程の後にプレートを4℃で保存する(容器の中で)、バッチで行うことができる。この場合、プレートを固定化の後に1回だけ洗浄し、最初のELISA工程(上記の工程6)の直前にもう一度洗浄する。加えて、全てのプレートを、その後のタンパク質定量のために保存することができる。

(4) 測定されたユーロピウムのカウントおよびタンパク質測定の両方の再現性は、10~15% (CV)の間であった。

(5) DELFIA(登録商標)試薬(例えばHemmilaおよびWebb, 1997参照)は、細胞ベースのELISAでルーチンに用いられている。この終点は、高い感度を提供し、時間分解測定が非特異的な蛍光からの干渉を減少する。しかしながら、ホースラディッシュペルオキシダーゼ二次抗体コンジュゲート、および終点の測定のために比色(例えばテトラメチルベンジジン)または化学発光試薬(例えばECL試薬(Amersham Pharmacia Biotech, Little Chalfont, Bucks, UK))を用いることも可能である。

(6) 二次抗体のみからなるブランク(すなわち一次抗体なし)とともに、適切な一次抗体のコントロール(例えばIgGに一致するアイソタイプ)を、試薬の濃度の最適化プロセスの間にアッセイに含むことが推奨される。

【0659】

増殖阻害アッセイ

行った増殖阻害アッセイは、以前に記載されたものに基づいた(Kellandら, 1993)。ヒト結腸腫瘍細胞HCT116およびHT29 (American Tissue Culture Collection)を、96ウェル組織培養プレートに播種し(ウェル当たり約1600~2000細胞)、36時間接着するのを許容した。8つのウェルを化合物の濃度の並びからの1つの濃度で処理し、96時間インキュベートした。細胞を、氷冷10% トリクロロ酢酸 (TCA)で固定した。次いで、プレートを水で5回洗浄し、空気乾燥し、1% 酢酸中の0.4 % スルホローダミンB (SRB)で10分間染色した。SRB染色を10 mM Tris-HCl中で可溶化し、タイターテックマルチスキャンMCC/340 MKIIプレートリーダー(Flow Laboratories, IEC, Basingstoke, Hampshire)を用いて540 nmで吸光度を測定した。吸光度の値は全タンパク質含量に相当し、細胞増殖の尺度として用いられる。これらの値を、log/直線のグラフ用紙にプロットし、コントロールの細胞増殖に比べて細胞増殖を50%阻害する薬剤の濃度としてIC50を算出した。

【0660】

生物学的データ

マラカイトグリーンATPアーゼアッセイ

上記のマラカイトグリーンアッセイを用いて評価した本発明のいくつかの化合物についてのHSP90 ATPアーゼ活性の阻害(IC50、 $\pm$ SD、n =3~5の場合)を、次の表にまとめる。基質濃度は1 mM ATP (Km= 0.44 mM)を用いた。ゲルダナマイシンおよび17AAGの値は、比較

10

20

30

40

50

のために含める。共役酵素アッセイにおいて、ゲルダナマイシンは、5 μ MのIC50をもつ。

【0661】

【表8】

表 8	
HSP90 ATP アーゼ阻害	
化合物	IC50 (μ M)
CCT018159	9.2 $\pm$ 0.65
CCT018158	19.0
CCT018157	60.5 $\pm$ 8.0
CCT018156	52.8 $\pm$ 12
CCT016391	>100
ゲルダナマイシン	4.8 $\pm$ 0.8
17AAG	8.7 $\pm$ 2.3

10

【0662】

20

ウェスタンブロッティングアッセイ

HSP70およびクライアントタンパク質(CDK4)発現に対するCCT018159の影響を、上記のようにしてウェスタンブロッティングアッセイを用いて評価した。化合物への曝露の後のHSP70の上昇(細胞ベースのELISAを用いても観察された)が確認された。

【0663】

図1は、A2780ヒト卵巣癌細胞の17AAG (5 $\times$ IC50に等しい60 nM)への曝露の後の、種々の時間でのHSP70 (誘導された)およびRAF-1 (減少された)の発現を示すイムノブロットである。

【0664】

図2は、HT29細胞を種々の濃度のCCT018159および17AAGに曝露した24時間後のCDK4 (減少された)、HSP70 (誘導された)、およびGAPDHの発現を示すイムノブロットである。

30

【0665】

HT29細胞では、CCT018159がHSP70発現を上昇させた。化合物への曝露の後にこのタンパク質が上昇された程度は、17AAGについて観察されたものと同様であった。グリセルアルデヒドホスフェートデヒドロゲナーゼ(GAPDH)を、各レーンのタンパク質のローディングを比較するのに用いた。

【0666】

同じ時間点において、かつ化合物の同じ濃度を用いて、クライアントタンパク質CDK4は減少した。これらの結果は、17AAGおよびその他のHSP90阻害剤で観察されたものと同様である(Kellandら、1999; Hosteinら、2001; Schulteら、1998)。

40

【0667】

ELISA

分子マーカーHSP70の発現への本発明の種々の化合物の効果を、上記のようにして、細胞ベースのELISAおよびHCT116細胞中のHSP70に対する特異的モノクローナル抗体を用いて測定した。結果を次の表にまとめる。化合物への曝露の後の細胞のタンパク質は、上記の方法で記載したようにしてBCAアッセイを用いて測定した。

【0668】

【表 9】

表 9 分子マーカーへの影響				
化合物	HSP70 の%増加 (DMSO コントロールに比較し た、標準化したユーロ ピウムのカウント)		細胞のタンパク質 (% DMSO コントロール)	
DMSO	100	100	100	100
1 μ M ゲルダナマイシン	169	270	75.3	46.3
10 μ M CCT018159	158	278	20.8	50.0
10 μ M CCT018157	105	103	21.2	91.3
10 μ M CCT016391	-	95.0	-	96.8

10

【0669】

20

結果は、HCT116細胞において、HSP70が、CCT018159 (10 μ M)への48時間の曝露のあとに2.8倍まで誘導されたことを示す。同時に、BCAにより測定された細胞のタンパク質は、DMSOコントロールの50～80%に減少された。これらの結果は、ゲルダナマイシン(1 μ M)で得られた結果と同様であった。これは、クライアントタンパク質の減少およびHSP90の上昇とならしめる化合物の濃度における細胞増殖阻害を示す。

【0670】

増殖阻害アッセイ

上記の増殖阻害アッセイを用いて評価した、HCT116およびHT29ヒト結腸腫瘍細胞ラインの増殖に対する、本発明の種々の化合物の影響を、次の表にまとめる。

【0671】

30

【表 10】

表 10 96 時間増殖阻害		
化合物	IC50 (μ M)	
	HCT116	HT29
CCT018159	4.5	13.5
CCT018157	26.0	14.0
ゲルダナマイシン	0.07	0.05
17AAG	0.1	0.01

40

【0672】

上記は、本発明の原理、好ましい実施形態、および操作の形態を記載している。しかしながら、本発明は、論じた特定の実施形態に限定されると解釈されるべきではない。代わりに、上記の実施形態は、限定的であるというよりも実例とみなされるべきであり、従属クレームにより定義されるように、本発明の範囲からそれることなく当業者によりこれらの実施形態に変形をなすことができることが認識されるべきである。

50

【0673】

参考文献

本発明および本発明が関連する当該技術の状態をより十分に記載し、開示するために、いくつかの特許および出版物を上記で引用する。これらの参考文献の全体の引用を以下に示す。これらの参考文献のそれぞれは、本発明の開示に参照としてその全てが組み込まれる。

【0674】

Ali JA, Jackson AP, Howells AJおよびMaxwell A. 1993 "The 43 kilodalton N-terminal fragment of the DNA gyrase β protein hydrolyses ATP and binds coumarin drugs", Biochemistry, Vol. 32, pp. 2717~2724. 10

Anderson C, Freeman J, Lucus LH, Farley M, Dalhoumi HおよびWidlanski TS. 1997 "Estrone sulfatase: probing structural requirements for substrate and inhibitor recognition", Biochemistry, Vol. 36, pp. 2586~2594.

Argon YおよびSimen BB. 1999 "Grp94, an ER chaperone with protein and peptide binding properties", Semin. Cell Dev. Biol., Vol. 10, pp. 495~-505.

Baginski ES, Epstein EおよびZak B. 1975 "Review of phosphate methodologies", Ann. Clin. Lab. Sci., Vol. 5, pp. 399~416.

Baker W, Chadderton J, Harborne JBおよびOllis WD. 1953 "Pt I. A new synthesis of isoflavones", J. Chem Soc, p.1852.

Baker W, Harborne JBおよびOllis WD. 1953 "Pt II. A new synthesis of isoflavones, 5:7:2'-trihydroxyisoflavones", J. Chem. Soc., p.1860. 20

Bass RJ. 1976 "Synthesis of chromones by cyclization of 2-hydroxyphenyl ketones with boron trifluoride-diethyl ether and methanesulphonyl chloride", J. Chem. Soc., Chem. Commun., p.78.

【0675】

Baykov AA, Evtushenko OAおよびAvaeva SM. 1988 "A malachite green procedure for orthophosphate determination and its use in alkaline phosphatase-based enzyme immunoassay", Anal. Biochem., Vol. 171, pp. 266~270.

Berk SC, Knochel PおよびYeh MCP. 1988 "General approach to highly functionalized benzylic organometallics of zinc and copper", J. Org. Chem., Vol. 53, pp. 5789 ~5791. 30

Chan KM, Delfert DおよびJunger KD. 1986 "A direct colorimetric assay for Ca^{2+} stimulated ATPase activity", Anal. Biochem., Vol. 157, pp. 375~380.

Chen C-F, Chen Y, Dai KD, Chen P-L, Riley DJおよびLee W-H. 1996 "A new member of the hsp90 family of molecular chaperones interacts with the retinoblastoma protein during mitosis and after heat shock", Mol. Cell. Biol., Vol. 16, pp. 4691~4699.

Chiosis G, Timaul MN, Lucas B, Munster PN, Zheng FF, Sepp-Loenzino LおよびRosen N. 2001 "A small molecule designed to bind to the adenine nucleotide pocket of HSP90 causes Her2 degradation and the growth arrest and differentiation of breast cancer cells", Chem. Biol., Vol. 8, pp. 289~299. 40

【0676】

Clarke PA, Hostein I, Banerji U, Stefano FD, Maloney A, Walton M, Judson IおよびWorkman P. 2000 "Gene expression profiling of human colon cancer cells following inhibition of signal transduction by 17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin, an inhibitor of the HSP90 molecular chaperone", Oncogene, Vol. 19, pp. 4125~33.

Cogan EB, Birrell GBおよびGriffith OH. 1999 "A robotics-based automated assay for inorganic and organic phosphates", Anal. Biochem., Vol. 271, pp. 29~35.

Connell P, Ballinger CA, Jiang J, Wu Y, Thompson LJ, Hohfeld JおよびPatterson C. 2001 "The co-chaperone CHIP regulates protein triage decisions mediated by heat 50

- shock proteins", Nature Cell Biol., Vol. 3, pp. 93~96.
- Conroy SEおよびLatchman DS. 1996 "Do heat shock proteins have a role in breast cancer?", Brit. J. Cancer, Vol. 74, pp. 717~721.
- Deboer C, Meulman PA, Wnuk RJおよびPeterson DH. 1970 "Geldanamycin, a new antibiotic", J. Antibiot. (Tokyo), Vol. 23, pp. 442.

【0677】

- Farkas J, Bekassy S, Agai B, Hegedus MおよびFigueras F. 2000 "Acylation of resorcinol on clay catalysts", Syn. Commun., Vol. 30, pp. 2479.
- Felts SJ, Owen BAL, Nguyen P, Trepel J, Donner DBおよびToft DO. 2000 "The HSP90-related protein TRAP1 is a mitochondrial protein with distinct functional properties", J. Biol. Chem., Vol. 5, pp. 3305~3312. 10
- Hajipour AR, Baltork IMおよびKianfar G. 1998 "Bis (1-benzyl-4-aza-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane) peroxodisulphate: a mild and efficient oxidant for cleavage of nitrogen double bonds and oxidation of alcohols under anhydrous conditions", Bull. Chem. Soc. Japan, Vol. 71, pp. 2655.
- Harder KW, Owen P, Wong LKH, Aebersold R, Clark-Lewis IおよびJirik FR. 1994 "Characterization and kinetic analysis of the intracellular domain of human protein tyrosine phosphatase β (HPTP β) using synthetic phosphopeptides", Biochem. J., Vol. 298, pp. 395~401.

【0678】

- Hemmila IおよびWebb S. 1997 "Time-resolved fluorometry: an overview of the labels and core technologies for drug screening applications", Drug Discovery Today, Vol. 2, pp. 373~381. 20
- Henkel RD, Vandeberg JLおよびWalsh RA. 1988 "A microassay for ATPase", Anal. Biochem., Vol. 169, pp. 312~318.
- Hickey E, Brandon SE, Smale G, Lloyd DおよびWeber LA. 1999 "Sequence and regulation of a gene encoding a human 89-kilodalton heat shock protein", Mol. Cell. Biol., Vol. 9, pp. 2615~2626.
- Hoang AT, Huang J, Rudra-Gonguly N, Zheng J, Powell WC, Rabindron SK, Wu C およびRoy-Burman P. 2000 "A novel association between the human heat shock transcription factor I (HSF1) and prostate adenocarcinoma", Am. J. Pathol., Vol. 156, pp. 857~864. 30
- Hostein I, Robertson D, Di Stefano F, Workman PおよびClarke PA. 2001 "Inhibition of signal transduction by the HSP90 inhibitor 17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin results in cytostasis and apoptosis", Cancer Res., Vol. 61, pp. 4003~4009.

【0679】

- Jameel A, Skilton RA, Campbell TA, Chander SK, Coombes RCおよびLuqmani YA. 1992 "Clinical and biological significance of HSP89a in human breast cancer", Int. J. Cancer, Vol. 50, pp. 409~415. 40
- Jolly CおよびMorimoto RI. 2000 "Role of the heat shock response and molecular chaperones in oncogenesis and cell death", J. Natl. Cancer Inst., Vol. 92, pp. 1564~1572.
- Kawanishi K, Shiozaki H, Doki Y, Sakita I, Inoue M, Yano M, Tsujinata T, Shamma A およびMonden M. 1999 "Prognostic significance of heat shock proteins 27 and 70 in patients with squamous cell carcinoma of the esophagus", Cancer, Vol. 85, pp. 1649~1657.
- Kelland LR, Abel G, McKeage MJ, Jones M, Goddard PM, Valenti M, Murrer BAおよびHarrap KR. 1993 "Preclinical antitumour evaluation of bis-acetalo-amino-dichlorocyclohexylamine platinum (IV): an orally active platinum drug", Cancer Research, 50

Vol. 53, pp. 2581~2586.

Kelland LR, Sharp SY, Rogers PM, Myers TGおよびWorkman P. 1999 "DT-diaphorase expression and tumor cell sensitivity to 17-allylamino, 17 demethoxygeldanamycin, an inhibitor of heat shock protein 90", J. Natl. Cancer Inst., Vol. 91, pp. 1940~1949.

Khilya VP, Aitmambetov A, Ismailov MおよびGrishko LG. 1994 "Synthetic and modified isoflavanoids XV. Interaction of synthetic analogs of isoflavones with hydrazine hydrate and its derivatives", Chem. Natural Compounds, Vol. 30, pp. 580~583.

【 0 6 8 0 】

10

Knochel P, Yeh MCP, Berk SおよびTalbert J. 1988 "Synthesis and reactivity towards acyl chlorides and enones of the new highly functionalized copper reagents RCu(CN)ZnI", J. Org. Chem., Vol. 53, pp. 2390.

Kwon HJ, Yoshida M, Abe K, Horinouchi SおよびBepple T. 1992 "Radicicol, an agent inducing the reversal of transformed phenotype of src-transformed fibroblasts", Biosci., Biotechnol., Biochem., Vol. 56, pp. 538~539.

Lanzetta PH, Alvarez LJ, Reinach PSおよびCandia OA. 1979 "An improved assay for nanomole amounts of inorganic phosphate", Anal. Biochem., Vol. 100, pp. 95~97.

Lavery P, Brown MJBおよびPope AJ. 2001 "Simple absorbance-based assays for ultra-high throughput screening", J. Biomol. Screen., Vol. 6, pp. 3~9.

20

Le QTH, Umetani S and Matsui M. 1997 "Ion-size recognition of group 13 metals (Al^{3+} , In^{3+}) with modified β -diketones", J. Chem. Soc. Dalton Trans., Vol. 20, pp. 3835~3840.

Lebeau J, Le Cholony C, Prosperi MTおよびGoubin G. 1991 "Constitutive overexpression of 89 kDa heat shock protein gene in the HBL100 mammary cell line converted to a tumorigenic phenotype by the EJ/T24 Harvey-ras oncogene", Oncogene, Vol. 6, pp. 1125~1132.

Leigh WJおよびArnold DR. 1979 "Photochemical and thermal rearrangements of some 3H-pyrazoles", Can. J. Chem., Vol. 57, pp. 1186~1200.

Maehama T, Taylor GS, Slama JTおよびDixon JE. 2000 "A sensitive assay for phosphoinositide phosphatases", Anal. Biochem., Vol. 279, pp. 248~250.

30

Maloney A, Walton MI, Sharp SY, Kelland LR, Jarman M, Prodromou C, Pearl LおよびWorkman P. 1999 "Structure-activity relationships of the HSP90 inhibitor 17-allylamino 17-demethoxy geldanamycin analogues (17AAG)", Clin. Cancer Res., Vol. 5, pp. 3781.

【 0 6 8 1 】

Marcu MG, Chadli A, Bouhouche I, Catelli MおよびNeckers L. 2000a "The heat shock protein 90 antagonist novobiocin interacts with a previously unrecognized ATP-binding domain in the carboxyl terminus of the chaperone", J. Biol. Chem., Vol. 275, pp. 37181~37186.

40

Marcu MG, Schulte TWおよびNeckers L. 2000b "Novobiocin and related coumarins and depletion of heat shock protein 90-dependent signaling proteins", J. Natl. Cancer Inst., Vol. 92, pp. 242~248.

Martin KJ, Kritzman BM, Price LM, Koh B, Kwan CP, Zhang X, MacKay A, O'Hare MJ, Kaelin CM, Mutter GL, Pardee ABおよびSager R. 2000 "Linking gene expression patterns to therapeutic groups in breast cancer", Cancer Res., Vol. 60, pp. 2232~2238.

Morimoto RI. 1998 "Regulation of the heat shock transcriptional response: cross talk between a family of heat shock factors, molecular chaperones, and negative regulators", Genes and Dev., Vol. 12, pp. 3788~3796.

50

【0682】

Nakano T, Alonso J, Grillet RおよびMartin A. 1979 "Pt1, Isoflavonoids of the bark of dipteryx odorata willd (Aubl)", J. Chem. Soc., pp. 2107.

Neckers L, Schulte TWおよびMomnaugh E. 1999 "Geldanamycin as a potential anti-cancer agent: its molecular target and biochemical activity", Invest. New Drugs, Vol. 17, pp. 361~373.

Ochel H-J, Eichhorn KおよびGademann G. 2001 "Geldanamycin: the prototype of a class of antitumor drugs targeting the heat shock protein 90 family of molecular chaperones", Cell Stress and Chaperones, Vol. 6, pp. 105~112.

Page J, Heath J, Fulton R, Yalkowsky E, Tabibi E, Tomaszewski J, Smith AおよびRoldman L. 1997 "Comparison of geldanamycin (NSC-122750) and 17 allylaminogeldanamycin (NSC-330507D) toxicity in rats", Proc. Am. Assoc. Cancer Res., Vol. 38, pp. 308.

Panaretou B, Prodromou C, Roe SM, O'Brien R, Ladbury JE, Piper PWおよびPearl LH. 1998 "ATP binding and hydrolysis are essential to the function of the HSP90 molecular chaperone in vivo", EMBO J., Vol. 17, pp. 4829~4836.

Penning TD, Kramer SW, Lee LF, Collins PW, Koboldt CM, Seibert K, Veenhuizen AW, Zhang YYおよびIsakson PC. 1997 "3,4-diarylpyrazoles: Potent and Selective Inhibitors of Cyclooxygenase-2", Bioorg. & Med. Chem. Lett., Vol. 7, pp. 2121~2124.

【0683】

Pratt WB. 1997 "The role of the HSP90-based chaperone system in signal transduction by nuclear receptors and receptors signalling via MAP kinase", Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol., Vol. 37, pp. 297~326.

Prodromou CおよびPearl LH. 2000a "Structure and in vivo function of HSP90", Curr. Opin. Struct. Biol., Vol. 10, pp. 46~51.

Prodromou C, Roe SM, O'Brien R, Ladbury JE, Piper PWおよびPearl LH. 1997 "Identification and structural characterization of the ATP/ADP-binding site in the HSP90 molecular chaperone", Cell, Vol. 90, pp. 65~75.

Prodromou C, Panaretou B, Chohan S, Siligardi G, O'Brien R, Ladbury JE, Roe SM, Piper PWおよびPearl LH. 2000b "The ATPase cycle of HSP90 drives a molecular 'clamp' via transient dimerization of the N-terminal domains", EMBO J., Vol. 19, pp. 4383~4392.

【0684】

Roe SM, Prodromou C, O'Brien R, Ladbury JE, Piper PWおよびPearl LH. 1999 "Structural basis for inhibition of the HSP90 molecular chaperone by the antitumor antibiotics radicicol and geldanamycin", J. Med. Chem., Vol. 42, pp. 260~266.

Rumsfeld J, Ziegelbauer KおよびSpaltmann F. 2000 "High-throughput assay for inorganic pyrophosphatases using the cytosolic enzymes of *Saccharomyces cerevisiae* and human as an example", Protein Expr. Purif., Vol. 18, pp. 303~309.

Rutherford SLおよびLindquist S. 1998 "HSP90 as a capacitor for morphological evolution", Nature, Vol. 396, pp. 336~342.

Scheibel TおよびBuchner J. 1998 "The HSP90 complex-A super-chaperone machine as a novel drug target", Biochem. Pharmacol., Vol. 56, pp. 675~682.

Schirmer EC, Queitsch C, Kowal AS, Parsell DAおよびLindquist S. 1998 "The ATPase activity of hsp104, effects of environmental conditions and mutations", J. Biol. Chem., Vol. 273, pp. 15546~15552.

【0685】

Schnur RC, Corman ML, Gallascun RJ, Cooper BA, Dee MF, Doty JL, Muzzi ML, Diorio CI, Barbacci EGおよびMiller PE. 1995a "erbB2 oncogene inhibition by geldanamycin

n derivatives: synthesis, mechanism of action, and structure-activity relationships", J. Med. Chem., Vol. 38, pp. 3813~3820.

Schnur RC, Corman ML, Gallascun RJ, Cooper BA, Dee MF, Doty JL, Muzzi ML, Moyer JD, Diorio CI および Barbacci EG. 1995b "Inhibition of the oncogene product p185erbB2 in vitro and in vivo by geldanamycin and dihydrogeldanamycin derivatives", J. Med. Chem., Vol. 38, pp. 3806~3812.

Schulte TW, Akinaga S, Murakata T, Agatsuma T, Sugimoto S, Nakano H, Lee YS, Simen BB, Argon Y, Felts S, Toft DO, Neckers LM および Sharma SV. 1999 "Interaction of radicicol with members of the heat shock protein 90 family of molecular chaperones", Mol. Endocrinology, Vol. 13, pp. 1435~1448. 10

Schulte TW, Akinaga S, Soga S, Sullivan W, Sensgard B, Toft D および Neckers LM. 1998 "Antibiotic radicicol binds to the N-terminal domain of HSP90 and shares important biologic activities with geldanamycin", Cell Stress and Chaperones, Vol. 3, pp. 100~108.

Schulte TW および Neckers LM. 1998 "The benzoquinone ansamycin 17 allylamino-17-demethoxygeldanamycin binds to HSP90 and shares important biologic activities with geldanamycin", Cancer Chemother. Pharmacol., Vol. 42, pp. 273~279.

【 0 6 8 6 】

Smith DF. 2001 "Chaperones in signal transduction", in: Molecular chaperones in the cell (P Lund, ed.; Oxford University Press, Oxford and NY), pp. 165~178. 20

Smith DF, Whitesell L および Katsanis E. 1998 "Molecular chaperones: Biology and prospects for pharmacological intervention", Pharmacological Reviews, Vol. 50, pp. 493~513.

Soga S, Neckers LM, Schulte TW, Shiotsu Y, Akasaka K, Narumi H, Agatsuma T, Ikuma Y, Murakata C, Tornaoki T および Akinaga S. 1999 "KF25706, a novel oxime derivative of radicicol, exhibits in vivo antitumor activity via selective depletion of HSP90 binding signaling molecules", Cancer Res., Vol. 59, pp. 2931~2938.

Song HY, Dunbar JD, Zhang YX, Guo D および Donner DB. 1995 "Identification of a protein with homology to hsp90 that binds the type 1 tumour necrosis factor receptor", J. Biol. Chem., Vol. 270, pp. 3574~3581. 30

【 0 6 8 7 】

Stebbins CE, Russo A, Schneider C, Rosen N, Hartl FU および Pavletich NP. 1997 "Crystal structure of an HSP90-geldanamycin complex: targeting of a protein chaperone by an antitumor agent", Cell, Vol. 89, pp. 239~250.

Stockwell BR, Haggarty SJ および Schreiber SL. 1999 "High-throughput screening of small molecules in miniaturised mammalian cell-based assays involving post-translational modifications", Chem. Biol., Vol. 6, pp. 71~83.

Supko JG, Hickman RL, Grever MR および Malspeis L. 1995 "Preclinical pharmacologic evaluation of geldanamycin as an antitumour agent", Cancer Chemother. Pharmacol., Vol. 36, pp. 305~315. 40

Sybert K および Spiegel J. 2001 Federal Register, Vol. 66, pp. 35443~35444.

Terrett NK, Bell AS, Brown D および Ellis P. 1996 "Sildenafil (viagraTM): a potent and selective inhibitor of type 5 CGMP phosphodiesterase with utility for the treatment of male erectile dysfunction", Bioorg. Med. Chem. Lett., Vol. 6, pp. 1819~1824.

【 0 6 8 8 】

Tytell M および Hooper PL. 2001 "Heat shock proteins: new keys to the development of cytoprotective therapies", Emerging Therapeutic Targets, Vol. 5, pp. 267~287.

Uehara U, Hori M, Takeuchi T および Umezawa H. 1986 "Phenotypic change from transf

10

20

30

40

50

ormed to normal induced by benzoquinoid ansamycins accompanies inactivation of p60src in rat kidney cells infected with Rous sarcoma virus", Mol. Cell. Biol., Vol. 6, pp. 2198~2206.

Versteeg HH, Nijhuis E, Van Den Brink GR, Evertzen M, Pynaert GN, Van deventer J H, Coffey PJおよびPeppelenbosch MP. 2000 "A new phosphospecific cell-based ELISA for p42/p44 mitogen-activated protein kinase (MAPK), p38 MAPK, protein kinase B and cAMP-response-element-binding protein", Biochem. J., Vol. 350, pp. 717~722

Wahala KおよびHase TA. 1991 "Expedient synthesis of polyhydroxyisoflavones", J. Chem. Soc., PT1, pp. 3005.

Whitesell L, Mimnaugh EG, De Costa B, Myers CEおよびNeckers LM. 1994 "Inhibition of heat shock protein HSP90-pp60v-src heteroprotein complex formation by benzoquinone ansamycins: essential role for stress proteins in oncogenic transformation", Proc. Natl. Acad. Sci. U S A., Vol. 91, pp. 8324~8328.

【0689】

Young JC, Moarefi IおよびHartl FU. 2001 "HSP90: a specialized but essential protein-folding tool", J. Cell. Biol., Vol. 154, pp. 267~273.

Zhang JH, Chung TDおよびOldenburg KR. 1999 "A simple statistical parameter for use in evaluation and validation of high throughput screening assays", J. Biomol. Screen., Vol. 4, pp. 67~73.

Zhao JF, Nakano HおよびSharma S. 1995 "Suppression of RAS and MOS transformation by radicicol", Oncogene, Vol. 11, pp. 161~173.

Zhu L, Wehmeyer RMおよびRieke, RD. 1991 "The direct formation of functionalized alky(aryl)zinc halides by oxidation addition of highly reactive zinc with organic halides and their reactions with acid chlorides, α, β unsaturated ketones, and allylic, aryl and vinyl halides", J. Org. Chem., Vol. 56, pp. 1445, 1991.

【図面の簡単な説明】

【0690】

【図1】図1は、A2780ヒト卵巣癌細胞の17AAG ($5 \times IC_{50}$ に等しい60 nM)への曝露の後の、種々の時間でのHSP70 (誘導された)およびRAF-1 (減少された)の発現を示すイムノプロットである。

【図2】図2は、HT29細胞を種々の濃度のCCT018159および17AAGに曝露した24時間後のCDK4 (減少された)、HSP70 (誘導された)、およびGAPDHの発現を示すイムノプロットである。

。

10

20

30

Western blot analysis showing the expression of HSP70 and RAF-1 in cells treated with 100 ng/ml of 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA) for 0, 8, 16, 24, 48, and 72 hours. The top row shows HSP70 expression, which increases significantly over time, peaking at 48 hours. The bottom row shows RAF-1 expression, which remains relatively stable over time. The time points are indicated at the bottom of the blot.

時間 (時間)	0	8	16	24	48	72
HSP70	Low	Low	Low	Low	High	High
RAF-1	High	High	High	High	High	High

Western blot analysis showing protein levels of CDK4, HSP70, and GAPDH. The blots are arranged in three rows. The top row is labeled CDK4, the middle row HSP70, and the bottom row GAPDH. The lanes are labeled with concentrations of CCT018159 (0, 0.1, 0.5, 1.0, 5.0, 10, 50 μM) and a control lane for 17AAG. CDK4 levels decrease with increasing CCT018159 concentration. HSP70 levels increase with increasing CCT018159 concentration. GAPDH levels remain constant as a loading control.

濃度 (μM)	0	0.1	0.5	1.0	5.0	10	50	0.5
化合物	CCT018159							17AAG

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K	31/428	(2006.01)	A 6 1 K	31/428	
A 6 1 K	31/506	(2006.01)	A 6 1 K	31/506	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 0 5
C 0 7 D	231/12	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
C 0 7 D	231/22	(2006.01)	C 0 7 D	231/12	B
C 0 7 D	401/10	(2006.01)	C 0 7 D	231/22	A
C 0 7 D	403/04	(2006.01)	C 0 7 D	401/10	
C 0 7 D	405/04	(2006.01)	C 0 7 D	403/04	
C 0 7 D	405/12	(2006.01)	C 0 7 D	405/04	
C 0 7 D	405/14	(2006.01)	C 0 7 D	405/12	
C 0 7 D	409/04	(2006.01)	C 0 7 D	405/14	
C 0 7 D	417/04	(2006.01)	C 0 7 D	409/04	
			C 0 7 D	417/04	

(73)特許権者 505401654

キャンサー リサーチ テクノロジー リミテッド
 CANCER RESEARCH TECHNOLOGY LTD.
 イギリス、ロンドン ダブリュシー2エー 3エヌエル、サーディニア ストリート、サーディニア
 ア ハウス (番地なし)
 Sardinia House, Sardinia Street, WC2A 3NL, United Kingdom

(73)特許権者 504236178

ジ インスティテュート オブ キャンサー リサーチ
 THE INSTITUTE OF CANCER RESEARCH
 イギリス、ロンドン エスダブリュ7 3アールピー、オールド ブロンプトン ロード 123
 、ロイヤル キャンサー ホスピタル
 Royal Cancer Hospital, 123 Old Brompton Road,
 London SW7 3RP, United Kingdom

(74)代理人 100065248

弁理士 野河 信太郎

(72)発明者 ドライスデール, マーティン, ジェームス

イギリス、ケンブリッジ シービー1 6ジービー、アビントン、グランタ パーク (番地なし)
 、リポターゲッツ リミテッド

(72)発明者 ディモック, ブライアン, ウィリアム

イギリス、ケンブリッジ シービー1 6ジービー、アビントン、グランタ パーク (番地なし)
 、リポターゲッツ リミテッド

(72)発明者 バリルーアロンソ, グザヴィエ

イギリス、ケンブリッジ シービー1 6ジービー、アビントン、グランタ パーク (番地なし)
 、リポターゲッツ リミテッド

(72)発明者 ワークマン, ポール

イギリス、ロンドン エスダブリュ7 3アールピー、オールド ブロンプトン ロード 123
 、ロイヤル キャンサー ホスピタル、ジ インスティテュート オブ キャンサー リサーチ

(72)発明者 パール, ローレンス, ハリス

イギリス、ロンドン エスダブリュ7 3アールピー、オールド ブロンプトン ロード 123
 、ロイヤル キャンサー ホスピタル、ジ インスティテュート オブ キャンサー リサーチ

(72)発明者 プロドロモウ, クリソストモス

イギリス、ロンドン エスダブリュ7 3アールピー、オールド ブロンプトン ロード 123
、ロイヤル キャンサー ホスピタル、ジ インスティテュート オブ キャンサー リサーチ
(72)発明者 マクドナルド, エドワード
イギリス、ロンドン エスダブリュ7 3アールピー、オールド ブロンプトン ロード 123
、ロイヤル キャンサー ホスピタル、ジ インスティテュート オブ キャンサー リサーチ

審査官 植原 克典

(56)参考文献 国際公開第01/053331 (WO, A1)

Khilya, V. P. et al., Synthetic and modified isoflavonoids. XV. Reaction of synthetic isoflavone analogs with hydrazine hydrate derivatives., Khimiya Prirodnikh Soedinenii , 1994年, vol.5, pp.629-633

Gorbulyenko, N. V. et al., Pyrazole analogs of isoflavones., Khimicheskie i Biologicheskie Nauki, 1990年, vol.11, pp.34-39

Khilya, V. P. et al., Hydrazones of α -hetaryl-2-oxyacetophenones and their reactions. , Ukrainskii Khimicheskii Zhurnal (Russian Edition), 1988年, 54(1), pp.85-89

Grishko, L. G. et al., Reaction of furan analogs of isoflavones with hydrazine., Ukrainskii Khimicheskii Zhurnal (Russian Edition), 1980年, 46(9), 948-953

Gorbulyenko, N. V. et al., Imidazole analogs of isoflavones., Dopovidi Akademii Nauk Ukrain's'koi RSR, Seriya B: Geologichni, Khimichni ta Biologichni Nauki , 1978年, vol.7, pp.621-625

Khilya, V. P. et al., Synthesis and reactions in a series of thiazole analogs of isomeric isoflavones., Ukrainskii Khimicheskii Zhurnal (Russian Edition), 1978年, 44(3), pp.265-74

Khilya, V. P. et al., Chemistry of hetero analogs of isoflavones. V. Reaction of furan and benzofuran analogs of isoflavones with alkalies and hydrazine., Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii , 1976年, vol.11, pp.1474-1476

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D231/00-417/04

CA/REGISTRY(STN)