

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2009-504680

(P2009-504680A)

(43) 公表日 平成21年2月5日 (2009. 2. 5)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 487/14 (2006. 01)	C O 7 D 487/14 C S P	4 C O 5 O
C O 7 D 513/14 (2006. 01)	C O 7 D 513/14	4 C O 7 1
C O 7 D 491/14 (2006. 01)	C O 7 D 491/14	4 C O 7 2
C O 7 D 498/14 (2006. 01)	C O 7 D 498/14	4 C O 8 6
C O 7 D 487/20 (2006. 01)	C O 7 D 487/20	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 171 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2008-526286 (P2008-526286)
 (86) (22) 出願日 平成18年8月14日 (2006. 8. 14)
 (85) 翻訳文提出日 平成20年4月8日 (2008. 4. 8)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2006/031682
 (87) 国際公開番号 W02007/022102
 (87) 国際公開日 平成19年2月22日 (2007. 2. 22)
 (31) 優先権主張番号 60/707, 902
 (32) 優先日 平成17年8月12日 (2005. 8. 12)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

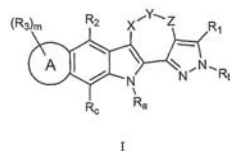
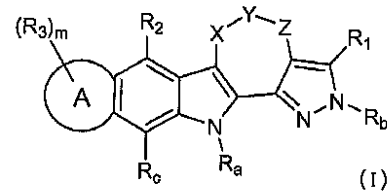
(71) 出願人 507147345
 ジェネンテック, インコーポレーテッド
 米国, カリフォルニア, サウスサンフ
 ランシスコ, ディーエヌエー ウェイ 1
 (71) 出願人 508044092
 エフ. ホフマン-ラ ロッシュ, エーゲー
 スイス連邦共和国 バーゼル シーエイチ
 -4 O 7 O グレンツァッハーストラッセ
 1 2 4
 (74) 代理人 100087631
 弁理士 滝田 清暉
 (74) 代理人 100136342
 弁理士 中村 成美

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ペンタサイクリックキナーゼ阻害剤

(57) 【要約】

本発明は、例えば、悪性腫瘍の治療のような、治療薬として有用な新規なキナーゼ阻害剤を提供するものであって、一般式Iを有する化合物である。



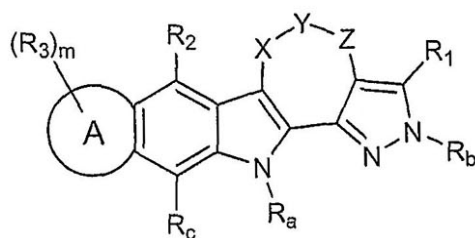
但し、ここでA, X, Y, Z, Ra, Rb, Rc, R₁, R₂, R₃及びmは、定義されている。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式Iで表される化合物及び塩、並びにそれらの溶媒和物。

式I：



I

10

ここで、環Aは5、6又は7員の炭素環又は複素環である；

X、Y及びZは各々「なし」、 CR_4R_4 、 NR_5 、S、SO、 SO_2 又はOであり；X、Y及びZの少なくとも一つは「なし」であるか；X及びYは共に $CR_4=CR_4$ ；又はY及びZは共に $CR_4=CR_4$ である；

20

R_a 及び R_b は各々独立にH又は保護基である；

R_c はH、ヒドロキシル、ハロゲン、アルキル、ハロアルキルである；

R_1 はH、ヒドロキシル、ハロゲン、アミノであるか、又は、ヒドロキシル、ハロゲン、カルボニル、チオカルボニル、アミノ、カルボキシル及びアルコキシで適宜置換されたアルキル、アシル、アルコキシ又はアルキルチオである；

R_2 はH、ハロゲン、ヒドロキシル、メルカプト、アミノ、アルキル、炭素環又は複素環であり、ここでは該アルキル、炭素環及び複素環は、ハロゲン、ヒドロキシル、メルカプト、アミノ、カルボキシル、アルキル、炭素環又は複素環で適宜置換され、アルキル基の1以上の CH_2 基は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R_5)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(O)-NR_5-$ 、 $-NR_5-C(O)-$ 、 $-SO_2-NR_5-$ 、 $-NR_5-SO_2-$ 、 $-NR_5-C(O)-NR_5-$ 、 $-C(O)-O-$ 又は $-O-C(O)-$ で適宜置き換えられる；

30

R_3 はヒドロキシル、メルカプト、ハロゲン、アミノ、ニトロ、シアノ、カルボニル、チオカルボニル、アルキル、炭素環又は複素環であり、2個の R_3 基は共同して炭素環又は複素環を形成してもよい；ここでは該アルキル、炭素環及び複素環は、ハロゲン、ヒドロキシル、メルカプト、カルボキシル、カルボニル、チオカルボニル、アミノ、ニトロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、炭素環又は複素環で適宜置換され、アルキル基の1以上の CH_2 基は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R_5)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-NR_5-$ 、 $-NR_5-C(O)-$ 、 $-SO_2-NR_5-$ 、 $-NR_5-SO_2-$ 、 $-NR_5-C(O)-NR_5-$ 、 $-C(O)-O-$ 又は $-O-C(O)-$ で適宜置き換えられる；

40

R_4 及び R_4 は、各々独立に、H、ヒドロキシル、ハロゲン、アミノ、カルボニル、チオカルボニル、アルキル、炭素環又は複素環であり、 R_4 及び R_4 は共同して炭素環又は複素環を形成してもよい、ここでは該アルキル、炭素環及び複素環は、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、アミノ、アルキル、炭素環又は複素環で適宜置換され、アルキル基の1以上の CH_2 基は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R_5)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-NR_5-$ 、 $-NR_5-C(O)-$ 、 $-SO_2-NR_5-$ 、 $-NR_5-SO_2-$ 、 $-NR_5-C(O)-NR_5-$ 、 $-C(O)-O-$ 又は $-O-C(O)-$ で適宜置き換えられる；

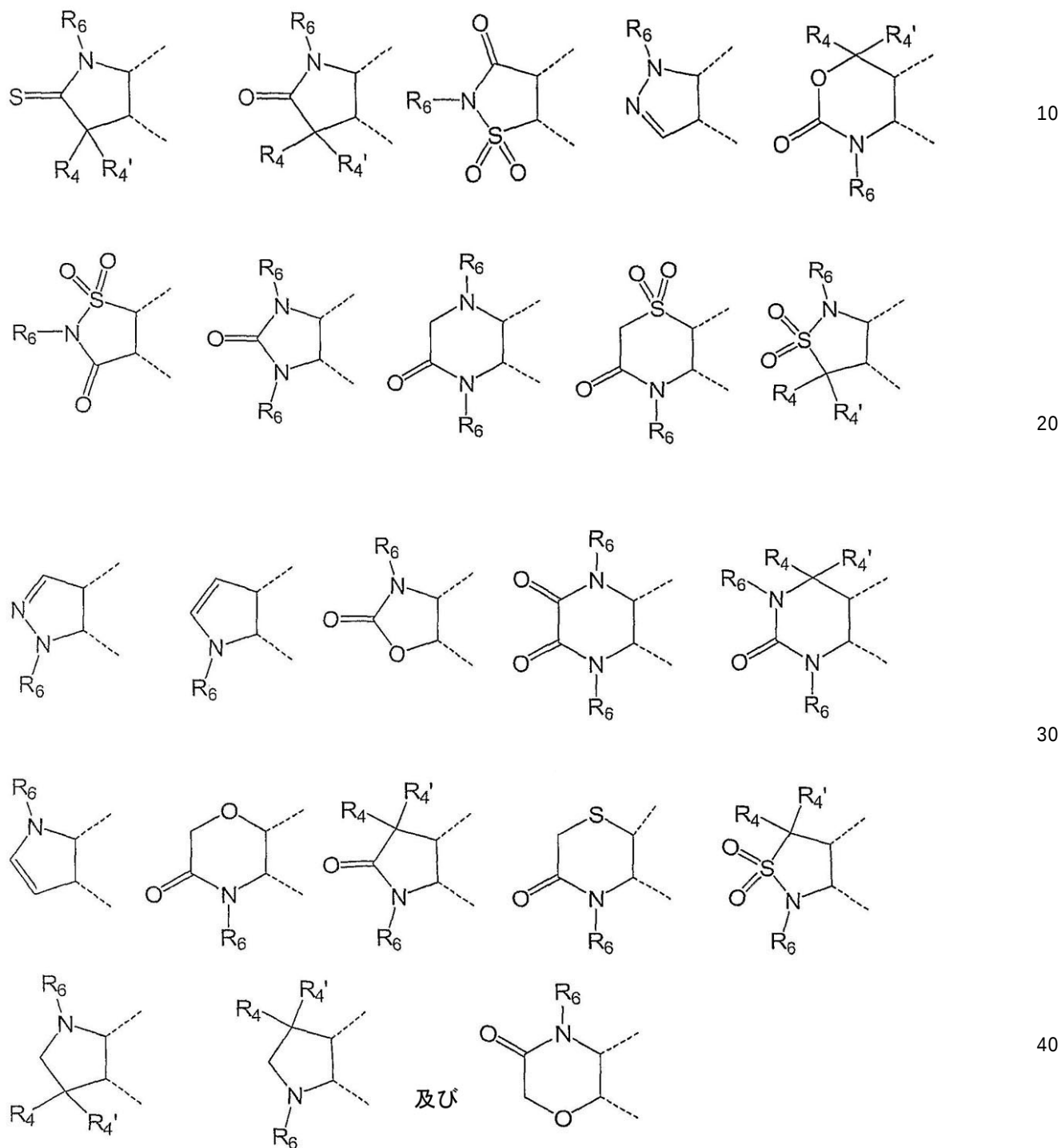
R_5 はH、アルキル、炭素環又は複素環であり、前記アルキルの1又はそれ以上の CH_2 又はC_H基は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NH-$ 、又は $-C(O)-$ で適宜置き換えられる；及び該アルキル、炭素環及び複素環は、ヒドロキシル、アルコキシ、アシル、ハロゲン、メルカプ

50

ト、カルボニル、カルボキシル、アシル、ハロ-置換アルキル、アミノ、シアノニトロ、アミジノ、グアニジノ、適宜置換された炭素環又は適宜置換された複素環によって、適宜置換される；mは0乃至10である。

【請求項2】

前記環Aが、以下の基からなる群の中から選択される、請求項1に記載された化合物：



ここで R_4 及び $R_{4'}$ は各々独立に、H、ヒドロキシル、ハロゲン、アミノ、カルボニル、チオカルボニル、アルキル、炭素環又は複素環であり、 R_4 及び $R_{4'}$ は共同して炭素環又は複素環を形成しても良く、該アルキル、炭素環及び複素環は、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、アミノ、アルキル、炭素環又は複素環で適宜置換され、アルキル基の1以上の CH_2 基は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R_5)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-NR_5-$ 、 $-NR_5-C(O)-$ 、 $-SO_2-NR_5-$ 、 $-NR_5-SO_2-$ 、 $-NR_5-C(O)-NR_5-$ 、 $-C(O)-O-$ 又は $-O-C(O)-$ で適宜置き換えられる

;

R_5 はH、アルキル、炭素環又は複素環であり、前記アルキルの1以上の CH_2 又はCH基は、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-NH-、又は-C(O)-で適宜置き換えられ；該アルキル、炭素環及び複素環は、ヒドロキシル、アルコキシ、アシル、ハロゲン、メルカプト、カルボニル、カルボキシル、アシル、ハロ-置換アルキル、アミノ、シアノニトロ、アミジノ、グアニジノ、適宜置換された炭素環又は適宜置換された複素環によって、適宜置換される；及び

R_6 はアルキル、炭素環又は複素環であり、前記アルキル、炭素環及び複素環は、ハロゲン、ヒドロキシル、メルカプト、カルボキシル、カルボニル、チオカルボニル、アミノ、ニトロ、シアノ、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換の炭素環又は複素環によって適宜置換され、アルキル基の1以上の CH_2 基は、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-N(R_5)-、-C(O)-、-C(O)-NR₅-、-NR₅-C(O)-、-SO₂-NR₅-、-NR₅-SO₂-、-NR₅-C(O)-NR₅-、-C(O)-O-又は-O-C(O)-で適宜置き換えられる。

10

【請求項 3】

前記X、Y及びZが各々独立に CR_4R_4 である、請求項1に記載された化合物。

【請求項 4】

前記 R_a 、 R_b 及び R_c がそれぞれHである、請求項1に記載された化合物。

【請求項 5】

前記 R_1 が、H、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルキルチオ、アルコキシカルボニル又はアミノカルボニルである、請求項1に記載された化合物。

20

【請求項 6】

前記 R_1 がメチルである、請求項1に記載された化合物。

【請求項 7】

前記 R_2 がH、又は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ及びメルカプトで適宜置換された、アルキル、炭素環若しくは複素環であり、前記アルキル基の1以上の CH_2 基が、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-N(R_5)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(O)-NR₅-、-NR₅-C(O)-、-SO₂-NR₅-、-NR₅-SO₂-、-NR₅-C(O)-NR₅-、-C(O)-O-又は-O-C(O)-によって適宜置き換えられる、請求項1に記載された化合物。

【請求項 8】

前記 R_3 がアルキルであって、該アルキル基の1以上の CH_2 基が、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-N(R_5)-、-C(O)-、-C(O)-NR₅-、-NR₅-C(O)-、-SO₂-NR₅-、-NR₅-SO₂-、-NR₅-C(O)-NR₅-、-C(O)-O-又は-O-C(O)-で適宜置き換えられる、請求項1に記載された化合物。

30

【請求項 9】

前記 R_3 が、カルボニル、チオカルボニル、アミノ、ヒドロキシル、カルボキシル又はアミノカルボニルで適宜置換されたアルキルである、請求項1に記載された化合物。

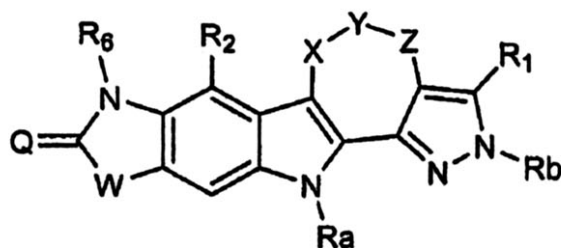
【請求項 10】

2個の R_3 基が、共同してスピロ炭素環又は複素環を形成する、請求項1に記載された化合物。

【請求項 11】

前記化合物が一般式IIで表される、請求項1に記載された化合物：

40



II

10

ここでQは、H₂、O又はS；

WはCR₄R₄、NR₅、O、S、SO又はSO₂；

R₆は、アルキル、炭素環又は複素環であり、該アルキル、炭素環及び複素環は、ハロゲン、ヒドロキシル、メルカプト、カルボキシル、カルボニル、チオカルボニル、アミノ、ニトロ、シアノ、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換の炭素環又は複素環で適宜置換されていても良く、アルキル基の1以上のCH₂基は、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-N(R₅)-、-C(O)-、-C(O)-NR₅-、-NR₅-C(O)-、-SO₂-NR₅-、-NR₅-SO₂-、-NR₅-C(O)-NR₅-、-C(O)-O-又は-O-C(O)-で適宜置き換えられる。

20

【請求項 12】

前記QがOである、請求項11に記載された化合物。

【請求項 13】

前記WがCR₄R₄である、請求項11に記載された化合物。

【請求項 14】

前記R₆が、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、炭素環又は複素環で適宜置換されたアルキルであって、該アルキル基の1以上のCH₂基が、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-N(R₅)-、-C(O)-、-C(O)-NR₅-、-NR₅-C(O)-、-SO₂-NR₅-、-NR₅-SO₂-、-NR₅-C(O)-NR₅-、-C(O)-O-又は-O-C(O)-で適宜置き換えられる、請求項11に記載された化合物。

【請求項 15】

請求項1に記載された化合物の効果的な量を投与することからなる、哺乳動物のガンの治療方法。

30

【請求項 16】

請求項1に記載された化合物を腫瘍細胞に接触させることからなる、腫瘍細胞の増殖を阻止する方法。

【請求項 17】

請求項11に記載された化合物を腫瘍細胞に接触させることからなる、腫瘍細胞の増殖を阻止する方法。

【請求項 18】

請求項11に記載された化合物の効果的な量を投与することからなる、哺乳動物のガンの治療方法。

40

【請求項 19】

請求項1の化合物の効果的な量を該哺乳動物に投与することからなる、オーロラキナーゼシグナル伝達に關与する哺乳動物における病気又は疾病の治療方法。

【請求項 20】

請求項11の化合物の効果的な量を該哺乳動物に投与することからなる、オーロラキナーゼシグナル伝達に關与する哺乳動物における病気又は疾病の治療方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

この出願は、2006年8月12日に提出された仮出願米国特許第60/707,902号の内容をここ

50

で言及することにより、その優先権を主張する。

本発明は、哺乳動物における治療及び/又は予防に役立つ有機化合物、特に癌治療に役立つキナーゼ阻害剤に関する。

【背景技術】

【0002】

精力的に研究されてきた酵素のうちの重要なものは蛋白質キナーゼであり、この酵素は、細胞の増殖、移動、分化及び代謝に影響を与える細胞情報伝達系の大部分に含まれる。キナーゼは、ATPからリン酸基を取り除き、環境及び化学ストレス信号(例えば、浸透圧衝撃、熱ショック、紫外線、バクテリア毒素)、サイトカイン(例えばインターロイキン-1及び腫瘍壊死因子 α)及び増殖因子(例えば顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、形質転換増殖因子、線維芽細胞増殖因子)のような刺激に反応して、蛋白質のセリン、トレオニン及びチロシンアミノ酸残渣にある水酸基をリン酸化する機能を有する。多くの疾病は、蛋白質キナーゼが仲介する事象が誘因となる異常細胞反応と関係する。これらの疾病は、自己免疫疾患、炎症性疾患、骨疾患、代謝疾患、神経系疾患、神経変性疾患、癌、心血管性疾患、アレルギー及び喘息、アルツハイマー病及びホルモン関連疾患と関係がある。従って、治療薬剤として有効な蛋白質キナーゼの阻害剤を見つけるために、医学分野では多大の努力がなされてきた。

【0003】

オーロラキナーゼは、細胞増殖に不可欠なセリン/トレオニンキナーゼのファミリーである。周知のほ乳類における三つのファミリーメンバーである、オーロラ-A(オーロラ-2、アウル-2、STK-15とも呼ばれる)、オーロラ-B(オーロラ-1、アウル-1、及びSTK-12とも呼ばれる)、オーロラ-C(STK-13とも呼ばれる)は、染色体分離、紡錘体機能及びサイトキネシス(ピショップ J.R.及びプロウマン G.D., 細胞生物学の傾向9:454, 1999; ギエット R.及びブリгент C. 細胞科学ジャーナル112:3591, 1999; ニッグ E.A. ナショナルレビュー分子細胞生物, 2:21, 2001; アダムス R.R. カルミナ M. 及びアーンショウ, W.C., 分子生物学の傾向, 11:49, 2001)に、強く関与する相同タンパク質である。オーロラキナーゼの発現は、休止細胞においては低い或は検知できないが、循環細胞のG2及び分裂期には、発現及び活性化がピークになる。ほ乳類の細胞における、オーロラキナーゼの基質の例としては、ヒストン H3、染色体凝縮に含まれるタンパク質及びCENP-A、ミオシンII調節軽鎖、1タンパク質ホスファターゼ1、TPX2、細胞分割に必要とされる全てが挙げられる。オーロラ-Aは、細胞分裂中における染色体の正確な分離をコントロールすることによって、細胞周期に関与し、その調整の不具合が結果として、細胞増殖及び他の異常を招く。

【0004】

1997年の発見以来、哺乳類オーロラキナーゼファミリーは、遺伝子の安定性に影響を与えるという理由で腫瘍形成に密接に関わってきた。高レベルでこのキナーゼを持つ細胞は、多数の中心体及び多極紡錘体を含有し、急速に異数性になる。確かに、オーロラ-A遺伝子座の拡大と乳癌・胃癌における染色体の不安定性との相関関係が、観察されてきた(三好 Y., 岩尾 K., 江川 C., 及び野口 S. 国際癌ジャーナル92:370, 2001; 坂倉 C. 英国癌ジャーナル:84:824, 2001)。その上、オーロラ-Aの過剰発現は、げっ歯類の繊維芽細胞の変形にも示されてきた(ピショップ J.R., エンボジャーナル7:3052, 1998)。

【0005】

オーロラキナーゼは、広範囲にわたる人間の腫瘍に過剰発現すると報告されてきた。オーロラ-Aの発現率は高く、結腸、直腸、卵巣、胃癌の50%以上で、胸部の浸潤性導管腺癌の94%で検知されてきた。オーロラ-Aの増幅及び/又は過剰発現は、腎臓、子宮頸部、神経芽細胞腫、メラノーマ、リンパ腫、膀胱、すい臓及び前立腺癌でもまた報告されてきたし、攻撃的な臨床性質に関与している。例えば、オーロラ-A遺伝子座(20q13)の拡大は、結節陰性乳癌患者の予後不良と相関する(イソラ J.J., 米国病理学ジャーナル147:905, 1995)。オーロラ-Bは、結腸、乳腺、肺、メラノーマ、腎臓、卵巣、すい臓、中枢神経系、気管及び白血病を含む、複数のヒト癌化細胞株に発現することが多い(田塚 199858, 4811-4816; 片山, 遺伝子244:1)。またオーロラ-B酵素のレベルは、初期の結腸直腸癌における

デュークスステージの関数として増えることが示されてきた(片山H, 国立癌研究所ジャーナル91;1160,1999)。オーロラ-Cは、通常睾丸でのみ見られるが、高パーセンテージで初期の結腸直腸癌で、子宮頸部腺癌及び乳癌細胞を含む、種々の腫瘍細胞系でもまた過剰発現する(木村M生物化学ジャーナル274:7334,1999;高橋T, 日本癌研究ジャーナル91:1007-1014,2000)。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

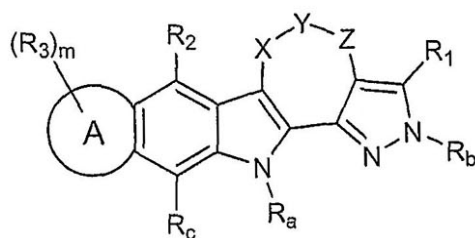
オーロラキナーゼの周知の機能に基づけば、キナーゼ活性の阻害は、細胞増殖を停止させる細胞周期停止の原因となる細胞分裂を妨げて、広範囲の癌における腫瘍の成長を遅らせる。

10

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明の一態様は、一般式(I)を持つオーロラキナーゼの新しい阻害剤、その塩及び溶媒和物を提供することである。



I

20

但し、環Aは、5、6又は7員の環炭素環又は複素環である；

30

X、Y及びZはそれぞれ独立に「なし」、 CR_4R_4 、 NR_5 、S、SO、 SO_2 又はOである；ここで、X、Y及びZの少なくとも一つは「なし」ではない；又は、XとYは共に $CR_4=CR_4$ である；又は、YとZは共に $CR_4=CR_4$ である； R_a 及び R_b はそれぞれ独立にH又は保護基である；

R_u は、H、ヒドロキシル、ハロゲン、アルキル、ハロアルキルである；

R_1 は、H、ヒドロキシル、ハロゲン、アミノ、又は、ヒドロキシル、ハロゲン、カルボニル、チオカルボニル、アミノ、カルボキシル及びアルコキシで適宜置換されたアルキル、アシル、アルコキシ又はアルキルチオである；

R_2 は、H、ハロゲン、ヒドロキシル、メルカプト、アミノ、アルキル、炭素環又は複素環である。ここで、該アルキル、炭素環及び複素環は、ハロゲン、ヒドロキシル、メルカプト、アミノ、カルボキシル、アルキル、炭素環又は複素環で適宜置換され、アルキル基の一つ以上の CH_2 基は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R_5)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(O)-N$
 R_5- 、 $-NR_5-C(O)-$ 、 $-SO_2-NR_5-$ 、 $-NR_5-SO_2-$ 、 $-NR_5-C(O)-NR_5-$ 、 $-C(O)-O-$ 又は $-O-C(O)-$ で適宜置換される；

40

R_3 は、ヒドロキシル、メルカプト、ハロゲン、アミノ、ニトロ、シアノ、カルボニル、チオカルボニル、アルキル、炭素環又は複素環である、又は、二つの R_3 基は共に炭素環又は複素環を形成する；ここで、該アルキル、炭素環又は複素環は、ハロゲン、ヒドロキシル、メルカプト、カルボキシル、カルボニル、チオカルボニル、アミノ、ニトロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、炭素環又は複素環で適宜置換され、アルキル基の一つ以上の CH_2 基は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R_5)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-NR_5-$ 、 $-NR_5-C(O)-$ 、 $-SO_2-NR_5-$ 、 $-NR_5-SO_2-$ 、 $-NR_5-C(O)-NR_5-$ 、 $-C(O)-O-$ 又は $-O-C(O)-$ で適宜置換される；

50

R_4 及び R_4 は、それぞれ独立に H、ヒドロキシル、ハロゲン、アミノ、カルボニル、チオカルボニル、アルキル、炭素環又は複素環である、又は R_4 及び R_4 は共に炭素環又は複素環を形成する；ここで、該アルキル、炭素環又は複素環は、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、アミノ、アルキル、炭素環又は複素環で適宜置換され、アルキル基の一つ以上の CH_2 基は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R_5)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-NR_5-$ 、 $-NR_5-C(O)-$ 、 $-SO_2-NR_5-$ 、 $-NR_5-SO_2-$ 、 $-NR_5-C(O)-NR_5-$ 、 $-C(O)-O-$ 又は $-O-C(O)-$ で適宜置換される；

R_5 は、H、炭素環又は複素環であり、ここで、該アルキル基の一つ以上の CH_2 又は CH 基は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NH-$ 又は $-C(O)-$ で適宜置換される；及び、該アルキル、炭素環又は複素環は、ヒドロキシル、アルコキシ、アシル、ハロゲン、メルカプト、カルボニル、カルボキシル、アシル、ハロ置換アルキル、アミノ、シアノ、ニトロ、アミジノ、グアニジノ、適宜置換された炭素環又は適宜置換された複素環で適宜置換される；

m は、0 から 10 である。

【0008】

本発明の他の態様は、一般式 I の化合物からなる組成物及びキャリアー、希釈剤又は賦形剤を提供する。

【0009】

本発明の他の態様は、該オーロラタンパク質を一般式 I の化合物と接触させてなる細胞中のオーロラキナーゼのシグナル伝達を阻害する方法を提供する。

本発明の他の態様は、一般式 I の化合物の効果的な量を該哺乳類に投与することからなる、オーロラキナーゼのシグナル伝達に關与する哺乳類の病気又は疾患を治療する方法を提供する。

【発明の効果】

【0010】

本発明は、オーロラキナーゼの (abherent) シグナル伝達、過剰発現及び / 又は増幅に關わるすべての疾病に有用である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0011】

「アシル」は、一般式 $-C(O)-R$ で表される置換基を含むカルボニルのことである。ここで、 R は H、アルキル、炭素環、複素環、炭素環置換アルキル又は複素環置換アルキルであり、このアルキル、アルコキシ、炭素環及び複素環は、ここで定義されたとおりである。アシル基は、アルカノイル (例えばアセチル)、アロイル (例えばベンゾイル) 及びヘテロアロイルを含む。

【0012】

「アルキル」は、分岐又は非分岐の、飽和又は不飽和の (例えばアルケニル、アルキニル) 脂肪族炭化水素基であり、特定されない限り炭素原子 12 個まで有する。他の用語、例えば「アルキルアミノ」の一部として用いられる場合、アルキル部分は飽和炭化水素鎖であってもよいが、「アルケニルアミノ」や「アルキニルアミノ」のような不飽和の炭化水素炭素鎖をも含む。特定のアルキル基の例としては、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソ-ブチル、 sec -ブチル、 $tert$ -ブチル、 n -ペンチル、2-メチルブチル、2,2-ジメチルプロピル、 n -ヘキシル、2-メチルペンチル、2,2-ジメチルブチル、 n -ヘプチル、3-ヘプチル、2-メチルヘキシル等が挙げられる。「低級アルキル」「 C_1 - C_4 アルキル」「炭素原子 1-4 アルキル」の用語は同義語で、メチル、エチル、1-プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、1-ブチル、 sec -ブチル、 $tert$ -ブチルを意味するために同義的に用いられる。特に記載されない限り、置換されたアルキル基は、例えば 1 個の、或いは 2、3、4 個の、同じでも異なってもよい置換基を含有してもよい。置換基の例としては、特に定義されない限り、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、保護されたヒドロキシル、メルカプト、カルボキシル、アルコキシ、ニトロ、シアノ、アミジノ、グアニジノ、尿素、スルホニル、スルフィニル、アミノスルホニル、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、アミノカルボニル、アシルアミノ、アルコキシ、アシル、アシルオキシ、炭素環、複素環が挙げられる。上記の置換されたアルキル基の例としては、シアノ

メチル、ニトロメチル、ヒドロキシメチル、トリチルオキシメチル、プロピオニルオキシメチル、アミノメチル、カルボキシメチル、カルボキシエチル、カルボキシプロピル、アルキルオキシカルボニルメチル、アリルオキシカルボニルアミノメチル、カルバモイルオキシメチル、メトキシメチル、エトキシメチル、*t*-ブトキシメチル、アセトキシメチル、クロロメチル、プロモメチル、ヨードメチル、トリフルオロメチル、6-ヒドロキシヘキシル、2,4-ジクロロ(*n*-ブチル)、2-アミノ(イソ-プロピル)、2-カルバモイルオキシエチル等が挙げられるが、これに限定されるわけではない。アルキル基は炭素環で置換されてもよい。例としては、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル基、及びそれらに対応する、-エチル、-プロピル、-ブチル、-ペンチル、-ヘキシル基が挙げられる。置換されたアルキルは、例えば、「置換C_n-C_mアルキル」基と同様の置換基で置換されたメチル基のような、置換されたメチル基類を含む。置換されたメチル基の例としては、ヒドロキシメチル、保護ヒドロキシメチル(例えば、テトラヒドロピラニルオキシメチル)、アセトキシメチル、カルバモイルオキシメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、カルボキシメチル、プロモメチル及びヨードメチルが挙げられる。

10

【0013】

「アミジン」は、-C(NH)-NHR基のことで、ここで、Rは、H、アルキル(例えばメチル、エチル、プロピル)、炭素環(例えば、シクロヘキシル、フェニル)、複素環(例えばピペリジニル [piperidiny]、ピペリジニル [piperiziny]、ピリジニル)、又はアラルキル(例えばベンジル)である。特定のアミジンは、-NH-C(NH)-NH₂基である。

20

【0014】

「アミノ」は、第1(例えば-NH₂)、第2(例えば-NRH)、及び、第3(例えば-NRR)アミンのことで、ここで、Rは、H、アルキル(例えばメチル、エチル、プロピル)、炭素環(例えばシクロヘキシル、フェニル)、複素環(例えばピペリジニル [piperidiny]、ピペリジニル [piperiziny]、ピリジニル)、又は、アラルキル(例えばベンジル)であり、2つのR基が、窒素原子と共に複素環を形成してもよい。特定の第2、第3のアミンは、アルキルアミン、ジアルキルアミン、アリールアミン、ジアリールアミン、アラルキルアミン及びジアラルキルアミンで、ここでアルキルは、ここで定義されたように、適宜置換される。特定の第2及び第3のアミンは、メチルアミン、エチルアミン、プロピルアミン、イソプロピルアミン、フェニルアミン、ベンジルアミン、ジメチルアミン、ジエチルアミン、ジプロピルアミン、及びジイソプロピルアミンである。

30

【0015】

ここで用いられている「アミノ保護基」は、他の官能基で反応が進んでいる間、その化合物のアミノ基を、ブロック又は保護するために通常使用される基の誘導体を指す。この保護基の例としては、カルバメート類、アミド類、アルキル及びアリール基等、イミン類が挙げられ、これらは、所望のアミン基を生じるために除かれる多くのN-ヘテロ原子誘導体と同様である。特定のアミノ保護基は、Boc、Fmoc、及びCbzである。これらの基の更なる例としては、T.W. グリーンとP.G.M. ウッツ著「有機合成における保護基」第2版、ジョン・ウイリートアンドサンズ株式会社、ニューヨーク、NY、1991、7章；E. ハスラム、「有機化学における保護基」、J.G.W. マコーミー、エド、プレナム出版社、ニューヨーク、NY、1973、5章及びT.W. グリーン、「有機合成における保護基」、ジョン・ウイリートアンドサンズ、ニューヨーク、NY、1981が挙げられる。「保護アミノ」という用語は、上記のアミノ保護基のうちの一つで置換されるアミノ基のことを指す。

40

【0016】

単独で又は他の用語の一部として用いられる場合の「アリール」は、縮合非縮合にかかわらず、炭素原子14までの炭素原子数が指定されているに拘らず、炭素環芳香族基を意味する。特定のアリール基は、フェニル、ナフチル、ピフェニル、フェナントレニル、ナフタセニル等である。(参照、例えばラングの化学ハンドブック(ディーン, J.A.)13版表7-2 [1985])。特定のアリールはフェニルである。置換されたフェニル又は置換されたアリールは、他に特定されなければ、ハロゲン(F, Cl, Br, I)、ヒドロキシ、保護された

50

ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アルキル(例えば C_1 - C_6 アルキル)、アルコキシ(例えば C_1 - C_6 アルコキシ)、ベンジルオキシ、カルボキシル、保護されたカルボキシル、カルボキシメチル、保護されたカルボキシメチル、ヒドロキシメチル、保護されたヒドロキシメチル、アミノメチル、保護されたアミノメチル、トリフルオロメチル、アルキルスルホニルアミノ、アルキルスルホニルアミノアルキル、アリールスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノアルキル、ヘテロサイクリルスルホニルアミノ、ヘテロサイクリルスルホニルアミノアルキル、ヘテロサイクリル、アリール、又は他の指定された基から選ばれた、1、2、3、4又は5、例えば1-2、1-3又は1-4置換基で置換されたフェニル基又はアリール基を意味する。これらの置換基の中で1又はそれ以上のメチン(CH)及び/又はメチレン(CH_2)基は、上記されたような類似の基で、順に置換されてもよい。「置換されたフェニル」の例としては、2-クロロフェニル、2-ブromoフェニル、4-クロロフェニル、2,6-ジクロロフェニル、2,5-ジクロロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、3-クロロフェニル、3-ブromoフェニル、4-ブromoフェニル、3,4-ジブromoフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、2-フルオロフェニルのようなモノ又はジ(ハロ)フェニル基;4-ヒドロキシフェニル、3-ヒドロキシフェニル、2,4-ジヒドロキシフェニル、それらの保護されたヒドロキシ誘導体のような、モノ又は2(ヒドロキシ)フェニル基;3-又は4-ニトロフェニルのようなニトロフェニル基;例えば4-シアノフェニルのようなシアノフェニル基;4-メチルフェニル、2,4-ジメチルフェニル、2-メチルフェニル、4-(イソプロピル)フェニル、4-エチルフェニル、3-(*n*-プロピル)フェニルのようなモノ-又はジ(低級アルキル)フェニル基;例えば3,4-ジメトキシフェニル、3-メトキシ-4-ベンジルオキシフェニル、3-メトキシ-4-(1-クロロメチル)ベンジルオキシフェニル、3-エトキシフェニル、4-(イソプロポキシ)フェニル、4-(*t*-ブトキシ)フェニル、3-エトキシ-4-メトキシフェニルのようなモノ又はジ(アルコキシ)フェニル基;3-又は4-トリフルオロメチルフェニル;4-カルボキシフェニルのようなモノ-又はジカルボキシフェニル又は保護されたカルボキシフェニル基;3-(保護されたヒドロキシメチル)フェニル又は3,4-ジ(ヒドロキシメチル)のようなモノ-又はジ(ヒドロキシメチル)フェニル又は(保護されたヒドロキシメチル)フェニル;2-(アミノメチル)フェニル又は2,4-(保護されたアミノメチル)フェニルのようなモノ-又はジ(アミノメチル)フェニル又は(保護されたアミノメチル)フェニル;又は3(*N*-メチルスルホニルアミノ)フェニルのようなモノ-又はジ(*N*-(メチルスルホニルアミノ))フェニルが挙げられるが、これらに限定されるものではない。また、「置換されたフェニル」は、置換基の異なる2置換のフェニル基を表す。例えば、3-メチル-4-ヒドロキシフェニル、3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル、2-メトキシ-4-ブromoフェニル、4-エチル-2-ヒドロキシフェニル、3-ヒドロキシ-4-ニトロフェニル、2-ヒドロキシ-4-クロロフェニル等で、同様に例えば、3-メトキシ-4-ベンジルオキシ-6-メチル スルホニルアミノ、3-メトキシ-4-ベンジルオキシ-6-フェニル スルホニルアミノのような置換基の異なる3置換のフェニル基を表し、3-メトキシ-4-ベンジルオキシ-5-メチル-6-フェニル スルホニルアミノのような置換基の異なる4置換のフェニル基を表す。特定の置換されたフェニル基は、2-クロロフェニル、2-アミノフェニル、2-ブromoフェニル、3-メトキシフェニル、3-エトキシフェニル、4-ベンジルオキシフェニル、4-メトキシフェニル、3-エトキシ-4-ベンジルオキシフェニル、3,4-ジエトキシフェニル、3-メトキシ-4-ベンジルオキシフェニル、3-メトキシ-4-(1-クロロメチル)ベンジルオキシフェニル、3-メトキシ-4-(1-クロロメチル)ベンジルオキシ-6-メチルスルホニルアミノフェニル基を含む。融合アリール環は、置換されたアルキル基と同様の方法で、ここで特定された置換基のうちの、例えば1、2、3のどれで置換されてもよい。

【0017】

「カルバモイル」は、一般式 $C(O)N(R)_2$ で表される置換基を含むアミノカルボニルを意味する。ここで、Rは、H、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキル、炭素環、複素環、炭素環置換アルキル又はアルコキシ、又は複素環置換アルキル又はアルコキシであり、アルキル、アルコキシ、炭素環及び複素環はここで定義されているとおりである。或は、二つのR基は従属する窒素原子と共に複素環を形成してもよい。カルバモイル基は、アルキルアミノカルボニル(例えば、エチルアミノカルボニルEt-NH-CO-)、アリールアミノカルボニ

ル(例えば、フェニルアミノカルボニル)、アラキルアミノカルボニル(例えば、ベンゾイルアミノカルボニル)、複素環アミノカルボニル(例えば、ピペリジニルアミノカルボニル)、及び、特にヘテロアリールアミノカルボニル(例えば、ピリジニルアミノカルボニル)を含む。

【0018】

単独、及び、カルボサイクルアルキル基のような複合基における基として用いられる、「カルボサイクリル」、「カルボサイクリック」、「炭素環(カルボサイクル)」及び「カルボシクロ」は、3から14の炭素原子、例えば、3から7の炭素原子を有する、モノ、ビ又はトリサイクリックの脂肪族環を表わし、それらは、飽和又は不飽和、芳香族又は非芳香族であってもよい。特定の飽和カルボサイクリック基は、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基及びシクロヘキシル基である。特定の飽和カルボサイクルは、シクロプロピルである。もう一つの特定の飽和カルボサイクルは、シクロヘキシルである。特定の不飽和カルボサイクルは、フェニルのような、前に定義したアリール基等の芳香族である。「置換されたカルボサイクリル」、「カルボサイクル」及び「カルボシクロ」は、「置換されたアルキル」基と同じ置換基によって置換されたこれらの基を意味する。

10

【0019】

「カルボキシ保護基」は、ここで用いられるように「カルボキシル保護基」と言われるが、他の官能基で反応が進んでいる間、その化合物のカルボン酸基をブロック又は保護するために通常使用されるカルボン酸基のエステル誘導体のうちの一つのことを言う。このようなカルボン酸保護基の例としては、4-ニトロベンジル、4-メトキシベンジル、3,4-ジメトキシベンジル、2,4-ジメトキシベンジル、2,4,6-トリメトキシベンジル、2,4,6-トリメチルベンジル、ペンタメチルベンジル、3,4-メチレンジオキシベンジル、ベンズヒドリル、4,4'-ジメトキシベンズヒドリル、2,2',4,4'-テトラメトキシベンズヒドリル、t-ブチル又はt-アミルのようなアルキル、トリチル、4-メトキシトリチル、4,4'-ジメトキシトリチル、4,4',4''-トリメトキシトリチル、2-フェニルプロパ-2-イル、トリメチルシリル、t-ブチルジメチルシリル、フェナシル、2,2,2-トリクロロエチル、β-(トリメチルシリル)エチル、β-(ジ(n-ブチル)メチルシリル)エチル、p-トルエンシルホニルエチル、4-ニトロベンジルシルホニルエチル、アリル、シンナミル、1-(トリメチルシリルメチル)プロパ-1-エン-3-イル等の部分が挙げられる。用いられるカルボキシ保護基の種類は、誘導されるカルボン酸が、分子の他の位置に対して引き続き起こる反応条件に対して安定しており、且つ、分子の残りの部分を分解することなく、適当な点で除去される限り重要ではない。特に、カルボキシ保護分子を水酸化リチウム又はNaOHのような強い求核塩基に、又はLiAlH₄のような、高度に活性化された金属水素化物を使用する還元状態にさらさないことが重要である。(このような厳しい除去条件はまた、以下に述べられるように、アミノ保護基やヒドロキシ保護基を除去するときに避けられねばならない。)特定のカルボン酸保護基は、アルキル基(例えば、メチル、エチルt-ブチル)、アリル基、ベンジルp-ニトロベンジル基である。セファロスポリン、ペニシリン及びペブチド様のもので用いられる類似のカルボキシ保護基はまた、カルボキシ基置換基を保護するために用いることができる。これらの基の更なる例は、T.W.グリーンとP.G.M.ウッツ、「有機合成における保護基」第二版、有限会社ジョン ウイリーアンドサンズ、ニューヨーク、N.Y.、1991、第五章；E.ハスラム、「有機化学における保護基」J.G.W.マコーミー、エド プレナムプレス、ニューヨーク、N.Y.、1973、第五章；及び、T.W.グリーン、「有機合成における保護基」、ジョン ウイリーアンドサンズ、ニューヨーク、NY、1981、第五章に記載されている。「保護されたカルボキシ」は、上記カルボキシ保護基のうちの一つで置換されたカルボキシ基である。

20

30

40

【0020】

「グアニジン」は、-NH-C(NH)-NHRの基を表す。ここでRは、H、アルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル)、炭素環(例えば、シクロヘキシル、フェニル)、複素環(例えば、ピペリジニル [piperidinyl]、ピペリジニル [piperiziny]、ピリジニル)又はアラキル

50

キル(例えば、ベンジル)である。特定のグアニジンは、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{NH})-\text{NH}_2$ の基である。

【0021】

ここで用いられる「ヒドロキシ保護基」は、他の官能基で反応が進んでいる間、その化合物のヒドロキシ基をブロック又は保護するために、通常用いられるヒドロキシ基の誘導体のことをいう。この保護基の例としては、テトラヒドロピラニロキシ、ベンゾイル、アセトキシ、カルバモイロキシ、ベンジル、シリルエーテル(例えば、TBS三臭化サリチルアニリド、TBDPS)基が挙げられる。これらの基の更なる例としては、T.W.グリーンとP.G.M.ウツ、「有機合成における保護基」第二版、有限会社ジョン ウイリーアンドサンズ、ニューヨーク、N.Y.、1991、第2-3章；E.ハスラム、「有機化学における保護基」J.G.W.マコーミー、エド、プレナムプレス、ニューヨーク、N.Y.、1973、第五章；及び、T.W.グリーン、「有機合成における保護基」、ジョン ウイリーアンドサンズ、ニューヨーク、NY、1981に記載されている。「保護されたヒドロキシ」は、上記ヒドロキシ保護基の一つで置換されたヒドロキシ基である。

10

【0022】

「複素環(ヘテロサイクル)基」、「ヘテロサイクリック」、「複素環(ヘテロサイクル)」、「ヘテロサイクリル」、又は「ヘテロシクロ」は、単独及びヘテロシクロアルキル基のような複合体基におけるものとして用いられるとき互換可能なように用いられ、指定された原子数、通常5から14の環原子を持つ、第一、第二、又は第三、飽和又は不飽和、芳香族(ヘテロアリアル)又は非芳香族環のいずれをも言う。ここで環原子は、炭素原子及び少なくとも1つのヘテロ原子(窒素、硫黄、又は酸素)であり、例えば、1から4のヘテロ原子である。一般的には、5員環は0から2の二重結合を持ち、6又は7員環は0から3の二重結合を持ち、窒素又は硫黄ヘテロ原子は適宜酸化されていてもよく(例えば SO 、 SO_2)、どの窒素ヘテロ原子も適宜4級化されてもよい。特定の非芳香族複素環は、モルフォリニル(モルフォリノ)、ピロリジニル、オキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、2,3-ジヒドロフラニル、2H-ピラニル、テトラヒドロピラニル、チイラニル、チエタニル、テトラヒドロチエタニル、アジリジニル、アゼチジニル、1-メチル-2-ピロリル、ピペラジニル及びピペリジニルである。「複素環アルキル」基は、上記定義されたアルキル基と共有結合した、上記定義された複素環基である。硫黄又は酸素原子及び1から3の窒素原子を含有する5員の特定の複素環は、チアゾリル、特に、チアゾール-2-イル及びチアゾール-2-イルN-オキシド、チアジアゾリル、特に、1,3,4-チアジアゾール-5-イル、及び1,2,4-チアジアゾール-5-イル、例えば、オキサゾール-2-イルのようなオキサゾリル、並びに、1,3,4-オキサジアゾール-5-イル及び1,2,4-オキサジアゾール-5-イルのようなオキサジアゾリルである。2から4の窒素原子を含有する5員の特定の複素環は、イミダゾール-3-イルのようなイミダゾリル；1,3,4-トリアゾール-5-イルのようなトリアゾリル；1,2,3-トリアゾール-5-イル、1,2,4-トリアゾール-5-イル、及び1H-テトラゾール-5-イルのようなテトラゾリルを含む。特定のベンゾ融合5員複素環は、ベンズオキサゾール-2-イル、ベンズチアゾール-2-イル及びベンズイミダゾール-2-イルである。特定の6員の複素環は、1から3個の窒素原子、及び、適宜硫黄又は酸素原子、例えばピリド-2-イル、ピリド-3-イル、及びピリド-4-イルのようなピリジル；ピリミド-2-イル及びピリミド-4-イルのようなピリミジル；1,3,4-トリアジン-2-イル及び1,3,5-トリアジン-4-イルのようなトリアジニル；ピリダジニル、特にピリダジン-3-イル、及びピラジニルを含む。ピリジンN-オキシド及びピリダジンN-オキシド及びピリジル、ピリミド-2-イル、ピリミド-4-イル、ピリダジニル及び1,3,4-トリアジン-2-イル基は、特殊な基である。「適宜置換された複素環」の置換基、及び上記で検討された5及び6員環系の更なる例は、W.ドラックハイマー、米国特許第4,278,793に記載されている。特定の態様では、このような適宜置換された複素環基は、ヒドロキシル、アルキル、アルコキシ、アシル、ハロゲン、メルカプト、カルボニル、カルボキシル、アシル、ハロ置換アルキル、アミノ、シアノ、ニトロ、アミジノ及びグアニジノで置換される。「適宜置換された」ということは、複素環が1個又はそれ以上の同一又は異なる特定の置換基で置換されてもよいという意味に解釈される。同様に、別の方法で言及される置換基で置換される基(例えば、置換基x、y又はzで置換される基)につ

20

30

40

50

いても、基は1個又はそれ以上の同一又は異なる置換基で置換されてもよいと解釈される。

【 0 0 2 3 】

単独及びヘテロアルキル基のような複合体基における部分として用いられる場合の「ヘテロアリール」は、指定された原子数を持つモノ、ビ、又はトリサイクリック芳香族環系のいずれをも意味する。ここで、少なくとも1個の環は、窒素、酸素、及び硫黄の基から選択される1個から4個のヘテロ原子を含有する5、6又は7員環で、特定の態様では、少なくとも1個のヘテロ原子は、窒素である(ラング 化学ハンドブック スーパー)。どの2環式基も定義に含まれる。ここで、上記ヘテロアリール環のどれもがベンゼン環に融合される。特定のヘテロアリールは、窒素又は酸素ヘテロ原子を含む。以下の環系は「ヘテロアリール」の用語で表されるヘテロアリール(置換又は非置換の)基の例である；チエニル、フリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、チアトリアゾリル、オキサトリアゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、チアジニル、オキサジニル、トリアジニル、チアジアジニル、オキサジアジニル、ジチアジニル、ジオキサジニル、オキサチアジニル、テトラジニル、チアトリアジニル、オキサトリアジニル、ジチアジアジニル、イミダゾリニル、ジハイドロピリミジル、テトラハイドロピリミジル、テトラゾロ[1,5-b]ピリダジニル及びプリニル、同様の例として、例えばベンゾオキサゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾイミダゾリル及びインドリルのようなベンゾ融合誘導体も挙げられる。特定の「ヘテロアリール」は；1,3-チアゾール-2-イル、4-(カルボキシメチル)-5-メチル-1,3-チアゾール-2-イル、4-(カルボキシメチル)-5-メチル-1,3-チアゾール-2-イルナトリウム塩、1,2,4-チアジアゾール-5-イル、3-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル、1,3,4-トリアゾール-5-イル、2-メチル-1,3,4-トリアゾール-5-イル、2-ヒドロキシ-1,3,4-トリアゾール-5-イル、2-カルボキシ-4-メチル-1,3,4-トリアゾール-5-イル ナトリウム塩、2-カルボキシ-4-メチル-1,3,4-トリアゾール-5-イル、1,3-オキサゾール-2-イル、1,3,4-オキサジアゾール-5-イル、2-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-5-イル、2-(ヒドロキシメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-5-イル、1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、1,3,4-チアジアゾール-5-イル、2-チオール-1,3,4-チアジアゾール-5-イル、2-(メチルチオ)-1,3,4-チアジアゾール-5-イル、2-アミノ-1,3,4-チアジアゾール-5-イル、1H-テトラゾール-5-イル、1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル、1-(1-(ジメチルアミノ)エト-2-イル)-1H-テトラゾール-5-イル、1-(カルボキシメチル)-1H-テトラゾール-5-イル、1-(カルボキシメチル)-1H-テトラゾール-5-イル ナトリウム塩、1-(メチルスルホン酸)-1H-テトラゾール-5-イル、1-(メチルスルホン酸)-1H-テトラゾール-5-イル ナトリウム塩、2-メチル-1H-テトラゾール-5-イル、1,2,3-トリアゾール-5-イル、1-メチル-1,2,3-トリアゾール-5-イル、2-メチル-1,2,3-トリアゾール-5-イル、4-メチル-1,2,3-トリアゾール-5-イル、ピリド-2-イルN-オキシド、6-メトキシ-2-(n-オキシド)-ピリダズ-3-イル、6-ヒドロキシピリダズ-3-イル、1-メチルピリド-2-イル、1-メチルピリド-4-イル、2-ヒドロキシピリミド-4-イル、1,4,5,6-テトラヒドロ-5,6-ジオキソ-4-メチル-as-トリアジン-3-イル、1,4,5,6-テトラヒドロ-4-(ホルミルメチル)-5,6-ジオキソ-as-トリアジン-3-イル、2,5-ジヒドロ-5-オキソ-6-ヒドロキシ-アズトリアジン-3-イル、2,5-ジヒドロ-5-オキソ-6-ヒドロキシ-as-トリアジン-3-イル ナトリウム塩、2,5-ジヒドロ-5-オキソ-6-ヒドロキシ-2-メチル-アズトリアジン-3-イル ナトリウム塩、2,5-ジヒドロ-5-オキソ-6-ヒドロキシ-2-メチル-as-トリアジン-3-イル、2,5-ジヒドロ-5-オキソ-6-メトキシ-2-メチル-as-トリアジン-3-イル、2,5-ジヒドロ-5-オキソ-as-トリアジン-3-イル、2,5-ジヒドロ-5-オキソ-2-メチル-as-トリアジン-3-イル、2,5-ジヒドロ-5-オキソ-2,6-ジメチル-as-トリアジン-3-イル、テトラゾロ[1,5-b]ピリダジン-6-イル及び8-アミノテトラゾロ[1,5-b]-ピリダジン-6-イルである。「ヘテロアリール」に代わる基としては；4-(カルボキシメチル)-5-メチル-1,3-チアゾール-2-イル、4-(カルボキシメチル)-5-メチル-1,3-チアゾール-2-イル ナトリウム塩、1,3,4-トリアゾール-5-イル、2-メチル-1,3,4-トリアゾール-5-イル、1H-テ

10

20

30

40

50

トラゾール-5-イル、1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル、1-(1-(ジメチルアミノ)エト-2-イル)-1H-テトラゾール-5-イル、1-(カルボキシメチル)-1H-テトラゾール-5-イル、1-(カルボキシメチル)-1H-テトラゾール-5-イルナトリウム塩、1-(メチルスルホン酸)-1H-テトラゾール-5-イル、1-(メチルスルホン酸)-1H-テトラゾール-5-イルナトリウム塩、1,2,3-トリアゾール-5-イル、1,4,5,6-テトラヒドロ-5,6-ジオキソ-4-メチル-as-トリアジン-3-イル、1,4,5,6-テトラヒドロ-4-(2-ホルミルメチル)-5,6-ジオキソ-as-トリアジン-3-イル、2,5-ジヒドロ-5-オキソ-6-ヒドロキシ-2-メチル-as-トリアジン-3-イルナトリウム塩、2,5-ジヒドロ-5-オキソ-6-ヒドロキシ-2-メチル-as-トリアジン-3-イル、テトラゾロ[1,5-b]ピリダジン-6-イル、及び8-アミノテトラゾロ[1,5-b]ピリダジン-6-イルが挙げられる。ヘテロアリアル基は、述べられたように複素環のために適宜置換される。

10

【0024】

「阻害剤」とは、オーロキナーゼのリン酸化反応を減らす又は妨げる、若しくは、オーロキナーゼのシグナル伝達を減らす又は妨げる成分を意味する。別の言い方をすれば、「阻害剤」は、細胞周期のG2相で細胞を停止させる化合物を意味する。

【0025】

「薬学的に許容可能な塩」は、酸及び塩基付加塩の両方を含む。「薬学的に許容可能な酸付加塩」は、生物学的有効性や遊離塩基の性質を保持する塩、及び、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、炭酸、リン酸等のような無機酸、又は、有機酸を用いた、生物学的でもなく望ましくもない方法で形成される塩を意味する。有機酸は、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、ビルビン酸、シュウ酸、リンゴ酸、マレイン酸、マロン酸(malonic acid)、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、アスパラギン酸、アスコルビン酸、グルタミン酸、アントラニル酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、エンボン酸(embonic acid)、フェニル酢酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸等のような有機酸のうちの、脂肪族、脂環式、芳香族、アラリファティック、複素環式、カルボキシル基、スルホン基の種類から選択されてもよい。

20

【0026】

「薬学的に許容可能な塩基付加塩」は、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウムの塩等のような無機塩基に由来する塩を含む。特に塩基付加塩は、アンモニウム、カリウム、ナトリウム、カルシウム及びマグネシウムの塩である。薬学的に許容可能な有機非毒性塩基は、第1、第2、第3アミン、自然発生置換アミンを含む置換アミン、環状アミン及び塩基イオン交換樹脂の塩を含む。この例としては、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、2-ジエチルアミノエタノール、トリメタミン、ジシクロヘキシルアミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオブロミン、プリン、ペペリジン、N-エチルペペリジン、ポリアミン樹脂等が挙げられる。特に有機非毒性塩基は、イソプロピルアミン、ジエチルアミン、エタノールアミン、トリメタミン、ジシクロヘキシルアミン、コリン及びカフェインである。

30

【0027】

「スルフィニル」は、SO-R基を意味し、ここでRは、アルキル、炭素環、複素環、カルボシクロアルキル又はヘテロシクロアルキルである。特定のスルフィニル基は、アルキルスルフィニル(例えば、-SO-アルキル)、例えば、メチルスルフィニル；アリアルスルフィニル(例えば、-SO-アリアル)、例えば、フェニルスルフィニル；アラルキルスルフィニル、例えば、ベンジルスルフィニルである。

40

【0028】

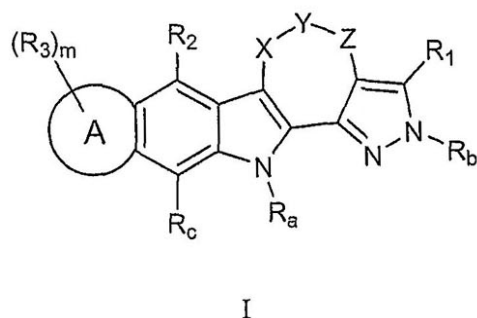
「スルホニル」は、-SO₂-R基を意味し、ここでRは、アルキル、炭素環、複素環、カルボシクロアルキル又はヘテロシクロアルキルである。特定のスルホニル基は、アルキルスルホニル(例えば、-SO₂-アルキル)、例えば、メチルスルホニル；アリアルスルホニル、例えば、フェニルスルホニル；アラルキルスルホニル、例えば、ベジルスルホニルである

50

○

【 0 0 2 9 】

本発明は、一般式Iを持つ今までにない成分を提供する。



但し環A、及びX、Y、Z、 R_a 、 R_b 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、m及びnは、ここで述べられる通りである

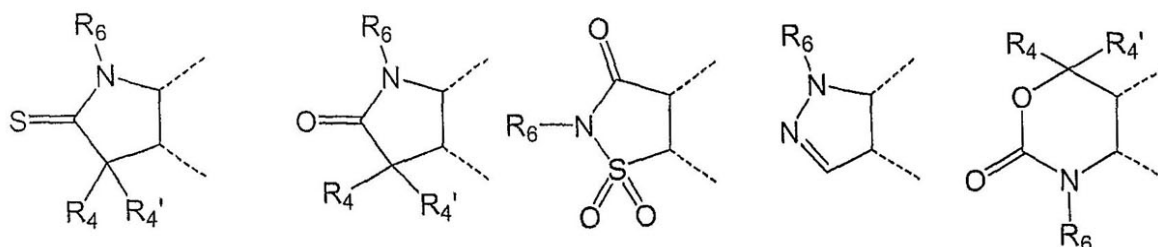
○

【 0 0 3 0 】

環Aは、5、6、又は7員環炭素環又は複素環で、0から10個のR₃置換基で置換される。ここで、環A及び他のどの基における置換も、原子価によって許容されるものとして理解される。特定の態様では、環Aは5-7員の炭素環である。特定の態様では、環Aは、5-7員の複素環である。特定の態様では、環Aの複素環は、N、O、S、SO及びSO₂から選択される1から4個のヘテロ原子を含む。ある態様では、環Aは0から5個のR₃置換基で置換される。ある態様では、環Aは0から3個のR₃置換基で置換される。特定の態様では、環Aは窒素を含む5員環である。特定の態様では、環Aはピロリジン、オキサゾリジン、ジオキサラン、ジオキサン、イミダゾリジン、ピラゾール、チアゾール、チアゾリジン、イソチアゾール又はイソチアゾリジン環である。

【 0 0 3 1 】

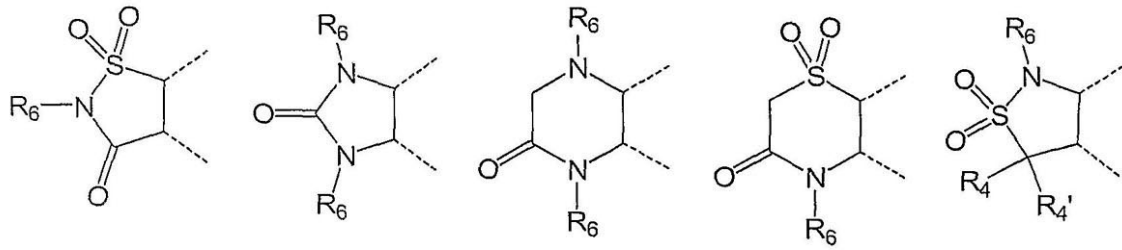
特定の態様では、環Aは以下からなる基から選択される：



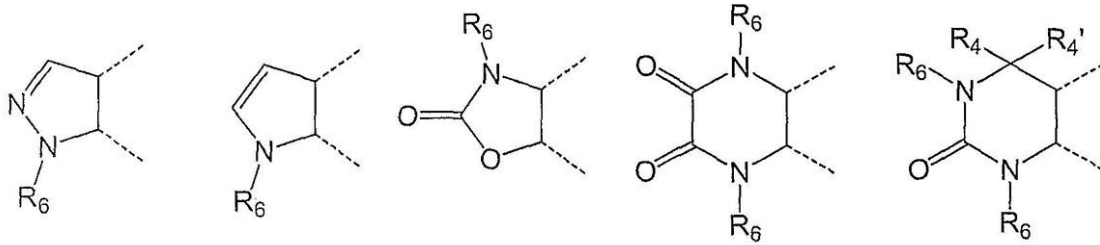
10

20

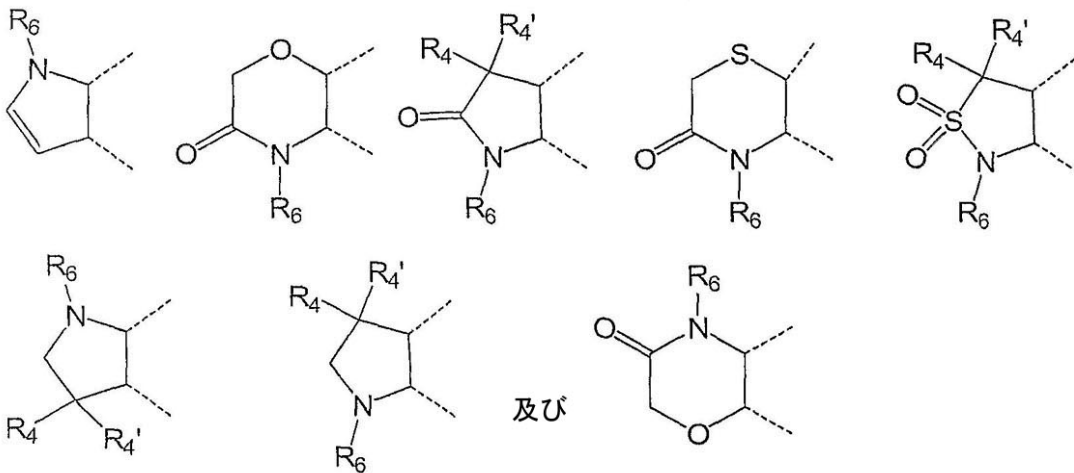
30



10



20

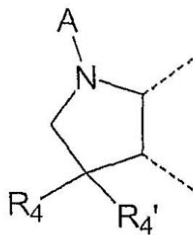


30

但し、 R_4 、 R_4' 、及び R_6 は、ここで定義される。破線は、環Aが融合するベンゼン環からの結合手を表す。

【0032】

ある態様では、環Aは以下からなる基から選択される。

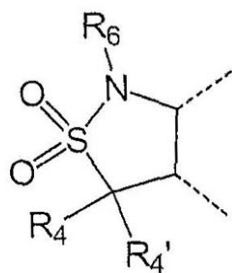


40

但し、 R_4 、 R_4' 、及び R_6 は、ここで定義される。破線は、環Aが融合するベンゼン環からの結合手を表す。

【0033】

ある態様では、環Aは以下からなる基から選択される。

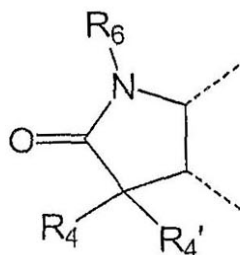


但し、 R_4 、 R_4' 、及び R_6 はここで定義される。破線は、環Aが融合するベンゼン環からの結合手を表す。

10

【0034】

ある態様では、環Aは以下からなる基から選択される。

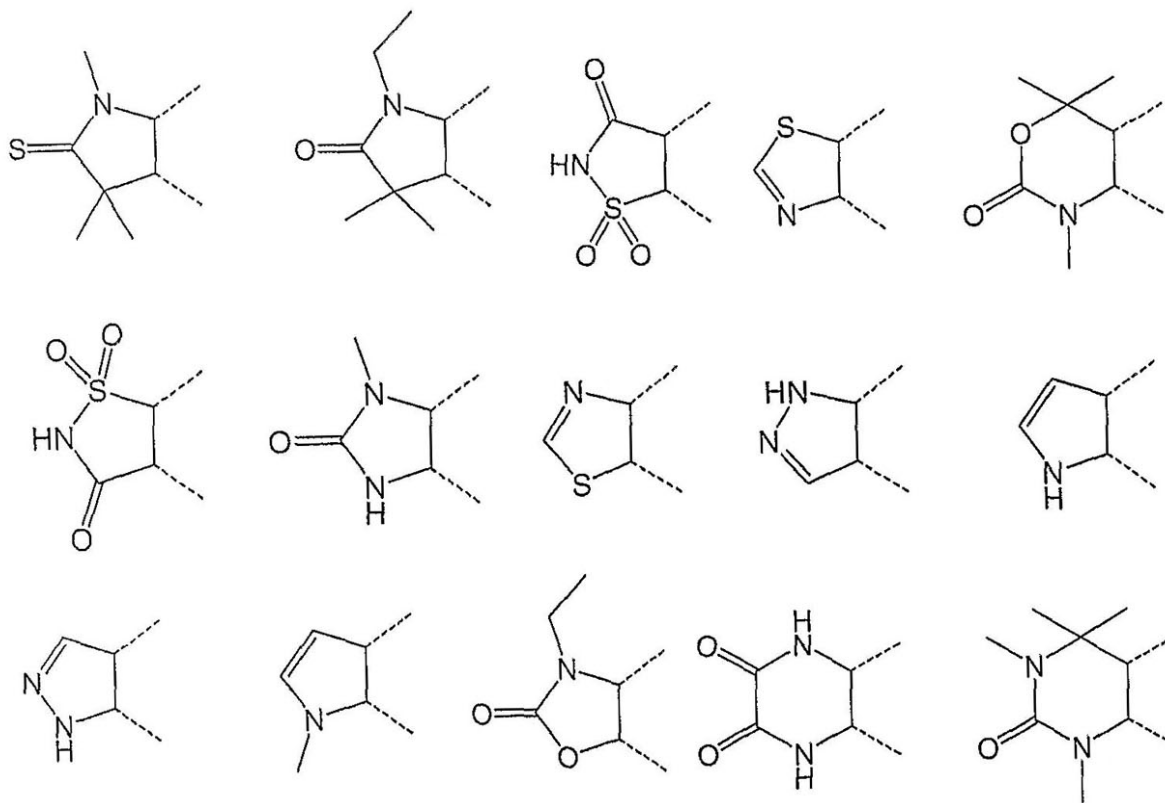


20

但し、 R_4 、 R_4' 、及び R_6 はここで定義される。破線は、環Aが融合するベンゼン環からの結合手を表す。

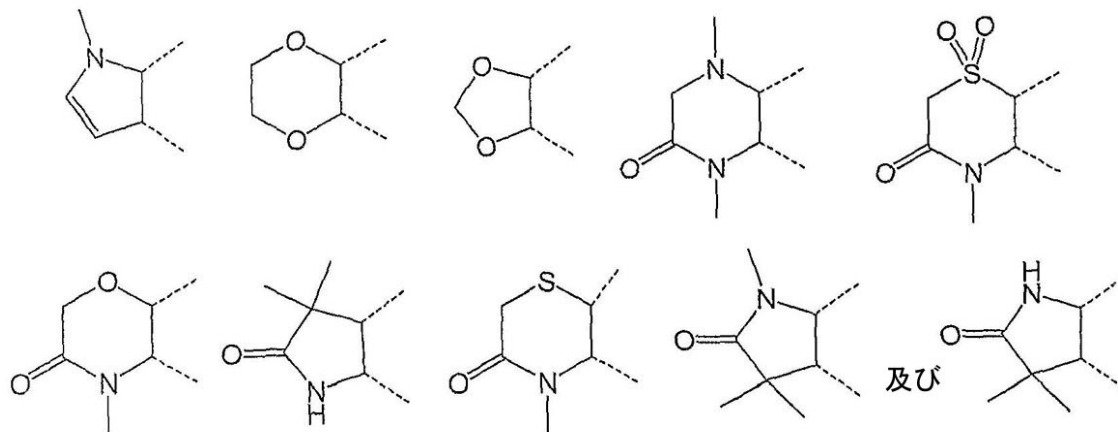
【0035】

ある態様では、環Aは以下からなる基から選択される。



30

40



10

X、Y及びZは、独立に「なし」であり、 CR_4R_4 、 NR_5 、S、SO、 SO_2 又はOである；ここで、X、Y及びZの少なくとも一つは「なし」ではない；又は、X及びYは共に $CR_4=CR_4$ である；又は、Y及びZは共に $CR_4=CR_4$ である；特定の態様では、Xは CR_4R_4 、YはS、及びZは CR_4R_4 である。特定の態様では、Xは CR_4R_4 、Yは NR_5 、及びZは CR_4R_4 である。特定の態様では、XはS、Yは CR_4R_4 、及びZは CR_4R_4 である。特定の態様では、X、Y及びZは、各々 CR_4R_4 である。

20

【0036】

Ra及びRbは、独立にH又は保護基である。特定の態様では、Ra及びRbは、共にアミノ保護基に不安定な、同一の又は異なる酸である。特定の態様では、Ra及びRbは共に同一の又は異なるアシロキシ基、例えば-OC(O)Rで、ここで、Rはアルキル、アリール又はアラキルである。特定の態様では、Rはアルキルで、メチル、エチル、プロピル、ブチル、t-ブチル(例えば、t-Boc基を形成する)が例として挙げられる。特定の態様では、Ra及びRbは共にt-Bocである。特定の態様では、Ra及びRbは共にHである。

【0037】

R_c はH、ヒドロキシル、ハロゲン、アルキル、ハロアルキルである。ある態様では、 R_c はメチルである。ある態様では、 R_c はFである。ある態様では、 R_c は CF_3 である。ある特定の態様では R_c はHである。

30

【0038】

R_1 はH、ヒドロキシル、ハロゲン、アミノである、又は、ヒドロキシル、ハロゲン、カルボニル、チオカルボニル、アミノ、カルボキシル及びアルコキシで適宜置換されたアルキル、アシル、アルコキシ又はアルキルチオである。 R_1 及び他の基において、異なった置換基として用いられる「カルボニル」及び「チオカルボニル」は、それぞれ、基=O及び=Sを意味する一方、他の基と結合して用いられる場合には、-C(O)- (例えば、アルコキシカルボニルはC(O)-O-アルキルを意味する)を意味すると理解される。「アルキルチオ」の用語は、チオエーテル基-S-アルキルを意味する。「カルボキシ」及び「カルボキシル」の用語は、-COOHを意味するように交換可能に使用される。特定の態様では、 R_1 は、ヒドロキシアルキル、アルキルチオ、アルコキシカルボニル又はアミノカルボニルである。特定の態様では、 R_1 はHである。特定の態様では、 R_1 はアルキルである。特定の態様では、 R_1 はメチルである。

40

【0039】

R_2 はH、ハロゲン、ヒドロキシル、メルカプト、アミノ、アルキル、炭素環又は複素環である。ここで、該アルキル、炭素環及び複素環は、ハロゲン、ヒドロキシル、メルカプト、アミノ、カルボキシル、アルキル、炭素環又は複素環で適宜置換され、アルキル基の1又はそれ以上の CH_2 基は-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-N(R_5)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(O)- NR_5 -、- NR_5 -C(O)-、-SO₂- NR_5 -、- NR_5 -SO₂-、- NR_5 -C(O)- NR_5 -、-C(O)-O-又は-O-C(O)-で適

50

宜置き換えられる。CH₂基は、末端CH₂基を含むアルキル鎖(又はアルケニル鎖のCH基)に沿ってどの位置で置き換えられてもよいと理解される。この場合、代替基は先行する炭素原子と後続の水素に結合している。一例として、プロピル置換基におけるCH₂基は、次の異なる方法で-O-で置き換えられてもよい：-O-CH₂-CH₃、-CH₂-O-CH₃又は-CH₂-CH₂-O-H。R₂及びここにある他のどの基における、CH₂基の置き換えも、原子価的に許容されると理解される。「アルキル基」は、R₂の定義における何れのアルキル基をも意味すると理解される。特定の態様ではR₂はH、適宜置換されたアルキル、炭素環又は複素環であり、ここで置換基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ及びメルカプトであり、該アルキル基の1又はそれ以上のCH₂基は、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-N(R₅)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(O)-N R₅-、-NR₅-C(O)-、-SO₂-NR₅-、-NR₅-SO₂-、-NR₅-C(O)-NR₅-、-C(O)-O-又は-O-C(O)-で適宜置き換えられる。特定の態様では、R₂は適宜置換された炭素環又は複素環である。特定の態様では、R₂は適宜置換されたアリール又はヘテロアリール環である。特定の態様では、R₂はH又はアルキルで、ここで、該アルキル部分の1又はそれ以上のCH₂基は、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-N(R₅)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(O)-NR₅-、-NR₅-C(O)-、-SO₂-NR₅-、-NR₅-SO₂-、-NR₅-C(O)-NR₅-、-C(O)-O-又は-O-C(O)-で適宜置き換えられる。特定の態様では、R₂はフェニルのような任意の置換されたアリールである。特定の態様では、R₂はHである。

10

【0040】

R₃は、ヒドロキシル、メルカプト、ハロゲン、アミノ、ニトロ、シアノ、カルボニル、チオカルボニル、アルキル、炭素環又は複素環、又は2個のR₃基が共に炭素環又は複素環を形成する；ここで、該アルキル、炭素環及び複素環は、ハロゲン、ヒドロキシル、メルカプト、カルボキシル、カルボニル、チオカルボニル、アミノ、ニトロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、炭素環又は複素環で適宜置換され、アルキル基の1又はそれ以上のCH₂基は、適宜-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-N(R₅)-、-C(O)-、-C(O)-NR₅-、-NR₅-C(O)-、-SO₂-NR₅-、-NR₅-SO₂-、-NR₅-C(O)-NR₅-、-C(O)-O-又は-O-C(O)-で置き換えられる。ある態様では、R₃は、ヒドロキシル、ハロゲン、アミノ、カルボニル、チオカルボニル、アルキル、炭素環又は複素環であり、又は2個のR₃基は共に炭素環又は複素環を形成する。ここで、該アルキル、炭素環及び複素環は、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、アミノ、アルキル、炭素環又は複素環で適宜置換され、アルキル基の1又はそれ以上のCH₂基は、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-N(R₅)-、-C(O)-、-C(O)-NR₅-、-NR₅-C(O)-、-SO₂-NR₅-、-NR₅-SO₂-、-NR₅-C(O)-NR₅-、-C(O)-O-又は-O-C(O)-で適宜置き換えられる。CH₂基は、末端CH₂基を含むアルキル鎖に沿ってどの位置で置き換えられてもよいと理解される。この場合、代替基は先行する炭素原子と後続の水素に結合している。一例として、プロピル置換基におけるCH₂基は、次の異なる方法で-O-で置き換えられてもよい：-O-CH₂-CH₃、-CH₂-O-CH₃又は-CH₂-CH₂-O-H。「アルキル基」はR₃の定義においては、どのアルキル基をも意味すると理解される。特定の態様では、R₃はアルキル、カルボニル、又はチオカルボニルであり、ここで、該アルキルはハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、カルボキシル、又はヘテロサイクルで適宜置換され、ここで、アルキル基の1以上のCH₂基は、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-N(R₅)-、-C(O)-、-C(O)-NR₅-、-NR₅-C(O)-、-SO₂-NR₅-、-NR₅-SO₂-、-NR₅-C(O)-NR₅-、-C(O)-O-又は-O-C(O)-で適宜置き換えられる。特定の態様では、R₃はアルキルであり、ここで、アルキル基の1以上のCH₂基は、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-N(R₅)-、-C(O)-、-C(O)-NR₅-、-NR₅-C(O)-、-SO₂-NR₅-、-NR₅-SO₂-、-NR₅-C(O)-NR₅-、-C(O)-O-又は-O-C(O)-で適宜置き換えられる。ある態様においては、R₃は、カルボニル、チオカルボニル、アミノ、ヒドロキシル、カルボキシル又はアミノカルボニルによって適宜置換されたアルキルである。ある態様では、特定の態様ではR₃はカルボニルである。特定の態様では、R₃はチオカルボニルである。特定の態様では、R₃はメチルである。特定の態様では、R₃はエチルである。特定の態様では、R₃はアリルである。特定の態様では、R₃はイソプロピルである。特定の態様ではR₃はプロピルである。特定の態様ではR₃は、エチルオキシカルボニルメチルである。特定の態様では、R₃はカルボキシメチルである。別の特定の態様では、2個のR₃基は共に炭素環又は複素環を形成する。別の特定の態様では、2個のR₃基

20

30

40

50

はスピロ炭素環又は複素環を形成する。

【 0 0 4 1 】

R_4 と R_4 ・は、独立にH、ヒドロキシル、ハロゲン、アミノ、カルボニル、チオカルボニル、アルキル、炭素環又は複素環であり、又は R_4 と R_4 ・は共に炭素環又は複素環を形成する。ここで、該アルキル、炭素環及び複素環はハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、アミノ、アルキル、炭素環又は複素環で適宜置換され、アルキル基の1又はそれ以上の CH_2 基は、適宜-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-N(R₅)-、-C(O)-、-C(O)-NR₅-、-NR₅-C(O)-、-SO₂-NR₅-、-NR₅-SO₂-、-NR₅-C(O)-NR₅-、-C(O)-O-又は-O-C(O)-O-で置き換えられる。-CH₂基は、末端CH₂基を含むアルキル鎖に沿って、どの位置で置き換えられてもよいと理解される。この場合、代替基は先行する炭素原子と後続の水素に結合している。一例として、プロピル置換基におけるCH₂基は、次の異なる方法で-O-で置き換えられてもよい:-O-CH₂-CH₃、-CH₂-O-CH₃又は-CH₂-CH₂-O-H。「アルキル基」は、 R_4 の定義における何れのアルキル基であってもよいと理解される。特定の態様では、 R_4 と R_4 ・は独立にH、適宜置換されたアルキル、炭素環又は複素環であり、ここで、置換基はハロゲン、ヒドロキシル、アミノ及びメルカプトであり、該アルキル基の1又はそれ以上のCH₂基は-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-N(R₅)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(O)-NR₅-、-NR₅-C(O)-、-SO₂-NR₅-、-NR₅-SO₂-、-NR₅-C(O)-NR₅-、-C(O)-O-又は-O-C(O)-で適宜置き換えられる。特定の態様では、 R_4 と R_4 ・は独立に適宜置換されたアリール又はヘテロアリール環である。特定の態様では、 R_4 と R_4 ・は独立にH又はアルキルで、ここで、該アルキル部分の1又はそれ以上のCH₂基は-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-N(R₅)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(O)-NR₅-、-NR₅-C(O)-、-SO₂-NR₅-、-NR₅-SO₂-、-NR₅-C(O)-NR₅-、-C(O)-O-又は-O-C(O)-で適宜置き換えられる。特定の態様では、 R_4 と R_4 ・は独立にメチル(methyl)のようなアルキルである。特定の態様では、 R_4 と R_4 ・は共にHである。

10

20

【 0 0 4 2 】

R_5 は、H、アルキル、炭素環又は複素環であり、ここで、該アルキルの1又はそれ以上のCH₂又はCH基は、適宜-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-N(H)-、又は-C(O)で適宜置き換えられる；及び該アルキル、炭素環及び複素環は、ヒドロキシル、アルコキシ、アシル、ハロゲン、メルカプト、カルボニル、カルボキシル、アシル、ハロ置換アルキル、アミノ、シアノ、ニトロ、アミジノ、グアニジノ、適宜置換された炭素環又は適宜置換された複素環によって適宜置換される。特定の態様では、 R_5 はH又はアルキルである。特定の態様では、 R_5 はHである。特定の態様では、 R_5 はアルキル、例えばメチル、エチル又はプロピルである。

30

【 0 0 4 3 】

R_6 は、アルキル、炭素環又は複素環である。ここで、該アルキル、炭素環及び複素環は、ハロゲン、ヒドロキシル、メルカプト、カルボキシル、カルボニル、チオカルボニル、アミノ、ニトロ、置換又は非置換アルキル、置換又は非置換炭素環又は複素環で、アルキル基の1又はそれ以上のCH₂基は-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-N(R₅)-、-C(O)-、-C(O)-NR₅-、-NR₅-C(O)-、-SO₂-NR₅-、-NR₅-SO₂-、-NR₅-C(O)-NR₅-、-C(O)-O-又は-O-C(O)-で適宜置き換えられる。該置換アルキル、炭素環及び複素環のための置換基は、ハロゲン、ヒドロキシル、メルカプト、カルボキシル、カルボニル、チオカルボニル、アミノ、ニトロ、シアノ、アルキル及びハロアルキルである。ある態様では、 R_6 は R_3 である。ある態様では、 R_6 は、アルキル、炭素環又は複素環である。ここで、該アルキル、炭素環及び複素環は、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、アミノ、アルキル、炭素環又は複素環で適宜置換され、アルキル基の1又はそれ以上のCH₂基は、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-N(R₅)-、-C(O)-、-C(O)-NR₅-、-NR₅-C(O)-、-SO₂-NR₅-、-NR₅-SO₂-、-NR₅-C(O)-NR₅-、-C(O)-O-又は-O-C(O)-で適宜置き換えられる。特定の態様では R_6 は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、炭素環又は複素環で適宜置換されたアルキルである。ここで、アルキル基の1又はそれ以上のCH₂基は、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-N(R₅)-、-C(O)-、-C(O)-NR₅-、-NR₅-C(O)-、-SO₂-NR₅-、-NR₅-SO₂-、-NR₅-C(O)-NR₅-、-C(O)-O-又は-O-C(O)-で適宜置き換え

40

50

られる。CH₂基は、末端CH₂基を含むアルキル鎖に沿って、どの位置で置き換えられてもよいと理解される。この場合、代替基は先行する炭素原子と後続の水素に結合している。例えば、エチル-CH₂-CH₃アルキル鎖の末端CH₂基は、-CH₂-C(O)-O-H基を与えるために-C(O)-O-で置き換えられてもよい。特定の態様ではR₆はアルキルで、ここで、アルキル基の1又はそれ以上のCH₂基は-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-N(R₅)-、-C(O)-、-C(O)-NR₅-、-NR₅-C(O)-、-SO₂-NR₅-、-NR₅-SO₂-、-NR₅-C(O)-NR₅-、-C(O)-O-又は-O-C(O)-C(O)-O-又は-O-C(O)-で適宜置き換えられる。例えば、R₆はカルボニル、チオカルボニル、アミノ、ヒドロキシル、カルボキシル又はアミノカルボニルで適宜置換されたアルキルである。

【0044】

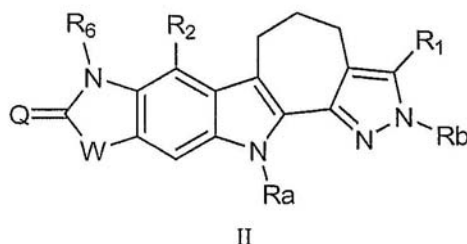
ある態様では、R₆はアルキルである；ヒドロキシル、カルボキシル、スルフィニル、スルホニル、カルバモイル、シクロアルキルカルボキサミド、アミノカルボキサミド、炭素環又は複素環で置換されたアルキルで、ここで、該炭素環と複素環は、カルボニル、カルバモイル、アリアル、カルボキシル又はアルコキシカルボニルで置換されたアリアル；ヘテロアリアル；アシルアミノで置換されたヘテロアリアル；非芳香族複素環、スルホニルで置換された非芳香族複素環；R₇がH、アミノ、アルキル、炭素環又はアリアルである一般式-アルキレン-C(O)-O-R₇のエステルで適宜置換される。特定の態様では、カルバモイル基又はR₆の置換基は、一般式-C(O)N(R₈)₂を持ち、ここで、R₈は、H、アミノ、アルキル、炭素環、複素環であり、又は両R₈基が共に従属する窒素原子と一緒に複素環を形成する。特定の態様では、R₆はメチルである。特定の態様では、R₆はエチルである。特定の態様では、R₆はアリルである。特定の態様では、R₆はイソプロピルである。特定の態様では、R₆はプロピルである。特定の態様では、R₆はエチルオキシカルボニルメチルである。特定の態様では、R₆はカルボキシメチルである。特定の態様では、R₆はHである。

【0045】

mは0から10である。ある態様では0から5、ある態様では1から5、ある態様では2から5、ある態様では3から5である。

【0046】

特定の態様では、発明の化合物は一般式IIを持つ。



II

ここで、R_a、R_b、R₁、R₂、R₆及びnは、ここで述べられるとおりである。Qは、H₂、NR₆、O又はSである；Wは、CR₄R₄、NR₆、O、S、SO又はSO₂である。

【0047】

ある態様では、QはNR₆、O又はSである。ある態様では、QはO又はSである。ある特定の態様では、QはOである。ある他の態様では、QはSである。ある他の特定の態様では、QはH₂(例えば炭素原子に結びついた2個の水素原子)である。ある特定の態様では、QはNR₆で、ここでR₆が定義される。ある特定の態様では、QはNR₆でR₆はHである。ある他の態様では、R₆はアルキルである。ある特定の態様では、R₆はメチルである。

【0048】

Wは、CR₄R₄、NR₅、O、S、SO又はSO₂である。特定の態様では、WはOである。特定の態

様では、WはSである。特定の態様では、WはNR₆である。特定の態様では、R₆はH又はアルキルである。特定の態様では、R₆はHである。特定の態様では、R₆はメチルである。特定の態様では、R₆はエチルである。特定の態様では、WはCR₄R₄・であり、R₄とR₄・はここで定義されるとおりである。特定の態様では、R₄とR₄・は共にHである。特定の態様では、R₄とR₄・は共にアルキルである。特定の態様では、R₄とR₄・は共にメチルである。特定の態様では、R₄とR₄・は共に、アルキルで適宜置換される炭素環又は複素環(スピロ)を形成する。

【0049】

本発明の化合物が一般式IIで表される特定の態様では、QはO又はH₂である；R_aとR_bは共にHである；R₁はH又はアルキルである；R₂はHである；WはCR₄R₄・であり、ここで、R₄とR₄・は共に、ヒドロキシ、アルコキシル又はアルコシカルボニルで適宜置換されたアルキルである；又は、R₄とR₄・は共に、シクロアルキルアラルキルで適宜置換された炭素環又は複素環を形成する；R₆は、H；ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、シアノ、カルボキシル、アルコキシ、アルコキシアルコキシ、アルキルチオ、スルフィニル、スルホニル、アシルアミノ、カルバモイル、アミノカルバモイル、アルコシカルボニル、複素環、アリール(ハロゲン、カルボキシル、アルコキシ、アルコシカルボニル、アシルアミノ又はスルホニルで適宜置換される)、アリーロキシ、アラルコキシ、複素環(アルキル、アルコキシ、アルコシカルボニル、カルボニル、ニトロ又はシアノで適宜置換される)；アシルアミノで置換されるアリール；及びスルホニルで適宜置換される複素環からなる群の中から選択される。

【0050】

本発明の化合物が一般式IIで表される特定の態様では、QはOである；R_aとR_bは共にHである；R₂はHである；R₁はHである；WはCR₄R₄・であり、R₄とR₄・は共に、メチルである；R₆はH；ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、カルボキシル、アルコキシ、アルコキシアルコキシ、アルキルチオ、スルフィニル、スルホニル、アシルアミノ、カルバモイル、アミノカルバモイル、アルコシカルボニル、複素環、アリール(ハロゲン、カルボキシル、アルコキシ、アルコシカルボニル、アシルアミノ又はスルホニルで適宜置換される)、ヘテロアリール(アルキル、アルコキシ、アルコシカルボニル、カルボニル、ニトロ又はシアノで置換される)；及びスルホニルで置換される複素環からなる群の中から選択される。

【0051】

本発明の化合物が一般式IIで表される特定の態様では、QはOである；R_aとR_bは共にHである；R₂はHである；R₁はMeである；WはCR₄R₄・であり、R₄とR₄・は共に、メチルである；R₆はH；ヒドロキシル、アミノ、カルボキシル、アルコシカルボニル、カルバモイル、アルコキシアルコキシ、シアノ、アリール(ハロゲンで適宜置換される)；及びアシルアミノで置換されたアリールからなる群の中から選択される。

【0052】

本発明の化合物が一般式IIで表される特定の態様では、QはOである；R_aとR_bは共に、Hである；R₂はHである；R₁はHである；WはCR₄R₄・であり、R₄とR₄・は共に、エチルである；R₆は、アルキル(ヒドロキシル、アルコキシ、アルコキシアルコキシ、アリーロキシ、アラルコキシ、カルバモイル、スルフィニル又は複素環で適宜置換される)；及びヘテロアリールからなる群の中から選択される。

【0053】

本発明の化合物が一般式IIで表される特定の態様では、QはOである；R_aとR_bは共にHである；R₂はHである；R₁はMeである；WはCR₄R₄・であり、R₄とR₄・は共に、エチルである；R₆は、複素環で適宜置換されるアルキル基からなる群の中から選択される。

【0054】

本発明の化合物が一般式IIで表される特定の態様では、QはOである；R_aとR_bは共にHである；R₂はHである；R₁はHである；WはCR₄R₄・であり、R₄とR₄・は共に、プロピルである；R₆は、H；ヒドロキシル、カルボキシル、アルコキシ、アルコキシアルコキシ、アルコ

キシカルボニル、カルバモイル、スルフィニル又は複素環で適宜置換されるアルキル；複素環からなる群の中から選択される。

【0055】

本発明の化合物が一般式IIで表される特定の態様では、QはOである； R_a と R_b は共にHである； R_2 はHである； R_1 はHである；Wは CR_4R_4 ・であり、 R_4 と R_4 ・は共に、メトキシメチルである； R_6 はヒドロキシル、アルコキシ、アルコキシアルコキシ、カルバモイル又は複素環で適宜置換されるアルキル；及び複素環からなる群の中から選択される。

【0056】

本発明の化合物が一般式IIで表される特定の態様では、QはOである； R_a と R_b は共にHである； R_2 はHである； R_1 はHである；Wは CR_4R_4 ・であり、 R_4 と R_4 ・は共に、メトキシエチルである； R_6 はヒドロキシ、カルバモイル又は複素環で適宜置換されるアルキル；及び複素環からなる群の中から選択される。

10

【0057】

本発明の化合物が一般式IIで表される特定の態様では、QはOである； R_a と R_b は共にHである； R_2 はHである； R_1 はHである；Wは CR_4R_4 ・であり、 R_4 と R_4 ・は共にシクロペンチル環を形成する； R_6 はヒドロキシル、アルコキシ、又はカルバモイルで適宜置換されるアルキル；及び複素環からなる群の中から選択される。

【0058】

本発明の化合物は、1又はそれ以上の不斉炭素原子を含有してもよい。従って化合物は、ジアステレオマー、エナンチオマー又はその混合物であってもよい。化合物の合成は、ラセミ体、ジアステレオマー又はエナンチオマーを出発物質又は中間体として用いてもよい。ジアステレオマー化合物は、クロマトグラフィーや結晶化の方法を使って分離することができる。同様に、エナンチオメリック混合物は、同様の技術又は周知の他の技術を用いて分離することができる。不斉炭素原子の各々は、R又はSの立体配置にあってもよく、これらの立体配置は共に本発明の概念に含まれる。

20

【0059】

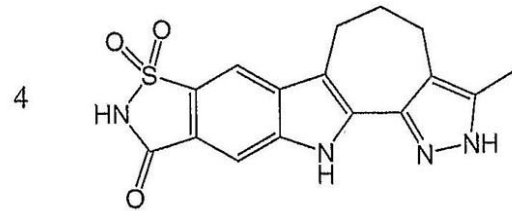
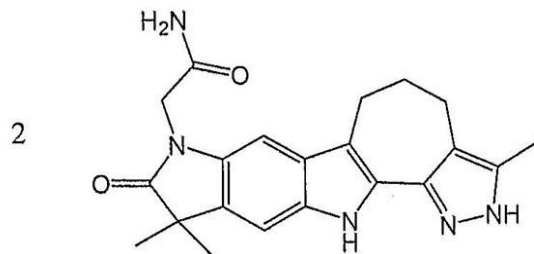
本発明は、またここで述べられる化合物のプロドラッグを網羅する。適切なプロドラッグは、例えば加水分解によって、生理的条件下において親化合物を作るために放出される、周知のアミノ保護基及びカルボキシ保護基を必要に応じて含む。プロドラッグの特定の種類は、アミノ、アミジノ、アミノアルキレンアミノ、イミノアルキレンアミノ又はグアニジン基における窒素原子が、ヒドロキシ(OH)基、アルキルカルボニル(-CO-R)基、アルコキシカルボニル(-CO-OR)基、アシルオキシアルキルアルコキシカルボニル(-CO-O-R-O-CO-R)基で置換される化合物である。ここで、Rは一価又は二価の基であって、上記で定義されているか、一般式-C(O)-O-CP1P2-ハロアルキルを有する基である。ここで、P1及びP2は、同じでも異なってもよく、H、低級アルキル、低級アルコキシ、シアノ、ハロ低級アルキル又はアリールである。特定の態様では、窒素原子は、本発明の化合物のアミジノ基の窒素原子のひとつである。これらのプロドラッグ化合物は、本発明の化合物中の窒素原子を、活性アシル化合物のカルボニルに結合させるために、上で述べられた発明の化合物を、活性アシル化合物と反応させることによって作られる。好ましい活性カルボニル化合物は、カルボニル炭素に結合された良好な離脱基を含有し、アシルハライド、アシルアミン、アシルピリジニウム塩、アシルアルコキシド、特にp-ニトロフェノキシアシル、ジニトロフェノキシアシル、フルオロフェノキシアシル、及びジフルオロフェノキシアシルのようなアシルフェノキシドを含む。反応は一般的な発熱反応で、-78から約50 °Cの低い温度で不活性溶媒中で行われる。反応はまた、炭酸カリウム又は重炭酸ナトリウムのような無機塩基の存在下で、又はピリジン、トリエチルアミン等を含むアミンのような有機塩基の存在下で行われる。

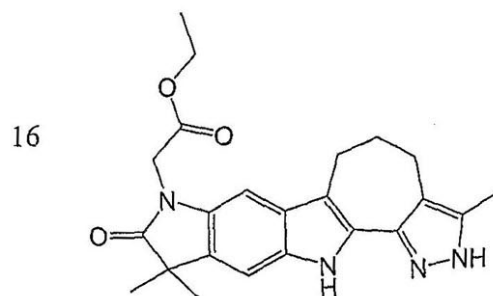
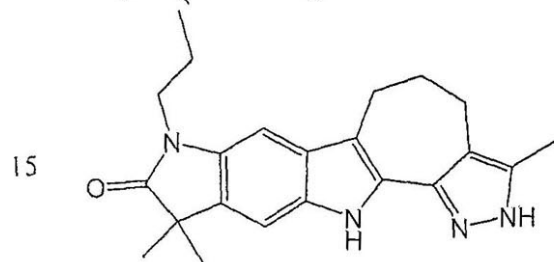
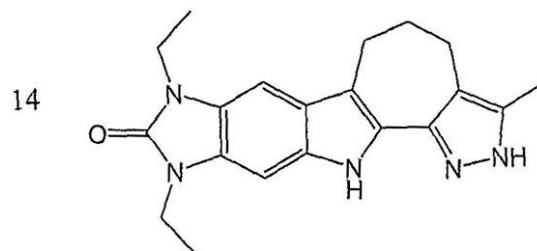
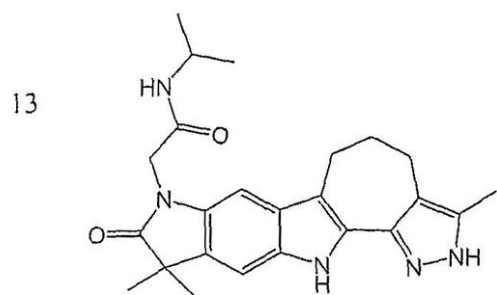
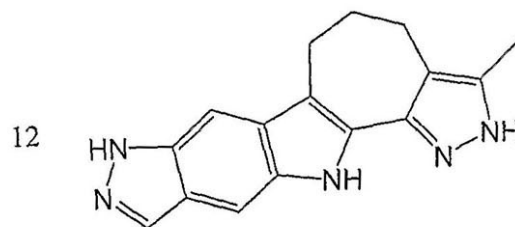
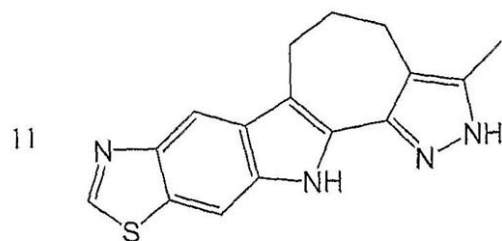
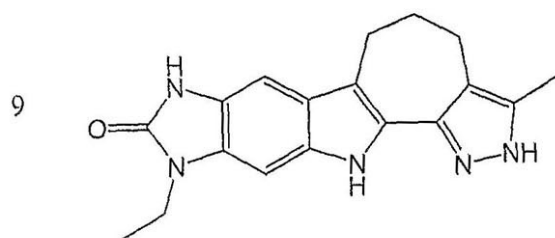
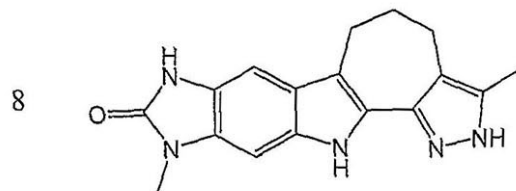
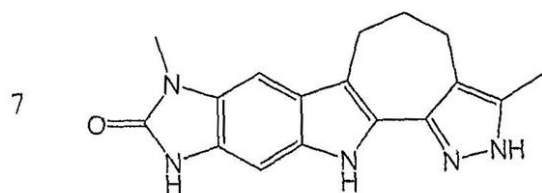
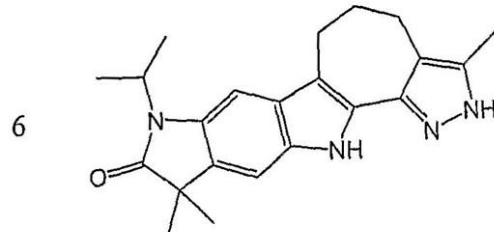
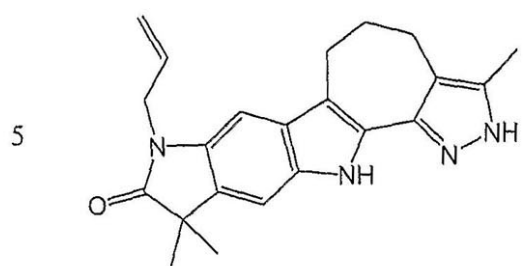
30

40

【0060】

一般式Iの特定の化合物は以下のものを含む。



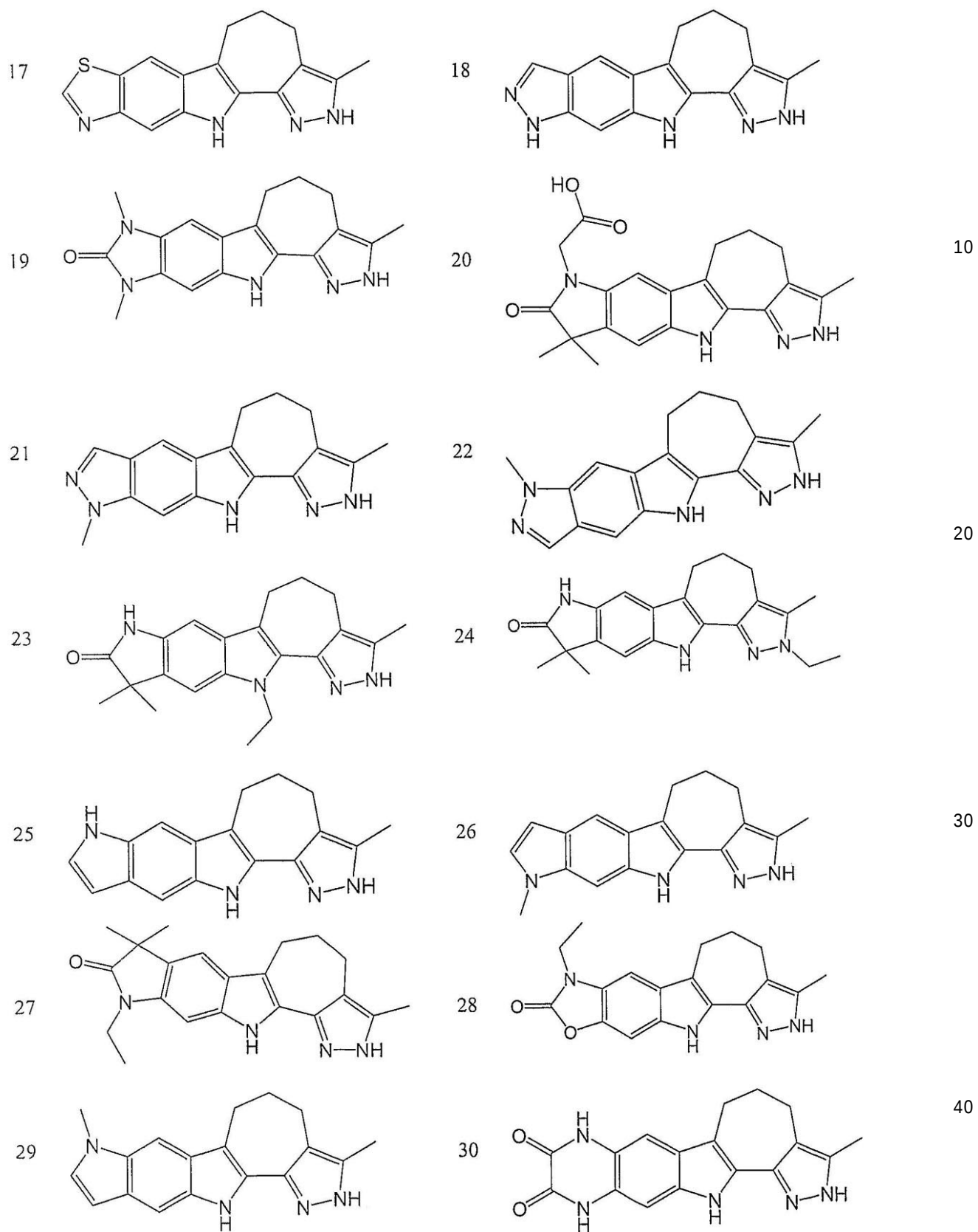


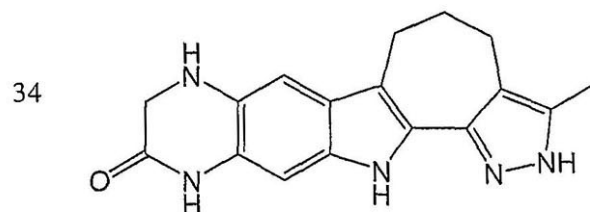
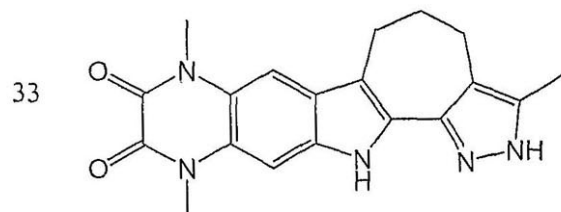
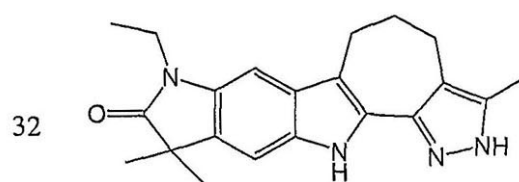
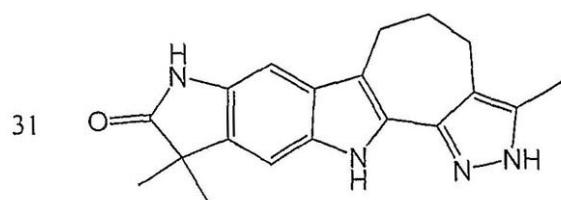
10

20

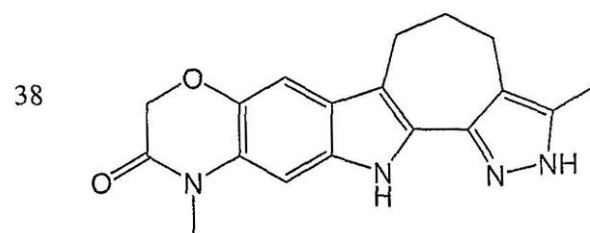
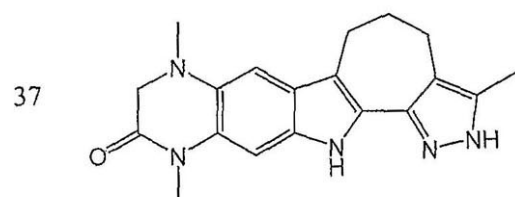
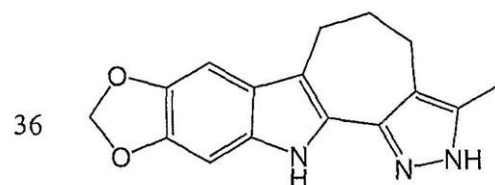
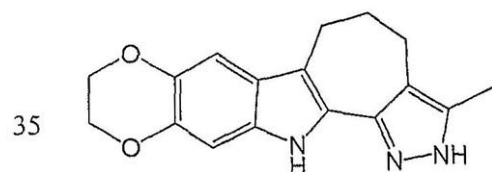
30

40

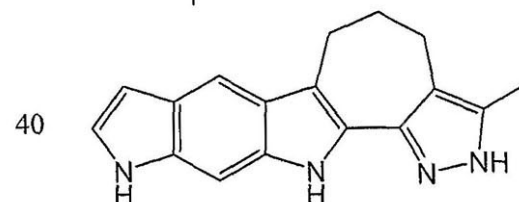




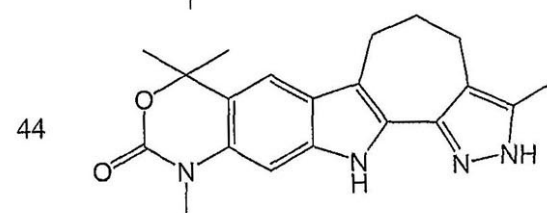
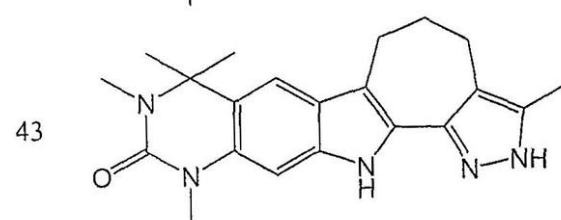
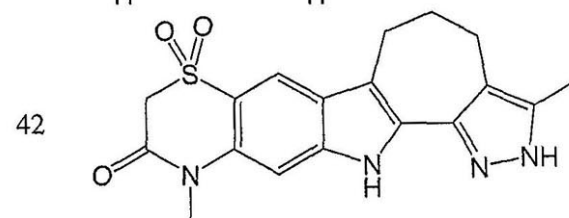
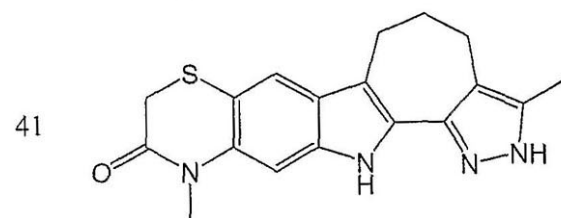
10



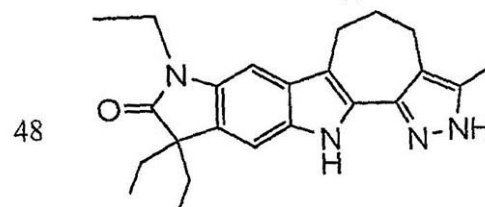
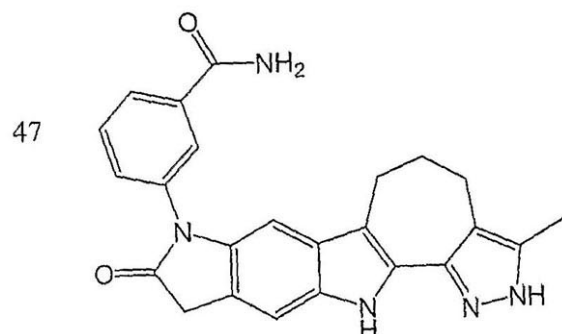
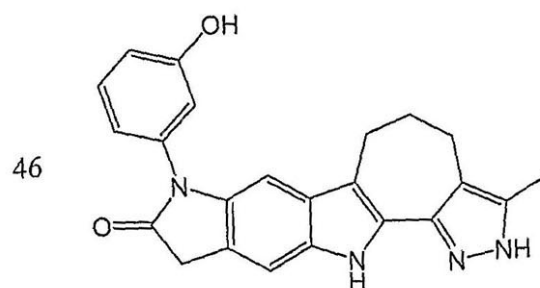
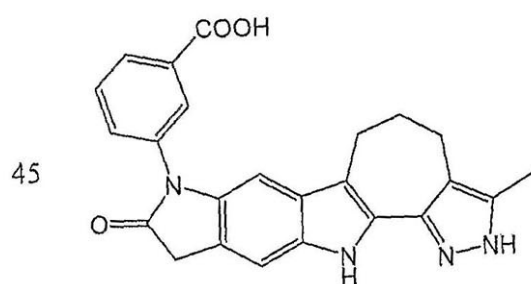
20



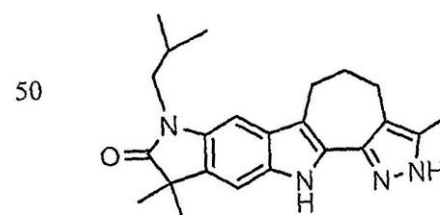
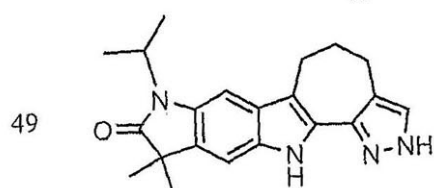
30



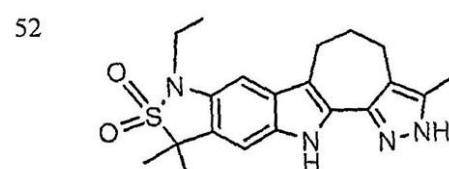
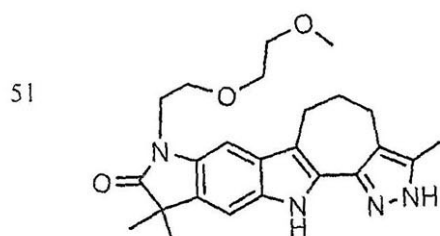
40



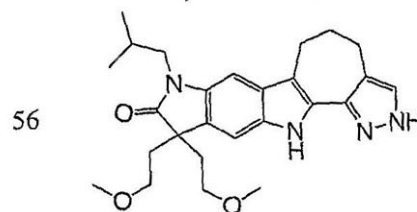
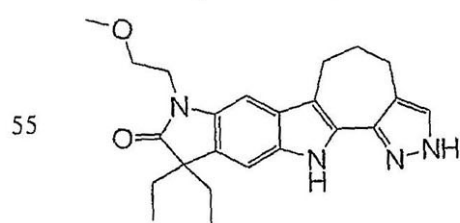
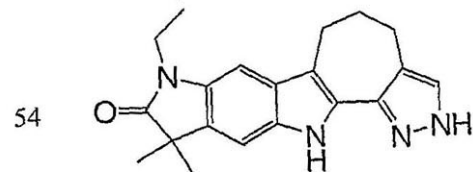
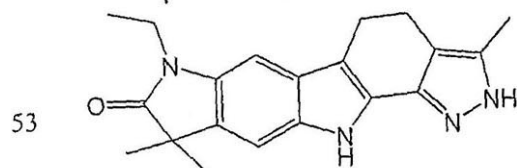
10



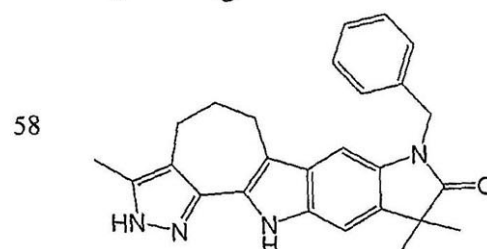
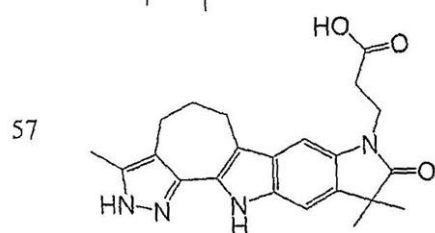
20



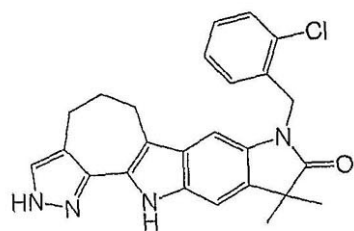
30



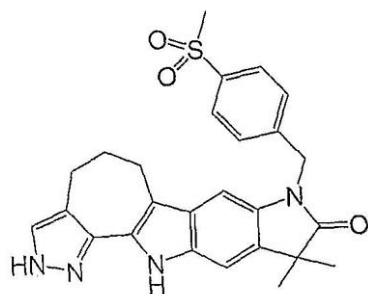
40



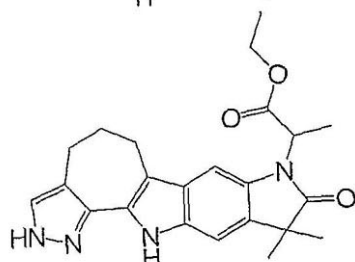
59



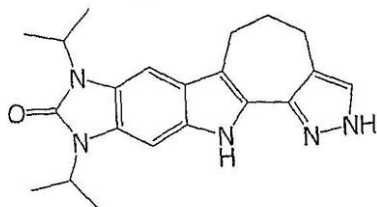
61



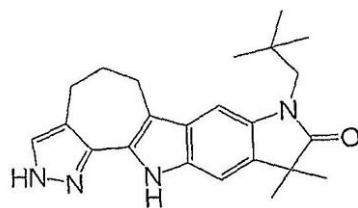
63



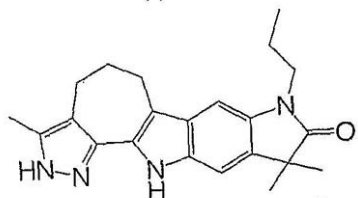
65



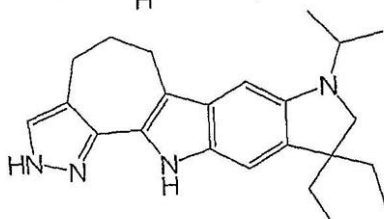
67



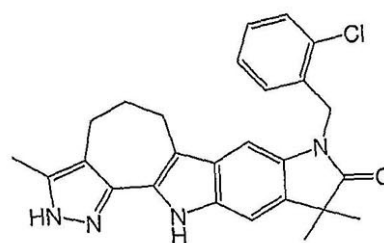
69



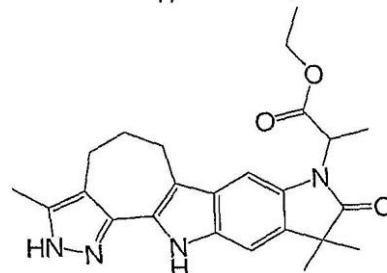
71



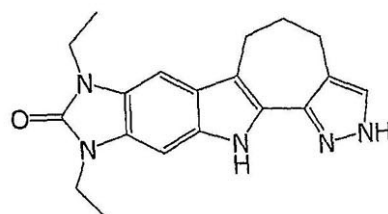
60



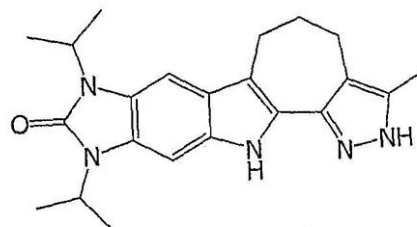
62



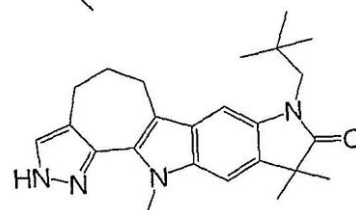
64



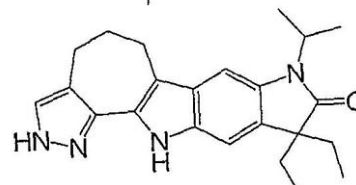
66



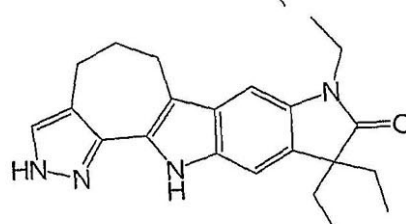
68



70



72

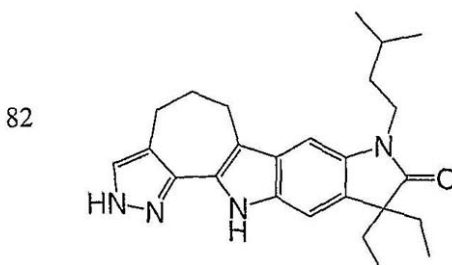
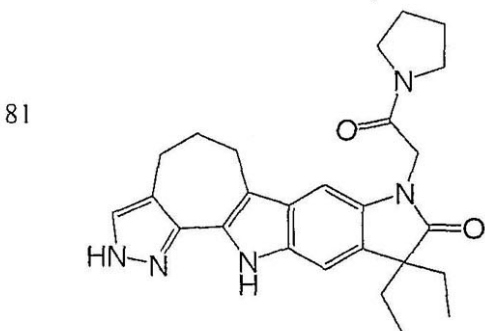
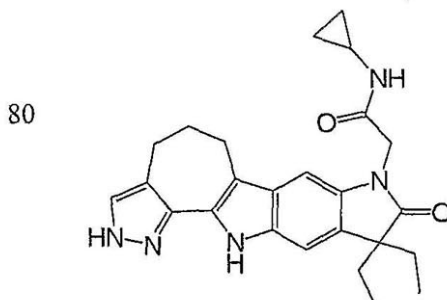
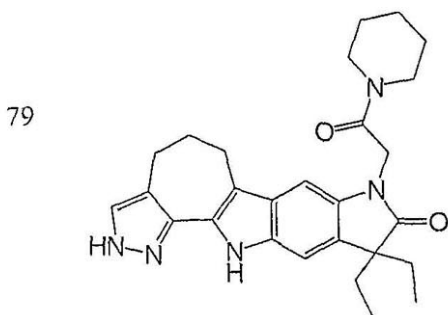
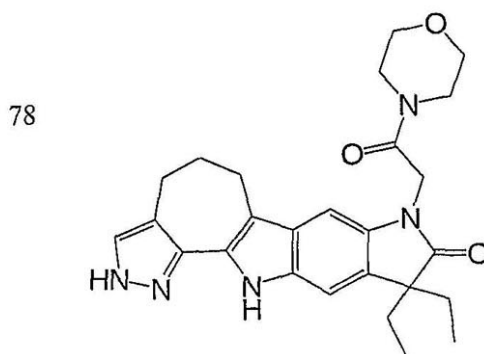
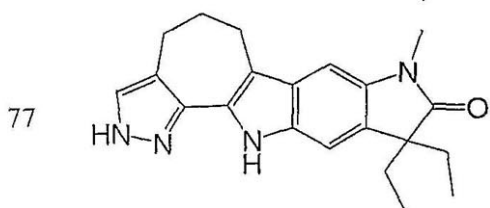
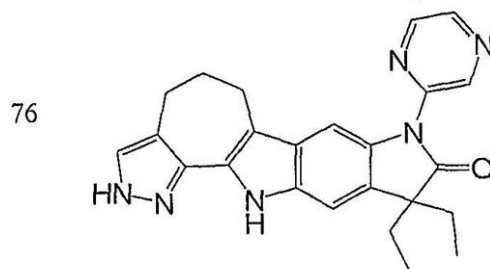
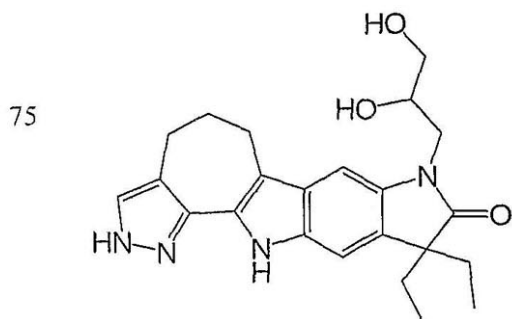
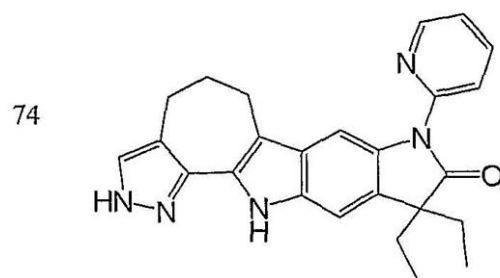
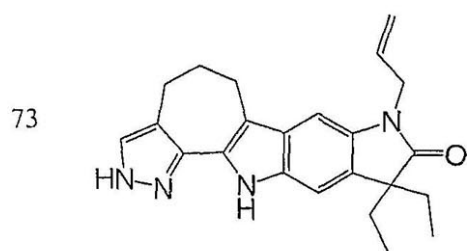


10

20

30

40



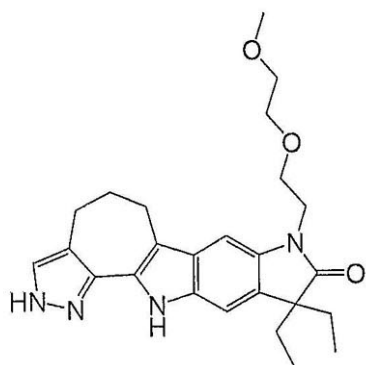
10

20

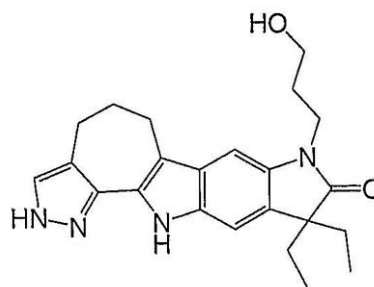
30

40

83

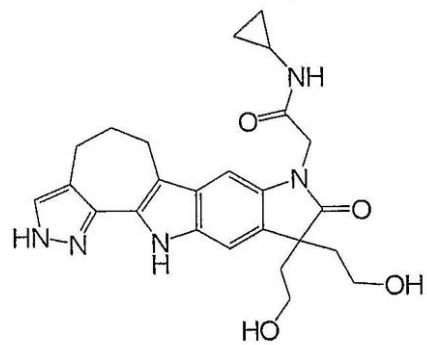


84

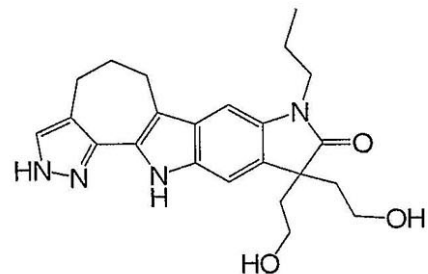


10

85

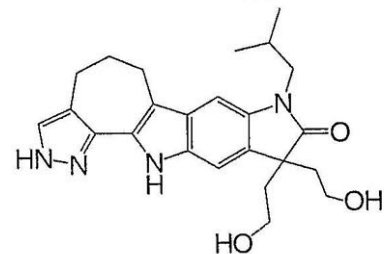


86

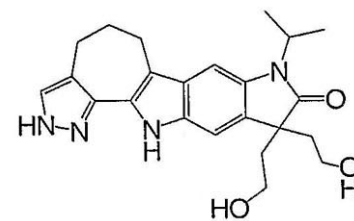


20

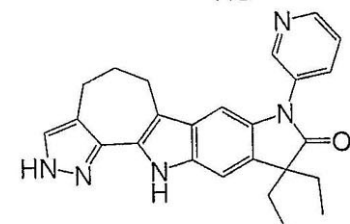
87



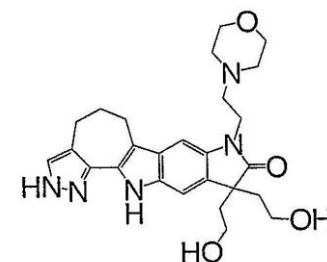
88



89

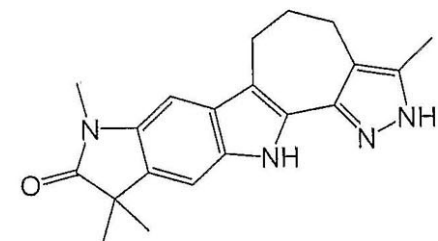


90

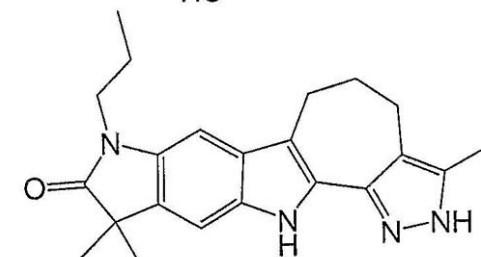


30

91

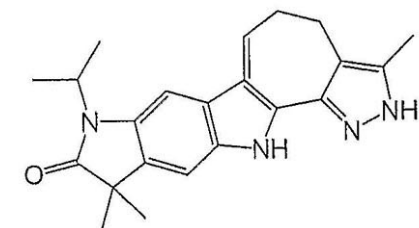


92

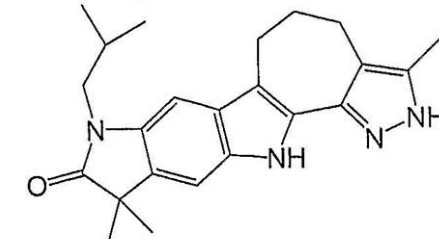


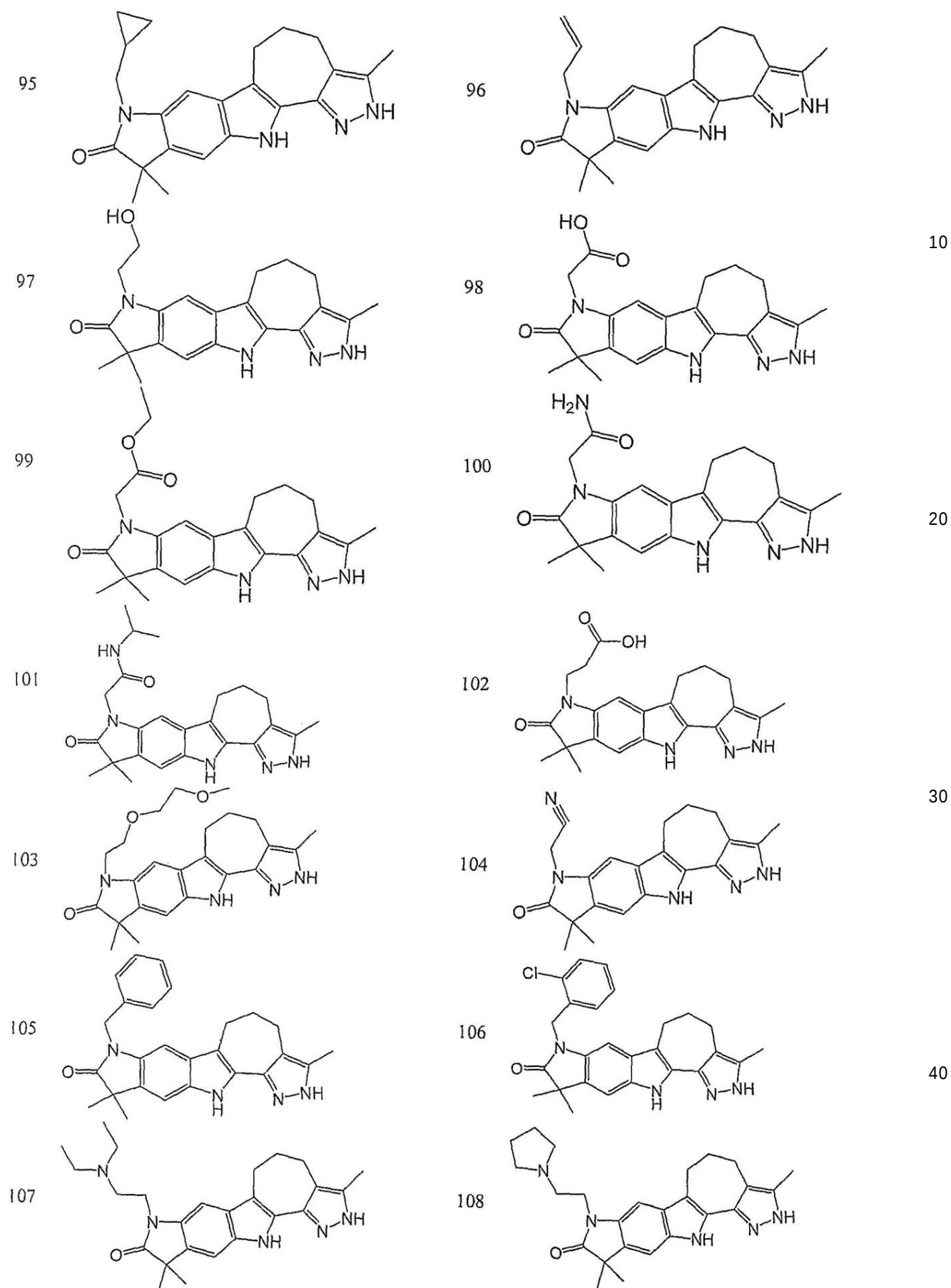
40

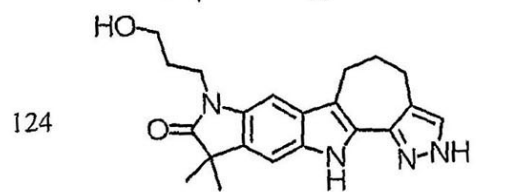
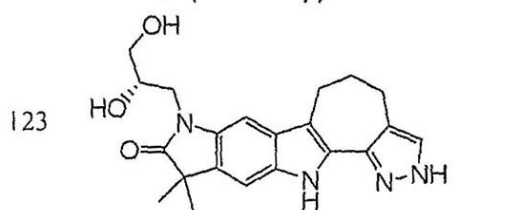
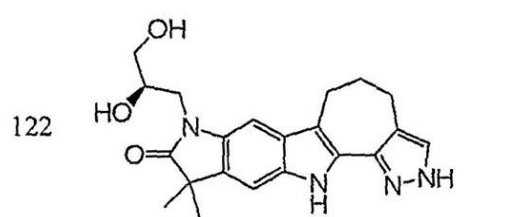
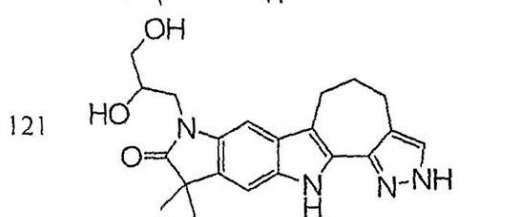
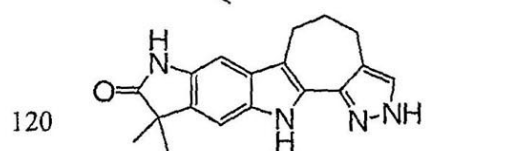
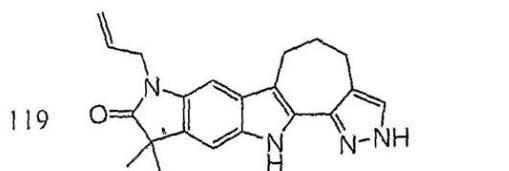
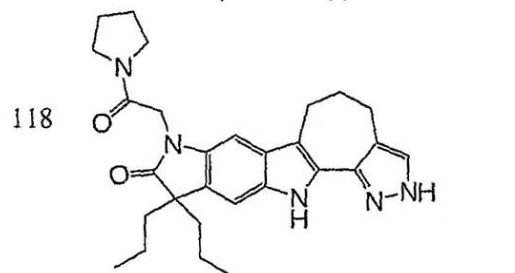
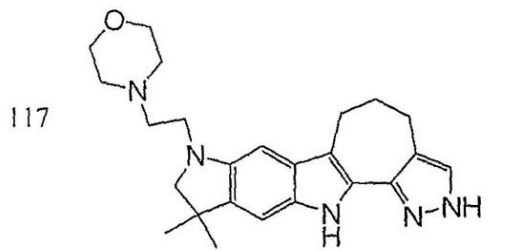
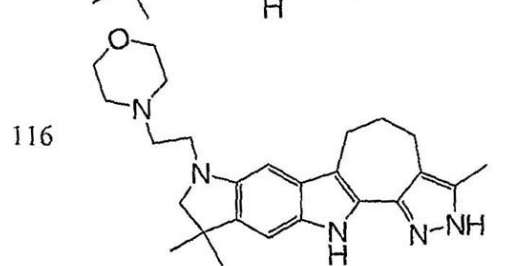
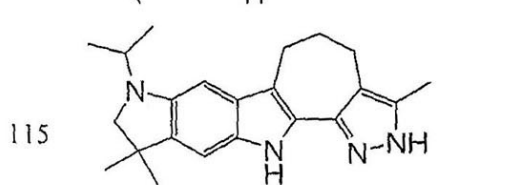
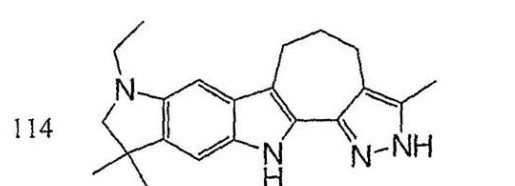
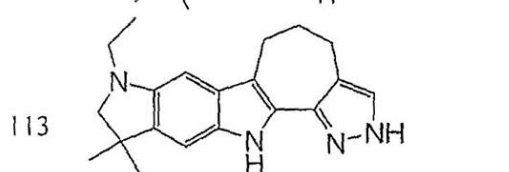
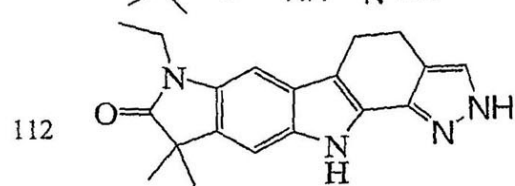
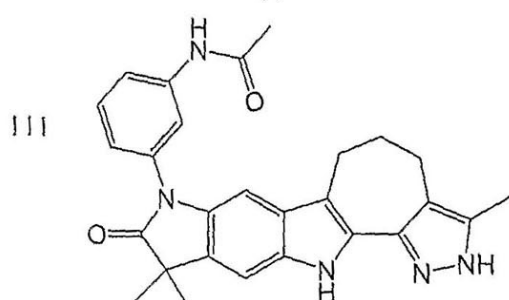
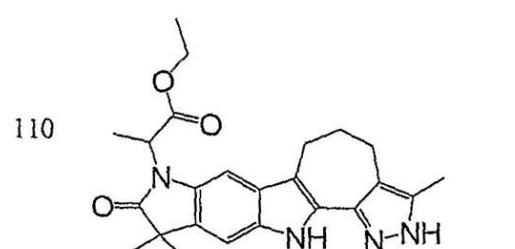
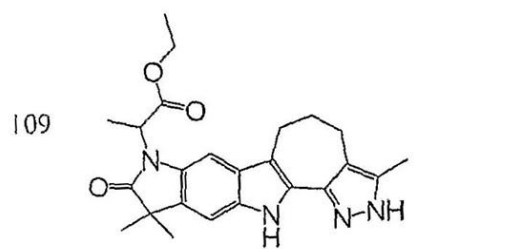
93



94





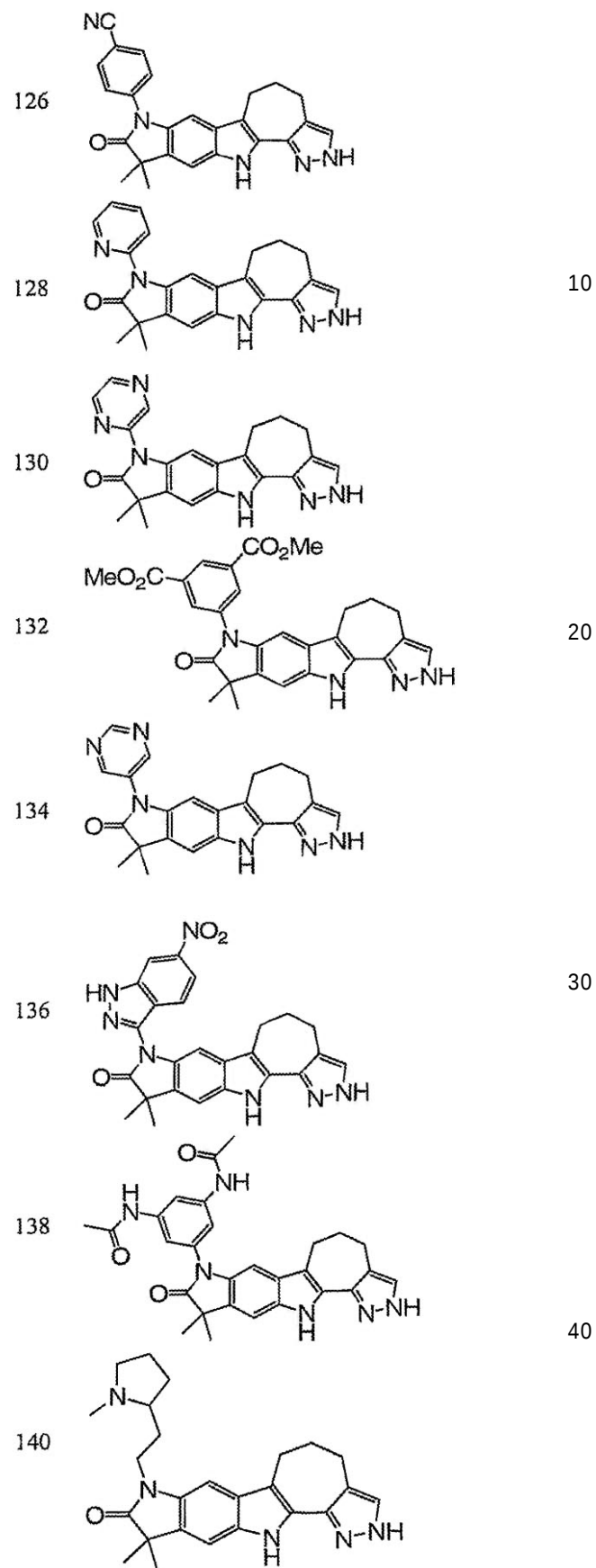
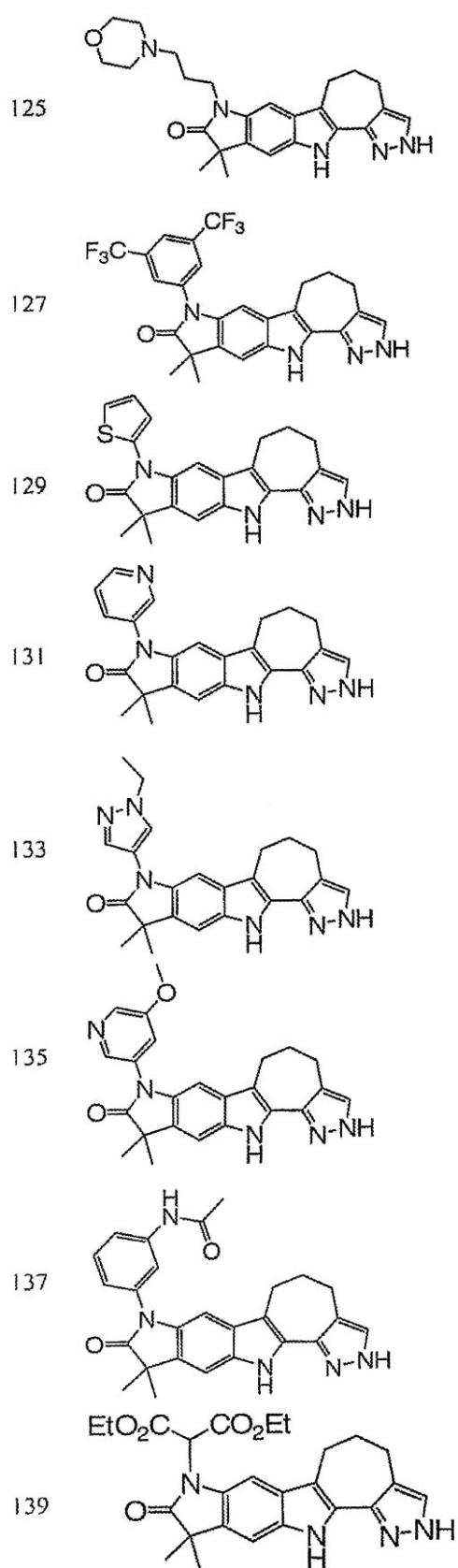


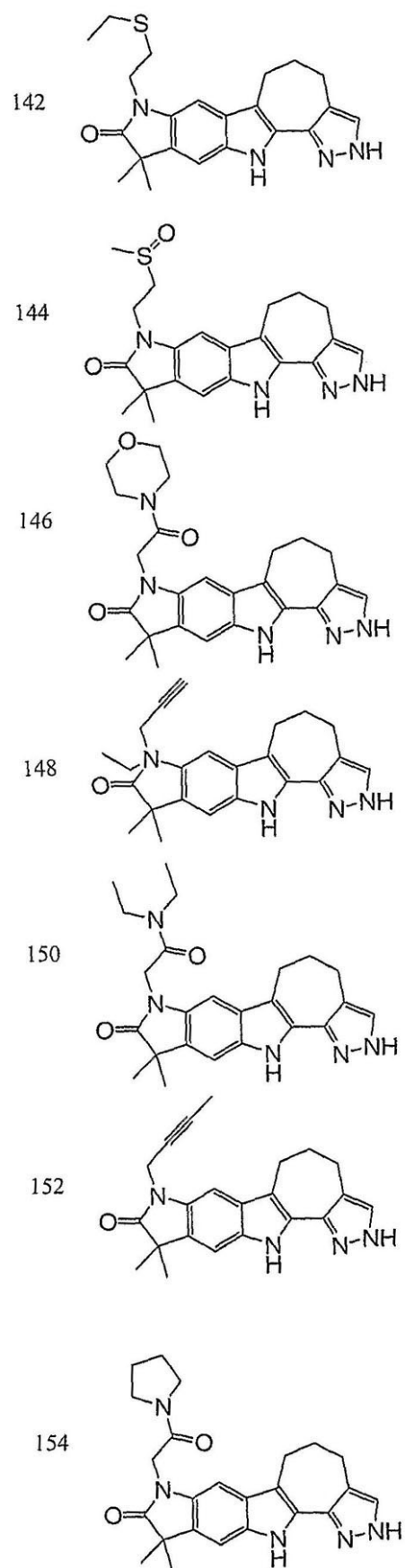
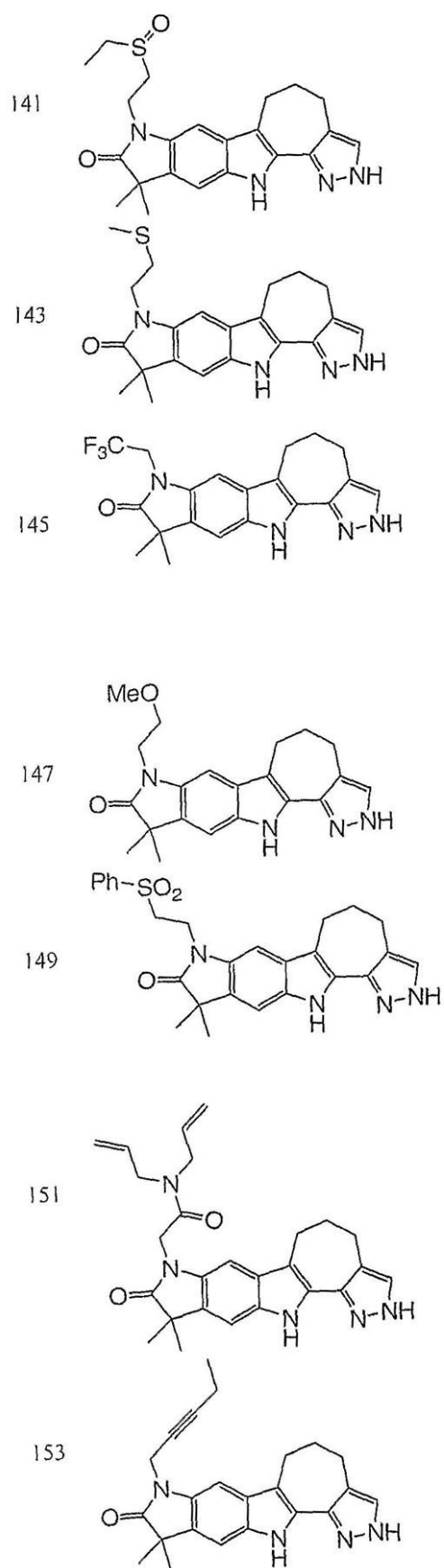
10

20

30

40



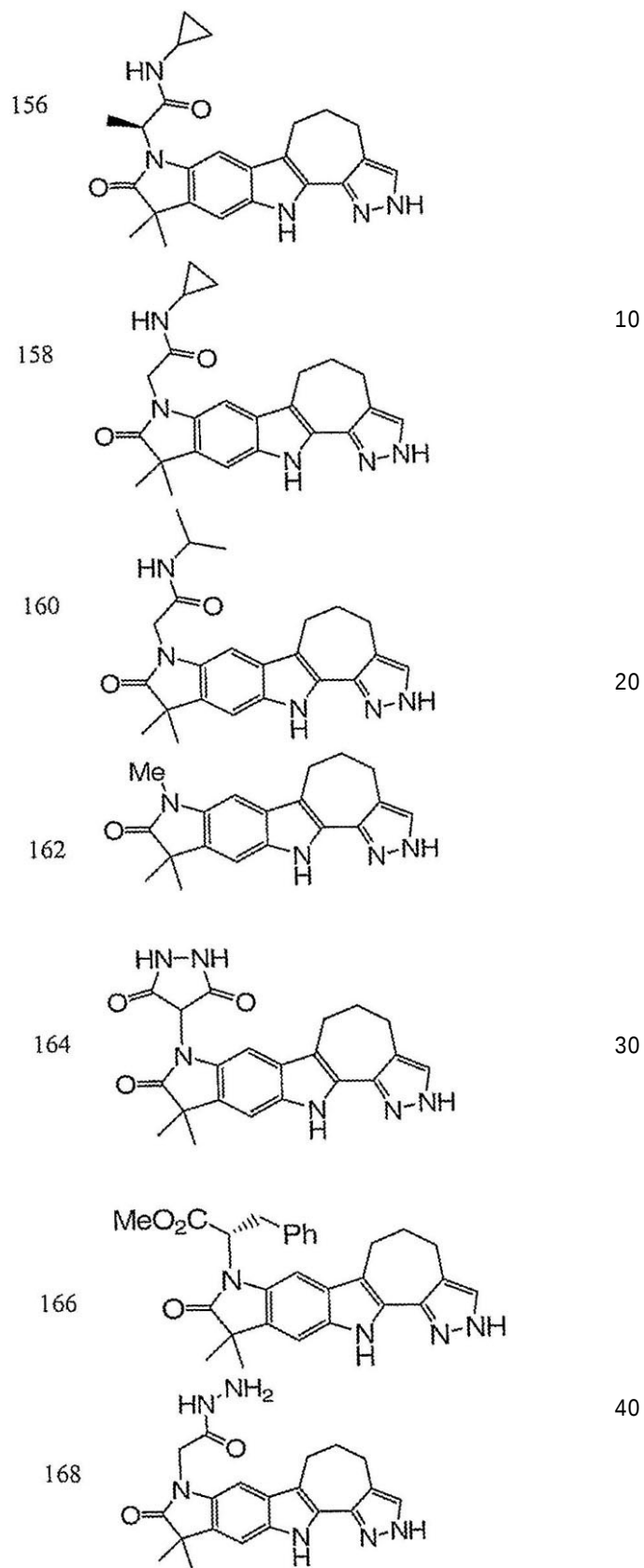
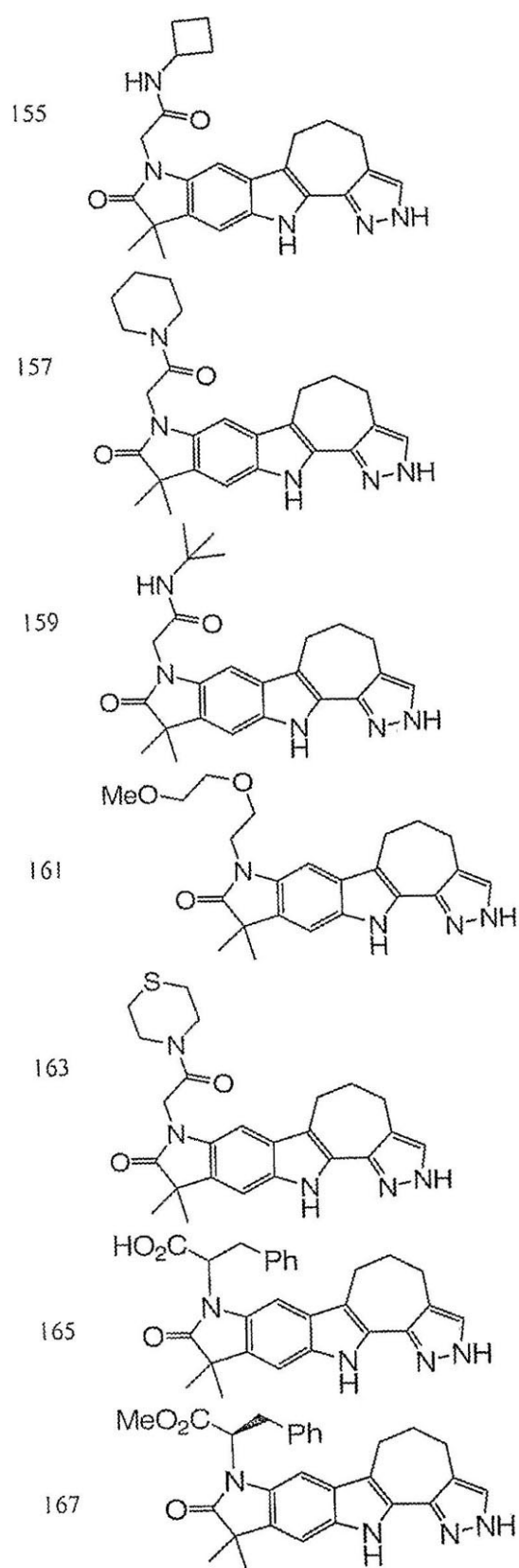


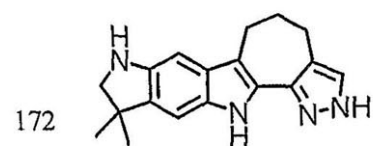
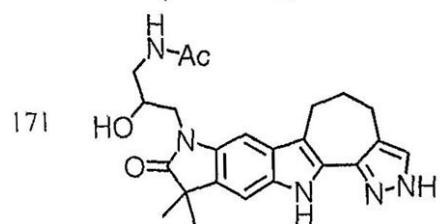
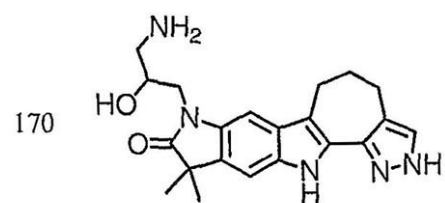
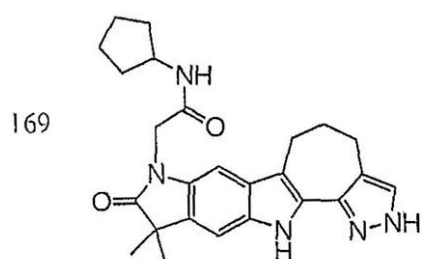
10

20

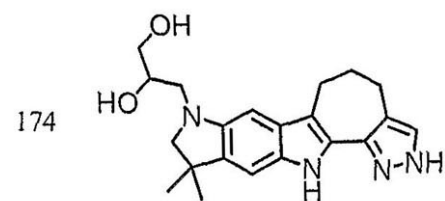
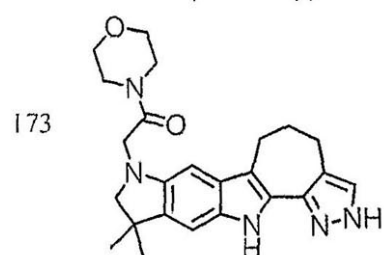
30

40

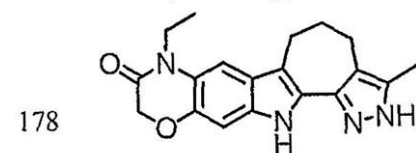
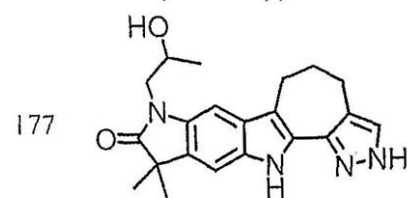
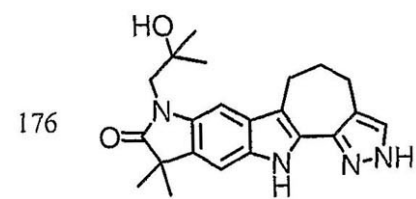
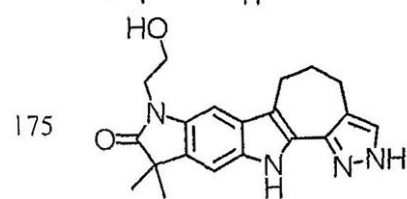




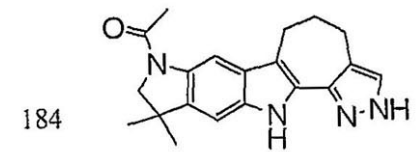
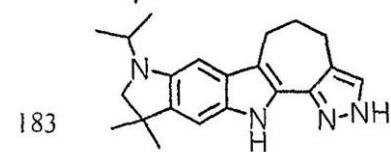
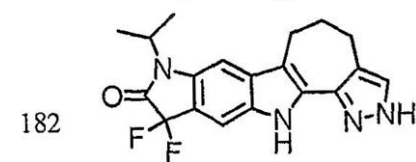
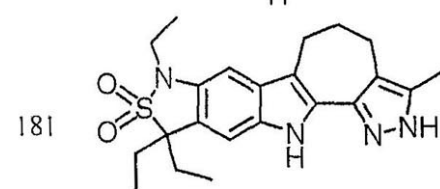
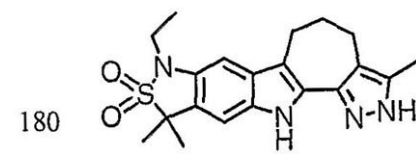
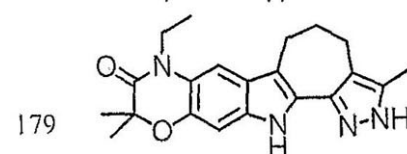
10



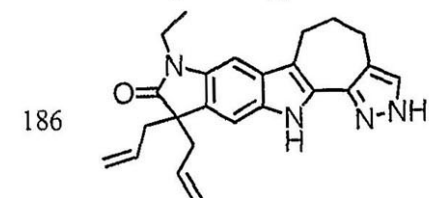
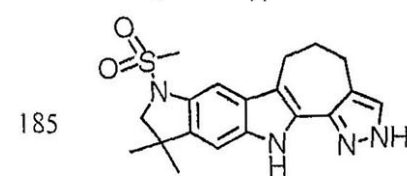
20

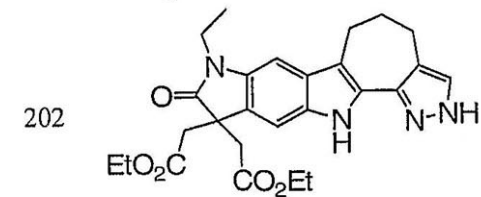
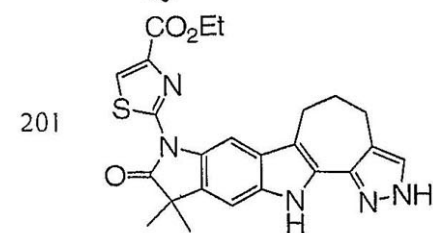
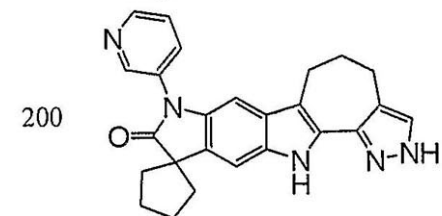
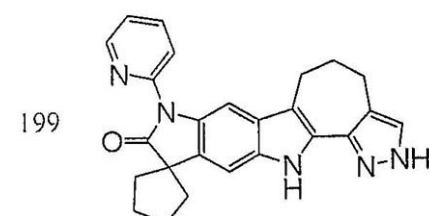
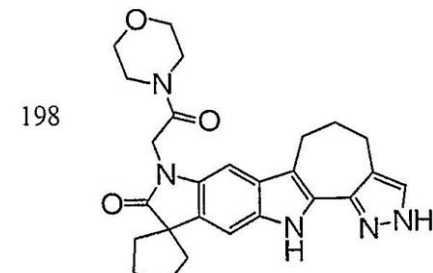
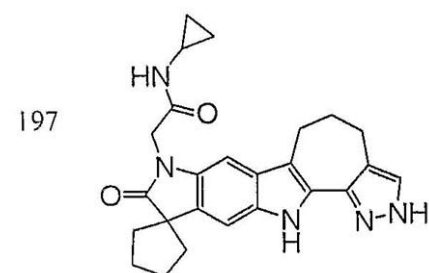
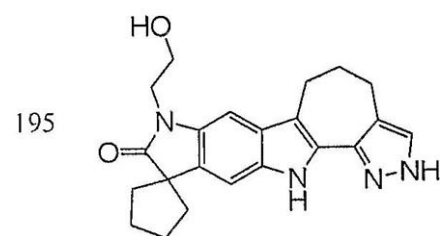
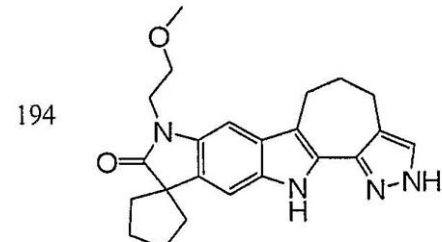
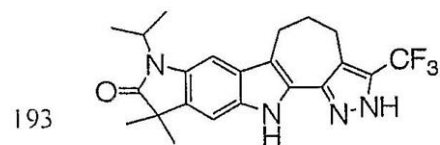
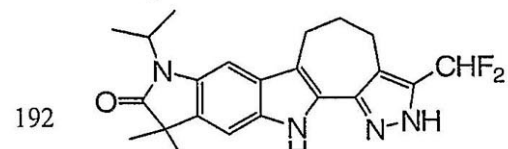
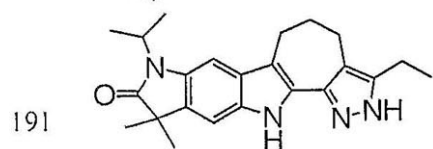
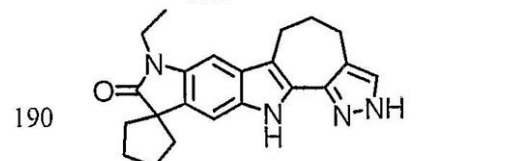
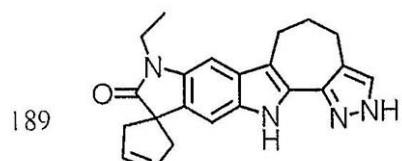
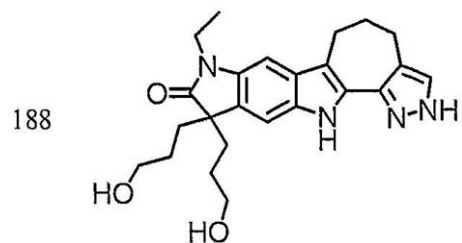
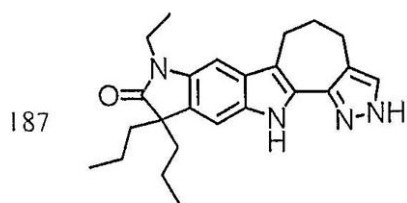


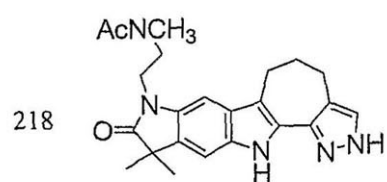
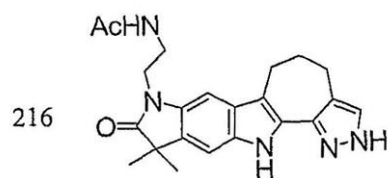
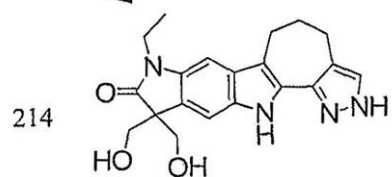
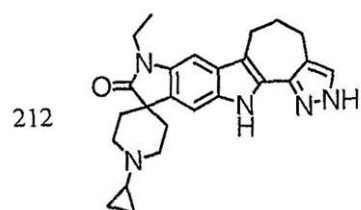
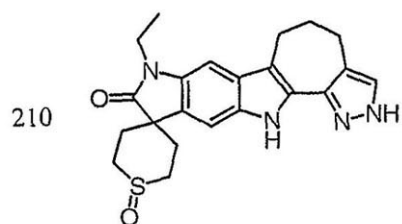
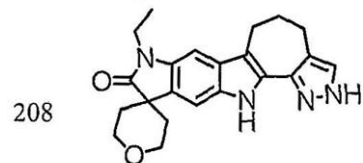
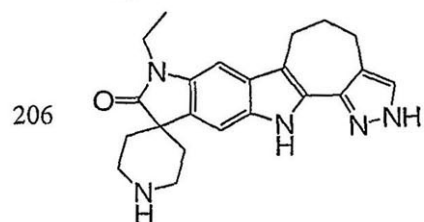
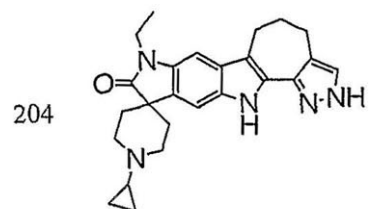
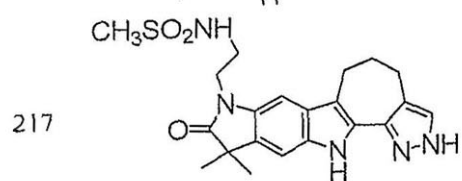
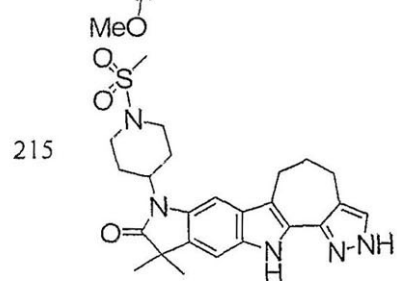
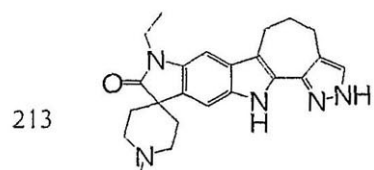
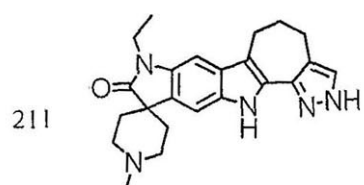
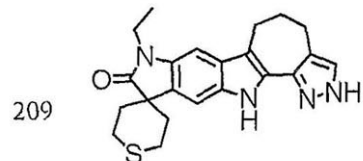
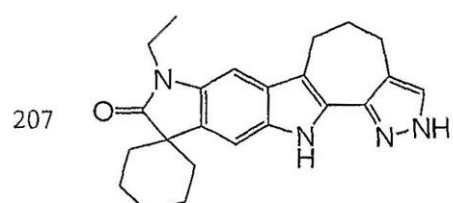
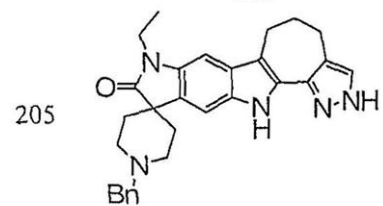
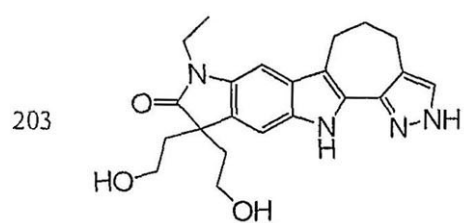
30



40





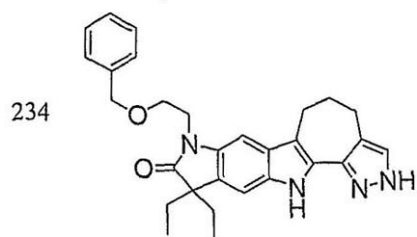
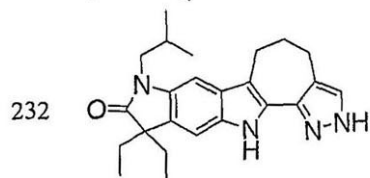
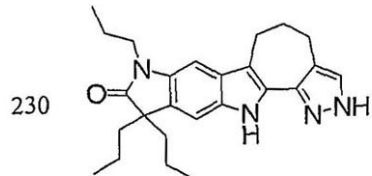
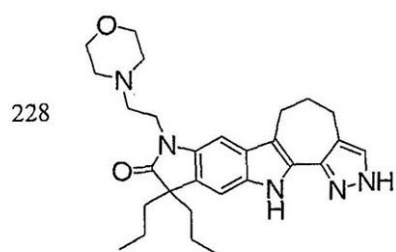
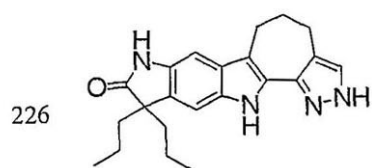
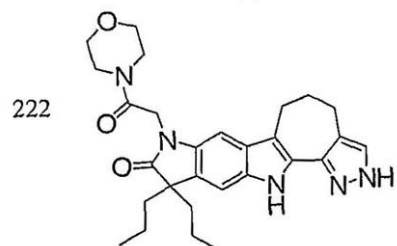
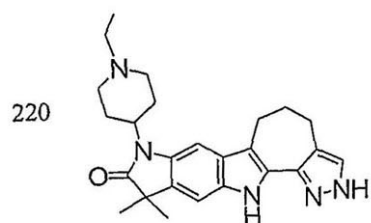
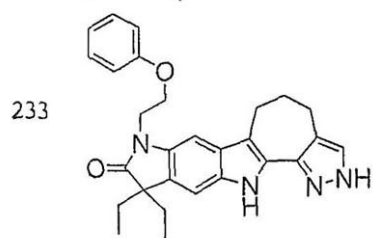
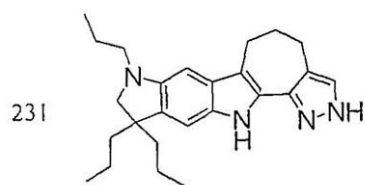
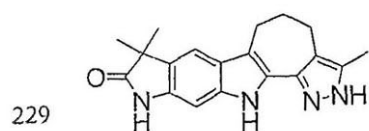
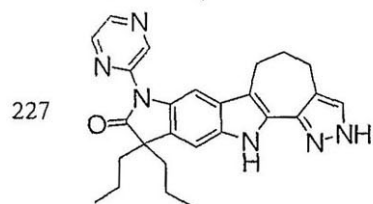
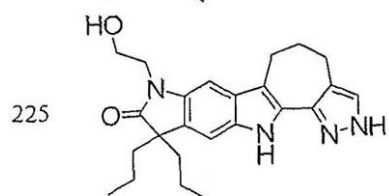
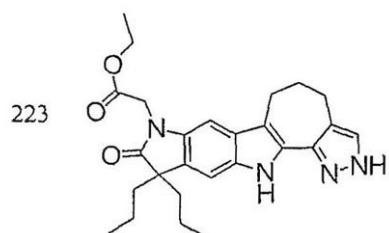
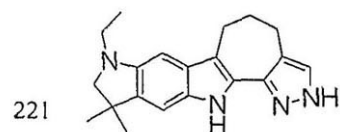
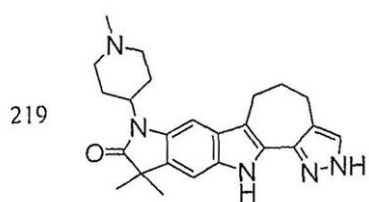


10

20

30

40

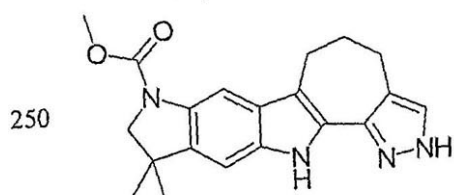
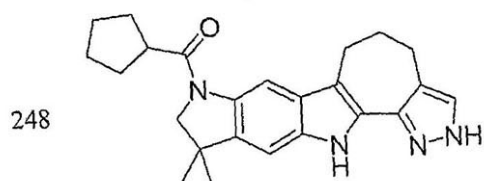
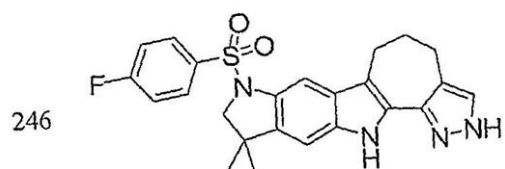
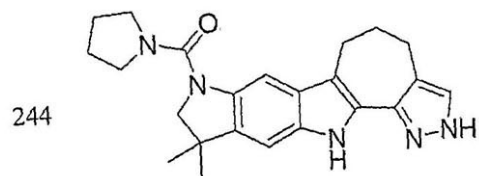
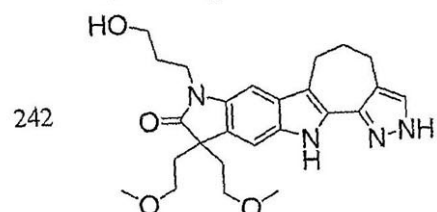
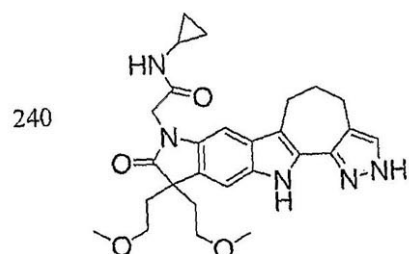
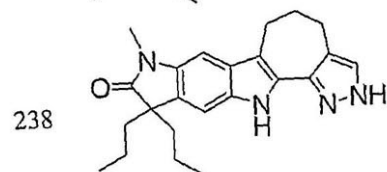
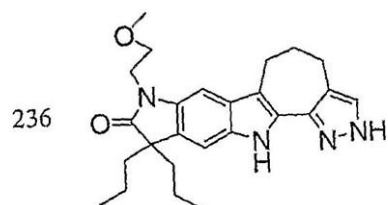
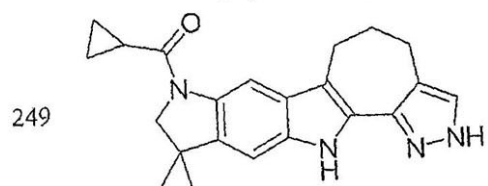
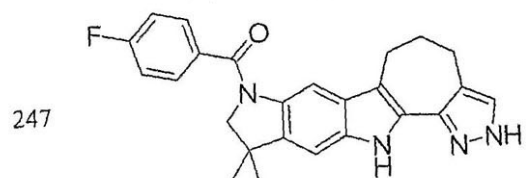
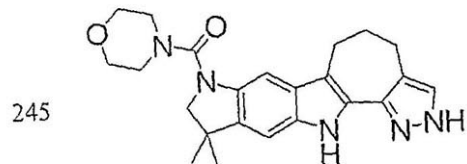
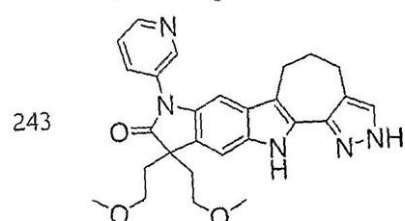
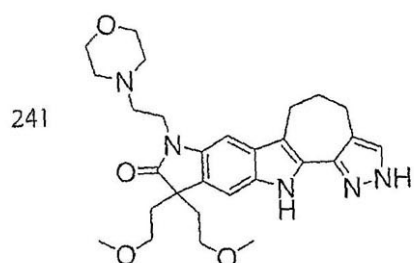
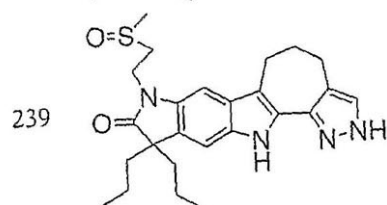
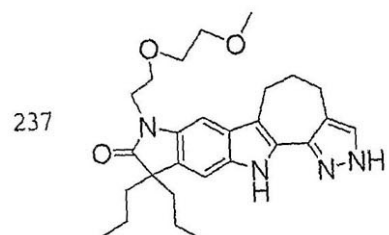
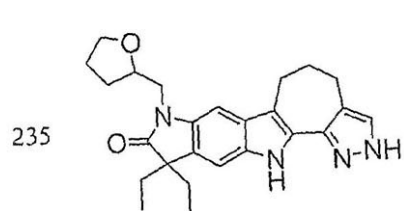


10

20

30

40



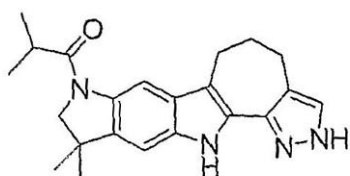
10

20

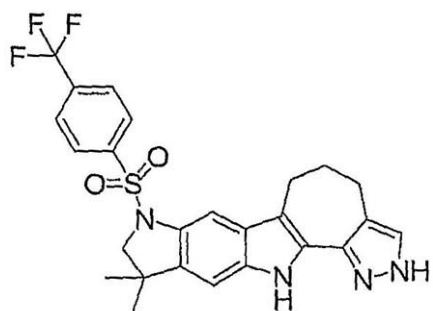
30

40

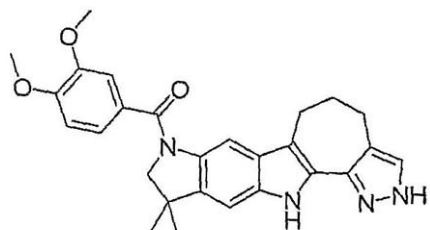
251



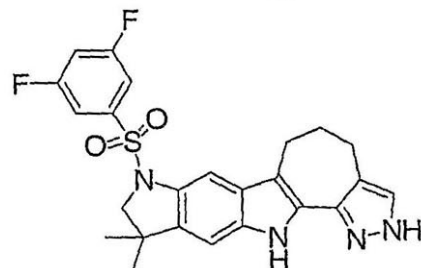
252



253

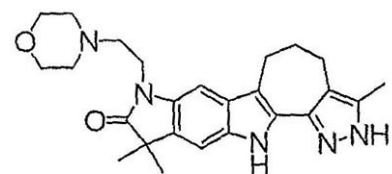


254

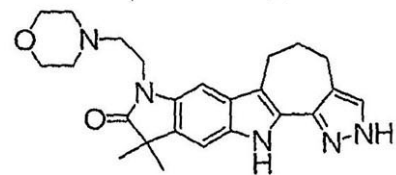


10

255

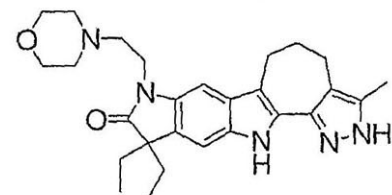


256

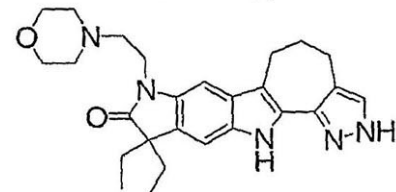


20

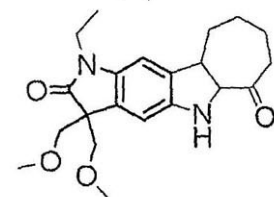
257



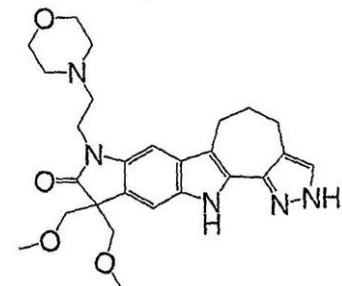
258



259

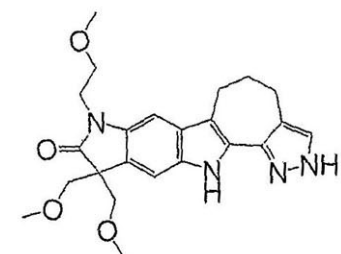


260

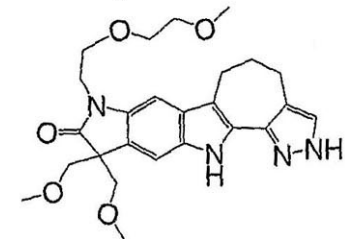


30

261

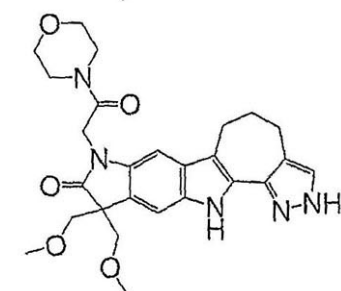


262

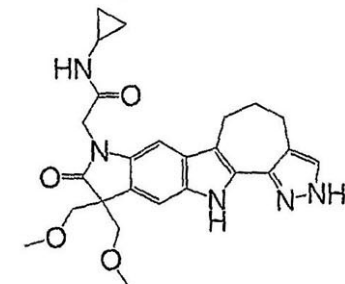


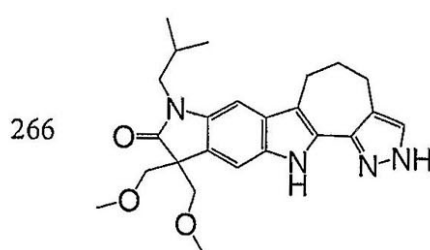
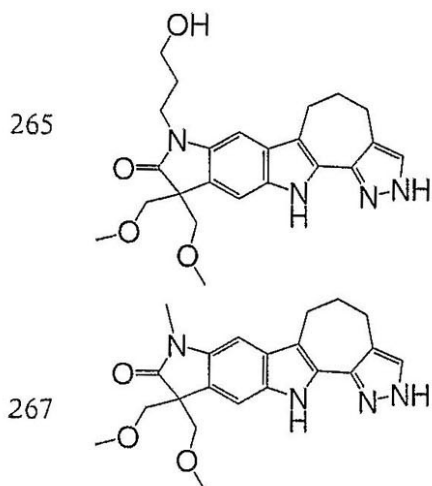
40

263



264





10

【 0 0 6 1 】

< 合成 >

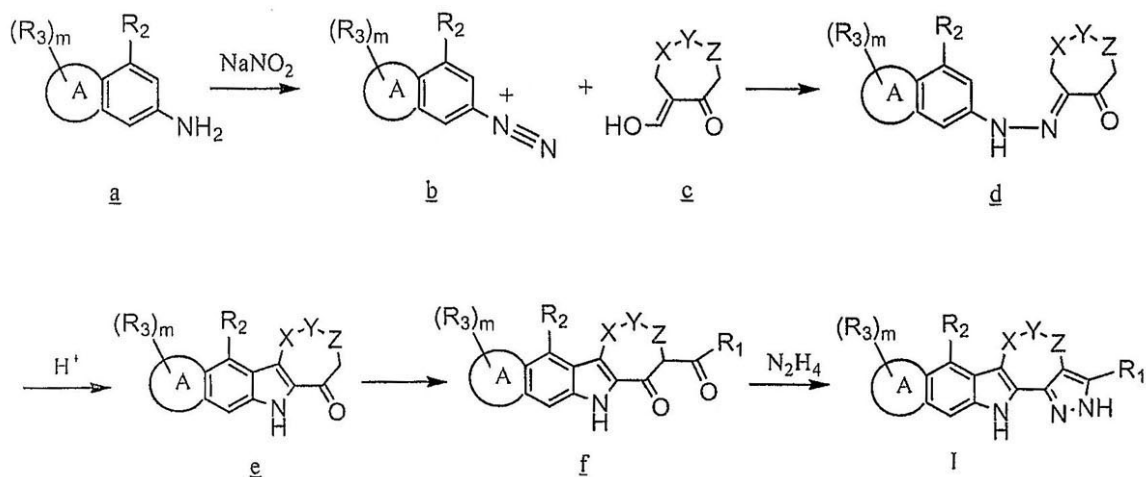
本発明の化合物は、標準的な有機合成技術を用いて、市販された出発物質及び試薬から調製される。用いられる合成方法は存在する特定の置換基によって決まり、有機合成に標準的な様々な保護及び脱保護の過程が、下記の一般スキームで例証されていない場合があ

ったとしても、必要であることが理解される。特定の態様では、本発明の化合物は、一般

合成スキーム1によって調製される。

20

スキーム1



30

スキーム1では、ジアゾニウム塩**b**は、酸性条件下で芳香族アミン**a**を亜硝酸ナトリウムと反応させることによって形成される。ジアゾニウム塩は、次に、ジャップ-クリンゲマン

反応によってエノール**c**に連結され、ヒドラゾン**d**を得る。ヒドラゾン**d**は、酸性条件下でフィッシャーインドール環化を行い、化合物**e**を形成する。続いて化合物**e**は、塩基及び

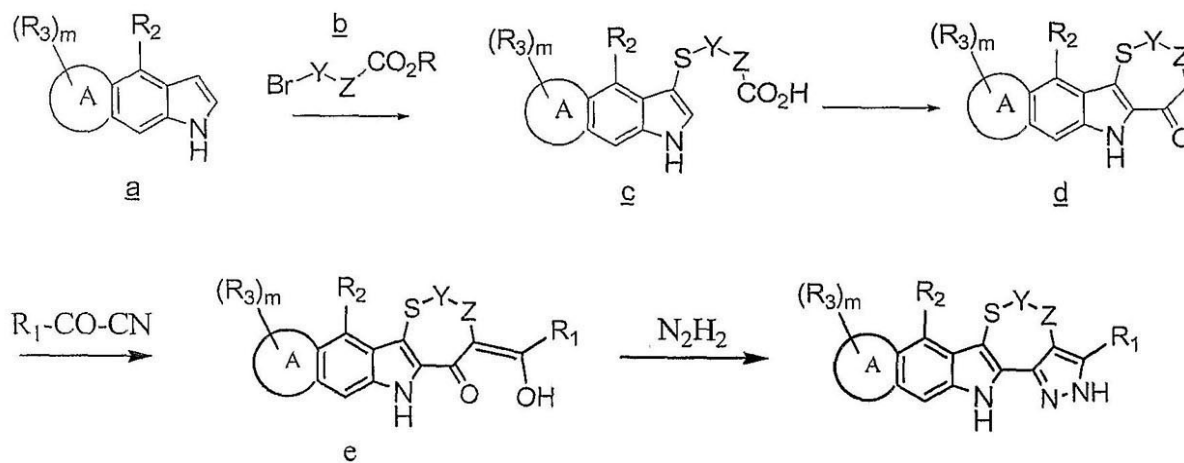
望ましい R_1 -含有求電子物質と反応し、 β -ケトン化合物**f**を形成する。 β -ケトン化合物**f**は、ヒドラジンと反応して、一般式Iで表わされるピラゾールを含有する最終化合物を形成する。好ましい R_1 -含有求電子物質は、無水物 $(R_1-CO)_2O$ 、ニトリル $R_1-CO-CN$ 及び酸ハロゲン化物 R_1-CO-X である。

40

【 0 0 6 2 】

XがS、及び、YとZが独立して CR_4R_4 、結合又は共に $CR_4=CR_4$ である一般式Iの化合物は、一般スキーム2によって調製されてもよい。

スキーム 2



10

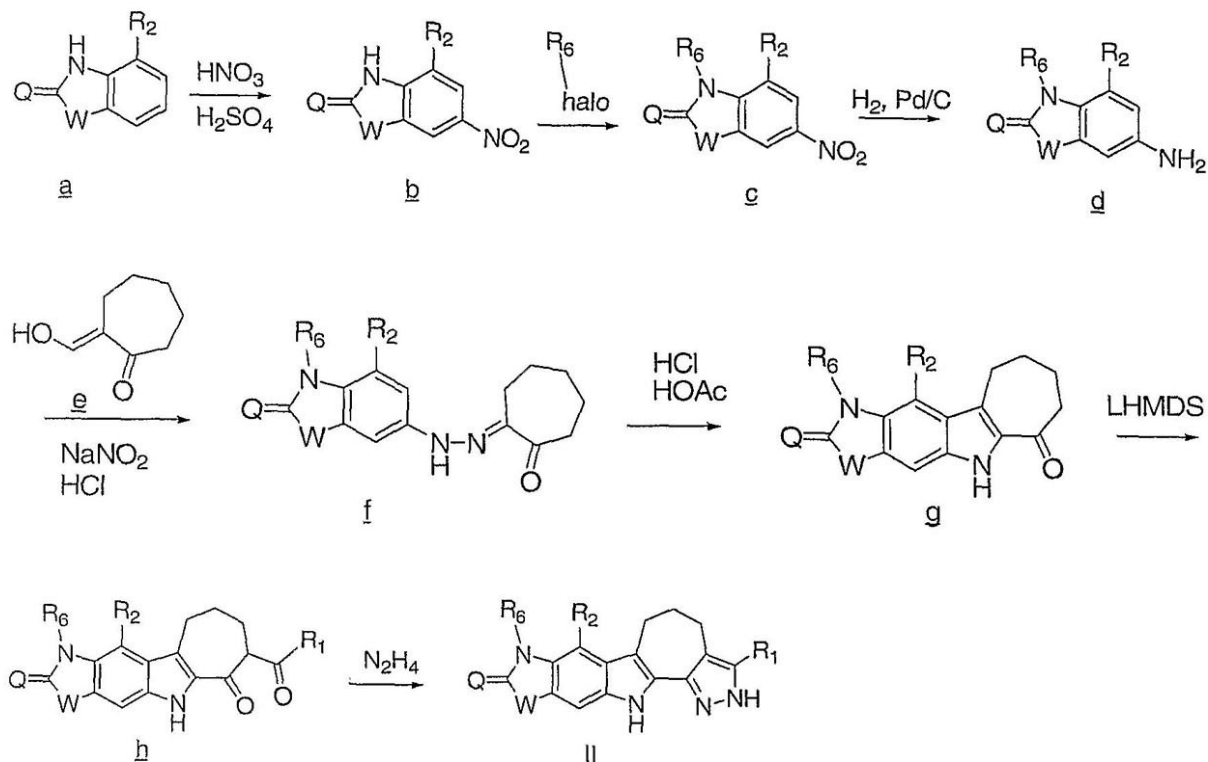
20

出発化合物aは、チオ尿素及び三ヨウ化カリウムと反応し、次に好ましいプロモ化合物bを加えて中間体cを得る。中間体cは、次にポリリン酸エステルと反応しインドール-ケトンdを得る。インドール-ケトンdは、所望の R_1 -含有求電子物質 R_1 -CO-CNと反応し、エノールeを得る。最終ピラゾールの生成は、エノールeをヒドラジンと反応させることによって達成される。

【0063】

一般式IIの化合物は以下のスキーム3で調製されてもよい。

スキーム 3



30

40

50

但し、Q、W、 R_1 、 R_2 及び R_6 は、ここで定義されている通りである。出発化合物aは硝酸及び硫酸と反応することによって、ニトロ化されbを得る。 R_3 基は、bをハロ-置換 R_6 及びNaHと反応させることによってもたらされ、cを得る。次に、cは、例えばパラジウム触媒で還元され、アミンdを得る。アミンdは、次に、ジャップ-クリンゲマン反応によってエノールeに連結され、ヒドラゾンfを得る。ヒドラゾンfは、酸性条件下でフィッシャーイン

ドール環化を行って、化合物gを形成する。続いて化合物gは、LHMDS(リチウムヘキサメチルジシラジド)のような弱塩基中で、所望の無水物又はR₁のためのギ酸塩と反応して化合物hを得る。これは、次にヒドラジンと反応して最終化合物を得る。好ましいR₁-含有求電子物質は、無水物(R₁-CO)₂O、ニトリルR₁-CO-CN及び酸ハロゲン化物R₁-CO-Xである。

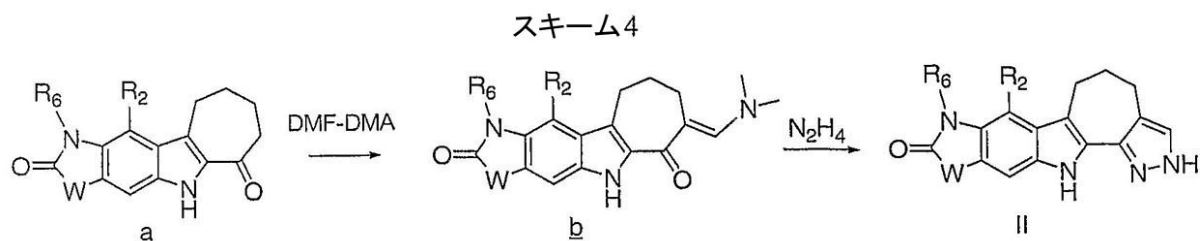
【0064】

環Aがラクタム(例えばQはOである。)である一般式IIの化合物は、リチウムアルミニウムヒドロキシド等の好ましい還元剤で還元されてもよい。そして、QがH₂(例えば2個の水素)である化合物を得る。別の方法として、QがH₂である一般式IIの化合物は、スキーム3に従って調製されてもよい。ここで、化合物aは、ハロ置換R₆基で連結することによってR₆を導入する前に、例えば、BH₃・THF複合体で還元される。

10

【0065】

一般式IIの化合物が、R₁としてHを有するとき、別のピラゾール生成工程は、以下のスキーム4で例証されるように実証される。



20

中間体aは、N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(DMF-DMA)と反応しbを得る。このbは、ヒドラジンと反応して、一般式IIの最終化合物を得る。

【0066】

<有用性>

本発明の化合物は、オーロキナーゼシグナル伝達、特にオーロキナーゼのリン酸化反応を阻害する。従って、本発明の化合物は、オーロキナーゼの(abherent)シグナル伝達、過剰発現及び/又は増幅に関わるすべての疾病を阻害するのに役に立つ。別の言い方をすれば、本発明の化合物は、細胞周期のG2相で細胞を停止させるのに役に立つ。更に具体的に言えば、本発明の化合物は、オーロキナーゼの(abherent)シグナル伝達、過剰発現及び/又は増幅に関連する癌の治療に用いることができる。このような癌のタイプの例としては、神経芽細胞腫、直腸癌、結腸癌、家族性腺腫性ポリポーシス癌、遺伝性非ポリポーシス結腸直腸癌のような腸癌、食道癌、唇癌、喉頭癌、下咽頭癌、舌(tong)癌、唾液腺癌、胃癌、腺癌、甲状腺髄様癌、甲状腺乳頭癌、腎癌、腎実質癌、卵巣癌、子宮頸癌、子宮体癌、子宮内膜癌、絨毛膜癌、脾臓癌、前立腺癌、精巣癌、乳癌、泌尿器癌、メラノーマ、膠芽細胞腫、星状細胞腫、髄膜腫、髄芽細胞腫、末梢神経外胚葉性腫瘍のような脳腫瘍、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、パーキットリンパ腫、急性リンパ性白血病(ALL)、慢性リンパ性白血病(CLL)、急性脊髄性白血病(AML)、慢性脊髄性白血病(CML)、成人T細胞白血病リンパ腫、肝細胞癌、胆嚢癌、気管支癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、多発性骨髄腫、基底細胞腫、奇形腫、網膜芽細胞腫、脈絡膜メラノーマ、セミノーマ、横紋筋肉腫、頭蓋咽頭腫、骨肉腫、軟骨肉腫、筋肉腫、脂肪肉腫、繊維肉腫、ユーイング肉腫及び形質細胞腫が挙げられる。特に本発明の化合物は、結腸直腸、卵巣、胃、乳房(浸潤性管腺癌のような)、腎臓、子宮頸部、メラノーマ、リンパ腫、膀胱、脾臓、前立腺、肺、CNS(神経芽細胞腫のような)、子宮頸部及び白血性の癌の治療に役に立つ。

30

40

【0067】

化合物は、放射線療法、又は、細胞増殖抑制剤若しくは抗腫瘍剤の化学療法に先行して、又は同時に又は後続して投与してもよい。好ましい細胞増殖抑制剤の化学療法化合物の例としては、(i)シタラビン、フルダラビン、5-フルオロ-2'-デオキシウリジン、ゲムシ

50

タピン、ヒドロキシウレア又はメトトレキサート等の代謝拮抗剤;(ii)ブレオマイシン等のDNA-断片化剤;(iii)クロラムブシル、シスプラチン、シクロフォスファミド又はナイトロジェンマスタード等のDNA-架橋剤;(iv)アドリアマイシン(ドキソルビシン)又はミトキサントロン等の挿入剤;(v)L-アスパラギナーゼ、シクロヘキシミド、ピューロマイシン又はジフテリア毒素等のタンパク質合成阻害剤;(vi)カンプトセシン又はトポテカン等のトポイソメラーゼ I 阻害剤;(vii)エトポシド(VP-16)又はテニポシド等のトポイソメラーゼ II 阻害剤;(viii)コルセミド、コルヒチン、バクリタキセル、ビンブラスチン又はビンクリスチン等の微小管標的剤;(ix)フラボピリドール、スタウロスポリン、STI571(CPG 57148B)又はUCN-01(7-ヒドロキシスタウロスポリン)等のキナーゼ阻害剤;(x)チオプラチン、PS-341、フェニルブチレート、ET-18-OCH₃、又はファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤(L-739749, L-744832)等の種々の治験薬;ケルセチン、レスベラトロール、ピセタノール、エピガロカテキン没食子酸塩、テアフラビン、フラバノール、プロシアニジン、ベツリン酸及びこれらの誘導体等のポリフェノール(xi)グルココルチコイド又はフェンレチニド等のホルモン;(xii)タモキシフェン、フィナステリド又は抗LHRH等の抗ホルモンが挙げられるが、これに限定されるわけではない。特定の態様では、本発明の化合物は、シスプラチン、ドキソルビシン、タクソール、タキソテル及びマイトマイシンCからなる群から選択された細胞増殖抑制剤と同時に投与される。特定の態様では、細胞増殖抑制剤はドキソルビシンである。

【0068】

本発明の化合物は、デスレセプターに対するリガンド「デスレセプターアゴニスト」等のアポトーシスを誘導する他の化合物と同時に投与してもよい。このようなデスレセプターアゴニストは、腫瘍壊死因子 α (TNF- α)、腫瘍壊死因子 β (TNF- β 、リンボトキシン- α)、LT- β (リンボトキシン- β)、TRAIL(Apo2L、DR4リガンド)、CD95(Fas、APO-1)リガンド、TRAMP(DR3、Apo-3)リガンド、DR6リガンド等のデスレセプターリガンド、及び、上記リガンドの断片や誘導体を含む。ある態様では、デスレセプターリガンドはTNF- α である。特定の態様では、デスレセプターリガンドはApo2L/TRAILである。更にデスレセプターアゴニストは、デスレセプターに対するアゴニスト抗体を含む。その例としては、抗-CD95抗体、抗-TRAIL-R1(DR4)抗体、抗-TRAIL-R2(DR5)抗体、抗-TRAIL-R3抗体、抗-TRAIL-R4抗体、抗DR6抗体、抗-TNF-R1抗体及び抗-TRAMP(DR3)抗体が挙げられ、該抗体の断片や誘導体も同様に挙げられる。

【0069】

本発明の化合物は、放射線療法と連携して用いることもできる。「放射線療法」は、新生組織形成の治療における電磁波放射線又は微粒子放射線の使用を意味する。放射線療法は、目標部位に当てられる高線量放射線が、腫瘍組織正常組織の両方の再生細胞の死を結果としてもたらすという原則に基づいている。放射線の用量は一般的に、放射線の吸収線量(ラド)、時間及び分割を換算して定義され、腫瘍専門医によって慎重に定義されねばならない。患者が受ける放射線の量は、様々に検討されねばならないが、最も重要な検討が二つある。第1は、体の他の重要な組織又は臓器との関連を考えた腫瘍の位置、第2は腫瘍の広がりである。放射線治療薬の用例は、放射線療法においてみられ、これに限定されるわけではなく、従来知られている(ヘルマン、腫瘍学の原則1及び実践における放射線療法、癌、24875 デヴィタ第4版 1巻、1993)。放射線療法における最近の進歩によって、3次元等角外照射療法、輝度変調放射線療法(IMRT)、定位的放射線治療及び近接照射療法(組織内照射療法)がなされるようになった。後者は、埋め込まれた「種子」として、腫瘍の中に直接放射線源を配置するものである。より新しいこれらの治療モダリティにより、腫瘍により多量の線量をもたらす、このことが、標準的な外照射療法に比べて効果が増大している原因となっている。

【0070】

ベータ線を放出する放射性核種による電離放射線は、電離粒子(電子)が中程度の線エネルギー付与(LET)と、中程度の距離(通常、組織においては数ミリメートル)を有するために、放射線治療への応用に、最も有用だと考えられている。ガンマ線はより低いレベルの

10

20

30

40

50

線量を、はるかに離れた距離を越えて供給する。アルファ粒子はもう一方の極端な例を示す。それらは非常に高いLET線量を供給する。しかしながら、極端に範囲が限られるので、治療される組織の細胞と密接させなければならない。その上、アルファ放射物質は通常重金属であるので、化学的な可能性を制約し、治療される部位から放射性核種が漏出する大きな危険が生じる。治療される腫瘍によっては、放出物質の全種類が本発明の範囲内に含まれる。

【0071】

更に本発明は、例えば紫外線(UV)、高エネルギー可視光線、マイクロ波放射(高熱療法)、赤外線(IR)及びレーザーのような非電離放射線のタイプを網羅する。本発明の特定の態様では、紫外線が適用される。

10

【0072】

本発明はまた、薬学的化合物又は本発明の化合物を含有する薬剤及び治療上の効果の無いキャリアー、希釈剤、賦形剤を提供し、同時にこのような化合物や薬剤を調製するための、本発明の化合物を用いた方法も提供する。通常、本発明の方法で用いられる一般式Iの化合物は、周囲の温度、適切なpH、好ましい純度で、生理的に受容できるキャリアーと混合することによって調製される。このキャリアーは、生薬投与の方法に取り入れられる容量や濃度で、レピシエントに対して非毒性である。調剤のpHは、主に特定の用途や化合物の濃度によって決まるが、約3から8の範囲内であればいずれでもよい。pH5の緩衝酢酸溶液における調剤は好ましい実施態様である。ある態様においては、用いられる阻害化合物は無菌である。その化合物は、通常固体組成物として保存されるが、凍結乾燥調剤であっても水溶液であってもよい。

20

【0073】

本発明の組成物は、良好な医療行為に則して、調剤、服用、投与される。この状況で考慮すべき要素は、治療中の特定の疾患、治療中の特定の哺乳動物、個々の患者の臨床症状、疾患の原因、薬剤の投与部位、投与方法、投与計画、及び開業医に周知である他の要素を含む。投与される化合物の「効果的な量」はこのように考慮されることで決められ、これがオーロラキナーゼシグナル伝達を阻害するのに必要な最小量である。このような量は、概して、正常細胞又は哺乳動物に対して毒性である量以下である。一方、本発明の化合物の「効果的な量」は、癌細胞の増殖を阻害するのに必要な量又は腫瘍の成長を阻害するのに必要な量である。通常、初期に非経口で投与される、本発明の化合物の薬学的に効果的な1回分あたりの量は、約0.01-1000 mg/kgの範囲内で、例えば1日あたり、患者の体重に対して約0.1-100 mg/kg、初期に用いられる化合物の典型的な範囲は1日当たり0.3-50 mg/kgである。例えば、錠剤やカプセル等の経口の単位投薬形態は、本発明の化合物の約0.5-1000 mgを含有してもよい。

30

【0074】

本発明の化合物は、好ましいものであればどの方法で投与されてもよい。これは、経口、局所、経皮的、非経口、皮下、腹腔内、肺臓内、鼻腔内、及び必要であれば局所療法、病変内局注投与が含まれる。経口の好ましい投薬形態の例は、本発明の化合物の約25mg、50mg、100mg、250mg、500mgを含有する錠剤である。これは、約90-30mgの無水乳糖、約5-40mgのクロスカルメロースナトリウム、約5-30mgのポリビニルピロリドン(PVP)K30、約1-10mgのステアリン酸マグネシウムが混ぜ合わされている。粉末成分は、最初に混合され次にPVPの溶液と混合される。その結果生じた組成物は乾燥され、粒状にされ、ステアリン酸マグネシウムと混合され、従来の装置を用いて、錠剤の形状に圧縮される。噴霧剤は、本発明の化合物、例えば5-400mgを好ましい緩衝溶液に溶かすことによって調剤することができる。好ましい緩衝溶液は、必要に応じて強壮剤である塩化ナトリウム等の塩を加えた、リン酸緩衝液等である。溶液は、不純物や汚染物を取り除くために、0.2ミクロンフィルター等を用いて通常ろ過される。

40

【0075】

〔実施例〕

本発明を以下の実施例によって更に説明する。しかしながら、これらによって本発明が

50

限定されるものではない。試薬や溶剤は、市販のものから調達してそのまま用いた。ISCO クロマトグラフィーには、Teledyne-Isco社(ネブラスカ州リンカーン)によって提供されるコンパニオンシステムのプレパック シリカゲルカラムを使用した。すべての化合物の物質の確認及び純度は、LCMS及び¹H NMR分析によってチェックした。

【0076】

ここで用いられる省略形は次の通りである。

ACN：アセトニトリル

9-BBN：9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン；

Chg：シクロヘキシルグリシン；

DCM：ジクロロメタン；

DEAD：ジエチルアゾジカルボキシレート；

DIBAH：ジイソブチルアルミニウムハイドライド；

DIPEA：ジイソプロピルエチルアミン；

DMAP：4-ジメチルアミノピリジン；

DME：1,2-ジメトキシエタン；

DMF：ジメチルホルムアミド；

DMSO：ジメチルスルホキシド；

EDC：1-エチル-3-(3-ジメチルアミノピロピル)カルボジイミド；

EEDQ：2-エトキシ-1-エトキシカルボニル-1,2-ジヒドロキノリン；

LCMS：液体クロマトグラフィー質量分析；

LHMDS：リチウムヘキサメチルジシラジド；

HATU：O-(7-アゾ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フォスフェート；

HOBt：N-ヒドロキシベンゾトリアゾール；

HBTU：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フォスフェート；

HPLC：高速液体クロマトグラフィー；

NBS：N-ブロモスクシンアミド；

NMO：N-メチルモルフォリンN-オキサイド；

SEM-Cl：2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロライド；

TASF：トリス(ジメチルアミノ)スルホニウムジフルオロトリメチルシリケート；

TBAF：テトラブチルアンモニウムフルオリド；

TEBA：トリエチルベンジルアンモニウムクロライド；

TEA：トリエチルアミン；

TFA：トリフルオロアセテート；

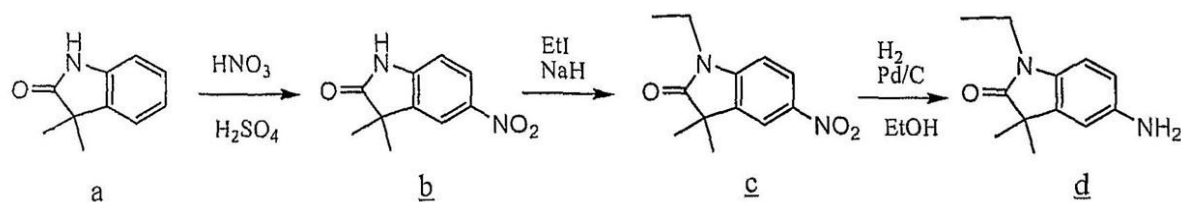
THF：テトラヒドロフラン；

TMS-Cl：クロロトリメチルシラン；

【実施例1】

【0077】

〔実施例1〕 5-アミノ-1-エチル-3,3-ジメチルインドリン-2-オン



ロバートソン(J. 医化学 29(10) 1832-1840 (1986))に述べられている手順に従って調製

10

20

30

40

50

された化合物a(38.4g)を、機械で攪拌して濃硫酸300mlに溶かし、反応物の粘度が高くなるまで-40℃の浴槽を使って冷却した。発煙硝酸10.1mlの溶液と濃硫酸50mlを、30分かけて滴下して加えた。反応物を、12時間攪拌して周囲の温度まで戻した。反応混合物を氷水に注ぎ、化合物bをろ過して乾燥した(収量:31g)。

【0078】

化合物b(9.38g)をDMF 100mlに溶かし、DMF 25mlに水素化ナトリウム(2g)を攪拌した懸濁液に滴下して加えた。水素の発生が止まってからヨウ化エチル4mlを加え、薄層クロマトグラフィーによって反応が完了するまで反応混合物を攪拌した。反応物を酢酸エチルと水に分配した。有機抽出物を濃縮し、未精製化合物cをエーテル/ヘキサンから再結晶化した(収量:8.52g)。

10

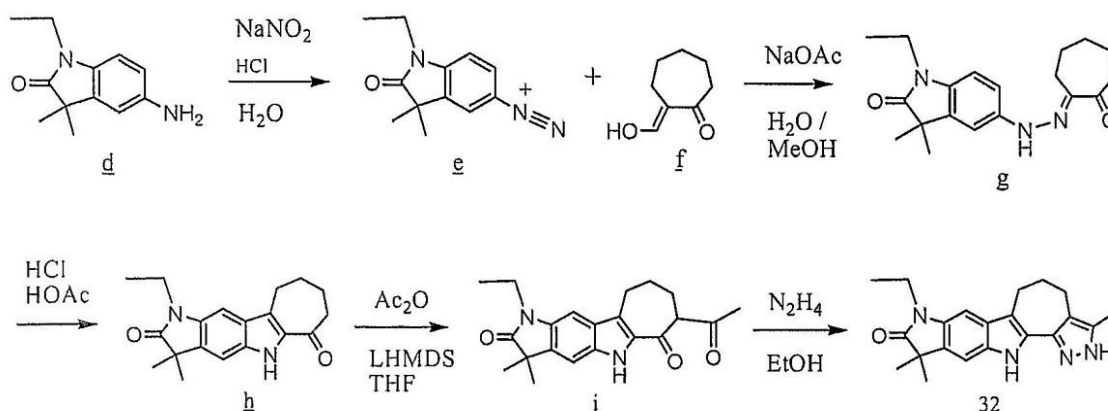
【0079】

化合物c(8.25g)を、メタノール100ml中に10% Pd/C触媒1gを懸濁させた懸濁液中で、水素1気圧下で18時間攪拌して攪拌した。触媒をろ過して除去し、溶剤を蒸発させて5.8gの化合物dを得た。

【実施例2】

【0080】

〔実施例2〕 化合物32の合成



20

30

化合物f(2-(ヒドロキシメチレン)シクロヘプタノン)を、下記の手順で調製した。シクロヘプタノン20mlの冷溶液(0℃)と乾燥THF 50mlに、リチウムビス-トリメチルシリルアミド溶液190ml(THF中1M)を5分かけて加えた。次に、ギ酸エチル(13.8g)を15分かけて滴下して加え、反応物を凝固するまで0℃で3時間攪拌し続けた。反応混合物を水とヘキサンに分配し、未反応のシクロヘプタノンを除去した。水相を10%の水性クエン酸で酸性化し、酢酸エチルに抽出された物質を、水、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムによって乾燥して濃縮し、化合物gの調製に用いる橙色のオイルとして、23.37gのfを得た。

【0081】

40

化合物d(3.5g)を、濃塩酸2.33mlを添加した水75mlに懸濁した。得られた溶液を5℃まで冷やし、亜硝酸ナトリウム(1.55g)を、20mlの水に攪拌しながら10分かけて滴下して加えた。このジアゾニウム(e)溶液を、水200ml及びメタノール50mlに化合物f(2.89g)及び酢酸ナトリウム(6.9g)を分散させた、冷たい分散液(0℃)にゆっくりと加えた。初期の赤色のオイルを、0℃で2時間攪拌した後、結晶化させてろ過し、黄色の固体としてgを得た。収量:4.68g。

【0082】

濃酢酸300ml中のg溶液(4.68g)に、濃塩酸20mlを加え、反応混合物を20分かけて70℃に加熱した。反応物を冷却し、溶剤の80%を、真空下で、ロータリーエバポレーションによって除去した。混合物を、9:1の酢酸エチル:ヘキサンの相と、水の相に分配した。有機相

50

を、水、飽和重炭酸ナトリウム及び食塩水で洗浄して硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過して濃縮し、3.9gの未精製物を得た。この未精製物を、酢酸エチルから再結晶化して2.25gのhを得た。

【 0 0 8 3 】

化合物h(2.9g)を、乾燥THF300mlに溶解し、機械的に攪拌した。リチウムビストリメチルシリルアミド(THF中1Mゾル 75ml)を1回の注入で加え、混合物を15分間攪拌した。無水酢酸(10ml)を加え、粘り気のある混合物を15分間攪拌した。未精製物iの溶液を、乾燥エタノール400ml中にヒドラジン25mlを含む溶液に加え、この溶液を一晩攪拌した。反応物を濃縮し、次に酢酸エチルと水に分配した。有機相を、水及び食塩水で洗浄して硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過して濃縮した。生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、2.01gの最終化合物32を得た。

10

【 実施例 3 】

【 0 0 8 4 】

〔 実施例 3 〕 化合物19の合成

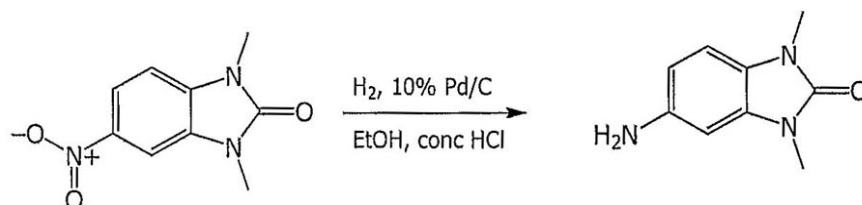


20

DMF(10ml)を、N₂雰囲気下で、丸底フラスコ100ml中の60% NaH(15.12mM) 0.6gに加えた。DMF 10ml中の5-ニトロ-2-ベンズイミダゾリノン(7.20mM) 1.29gをフラスコに加え、更にDMF 10ml加えて洗浄した。溶液を25分間攪拌し、ヨウ化メチル(72mM) 10.22gを加え、次いで3時間攪拌した。HCl(200ml, 1M)を溶液に加え、次いで酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄して硫酸マグネシウムで乾燥し、次いで真空濃縮し、ヘキサン中の酢酸エチル0-100%でフラッシュし、1.4gの1,3-ジメチル-5-ニトロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンを得た(収量93%)。

【 0 0 8 5 】

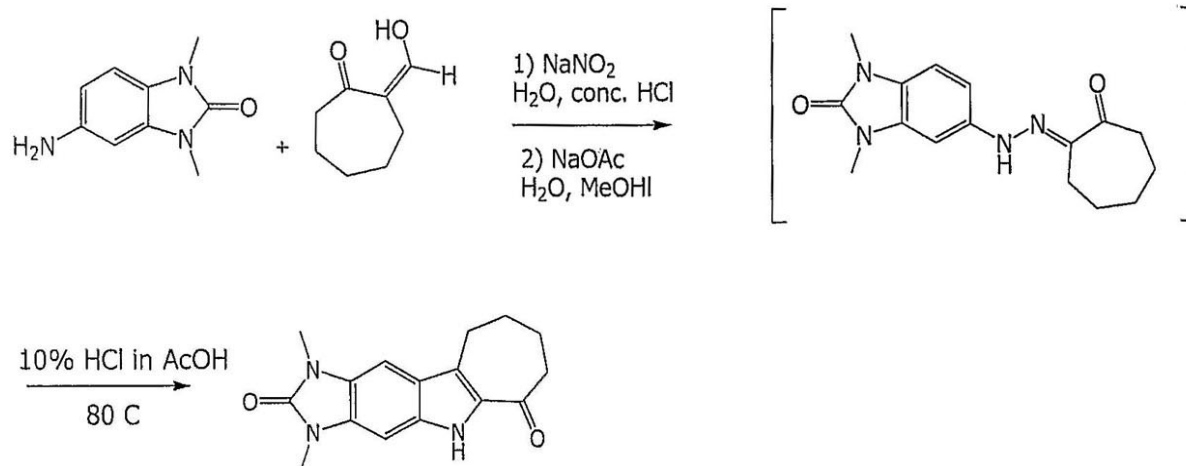
30



1,3-ジメチル-5-ニトロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オン1.4gを、エタノール100ml及び濃塩酸100μlで懸濁し、10% Pd/C二すくいを加え、H₂の風船を付けて、一晩攪拌した。次に、溶液をセライトでろ過し、真空濃縮して1.27gのアミン5-アミノ-1,3-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンを得た(収率106%)。

40

【 0 0 8 6 】

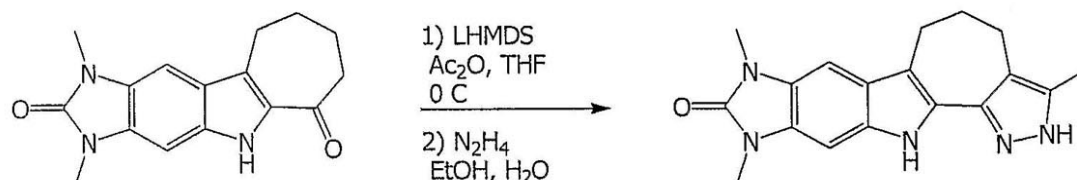


10

5-アミノ-1,3-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オン1.26g(7.11mM)を、 H_2O 50ml及び濃塩酸0.95mlに溶かし、0℃に冷却し、 H_2O 3ml中の NaNO_2 (8.53mM) 0.59gが加え、30分間攪拌した。(Z)-2-(ヒドロキシメチレン)シクロヘプタノン(8.53mM) 1.19g及び酢酸ナトリウム(32mM) 2.62gを、メタノール50ml及び H_2O 50mlに溶かし、0℃に冷却した。ジアゾ化された溶液を、シクロヘプタノン混合物に加えて4時間攪拌し、次いで1M HCl 350mlを酢酸エチルで抽出した溶液に加え、次に、酢酸エチル、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥して真空濃縮し、ヘキサン中の酢酸エチル0-100%でフラッシュした。精製ヒドラゾンを、酢酸中の10%濃塩酸50mlに溶かして80℃まで加熱し、攪拌を開始した。溶剤を真空下で除去してヘキサン中の酢酸エチル0-100%でフラッシュして、0.28gのテトラサイクルを得た(収率14%)。

20

【0087】



30

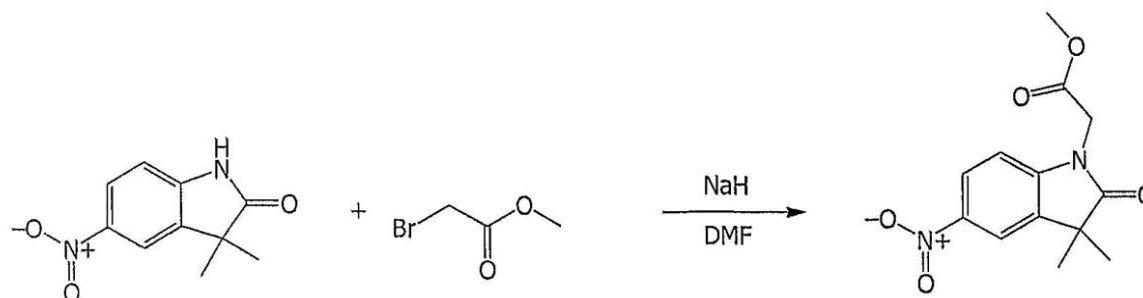
テトラサイクル(0.99mM) 0.28gを THF に溶解し、0℃まで冷却した。1M LHMDs (3.96mM) 3.96mlを加えて1時間攪拌した。無水酢酸(3.96mM) 0.4gを加えて、室温で4時間攪拌した。 H_2O 5mlとエタノール10ml中の N_2H_4 2mlを加え、2日間攪拌した。次いで溶剤を真空下で除去し、HPLCで精製して17.7mgの最終化合物19を得た(収率5%)

【実施例4】

【0088】

【実施例4】 化合物16の合成

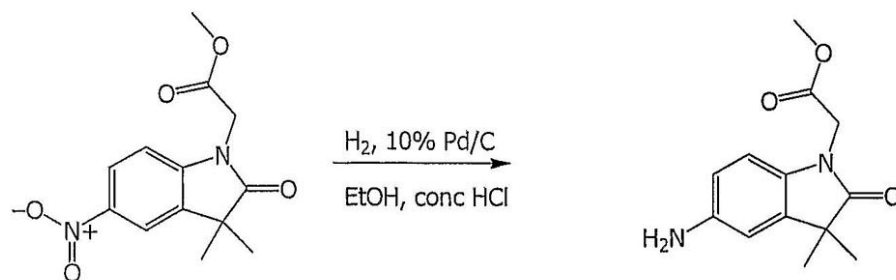
40



DMF 20mlを、 N_2 雰囲気下で250mlの丸底フラスコ中にある95% NaH (34.47mM) 0.87gに加えた。次に、 DMF 30ml中のオキシインドール(31.34mM) 6.46gを加えた。溶液を20分間攪

50

拌し、プロモ酢酸メチル(34.47mM) 5.27gを加えて一晚攪拌した。真空濃縮した後、1M HCl 200mlを加え、酢酸エチルで抽出して食塩水で洗浄した。次いで、硫酸マグネシウムで乾燥して真空濃縮し、ヘキサン中の酢酸エチル0-50%でフラッシュした。メチル2-(3,3-ジメチル-5-ニトロ-2-オキソインドリン-1-イル)アセテート8.14gを得た。(収率93%)。
【0089】

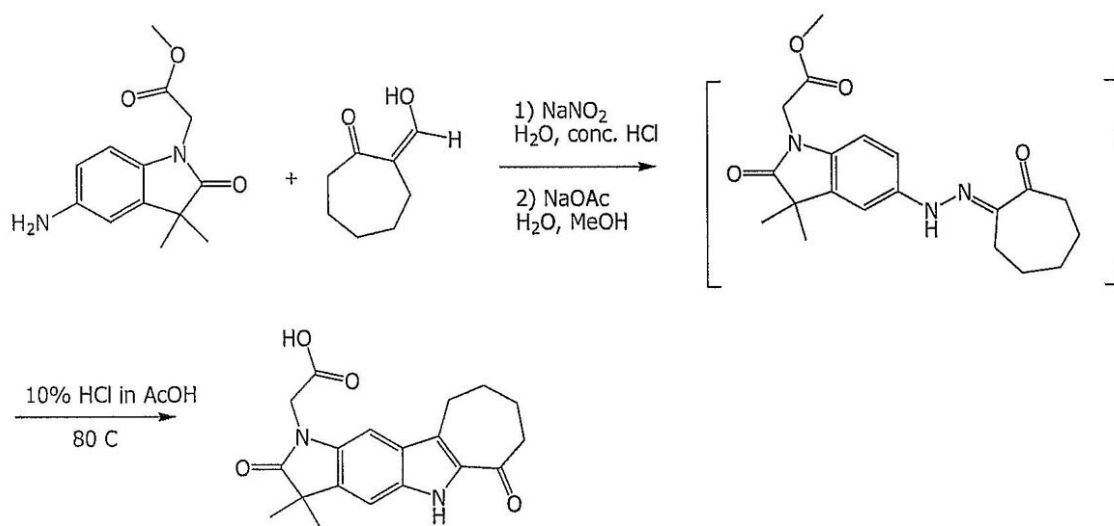


10

メチル2-(3,3-ジメチル-5-ニトロ-2-オキソインドリン-1-イル)アセテート2.3g(8.3mM)を、エタノール100ml中に懸濁させ、濃塩酸0.2ml及び10% Pd/C約100mgを加え、 H_2 風船を付けて反応物を一晚攪拌した。次いで溶液を、セライトでろ過して真空濃縮した。アミノインドロン中間体を得た(収率98%)。

【0090】

20

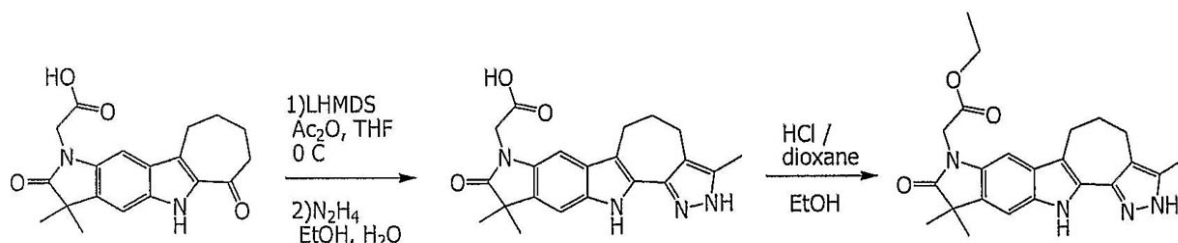


30

アミノインドロン中間物2.0g(8.05mM)を、 H_2O 50ml及び濃塩酸1.15mlに溶かし、0℃まで冷却した。次いで H_2O 5ml中の NaNO_2 0.67g(9.67mM)を加え、反応物を45分間攪拌した。2-(ヒドロキシメチレン)シクロヘプタノン1.24g(8.86mM)及び酢酸ナトリウム2.97g(36.25mM)をメタノール100ml及び H_2O 250mlに溶かし、同様に0℃まで冷却した。ジアゾ化されたインドロンを、2-(ヒドロキシメチレン)シクロヘプタノン混合物に加え、2時間攪拌した。1M HCl 350mlを加え、混合物を酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル相を洗浄した。酢酸エチル相を、食塩水で洗浄して硫酸マグネシウムで乾燥し、真空濃縮してヘキサン中の酢酸エチル0-50%でフラッシュした。その結果得られたヒドラゾンを、酢酸中の10%濃塩酸100mlに溶かし、2時間攪拌しながら80℃まで加熱した。溶剤を真空下で除去し、ヘキサン中の酢酸エチル0-50%でフラッシュし、0.76gのテトラサイクル化合物を得た(収率28%)。

40

【0091】



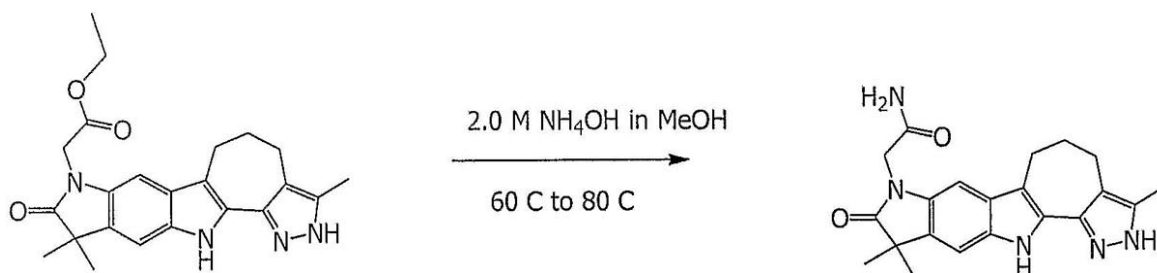
テトラサイクル0.40g(1.18mM)をTHFに溶かし、0 °Cまで冷却した。1M LHMDS 4.52ml(4.52mM)を加え、反応物を1.5時間攪拌した。無水酢酸0.46g(4.52mM)を加え、溶液を室温で3.5時間攪拌した。次いで、H₂O 5ml中のN₂H₄ 1ml及びエタノール5mlを加え、一晩攪拌した。溶剤を真空下で除去し、生成物の半分をエタノール20ml及び4規定のHCl/ジオキサン10mlに溶かし、6時間攪拌した。次いで、溶剤を真空下で除去してHPLCで精製し、35.9mgの化合物16を得た(収率15%)。生成物の残りの半分をHPLCで精製して化合物20を得た。

10

【実施例5】

【0092】

〔実施例5〕 化合物2の合成



20

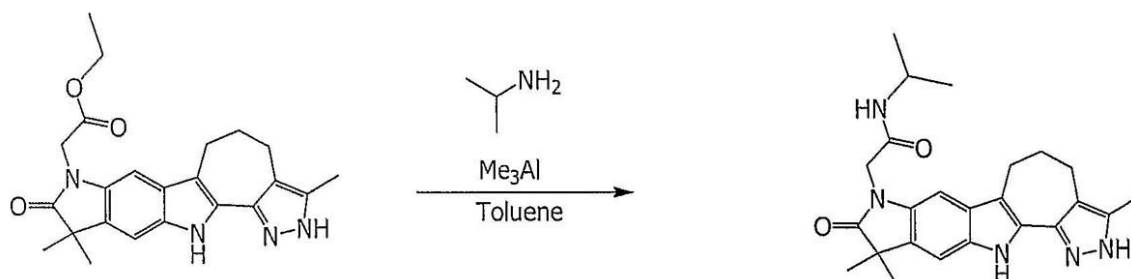
20.1mg(0.049)の化合物16を、N₂雰囲気下で密閉バイアル中に入れたメタノール(anh)中の2.0M NH₄OHに溶かし、60 °Cで1.5時間攪拌して80 °Cまで加熱し、一晩攪拌した。溶剤を真空下で除去し、メタノール中に新しいNH₄OHを加え、80 °Cで5日間攪拌した。溶剤を真空下で除去し、次いでHPLCで精製し、5.3mgの化合物2を得た(収率19%)。

30

【実施例6】

【0093】

〔実施例6〕 化合物13の合成



40

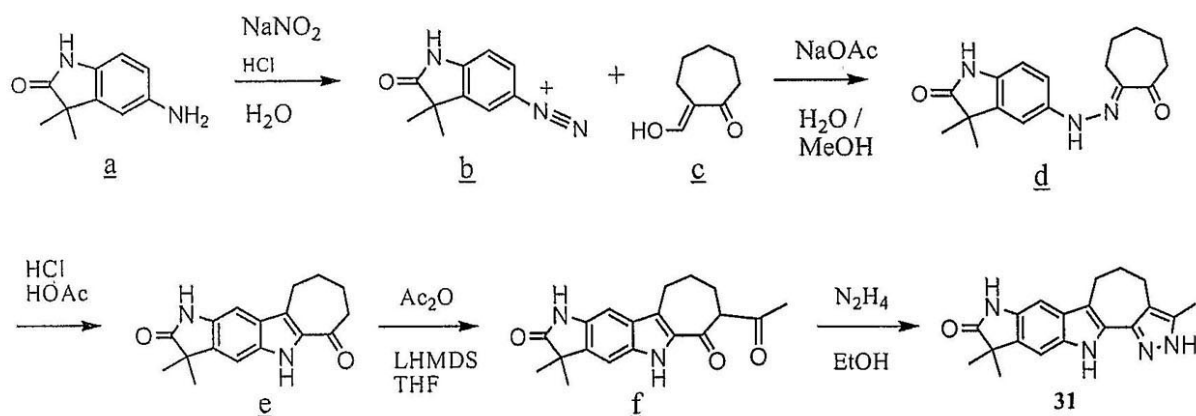
イソプロピルアミン29.6mg(0.5mM)をトルエン5mlに溶かし、トリメチルアルミニウム1.0ml(1.0mM)を加え、20分間攪拌した。次いで、40mg(0.1mM)の化合物16を加え、2日間(48時間)攪拌した。溶液をクエン酸で希釈し、酢酸エチルで抽出して硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を真空下で除去し、4.3mgの化合物13を得た(収率10%)。

【実施例7】

【0094】

50

〔実施例7〕 化合物31の合成



10

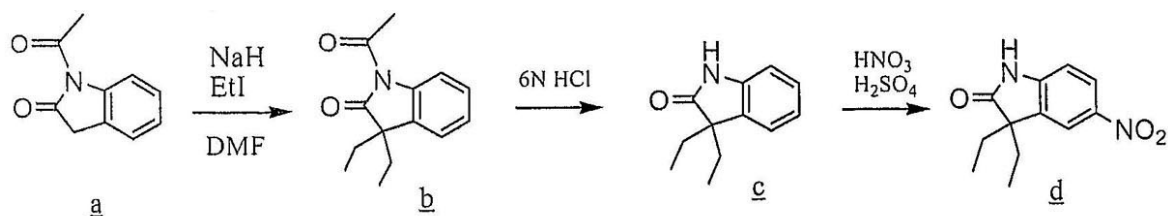
化合物31を、化合物32(実施例2)の調製と同様の手順を用いて調製した。出発アミン**a**(460mg)を、Pd触媒と対応するニトロ化合物を還元することによって調製し、次いで、硝酸ナトリウムで処理し、ジアゾニウム化合物**b**を得た。次いで、これを2-(ヒドロキシメチレン)シクロヘプタノン**c**と結合させ、690mlのヒドラゾン**d**を得た。酸性中で、ヒドラゾン**d**を用いたフィッシャーインドール合成によって、510mgのインドール**e**を得た。これを無水酢酸、次いでヒドラジンと反応させ、130mgの化合物31を得た。

20

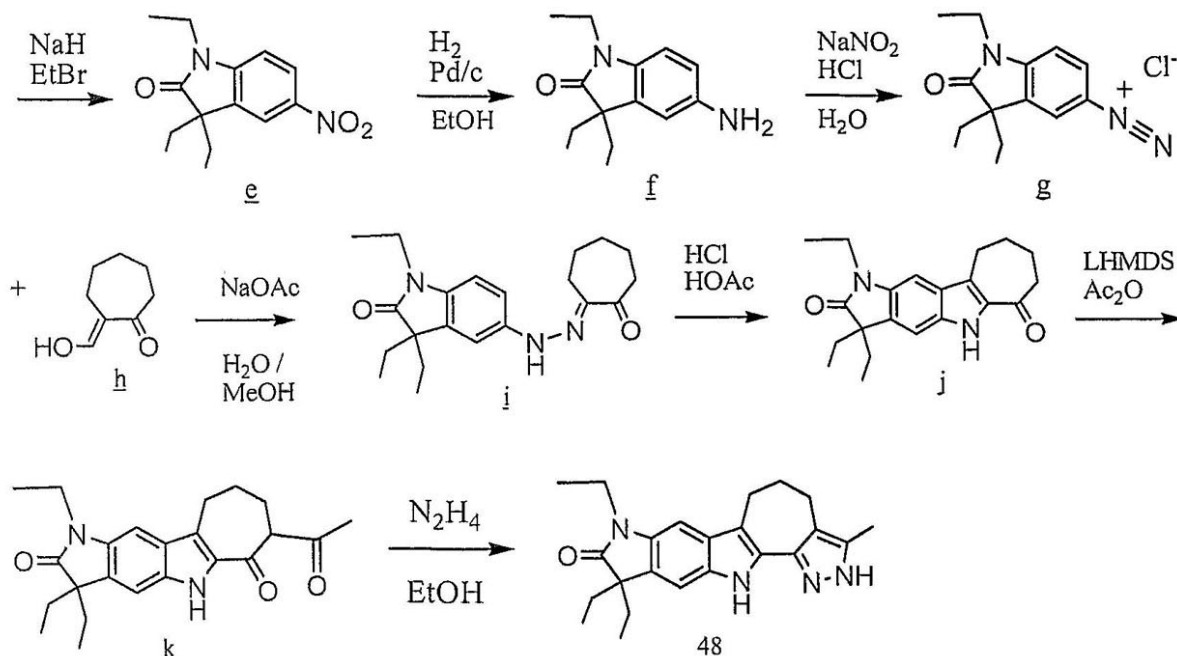
【実施例8】

【0095】

〔実施例8〕 化合物48の合成



30



10

20

水素化ナトリウム(オイル中の分散率60%, 4.8g)を、ヘキサンを用いて微細化(trituration)し、デカンテーションを2回行ってオイルを除去した。乾燥DMF 30mlに懸濁して攪拌し、0℃まで冷却した。乾燥DMF 148ml中のN-アセチルオキシインドール**a** 10g溶液を、1時間かけて滴下して加えた。水素の発生が止まってからヨードエタン11.4mlを10分かけて加えた。反応混合物を室温に戻し、薄層クロマトグラフィーが完了してから、氷水に注ぎ、酢酸エチルで生成物を抽出した。酢酸エチル溶液を、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過、濃縮して、生成物を、シリカを用いた自動のフラッシュクロマトグラフィーで精製し、無色オイルとして13.2gの化合物**b**を得た。

【0096】

化合物**b**(8.43g)を、6規定のHClで2時間リフラックスした。その時、白い沈殿物が生成し、薄層クロマトグラフィーで反応の完了が確認された。反応混合物を冷却し、沈殿物を真空ろ過した。次いで、水で洗浄し、乾燥して白い固体物である6.39gの化合物**c**を得た。

30

【0097】

化合物**c**(6.37g)を硫酸52mlに懸濁し、ドライアイス/アセトニトリル浴を用い、機械的に攪拌して-40℃まで冷却した。硫酸10.5ml中の発煙硝酸1.43ml溶液を10分かけて加えた。反応物を室温まで戻した。6時間後、反応混合物を氷に注ぎ、真空ろ過して沈殿物を集めた。生成物を水で2回洗浄し、真空下で乾燥して7.58gの化合物**d**を得た。

【0098】

化合物**d**(3.46g)を、炭酸セシウム9.64g及びDMF 41ml中のヨードエタン1.78mlと混合し、80℃で6時間攪拌した。追加のヨードエタン1.0mlを加え、反応混合物を80℃に保ち一晩攪拌した。反応物を冷却してろ過し、次いで、酢酸エチルと水に分配し、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過して濃縮し、黄色の固体として1.76gの化合物**e**を得た。

40

【0099】

化合物**e**(1.2g)を、メタノール(12ml)中の10% Pd/Cを用いて、16時間、水素雰囲気下(風船)で還元した。触媒をろ過して除去し、濃縮生成物を、ヘキサンと酢酸エチルから再結晶化し、黄褐色の固体として0.325gの化合物**f**を得た。

【0100】

化合物**f**(372mg)を、水5.8ml及び37% HCl 218マイクロリットルに溶解した。この溶液を0℃まで冷却し、水3ml中の亜硝酸ナトリウム(133mg)の溶液を、5分かけて攪拌しながら

50

添加した。次いで、この冷たいジアゾニウム塩g溶液を、水29ml、メタノール5.8ml及び酢酸ナトリウム591mg中に化合物h(246mg)が攪拌された懸濁液に加えた。1時間後、赤色の油性生成物iを静置し、黄色の上澄み液を除去した。赤色のオイルを、2回水で粉砕し2回デカンテーションした。赤色のオイルを、酢酸27ml及び37% HCl 3mlに溶解し、20分間かけて70℃まで加温した。反応混合物を冷却し、酢酸エチルと水に分配した。有機相を、飽和の重炭酸ナトリウム、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。シリカを用いたフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、73.8mgの化合物jを得た。

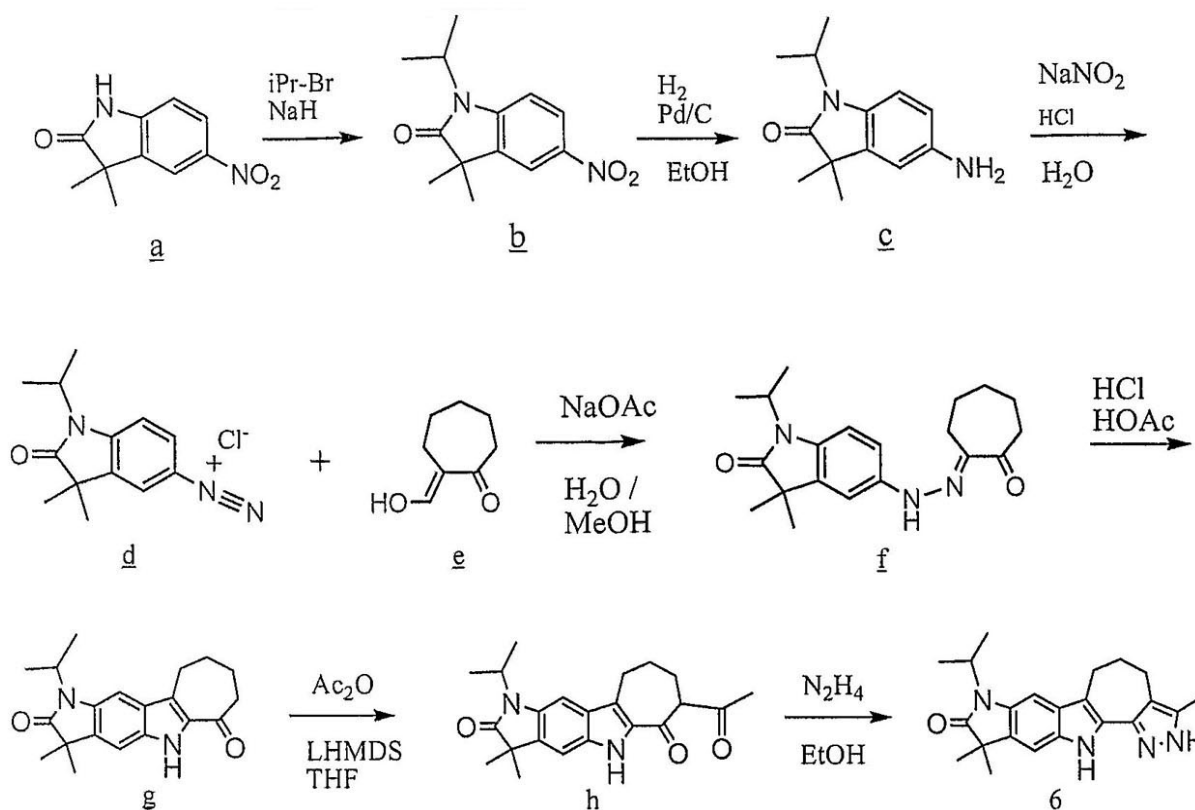
【0101】

化合物j(100mg)を、乾燥THF16mlに溶かし、0℃まで冷却した。リチウムビストリメチルシリルアミド(THF中1M ソル 622マイクロリットル)を加え、反応物を2時間攪拌した。10
 ピルボニトリル66マイクロリットルを加え、反応物を2時間攪拌した。次いで、この反応混合物を、エタノール9.5ml中のヒドラジン(717マイクロリットル)の溶液に加え、2時間攪拌した。混合物を真空濃縮し、生成物をHPLCで精製して、3.1 mgの化合物48を得た。

【実施例9】

【0102】

〔実施例9〕 化合物6の合成



化合物a(1.37g)をDMF 20mlに溶かし、窒素雰囲気下で、0℃まで攪拌しながら冷却した。次いで、水素化ナトリウム(239mg)を加え、20分後、2-プロモプロパン4.1mlを加えた。反応混合物を、4時間かけて60℃まで加温し、次いで濃縮し、酢酸エチルと10%クエン酸に分配した。有機相を食塩水で洗浄し、乾燥し、ろ過し、濃縮した。未精製生成物を、シリカを用いた自動フラッシュクロマトグラフィーで精製し、1.8gの化合物bを得た。

【0103】

化合物b(1.8g)を、水素(風船)で2時間、メタノール50ml及び酢酸10ml中の10% Pd/C触媒を用いて還元した。触媒をセライトでろ過して除去した。溶剤を蒸発除去して1.8gの化合物cを得た。

10

20

30

40

50

【 0 1 0 4 】

化合物c(1.6g)を、水60ml及び37% HCl 1.5mlに溶かし、攪拌しながら0℃まで冷却した。水10ml中の亜硝酸塩ナトリウム(500mg)の溶液を、10分かけて加えた。このジアゾニウム塩溶液dを、水100ml中のe(1.02g)、メタノール10ml及び酢酸ナトリウム2.67gからなる懸濁液に、0℃で攪拌しながら加えた。3時間後、反応混合物を酢酸エチルと水に分配した。有機相を乾燥し、濃縮して2.4gの未精製化合物fを得た。

【 0 1 0 5 】

化合物f(2.4g、未精製)を酢酸40mlに溶かし、37% HCl 10mlを加えた。反応混合物を、2時間で100℃まで加熱し、冷却して、水300mlに注ぎ込んだ。混合物を酢酸エチルで抽出して分離し、有機相をシリカのプラグを通してろ過し、濃縮した。シリカを用いた自動フラッシュクロマトグラフィーで精製して722mgの化合物gを得た。

10

【 0 1 0 6 】

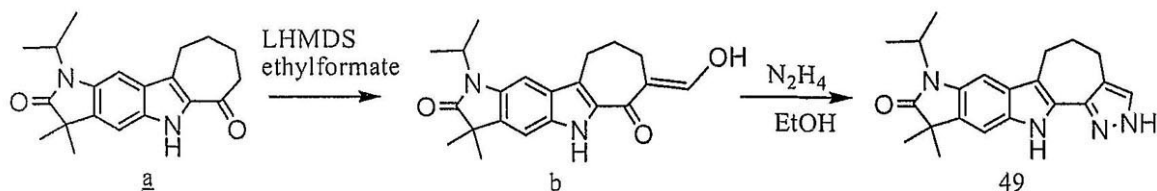
化合物g(512mg)をTHF 45mlに溶かし、0℃まで冷却した。リチウムビス(トリメチルシリル)アミド12.64ml(THF中1M)を加え、反応混合物を10分間攪拌した。無水酢酸(1.49ml)を加え、混合物を40分間攪拌し、エタノール200ml中の攪拌されたヒドラジン溶液(3.9ml)に注いだ。反応物を、22時間攪拌し、次いで濃縮し、酢酸エチルと水に分配した。有機相を食塩水で洗浄し、濃縮した。シリカを用いた自動フラッシュクロマトグラフィーによって精製して132mgの化合物6を得た。

【 実施例 1 0 】

【 0 1 0 7 】

20

〔 実施例 10 〕 化合物49の合成



化合物a(98mg)を、乾燥THF10mlに溶かし、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(THF中の1M 1.2ml)を加え、反応混合物を10分間攪拌した。ギ酸エチル(89.5mg)を加え、反応混合物を4.5時間攪拌した。反応物を10%クエン酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機相を食塩水で洗浄し、乾燥し、ろ過し、濃縮して、そのまま使用することのできる茶色の固体として化合物bを得た。

30

【 0 1 0 8 】

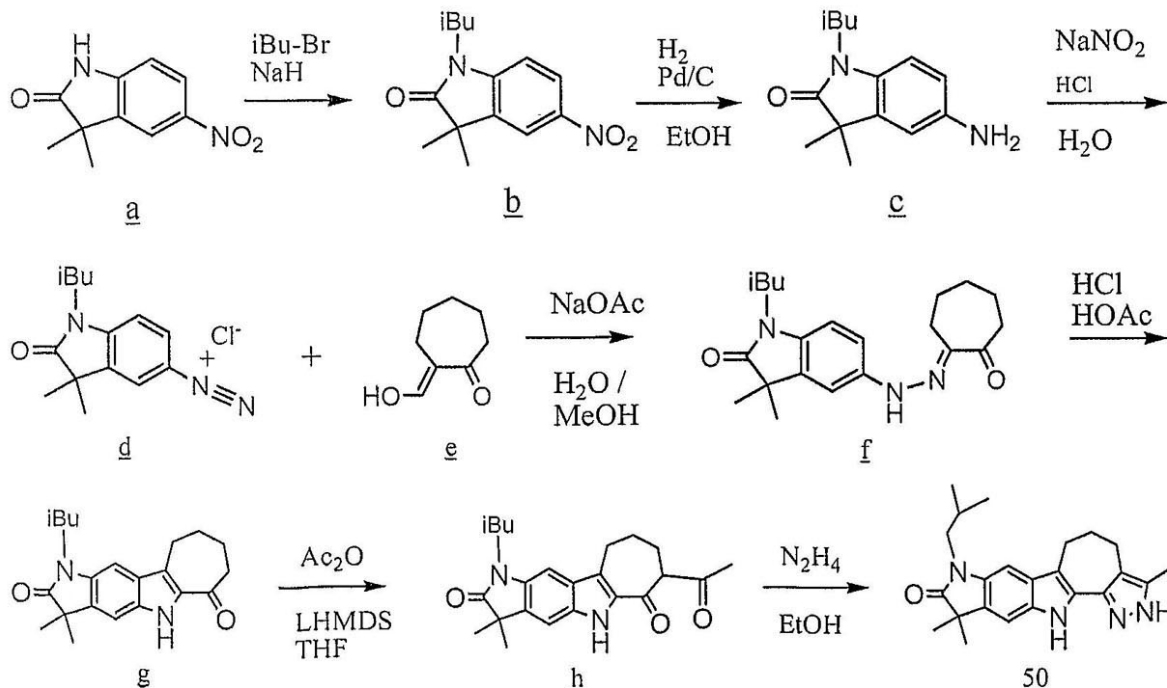
ステップ1で得られた化合物bをエタノール35mlで懸濁し、ヒドラジン水和物6滴を加えた。反応物を2.5時間攪拌し、次いで濃縮し、水とメチレンクロライドに分配した。メチレンクロライド相を濃縮し、シリカを用いた自動フラッシュクロマトグラフィーで精製して71mgの化合物49を得た。

【 実施例 1 1 】

40

【 0 1 0 9 】

〔 実施例 11 〕 化合物50の合成



10

20

化合物a(1.0g)を乾燥DMF 25mlに溶かして0℃まで冷却し、脱気し窒素で覆った。水素化ナトリウム(175mg)を加え、反応混合物を30分間攪拌した。臭化イソブチル(3.99g)を加え、反応混合物を一晩攪拌して周囲の温度まで戻された。薄層クロマトグラフィーで反応の完了を確認し、混合物を濃縮して、10%クエン酸と酢酸エチルに分配した。有機相を水、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮して茶色のオイルとして1.19gの化合物bを得た。

【0110】

化合物b(1.19g)を、窒素1気圧の下で、メタノール中の10% Pd/C及び5%酢酸で還元した。触媒をろ過して除去し、溶媒を蒸発させて茶色のオイルとして0.99gの化合物cを得た。

30

【0111】

化合物c(1.22g)を、加熱ながら水120ml及び37% HCl 0.7mlに溶かした。溶液を氷水浴で冷却し、水5ml中の亜硝酸ナトリウム(1.01g)の溶液を加えた。このジアゾニウム塩d溶液を、0℃で攪拌された、化合物e(0.812g)及び酢酸ナトリウム(1.95g)の9/1の水/メタノール懸濁液に加えた。得られたオレンジ色の結晶性沈殿物をろ過して除去し、酢酸エチルとヘキサンから再結晶化して0.92gの化合物fを得た。

【0112】

化合物f(855mg)を酢酸80mlに溶かし、50℃まで加温して、37% HCl 10mlを加え、次いで酢酸20mlを加えながら攪拌した。反応物を40分間60℃まで加温し、冷却し、濃縮した。濃縮物を酢酸エチル及び希釈水酸化ナトリウムに分配した。有機相を水で2回、食塩水で洗浄し、乾燥し、濃縮した。粗生成物をシリカを用いたフラッシュクロマトグラフィーによって精製して462mgの化合物gを得た。

40

【0113】

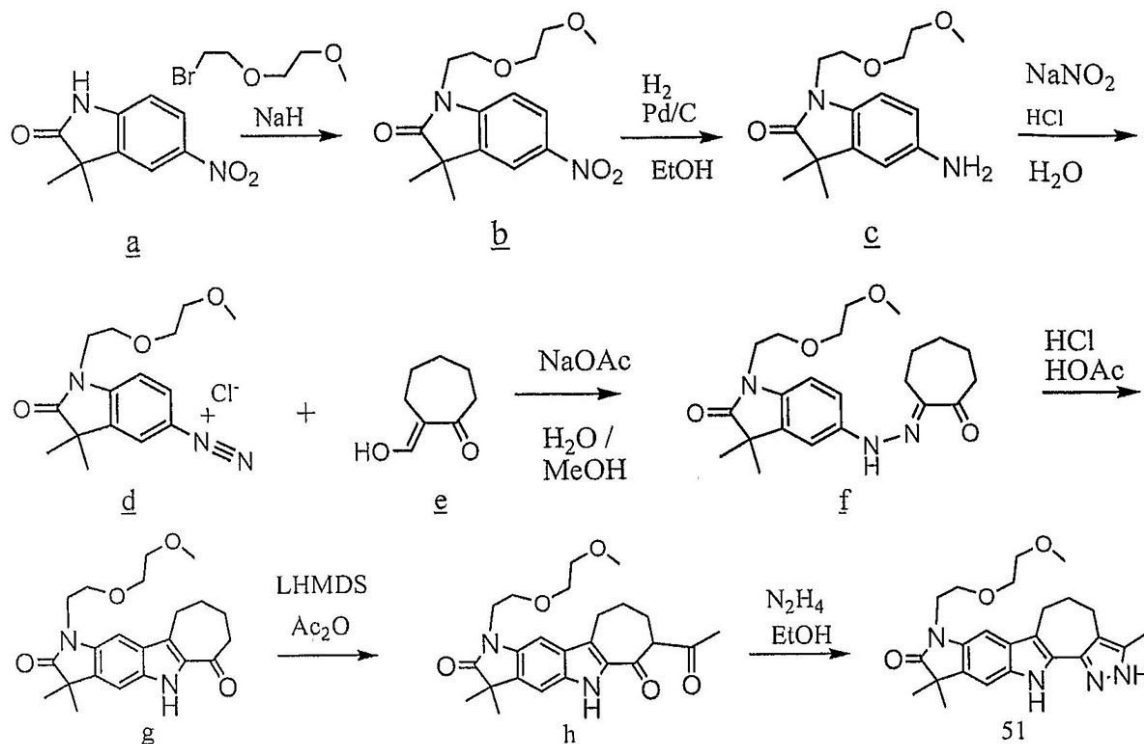
化合物g(460mg)を乾燥THF 50mlに溶かし、リチウムLHMDS(THF中の1M ソル 11ml)を加えた。赤色の溶液を15分間攪拌し、次いで無水酢酸(1.28ml)を加えて、更に15分間攪拌を続けた。この反応混合物を、ヒドラジン水和物(3.3ml)とエタノール100mlからなる攪拌された溶液にゆっくりと加え、1時間攪拌された。反応溶液を濃縮し、酢酸エチル/ヘキサン及び水に分配した。有機相を水、食塩水で洗浄し、乾燥し、濃縮し、未精製生成物をシリカを用いた自動フラッシュクロマトグラフィーにより精製して113mgの化合物50を得た。

50

【実施例 12】

【0114】

〔実施例12〕 化合物51の合成



10

20

30

40

50

化合物**a**(1.0g)を乾燥DMF 25mlに溶かし、脱気して、0℃まで冷却した。水素化ナトリウム(175mg)を加え、反応物を30分間撹拌した。1-ブromo-2-(2-メトキシエトキシ)エタン(3.26ml)を加え、反応物を3時間撹拌した。反応混合物を10%クエン酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機相を水、食塩水で洗浄し、乾燥し、ろ過し、濃縮し、精製せずに用いることができる1.52gの未精製化合物**b**を得た。

【0115】

化合物**b**(1.52g)を、水素1気圧下で2.5時間、10/1のメタノール/酢酸中で、10% Pd/Cを用いて還元した。触媒をろ過して除去し、濾液を濃縮し、精製せずに用いることができる1.72gの化合物**c**を得た。

【0116】

化合物**c**(1.72g)を水50mlと37% HCl 0.6mlに溶かし、0℃まで冷却した。水10ml中の亜硝酸ナトリウム(0.402g)を加え、反応物を10分間撹拌した。水100ml及びメタノール10ml中に化合物**e**(815mg)と酢酸ナトリウム10ml(1.79g)を含有する懸濁液に、このジアゾニウム**d**溶液を0℃で加えた。反応物を3時間撹拌し、次いで水に注ぎ、濃い油状生成物を酢酸エチルで抽出した。有機相を水、食塩水で洗浄し、乾燥し、ろ過し、濃縮して未精製化合物**f**を得、酢酸30mlに溶かした。37% HCl 4mlを加え、反応物を95℃まで1時間加熱し、冷却して水に注いだ。分離したオイルを酢酸エチルで抽出した。有機相を水、食塩水で洗浄し、乾燥し、ろ過し、濃縮した。生成物をシリカを用いた自動フラッシュクロマトグラフィーで精製して690mgの化合物**g**を得た。

【0117】

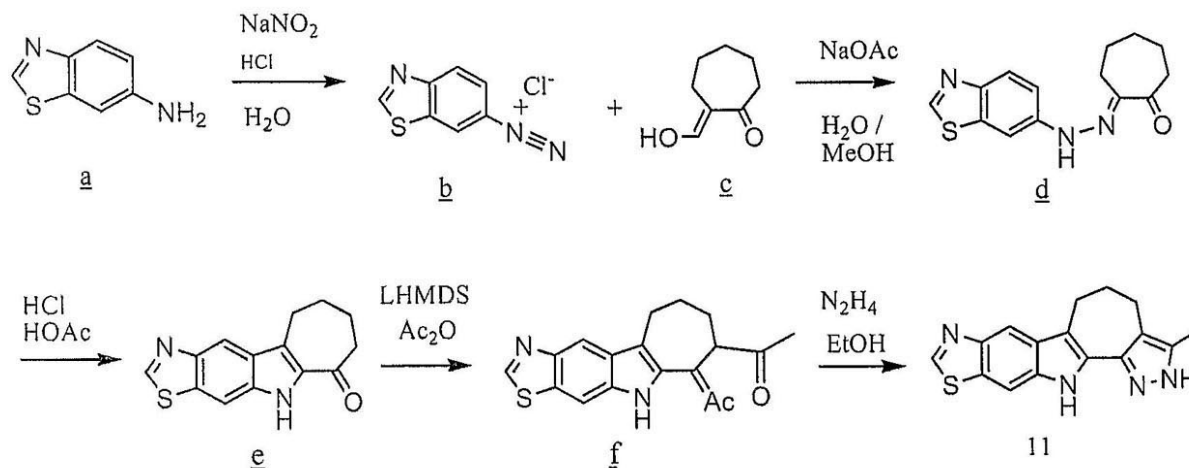
化合物**g**(690mg)を乾燥 THF(25ml)に溶かし、リチウム-ビス-トリメチルシリルアミド(LiHMDS) (THF中の1M ソル14.37ml)を加えた。反応物を15分間撹拌し、次いで無水酢酸1.7mlを加えた。この反応物を15分間撹拌し、次いでエタノール120ml中のヒドラジン水和物(4.4ml)溶液に注ぎ、室温で一晩撹拌した。溶剤を蒸発させ、生成物を酢酸エチル/ヘキサン及び水に分配した。有機相を水、食塩水で洗浄し、乾燥し、ろ過し、濃縮した。未精製生成物をシ

リカを用いた自動フラッシュクロマトグラフィーにより精製して296 mgの化合物51を得た。

【実施例 13】

【0118】

〔実施例13〕 化合物11の合成



10

20

6-アミノベンゾチアゾールa(2.25g)を水40ml及び37% HCl 3.13mlに溶かし、次いで氷水浴で冷却した。水10ml中の亜硝酸ナトリウム(1.04g)溶液を5分かけて加えた。次いで、水80ml及びメタノール20mlに化合物c(2.1g)と酢酸ナトリウム(5.5g)を含有する懸濁液に、このジアゾニウム塩b溶液を加えた。得られた黄色の沈殿物を1.5時間攪拌し、次いで酢酸エチルと水に分配した。有機相を水、食塩水で洗浄し、乾燥し、ろ過し、濃縮して、精製せずに用いることができる4.47gの化合物dを得た。

【0119】

化合物d(4.47g)を酢酸40mlと37% HCl4mlに溶かし、2.5時間かけて90℃まで加熱した。反応物を冷却し、酢酸エチルと水に分配した。有機相を食塩水で洗浄し、乾燥し、ろ過し、濃縮した。シリカを用いた自動フラッシュクロマトグラフィーにより精製して480mgの化合物eを得た。

30

【0120】

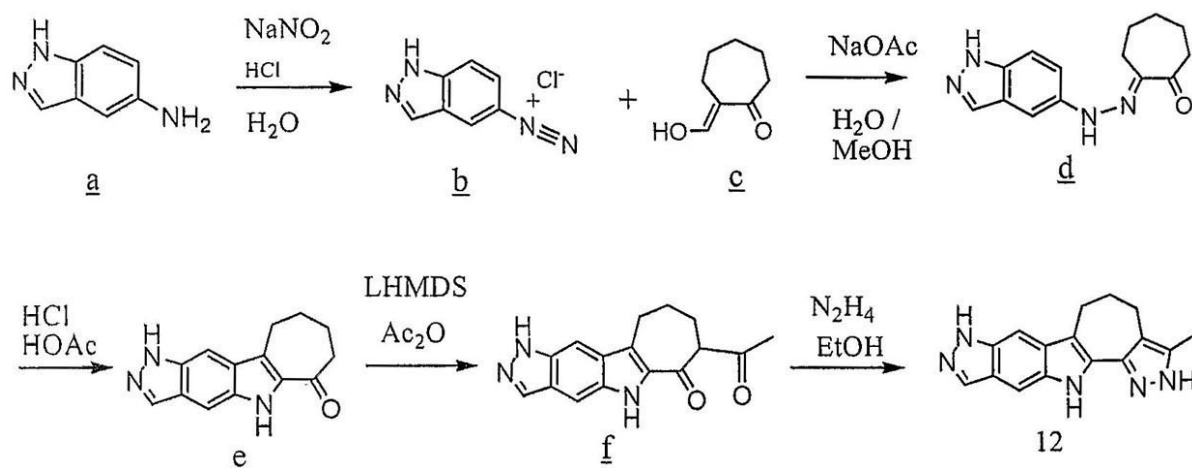
化合物e(480mg)をTHFに溶かし、THF中の1Mリチウム-ビス-トリメチルシリルアミド15mlを加えた。5分間攪拌した後、次いで無水酢酸(1.77ml)を加えた。この反応物を30分間攪拌し、次いでエタノール中のヒドラジン水和物(4.6ml)溶液に注ぎ、室温で一晩攪拌した。シリカを用いた自動フラッシュクロマトグラフィーにより濃縮及び精製して75.1mgの化合物11を得た。

【実施例 14】

【0121】

〔実施例14〕 化合物12の合成

40



10

20

30

5 - アミノインダゾールa(2.0g)を、水30ml及び37% HCl 1.9mlに溶かし、次いで氷水浴上で冷却した。水10ml中の亜硝酸ナトリウム(1.04g)溶液を5分間かけて滴下して加え、反応物を10分間撹拌した。次いで、このジアゾニウムb溶液を、水100ml中の化合物c(2.10g)及び酢酸ナトリウム(5.54g)の撹拌された懸濁液に加えた。得られた黄色の懸濁液を2時間撹拌し、次いで酢酸エチルと食塩水に分配した。有機相を少量のシリカでろ過し、濃縮して1.84gの未精製のdを得た。この未精製のdを酢酸32mlと37% HCl 8mlに溶かし、20分間で95℃まで加熱した。反応物を冷却し、酢酸エチルと食塩水に分配した。食塩水相を再び酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル相と一緒にし、有機相を蒸発させた。シリカを用いた自動フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、1.01gの化合物eを得た。

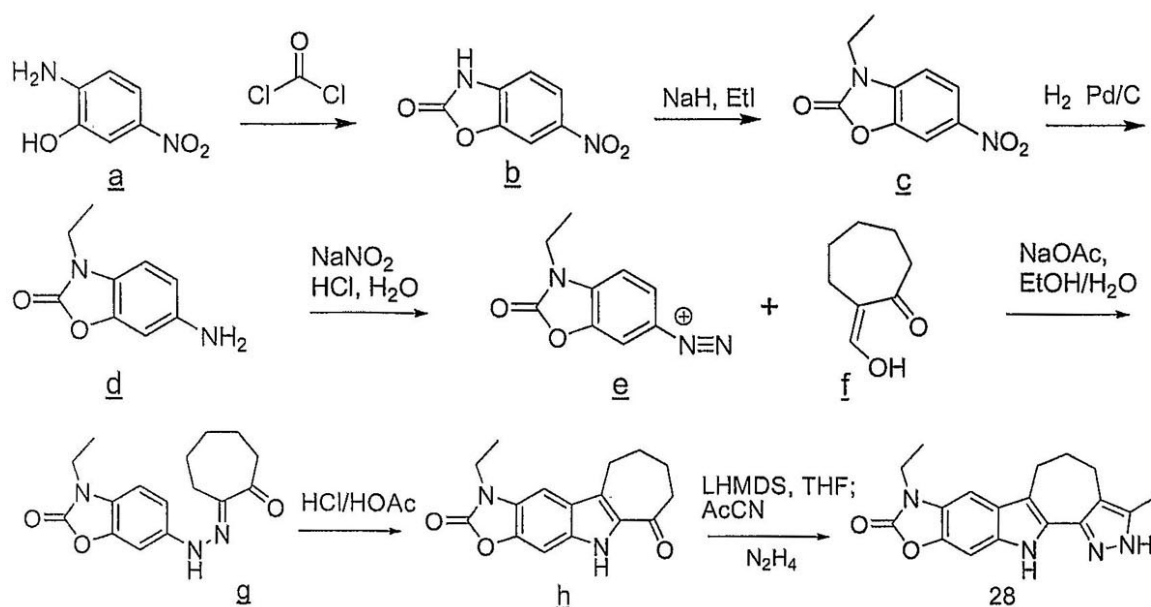
【 0 1 2 2 】

化合物e(700mg)をTHF 20mlに溶かし、リチウムビス-トリメチルシリルアミド(THF中1Mゾルの23.4ml)を加えた。10分後無水酢酸2.76mlを加えた。この濃い反応混合物を40分間撹拌し、次いでエタノール100ml中のヒドラジン水和物(8ml)溶液に注いだ。反応混合物を2日間撹拌し、次いで濃縮し、酢酸エチルと水に分配した。有機相を食塩水で洗浄し、乾燥し、ろ過して、濃縮した。未精製生成物を、メタノールからの再結晶化により精製し、115mgの化合物12を得た。

【 実施例 1 5 】

【 0 1 2 3 】

〔 実施例 15 〕 化合物28の合成



10

20

化合物**b**を、John H. Musser他(J.Med.Chem,1985,28,1255-1259)に記載された手順で調製した。

【0124】

カルバメート**b**(1.29g, 7.17mmol)をDMF(18ml)に溶かし、DMF(18ml)中の水素化ナトリウム(0.60g)の冷たい懸濁液に滴下して加えた。水素の発生が止まってからヨウ化エチル(1.7ml, 21.5mmol)を加え、反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を H_2O でクエンチし、酢酸エチルで抽出して、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶剤を真空下で除去し、残渣を、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、0→50%ヘキサン中の酢酸エチル、勾配溶離)に供し、**c**(661mg, 44%)を得た。

【0125】

ニトロ化合物**c**(661mg, 3.18mmol)を、水素1気圧下で18時間攪拌しながら、メタノール(7ml)中の10% Pd/C触媒(1g)の懸濁液内で還元した。触媒をろ過して除去し、溶剤を蒸発させて、次の反応に直接用いられるアミン**d**(530mg)を得た。 H_2O (10ml)中の**d**と塩酸(0.4ml)の冷溶液(0℃)に、亜硝酸ナトリウム(0.25g, 3.6mmol, 0.6M)の水溶液を5分間かけて滴下して加えた。得られたジアゾニウム塩**e**の混合物を、 H_2O (48ml)中に2-(ヒドロキシメチレン)シクロヘプタノン **f**(3.3mmol)、及び、メタノール(10ml)を含有する分離反応フラスコにゆっくりと加え、0℃で、酢酸ナトリウム(1.82g, 13.4mmol)を用いて塩基性化した。次いで、生成物をろ過し、 H_2O で洗浄して、白い固体としてヒドラゾン**g**(530mg, 59%)を得た。

30

【0126】

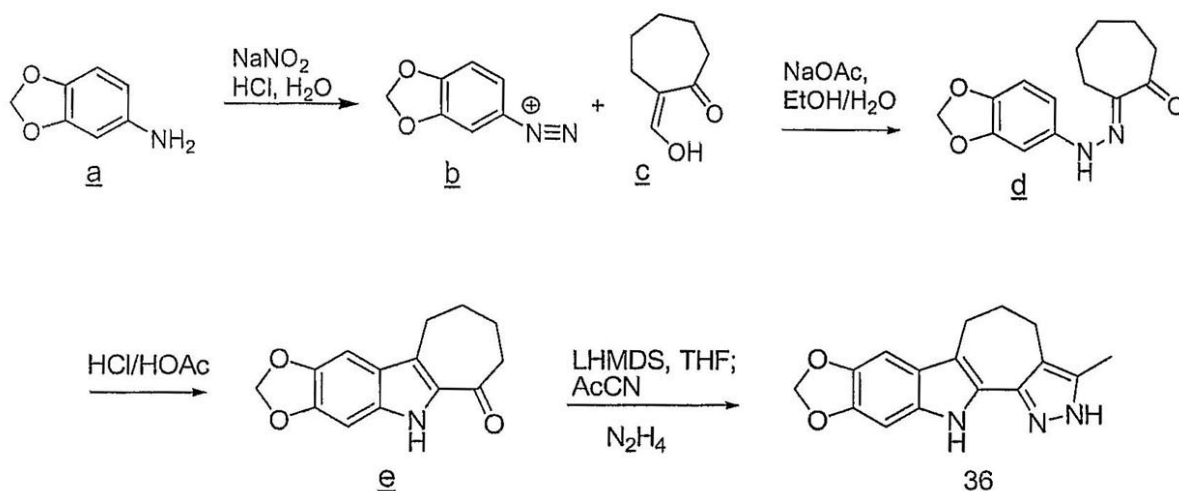
酢酸(100ml)及び塩酸(10ml)中のヒドラゾン**g**(0.53g, 1.7mmol)を、1.5時間で80℃まで加熱した。室温まで冷却する際に、反応混合物を H_2O (100ml)で希釈し、酢酸エチルで抽出した(100ml, 2回)。有機相を食塩水(40ml)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶剤を真空下で除去し、残渣を、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、0→50%ヘキサン中の酢酸エチル、勾配溶離)に供し、インドール-ケトン**h**(0.588g, 31%)を得た。化合物**h**(135mg)を実施例2の化合物**h**と同様の方法で処理し、50mgの化合物28を得た。

40

【実施例16】

【0127】

〔実施例16〕 化合物36の合成



10

化合物36を実施例15の手順と類似した手順に従って調製した。

【0128】

a(5g)とH₂O(10ml)中の塩酸の冷溶液(0℃)に、亜硝酸ナトリウム水溶液を5分間かけて滴下して加えた。得られたジアゾニウム塩bの反応混合物を、H₂O中に2-(ヒドロキシメチレン)シクロヘプタノンc、及び、メタノールを含有した分離反応フラスコにゆっくりと加え、0℃で、酢酸ナトリウムを用いて塩基性化した。次いで、生成物をろ過し、H₂Oで洗浄して、3.6gのヒドラゾンdを得た。

20

【0129】

酢酸及び塩酸中のヒドラゾンd(3.6g)の溶液を、1.5時間で80℃まで加熱した。室温に冷却する際に、反応混合物をH₂Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した(2回)。有機相を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶剤を真空下で除去し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、0→50%ヘキサン中の酢酸エチル、勾配溶離)に供し、1.7gのインドール-ケトンeを得た。

30

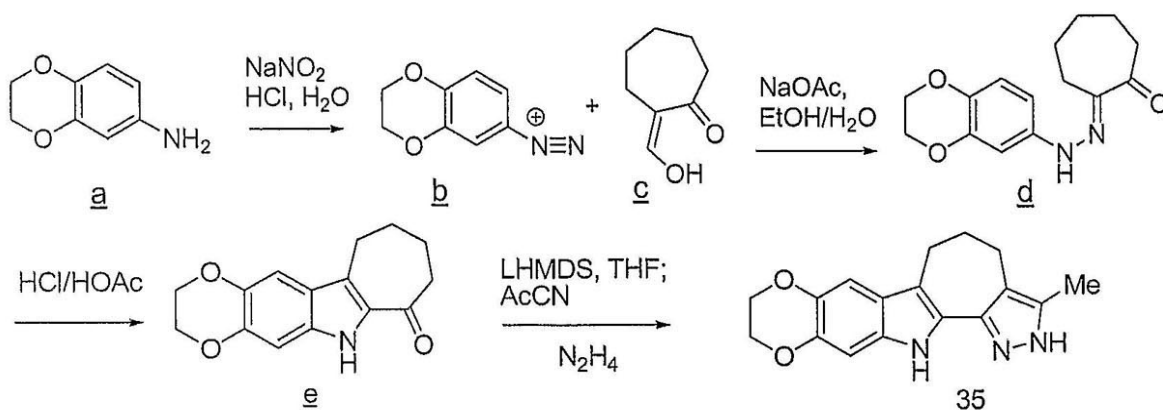
【0130】

化合物e(1.7g)を、実施例2の化合物hと同様の方法で処理し、0.6gの化合物36を得た。

【実施例17】

【0131】

〔実施例17〕 化合物35の合成



40

化合物35を、実施例15にあるような類似の手順を用いて調製した。

【0132】

50

H₂O(10ml)中のa(5g)と塩酸の冷溶液(0)に、亜硝酸ナトリウム水溶液を5分間かけて滴下して加えた。得られたジアゾニウム塩bの反応混合物を、H₂O中に2-(ヒドロキシメチレン)シクロヘプタノンc、及び、メタノール(10ml)を含有した分離反応フラスコにゆっくりと加え、0 で、酢酸ナトリウムを用いて塩基性化した。次いで、生成物をろ過し、H₂Oで洗浄して、5.8gのヒドラゾンdを得た。

【0133】

酢酸及び塩酸中のヒドラゾンd(5.8g)の溶液を、1.5時間で80 まで加熱した。室温に冷却する際、反応混合物をH₂Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した(2回)。有機相を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶剤を真空下で除去し、残渣を、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、0→50%ヘキサン中の酢酸エチル、勾配溶離)に供し、2.9gのイ

10

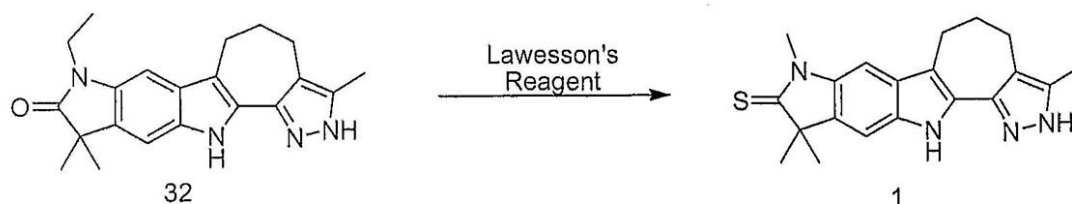
【0134】

化合物e(2.9g)を実施例2の化合物hと同様の方法で処理し、1.1gの化合物35を得た。

【実施例18】

【0135】

〔実施例18〕 化合物1の合成



20

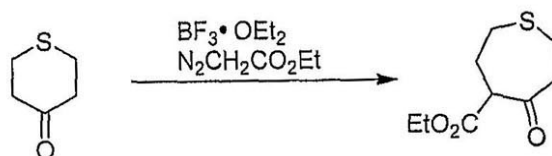
化合物32(65mg, 0.19mmol)をトルエン(1ml)に溶解し、ローソン試薬(0.1mmol)を溶液に加え、1時間で110 まで加熱した。溶剤を真空下で除去し、残渣を、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、0→5%DCM中のメタノール、勾配溶離)に供し、45mgの化合物1を得た。

【実施例19】

【0136】

〔実施例19〕 エチル5-オキソチエパン-4-カルボキシレート中間体の合成

30



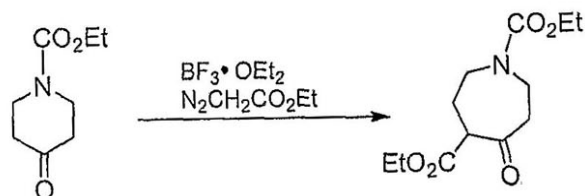
無水エーテル中のテトラヒドロチオピラン-4-オン(5.0g, 43.0mmol)の冷溶液(-30)に、ジエチルエーテル(4.6ml)中の三フッ化ホウ素エーテル化合物(5.4ml, 43.0mmol)の溶液と、ジエチルエーテル(4.6ml)中のエチル ジアゾジカルボキシレート(5.8ml, 55.9mmol)の溶液を、シリンジポンプによって1.5時間かけて同時に加えた。添加完了後、反応混合物を-30 で、更に1時間攪拌し、次いで、室温まで加温した。反応混合物を30%炭酸カリウムで洗浄し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥して、真空濃縮して、白い固体としてエチル5-オキソチエパン-4-カルボキシレートを得た。

40

【実施例20】

【0137】

〔実施例20〕 ジエチル5-オキサゼパン-1,4-ジカルボキシレート中間体の合成



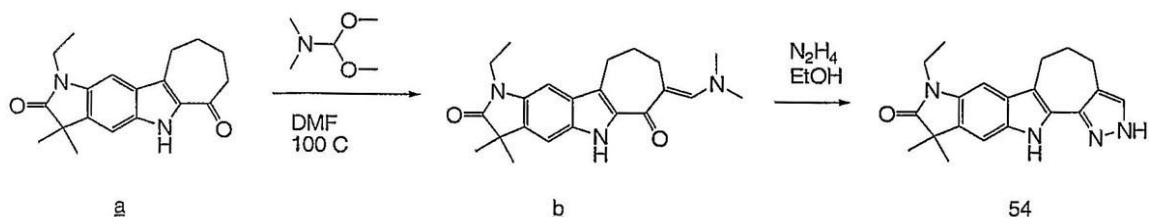
無水エーテル中の1-カルベトキシピペリジン-4-オン(3.0ml, 26.5mmol)の冷溶液(-30℃)に、ジエチルエーテル(2.8ml)中の三フッ化ホウ素エーテル化合物(3.4ml, 26.5mmol)の溶液と、ジエチルエーテル(2.8ml)中のエチルジアソジカルボキシレート(3.6ml, 34.5mmol)の溶液を、シリンジポンプによって1.5時間かけて同時に加えた。添加完了後、反応混合物を-30℃で、更に1時間攪拌し、次いで、室温まで加温した。反応混合物を30%炭酸カリウムで洗浄し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空濃縮して、未精製の黄色いオイルとしてジエチル5-オキソアゼパン-1,4-ジカルボキシレートを得た。

10

【実施例21】

【0138】

〔実施例21〕 化合物54の合成



20

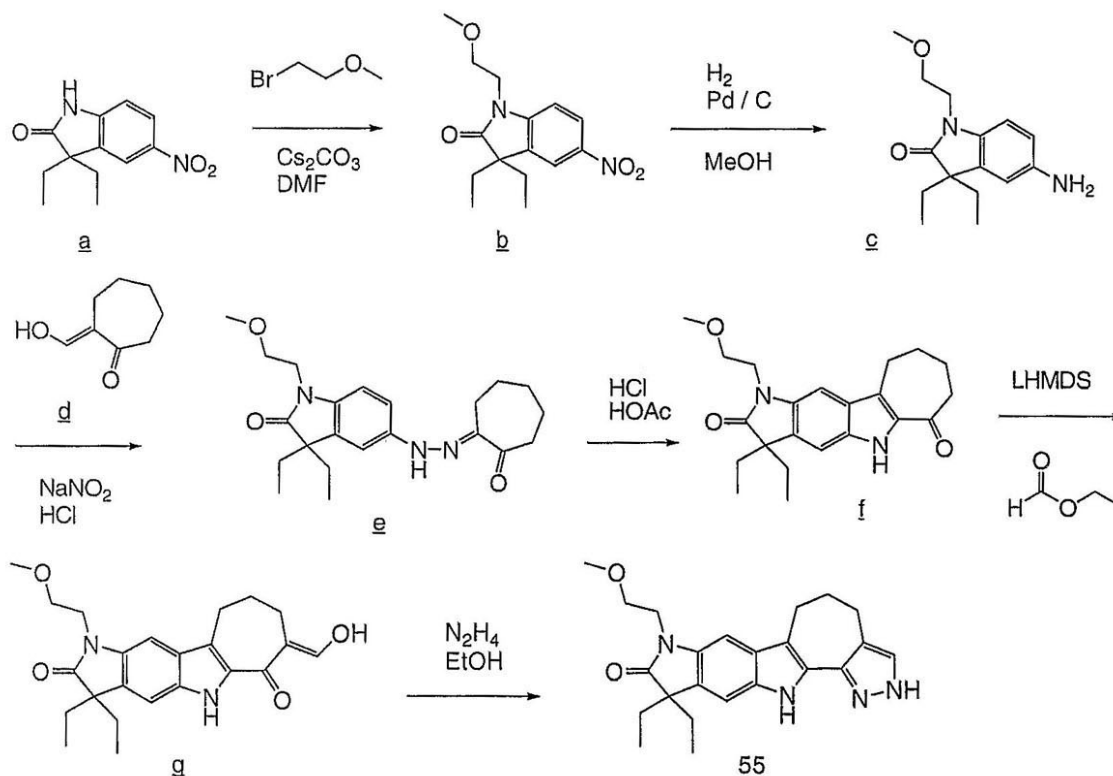
実施例2から得られた化合物a(16.14g)をDMF 200mlに溶かし、脱気し、窒素で覆った。DMF ジメチルアセタール(55ml)を加え、混合物を、薄層クロマトグラフィーが反応終了を示すまで5時間、攪拌しながら100℃まで加熱した。反応混合物を冷却し、真空濃縮した。得られた黄色の固体bをエタノール100ml中でスラリー状にし、ろ過して集めた。次いで、メチレンクロライド200mlとメタノール20mlの混合物に溶かし、ヒドラジン水和物125mlを含有する、攪拌された2Lのエタノール溶液に滴下して加えた。18時間後、反応物を真空濃縮し、9:1の酢酸エチル:ヘキサンと水に分配した。有機相を水、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過して濃縮し、生成物を結晶化し、ろ過して取り出し、15.6gの化合物54を得た。

30

【実施例22】

【0139】

〔実施例22〕 化合物55の合成



10

20

実施例8から得られた化合物a(1.0g)、炭酸セシウム(2.78g)、1-ブromo-2-メトキシエタン(890mg)及びDMF(30ml)の混合物を、攪拌しながら90 に加熱した。20分後、反応物を冷却し、セライトでろ過し、酢酸エチルと水に分配した。有機相を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過して、真空濃縮した。自動シリカゲルクロマトグラフィーによる精製により、黄色のオイルとして1.35gの化合物bを得た。

【0140】

水素風船下において、メタノール(100ml)と、炭素上の10%パラジウムを100mg含有する酢酸(5ml)との溶液で、化合物b(1.35g)を30分間還元した。薄層クロマトグラフィーが変換の完了を示し、反応物がセライトでろ過され、濃縮されて1.21gの化合物cが得られた。

30

【0141】

化合物c(1.0g)を12規定のHCl 0.82mlを含有する水50mlに溶かし、氷水浴上で冷却した。水10ml中の亜硝酸ナトリウム(0.316g)溶液を5分間かけて滴下して加えた。反応混合物を更に5分間攪拌し、次いで、水100ml、メタノール15ml及び酢酸ナトリウム1.41g中の化合物dからなる、早く攪拌された冷懸濁液にゆっくりと加えた。2時間攪拌した後、反応混合物を酢酸エチルと水に分配した。有機相を水、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空濃縮して、更に精製することなく用いられる2.26gの未精製化合物eを得た。

40

【0142】

12規定のHCl 10mlを含有する酢酸100ml中の化合物e(2.26g)の溶液を、60 まで25分間で加熱した。反応物を冷却し、原容量の約85%まで真空濃縮し、25%水酸化ナトリウムを用いて、pH 14に塩基性化した。この混合物を酢酸エチルと水に分配した。水相を酢酸エチルで再び抽出し、有機抽出物を一緒に食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空濃縮した。茶色の未精製生成物を自動シリカゲルクロマトグラフィーで精製して、607mgの化合物fを得た。

【0143】

化合物f(607mg)を乾燥THF 15mlに溶かし、THF中の1M LHMDS 6.6mlを加えながら攪拌した。15分後、ギ酸エチル2.65mlを加え、反応物を55分間攪拌した。反応物を10%クエン酸

50

100mlに注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機相を水、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過して、真空濃縮した。未精製生成物を自動シリカゲルクロマトグラフィーによる精製により、196mgの化合物gを得た。

【0144】

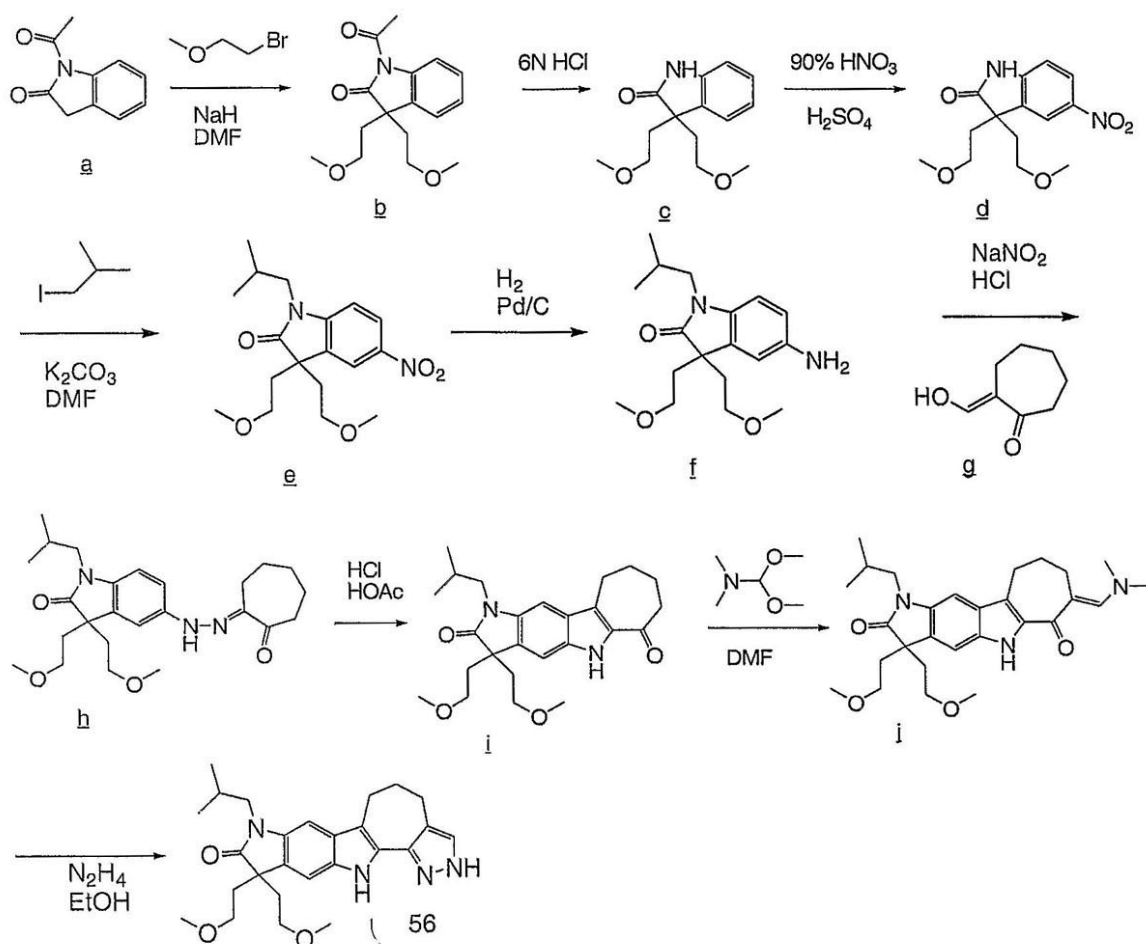
化合物g(196mg)をエタノール50mlに溶かし、ヒドラジン水和物1.2mlを加えた。20分間攪拌した後、反応物を真空濃縮した。自動シリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、黄色の結晶として、117mgの化合物55を得た。

【実施例23】

【0145】

〔実施例23〕 化合物56の合成

10



20

30

40

水素化ナトリウム(2.86g)及びDMF100mlの混合物を攪拌し、氷浴上で冷却した。DMF 100 ml中のN-アセチルオキシインドールa(10.44g)の溶液を、添加漏斗で1時間かけて加え、次いで1-プロモ-2-メトキシエタン(11.2ml)を15分間かけて加えた。反応物を1.5時間攪拌し、次いで、氷に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機相を水、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過して、真空濃縮した。自動シリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、3.66gの化合物bを得た。

【0146】

化合物b(3.66g)を6規定のHCl中で60℃まで25分間で加熱し、次いで水150mlに注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機相を水、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過して、濃縮し、更に精製することなく用いられる4.59gの未精製cを得た。

【0147】

濃硫酸100ml中のc(4.49g 未精製)からなる、機械的に攪拌された溶液を、氷/食塩水浴上で冷却した。発煙硝酸(1.16g)及び濃硫酸50mlの混合物を10分かけて加えた。反応混合

50

物を2時間攪拌し、次いで、氷に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機相を水、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過して、濃縮した。未精製生成物を自動シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、2.44gの化合物dを得た。

【0148】

化合物d(0.65g)、1-ヨード-2メチルプロパン(1.22g)、炭酸カリウム(1.2g)及び乾燥DMF 20mlの混合物を、1時間攪拌しながら100℃まで加熱した。反応物を冷却し、固体をろ過して除去した。ろ過液を真空濃縮して、酢酸エチルと10%クエン酸に分配した。有機相を水、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮して、更に精製することなく用いられる0.97gの化合物eを得た。

【0149】

10

水素風船の下において、メタノール30ml及び酢酸2ml中の、炭素(0.1g)上の10%パラジウムのスラリーで、化合物e(0.97g)を4時間還元した。触媒をろ過して除去し、ろ過液を真空濃縮して、更に精製することなく用いられる0.89gの化合物fを、赤いオイルとして得た。

【0150】

化合物f(0.89g)を水30ml及び12規定のHCl 0.35mlに溶解した。この溶液を、氷上で冷却し、水5ml中の硝酸ナトリウム(0.23g)の溶液をゆっくりと加えた。15分間攪拌した後、このジアゾニウム塩溶液を、化合物g(0.43g)、及び、水100mlとメタノール20ml中の酢酸ナトリウム(1.03g)からなる、激しく攪拌された混合物に、0℃でゆっくりと加えた。2時間攪拌した後、結晶生成物をろ過して除去し、0.8gの化合物hを得た。

20

【0151】

化合物h(0.8g)を、酢酸200ml及び12規定のHCl 4ml中で、100℃まで40分間で加熱した。冷却した後、反応物を真空濃縮し、酢酸エチルと水に分配した。有機相を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮し、生成物iを結晶化して、ろ過して除去した。収量380mg。母液のシリカゲルクロマトグラフィーにより、更なる生成物210mgを回収した。

【0152】

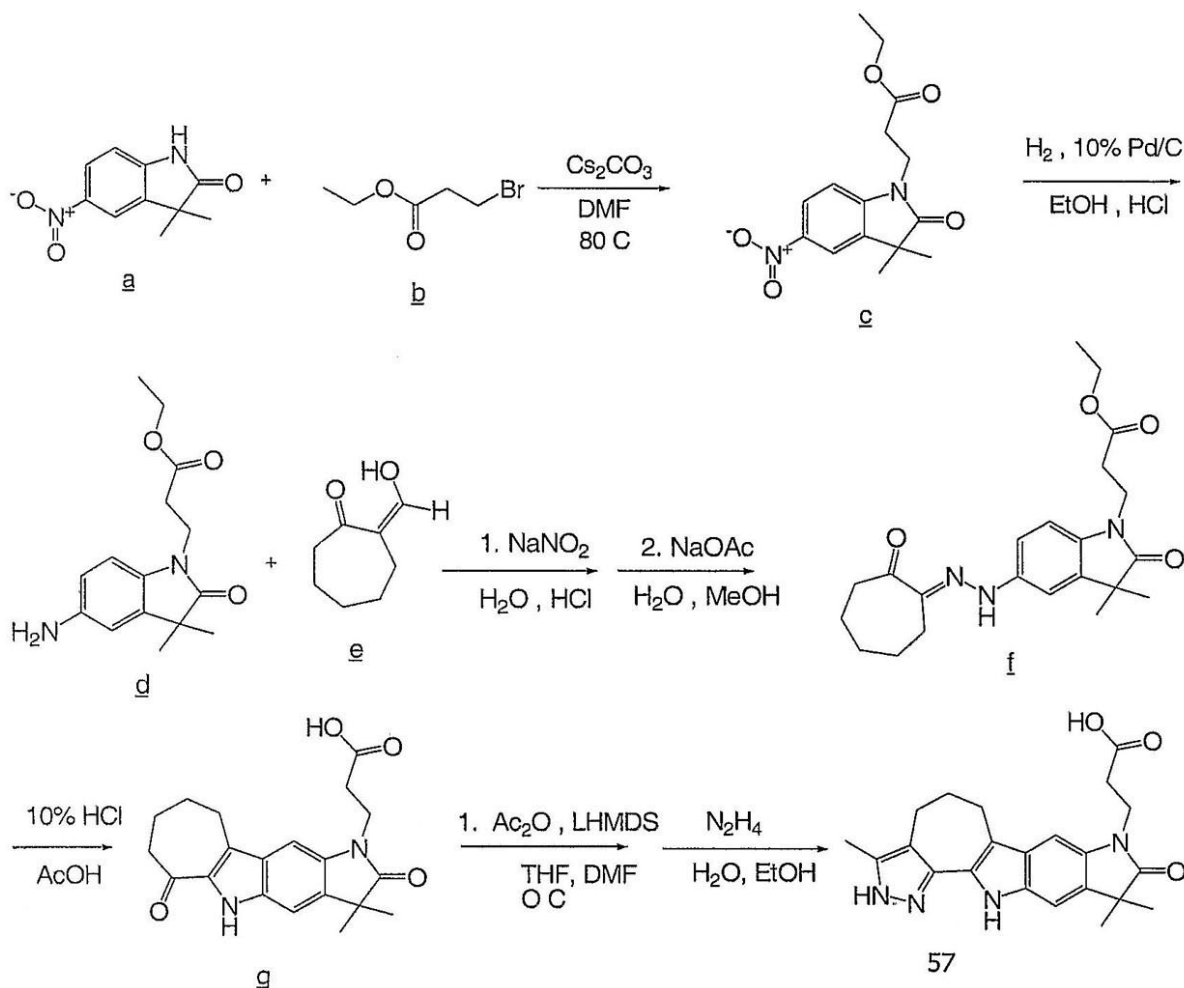
化合物i(300mg)を、DMF 10ml及びDMF ジメチルアセタール467マイクロリットルの混合物中で、100℃まで一晩で加熱した。反応混合物を真空濃縮し、次いで酢酸エチルと水に分配した。有機相を水と食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過して、濃縮した。この残渣(化合物i)をエタノール100ml中に溶かし、ヒドラジン水和物10mlを加えて、反応物を3時間攪拌した。反応物を真空濃縮して、酢酸エチルと水に分配した。有機相を水、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空ろ過して、濃縮した。シリカを用いたフラッシュクロマトグラフィーによる残渣の精製によって、黄色の固体として、158mgの反応物56を得た。

30

【実施例24】

【0153】

〔実施例24〕 化合物57の合成



10

20

30

40

50

実施例1の化合物**a**(5.45g)を、DMF 100mlに溶かした。この溶液に、 Cs_2CO_3 21.54g及びエチル-3-ブロモプロピオネート(ethyl-3-bromopropionate)**b** 11.97gを加え、薄層クロマトグラフィーにより反応の完了が確認されるまで、混合物を N_2 下 80°C で24時間撹拌しながら加熱した。反応混合物を冷却し、1M HClで希釈し、酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空濃縮して3.67gの化合物**c**を得た(収率45%)。化合物**c**(3.67g)をエタノール 150ml及び濃塩酸200 μL に溶かし、 N_2 下で10分間バブルし、この時点で10% Pd/C 2すくいを加え、 H_2 風船を取り付け、反応物を室温で12時間撹拌した。LCMSにより反応の完了を確認した後、反応混合物をセライトでろ過し、真空濃縮して、3.31gの化合物**d**(収率89%)を得た。

【 0 1 5 4 】

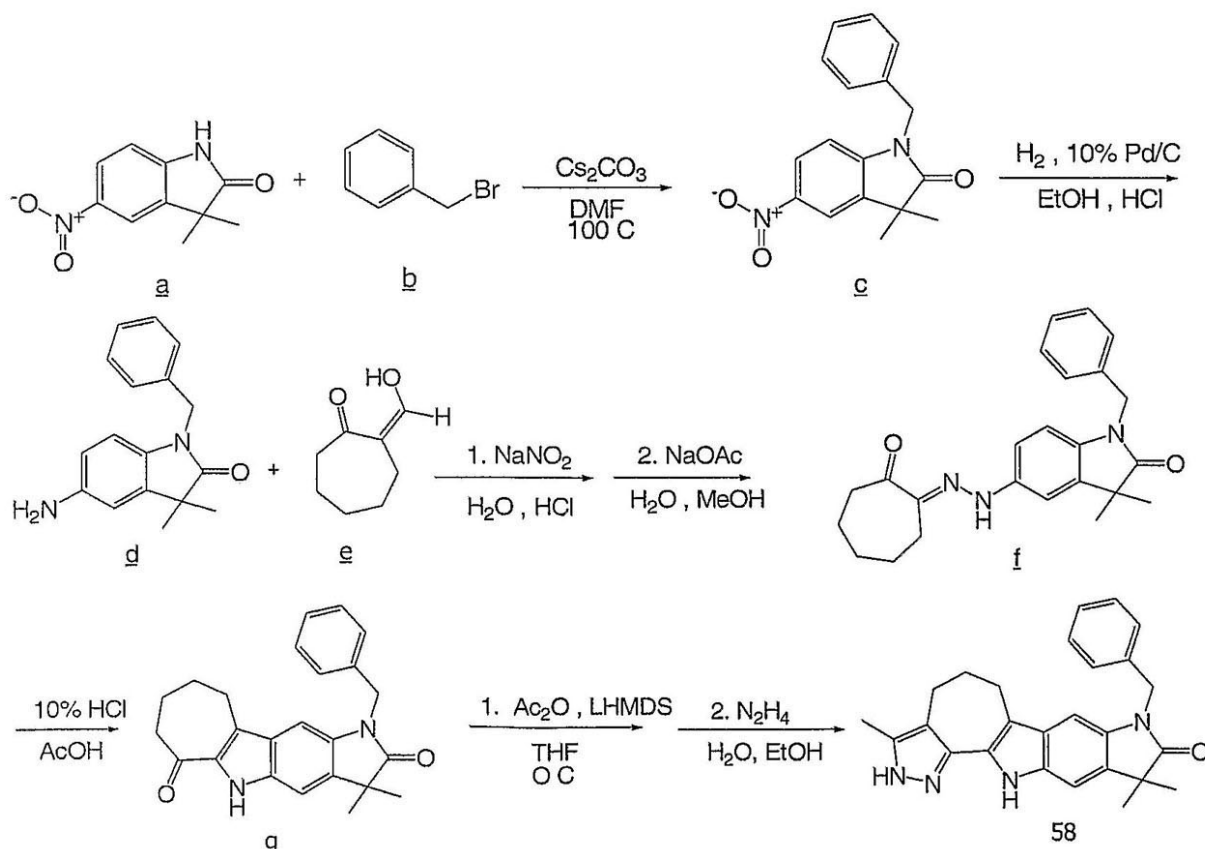
化合物**d**(3.31g)を、 H_2O 100ml及び濃塩酸1.92ml中に溶かし、 0°C まで冷却した。この溶液に、 H_2O 10ml中の NaNO_2 0.99gを加え、30分撹拌した。これを、実施例2から得られた化合物**e** 2.01g、及び、 H_2O 60mlとメタノール 60ml中の酢酸ナトリウム4.42gに、 0°C で加えた。溶液を室温まで戻し、一晚撹拌した。LCMSで反応の完了を確認した後、反応混合物を飽和 NaHCO_3 で希釈し、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥して、LCMSで化合物**f**であることを確認し、真空下で乾燥した。化合物**f**を酢酸中の10% HCl 50mlに溶かし、12時間で 70°C まで加熱した。LCMSにより反応の完了を確認した後、 H_2O で希釈し、酢酸エチル及びメタノールで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空濃縮して2.1gの化合物**g**を得た(収率50%)。化合物**g**を、THF 100mlに溶かし、 0°C まで冷却し、次いで、THF中の1M LHMDS 23.72mlを N_2 下でゆっくりと加え、反応物を 0°C で1時間15分撹拌した。この混合物に、無水酢酸 2.42g及びDMF 1mlを加えた。反応物を室温に戻し、4時間15分撹拌した。これにエタノール 10ml、次いでヒドラジン5mlを加え、反応物を一晚撹拌した。反応の完

了をLCMSで確認し、反応混合物を真空濃縮し、9gの原料を得て、このうちの1.0gをHPLCで精製し、15.7mgのTFA塩である最終化合物57を得た。

【実施例 25】

【0155】

〔実施例25〕 化合物58の合成



実施例1から得られた化合物a(2.04g)を、ピグリュウ凝縮カラム付き丸底フラスコ中のDMF 50mlに溶解した。この溶液に、 Cs_2CO_3 8.06g及び臭化ベンジルb 4.23gを加え、混合物を、 N_2 下でオイル浴に配置し、 100°C まで4時間35分かけて加熱した。薄層クロマトグラフィーにより反応の完了を確認し、室温まで冷却し、1M HClで希釈し、酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空濃縮し、2.93gの化合物cを得た(収率100%)。化合物cをエタノール100ml及び濃塩酸200 μl に溶かし、 N_2 下で10分間バブルし、この時点で10% Pd/C 1すくいを加え、 H_2 風船を取り付けた。これを12時間撹拌した。LCMSにより反応の完了を確認し、反応物をセライトでろ過し、真空濃縮して2.34gの化合物dを得た(収率89%)。

【0156】

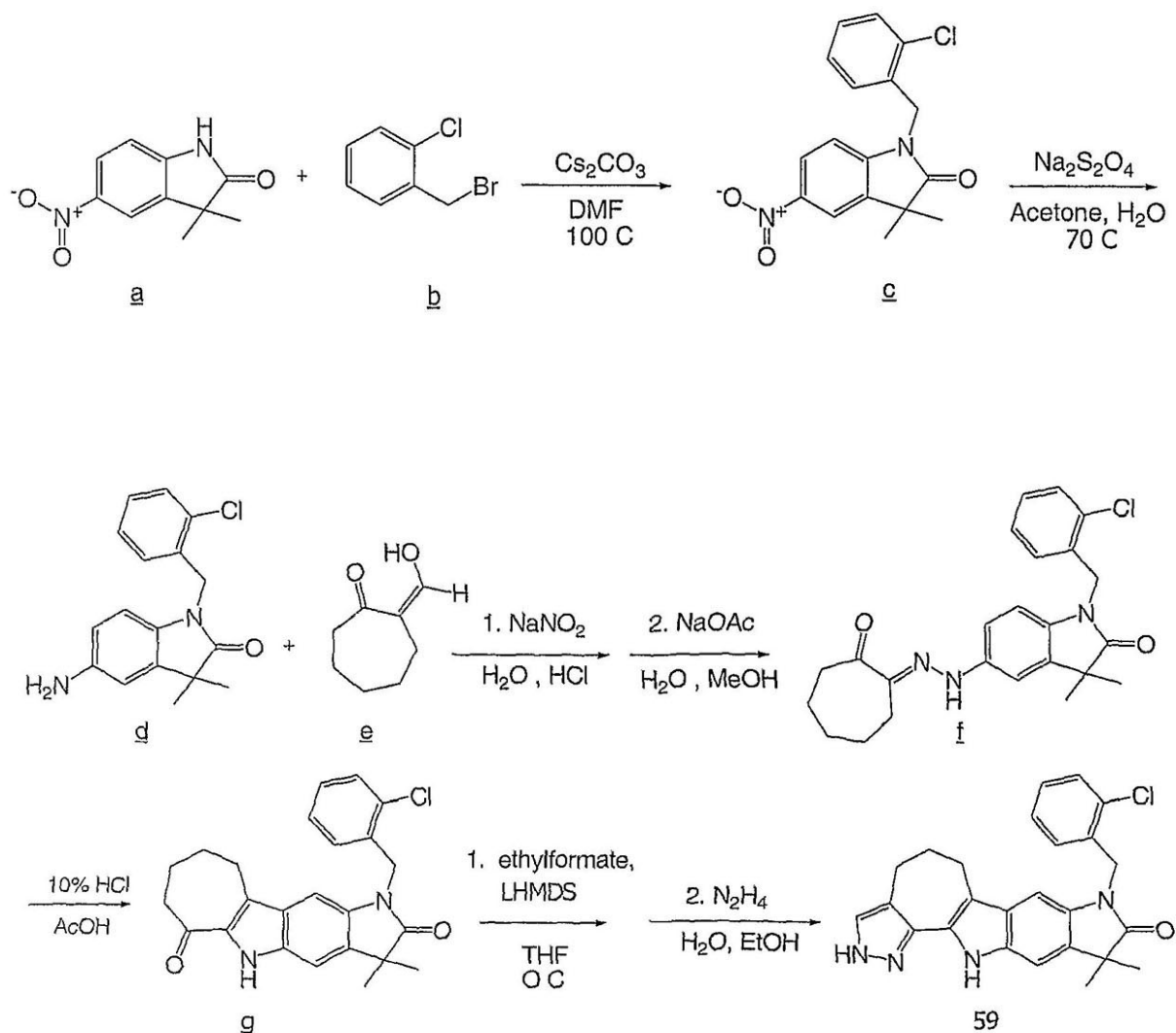
化合物dを、 H_2O 70ml及び濃塩酸1.17ml中に溶かし、 0°C まで冷却した。この混合物に、 H_2O 10ml中の NaNO_2 0.73gを加え、 0°C で30分間撹拌した。これを、化合物e 1.48g、及び、 H_2O 20ml及びメタノール20ml中の酢酸ナトリウム 3.25gに加えた。溶液を室温に戻し、一晚撹拌した。LCMSにより反応の完了を確認した後、形成された沈殿物をろ過して除去し、中間体fであることを確認した。中間体fを真空下で乾燥し、酢酸中の10% HCl 50mlに溶かし、 80°C まで2時間で加熱し、室温で一晚撹拌した。LCMSにより反応の完了を確認し、溶剤を真空下で除去して化合物gを得、ISCO(酢酸エチル/ヘキサン)でフラッシュし、ロータリーエバポレート(rotovapped)し、1.39gの化合物gを得た(収率43%)。化合物gをTHF 100mlに溶かし、 0°C まで冷却し、 N_2 下においてTHF中の1M LHMDs 19.04mlを加えた。反応物を 0°C で3.5時間撹拌し、1.94gの無水酢酸を加えて、室温に戻し、更に2時間撹拌した。この反応混合物に、 H_2O 及びエタノールをそれぞれ15ml加え、次いで、ヒドラジン3mlを加

え、室温で一晩攪拌した。反応の完了をLCMSで確認し、反応物を0.1規定の H_2SO_4 で希釈し、酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ロータリーエバポレータ(rotovapped)し、次いでISCO(酢酸エチル/ヘキサン)によって精製し、38.5%の収率で、0.75gの最終化合物58を得た。

【実施例 26】

【0157】

〔実施例26〕 化合物59の合成



実施例1から得られた化合物a(3.13g)をDMF 50mlに溶解した。この溶液に、 Cs_2CO_3 9.89 g及び2-クロロベンジルブロミドb 3.74gを加え、反応の完了を薄層クロマトグラフィーにより確認するまで、12時間攪拌しながら、混合物を N_2 下で、80 °で加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、1M HClで希釈し、酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空濃縮して、5.0gの化合物cを得た(収率100%)。化合物cをアセトン200ml及び H_2O 100mlに溶かし、70 °まで加熱し、その時点で、ヒドロ亜硫酸ナトリウム(52.65g)を加え、反応混合物を70 °で一晩攪拌した。LCMSにより反応の完了を確認して、アセトンを真空下で除去し、混合物を H_2O で希釈し、酢酸エチルで抽出し、飽和 NaHCO_3 を用いて分配し、食塩水で酢酸エチルを洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空濃縮して、2.01gの化合物dを得た(収率44%)。

【0158】

化合物dを H_2O 70ml及び濃塩酸 1.17mlに溶解し、0 °まで冷却した。この混合物に、 H_2O

10ml中の NaNO_2 0.73gを加え、0℃で30分間攪拌した。次いでこれを、実施例2から得られた化合物e 1.48g、及び、 H_2O 20mlとメタノール 20ml中の酢酸ナトリウム 3.25gに加えた。溶液を室温に戻し一晩攪拌した。LCMSにより反応の完了を確認した後、形成された沈殿物をろ過して除去し、LCMSにより中間体fであることを確認し、中間体fを真空下で乾燥し、酢酸中の10% HCl 50mlに溶かし、80℃で2時間加熱し、室温で一晩攪拌した。LCMSにより反応の完了を確認し、溶剤を真空下で除去して化合物gを得、ISCO(酢酸エチル/ヘキサン)でフラッシュし、ロータリーエバポレーター(rotovapped)し、1.39gの化合物gを得た(収率43%)。化合物g(0.94g)をTHF 15mlに溶かし、0℃まで冷却した後、 N_2 下において、THF中の1M LHMDs 9.24mlを加えた。反応物を室温で2時間20分攪拌し、次いでギ酸エチル0.68gを加え、4日間攪拌した。この反応混合物に、エタノール 5ml及び H_2O 1mlを加え、次いでヒドラジン1mlを加え、溶液を室温で2時間20分攪拌した。反応しなくなったため、混合物を飽和 NaHCO_3 で希釈し、酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥して、真空濃縮した。次いで、この未精製中間体を、エタノール 30ml及び H_2O 1mlに溶解し、次いでヒドラジン2mlを加え、一晩攪拌した。LCMSにより反応の完了を確認し、反応混合物を真空濃縮して、HPLCにより精製し、収率18%で、176.8mgのTFA塩である最終化合物59を得た。

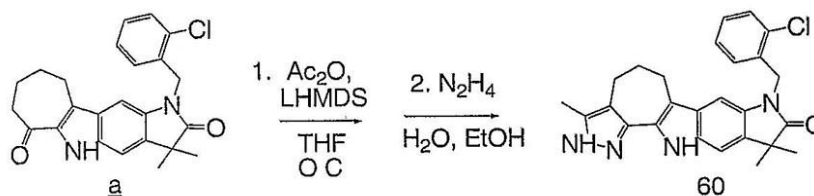
10

【実施例27】

【0159】

〔実施例27〕 化合物60の合成

20



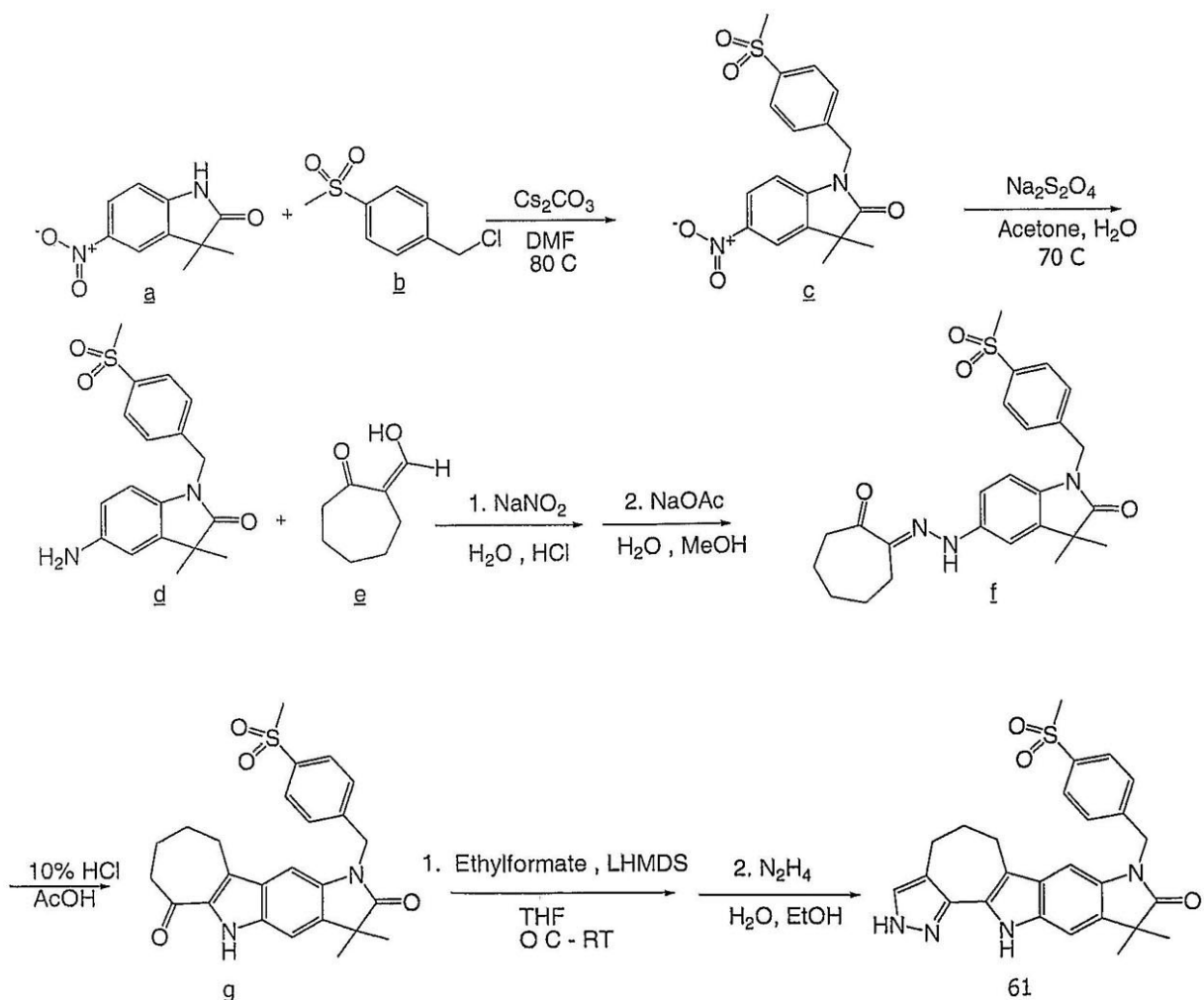
実施例26から得られた化合物a(0.85g)をTHF 15mlに溶かし、0℃まで冷却して、 N_2 下においてTHF中の1M LHMDs 8.36mgを加えた。反応物を3時間20分間室温で攪拌し、無水酢酸 0.85gを加え、4日間攪拌した。次いで、この反応混合物にエタノール 5ml及び H_2O 1mlを加え、次いでヒドラジン1mlを加え、溶液を室温で一晩攪拌した。LCMSにより反応の完了を確認し、反応物をロータリーエバポレーター(rotovapped)し、飽和 NaHCO_3 で希釈し、酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥して、真空濃縮し、HPLCにより精製して、収率19.5%で、0.18gのTFA塩である最終化合物60を得た。

30

【実施例28】

【0160】

〔実施例28〕 化合物61の合成



10

20

30

実施例1から得られた化合物a(3.13g)をDMF 50mlに溶解した。この溶液に、 Cs_2CO_3 11.8 7g及びp-(メチルスルホニル)ベンジルクロライドb 4.54gを加え、薄層クロマトグラフィーにより反応の完了を確認するまでの12時間攪拌しながら、混合物を N_2 下で 80°C で加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、1M HCl で希釈し、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空濃縮して、5.6gの化合物cを得た(収率99%)。化合物cをアセトン200ml及び H_2O 100mlに溶かし、 70°C まで加熱して、その時点で、ヒドロ亜硫酸ナトリウム(52.1g)を加えた、反応混合物を 70°C で一晩攪拌した。LCMSで反応の完了を確認し、アセトンを真空下で除去し、混合物を H_2O で希釈し、酢酸エチルで抽出し、飽和 NaHCO_3 を用いて分配し、食塩水で酢酸エチルを洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空濃縮して、2.2gの化合物dを得た(収率43%)。

40

【0161】

化合物dを H_2O 50ml及び濃塩酸0.83mlに溶かし、 0°C まで冷却した。この混合物に、 H_2O 10ml中の NaNO_2 0.52gを加え、混合物を 0°C で30分間攪拌した。次いでこれを、実施例2から得られた化合物e 1.05g、及び、 H_2O 20mlとメタノール 20ml中の酢酸ナトリウム 2.30gに加えた。溶液を室温に戻し、一晩攪拌した。LCMSにより反応の完了を確認し、形成された沈殿物をろ過して除去し、中間体fであることを確認し、中間体fを真空下で乾燥し、酢酸中の10% HCl 50mlに溶かし、 80°C まで2時間で加熱した。LCMSにより反応の完了を確認し、溶剤を真空下で除去して化合物gを得、ISCO(酢酸エチル/ヘキサン)によりフラッシュし、真空濃縮して0.95gの化合物gを得た(収率34%)。

【0162】

化合物g(0.95g)をTHF 15mlに溶かし、 0°C まで冷却した後、 N_2 下においてTHF中の1M LHM

50

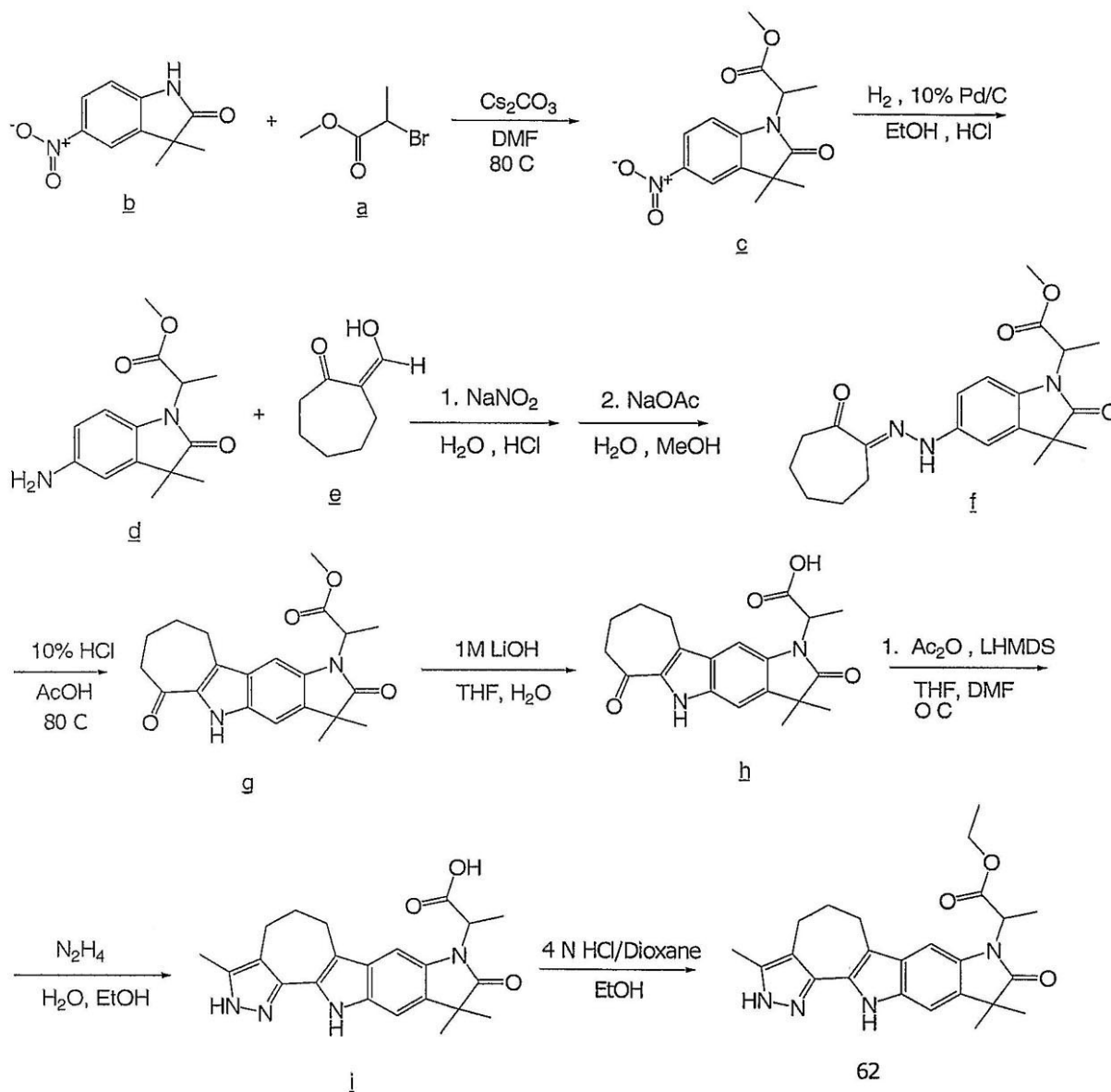
DS 10.55mlを加えた。反応物を室温で2時間30分攪拌し、次いでギ酸エチル0.78gを加えて一晩攪拌し、反応が完了しなかったため、更にギ酸エチル1.66gを加え、反応混合物を更に2日間室温で攪拌した。LCMSにより反応の完了が確認されることなく、反応を停止した。反応物を飽和 NaHCO_3 で希釈し、酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄し、真空濃縮した。この未精製中間体にエタノール 5ml及び H_2O 1mlを加え、次いでヒドラジン1mlを加え、反応混合物を室温で一晩攪拌した。LCMSにより反応の完了を確認し、反応混合物を真空濃縮して、HPLCで精製した。TFA塩である最終化合物61を得た。

【実施例 29】

【0163】

〔実施例29〕 化合物62の合成

10



20

30

40

実施例1から得られた化合物**b**(3.12g)をDMF 100mlに溶解した。この溶液に Cs_2CO_3 9.87g及びメチル-3-ブロモプロプリオネート(bromopropionate)**a** 3.03gを加えた。薄層クロマトグラフィーにより反応の完了を確認するまでの24時間攪拌しながら、混合物を N_2 下において 80°C で加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、1M HClで希釈し、酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空濃縮して2.96gの化合物**c**を得た(収率67%)。化合物**c**をエタノール100ml及び濃塩酸200 μl に溶かし、 N_2 下において5分間バブルし、その時点で、10% Pd/C 2すくいを加え、 H_2 風船を取り付け、反応物を室温で12

50

時間攪拌した。LCMSにより反応の完了を確認し、セライトでろ過し、真空濃縮して、2.6gの化合物dを得た(収率98%)。

【0164】

化合物d(2.6g)をH₂O 60ml及び濃塩酸 1.32mlに溶かし、0℃まで冷却した。この混合物に、H₂O 10ml中のNaNO₂ 0.82gを加え、混合物を30分間攪拌した。これを、化合物e 1.66g(実施例2から得られた化合物f)、及び、H₂O 40mlとメタノール 40ml中の酢酸ナトリウム 3.66gに加えた。溶液を室温に戻し、一晩攪拌した。LCMSにより反応の完了を確認し、形成された沈殿物をろ過して除去した。これが中間体fであることをLCMSにより確認し、中間体fを真空下で乾燥し、酢酸中の10% HCl 50mlに溶かし、攪拌しながら80℃まで一晩加熱した。LCMSにより反応の完了を確認し、溶剤を真空下で除去して、化合物gを得、ISCO(酢酸エチル/ヘキサン)によりフラッシュし、真空濃縮して1.51gの化合物gを得た(収率41%)。化合物g(1.5g)をH₂O 30ml及びTHF 30mlに溶かし、1M LiOH 12.21mlを加え、反応物を一晩攪拌した。LCMSによる反応の完了が確認できないため、更に1M LiOH 12.21mlを加え、溶液を再び一晩攪拌した。今度は、LCMSにより反応の完了を確認し、THFを真空下で除去し、残存する水溶液を濃塩酸で酸性にし、酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空濃縮して1.76gの未精製化合物hを得た(更なる精製せず)。

10

20

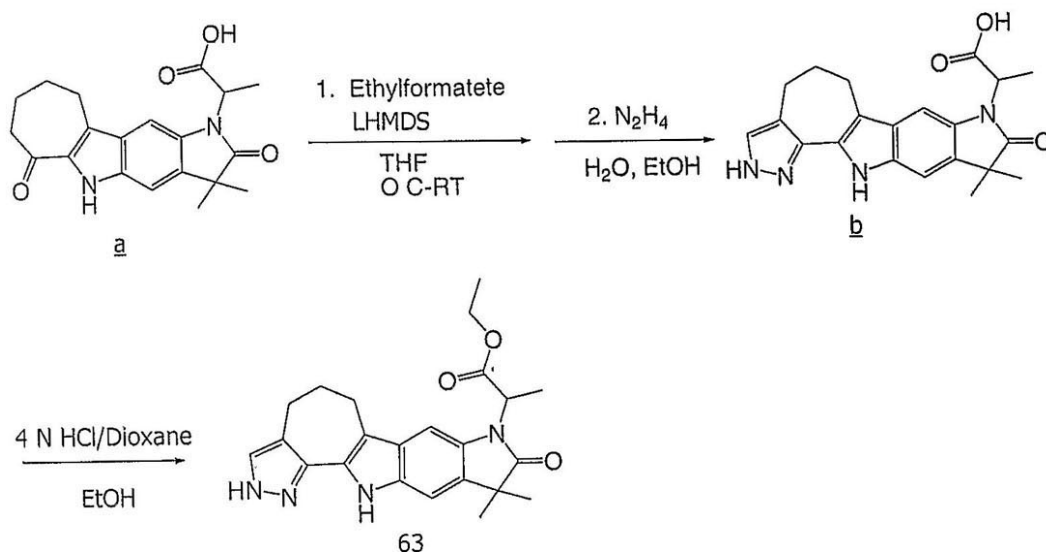
【0165】

化合物h(0.80g)をTHF 50mlに溶かし、0℃まで冷却した後、N₂下において、THF中の1M LHMDS 9.04mlを加えた。反応物を室温で12時間攪拌し、次いで無水酢酸0.92gを加え、室温で一晩攪拌した。この反応混合物に、エタノール 10ml及びH₂O 1mlを加え、次いでヒドラジン1mlを加え、混合物を室温で一晩攪拌した。LCMSにより反応の完了を確認し、真空下で濃縮し、HPLCにより精製して化合物iを得た。化合物i(140mg)をエタノール 0ml及び4規定のHCl/ジオキサン10mlに溶かし、4日間攪拌した。LCMSにより反応の完了を確認し、真空濃縮し、HPLCにより精製して、28%の収率で、TFA塩である最終化合物62を得た。

【実施例30】

【0166】

〔実施例30〕 化合物63の合成



30

40

実施例29における合成から得られた化合物a(0.96g)を、THF 50mlに溶かし、0℃まで冷却した後、N₂下において、THF中の1M LHMDS 10.84mlを加えた。反応物を室温で12時間攪拌し、次いでギ酸エチル0.80gを加え、室温で3日間攪拌した。この反応混合物に、エタノール 10ml及びH₂O 1mlを加え、次いでヒドラジン1mlを加えて、混合物を室温で一晩攪拌した。LCMSにより反応の完了を確認し、真空濃縮し、HPLCにより精製して化合物bを得た。化合物b(150mg)をエタノール 50ml及び4規定のHCl/ジオキサン10mlに溶かし、室温で一

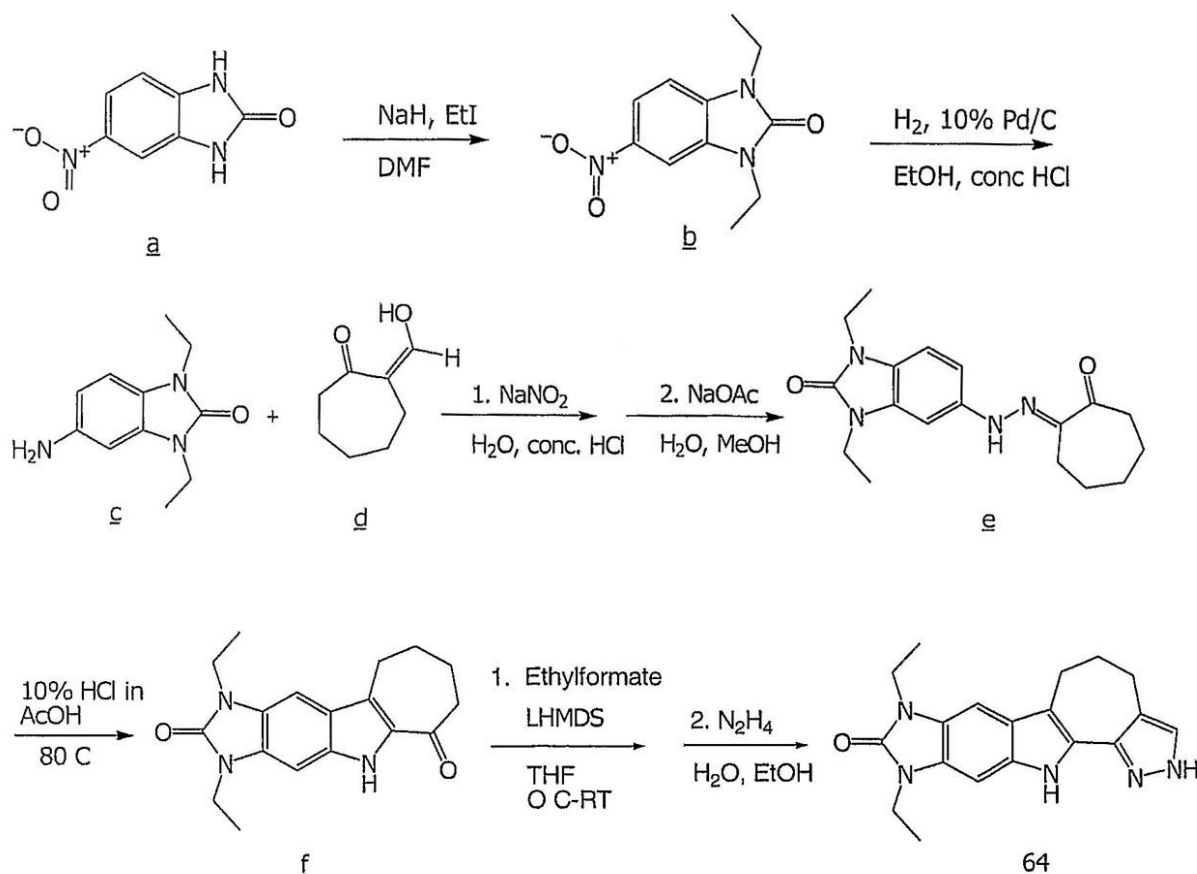
50

晩攪拌した。LCMSにより反応の完了を確認し、真空濃縮し、HPLCで精製して、TFA塩である最終化合物63を得た。

【実施例 31】

【0167】

〔実施例31〕 化合物64の合成



市販の5-ニトロ-2-ベンズイミダゾリノン $\underline{a}$ を、ビグリュウ凝縮カラム付き丸底フラスコ中のDMF70mlに溶かした。この溶液に、 Cs_2CO_3 9.22g及びヨウ化エチル4.41gを加え、混合物を N_2 下で油浴上に配置し、80℃まで12時間で加熱した。薄層クロマトグラフィーにより、反応がほぼ完了したことを確認し、室温まで冷却し、1M HClで希釈し、酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空濃縮し、ISCO(酢酸エチル/ヘキサン)でフラッシュして、化合物 $\underline{b}$ を得た。化合物 $\underline{b}$ をエタノール200ml及び濃塩酸200 μL に溶かし、 N_2 下で10分間バブルし、この時点で10% Pd/C 2すくいを加え、 H_2 風船を取り付けた。これを12時間攪拌した。LCMSにより反応の完了を確認し、セライトでろ過し、真空濃縮して化合物 $\underline{c}$ を得た。

【0168】

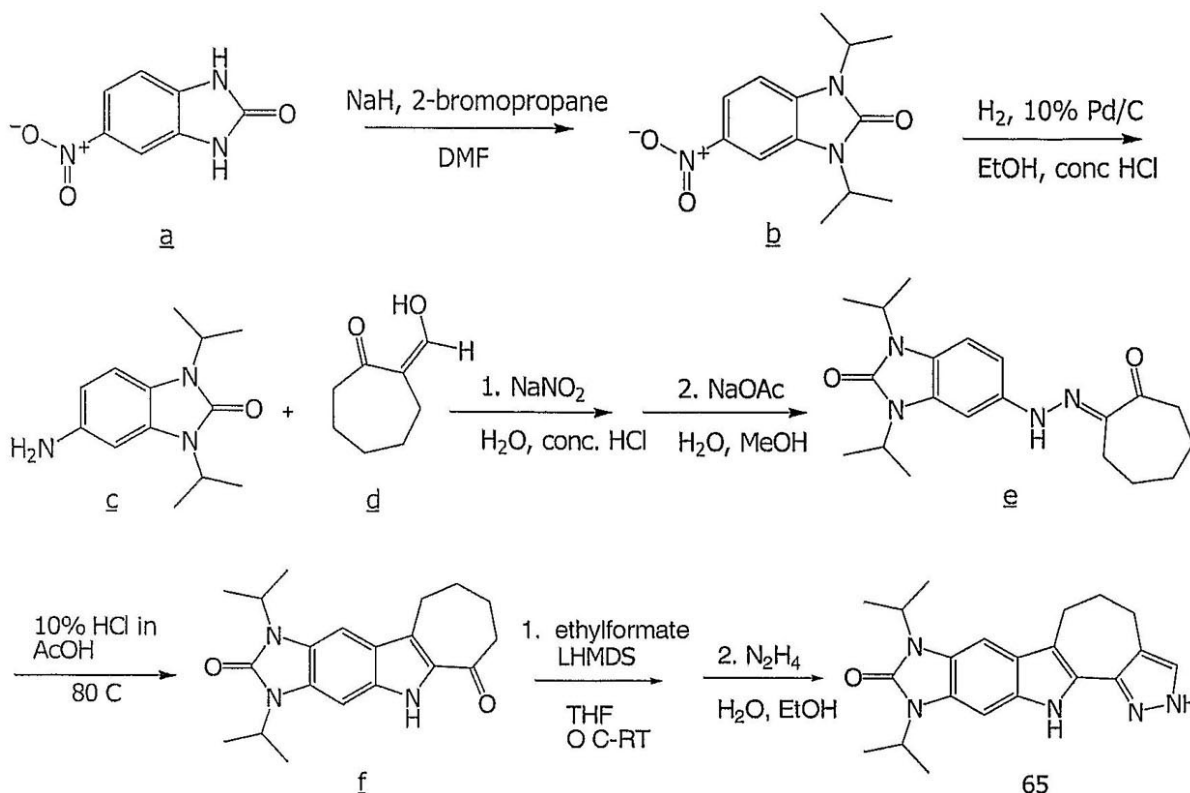
化合物 $\underline{c}$ を H_2O 50ml及び濃塩酸 1.27mlに溶かし、0℃まで冷却した。この混合物に、 H_2O 10ml中の NaNO_2 0.79gを加え、0℃で2時間25分攪拌した。次いでこれを、実施例2から得られた化合物 $\underline{d}$ 1.60g、及び、 H_2O 100mlとメタノール 100ml中の酢酸ナトリウム 3.51gに加えた。溶液を室温に戻し、一晚攪拌した。LCMSにより反応の完了を確認した後、形成された沈殿物をろ過して除去し、中間体 $\underline{e}$ であることを確認し、中間体 $\underline{e}$ を真空下で乾燥し、酢酸中の10% HCl 50mlに溶かし、80℃まで2時間かけて加熱し、室温で一晚攪拌した。LCMSにより反応の完了を確認し、溶剤を真空下で除去して化合物 $\underline{i}$ を得、ISCO(酢酸エチル/ヘキサン)によりフラッシュし、真空濃縮して化合物 $\underline{f}$ 1.12gを得た(収率38%)。化合物 $\underline{f}$ をTHF 35mlに溶かし、0℃まで冷却した後、 N_2 下においてTHF中の1M LHMDS 18.0mlを加えた。反応物を0℃で3時間20分攪拌し、次いでギ酸エチル1.33gを加え、室温に戻して一晚

攪拌した。この反応混合物に、エタノール 10ml 及び H_2O 1ml を加え、次いでヒドラジン 1ml を加え、混合物を室温で一晩攪拌した。完了した反応を LCMS により確認し、反応物を飽和 $NaHCO_3$ で希釈し、酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空濃縮し、HPLC により精製して、370mg の純粋でない生成物と、46.8mg の最終化合物 64 を得た。

【実施例 32】

【0169】

〔実施例 32〕 化合物 65 の合成



市販の 5-ニトロ-2-ベンズイミダゾリノン a を、ビグリュウ凝縮カラム付き丸底フラスコ中の DMF 50ml に溶かした。この溶液に、 Cs_2CO_3 23.65g 及び 2-ブロモプロパン 8.93g を加え、混合物を N_2 下で油浴上に配置し、80℃ まで 12 時間で加熱した。薄層クロマトグラフィーにより反応がほぼ完了したことを確認して、室温まで冷却し、1M HCl で希釈し、酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空濃縮して、シリカ (酢酸エチル/ヘキサン) を用いてフラッシュし、7.64g の化合物 b を得た。化合物 b (6.35g) を、エタノール 200ml 及び濃塩酸 200 μL に溶かし、 N_2 下で 10 分間バブルし、この時点で 10% Pd/C 2 すくいを加え、 H_2 風船を取り付けた。これを 48 時間攪拌した。LCMS により反応の完了を確認し、セライトでろ過し、真空濃縮して、99% の収率で化合物 c (5.6g) を得た。

【0170】

化合物 c を H_2O 50ml 及び濃塩酸 3.2ml に溶かし、0℃ まで冷却した。この混合物に、 H_2O 10ml 中の $NaNO_2$ 1.99g を加え、0℃ で 30 分間攪拌した。次いでこれを、実施例 2 から得られた化合物 d 4.03g、及び、 H_2O 50ml とメタノール 50ml 中の酢酸ナトリウム 8.86g に加えた。溶液を室温に戻して一晩攪拌した。LCMS により反応の完了を確認した後、形成された沈殿物をろ過して除去し、中間体 e であることを確認し、中間体 e を真空下で乾燥し、酢酸中の 10% HCl 50ml に溶かし、80℃ まで 2 時間で加熱し、室温で一晩攪拌した。LCMS により反応の完了を確認し、溶剤を真空下で除去して化合物 f を得、ISCO (酢酸エチル/ヘキサン) によってフラッシュし、真空濃縮した。化合物 f (0.91g) を THF 20ml に溶かし、0℃ まで冷却し、 N_2 下において THF 中の 1M LHMDS 10.72ml を加えた。反応物は 0℃ で 2.5 時間攪拌し、次い

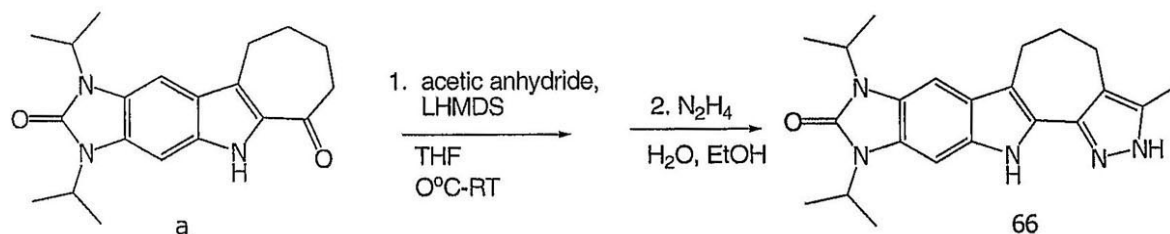
でギ酸エチル0.79gを加え、室温まで戻して一晩攪拌した。反応が約半分まで完了したところで、飽和 NaHCO_3 で希釈することによって徐々に進行させ、酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄し、真空濃縮した。次いで、この反応混合物に、エタノール 50ml 及び H_2O 1mlを加え、次いでヒドラジン2mlを加え、溶液を室温で一晩攪拌した。完了した反応をLCMSにより確認し、反応物を飽和 NaHCO_3 で希釈し、酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空濃縮し、HPLCにより精製して、278.1mgの最終化合物65を得た(収率29%)。

【実施例 3 3】

【 0 1 7 1 】

〔実施例33〕 化合物66の合成

10



実施例32から得られた化合物a(0.91g)をTHF 40mlに溶かし、0℃まで冷却した後、 N_2 下においてTHF中の1M LHMDS 13.4mlを加えた。反応物を室温で2.5時間攪拌し、次いで無水酢酸 1.37gを加え、室温で一晩攪拌した。この反応混合物に、エタノール 20ml 及び H_2O 10mlを加え、次いでヒドラジン2mlを加え、反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応の完了をLCMSによって確認し、反応物を真空濃縮し、飽和 NaHCO_3 で希釈し、酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空濃縮し、HPLCにより精製して、収率12%で、0.12gのTFA塩として最終化合物66を得た。

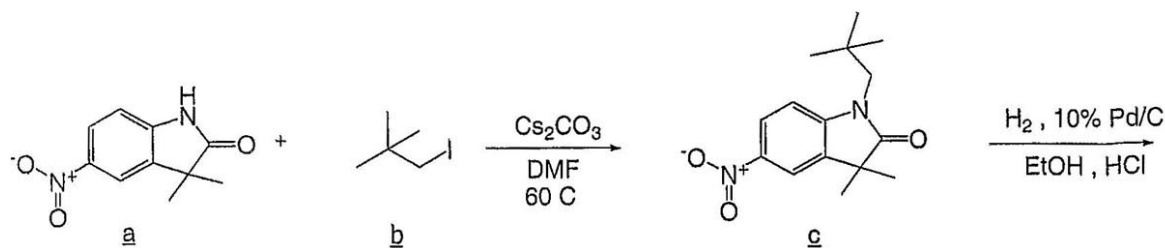
20

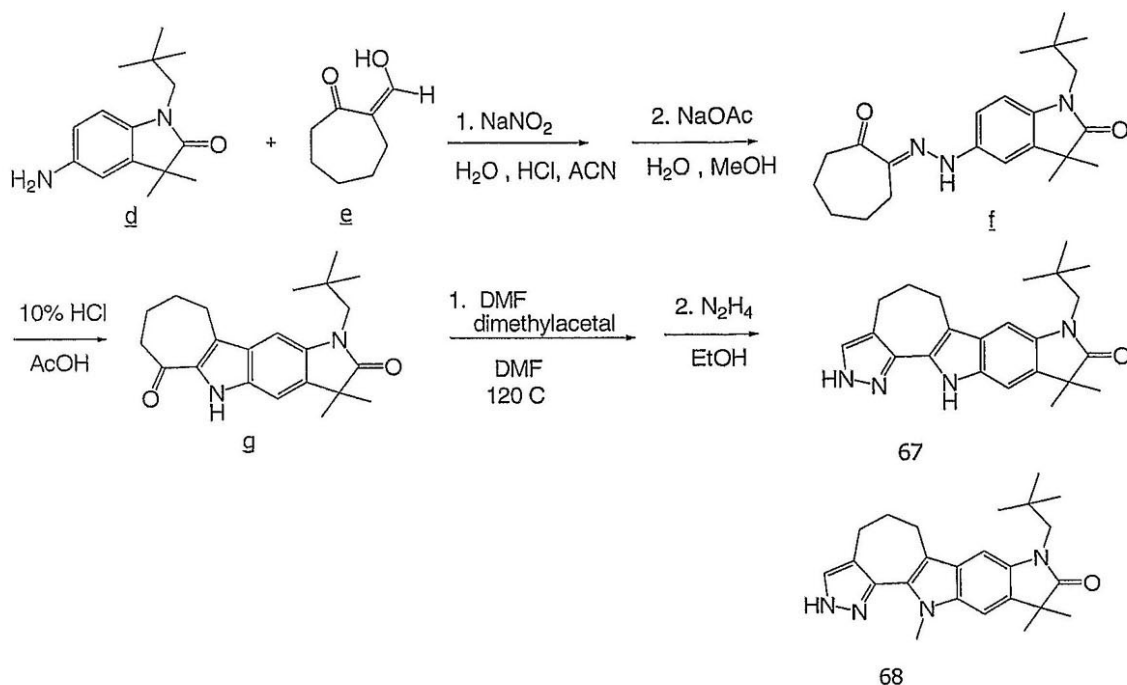
【実施例 3 4】

【 0 1 7 2 】

〔実施例34〕 化合物67及び68の合成

30





10

20

実施例1から得られた化合物a(5.31g)を、ビグリュウ凝縮カラム付き丸底フラスコ中のDMF 100mlに溶解した。この溶液に、 Cs_2CO_3 20.98g及びヨウ化ネオペンチル**b** 12.75gを加え、混合物を N_2 下で油浴上に配置し、60℃まで12時間で加熱した。薄層クロマトグラフィーにより反応の完了を確認し、室温まで冷却し、1M HClで希釈し、酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空濃縮し、ISCO(酢酸エチル/ヘキサン)でフラッシュして、4.41gの化合物cを得た(収率62%)。化合物cをエタノール 200ml及び濃塩酸 200 μL に溶かし、 N_2 下で10分間バブルし、この時点で10% Pd/C 2すくいを加え、 H_2 風船を取り付けた。これを12時間攪拌した。LCMSにより反応の完了を確認し、セライトでろ過し、真空濃縮して化合物dを得た。

【0173】

30

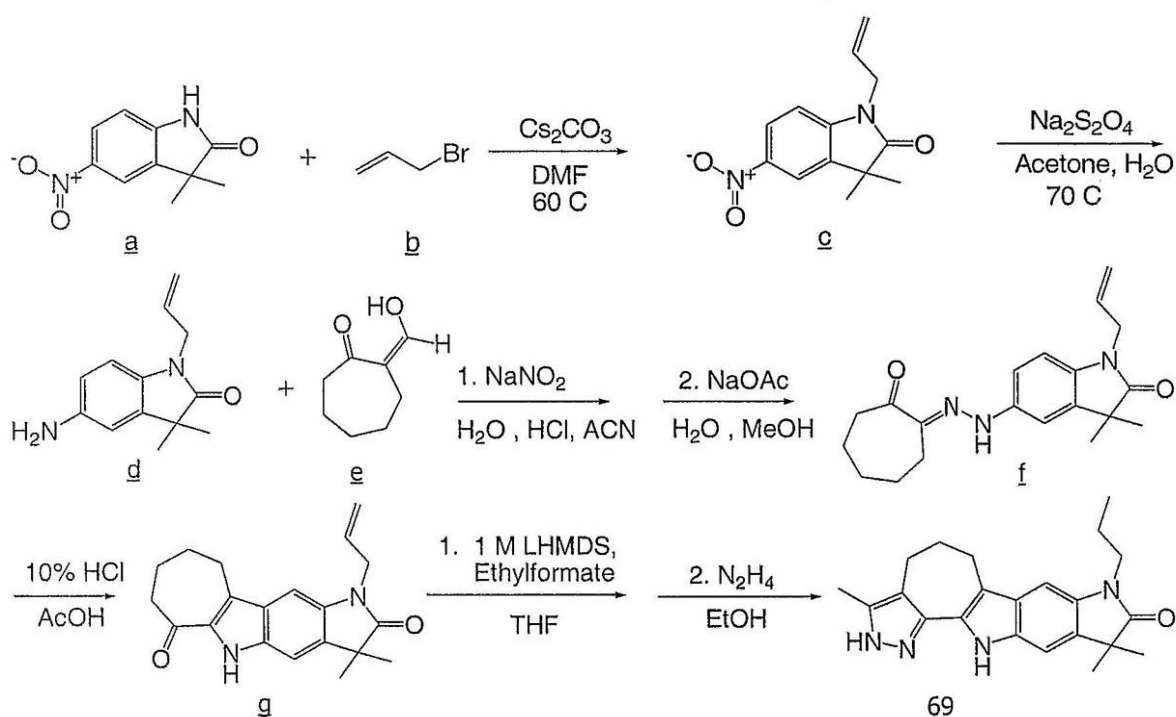
化合物dを H_2O 100ml及び濃塩酸 2.6ml及びアセトニトリル70mlに溶かし、0℃まで冷却した。この混合物に、 H_2O 10ml中の NaNO_2 1.60gを加え、0℃で1時間40分攪拌した。次いでこれを、実施例2から得られた化合物e 3.25g、及び、 H_2O 100mlとメタノール 100ml中の酢酸ナトリウム7.13gに加えた。溶液を室温に戻し、一晚攪拌した。LCMSにより反応の完了を確認した後、形成された沈殿物をろ過して除去し、中間体fであることを確認し、中間体fを真空下で乾燥し、酢酸中の10% HCl 100mlに溶かし、80℃まで3時間で加熱し、室温で一晚攪拌した。LCMSにより反応の完了を確認し、溶剤を真空下で除去して化合物gを得、ISCO(酢酸エチル/ヘキサン)によりフラッシュし、真空濃縮して、0.98gの化合物gを得た(収率14%)。化合物gをDMF 10ml及びDMF-ジメチルアセタール 10mlに溶かし、 N_2 下で120℃まで加熱した。反応物を一晚攪拌し、薄層クロマトグラフィーにより反応の完了を確認した。反応物を室温まで冷却し、溶剤を真空下で除去した。残渣にエタノール20ml及びヒドラジン2mlを加え、反応物を N_2 下で一晚攪拌した。反応の完了をLCMSにより確認し、二つの生成物が形成された。反応混合物を真空濃縮し、両方の生成物をHPLCにより精製して、最終化合物67及び68を得た。

40

【実施例35】

【0174】

〔実施例35〕 化合物69の合成



10

20

実施例1から得られた化合物**a**(15.34g)をDMF 50mlに溶解した。この溶液に、 Cs_2CO_3 60.62g及びアリルブロマイド**b** 22.51gを加え、混合物を N_2 下において、薄層クロマトグラフィーによって反応の完了を確認できるまでの12時間攪拌しながら 65°C で加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、1M HClで希釈し、酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空濃縮して11.8gの化合物**c**(収率64%)を得た。化合物**c**をアセトン150ml及び H_2O 75mlに溶かし、 70°C まで加熱し、この時点で、ヒドロ亜硫酸ナトリウム(166.87g)を加え、反応混合物を 70°C で4日間攪拌した。LCMSにより反応の完了を確認し、アセトンを真空下で除去し、混合物を H_2O で希釈し、酢酸エチルで抽出し、飽和 NaHCO_3 を用いて分配し、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空濃縮して、4.08gの化合物**d**を得た(収率39%)。

30

【0175】

化合物**d**を H_2O 50ml及び濃塩酸 2.52mlに溶かし、 0°C まで冷却した。この混合物に、 H_2O 10ml中の NaNO_2 1.56gを加え、 0°C で60分間攪拌した。次いでこれを、実施例2で得られた化合物**e** 3.17g、及び、 H_2O 100mlとメタノール 100ml中の酢酸ナトリウム 6.97gに加えた。溶液を室温に戻し一晚攪拌した。LCMSにより反応の完了を確認した後、形成された沈殿物をろ過して除去し、LCMSによって中間体**f**であることを確認し、中間体**f**を真空下で乾燥し、酢酸中の10% HCl 100mlに溶かし、 80°C まで3時間で加熱し、室温で一晩攪拌した。LCMSにより反応の完了を確認し、溶剤を真空下で除去して、化合物**g**を得、ISCO(酢酸エチル/ヘキサン)によりフラッシュし、真空濃縮して2.97gの化合物**g**を得た(収率49%)。

40

【0176】

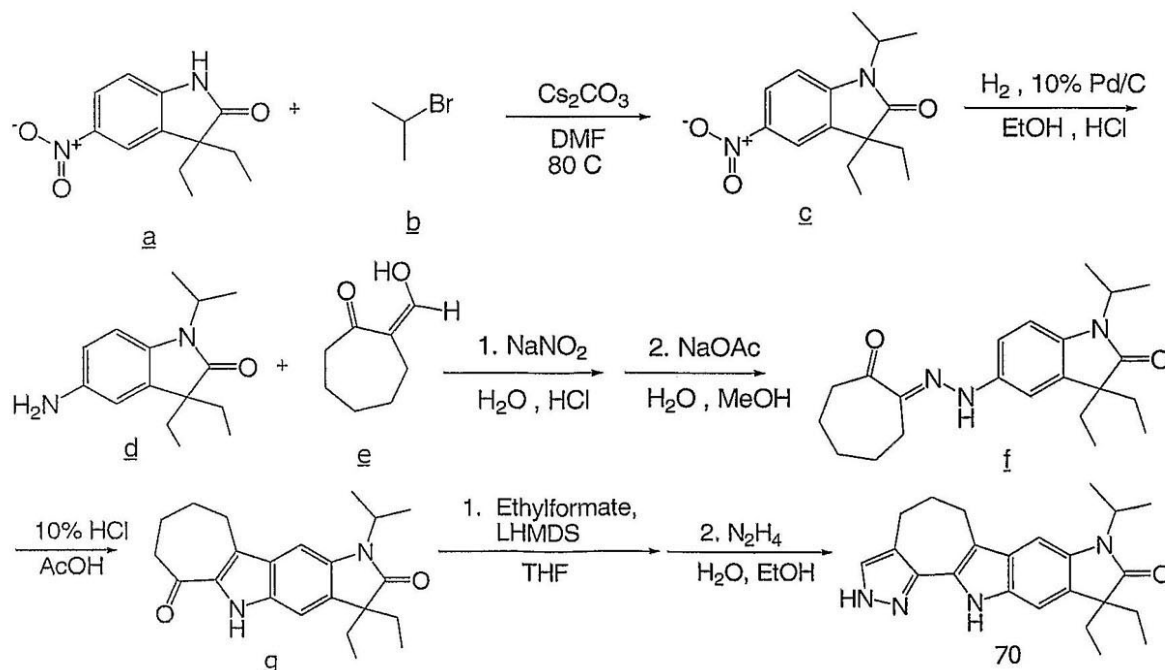
化合物**g**(2.97g)をTHF 100mlに溶かし、 0°C まで冷却した後、 N_2 下において、THF中の1M LHMDS 46.05mlを加えた。反応物を室温で3時間攪拌し、次いでギ酸エチル 3.41gを加え、一晚攪拌した。反応はLCMSによって半分完了したことを確認した。混合物を飽和 NaHCO_3 で希釈することによって反応を徐々に進め、食塩水で抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空濃縮した。この未精製の中間体に、エタノール 10ml及び H_2O 2mlを加え、次いでヒドラジン4mlを加えて、反応物を室温で一晩攪拌した。反応の完了をLCMSにより確認し、反応混合物を飽和 NaHCO_3 で希釈し、DCMで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空濃縮し、HPLCにより精製して、139mgのTFA塩として最終化合物69を得た。

50

【実施例36】

【 0 1 7 7 】

〔 実施例36 〕 化合物70の合成



10

20

30

40

50

実施例8から得られた化合物a(8.56g)をDMF 100mlに溶解した。この溶液に、 Cs_2CO_3 29.76g及び2-プロモプロパンb 11.24gを加え、混合物を N_2 下において、薄層クロマトグラフィーにより反応の完了を確認するまでの24時間攪拌しながら、80 で加熱した。反応混合物を冷却し、1M HClで希釈し、酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空濃縮し、ISCOでフラッシュして、8.57gの化合物cを得た(収率85%)。化合物c(8.57g)をエタノール 150ml及び濃塩酸 500 μL に溶かし、 N_2 下で10分間バブルし、この時点で10% Pd/C 2.5すくいを加え、 H_2 風船を取り付け、反応物を室温で12時間攪拌した。LCMSにより反応の完了を確認した後、反応混合物をセライトでろ過し、真空濃縮して7.67gの化合物dを得た(収率89%)。

【 0 1 7 8 】

化合物d(7.67g)を H_2O 100ml及び濃塩酸 3.1mlに溶かし、0 まで冷却した。この混合物に、 H_2O 10ml中の NaNO_2 2.57gを加え60分間攪拌した。実施例2で得られた化合物e 5.21g、及び、 H_2O 50mlとメタノール 50ml中の酢酸ナトリウム 11.45gに、これを0 で加えた。溶液を室温まで戻し、一晚攪拌した。LCMSにより反応の完了を確認した後、反応混合物を飽和 NaHCO_3 で希釈し、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥し、LCMSにより化合物fであることを確認し、真空下で乾燥した。化合物fを酢酸中の10% HCl 100mlに溶かし、80 まで3時間で加熱した。LCMSにより反応の完了を確認し、真空濃縮し、ISCOによりフラッシュし、2.69gの化合物gを得た(収率25%)。

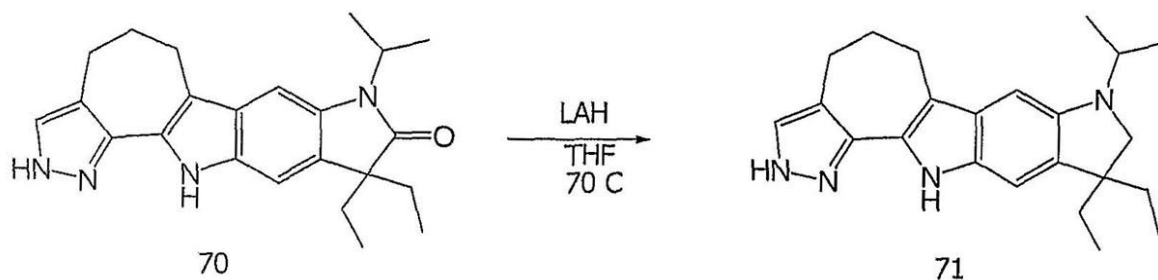
【 0 1 7 9 】

化合物gをTHF 100mlに溶かし、0 まで冷却し、 N_2 下においてTHF中の1M LHMDS 38.15mlをゆっくりと加え、反応物を0 で1時間攪拌した。この混合物に、ギ酸エチル2.83gを加えた。反応物を室温まで戻し、一晚攪拌した。LCMSにより反応の完了を確認し、飽和 NaHCO_3 で希釈し、酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄して、真空濃縮した。この中間体をISCOによりフラッシュし、エタノール 50ml及び H_2O 1mlに溶解し、次いでヒドラジン3mlを加え、反応物を一晚攪拌した。反応の完了をLCMSにより確認し、反応混合物を真空濃縮して、HPLCにより精製し、232mgのTFA塩である最終化合物70を得た。

【 実施例 3 7 】

【 0 1 8 0 】

〔 実施例37 〕 化合物71の合成



10

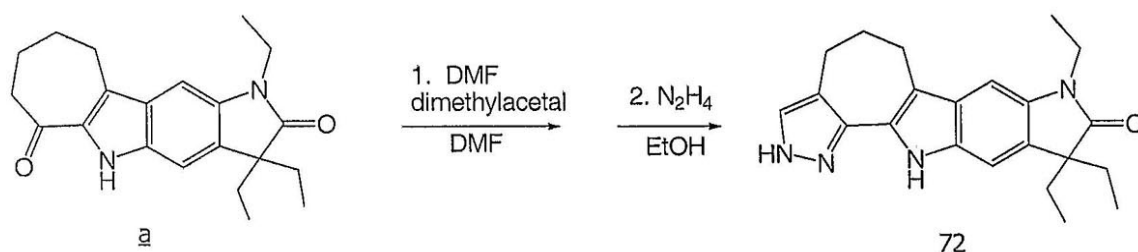
化合物70(109.5mg)をTHF 40mlに溶解し、N₂下において0℃まで冷却した。これに、1M LAH 2.32mlを加え、反応物を70℃まで一晩で加熱した。薄層クロマトグラフィーにより反応が半分完了したことを確認し、H₂O 4ml及び10%NaOH 1mlでクエンチし、一晩撹拌した。飽和NaHCO₃で反応混合物を希釈し、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空濃縮し、HPLCにより精製して、最終化合物71を得た。

【実施例 38】

【0181】

〔実施例38〕 化合物72の合成

20



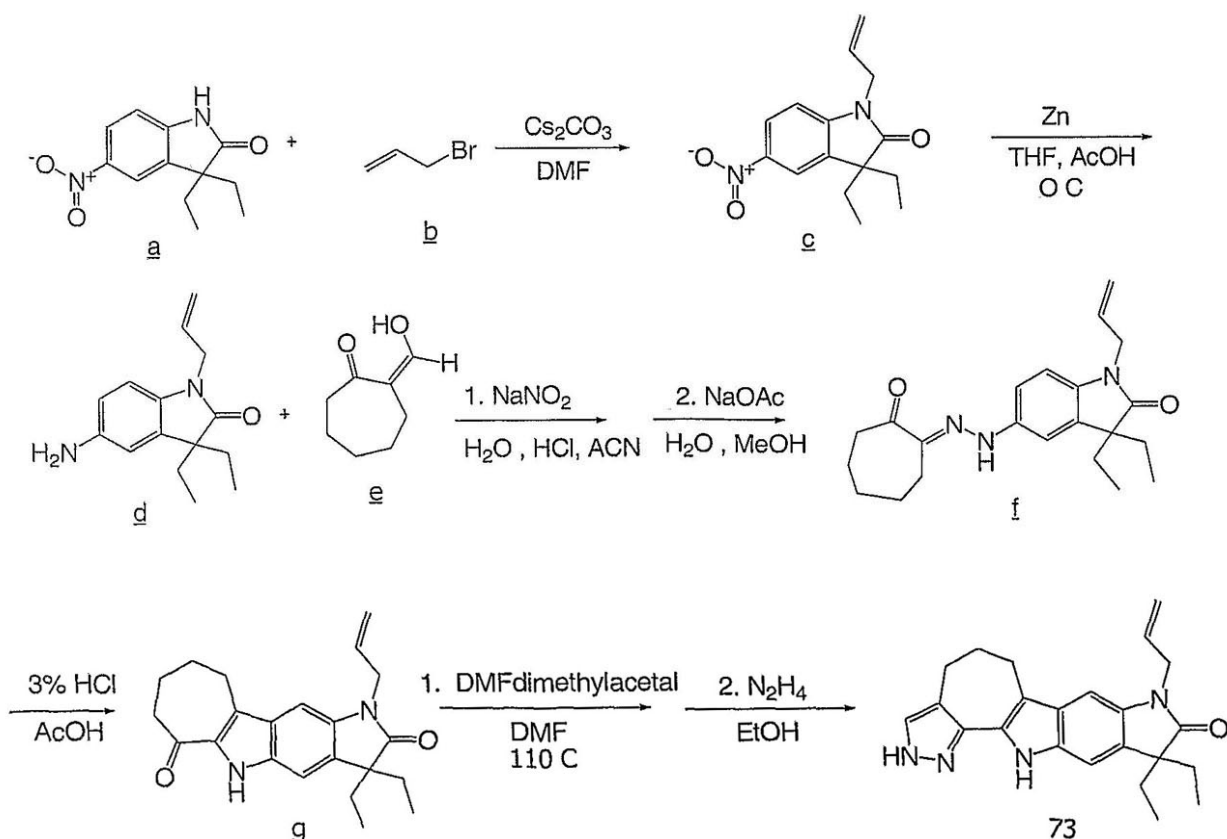
実施例8から得られた化合物aをDMF 10ml及びDMF-ジメチルアセタール 20mlに溶かし、N₂下で120℃まで加熱した。反応物を一晩撹拌し、薄層クロマトグラフィーにより反応の完了を確認した。反応物を室温まで冷却し、溶剤を真空下で除去した。残渣に、エタノール 20ml及びヒドラジン3mlを加え、反応物をN₂下で一晩撹拌した。反応完了をLCMSにより確認した。反応混合物を、真空濃縮し、HPLCにより精製して、最終化合物72を得た。

30

【実施例 39】

【0182】

〔実施例39〕 化合物73の合成



10

20

30

40

50

実施例8から得られた化合物a(11.82g)をDMF 100mlに溶解した。この溶液に、 Cs_2CO_3 19.73g及びアリルブロマイドb 6.72gを加え、混合物を、 N_2 下において、薄層クロマトグラフィーにより反応の完了が確認されるまでの24時間室温で攪拌した。反応混合物を冷却し、1M HClで希釈し、酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空濃縮して、ISCO(酢酸エチル/ヘキサン)でフラッシュし、11.71gの化合物cを得た(収率85%)。化合物c(11.71g)を N_2 下でエタノール80ml及び酢酸80mlに溶かし、 0°C まで冷却し、亜鉛粉13.95gを加えた。反応物を、 N_2 下において、 0°C で5時間40分攪拌した。LCMSにより反応の完了を確認し、反応混合物をセライトでろ過し、真空濃縮して10.40gの化合物dを得た(未精製の収率100%)。

【0183】

化合物d(10.40g)を H_2O 150ml、ACN 50ml及び濃塩酸 5.7mlに溶かし、 0°C まで冷却した。この混合物に H_2O 10ml中の NaNO_2 3.52gを加え、20分間攪拌した。次いでこれを、実施例2から得られた化合物e 7.15g、及び、 H_2O 100mlとメタノール 100ml中の酢酸ナトリウム15.71gに、 0°C で加えた。溶液を室温に戻し、一晩攪拌した。LCMSにより反応の完了を確認し、飽和 NaHCO_3 で希釈し、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥し、LCMSにより化合物fであることを確認し、真空下で乾燥した。

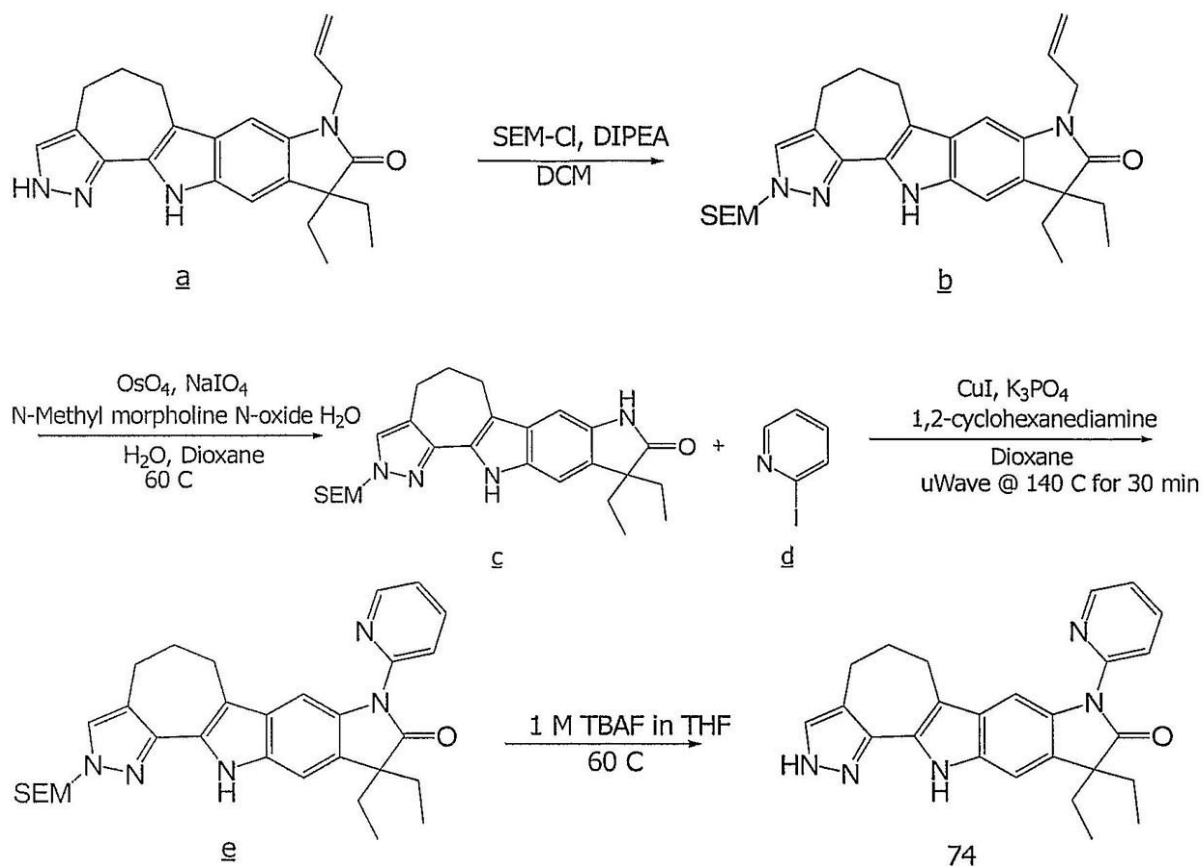
【0184】

化合物fを酢酸中の3% HCl 100mlに溶かし、 80°C まで3時間で加熱し、室温で一晩攪拌した。LCMSにより反応の完了を確認し、真空濃縮し、ISCO(酢酸エチル/ヘキサン)によりフラッシュし、6.24gの化合物gを得た(収率42%)。化合物gを、 N_2 下で、DMF-ジメチルアセタール50ml及びDMF 50mlに溶かし、反応物を4時間40分攪拌しながら、 110°C まで加熱した。薄層クロマトグラフィーにより反応の完了を確認し、反応物を室温まで冷却し、真空濃縮した。この中間体をエタノール 100ml及びヒドラジン10mlに溶かし、室温で48時間攪拌した。反応の完了をLCMSにより確認し、反応混合物を真空濃縮し、ISCO(酢酸エチル/ヘキサン)でフラッシュすることによって精製し、収率76%で、5.05gの最終化合物73を得た。

【実施例 40】

【0185】

〔実施例40〕 化合物74の合成



10

20

30

40

50

化合物73と同様の方法で製造された化合物**a**(5.05g)を、DCM 120ml中に懸濁し、氷浴中で0 に冷却した。この懸濁液に、SEM-Cl 3.37g及びDIPEAを加え、反応ベッセルの蓋を閉じた。反応物を室温まで加温し、薄層クロマトグラフィーにより反応の完了が確認されるまで、一晩攪拌した。反応混合物を0.1規定の H_2SO_4 で希釈し、DCM層中に抽出し、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空濃縮し、ISCO(酢酸エチル/ヘキサン)でフラッシュして、化合物**b**及び分離できない副生物との混合物 6.48gを得た。化合物**b**(5.45g)を H_2O 11ml及びジオキサン50mlに溶かし、N-メチルモルホリンN-オキシド H_2O を加え、すべてが溶解するまで反応物を攪拌した。この反応混合物に、ブタノール溶液100mg/ml中の OsO_4 (0.27g)を加え、次いで H_2O 中の過ヨウ素酸ナトリウムのスラリーを滴下して加え、その後、3時間45分間、蓋のされたベッセル内で60 で加温した。LCMSにより反応の完了を確認し、混合物を食塩水で希釈し、DCMで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空濃縮し、ISCO(酢酸エチル/ヘキサン)によりフラッシュして化合物**c**を得た。

【0186】

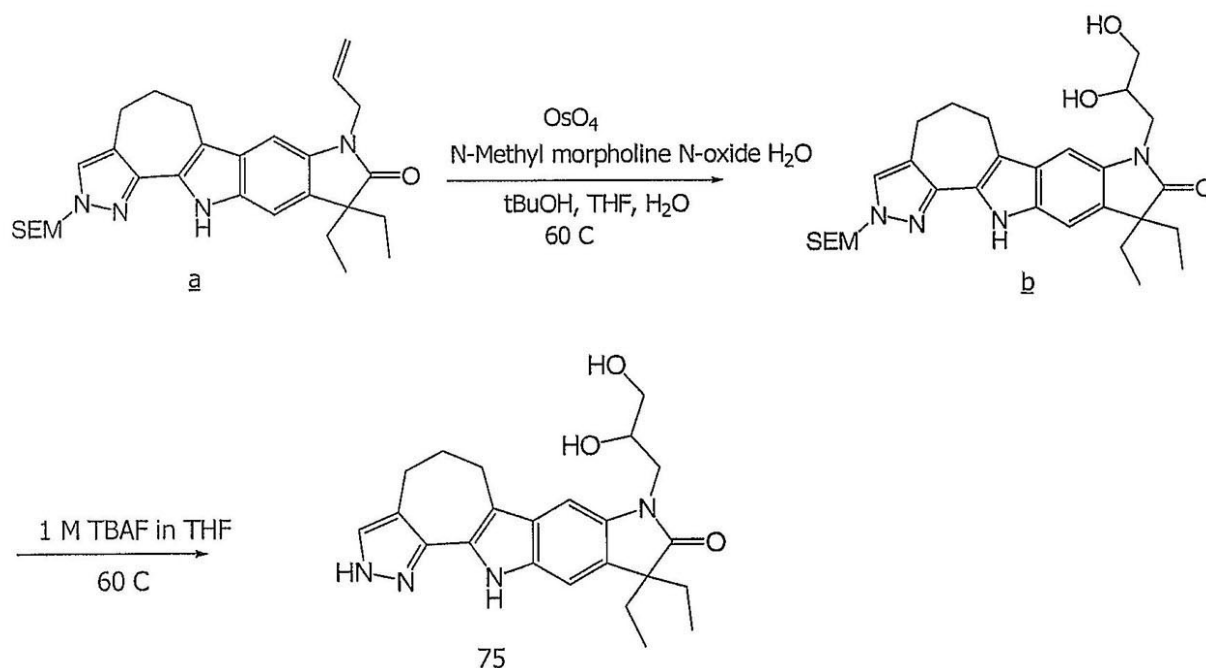
化合物**c**(239mg)を、 CuI (49.5mg)と K_3PO_4 (216.5mg)を有する、オープンで乾燥させたマイクロウェーブ反応バイアルに入れ、 N_2 を充填した。この混合物に2-ヨードピリジン**d**を加え、バイアルを再び N_2 で充填し、次いでジオキサン2.6ml中の1,2-シクロヘキサンジアミン(58.2mg)を加え、10分間溶液中に N_2 をバブルし、バイアルをクリンプした。反応バイアルを、140 でマイクロウェーブ中に30分間置いた。反応を半分終了するまで進め、非生成物の固体をろ過して除去することによって徐々に進め、真空濃縮し、フラッシュにより精製することにより、160mgの化合物**e**を得た(収率60%)。化合物**e**をTHF中の1.0M TBAF 3mlに溶かし、60 まで一晩で加熱した。LCMSにより反応の完了を確認し、反応物を H_2O

で希釈し、酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空濃縮し、HPLCにより精製して78.8mgの最終化合物74を得た(収率64%)。

【実施例41】

【0187】

〔実施例41〕 化合物75の合成



10

20

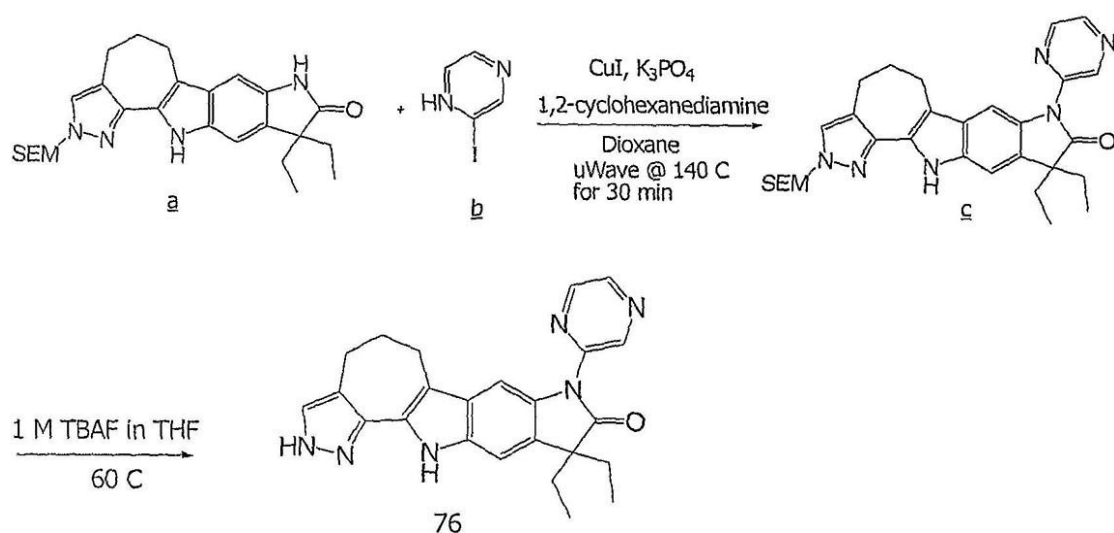
30

化合物74の合成で得られた化合物a(276mg)を、t-ブタノール 2ml、THF 600 μ L及びH₂O 200 μ Lに溶かし、次いでN-メチル モルホリン N-オキシド H₂O 77.3mg及びOsO₄ 4.2mgを加えた。反応バイアルに蓋をして、60 で一晩撹拌した。薄層クロマトグラフィーにより反応の完了を確認した。反応混合物をH₂O及び飽和Na₂SO₃で希釈し、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空濃縮し、ISCO(酢酸エチル/ヘキサン)でフラッシュして化合物bを得た。化合物bをTHF中の1.0M TBAF 6mlに溶かし、蓋をしたベッセル中で、60 で一晩加熱した。LCMSにより反応の完了を確認し、混合物をH₂Oで希釈し、酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空濃縮し、HPLCにより精製して最終化合物75を得た。

【実施例42】

【0188】

〔実施例42〕 化合物76の合成



10

20

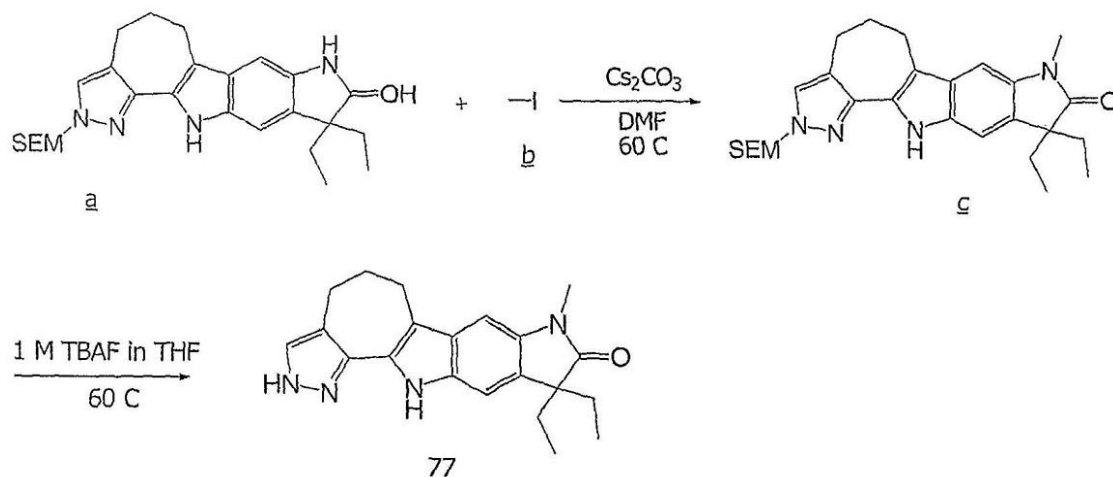
化合物74の合成から得られた化合物a(255mg)を、CuI(53.3mg)とK₃PO₄(233.4mg)を有する、オープンで乾燥されたマイクロウェーブ反応バイアルに入れ、N₂を充填した。この混合物にヨードピラジンbを加え、バイアルをN₂で再び充填し、次いでジオキサン2.6ml中の1, 2-シクロヘキサンジアミン(62.8mg)を添加し、N₂を10分間溶液中にバブルし、バイアルをクリンプした。反応バイアルを30分間140 のマイクロウェーブの中に置いた。反応を半分まで進め、非生成物の固体をろ過して除去することにより反応を徐々に進め、真空濃縮し、フラッシュし、139mgの化合物cを得た(収率47%)。化合物cをTHF中の1.0M TBAF 3mlに溶かし、一晩で60 まで加熱した。LCMSにより反応の完了を確認し、H₂Oで希釈し、酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空濃縮し、SFCにより精製して最終化合物76を得た。

【実施例43】

【0189】

〔実施例43〕 化合物77の合成

30



40

化合物74の合成から得られた化合物a(129mg)を、DMF 1.4mlに溶かし、Cs₂CO₃(460mg)を含むバイアルに加え、次いでヨウ化メチルb(200mg)を加えた。バイアルに蓋をし、反応物をヒートブロック中で60 まで一晩加熱した。薄層クロマトグラフィーにより反応の完了

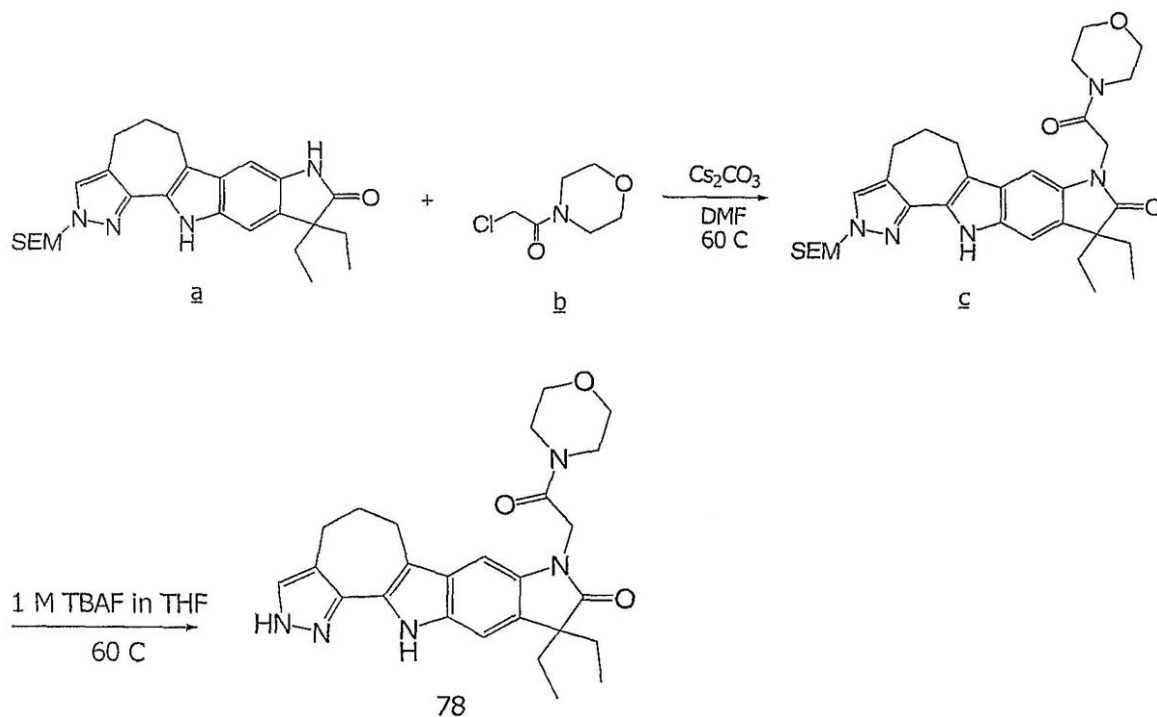
50

を確認した。反応物をH₂Oで希釈し、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空濃縮して化合物cを得た。化合物cをTHF中の1.0M TBAF 3mlに溶かし、60℃まで一晩で加熱した。LCMSにより反応の完了を確認し、反応物をH₂Oで希釈し、酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空濃縮し、HPLCにより精製して最終化合物77を得た。

【実施例44】

【0190】

〔実施例44〕 化合物78の合成

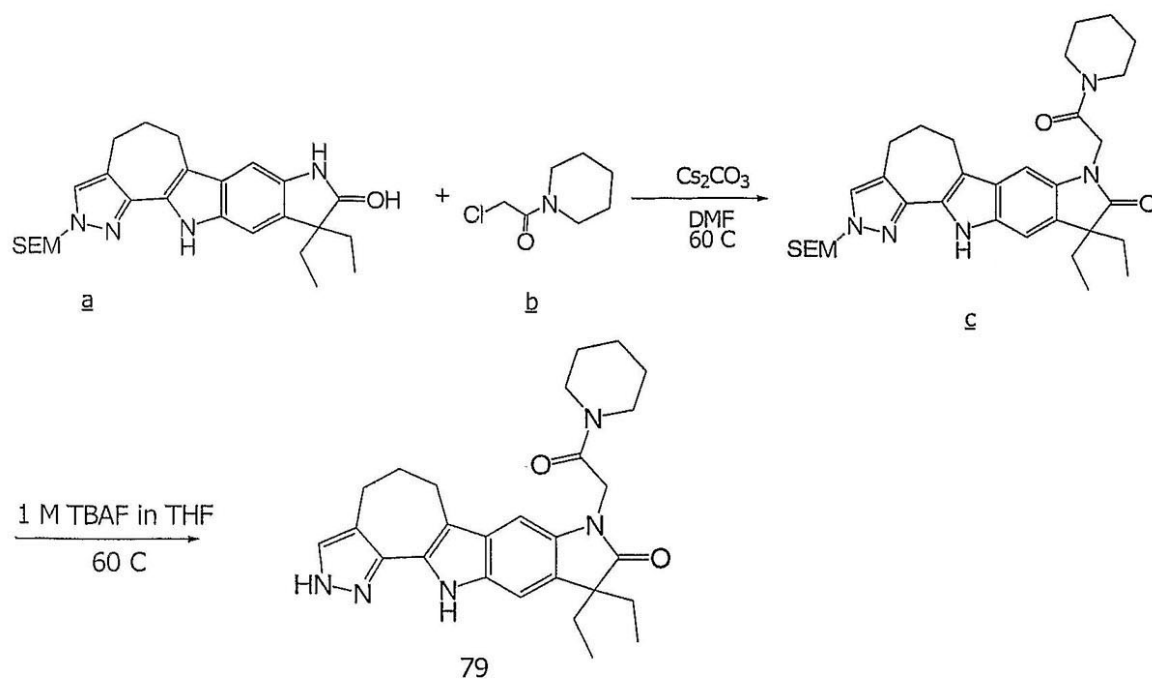


化合物74の合成から得られた化合物a(129mg)を、DMF 1.4mlに溶かし、Cs₂CO₃(460mg)を含むバイアルに加え、次いでN-(クロロアセチル)モルホリンb(229mg)を加えた。バイアルに蓋をし、反応物をヒートブロック中で、60℃まで一晩で加熱した。薄層クロマトグラフィーで反応の完了を確認した。反応物をH₂Oで希釈し、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空濃縮して化合物cを得た。化合物cをTHF中の1.0M TBAF 3mlに溶かし、60℃まで一晩で加熱した。LCMSにより反応の完了を確認し、反応物をH₂Oで希釈し、酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空濃縮し、HPLCにより精製して最終化合物78を得た。

【実施例45】

【0191】

〔実施例45〕 化合物79の合成



10

20

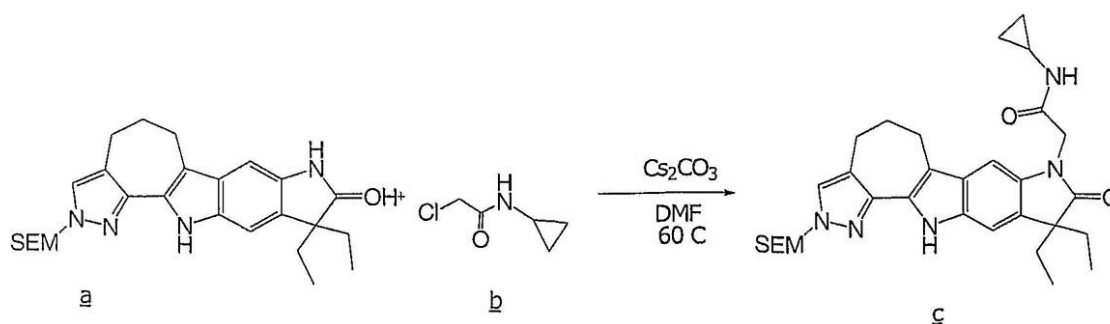
化合物74の合成から得られた化合物a(210mg)をDMF5.0mlに溶かし、 Cs_2CO_3 (730mg)を加え、次いでN-(クロロアセチル)ピペリジンb(400mg)を加えた。バイアルに蓋をし、反応物をヒートブロック中で、60℃まで一晩で加熱した。薄層クロマトグラフィーで反応の完了を確認した。反応物を H_2O で希釈し、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空濃縮して化合物cを得た。化合物cをTHF中の1.0M TBAF 3mlに溶かし、60℃まで一晩で加熱した。LCMSで反応の完了を確認し、反応物を H_2O と0.1規定の H_2SO_4 で希釈し、酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空濃縮し、HPLCにより精製して最終化合物79を得た。

30

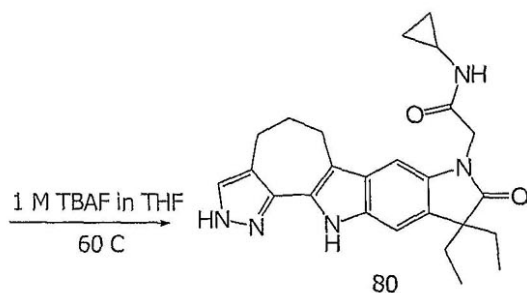
【実施例 46】

【0192】

〔実施例46〕 化合物80の合成



40



10

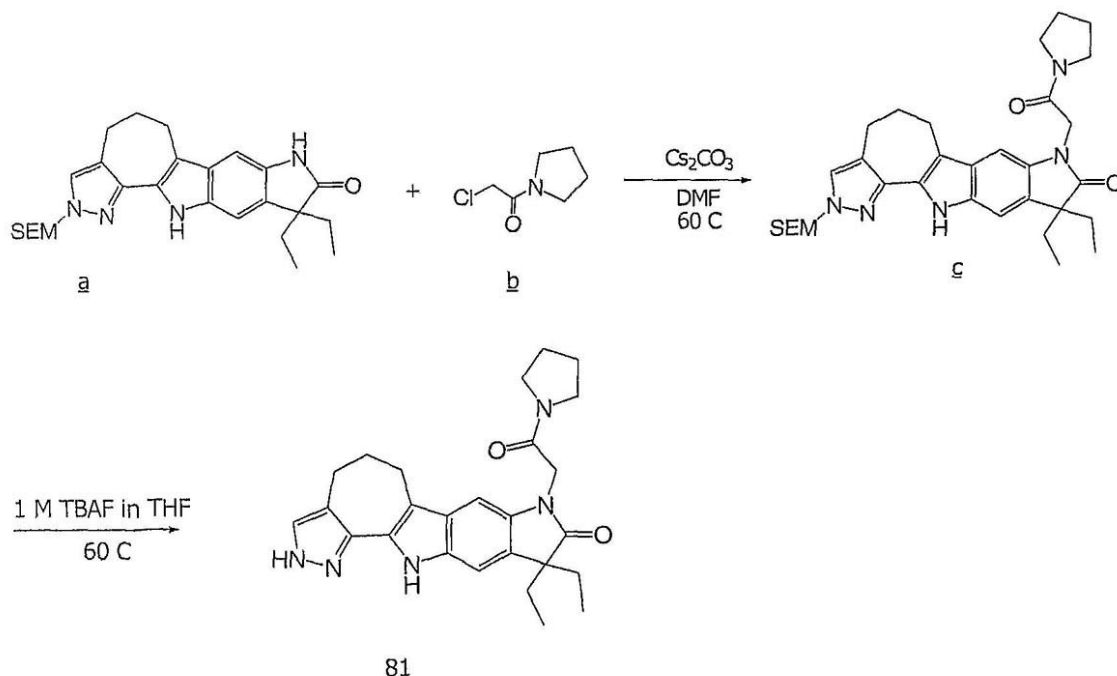
化合物74の合成から得られた化合物a(210mg)をDMF 5.0mlに溶かし、 Cs_2CO_3 (730mg)を加え、次いでN1-シクロプロピル-2-クロロアセトアミドb(300mg)を加えた。バイアルに蓋をし、反応物をヒートブロック中で60℃まで4時間で加熱した。薄層クロマトグラフィーで反応の完了を確認した。反応物を H_2O で希釈し、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空濃縮して化合物cを得た。化合物cをTHF中の1.0M TBAF 3mlに溶かし、60℃まで一晩で加熱した。LCMSにより反応の完了を確認し、 H_2O 及び0.1規定の H_2SO_4 で希釈し、酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにより乾燥し、真空濃縮し、HPLCにより精製して最終化合物80を得た。

【実施例47】

【0193】

20

〔実施例47〕 化合物81の合成



30

40

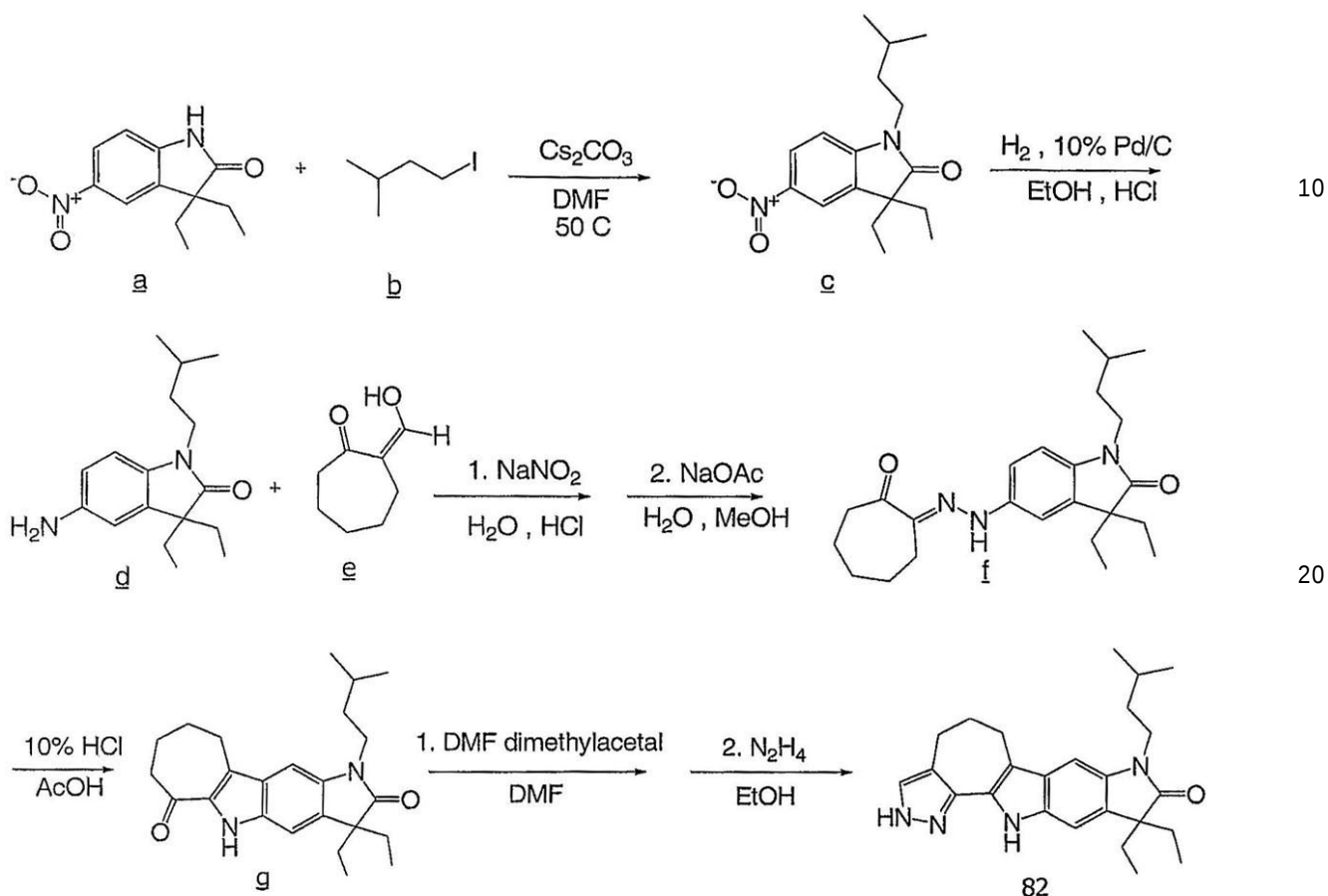
化合物74の合成から得られた化合物a(215mg)をDMF 5.0mlに溶かし、 Cs_2CO_3 (149.9mg)を加え、次いでN-(クロロアセチル)ピロリジンb(67.9mg)を加えた。バイアルに蓋をし、反応物をヒートブロック中で、60℃まで一晩で加熱した。LCMSにより反応の完了を確認した。反応物を1M HClで希釈し、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空濃縮して化合物cを得た。化合物cをTHF中の1.0M TBAF 3mlに溶かし、60℃まで一晩で加熱した。LCMSにより反応の完了を確認し、反応物を H_2O 及び0.1規定の H_2SO_4 で希釈し、酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空濃縮し、SFCにより精製して最終化合物81を得た。

50

【実施例 48】

【0194】

〔実施例48〕 化合物82の合成



実施例8から得られた化合物**a**(5.24g)をDMF 40mlに溶かした。この溶液に Cs_2CO_3 26.84g 及びDMF 10ml中の1-ヨード-3-メチルブタン**b** 5.32gを加え、薄層クロマトグラフィーにより反応の完了を確認するまでの24時間、混合物を N_2 下において 50°C で加熱した。反応混合物を冷却し、1M HClで希釈し、酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空濃縮し、ISCO(酢酸エチル/ヘキサン)でフラッシュして6.16gの化合物**c**を得た(収率90%)。化合物**c**(6.15g)をエタノール 100ml及び濃塩酸1mlに溶かし、 N_2 下で10分間バブルした。この時点で10% Pd/C 2すくいに加え、 H_2 風船が取り付け、反応物を室温で48時間攪拌した。LCMSにより反応の完了を確認し、反応混合物をセライトでろ過し、真空濃縮し5.5gの化合物**d**を得た(収率99%)。

【0195】

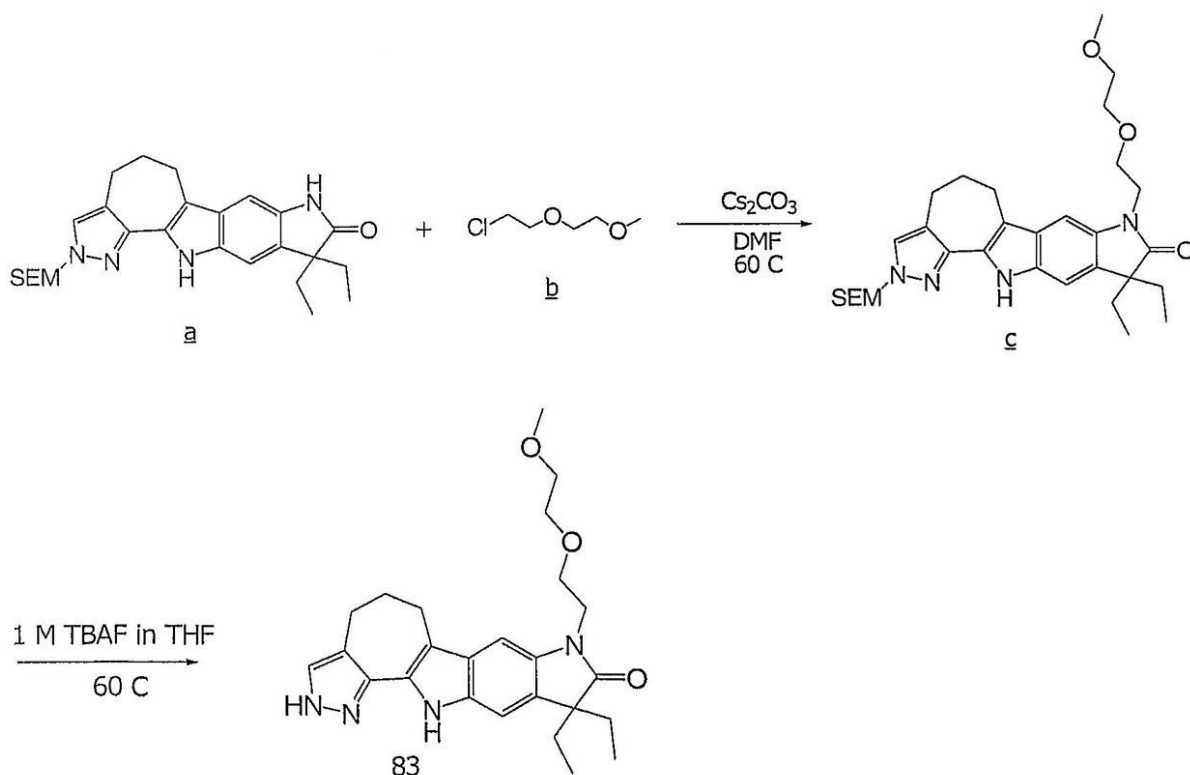
化合物**d**(7.67g)を H_2O 100ml及び濃塩酸 2.67mlに溶かし、 0°C まで冷却した。この混合物に、 H_2O 10ml中の NaNO_2 1.66gを加え、混合物を20分間攪拌した。これを、実施例2から得られた化合物**e** 3.37g、及び、 H_2O 100mlとメタノール100ml中の酢酸ナトリウム 7.40gに、 0°C で加えた。溶液を室温に戻し、48時間攪拌した。LCMSにより反応の完了を確認し、沈殿物をろ過して除去し、LCMSにより化合物**f**であることを確認した。化合物**f**を酢酸中の1% HCl 100mlに溶かし、 80°C まで24時間で加熱した。LCMSにより反応の完了を確認し、真空濃縮し、ISCO(酢酸エチル/ヘキサン)によりフラッシュして、2.54gの化合物**g**を得た(収率33%)。化合物**g**を、 N_2 下において、DMF-ジメチルアセタール20ml及びDMF 20mlに溶かし、反応物を6時間攪拌しながら 110°C まで加熱した。薄層クロマトグラフィーにより反応の完了を確認し、反応物を室温まで冷却し、真空濃縮した。この中間体をエタノール 50ml及びヒドラジン5mlに溶かし、室温で24時間攪拌した。LCMSにより反応の完了を確認

し、反応混合物を真空濃縮し、191mgをHPLCにより精製して最終化合物82を得た。

【実施例 49】

【0196】

〔実施例49〕 化合物83の合成



10

20

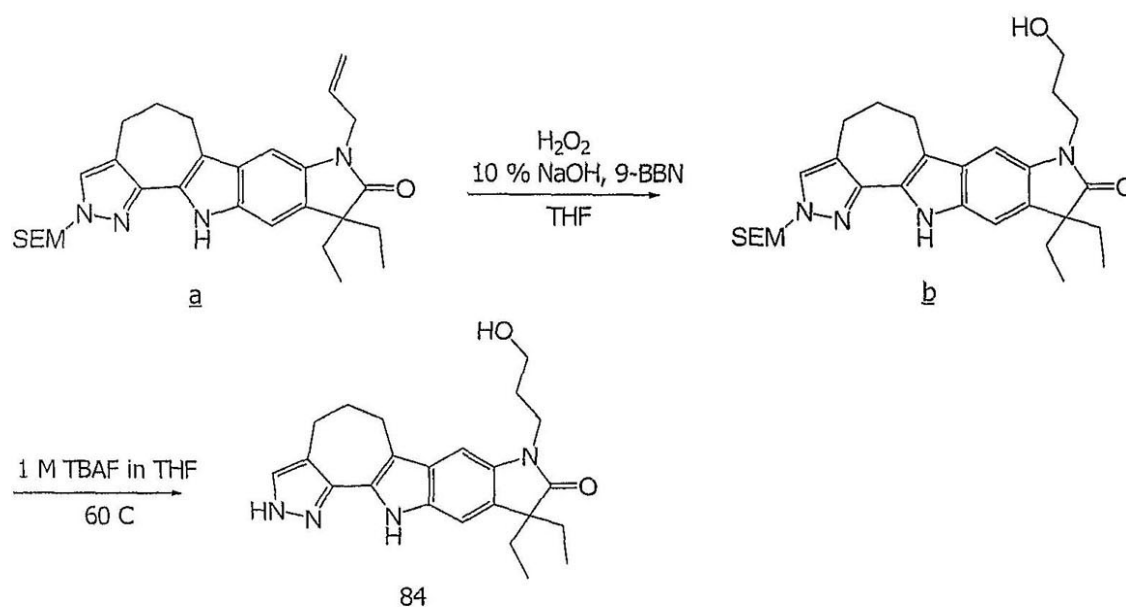
30

化合物74の合成から得られた化合物**a**(143mg)をDMF 5.0mlに溶かし、 Cs_2CO_3 (505mg)を加え、次いで1-プロモ-2-(2-メトキシ)エタン**b**(280mg)を加えた。バイアルに蓋をし、反応物を室温で4時間攪拌し、ヒートブロック中で、60℃で4時間攪拌した。LCMSにより反応の完了を確認した。反応混合物を0.1規定の H_2SO_4 で希釈し、酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空濃縮し、ISCO(酢酸エチル/ヘキサン)でフラッシュして化合物**c**を得た。化合物**c**をTHF中の1.0M TBAF 3mlに溶かし、60℃まで一晩で加熱した。LCMSにより反応の完了を確認し、反応物を H_2O で希釈し、酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空濃縮し、HPLCにより精製して最終化合物83を得た。

【実施例 50】

【0197】

〔実施例50〕 化合物84の合成



10

化合物74の合成から得られた化合物**a**(350mg)をTHF 2mlに溶かし、氷浴内で0℃まで冷却した。この溶液に0.5M 9-BBN(12.42ml)を加え、反応物を室温に戻して1.5時間撹拌した。更に9-BBN 6.21mlを加え、溶液をもう1時間撹拌した。薄層クロマトグラフィーによって出発物質が消費されたことを確認した後、0℃に冷却して、 H_2O_2 3mlを反応混合物に加え、次いで10% NaOH(3ml)を加えて、反応物を0℃で1時間撹拌した。LCMSにより反応の完了を確認した。反応混合物を食塩水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空濃縮し、ISCO(酢酸エチル/ヘキサン)でフラッシュして化合物**b**を得た。化合物**b**をTHF中の1M TBAF 5mlに溶かし、蓋をしたベッセル内で、60℃で一晩加熱した。LCMSにより反応の完了を確認した後、反応混合物を H_2O で希釈し、酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空濃縮し、HPLCにより精製して最終化合物**84**を得た。

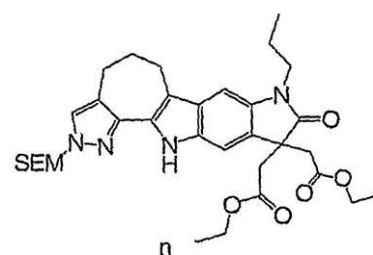
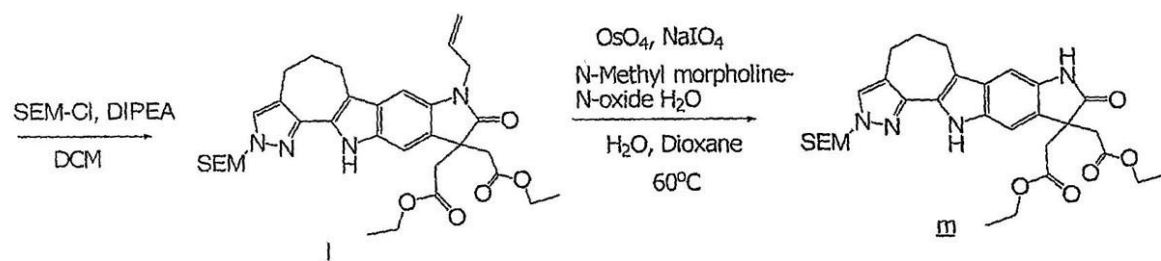
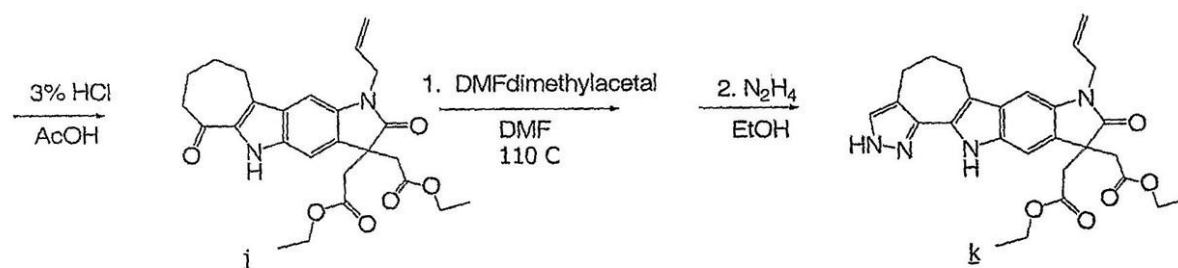
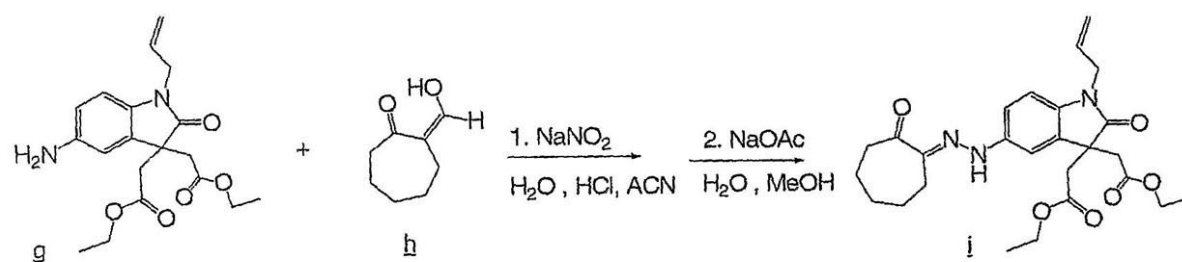
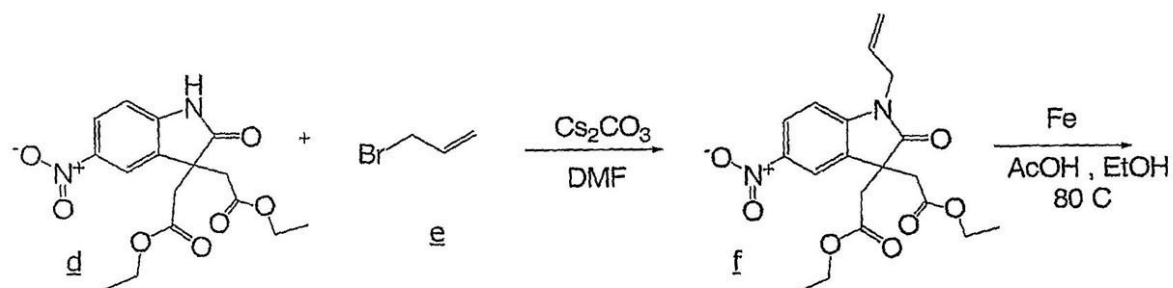
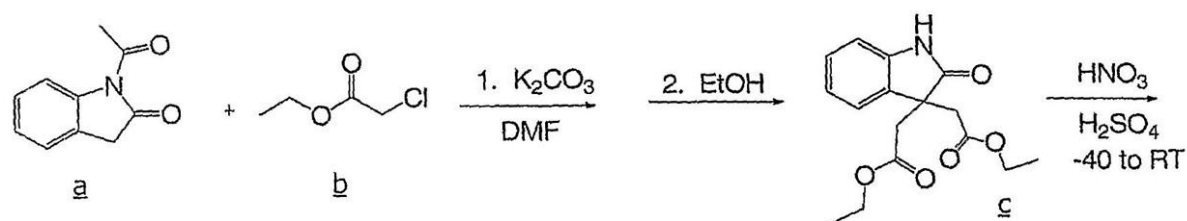
20

30

【実施例 5 1】

【0 1 9 8】

〔実施例51〕 化合物85の合成

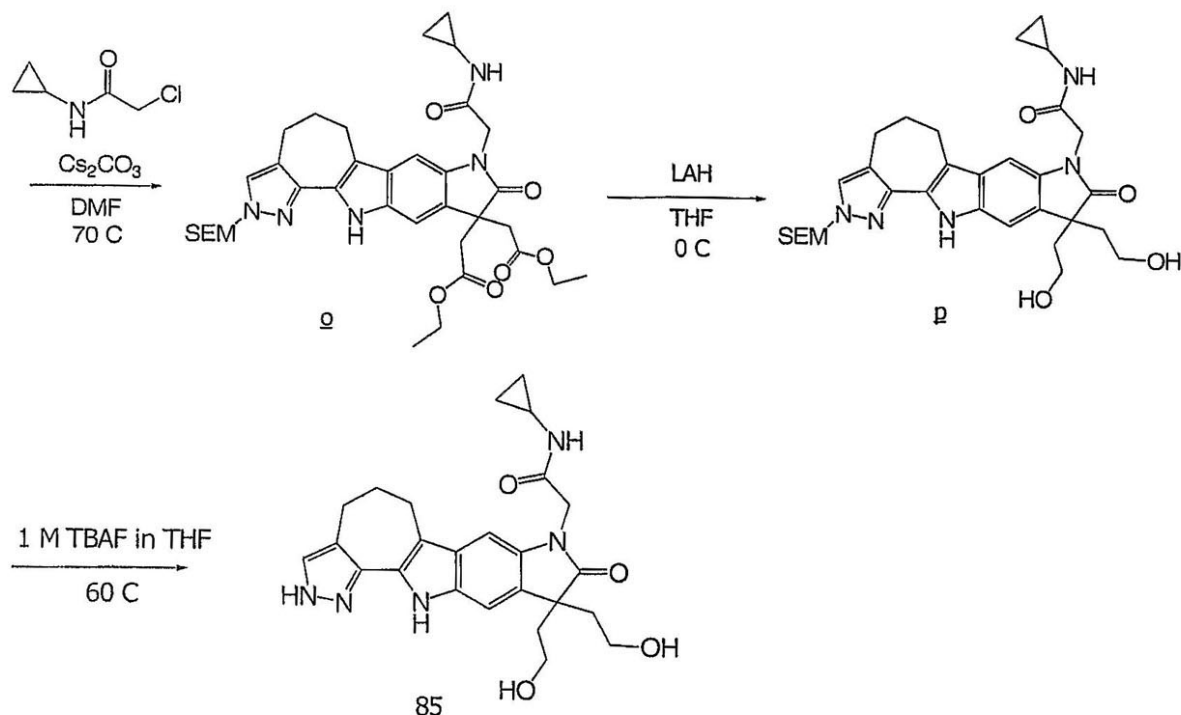


10

20

30

40



10

20

市販のN-アセチルオキシインドールa(16.17g)をDMF 200mlに溶解した。この溶液に K_2CO_3 51.03g及びエチル クロロアセテートb 22.62gを加え、反応物を N_2 下で24時間攪拌し、エタノール 100mlを加え、反応完了が薄層クロマトグラフィーにより確認されるまで更に12時間攪拌した。反応混合物を1M HClで希釈し、酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空濃縮し、ISCO(酢酸エチル/ヘキサン)でフラッシュして化合物cを得た。化合物c(20.6g)を H_2SO_4 100mlに溶かし、 -40°C まで冷却した。この溶液に H_2SO_4 10ml中の発煙硝酸4.25gを加え、反応物を室温に戻し、一晚攪拌した。LCMSにより反応の完了を確認し、反応混合物をゆっくりと氷水に注いだ。ろ過処理された沈殿物をろ過して除去し、真空下で乾燥して化合物d 5.31gを得た。化合物dをDMF 150mlに溶解し、 Cs_2CO_3 9.87gを加え、次いでアリルブロマイドe 2.20gを加えた。反応物を一晚中攪拌し、薄層クロマトグラフィーにより反応の完了を確認した。反応物を H_2O 及び1M HClで希釈し、酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ISCO(酢酸エチル/ヘキサン)でフラッシュして化合物fを得た。

30

【0199】

化合物f(7.08g)を酢酸 129ml及びエタノール 188mlに溶かし、10分間窒素を充填した。この混合物にFe 6.10gを加え、混合物を 80°C まで加熱し、 N_2 下で3時間35分攪拌した。薄層クロマトグラフィーにより反応の完了を確認し、室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、セライトでろ過し、真空濃縮して化合物gを得た。化合物g(4.19g)を H_2O 100ml及び濃塩酸 1.55mlに溶かし、 0°C まで冷却した。この混合物に H_2O 10ml中の NaNO_2 0.96gを加え、30分間攪拌した。この反応混合物を実施例2から得られた化合物h 1.95g、及び、 H_2O 100mlとメタノール 100ml中の酢酸ナトリウム 4.29gに 0°C で加え、反応物を室温に戻し、72時間攪拌した。形成された沈殿物をろ過して除去し、LCMSにより化合物iであることを確認した。これを酢酸中の3% HClに溶かし、 80°C まで6時間で加熱した。薄層クロマトグラフィーにより反応の完了を確認し、反応物を真空濃縮し、ISCO(酢酸エチル/ヘキサン)でフラッシュして、2.54gの化合物j(収率47%)を得た。化合物j(0.94g)を、 N_2 下において、DMF-F-ジメチルアセタール0.55g及びDMF 20mlに溶かした。反応物を24時間攪拌しながら 110°C まで加熱した。LCMSにより反応の完了を確認し、室温まで冷却して、真空濃縮した。この中間体をエタノール20ml及びヒドラジン0.24mlに溶かし、室温で18時間攪拌した。LCMSで反応の完了を確認し、反応混合物を真空濃縮、ISCO(酢酸エチル/ヘキサン)でフラッシュ

40

50

して化合物kを得た。

【 0 2 0 0 】

化合物k(0.56g)をDCM 10mlに溶かし、0℃まで冷却した後、SEM-Cl 0.29g及びDIPEA 0.44gを加えた。反応物を室温に戻し、2時間撹拌した。LCMSにより反応の完了を確認し、反応物をH₂Oで希釈し、DCMで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空濃縮して0.71gの化合物lを得た(収率100%)。化合物l(0.71g)をH₂O 2ml及びジオキサン8mlに溶かし、N-メチルモルホリンN-オキシドH₂O 0.40gを加え、全ての反応物が溶解するまで撹拌した。この反応混合物に、100mg/mlブタノール溶液中のOsO₄(28mg)を加え、次いでH₂O 4ml中の過ヨウ素酸ナトリウム0.73gのスラリーを滴下して加え、次に、蓋をしたベッセル内で、60℃で4時間加熱した。LCMSにより反応の完了が確認された後、反応混合物を食塩水で希釈し、DCMで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空濃縮し、ISCOによりフラッシュして化合物m及びnを得た。

10

【 0 2 0 1 】

化合物m(148mg)をDMF 5.0mlに溶かし、Cs₂CO₃(330mg)を加え、次いでN1-シクロプロピル-2-クロロアセトアミド(130mg)を加えた。バイアルに蓋をし、反応物をヒートブロック中で、70℃まで4時間で加熱した。LCMSにより反応の完了を確認した。反応物をH₂Oで希釈し、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空濃縮し、ISCO(酢酸エチル/ヘキサン)によりフラッシュして化合物oを得た。化合物oを、THF 10mlに溶かし、0℃まで冷却した後、THF中の2.5M LAH 0.14mlを加えた。反応物を0℃で1時間35分撹拌し、LCMSにより反応の完了を確認した。反応物を10% NaOH 400 µL及びエタノール 400 µLでクエンチし、H₂O及び1M HClで希釈し、DCMで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空濃縮して化合物pを得た。化合物pをTHF中の1.0M TBAF 2ml及びTHF 3mlに溶かし、60℃まで一晩で加熱した。LCMSにより反応の完了を確認し、H₂Oで希釈し、酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空濃縮し、HPLCにより精製して18mgの最終化合物85を得た。

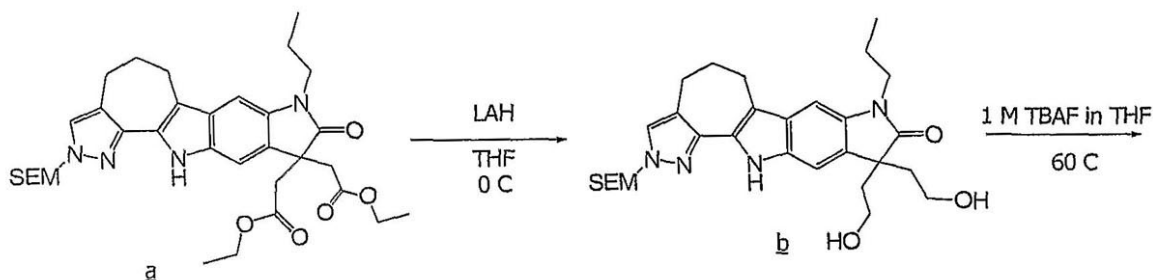
20

【 実施例 5 2 】

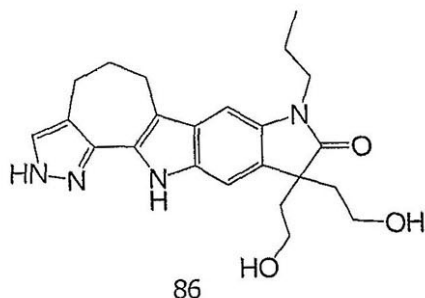
【 0 2 0 2 】

〔 実施例 52 〕 化合物86の合成

30



40



化合物85の合成により得られた化合物aをTHF 15mlに溶かし、0℃まで冷却した後、THF中の2.5M LAH 0.23mlを添加した。反応物を0℃で1時間45分撹拌し、LCMSにより反応の完了を確認した。反応物を10% NaOH 400 µL及びエタノール 400 µLでクエンチし、H₂Oで希釈し、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空濃縮して化合物bを得た。

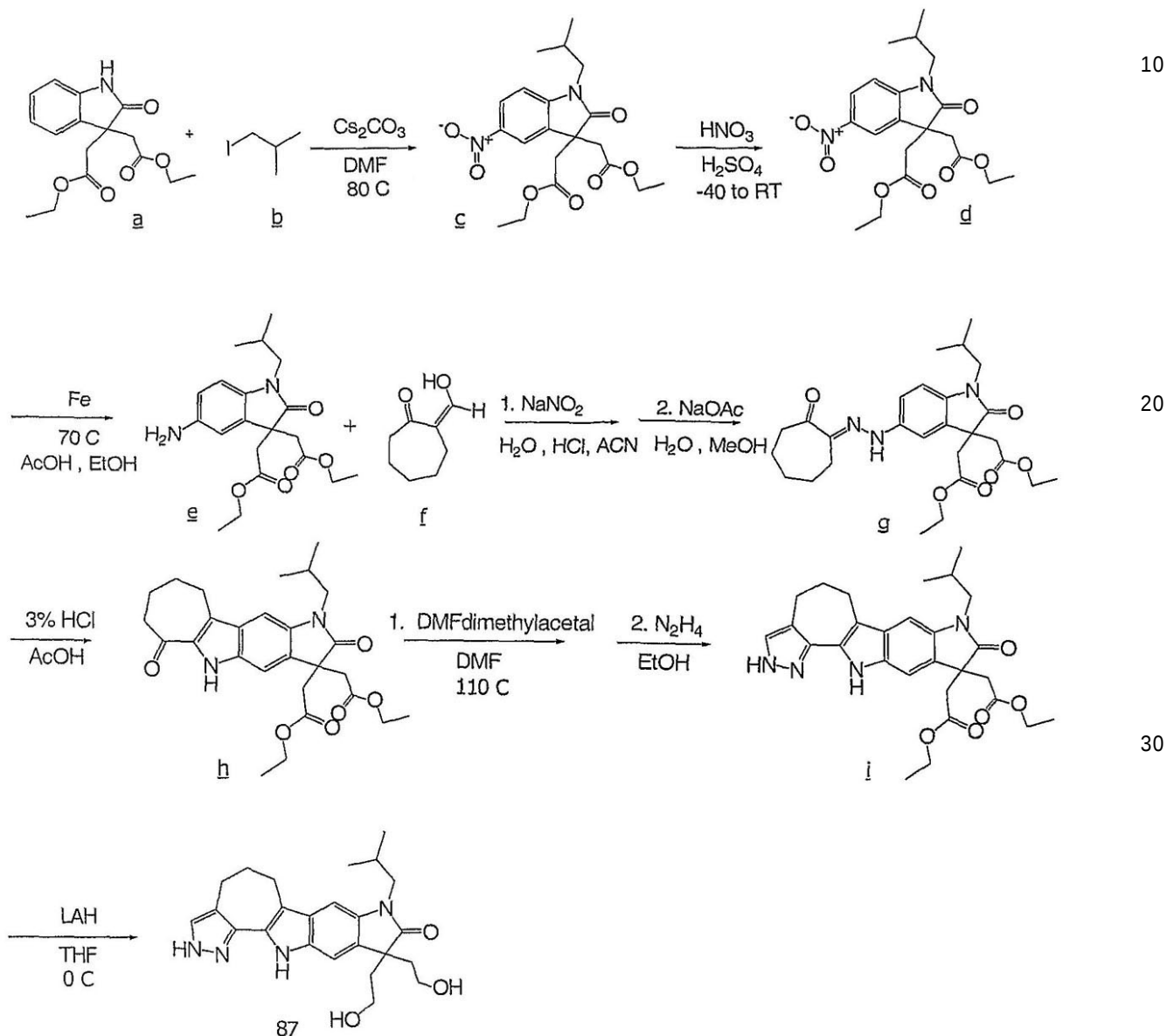
50

化合物**a**をTHF中の1.0M TBAF 2ml及びTHF 3mlに溶かし、60℃まで一晩で加熱した。LCMSにより反応の完了を確認し、H₂Oで希釈し、酢酸エチルで抽出し、食塩水で希釈し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空濃縮し、HPLCにより精製して、18mgの最終化合物86を得た。

【実施例 53】

【0203】

〔実施例53〕 化合物87の合成



化合物85の合成から得られた化合物**a**(2.10g)をDMF 50mlに溶解した。この溶液に、Cs₂CO₃ 2.69g及び1-ヨード-2-メチルプロパン**b** 1.38gを加え、薄層クロマトグラフィーにより反応の完了が確認されるまでの24時間攪拌しながら、N₂下において80℃で、混合物を加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、1M HClで希釈し、酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空濃縮し、ISCO(酢酸エチル/ヘキサン)によりフラッシュし、1.45gの化合物**c**(収率58%)を得た。化合物**c**をH₂SO₄ 20mlに溶かし、-40℃まで冷却し、この時点で発煙硝酸(0.28g)を加え、反応混合物を室温に戻して、4時間40分攪拌した。LCMSにより反応の完了を確認し、反応物を室温まで冷却し、氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空濃縮し、ISCO(酢酸エチル/ヘキサン)によりフラッシュして、1.58gの化合物**d**を得た。

【0204】

化合物d(1.58g)を酢酸 27ml及びエタノール 40mlに溶かし、N₂を充填した後、Fe(1.31g)を加えた。この溶液を70℃で3時間加熱し、薄層クロマトグラフィーにより反応の完了を確認した。反応物を室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、セライトでろ過し、真空濃縮し、ISCO(酢酸エチル/ヘキサン)によりフラッシュして1.3gの化合物eを得た。化合物e(1.3g)をH₂O 20ml、ACN 2ml及び濃塩酸0.46mlに溶かし、0℃まで冷却した。この混合物にH₂O 5ml中のNaNO₂ 0.29gを加え、反応物を30分間攪拌した。この反応混合物に、実施例2から得られた化合物f 0.58g、及び、H₂O 20mlとメタノール20ml中の酢酸ナトリウム 1.27gを0℃で加え、反応物を室温に戻して72時間攪拌した。形成された沈殿物をろ過して除去し、LCMSにより化合物gであることを確認した。化合物gを酢酸中の3% HCl 50mlに溶かし、80℃まで3時間で加熱した。LCMSにより反応の完了を確認し、氷水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空濃縮し、ISCO(酢酸エチル/ヘキサン)によりフラッシュして0.64gの化合物h(収率39%)を得た。化合物h(0.64g)を、DMF-ジメチルアセタール1.33g及びDMF 30mlに、N₂下で溶かし、反応物を24時間攪拌しながら110℃まで加熱した。LCMSにより反応の完了を確認し、室温まで冷却した。この中間体をエタノール 50ml及びヒドラジン5mlに溶かし、室温で24時間攪拌した。完了した反応をLCMSにより確認し、反応混合物を真空濃縮し、ISCO(酢酸エチル/ヘキサン)によりフラッシュして276mgの化合物iを得た。化合物i(51mg)をTHF8mlに溶かし、0℃まで冷却した後、THF中の2.5M LAH 0.2mlを加えた。反応物を室温で1時間攪拌し、LCMSにより反応の完了を確認した。反応物を0℃まで冷却し、10% NaOH 400 µL及びエタノール 400 µLでクエンチし、H₂Oで希釈し、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空濃縮し、HPLCで精製して最終化合物87を得た。

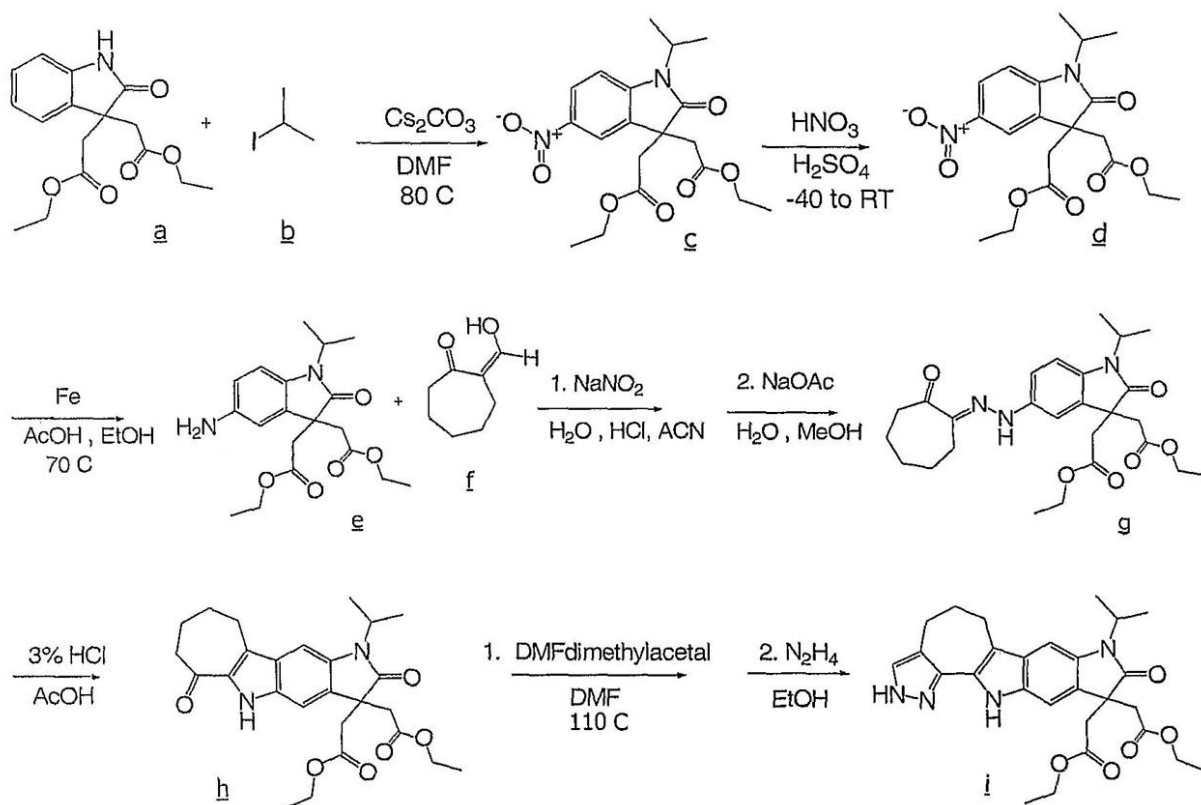
10

20

【実施例 54】

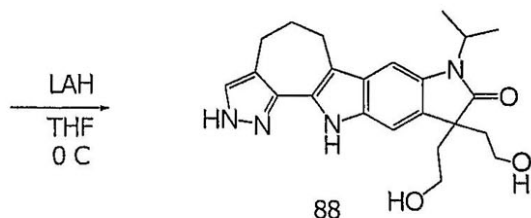
【0205】

〔実施例54〕 化合物88の合成



30

40



化合物85の合成から得られた化合物a(2.02g)をDMF 50mlに溶解した。この溶液に、Cs₂CO₃ 2.59g及びヨウ化イソプロピルb 1.22gを加え、薄層クロマトグラフィーにより反応の完了を確認するまでの24時間攪拌しながら、N₂下において80℃で、混合物を加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、1M HClで希釈し、酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空濃縮し、ISCO(酢酸エチル/ヘキサン)によりフラッシュして、化合物cを得た。化合物c(1.95g)をH₂SO₄ 20mlに溶かして、-40℃まで冷却し、この時点で発煙硝酸(0.28g)をH₂SO₄ 2mlに加え、反応混合物を室温まで加温し、一晚攪拌した。LCMSにより反応の完了を確認し、室温まで冷却し、氷水に注ぎ、DCMで抽出し、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空濃縮し、ISCO(酢酸エチル/ヘキサン)によりフラッシュして、1.31gの化合物dを得た。

【0206】

化合物d(1.31g)を酢酸 23ml及びエタノール 34.5mlに溶かし、N₂を充填した後、Fe(1.12g)を添加した。この溶液を70℃で3時間加熱し、薄層クロマトグラフィーにより反応の完了を確認した。反応物を室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、セライトでろ過し、真空濃縮し、ISCO(酢酸エチル/ヘキサン)でフラッシュし、0.82gの化合物eを得た。化合物e(0.82g)を、H₂O 20ml、ACN 5ml及び濃塩酸 0.30mlに溶かし、0℃まで冷却した。この混合物に、H₂O 5ml中のNaNO₂ 0.19gを加え、反応物を30分間攪拌した。この反応混合物を、実施例2から得られた化合物f 0.38g、及び、H₂O 20ml及びメタノール 20ml中の酢酸ナトリウム 0.83gに、0℃で加え、反応物を室温に戻して、一晚攪拌した。形成された生成物をDCMで抽出し、LCMSによって化合物gであることを確認し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空濃縮した。これを、酢酸中の3% HCl 50mlに溶かし、80℃で3時間加熱した。LCMSにより反応の完了を確認し、反応物を真空濃縮し、ISCO(酢酸エチル/ヘキサン)でフラッシュして、化合物hを得た。化合物h(395mg)を、DMF-ジメチルアセタール 1.26g及びDMF 20mlに、N₂下で溶かし、反応物を24時間攪拌しながら110℃まで加熱した。LCMSにより反応の完了を確認し、室温まで冷却した。この中間体をエタノール25ml及びヒドラジン5mlに溶かし、室温で72時間攪拌した。反応の完了をLCMSにより確認し、反応混合物を真空濃縮して化合物iを得た。化合物i(170mg)を、THF 15mlに溶かし、0℃まで冷却した後、THF中の2.5M LAH 0.41mlを加えた。反応物を室温で2時間45分攪拌し、LCMSにより反応の完了を確認した。反応物を0℃まで冷却し、10% NaOH 400μL及びエタノール 400μLでクエンチし、H₂Oで希釈し、DCMで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空濃縮し、HPLCにより精製して37.9 mgの最終化合物88を得た。

【実施例55】

【0207】

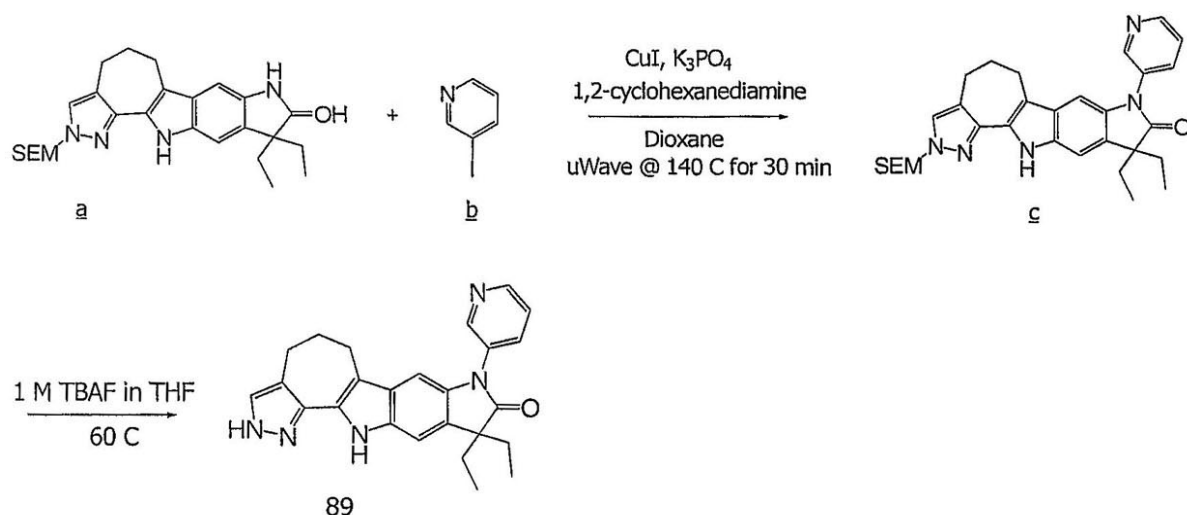
〔実施例55〕 化合物89の合成

10

20

30

40



10

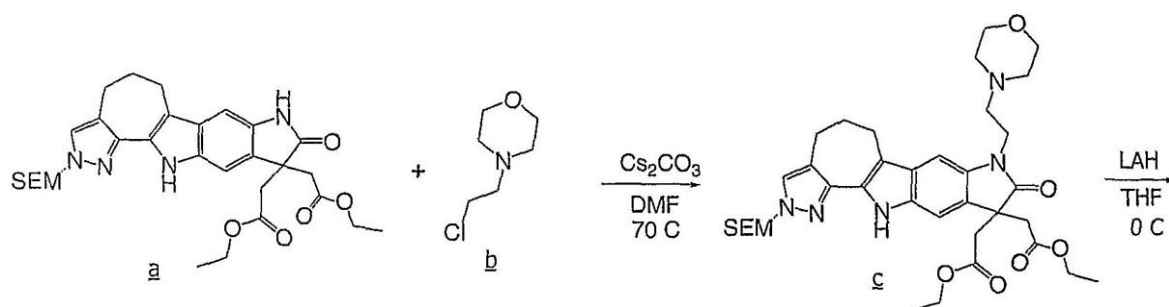
20

化合物74の合成から得られた化合物**a**(920mg)を、 CuI (190mg)と K_3PO_4 (840mg)を有する、オーブンで乾燥されたマイクロウェーブ反応バイアルに入れ、 N_2 を充填した。この混合物に、3-ヨードピリジン**b**を加え、バイアルを N_2 で再び充填し、次いで、ジオキサン10ml中の1,2-シクロヘキサジアミン(230mg)を加え、 N_2 を溶液中に10分間バブルし、バイアルをクリンプした。反応バイアルを、 140°C で30分間、マイクロウェーブ中に置いた。反応を半分まで進め、非生成物の固体をろ過して除去することにより徐々に進め、真空濃縮し、フラッシュにより精製し、化合物**c**を得た。化合物**c**を、THF中の1.0M TBAF 5mlに溶かし、 60°C まで一晩かけて加熱した。LCMSにより反応の完了を確認し、 H_2O で希釈し、酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空濃縮し、HPLCにより精製して117mgの最終化合物89.1を得た。

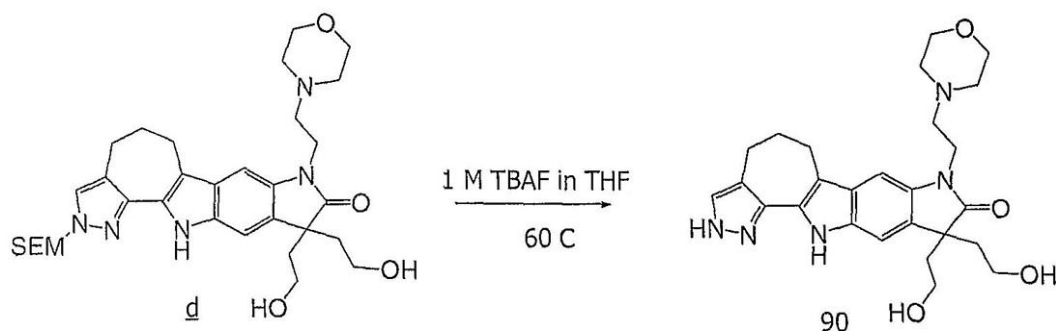
【実施例 56】

【0208】

〔実施例56〕 化合物90の合成



10



20

化合物a(148mg)をDMF 5.0mlに溶かし、 Cs_2CO_3 (330mg)を加え、次いで2-クロロエチルモルホリンb(190mg)を加えた。バイアルに蓋をし、反応物を、ヒートブロック中で、100℃まで72時間で加熱した。薄層クロマトグラフィーで反応が半分終了したことを確認した。反応物を、 H_2O で希釈し、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空濃縮し、ISCO(酢酸エチル/ヘキサン)によりフラッシュし、84.3mgの化合物cを得た。化合物cをTHF 10mlに溶かし、0℃まで冷却した後、THF中の2.5M LAH 0.14mlを加えた。反応物を0℃で2時間35分攪拌し、LCMSにより反応の完了を確認した。反応物を、10% NaOH 400 μL 及びエタノール 400 μL でクエンチし、 H_2O 及び1M HClで希釈し、DCMで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空濃縮して化合物dを得た。化合物dを、THF中の1.0M TBAF 1ml及びTHF 4mlに溶かし、60℃まで一晩で加熱した。LCMSにより反応の完了を確認し、反応物を H_2O で希釈し、酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空濃縮し、HPLCにより精製して18mgの最終化合物90を得た。

30

【実施例 57】

【0209】

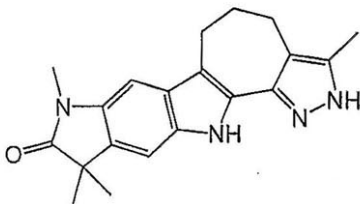
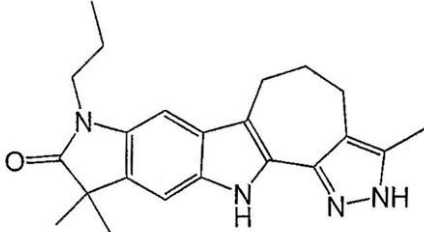
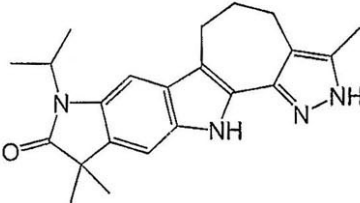
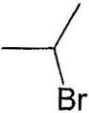
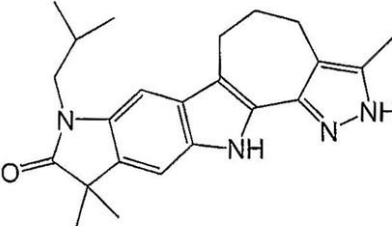
【実施例 58】

【0210】

〔実施例58〕 化合物91-111の合成

実施例1及び2の手順、及び、適切なハロゲン化アルキルを用いて、化合物91-111を調製した。

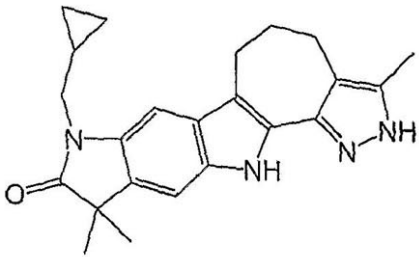
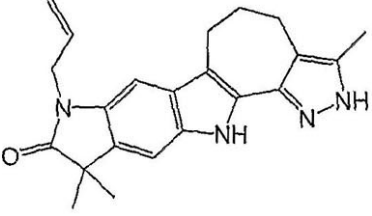
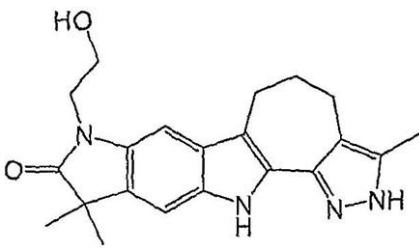
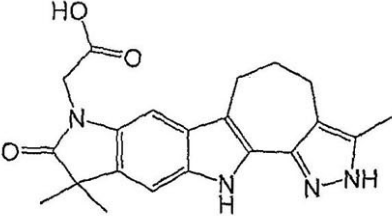
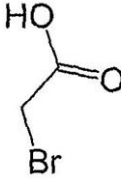
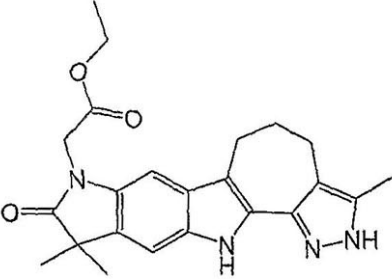
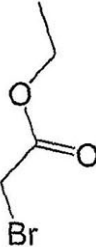
40

compound no.		alkyl halide
91		
92		
93		
94		

10

20

30

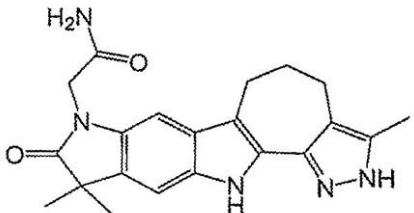
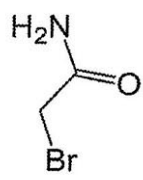
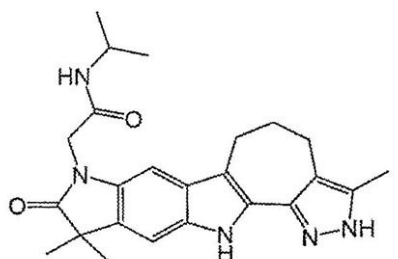
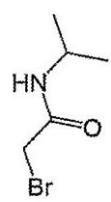
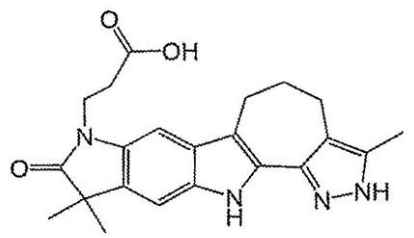
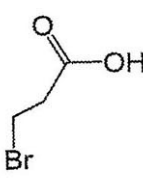
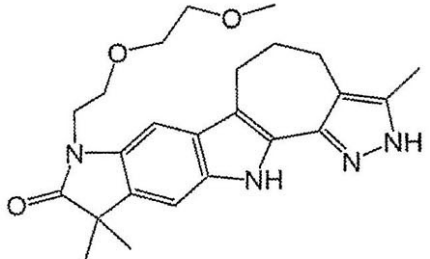
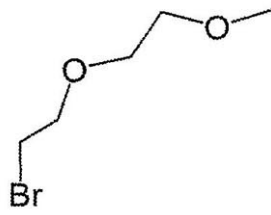
95		
96		
97		
98		
99		

10

20

30

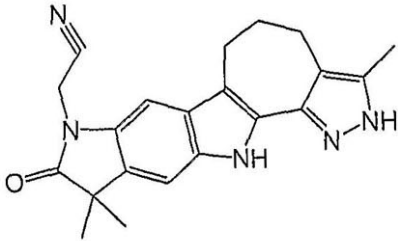
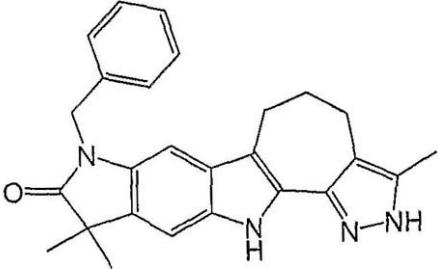
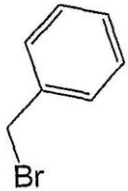
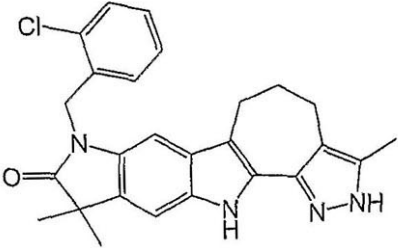
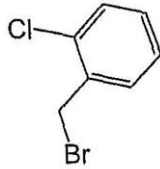
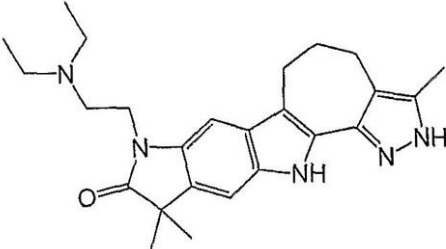
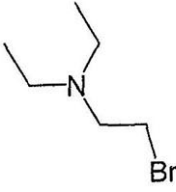
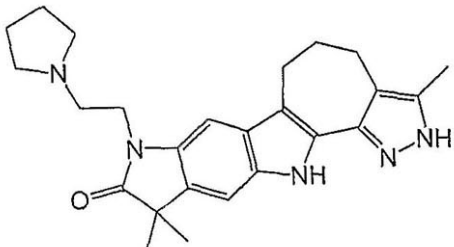
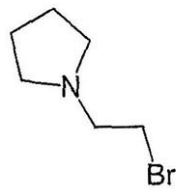
40

100		
101		
102		
103		

10

20

30

104	 A complex molecule featuring a central benzene ring fused to a pyrrole ring and a cycloheptatriene ring. The pyrrole ring is substituted with a nitrile group (-C≡N) and a carbonyl group (-C(=O)-). The cycloheptatriene ring is substituted with a methyl group and a hydrazine group (-NH-NH-).	 A nitrile compound with a bromomethyl group: <chem>N#CCCCBr</chem>
105	 A complex molecule similar to 104, but the nitrile group is replaced by a benzyl group (-CH ₂ -C ₆ H ₅).	 A benzyl bromide compound: <chem>c1ccccc1CCBr</chem>
106	 A complex molecule similar to 104, but the nitrile group is replaced by a 3-chlorobenzyl group (-CH ₂ -C ₆ H ₄ -Cl).	 A 3-chlorobenzyl bromide compound: <chem>Clc1ccccc1CCBr</chem>
107	 A complex molecule similar to 104, but the nitrile group is replaced by a diethylamino group (-N(C ₂ H ₅) ₂).	 A diethylaminoethyl bromide compound: <chem>CCN(CC)CCBr</chem>
108	 A complex molecule similar to 104, but the nitrile group is replaced by a pyrrolidinyl group (-N(C ₄ H ₇) ₂).	 A pyrrolidinylethyl bromide compound: <chem>C1CCNCC1CCBr</chem>

10

20

30

40

109		
110		
111		

10

20

30

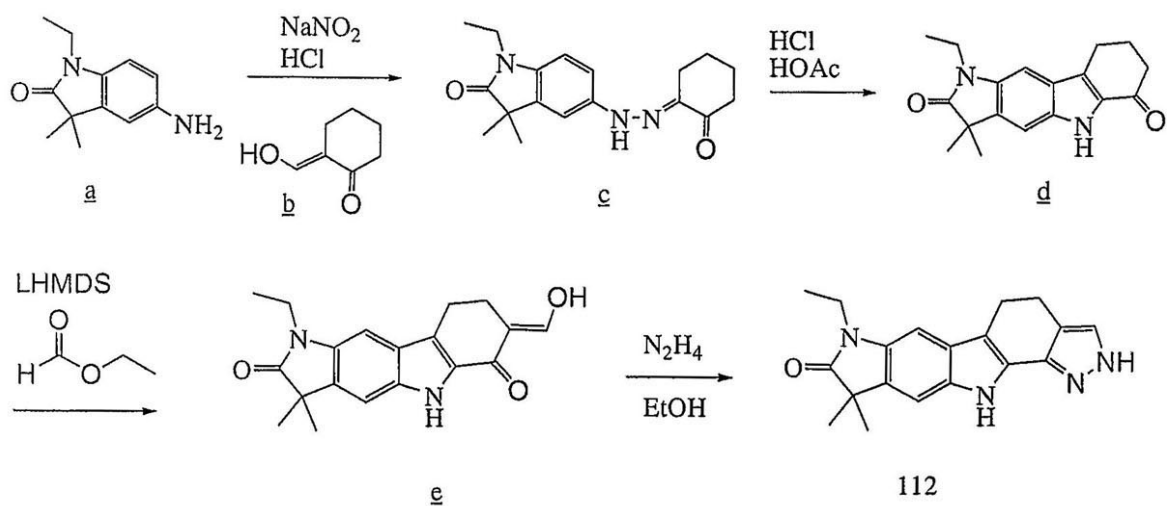
40

50

【実施例 59】

【0211】

〔実施例59〕 化合物112の合成



実施例1から得られた化合物a(1.72g)を、水30ml及び37% HCl 1.05mlに溶かし、撹拌しながら0℃まで冷却した。水15ml中の亜硝酸ナトリウム(700mg)の溶液を10分かけて加えた。このジアゾニウム塩溶液aを、0℃で撹拌しながら、水100ml中のb(1.17g)、メタノール3

0ml 及び酢酸ナトリウム3.11gの懸濁液にゆっくりと加えた。2時間後、反応混合物を酢酸エチルと水に分配した。有機相を乾燥し、濃縮して未精製化合物cを得た。

【 0 2 1 2 】

化合物cを酢酸30mlに溶かし、37% HCl 10mlを追加した。反応混合物を95℃まで30分間で加熱し、冷却し、水300mlに注いだ。混合物を酢酸エチルで抽出し、分離された有機相を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過して、濃縮した。シリカを用いた自動フラッシュクロマトグラフィーにより精製して606mgの化合物dを得た。

【 0 2 1 3 】

化合物d(58mg)をTHF4mlに溶かし、室温で撹拌した。リチウムビストリメチルシリルアミド0.59ml (THF中1M)を加え、反応混合物を10分間撹拌した。ギ酸エチル(0.048ml)を加え、混合物を5時間撹拌し、次いで10%クエン酸水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機相を水、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過して、濃縮した。残渣(化合物e)をエタノール30ml及びヒドラジン水和物0.6mlに溶かし、反応物を6時間撹拌した。次いで濃縮し、酢酸エチルと水に分配した。有機相を食塩水で洗浄し、乾燥して、濃縮した。HPLCによる残渣の精製により、15mgの化合物112を得た。

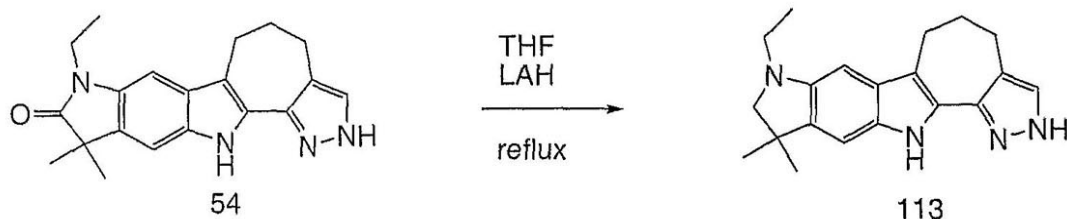
10

【 実施例 6 0 】

【 0 2 1 4 】

〔 実施例 60 〕 化合物113の合成

20



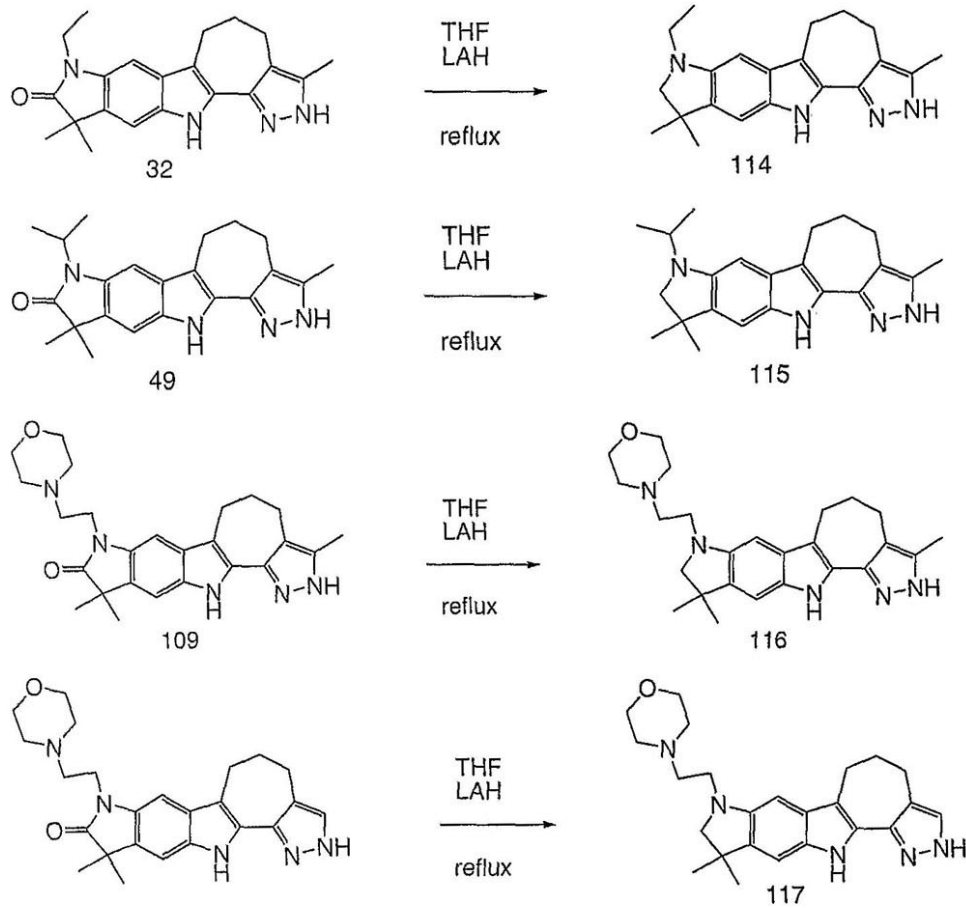
化合物54(30.5mg)をTHF1.5mlに溶かし脱気した。THF中の1M LAH 0.365mlを室温でゆっくりと加え、反応物を70℃まで加熱した。1.5時間後、反応混合物を室温まで冷却し、水1mlでクエンチし、次いで酢酸エチルと水に分配した。有機相を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。HPLCによる残渣の精製によって、11.5mgの化合物113を得た。

30

【 実施例 6 1 】

【 0 2 1 5 】

〔 実施例 61 〕 化合物114-117



10

20

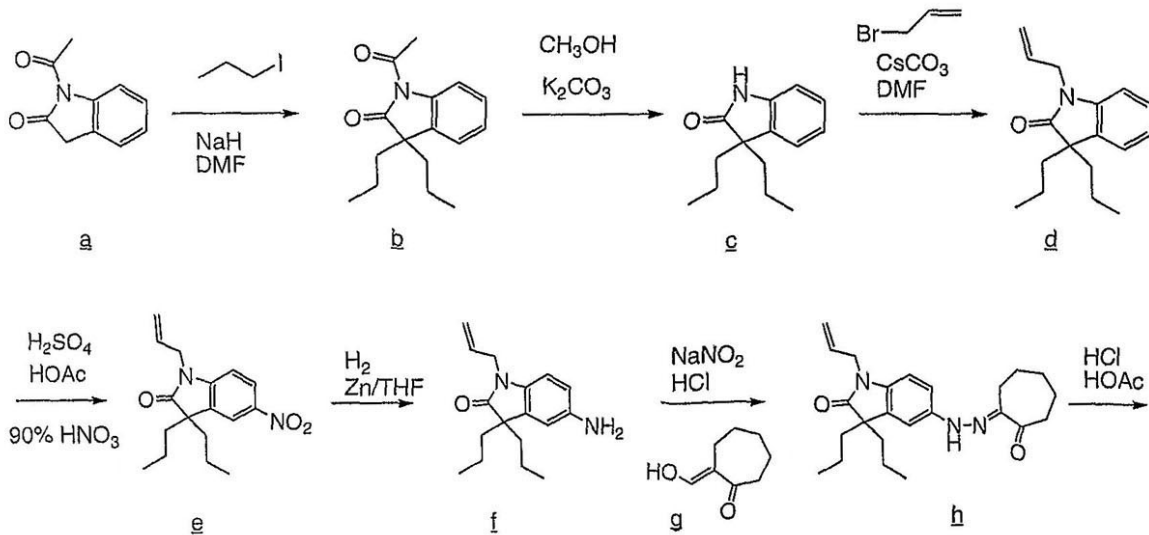
THF中のLAHによってラクタム出発化合物が還元される、実施例60の手順と同様の方法によって、化合物114-117を調製した。

【実施例62】

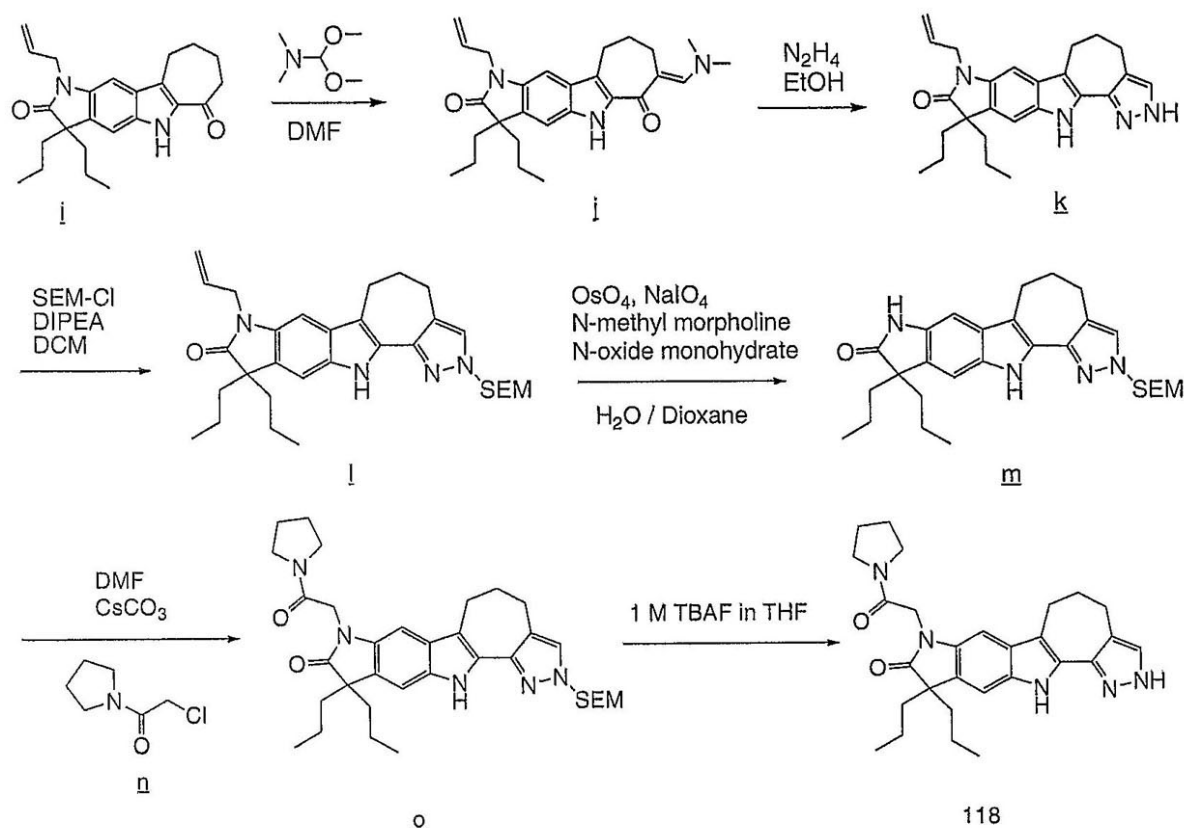
【0216】

〔実施例62〕 化合物118

30



40



10

20

水素化ナトリウム(11.8g)をDMF 100mlに加え、0℃まで冷却した。DMF 500ml中のN-アセチルオキシンドールa(25.67g)を、この溶液に30分間に加え、次いで、1-ヨードプロパン30mlを加え、室温まで加温し、反応物を24時間撹拌した。反応混合物を真空濃縮し、次いで水と酢酸エチルに分配した。有機相を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空濃縮し、ISCO(酢酸エチル/ヘキサン)でフラッシュして化合物b(15.98g)を得た。

【0217】

化合物b(15.98g)を CH_3OH 150mlに溶かし、 K_2CO_3 (17.04g)を室温に加えた。反応物を2時間撹拌し、次いで、10%クエン酸水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機相を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過して、真空濃縮した。自動シリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、12.60gの化合物cを得た。

【0218】

化合物c(12.60g)をDMF 250mlに溶かし、 $CsCO_3$ 37.82gを加え、次いでアシルプロマイド9.32gを加えた。反応物を18時間撹拌し、薄層クロマトグラフィーによって反応が完了したことを確認した。反応物を10%クエン酸水にゆっくりと注ぎ、酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空濃縮し、未精製化合物d(15.21g)を得た。

【0219】

機械的に撹拌された濃硫酸140ml中のd(15.20g)の溶液と酢酸15mlを-35℃に冷却した。この溶液に、 H_2SO_4 50ml中の発煙硝酸2.66mlを加え、反応物を室温に戻した。1時間後、薄層クロマトグラフィーにより反応の完了を確認した。反応混合物を、氷水中にゆっくりと注ぎ、酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空濃縮し、ISCOによりフラッシュして13.91gの化合物eを得た。

【0220】

化合物e(12.76g)を、THF 70ml及び酢酸70ml中の亜鉛末(13.74g)のスラリー内において、水素風船下で、3時間還元した。触媒をろ過して除去し、ろ過液を真空濃縮し、ISCOによりフラッシュして8.41gの化合物fを得た。

【0221】

化合物f(3.97g)をACN 30ml及び酢酸20mlに溶解し、 H_2O 50ml及び濃塩酸1.82mlを加え、

30

40

50

0 に冷却した。この混合物に、H₂O 20ml中のNaNO₂ 1.21gを加え、反応物を5分間攪拌した。この反応混合物に、化合物g 2.45g、及び、H₂O 200ml及びACN 15ml中の酢酸ナトリウム 5.38gを、0 で加え、反応物を室温に戻し、2.5時間攪拌した。形成された沈殿物をろ過して除去し、LCMSにより化合物hであることを確認した。自動シリカゲルクロマトグラフィーによる精製により、4.56gの化合物hを得た。

【0222】

化合物h(4.56g)を酢酸50ml及びHCl 1.15mlに溶かし、40分間攪拌しながら90 まで加熱した。LCMSにより反応の完了を確認し、室温まで冷却した。反応混合物を氷水中にゆっくりと注ぎ、酢酸エチル/ヘキサン(2:1)で抽出し、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空濃縮し、ISCOによりフラッシュして、3.30gの化合物iを得た。

10

【0223】

化合物i(3.30g)をDMF 25ml及びDMF ジメチルアセタール 25mlの混合物中で、95 まで24時間で加熱した。反応混合物を真空濃縮した。残渣、即ち化合物jをエタノール200mlに溶解し、ヒドラジン水和物1.27mlを加え、反応物を3.5時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、真空下において20 で、未精製化合物kを得た。未精製化合物kをDCM 220mlに溶かし、0 まで冷却した後、SEM-Cl 2.31ml及びDIPEA 4.56mlを加えた。反応物を0 で2時間攪拌した。反応物を10%クエン酸H₂Oで希釈し、DCMで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空濃縮し、ISCOによりフラッシュして、4.51gの化合物lを得た。

【0224】

化合物l(4.51g)を、ジオキサン140ml及びH₂O 14mlに溶かし、N-メチルモルホリンN-オキシド H₂O 2.98gを加え、すべてが溶解するまで反応物を攪拌した。この反応混合物に100mg/ml ブタノール溶液中のOsO₄(215mg)を加え、H₂O 50ml中の過ヨウ素酸ナトリウム5.44gのスラリーを滴下して加え、続いて、蓋をしたベッセル内で、60 で80分間加熱した。LCMSで反応の完了を確認した後、反応混合物を室温まで冷却し、食塩水で希釈し、DCMで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空濃縮し、ISCOによりフラッシュして化合物m(1.51g)を得た。

20

【0225】

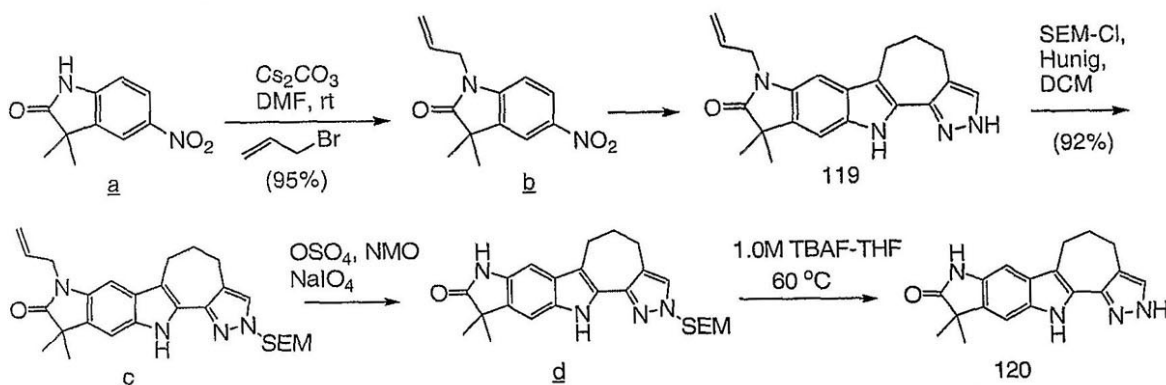
化合物m(51mg)をDMF 2.5mlに溶かし、Cs₂CO₃(101mg)を加え、次いで化合物n(46mg)を加えた。バイアルに蓋をし、反応物を40 で16時間攪拌した。LCMSにより反応の完了を確認した。反応物をH₂Oで希釈し、酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空濃縮して、化合物oを得た。化合物oをTHF 2.5mlに溶かし、THF中の1.0M TBAF 0.31mlを加えた。反応物を60 で6.5時間加熱し、LCMSにより反応の完了を確認した。反応混合物を真空濃縮し、H₂Oで希釈し、酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空濃縮し、ISCOによりフラッシュして、17mgの化合物118を得た。

30

【実施例63】

【0226】

〔実施例63〕 化合物119及び120の合成



40

50

化合物a(40.6g, 0.197mol)をDMF(500ml)に溶かし、0℃まで冷却した。この溶液に、Cs₂CO₃(0.22mol、1.1eq)及びアリルブロマイド(18.7ml, 0.22mol, 1.1eq)を加えた。反応混合物を一晩かけて室温に戻した。次いで反応物を、H₂O(1L)で希釈し、酢酸エチル(0.5L)で抽出した。更に有機相をH₂O、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶剤を真空下で除去し、黄色の固体としてbを得た(41g, 85%)。化合物bを実施例21の手順と同様の方法で処理し、15gの化合物119を得た。

【0227】

DCM(175ml)中の化合物119(12g, 34.6mmol)の冷溶液(0℃)に、ヒューニッヒ塩基(3eq)を加え、次いでSEM-Cl(1.5eq)を加え、4時間かけて室温に戻した。反応混合物を0.1M HClで希釈し、DCMで抽出して、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶剤を真空下で除去して、残渣をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、0→50%ヘキサン中の酢酸エチル、勾配溶離)に供し、c(15.2g, 92%)を得た。

10

【0228】

化合物c(0.88g, 1.85mmol)をジオキサン(9.0ml)及びH₂O(2.0ml)に溶かした。室温で、この混合物に、N-メチルモルホリンN-オキシド水和物(0.750g, 5.55mmol, 3eq)及びOsO₄の溶液(t-ブタノール中の100mg/ml溶液0.380ml)を加え、黒い混合物を得た。H₂O(4ml)中のNaIO₄(1.2g, 5.54mmol, 3eq)懸濁液を、速く搅拌されている混合物に滴下して加えた。次いで反応ベッセルを、室温で1時間搅拌し、続いて60℃の油浴内で2時間加熱した。冷却後、反応混合物を食塩水で希釈し、DCMで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶剤を真空下で除去し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、0→50%ヘキサン中の酢酸エチル、勾配溶離)に供し、d(300mg, 37%)を得た。

20

【0229】

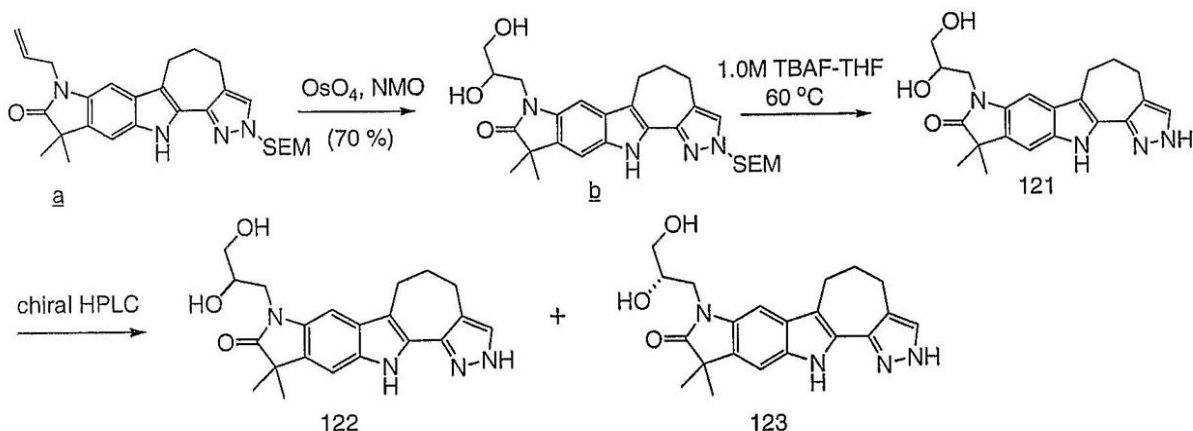
化合物d(68mg)をTHF(1.0ml)中のTBAF 1.0M溶液に溶かして密閉し、60℃まで5時間で加熱した。溶液をH₂Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機相をH₂Oで洗浄し(3回)、次いで食塩水で洗浄し、続いて硫酸ナトリウムで乾燥した。溶剤を真空下で除去し、残渣をHPLCによる精製に供し、8mgの化合物120を得た。

【実施例64】

【0230】

〔実施例64〕 化合物121, 122及び123の合成

30



40

化合物a(1.09g, 2.29mmol)を、t-ブタノール(8.0ml)、THF(2.5ml)及びH₂O(0.8ml)に室温で溶解した。この溶液に、NMO(0.322g, 2.85mmol, 1.2eq)を加え、次いで、t-ブタノール(50mg/ml溶液0.350ml)中のOsO₄(17.5mg, 8mol%)の溶液を加えた。4時間後、反応混合物をH₂Oで希釈し、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶剤を真空下で除去し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、0→50%ヘキサン中の酢酸エチル、勾配溶離)に供し、ジオールb(0.810mg, 70%)を得た。ジオールb(540mg)を実施例63における化合物dと同様の方法で処理して、410mgのラセミ化合物121を得た。

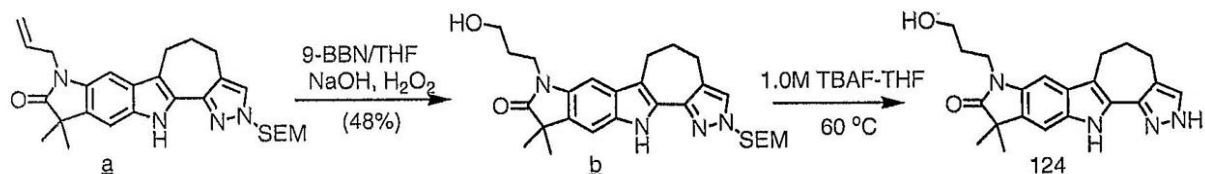
50

化合物121(21mg)のラセミ混合物をキラルHPLCで分離し、10mgの化合物122、及び、10mgの化合物123を得た。

【実施例 6 5】

【 0 2 3 1】

〔実施例65〕 化合物124の合成



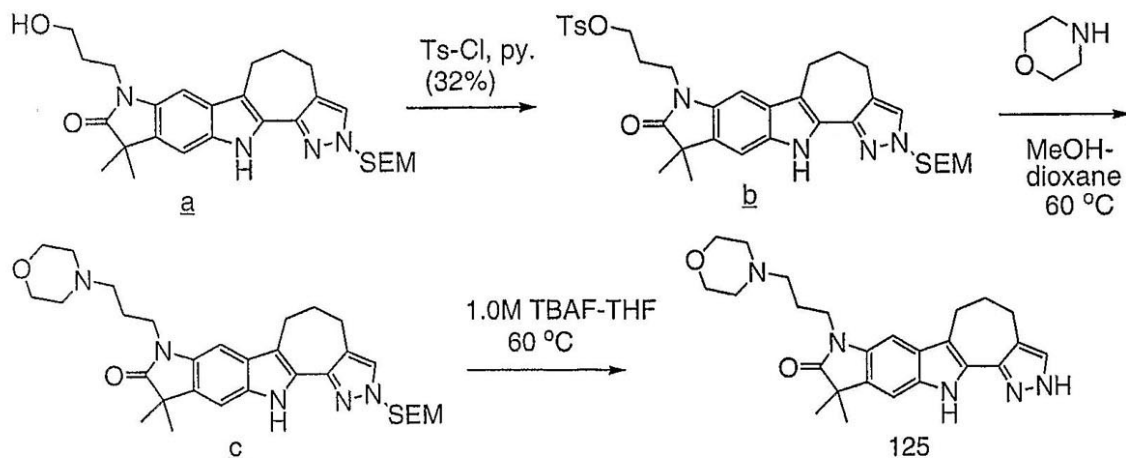
10

化合物a(0.5g, 1.05mmol)をTHF(3.3ml)に溶かし、0℃まで冷却した。THF(18.9ml, 3.15mmol, 9eq)中の9-BBNの0.5M溶液を、この反応ベッセルに加え、室温まで戻した。出発物質が完全に消費された後、反応フラスコを0℃まで冷却し、H₂O₂(3ml)をゆっくりと溶液に加え、次いで10%NaOH(3mL)をゆっくりと溶液に加えた。更に20分間攪拌した後、混合物を酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶剤を真空下で除去し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、10→80%ヘキサン中の酢酸エチル、勾配溶離)に供し、化合物b(250mg, 48%)を得た。化合物bを実施例63における手順と同様の方法で処理して、24mgの化合物24を得た。

20

【 0 2 3 2】

〔実施例65〕 化合物125の合成



30

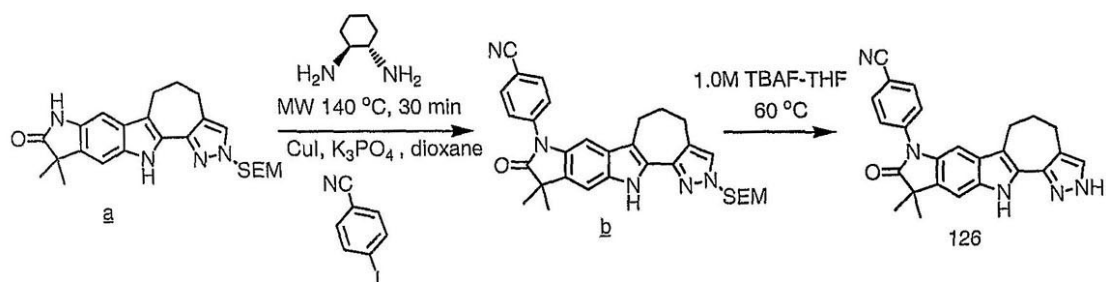
化合物a(220mg)をDCM(2ml)に溶かし、0℃まで冷却し、ピリジン(0.1ml)及び塩化トシル(300mg)で処理した。一晩攪拌した後、標準的な条件下でクエンチし、フラッシュクロマトグラフィーによって精製して化合物b(92mg)を得た。化合物b(92mg)をジオキサン(2ml)及びトリエチルアミン(0.05ml)に溶解した。モルホリンを溶液に加え、60℃まで一晩で加熱した。反応終了後、溶剤を除去し、cを含む未精製物質を、実施例63の手順と同様の方法で処理して25mgの化合物125を得た。

40

【実施例 6 6】

【 0 2 3 3】

〔実施例66〕 化合物126の合成



10

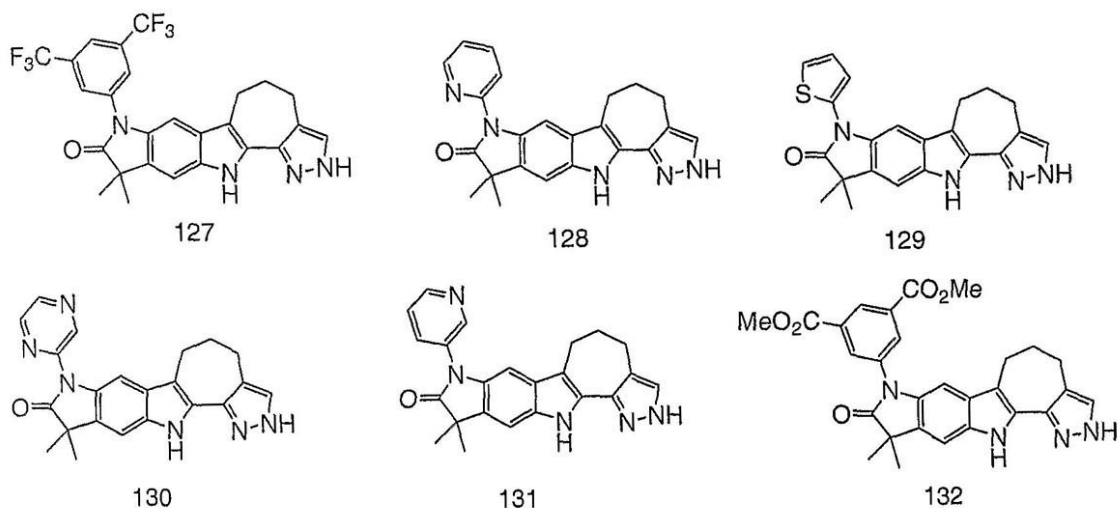
オーブンで乾燥された、スピンバーを有するマイクロウェーブ反応ベッセルに、化合物 a (0.33mmol) を加えた。この固形物に、CuI (0.166mmol, 0.5eq)、4-ヨードベンゾニトリル (0.33mmol, 1eq) 及び K_3PO_4 (0.66mmol, 2eq) を直接加えた。反応ベッセルを N_2 でフラッシュした後、ジオキサン (1.7ml) 中の *trans*-1,2-シクロヘキサンジアミン (0.33mmol, 1eq) を、固体混合物に加え、 N_2 で15分間脱気した。次いで、マイクロウェーブ条件下において、反応ベッセルを140 °Cまで30分間で加熱した。室温まで冷却した後、混合物をろ過し、溶剤を真空下で除去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーに供し、所望するカップリング化合物 b を得た。未精製化合物 b を実施例63の手順と同様の方法で処理して、25mgの化合物126を得た。

20

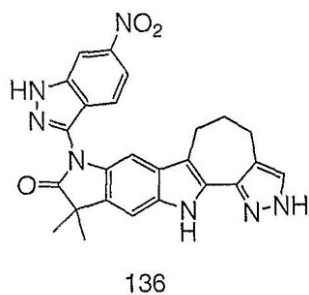
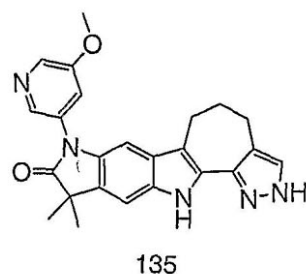
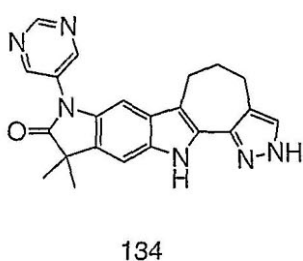
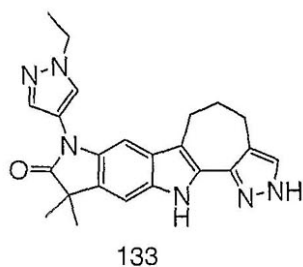
【実施例 67】

【0234】

〔実施例67〕 化合物127-136



30



10

実施例66の手順と同様の方法で、化合物aを適切なヨード置換されたヘテロサイクルと反応させて、以下の化合物を得た：

化合物127 8mg；

化合物128 16mg；

化合物129 11mg；

化合物130 9mg；

化合物131 78mg；

化合物132 22mg；

化合物133 25mg；

化合物134 23mg；

化合物135 29mg；及び

化合物136 12mg。

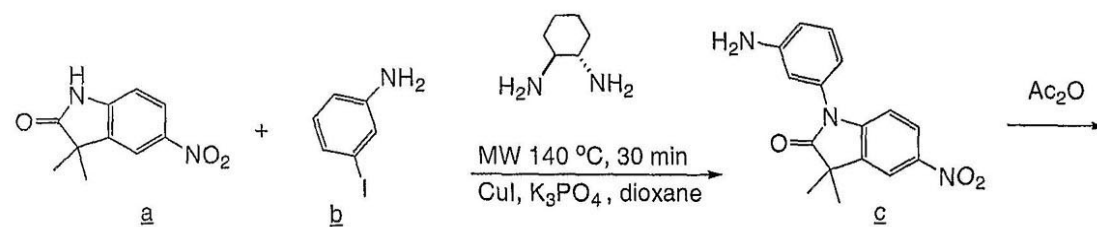
20

【実施例68】

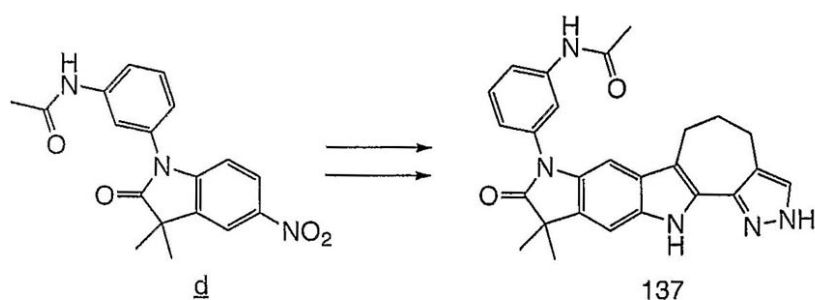
30

【0235】

〔実施例68〕 化合物137の合成



40



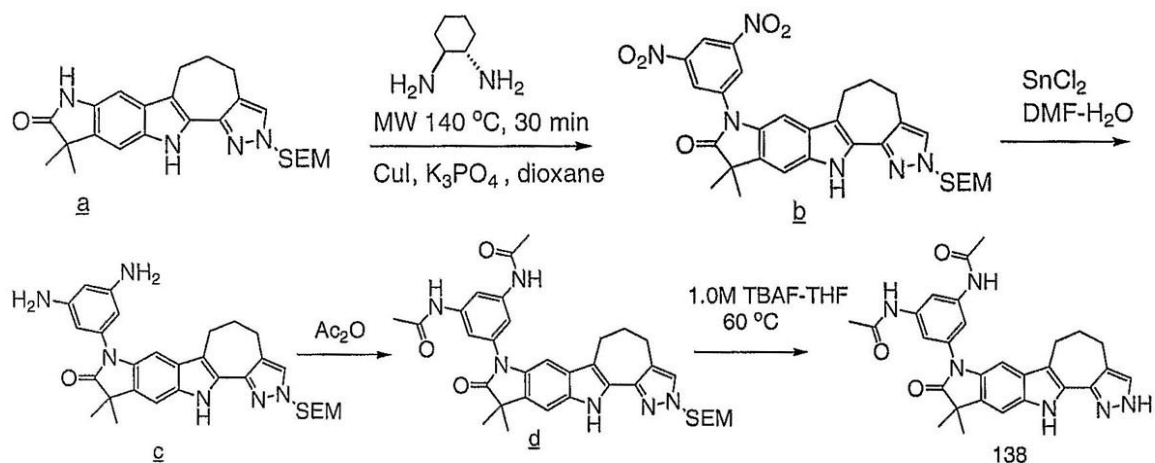
50

化合物aを3-ヨードベンゼンアミンbと結合させ、実施例66の手順と同様の方法で処理して、未精製化合物cを得た。この物質を室温でジクロロメタンに溶かし、トリエチルアミン(2eq)及び無水酢酸(10eq)の両方を加えた。3時間攪拌した後、反応混合物を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、120mgの化合物dを得た。化合物dを実施例1、2及び21で適用可能な手順と同様の方法で処理して、11mgの化合物137を得た。

【実施例69】

【0236】

〔実施例69〕 化合物138の合成

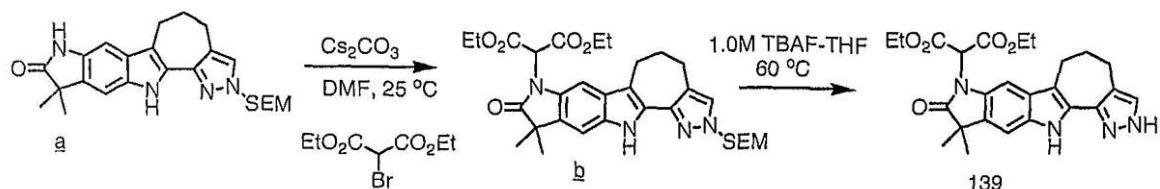


化合物aを適切なカップリングパートナーと結合させ、実施例66の手順と同様の方法で処理して、295mgの化合物bを得た。DMF(0.2M)/H₂O(5eq)及びSnCl₂(6eq)の溶液中で、化合物b(214mg)を60℃まで加熱した。5時間後、反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、10%クエン酸で洗浄し、乾燥し、濃縮して、未精製オイルとして化合物cを得た。この物質をジクロロメタン、トリエチルアミン(2eq)に溶かし、無水酢酸(10eq)を室温で加えた。3時間攪拌した後、反応混合物を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物dを得た。化合物dを実施例63の手順と同様の方法で処理して、7mgの化合物138を得た。

【実施例70】

【0237】

〔実施例70〕 化合物139の合成



化合物a(0.2mmol)をDMF(1.0ml)に室温で溶解した。この溶液にCs₂CO₃(1.0mmol)及びジエチルブロモマロネート(1.0mmol)を加えた。次いで、反応混合物を60℃で8時間攪拌した。出発物質が完全に消費された後、混合物をH₂Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機相をH₂Oで洗浄し(2回)、次いで食塩水で洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーに供し、化合物bを得た。化合物bを実施例63の手順と同様の方法で処理して、14mgの化合物139を得た。

【実施例71】

【0238】

10

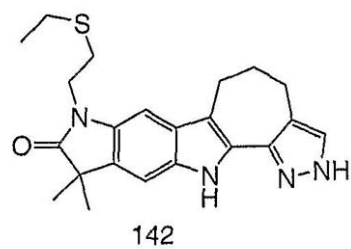
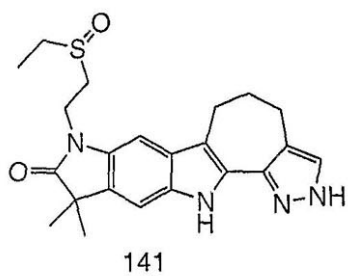
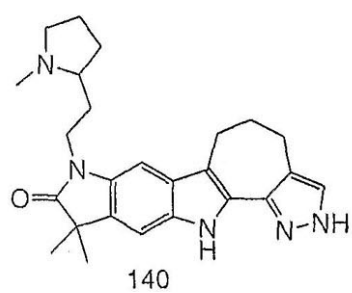
20

30

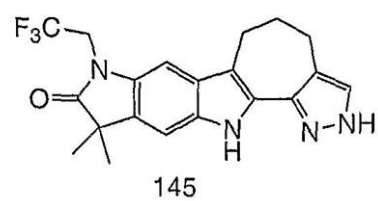
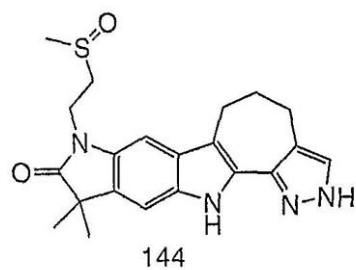
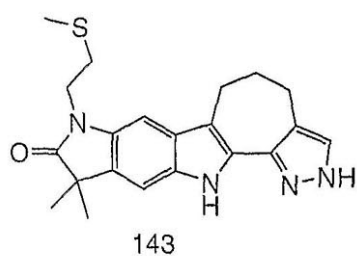
40

50

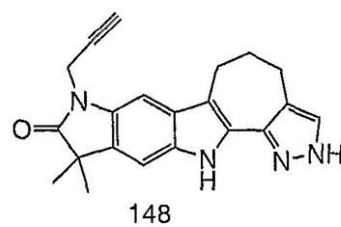
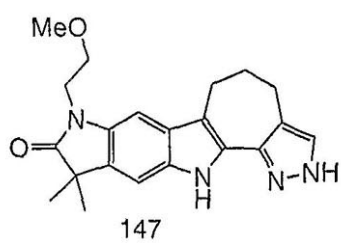
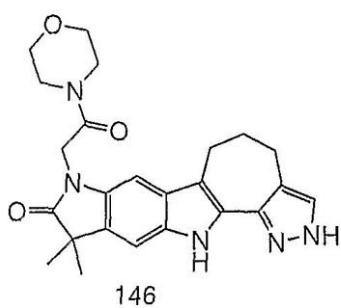
〔実施例71〕 化合物140-163の合成

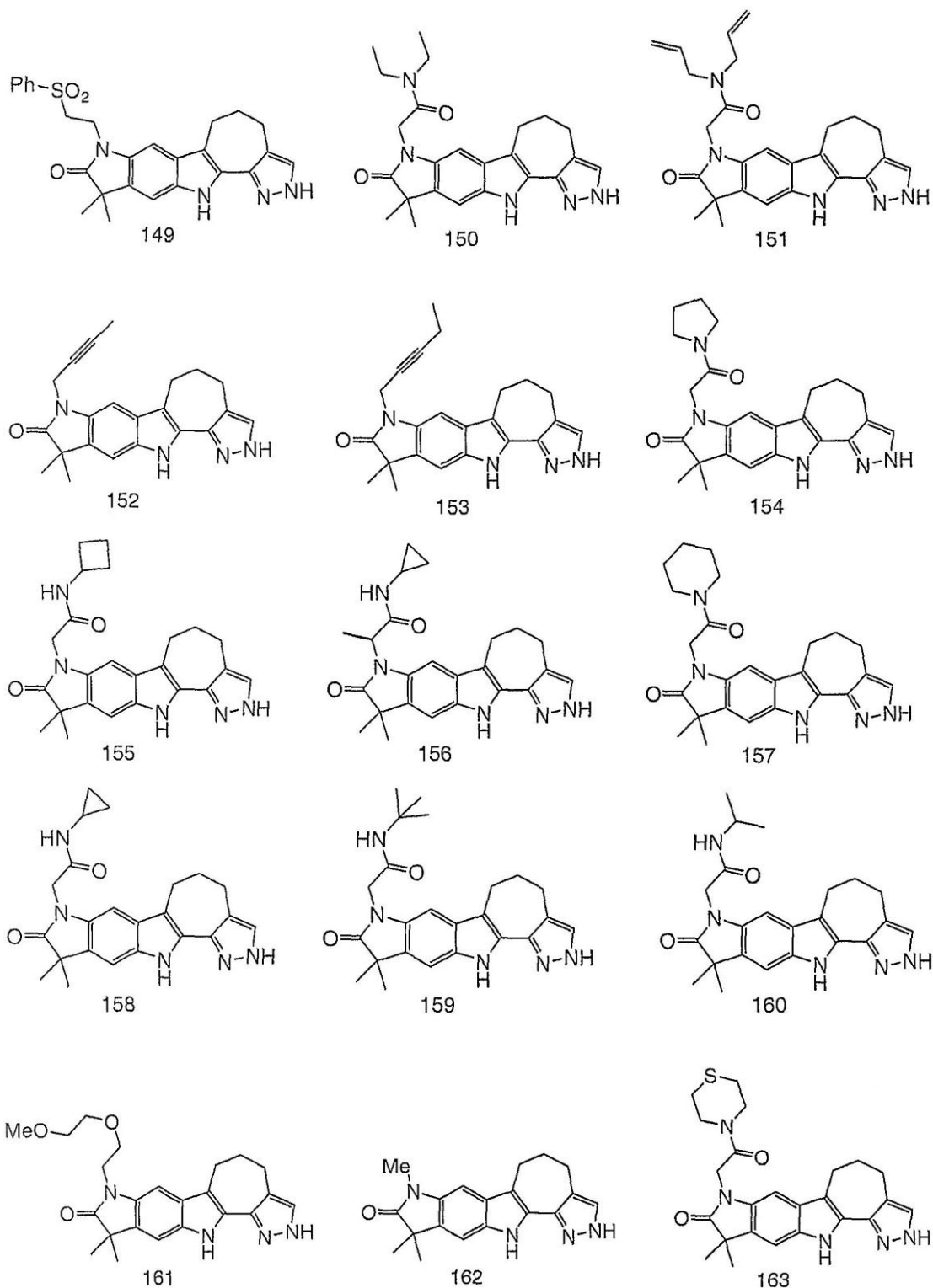


10



20





10

20

30

40

実施例70の手順と同様の方法で、化合物aを適切なプロモ-又はクロロ-置換されたヘテロサイクルと反応させて、以下の化合物を得た：

化合物140 12mg;
 化合物141 9mg;
 化合物142 1mg;
 化合物143 6mg;
 化合物144 15mg;
 化合物145 1mg;
 化合物146 52mg;

50

化合物147	54mg;
化合物148	25mg;
化合物149	15mg;
化合物150	11mg;
化合物151	12mg;
化合物152	15mg;
化合物153	11mg;
化合物154	65mg;
化合物155	24mg;
化合物156	40mg;
化合物157	38mg;
化合物158	28mg;
化合物159	6mg;
化合物160	20mg;
化合物161	47mg;
化合物162	5mg; 及び
化合物163	26mg。

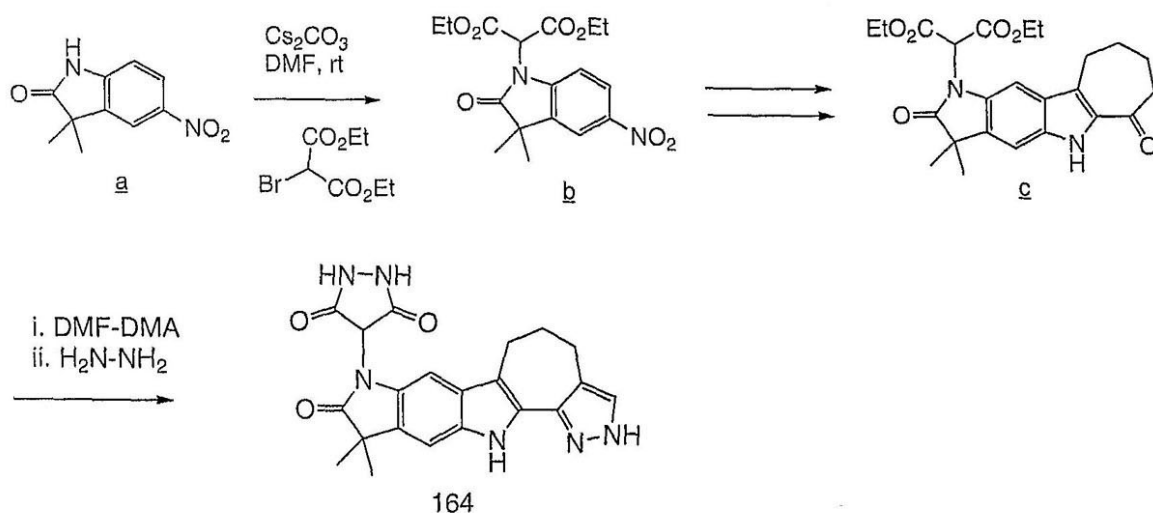
10

【実施例 7 2】

【0 2 3 9】

〔実施例 72〕 化合物164の合成

20



30

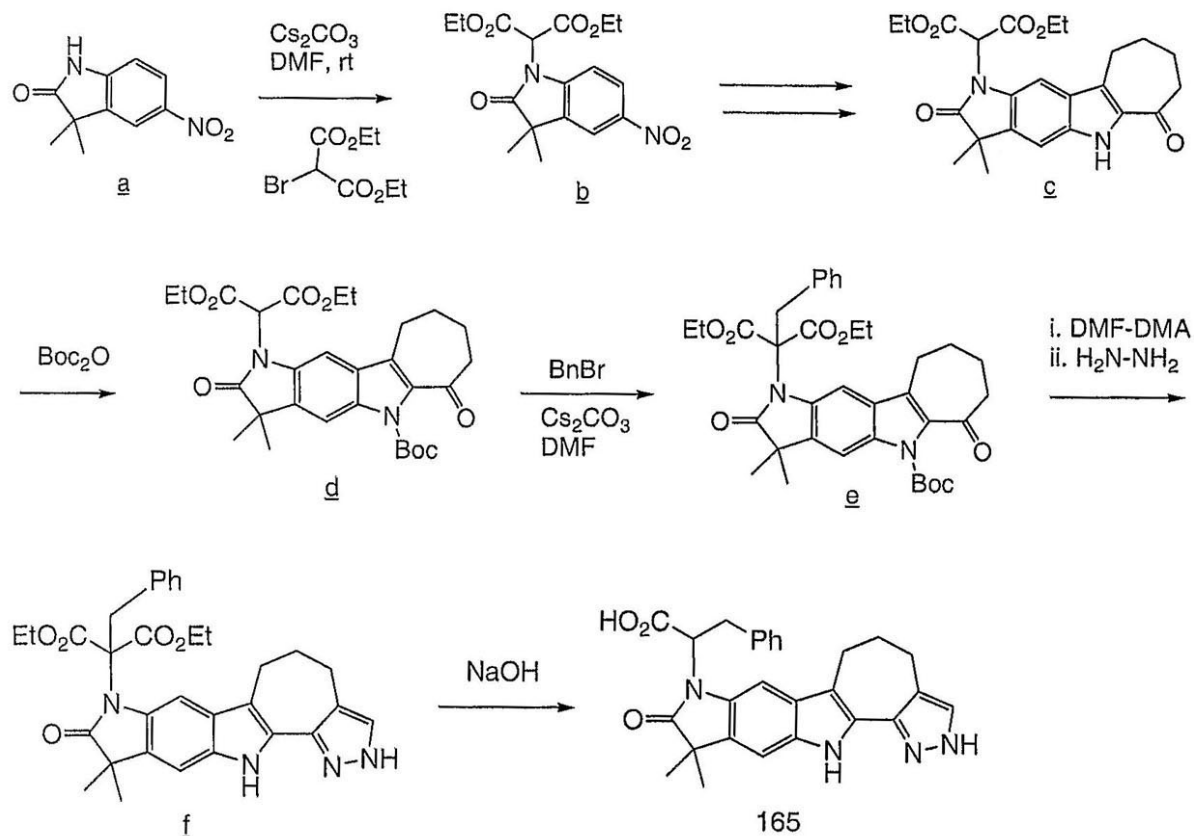
化合物**a**(5g)を、ジエチル 2-プロモマロネートと結合させ、実施例70の手順と同様の方法で処理し、5.78gの化合物**b**を得た。化合物**b**(5.78g)を、実施例1及び2の適切な手順と同様の方法で処理して、2.5gの化合物**c**を得た。化合物**c**を実施例21の手順と同様の方法で、DMF-ジメチルアセタール及びヒドラジンを用いて処理し、化合物164を得た。

40

【実施例 7 3】

【0 2 4 0】

〔実施例 73〕 化合物165の合成



10

20

30

40

化合物a(5g)を、ジエチル 2-ブロモマロネートと結合させ、実施例70の手順と同様の方法で処理して、5.78gの化合物bを得た。化合物b(5.78g)を実施例1及び2の適切な手順と同様の方法で処理して、2.5gの化合物cを得た。化合物c(400mg)を、ジクロロメタン中の4-D MAP(0.25eq)及びBoc無水物(3eq)で室温で処理し、一晚攪拌した。0.1M HClでクエンチした後、有機相を水相から分離し、食塩水で洗浄した。次いで、有機相を乾燥し、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、320mgの化合物dを得た。

【0241】

化合物d(220mg)を、 Cs_2CO_3 (3eq)を含むDMFとベンジルブロマイド(2eq)の混合物中で、60℃まで3時間加熱した。反応混合物を H_2O でクエンチし、次いで酢酸エチルで抽出し、続いて、更に H_2O で洗浄した(3回)。有機相を乾燥し、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、191mgの化合物eを得た。

【0242】

化合物e(191mg)を、実施例21の適切な手順と同様の方法で処理して、150mgの化合物fを得た。化合物f(33mg)を、エタノール/ H_2O の1:1混合物に溶かし、0℃まで冷却した。この溶液に、2規定のKOH(2.5eq)を加え、室温まで加温しながら一晚攪拌した。1規定のHCl溶液を反応物に加え、エチルエーテルで抽出し、乾燥し、濃縮し、HPLCにより精製して、8mgの化合物165を得た。

【実施例74】

【0243】

〔実施例74〕 化合物166及び167の合成



10

10

10

10



20

20

20

20

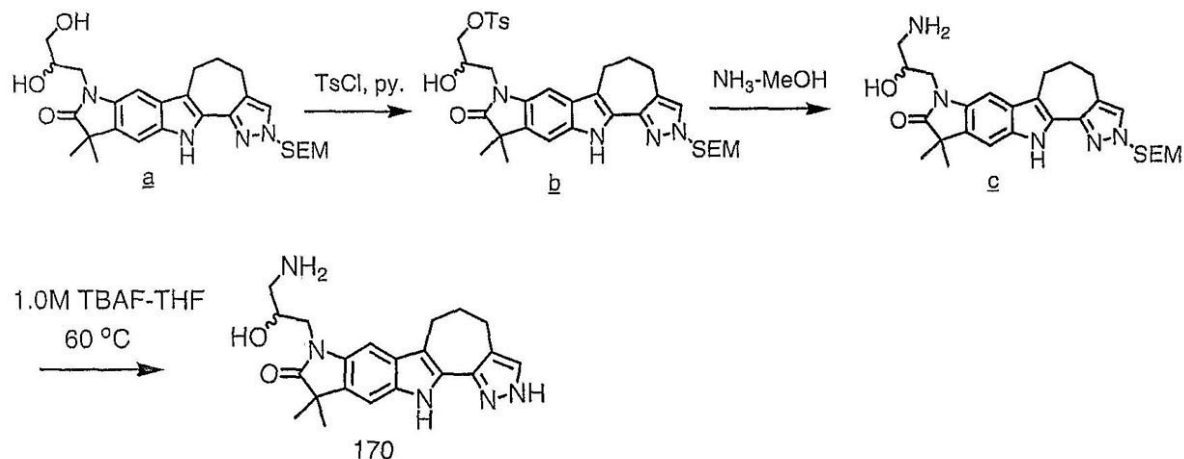


40

40

40

40



10

化合物a(340mg)をジクロロメタン(0.2M)に溶かし、ピリジン(3eq)を用いて室温で処理した。この溶液に塩化トシル(1.1eq)を加え、反応物を一晩攪拌した。次いで、反応物を1規定のHClで希釈し、DCMで抽出した。有機相を、更にH₂O、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶剤を真空下で除去し、カラムクロマトグラフィーで精製して、176mgの化合物bを得た。

20

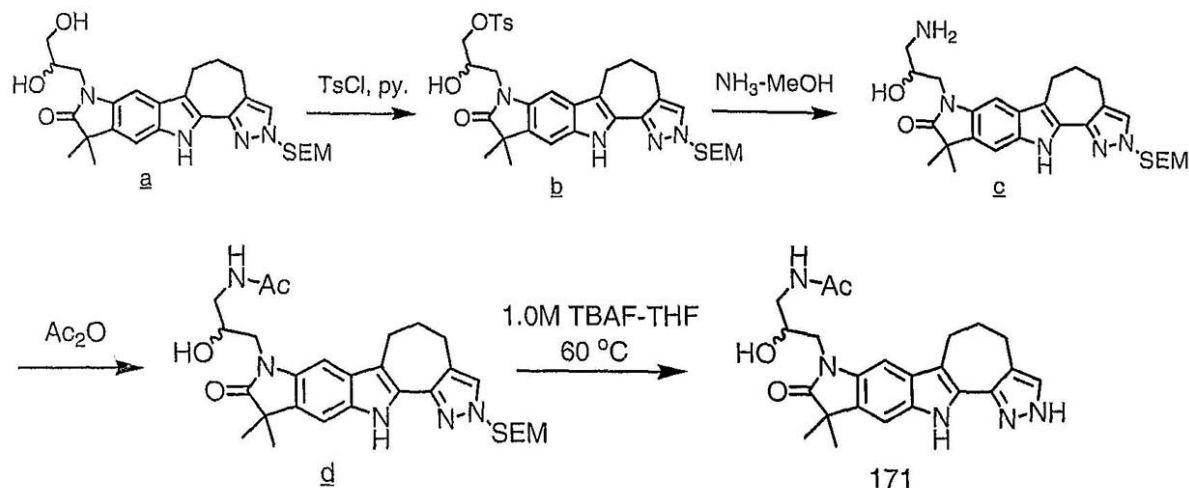
【0247】

化合物bを、2.0MのNH₃/メタノールを含む密閉チューブ中で、60℃まで加熱した。6時間後、溶液を真空濃縮して、未精製オイルとして化合物cを得た。化合物cを実施例63における手順と同様の方法で処理して、12mgの化合物170を得た。

【実施例78】

【0248】

〔実施例78〕 化合物171の合成



30

40

化合物a(340mg)を、ジクロロメタン(0.2M)に溶かし、室温でピリジン(3eq)を用いて処理した。この溶液に、塩化トシル(1.1eq)を加え、反応物を一晩攪拌した。次いで、反応物を1規定のHClで希釈し、DCMで抽出した。有機相を、更にH₂O、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶剤を真空下で除去し、カラムクロマトグラフィーによって精製して、176mgの化合物bを得た。

【0249】

化合物bを2.0M NH₃/メタノールを含む密閉チューブで、60℃まで加熱した。6時間後、溶液を真空濃縮して、未精製オイルとして化合物cを得た。化合物cを、ジクロロメタン、

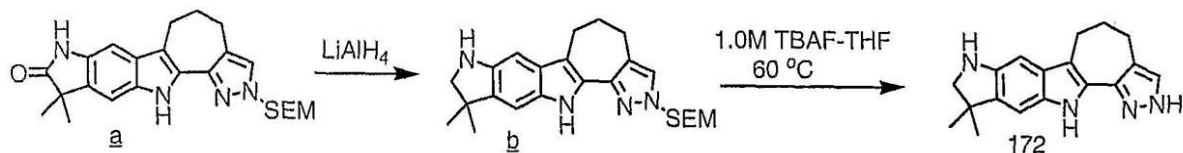
50

トリエチルアミン(2eq)及び無水酢酸(10eq)に、室温で溶かした。3時間攪拌した後、反応混合物を濃縮し、未精製オイルとして化合物dを得た。化合物dを、実施例63における手順と同様の方法で処理して、2mgの化合物171を得た。

【実施例79】

【0250】

〔実施例79〕 化合物172の合成



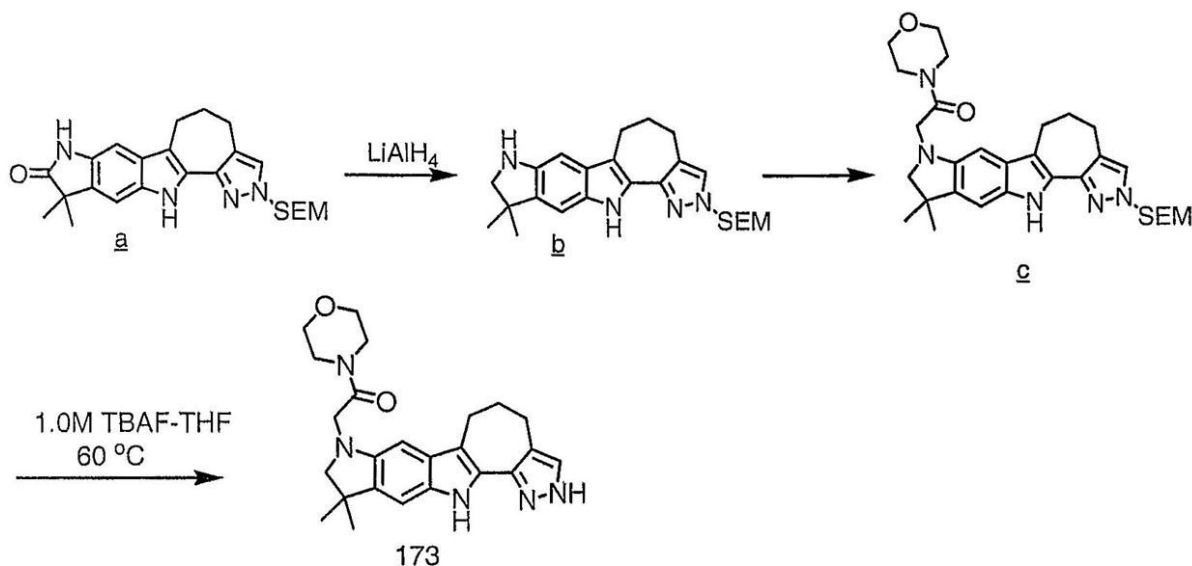
10

化合物a(219mg)をTHFに溶かし、リチウム アルミニウム ハイドライド(3eq)の1.0M溶液を、室温に加えた。反応混合物を70℃まで5時間で加熱し、次いで室温に戻した。反応物をH₂O及びNaOHでクエンチし、セライトでろ過した。酢酸エチルで抽出した後、有機相を更にH₂O、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶剤を真空下で除去し、カラムクロマトグラフィーで精製して、158mgの化合物bを得た。化合物b(100mg)を、実施例63における手順と同様の方法で処理して、5mgの化合物172を得た。

【0251】

20

〔実施例79〕 化合物173の合成



30

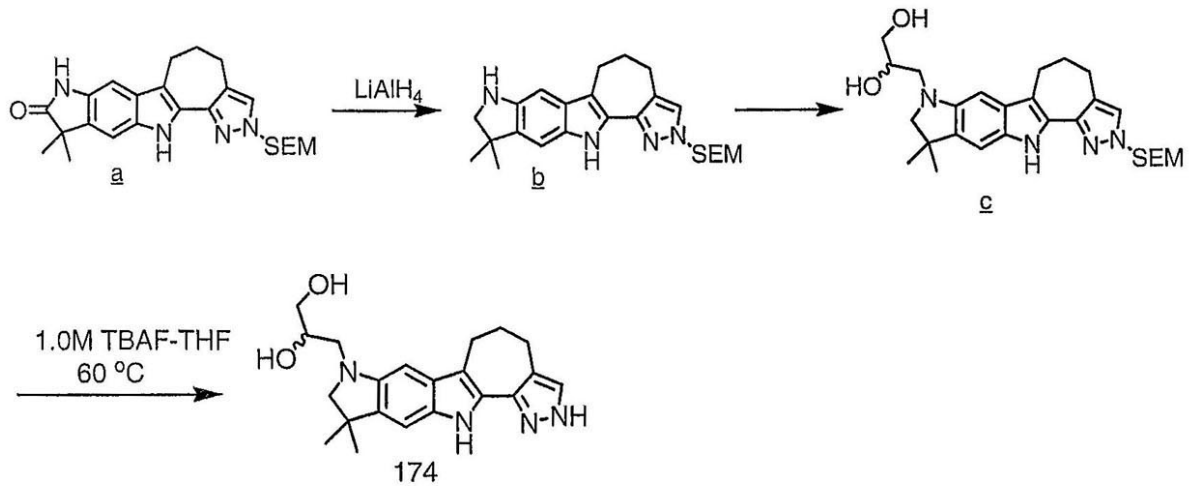
化合物a(219mg)をTHFに溶かし、リチウム アルミニウム ハイドライド(3eq)の1.0M溶液を、室温に加えた。反応混合物を70℃まで5時間で加熱し、室温に戻した。反応物をH₂O及びNaOHでクエンチし、セライトでろ過した。酢酸エチルで抽出した後、有機相を、更にH₂O、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶剤を真空下で除去し、カラムクロマトグラフィーで精製して、158mgの化合物bを得た。実施例70における手順と同様の方法で、化合物b(58mg)を適切なハライドと結合して、未精製オイルとして化合物cを得た。化合物cを、実施例63における手順と同様の方法で処理して、19mgの化合物173を得た。

40

【実施例80】

【0252】

〔実施例80〕 化合物174の合成



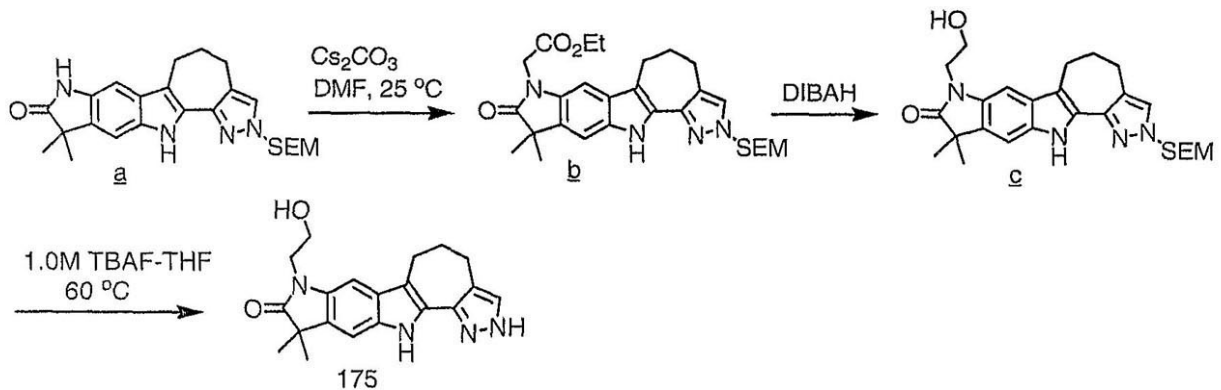
適切なハライドを用いた、実施例70における手順と同様の方法で、化合物174を調製した。化合物174の収量20mg。

【実施例 8 1】

【 0 2 5 3 】

〔実施例81〕 化合物175の合成

20



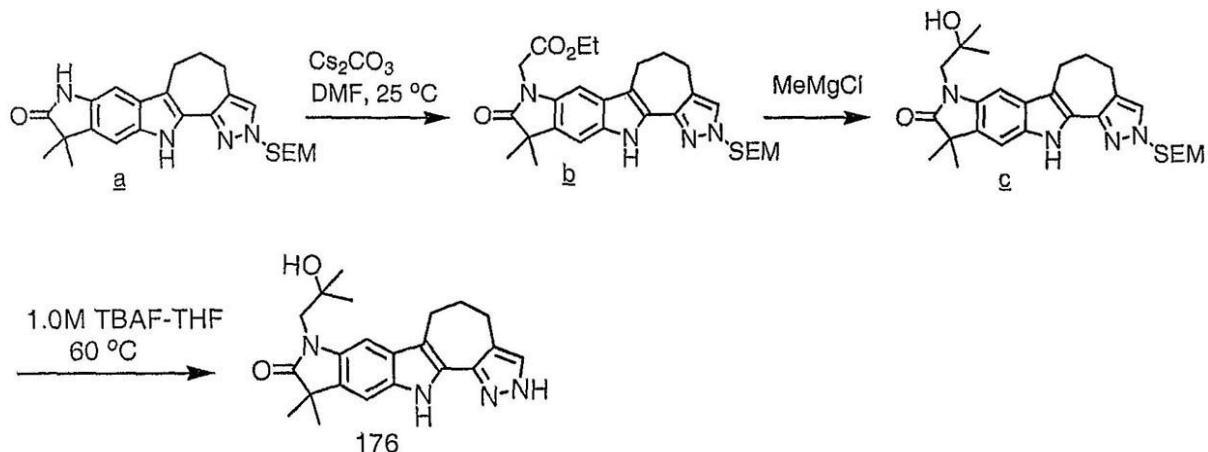
化合物a(127mg)を、実施例70における手順と同様の方法で処理して、100mgの化合物bを得た。化合物b(50mg)をTHFに溶かし、ジイソブチル アルミニウム ハイドライド(6eq)の1.0M溶液を、0 で加えた。反応混合物を2時間攪拌し、次いで室温まで加温した。反応物をメタノールでクエンチし、セライトでろ過した。酢酸エチルで抽出した後、有機相を、更にH₂O、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶剤を真空下で除去し、化合物cを含む未精製物質を次の反応に供した。未精製化合物cを実施例63における手順と同様の方法で処理して、2mgの化合物175を得た。

40

【実施例 8 2】

【 0 2 5 4 】

〔実施例82〕 化合物176の合成



10

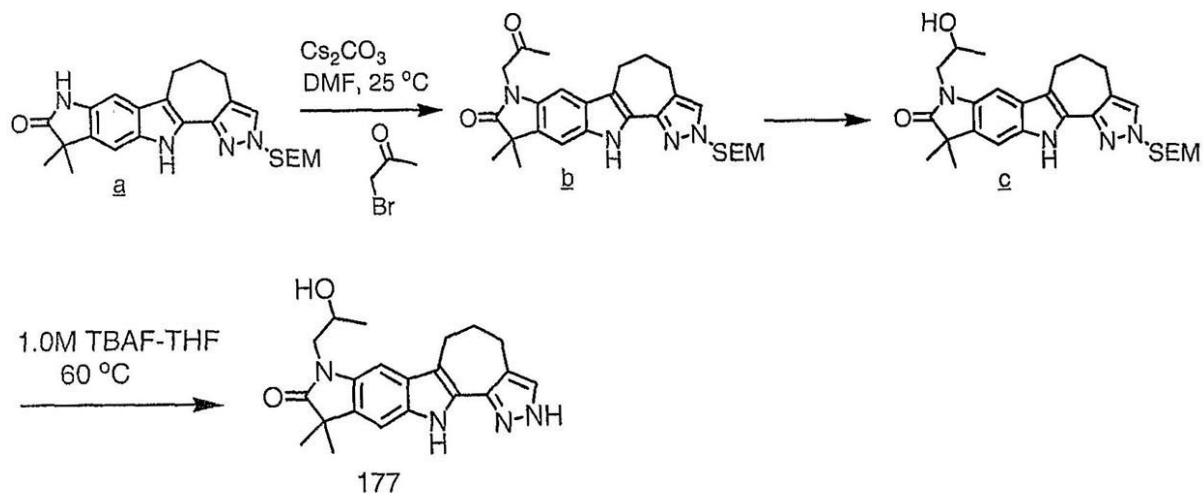
化合物a(127mg)を、実施例70における手順と同様の方法により処理して、100mgの化合物bを得た。化合物b(63mg)をTHFに溶かし、メチル マグネシウム クロライド(6eq)の1.0M溶液を、0 で加えた。反応混合物を2時間攪拌し、次いで室温まで加温した。反応物をNH₄Clでクエンチし、セライトでろ過した。酢酸エチルで抽出した後、有機相を、更にH₂O、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶剤を真空下で除去し、未精製物質cを次の反応に供した。未精製化合物cを、実施例63における手順と同様の方法で処理して、6mg

20

【実施例 8 3】

【 0 2 5 5】

〔実施例83〕化合物177の合成



30

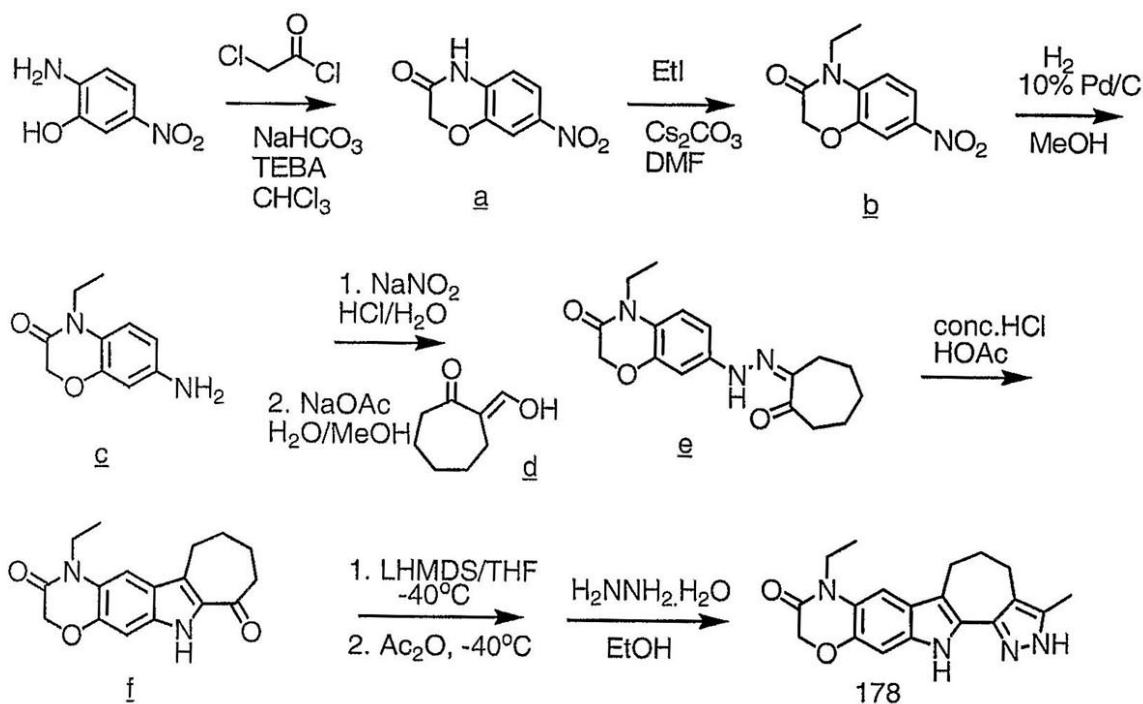
化合物a(288mg)を、実施例70の手順と同様の方法で、1-ブロモプロパン-2-オンと結合させ、225mgの化合物bを得た。化合物bを、10%メタノール/THFに溶かし、ホウ化水素ナトリウム(2eq)を溶液に室温で加えた。4時間後、反応物を10%クエン酸でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機相を、更にH₂O、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶剤を真空下で除去し、化合物cを含む未精製物質を次の反応へ供した。次いで未精製化合物cを、実施例63における手順と同様の方法で処理して、34mgの化合物177を得た。

40

【実施例 8 4】

【 0 2 5 6】

〔実施例84〕化合物178の合成



10

20

30

40

50

CHCl_3 (125ml) 中で、2-アミノ-5-ニトロフェノール (8.377g)、塩化トリエチルベンジルアンモニウム (11.36g) の混合物を10分間撹拌した。細かくすり潰された NaHCO_3 (16.80g) を添加した。得られた混合物を、氷浴で冷却した。クロロ酢酸塩化物 (4.78ml) の CHCl_3 (25ml) 溶液を20分かけて添加した。0 で1時間撹拌を続けた。その後、混合物を60 で5時間加熱した。溶液を室温まで冷却した後、ロータリーエバポレーターにより溶媒を除去した。残渣を水 (200ml) 中に懸濁させ、30分間撹拌した。固体をろ過により収集し、水で洗浄した (2回)。固体を水 (100ml) 中に再度懸濁させ、2時間入念に撹拌した。固体をろ過により収集し、水で洗浄し (2回)、真空下で乾燥した。固体生成物 **a** (10.26g) を直接、次の工程に使用した。

【 0 2 5 7 】

DMF (10ml) 中の化合物 **a** (1.94g) 及び炭酸セシウム (3.95g) の混合物に、ヨウ化エチル (0.96ml) を添加し、氷浴に設置した。この混合物を0 で1時間、更に室温で2時間撹拌した。この混合物に、水 (150ml) 及び酢酸エチル (150ml) を添加した。固体が溶解するまで、内容物をよく混合した。水相を分離し、更に酢酸エチル (50ml) で抽出した。これらの酢酸エチル溶液を食塩水で洗浄し (100ml, 3回)、 MgSO_4 で乾燥した。ろ過と溶媒の蒸発により、化合物 **c** (2.01g) を得た。

【 0 2 5 8 】

化合物 **c** (2.01g) のメタノール (270ml) 溶液を減圧し、窒素で洗浄した (3回)。10% Pd/C (0.45g) を添加した。この混合物を減圧して、水素で洗浄し (3回)、水素雰囲気下で2時間撹拌した。この混合物を、セライトのパッドに通し、メタノールで洗浄した。濃縮して化合物 **c** (1.758g) を得た。

化合物 **c** (1.758g) と水 (45ml) 中の濃塩酸 (1.14ml) の混合物に、水 (15ml) 中の亜硝酸ナトリウム (0.63g) の溶液を、0 で滴下して加えた。この混合物を0 で30分間撹拌してから、化合物 **d** (1.283g)、メタノール (30ml) 中の酢酸ナトリウム (5.6g)、及び、水 (15ml) の混合物に、20分かけて移した。この混合物を0 で1時間撹拌した。メタノールをロータリーエバポレーターによって、ほとんど除去した。残った懸濁液を水 (50ml) と酢酸エチル (250ml) で希釈した。酢酸エチル相を分離して食塩水 (150ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過と蒸発により、次の工程に直接的に使用する化合物 **e** (3.19g) を得た。

【 0 2 5 9 】

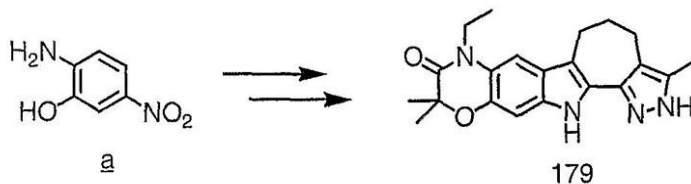
酢酸(42ml)中の化合物e(2.98g)の懸濁液に、濃塩酸(0.79ml)を滴下して加えた。この混合物を80℃で2時間加熱した。溶媒をロータリーエバポレーターを用いて除去した。残渣を酢酸エチル(200ml)中に懸濁させ1時間攪拌させた後、室温で一晩静置した。固体をろ過により収集し、酢酸エチル及び酢酸エチル/ヘキサン(1:1)で洗浄し、真空乾燥した。未精製物をフラッシュクロマトグラフィーで精製し、化合物f(0.941g)を得た。化合物fを、実施例2の手順と同様の手順により処理して化合物178のTFA塩43mgを得た。

【実施例85】

【0260】

〔実施例85〕 化合物179の合成

10



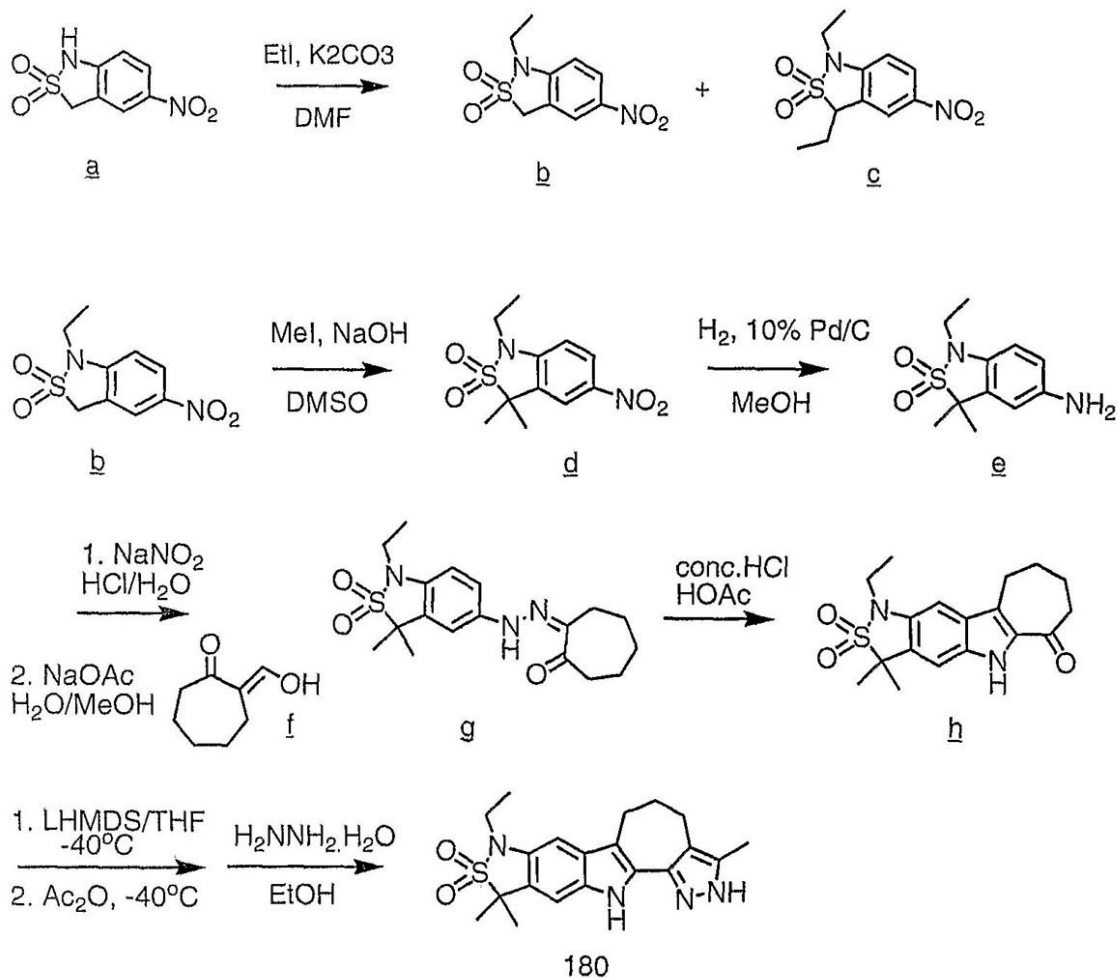
実施例84における化合物178を合成する手法と同様の手法により、2-アミノ-5-ニトロフェノールから化合物179を調製した。

【実施例86】

20

【0261】

〔実施例86〕 化合物180の合成



30

40

50

PetryらによるPCT公報No.WO2005116003を参照し、以下の方法により化合物aを調製した。0 で、化合物a(727mg)のDMF(10ml)溶液に、炭酸カリウム(955mg)を添加した。10分後、ヨウ化エチル(0.184ml)を滴下して加えた。0 で30分後、この混合物を室温で16時間撹拌した。炭酸カリウム(1.91g)、DMF(10ml)及びヨウ化エチル(0.92ml)を更に添加した。この混合物を真空下で濃縮する前に、6時間撹拌した。残渣を酢酸エチル(60ml)及び水(30ml)で処理した。クエン酸溶液(10%)をpH=7になるまで添加した。酢酸エチル相を分離した。水相を硫酸ナトリウムで飽和させ、酢酸エチルで抽出した(2回)。混ぜ合わせたこれらの酢酸エチル溶液を、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。クロマトグラフィーにより、化合物b(132mg)及び化合物c(114mg)を得た。

【0262】

10

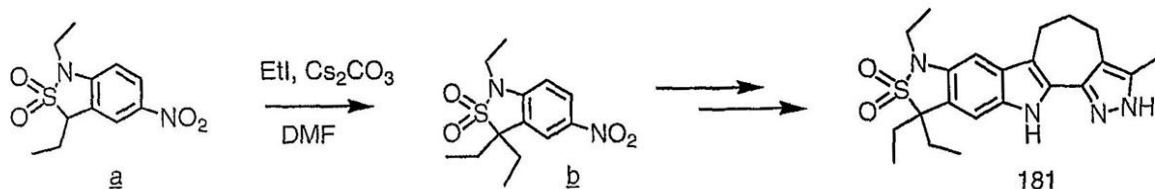
化合物b(111mg)のDMSO(9ml)溶液に、ヨウ化メチル(0.14ml)、及び、細かくすり潰されたNaOH(364mg)を添加した。この混合物を30分間撹拌してから、飽和塩化アンモニウム水溶液(50ml)中に注いだ。この混合溶液を硫酸ナトリウムで飽和させ、酢酸エチルで抽出した。この抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥した。未精製物をクロマトグラフィーで精製し、化合物d(89mg)を得た。実施例1及び2の手順と同様の手順により、化合物dから化合物180を調製した。化合物180の収量は14mgであった。

【実施例87】

【0263】

〔実施例87〕 化合物181の合成

20



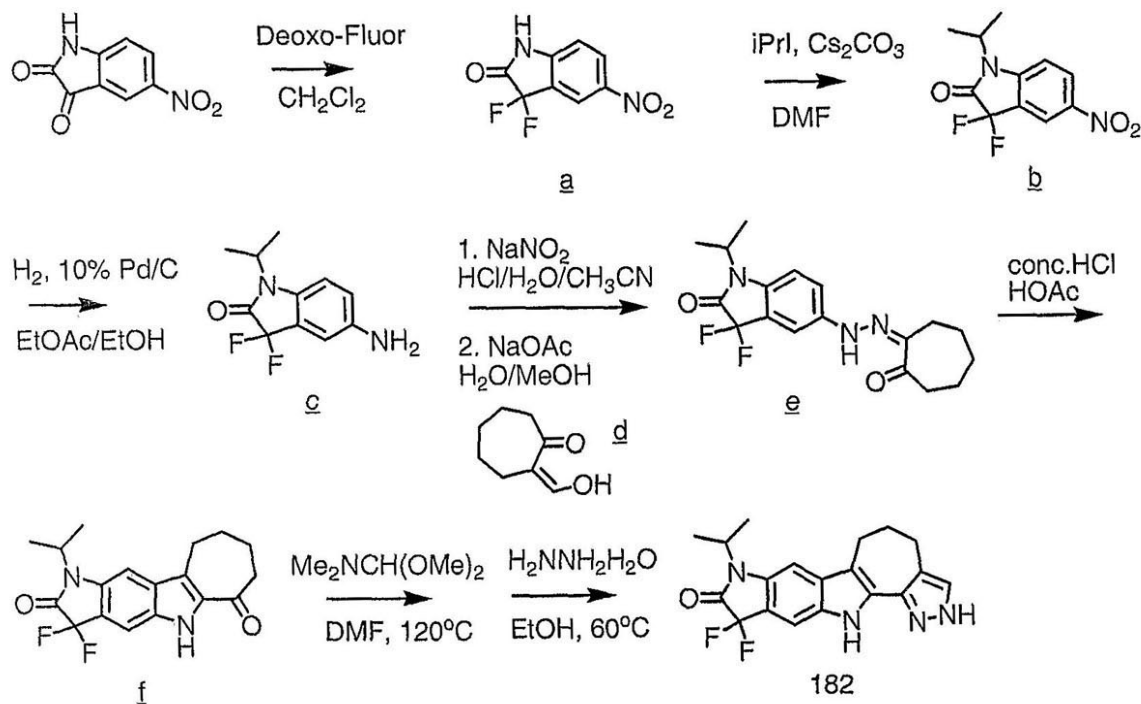
室温にて、実施例86から得られた化合物a(132mg)のDMF(1.9ml)溶液に、炭酸セシウム(477mg)を添加した。5分後、ヨウ化エチル(0.117ml)を添加した。この混合物を室温で約70時間撹拌した。クエン酸溶液(10%)を、ガスが発生しなくなるまで添加した。内容物を、酢酸エチル及び水で希釈した。水相を分離して酢酸エチルで抽出した。混ぜ合わせたこれらの酢酸エチル溶液を、飽和NaHCO₃及び食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。未精製物をクロマトグラフィーで精製し、化合物b(132mg)を得た。化合物bを、実施例1及び2の手順と同様の手順により処理して化合物181を得た。化合物181の収量は4mgであった。

30

【実施例88】

【0264】

〔実施例88〕 化合物182の合成



10

20

ジクロロメタン(100ml)中の5-ニトロイサチン(3g)及びDeoxo-Fluor(登録商標)(5.76ml)の混合物を室温で16時間撹拌した。メタノール(5ml)をゆっくりと添加した。30分後、水(200ml)を添加した。有機相を分離した。水相をジクロロメタンで抽出した。混ぜ合わせたこれらの有機相を、硫酸ナトリウムで乾燥した。未精製物をクロマトグラフィーで精製し、化合物**a**(2.115g)を得た。

【0265】

化合物**a**(2.10g)のDMF(20ml)溶液中に、炭酸セシウム(3.384g)及びイソプロピルアルコール(1.01ml)を、0℃で加えた。この混合物を0℃で30分間、更に室温で9時間撹拌した。真空下で、溶媒を除去した。残渣を酢酸エチルと水に分配した。有機相を分離して、飽和 NaHCO_3 及び食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。未精製物をフラッシュクロマトグラフィーで精製し、化合物**b**(1.47g)を得た。

30

【0266】

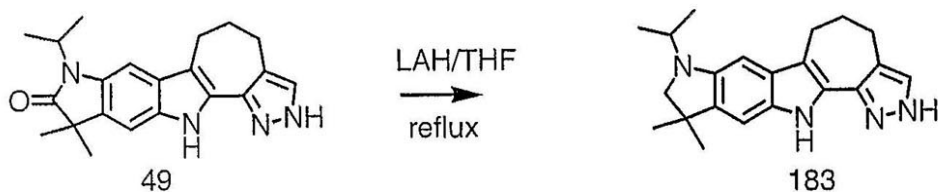
化合物**b**(1.458g)、10%Pd/C(142mg)、酢酸エチル(28.5ml)及びエタノール(5.7ml)の混合物を、水素下で2時間撹拌した。セライトのパッドに通してろ過し、濃縮して、次の工程で直接使用される未精製化合物**c**(1.339g)を得た。化合物**c**を、実施例2及び21の手順と同様の手順により処理して33mgの化合物182を得た。

【実施例89】

【0267】

〔実施例89〕 化合物183の合成

40



化合物49(174mg)のTHF(10ml)懸濁液に、LAH(1M THF溶液 1.5ml)を、0℃で添加した。この混合物を0℃で15分間、その後室温で4時間撹拌した。THF(10ml)を加えた。この混合物

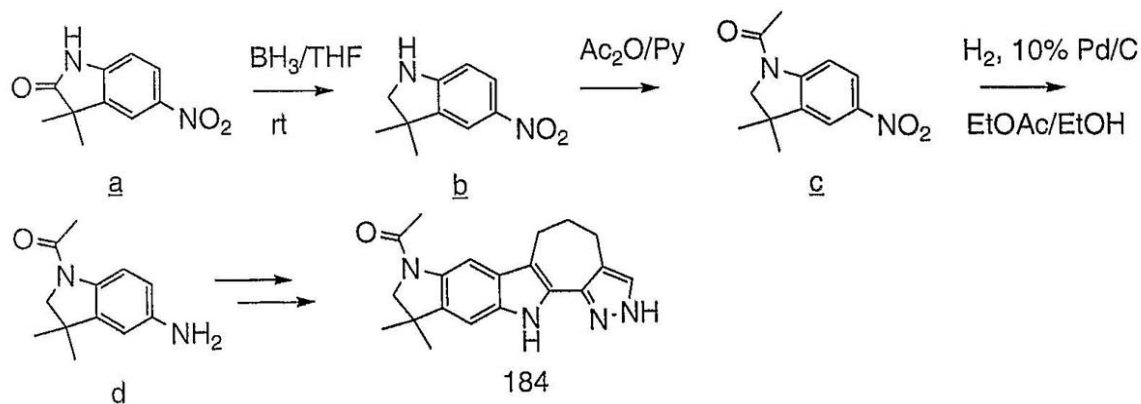
50

を室温で16時間、更に70℃で5時間撹拌した。LAH(1M THF溶液 2.5ml)を添加してから、70℃で4時間加熱した。この混合物に、水(0.3ml)、10%NaOH(0.6ml)及び水(0.9ml)を順次加えた。ろ過と濃縮により、未精製化合物183を得て、その一部を逆相クロマトグラフィーで精製し、TFA塩(21mg)の化合物183を生成した。

【実施例90】

【0268】

〔実施例90〕 化合物184の合成



10

20

化合物**a**(1.072g)のTHF(40ml)懸濁液に、ボラン(1.0M THF溶液 1.56ml)を0℃で加えた。この混合物を0℃で30分間、その後室温で16時間撹拌し、更にボラン(1.0M THF溶液 11ml)を加えた。この混合物を室温で4時間撹拌し、乾燥メタノール(2ml)を加えた。30分後、この混合物を真空下で濃縮した。残渣を酢酸エチル(150ml)と水(50ml)に分配した。有機相を分離し、飽和 NaHCO_3 及び食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。未精製化合物**b**(1.297g)をこのまま使用した。

【0269】

未精製化合物**b**(633mg)のピリジン(12.7ml)溶液に、酢酸塩化物(0.54ml)を0℃で加えた。この混合物を0℃で30分間撹拌し、その後0℃に冷却する前に室温で16時間撹拌した。水(1ml)を滴下し、その混合物を30分間撹拌し、真空下で濃縮した。残渣を酢酸エチル(100ml)と0.5Mクエン酸(50ml)に分配した。有機相を分離し、飽和 NaHCO_3 及び食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。未精製物をフラッシュクロマトグラフィーで精製し、化合物**c**(459mg)を得た。

30

【0270】

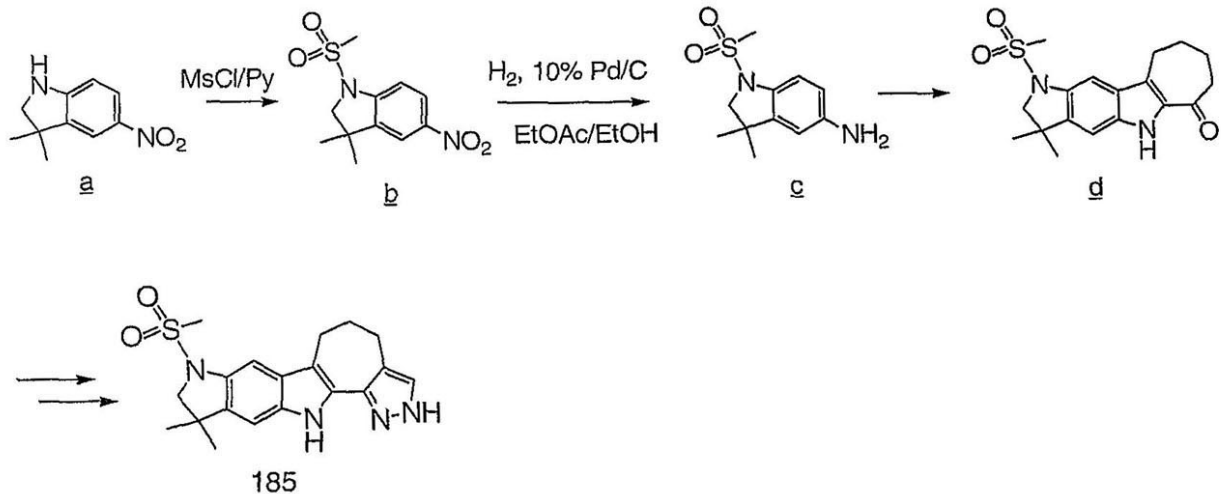
水素下において、酢酸エチル(20ml)及びエタノール(10ml)中で、化合物**c**(457mg)、10% Pd/C (49mg)の混合物を16時間撹拌した。更に10% Pd/C (49mg)を加えた。この混合物を20時間撹拌した。ろ過及び濃縮により未精製化合物**d**(404mg)を得た。化合物**d**を、実施例2及び21の手順と同様の手順により処理して、40mgの化合物184を得た。

【実施例91】

【0271】

〔実施例91〕 化合物185の合成

40



10

化合物a(0.657g)のピリジン(13.9ml)溶液に、塩化メシル(MsCl)(0.65ml)を0 で加えた。この混合物を0 で30分間攪拌し、その後室温で約40時間攪拌した。内容物を濃縮した。残渣を酢酸エチルと0.5M クエン酸に分配した。有機相を分離し、飽和NaHCO₃及び食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。未精製物をフラッシュクロマトグラフィーで精製し、化合物b(0.596g)を得た。

20

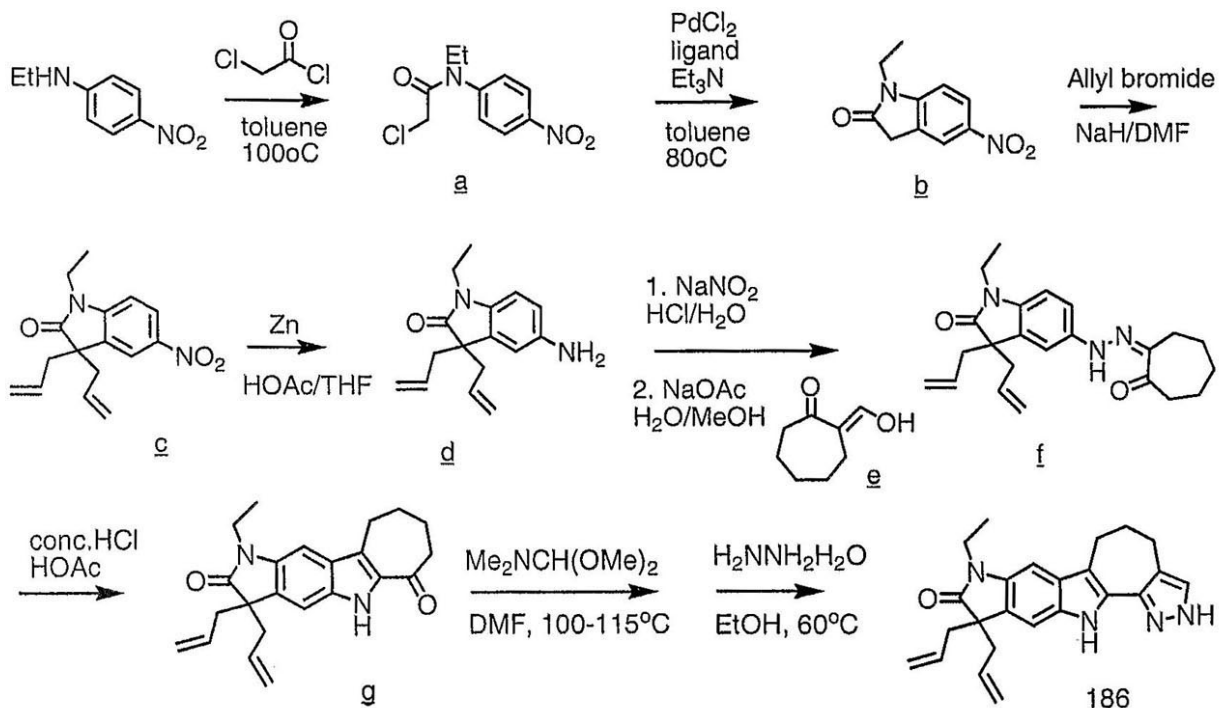
水素下において、酢酸エチル(20ml)及びエタノール(10ml)中の、化合物b(0.595g)、10%Pd/C(110mg)の混合物を16時間攪拌した。ろ過及び濃縮により化合物c(0.527g)を得た。これを実施例2の手順と同様の手順により処理して388mgの化合物dを得た。これを、実施例21の手順と同様の手順により、DMF-ジメチルアセタール及びヒドラジンを用いて処理して、126mgの化合物185を得た。

【実施例 9 2】

【 0 2 7 2 】

〔実施例92〕 化合物186の合成

30



40

N-エチル-4-ニトロアニリン(5.2g)のトルエン(31ml)懸濁液に、クロロ酢酸塩化物(3.7m

50

l)を加えた。この混合物を室温で15分間攪拌した後、100 で1時間加熱した。この内容物を室温まで冷却してから、約4 まで冷却した。溶媒を静かに上澄みを除去した。固体をエタノールから再結晶させ、化合物a(6.7g)を得た。

【0273】

トルエン(10ml)中の化合物a(2.43g)、酢酸パラジウム(67mg)、ビス(ピフェニル)ジ(t-ブチル)ホスフィン(179mg)、及びトリエチルアミン(2.1ml)の混合物を、室素下80 で3時間加熱した。室温まで冷却した後、この混合物を酢酸エチルで希釈し、濾過した。濃縮して、化合物b(1.78g)を得た。

【0274】

化合物b(317mg)及びDMF(4.5ml)の混合物に、水素化ナトリウム(154mg、油中60%)を加えた。10分後、アリルプロマイド(0.333ml)を、0 で滴下して加えた。この混合物を水と酢酸エチルで希釈する前に、0 で10分間、更に室温で2時間攪拌した。有機相を分離し、水、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。未精製物をフラッシュクロマトグラフィーで精製し、化合物c(450mg)を得た。

10

【0275】

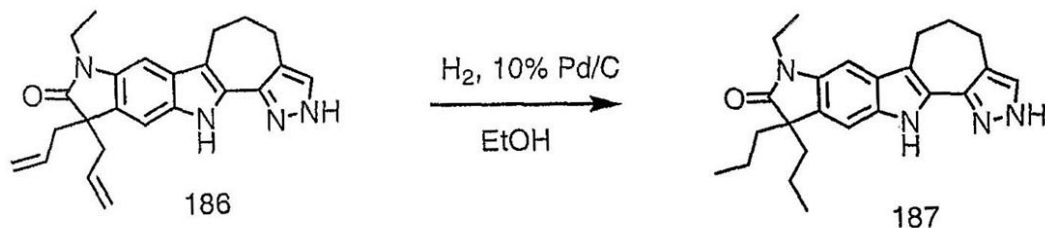
化合物c(2.441g)のTHF(12ml)溶液に、亜鉛粉末を加えた。酢酸(3ml)をゆっくりと加えた。冷水浴を使用した。1時間後、更に酢酸(3ml)を加えた。酢酸エチル(200ml)で希釈してろ過する前に、この混合物を1時間攪拌した。ろ液を、水(2回)、飽和NaHCO₃、食塩水で洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。未精製物をフラッシュクロマトグラフィーで精製し、化合物d(1.158g)を得た。化合物dを、実施例2及び21の手順と同様の手順により処理して、520mgの化合物186を得た。

20

【実施例93】

【0276】

〔実施例93〕 化合物187の合成



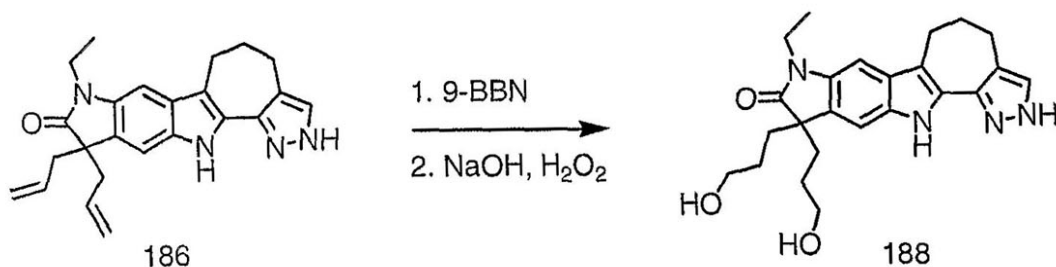
30

エタノール(6ml)中の化合物186(120mg)及び10%Pd/C(16mg)の混合物を、水素下で4時間攪拌した。ろ過及び濃縮により化合物187(120mg)を得た。

【実施例94】

【0277】

〔実施例94〕 化合物188の合成



40

化合物186(90mg)のTHF(4.6ml)溶液に、9-BBN(0.5M、THF溶液、4.6ml)を0 で滴下して加えた。0 にて15分後、この混合物を室温で2時間攪拌した。0 まで冷却し、この混合物に3M水酸化ナトリウム(1.5ml)及び過酸化水素(31%、1.5ml)を加えた。この混合物を、

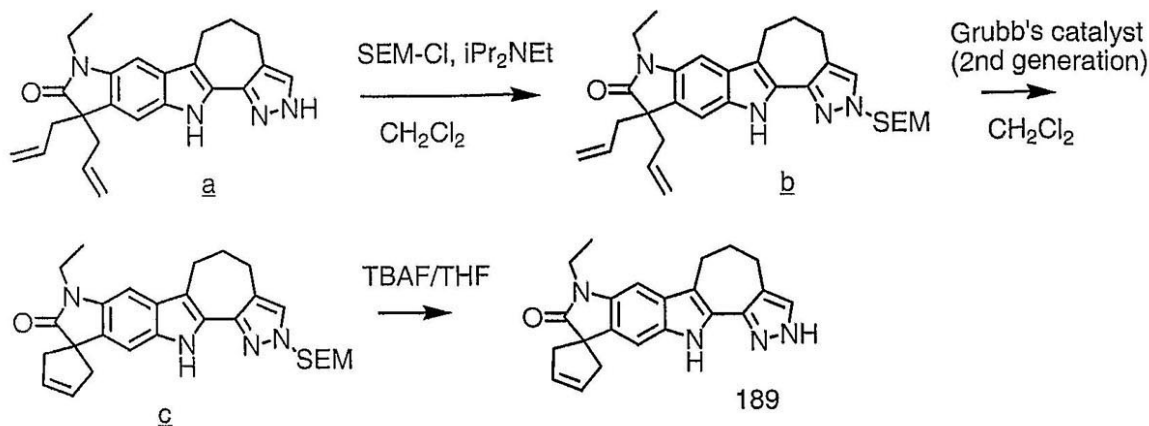
50

酢酸エチル及び水で希釈する前に、0℃で15分間、更に室温で3時間攪拌した。水相を分離し、酢酸エチルで抽出した。これらの酢酸エチル溶液を、食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥した。未精製物をフラッシュクロマトグラフィーで精製し、化合物188(88mg)を得た。

【実施例95】

【0278】

〔実施例95〕 化合物189の合成



10

20

化合物a(240mg)のCH₂Cl₂(4ml)溶液に、ヒューニツヒ塩基(0.308ml)及びSEM-Cl(0.164ml)を、0℃で加えた。この混合物を0℃で10分間、その後室温で18時間攪拌した。0℃まで冷却した後、水(4ml)を加えた。1時間攪拌した後、水相を分離した。有機相を、飽和NaHCO₃、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。未精製化合物をフラッシュクロマトグラフィーで精製し、化合物b(270mg)を得た。

【0279】

室温にて、化合物b(55mg)のCH₂Cl₂(4ml)溶液に、第2世代Grubb触媒(11ml)を加えた。この混合物を2時間攪拌した。シリカゲルで濃縮し、未精製物をフラッシュクロマトグラフィーで精製し、化合物c(27mg)を得た。

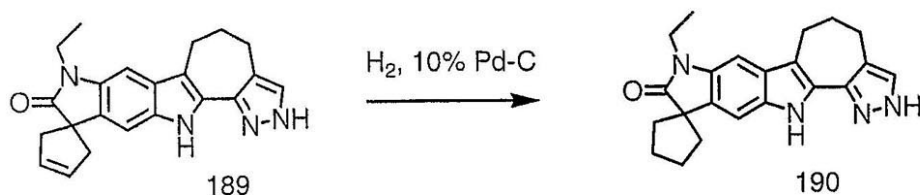
【0280】

水素下において、化合物c(133mg)、TBAF(1MのTHF溶液, 0.82ml)及びTHF(1.5ml)の混合物を、酢酸エチル及び水で希釈する前に、60℃で20時間加熱した。有機相を分離し、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。未精製物をフラッシュクロマトグラフィーで精製し、化合物189(75mg)を得た。

【実施例96】

【0281】

〔実施例96〕 化合物190の合成



40

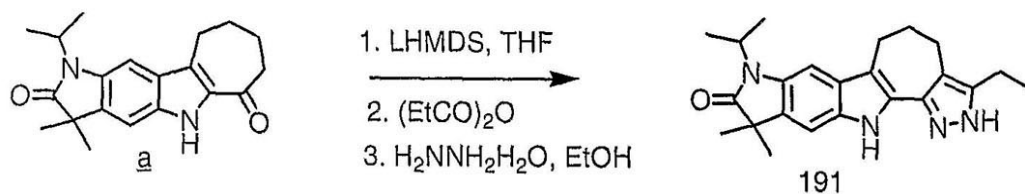
メタノール(9ml)及び酢酸エチル(9ml)中の化合物189(45mg)、及び、10%Pd/C(20mg)の混合物を、水素下で2時間攪拌した。ろ過及び濃縮により未精製化合物を得て、これを逆相クロマトグラフィーで精製し、化合物190をTFA塩(28mg)として得た。

【実施例97】

【0282】

50

〔実施例97〕 化合物191の合成

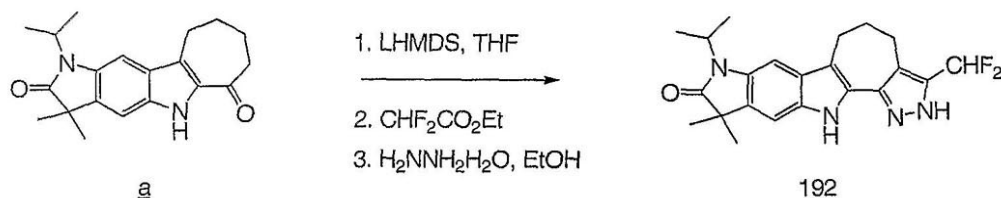


化合物a(100mg)のTHF(6.2ml)溶液を約-75℃まで冷却した。LHMDS(1.0MのTHF溶液, 1.54 ml)を滴下して加えた。温度を-50℃まで徐々に上げて、30分間維持した。この混合物を再度-75℃まで冷却した。無水プロピオン酸(0.24ml)を滴下して加えた。温度を-30℃まで上げ、30分間かけて0℃まで徐々に上げた。この混合物をヒドラジン水和物(0.30ml)のエタノール(6.2ml)溶液中に、0℃で移した。この混合物を0℃から室温になるまで攪拌し、更に室温で16時間攪拌した。この混合物を真空下で濃縮した。残渣を酢酸エチルと水に分配した。有機相を分離して、NaHCO₃及び食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。未精製物を逆相クロマトグラフィーで精製し、化合物191をTFA塩(55mg)として得た。

【実施例98】

【0283】

〔実施例98〕 化合物192の合成

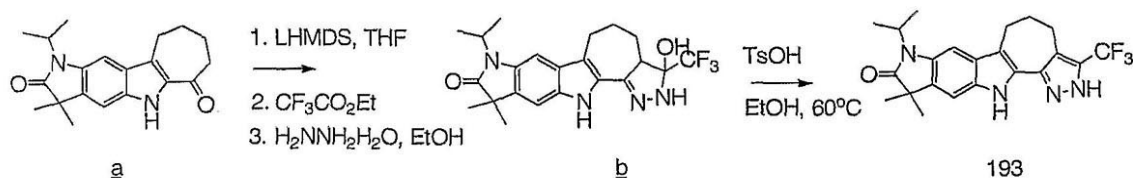


化合物aを、実施例2の手順と同様の手順により処理して、15mgの化合物192のTFA塩を得た。

【実施例99】

【0284】

〔実施例99〕 化合物193の合成



実施例2の手順と同様の手順により、化合物aを処理して、化合物bを調製した。未精製物をフラッシュクロマトグラフィーで精製した。エタノール(3ml)中の化合物b(79mg)と、4-トルエンスルホン酸水和物(31mg)の混合物を70℃で30分間加熱した。内容物を真空下で濃縮した。残渣を酢酸エチルと飽和NaHCO₃に分配した。有機相を分離し、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。未精製物をフラッシュクロマトグラフィーで精製し、化合物193(28mg)を得た。

【実施例100】

【0285】

〔実施例100〕 化合物194の合成

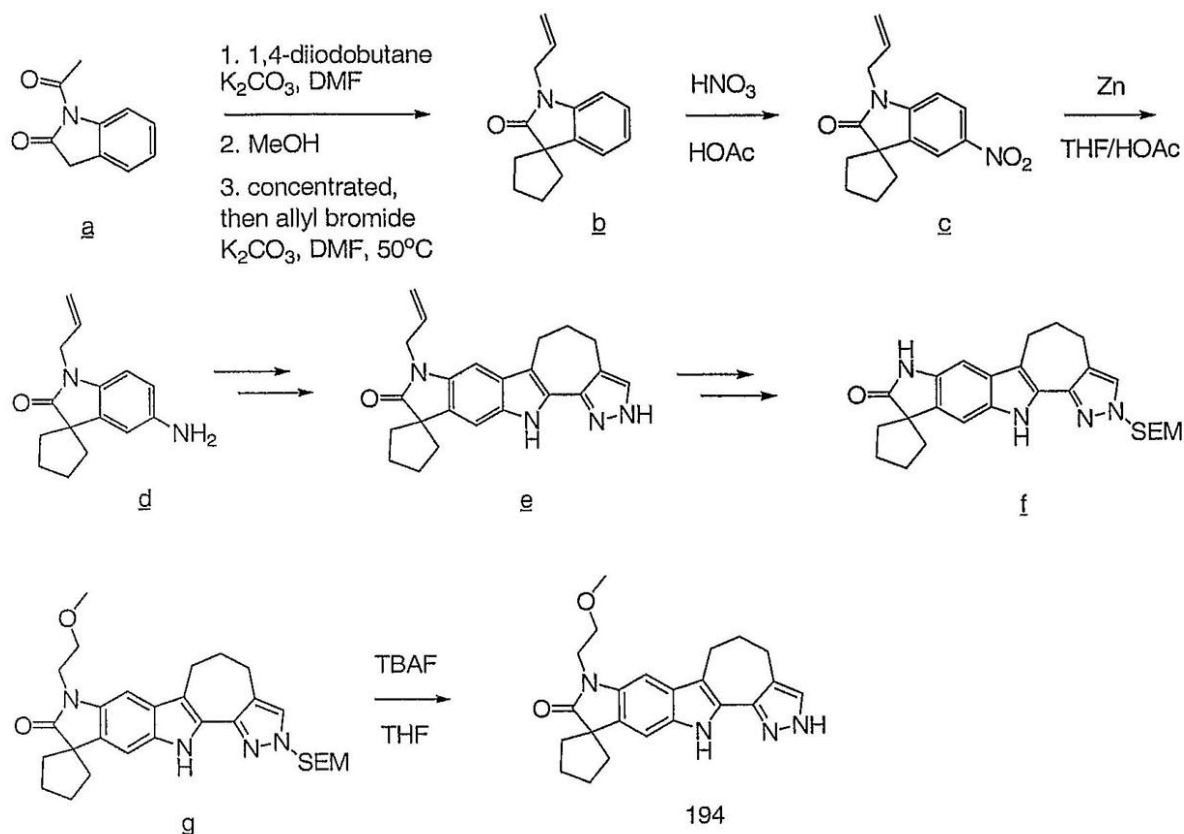
10

20

30

40

50



10

20

30

40

DMF(400ml)中の化合物**a**(23.90g)及び K_2CO_3 (56.56mg)の混合物に、1,4-ジヨードブタン(18.89ml)を加えた。この混合物を室温で5時間撹拌した。メタノール(100ml)をゆっくりと加えた。この混合物を、真空下で濃縮する前に一晚撹拌した。残渣にDMF(400ml)、 K_2CO_3 (37.70g)及びアリルブロマイド(23.61ml)を添加した。この混合物を一晚撹拌した。 K_2CO_3 (18.85g)及びアリルブロマイド(11.81ml)を更に加えた。この混合物を $50^\circ C$ で5時間加熱した。濃縮後、残渣を酢酸エチル中に懸濁させ、ろ過した。ろ液を水、半飽和 $NaHCO_3$ 、半飽和食塩水、及び食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。未精製物をフラッシュクロマトグラフィーで精製し、化合物**b**(11.88g)を得た。

【0286】

冷水で冷却した化合物**b**(13.604g)の酢酸(60ml)溶液に、硝酸(90%発煙, 11.2ml)を加えた。30分後、この混合物を $0^\circ C$ に冷却し、水でゆっくりと希釈し、続いて酢酸エチルで抽出(2回)した。混ぜ合わせたこれらの酢酸エチル抽出液を、飽和 $NaHCO_3$ 及び食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。未精製物をフラッシュクロマトグラフィーで精製し、化合物**c**(6.677g)を得た。

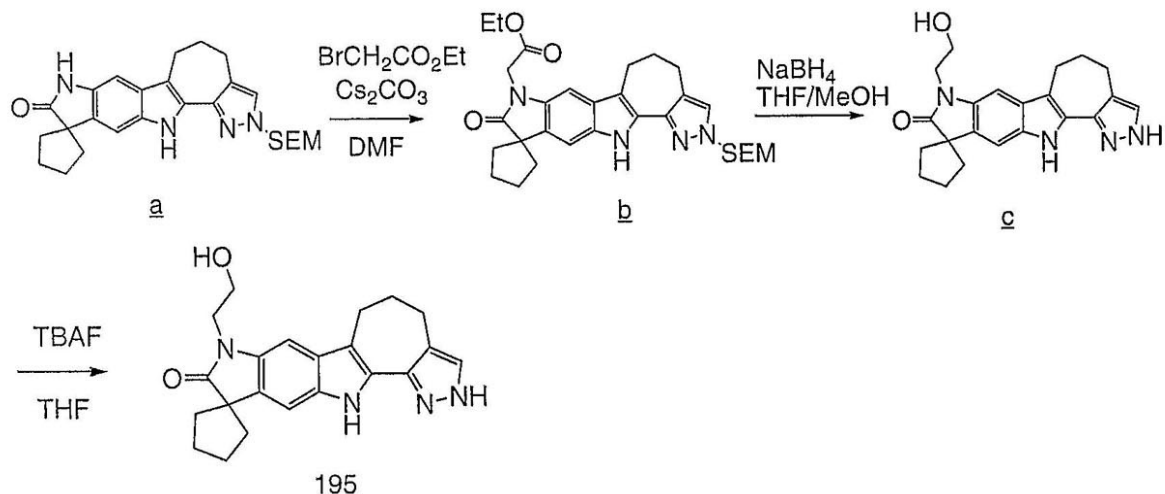
【0287】

水道水で冷却された(6.677g)のTHF(100ml)及び酢酸エチル(100ml)中の化合物**c**溶液に、亜鉛末(8.015g)を少しずつ加えた。この混合物を16時間撹拌した。この混合物を、酢酸エチル(300ml)で希釈し、セライトのパッドを通してろ過した。このろ液を真空下で濃縮し、未精製化合物**d**(約6g)を得て、これを更に精製することなく使用した。化合物**d**を実施例62の手順と同様の手順で処理し、62mgの化合物194を得た。

【実施例101】

【0288】

〔実施例101〕 化合物195の合成



10

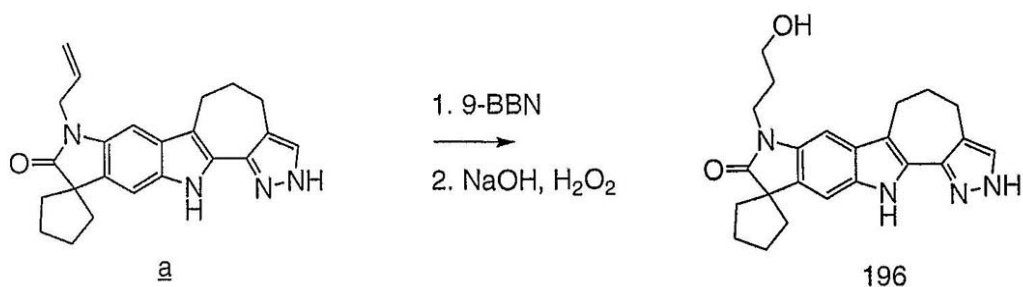
実施例62の手順と同様の手順により、化合物aから化合物bを調製した。化合物b(80mg)及びNaBH₄(55mg)のTHF(2ml)懸濁液に、メタノール(0.2ml)を、50℃で滴下して加えた。この混合物を50℃で、一晩加熱した。この混合物を室温まで冷却した後、飽和NH₄Cl溶液で希釈し、1時間撹拌した。有機溶媒を真空除去した。残留物を酢酸エチルと水に分配した。有機相を分離し、飽和NaHCO₃及び食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。この未精製化合物cを、TBAF(1MのTHF溶液, 0.44ml)及びTHF(1.5ml)と混合した。この混合物を60℃で一晩加熱した。濃縮した後、残渣を酢酸エチルと水に分配した。酢酸エチル溶液を水(2回)及び食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。この未精製物を逆相クロマトグラフィーで精製し、化合物dをTFA塩(29mg)として得た。

20

【実施例102】

【0289】

〔実施例102〕 化合物196の合成



30

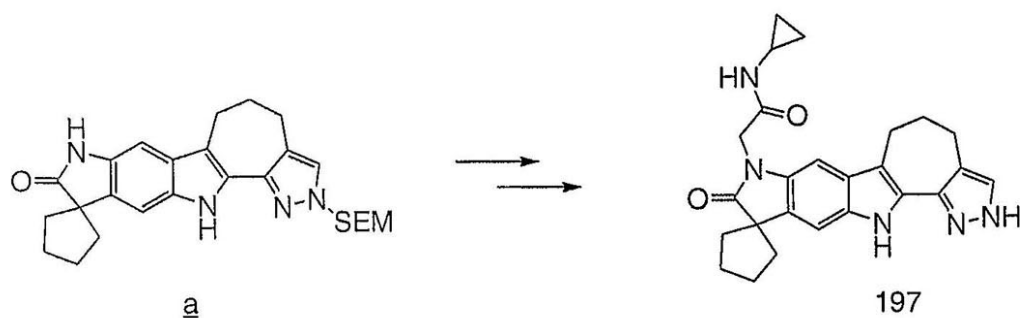
化合物a(未精製物, 880mg)のTHF(8ml)溶液に、9-BBN(0.5MのTHF溶液, 23.6ml)を、ゆっくりと0℃で加えた。この混合物を室温で2時間撹拌した。この内容物を0℃まで冷却した。3MのNaOH(8ml)及びH₂O₂(4ml)を加えた。この混合物を3時間撹拌してから、酢酸エチルと水に希釈した。有機相を分離し、飽和NaHCO₃及び食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。この未精製物を逆相クロマトグラフィーで精製し、化合物196をTFA塩(37mg)として得た。

40

【実施例103】

【0290】

〔実施例103〕 化合物197の合成



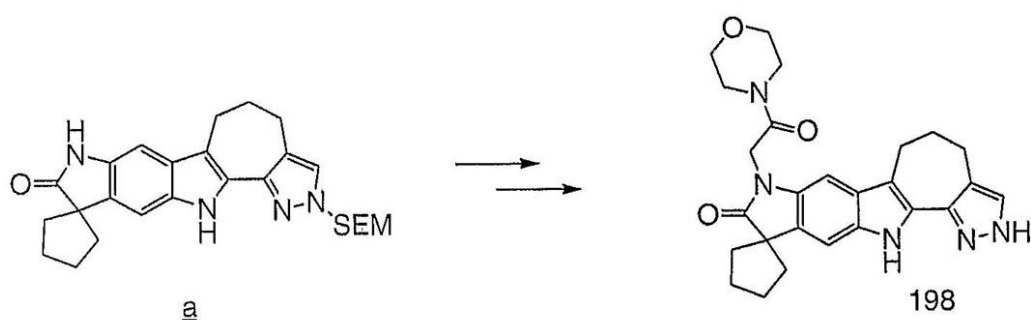
10

化合物aを実施例62の手順と同様の手順により処理して、62mgの化合物197を得た。

【実施例 104】

【0291】

〔実施例104〕 化合物198の合成



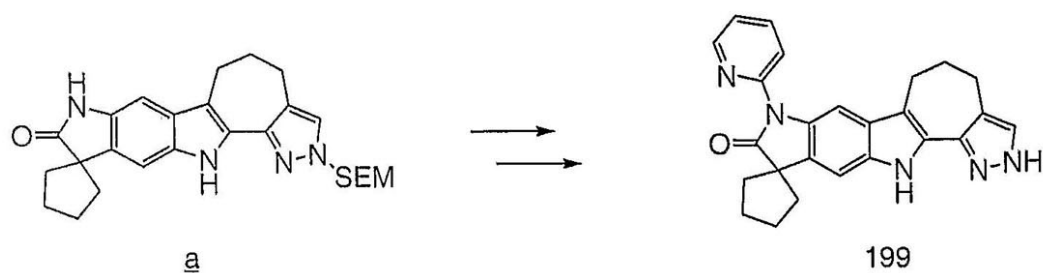
20

化合物aを実施例62の手順と同様の手順により処理して、76mgの化合物198を得た。

【実施例 105】

【0292】

〔実施例105〕 化合物199の合成



30

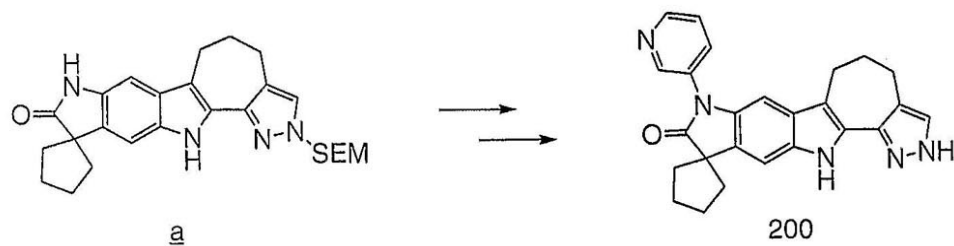
化合物aを実施例62の手順と同様の手順により処理して、7mgの化合物199のTFA塩を得た。

【実施例 106】

【0293】

〔実施例106〕 化合物200の合成

40



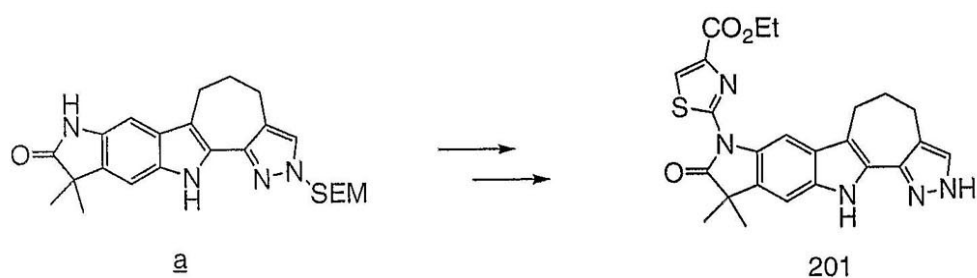
化合物aを実施例62の手順と同様の手順により処理して、11mgの化合物200のTFA塩を得た。

10

【実施例107】

【0294】

〔実施例107〕 化合物201の合成



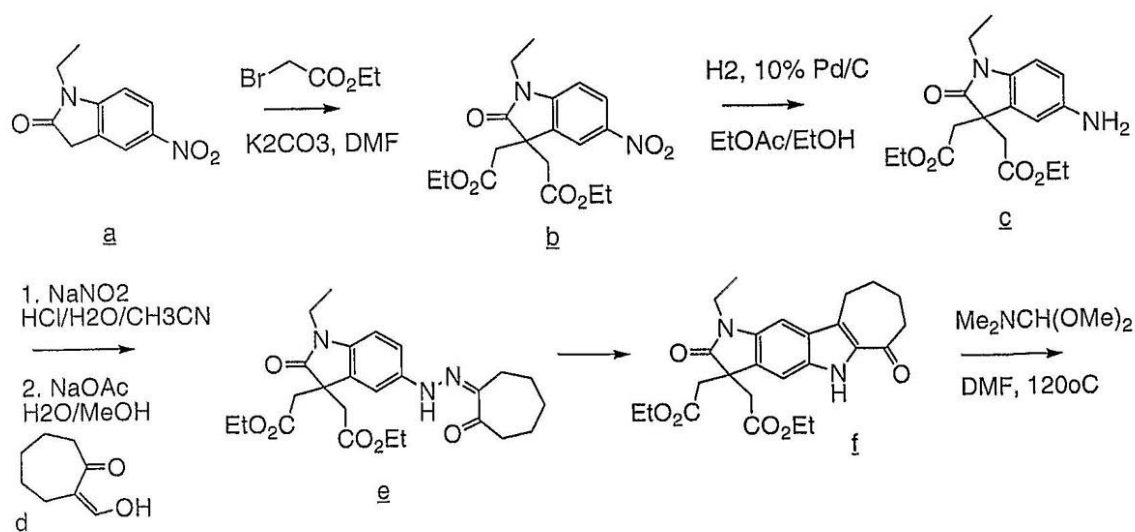
20

化合物aを実施例62の手順と同様の手順により処理して、10mgの化合物201のTFA塩を得た。

【実施例108】

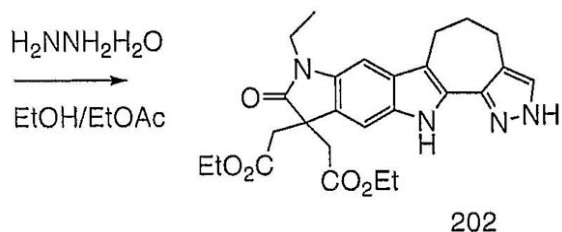
【0295】

〔実施例108〕 化合物202の合成



30

40



化合物a(206mg)のDMF(4ml)溶液に、 K_2CO_3 を0 で加えた。10分後、プロモ酢酸エチル(0.277ml)を加えた。この混合物を0 で10分間、更に室温で約16時間攪拌した。酢酸エチル(15ml)で希釈した後、この混合物をろ過した。このろ液を真空下で濃縮した。この残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製し、化合物b(299mg)を得た。

10

【0296】

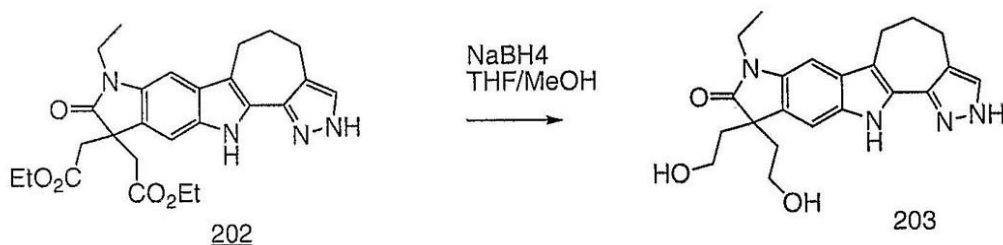
化合物cを実施例2の手順と同様の手順で処理し、化合物fを得た。化合物f(3.55g)、DMFジメチルアセタール(15.6ml)及びDMF(3.9ml)の混合物を、110 で約20時間加熱した。この内容物を真空下で濃縮した。この残渣にエタノール(78ml)、ヒドラジン水和物(1.9ml)及び酢酸エチル(117ml)を加えた。この混合物を室温で約16時間攪拌した。この内容物を濃いスラリーになるまで濃縮した後、固体をろ過により収集し、エタノールで洗浄し、真空下で乾燥し、化合物202(3.55g)を得た。

20

【実施例109】

【0297】

〔実施例109〕 化合物203の合成



30

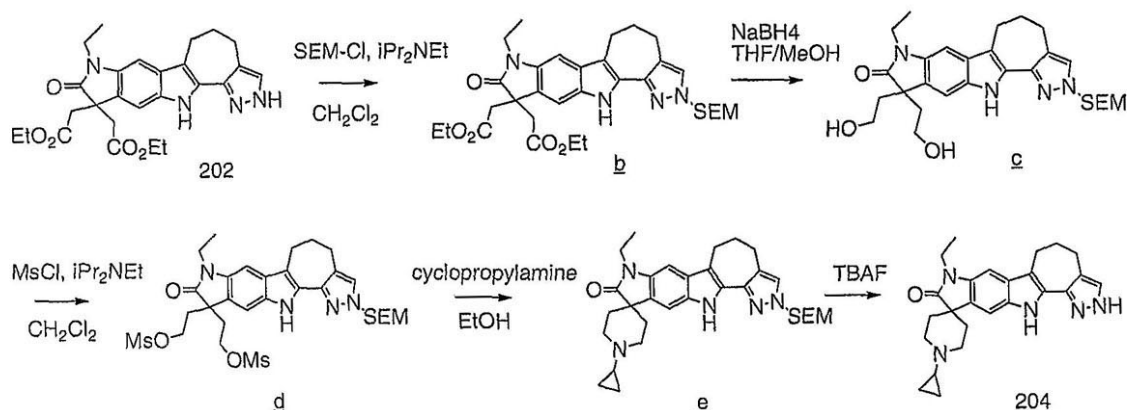
実施例108から得た化合物202(1.26g)のTHF(20ml)溶液に、 NaBH_4 (0.783g)を加えた。この混合物を50 に加熱した。メタノールを滴下して加えた。得られた混合物を50 で4時間保持した。この混合物を室温まで冷却した。10%酢酸を、ガスの発生が止まるまでゆっくり加えた。酢酸エチルと水で希釈した。3MのNaOHをpHがニュートラルになるまで、ゆっくり加えた。水相を分離して、酢酸エチルで抽出した。混ぜ合わせたこれらの酢酸エチル溶液を、 NaHCO_3 及び食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。フラッシュクロマトグラフィーにより化合物b(0.661g)を得た。

【実施例110】

【0298】

〔実施例110〕 化合物204の合成

40



10

実施例63の手順と同様の手順により、化合物202から化合物**b**を調製した。この未精製物をフラッシュクロマトグラフィーで精製し、化合物**b**を得た。

実施例109の手順と同様の手順により、化合物**b**から化合物**c**を調製した。

【0299】

CH₂Cl₂ (8ml) 中の化合物**c** (420mg)、DIPEA (0.397ml)、塩化メシル (0.124ml) の混合物を、0 で攪拌し、次いで一晩で室温まで徐々に昇温した。内容物をCH₂Cl₂で希釈し、水で洗浄し(2回)、濃縮した。この未精製物をフラッシュクロマトグラフィーで精製し、化合物**d** (456mg) を得た。

20

【0300】

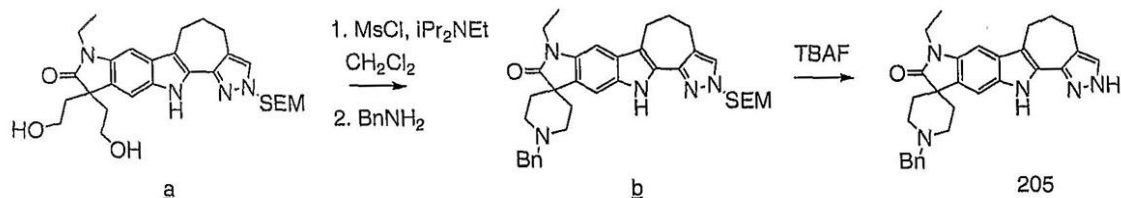
化合物**d** (58mg)、シクロプロピルアミン (0.5ml) 及びエタノール (1.7ml) の混合物を、50 で一晩加熱した。内容物を濃縮した。残渣をCH₂Cl₂と水に分配した。有機相を分離し、濃縮した。未精製化合物**e**を、TBAF (1MのTHF溶液, 0.26ml) 及びTHF (0.6ml) と一緒にした。得られた混合物を、酢酸エチル及び水で希釈する前に、60 で18時間加熱した。有機相を分離して、水で洗浄した。濃縮後、未精製物を逆相クロマトグラフィーで精製し、化合物204 (456mg) をTFA塩として得た。

【実施例111】

【0301】

30

〔実施例111〕 化合物205の合成



CH₂Cl₂ (2.3ml) 中の化合物**a** (123mg)、DIPEA (0.232ml)、塩化メシル (0.036ml) の混合物を、0 で2時間攪拌した。溶媒を真空下で除去した。BnNH₂ (2ml) を加えた。この混合物を80 で1時間加熱し、真空下で濃縮した。この残渣を酢酸エチルと水に分配した。酢酸エチル溶液を分離し、飽和NH₄Cl溶液、水及び食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

40

【0302】

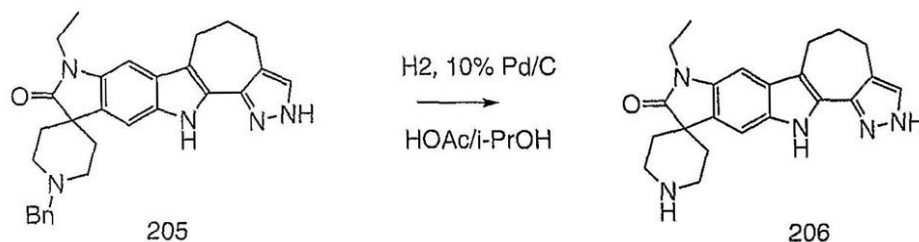
この未精製化合物**b**を、TBAF (1MのTHF溶液, 0.7ml) 及びTHF (1.6ml) と混合した。この混合物を、酢酸エチル及び水で希釈(2回)する前に、60 で15時間加熱した。酢酸エチル溶液を、逆相クロマトグラフィーで濃縮及び精製し、59mgの化合物205のTFA塩を得た。

【実施例112】

【0303】

50

〔実施例112〕 化合物206の合成

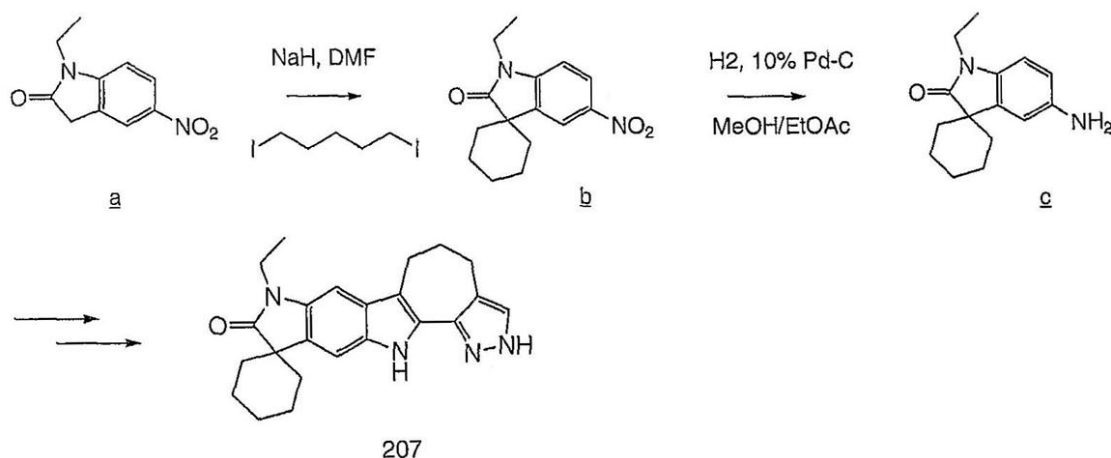


化合物205のTFA塩(30mg)、10% Pd/C(15mg)、酢酸(4ml)及びイソプロパノール(1ml)の混合物を、水素雰囲気下で、70℃で5時間加熱した。濃縮後、残渣をCH₂Cl₂/イソプロパノール(4:1)と、1規定のNaOHに分配した。有機相を分離し、濃縮した。この未精製物を逆相クロマトグラフィーで精製し、化合物**206**をTFA塩(14mg)として得た。

【実施例 113】

【0304】

〔実施例113〕 化合物207の合成



DMF(3ml)中の化合物**a**(150mg)に、NaH(150mg、油中60%)を、0℃で加えた。10分後、1,5-ジヨードペンタン(0.135ml)を加えた。この混合物を室温で2時間撹拌した。内容物を酢酸エチルと半飽和NaHCO₃で希釈した。有機相を分離し、半飽和食塩水(2回)及び食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。この未精製物をフラッシュクロマトグラフィーで精製し化合物**b**(161mg)を得た。

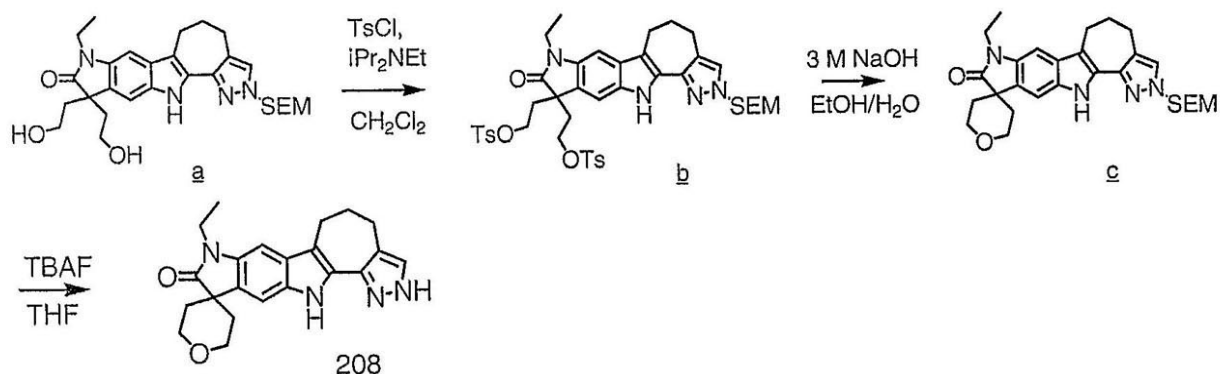
【0305】

化合物**b**(160mg)、10% Pd/C(29mg)、メタノール(12ml)及び酢酸エチル(6ml)の混合物を、水素雰囲気下で2時間撹拌した。この混合物を酢酸エチルで希釈し、一晚撹拌した。ろ過と濃縮により、未精製化合物**c**(154mg)を得て、これをそのまま次の工程で使用した。化合物**c**を実施例23の手順と同様の手順で処理し、化合物207のTFA塩17mgを得た。

【実施例 114】

【0306】

〔実施例114〕 化合物208の合成



10

CH_2Cl_2 (2ml) 中の化合物 a (108mg)、DIPEA (0.272ml)、塩化トシル (TsCl) (159mg) の混合物を、室温で約2週間撹拌した。水 (1ml) を加えた。1時間後に、有機相を分離し、飽和 NH_4Cl 、水及び食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

【0307】

未精製化合物 b を、3MのNaOH (2ml) 及びジオキサン (2ml) と混合し、60℃で20時間加熱した。更に3MのNaOH (2ml) を加えた。この混合物を80℃で24時間加熱した。溶媒を真空下で除去した。この残渣を CH_2Cl_2 / イソプロパノール (4 : 1) と水に分配した。有機相を分離し、水で洗浄して、濃縮した。

20

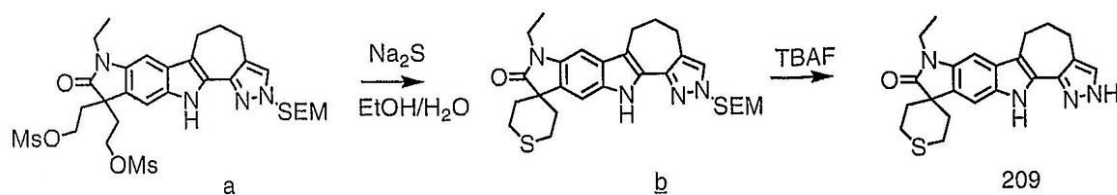
【0308】

この未精製化合物 c を、TBAF (1MのTHF溶液, 2ml) 及びTHF (2ml) と混合した。この混合物を60℃で一晩加熱した。酢酸エチルで希釈後、この混合物を水 (2回)、食塩水で洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。この未精製物を、逆相クロマトグラフィーで濃縮及び精製し、化合物208のTFA塩 (17mg) を得た。

【実施例115】

【0309】

〔実施例115〕 化合物209の合成



30

化合物 a (64mg)、硫化ナトリウム (37mg)、エタノール (1.88ml) 及び水 (0.94ml) の混合物を、60℃で5時間撹拌した。濃縮後、この残渣を CH_2Cl_2 と水に分配した。有機相を分離して、濃縮した。

【0310】

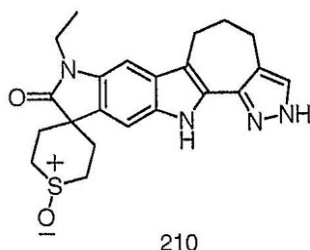
40

この未精製化合物 b を、TBAF (1MのTHF溶液, 0.28ml) 及びTHF (0.66ml) と混合し、60℃で18時間加熱した。この混合物を酢酸エチルと水で希釈した。酢酸エチル溶液を分離し、水で洗浄し、濃縮した。逆相クロマトグラフィーにより、化合物209 (9mg) をTFA塩として得た。

【実施例116】

【0311】

〔実施例116〕 化合物210の合成



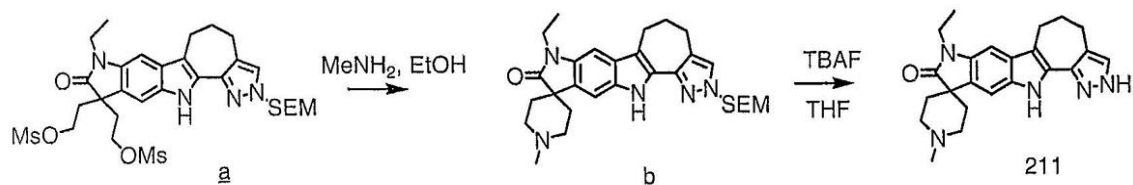
実施例115における化合物209の副生成物として、化合物210のTFA塩(5mg)を得た。

【実施例 1 1 7】

10

【 0 3 1 2 】

〔実施例117〕 化合物211の合成



20

化合物a(80mg)、メチルアミン(10%水溶液, 0.205ml)及びメタノール(1.2ml)の混合物を、60℃で4時間加熱した。内容物を濃縮した。残渣を酢酸エチルと水に分配した。水相を酢酸エチルで抽出した。これらの酢酸エチル溶液を一緒にし、水及び食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

【 0 3 1 3 】

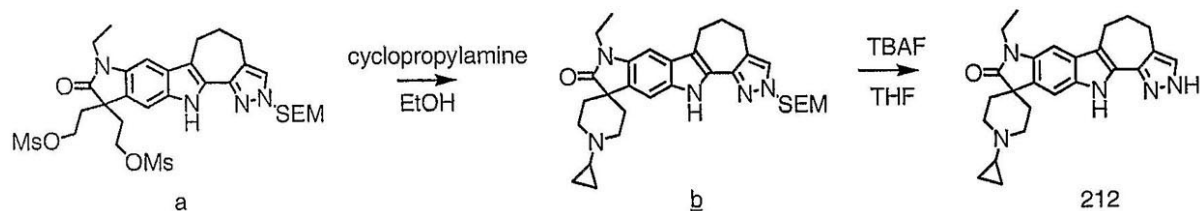
未精製化合物bを、TBAF(1.0MのTHF溶液, 0.28ml)及びTHF(0.66ml)と混合し、60℃で16時間加熱した。更にTBAF(1.0MのTHF溶液, 0.7ml)を加え、この混合物を60℃で16時間加熱した。内容物を濃縮した。残渣を酢酸エチルと水に分配した。酢酸エチル相を分離し、希NaOH水溶液で洗浄して、濃縮した。未精製物を逆相クロマトグラフィーで精製し、化合物211をTFA塩(44mg)として得た。

30

【実施例 1 1 8】

【 0 3 1 4 】

〔実施例118〕 化合物212の合成



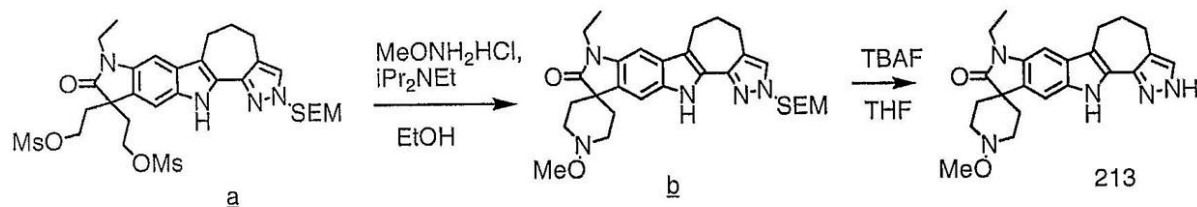
40

実施例117の手順と同様の手順より、化合物212のTFA塩(21mg)を得た。

【実施例 1 1 9】

【 0 3 1 5 】

〔実施例119〕 化合物213の合成



化合物a(80mg)、O-メチルヒドロキシルアミン・塩酸塩(87ml)、DIPEA(0.348ml)及びエタノール(1.2ml)の混合物を、60℃で16時間加熱した。内容物を濃縮し、残渣を酢酸エチルと水に分配した。水相を酢酸エチルで抽出した。これらの酢酸エチル溶液を一緒にし、水及び食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。この未精製物をフラッシュクロマトグラフィーで精製し、化合物b(32mg)を得た。

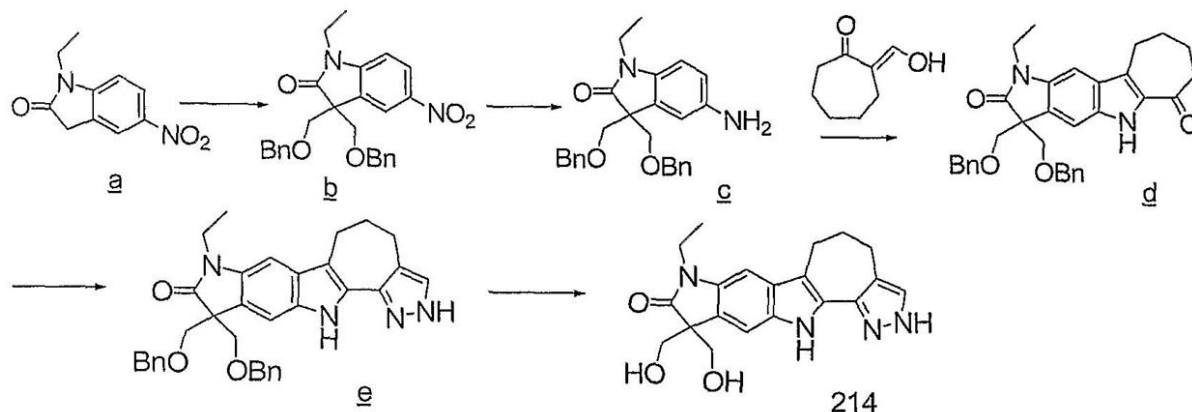
【0316】

化合物b(32mg)を、TBAF(1.0MのTHF溶液, 0.5ml)及びTHF(1.5ml)と混合し、60℃で6時間加熱した。内容物を濃縮した。残渣を酢酸エチルと水で分配した。酢酸エチル相を分離し、希NaOH水溶液で洗浄して、濃縮した。未精製物を逆相クロマトグラフィーで精製し、化合物213をTFA塩(9mg)として得た。

【実施例120】

【0317】

〔実施例120〕 化合物214の合成



ニトロラクタムa(206mg, 0.999mmol)を窒素雰囲気下で丸底フラスコ中に加え、次いでテトラヒドロフラン(5ml, 60mmol)を加えた。この混合物を-78℃まで冷却し、リチウムヘキサメチルジシラジド(0.35g, 2.1mmol)を滴下して加え、深赤色の溶液を得た。この混合物を-78℃で15分間撹拌した。-78℃で、ろ過したばかりのベンジルクロロメチルエーテルを滴下して加えた。この混合物を-78℃で30分間撹拌し、23℃に一晩で戻した。この混合物を20ml飽和NH₄Cl溶液で希釈し、20ml酢酸エチル/ヘキサン(1/1)で抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、ロータリーエバポレータ(rotavap)を使用して濃縮してからカラムクロマトグラフィー(0-50%, 酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、206mgの精製化合物bを得た。

【0318】

窒素雰囲気下で、ニトロラクタムb、次いで酢酸(4ml, 60mmol)及び酢酸エチルを丸底フラスコに加えた。その後、鉄(130mg, 2.3mmol)を一度に加え、淡黄色の懸濁液を得た。この混合物を2時間かけて70℃まで加熱した。変換が完了するまで、LCMSで反応を監視した。この混合物を20mlの酢酸エチルで希釈し、セライトを通してろ過した。このろ液をロータリーエバポレータ(rotavap)で濃縮し、カラムクロマトグラフィー(0-80%, 酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、精製アミン化合物c(120mg)を得た。

【0319】

窒素雰囲気下で、アミン化合物c、次いでアセトニトリル及び水を丸底フラスコに加えた。この混合物を0℃まで冷却し、0.013mlの濃塩酸を滴下して加え、次いで亜硝酸ナトリウム(2.0mg, 0.29mmol)を一度に加え、深赤色の溶液を得た。この混合物を0℃で30分間撹拌した。丸底フラスコに60mgのエノール(E)-2-(ヒドロキシメチレン)シクロヘプタノン、酢酸ナトリウム240mg、及び水0.5ml、エタノール0.5mlを加えた。このようにして得られた黄白色の懸濁液を0℃で冷却し、前述したジアゾ混合物を5分間かけて滴下し、橙色の懸濁液を得た。この混合物を0℃で30分間撹拌し、次いで1時間かけて23℃まで加温した。この混合物を水10mlで希釈し、10ml酢酸エチルで抽出した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥し、ロータリーエバポレータ(rotavap)を使用して濃縮した。得られた黄色の油分を、酢酸6mlに溶解し、更に0.01ml濃塩酸を加えた。LCMSで反応を監視し、変換の完了が確認されるまで、この混合物を70℃で1時間加熱した。この混合物をロータリーエバポレータ(rotavap)を使用して濃縮し、10ml酢酸エチル中に溶解し、水10mlで洗浄した。ロータリーエバポレータ(rotavap)で溶媒を除去し、深赤色の油分を得、これをカラムクロマトグラフィー(0-100%, 酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、精製化合物dを得た。

10

【0320】

窒素雰囲気下で、化合物d、次いでジメチルアセタール300mg及びDMF0.2mlを丸底フラスコに加えた。この混合物を100℃で2時間加熱し、LCMSで出発物質が消滅することを確認した後、ロータリーエバポレータ(rotavap)を使用して濃縮した。この黒色の油分を4mlの無水エタノールに溶解し、ヒドラジン70mgを一度に加えた。LCMSで反応を監視し、変換の完了が確認されるまで、この混合物を23℃で1時間撹拌した。その後、この混合物を乾燥するまで濃縮し、飽和NH₄Cl溶液10mlで希釈し、10ml酢酸エチルで抽出した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥し、ロータリーエバポレータ(rotavap)を使用して濃縮した。得られた黄色の油分をカラムクロマトグラフィー(0-100%, 酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、精製化合物eを得た。

20

【0321】

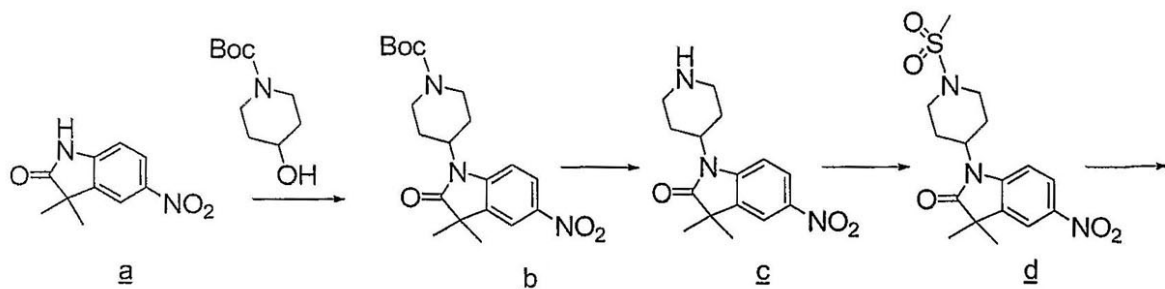
窒素雰囲気下で、化合物e、次いで無水エタノール2mlを丸底フラスコに加えた。無水メタノール2mlを添加して黄白色の溶液を得た。窒素雰囲気下で20mgのパラジウム-カーボン(10%)を加えた。この混合物を脱気して水素を満たす操作を3回繰り返し、LCMSで保護基の除去が確認されるまで、23℃、水素バルーン下で一晩撹拌した。この混合物をシリカゲルのプラグを通してろ過し、ロータリーエバポレータ(rotavap)を使用して濃縮して、カラムクロマトグラフィー(0-15%メタノール/CH₂Cl₂)で精製し、精製化合物214を得た。

30

【実施例121】

【0322】

〔実施例121〕 化合物215の合成



40

fを得た。

【0327】

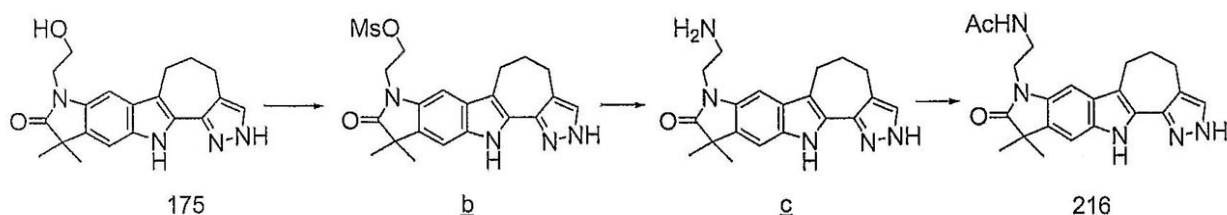
窒素雰囲気下で丸底フラスコ中に、化合物f、次いでDMF-ジメチルアセタール 0.36ml及びDMF 0.2lを加えた。LCMSで出発物質が消滅したことを確認するまで、この混合物を100℃まで4時間かけて加熱した。この混合物をロータリーエバポレータ (rotavap) を使用して濃縮した。得られた黒色の油分を、4mlのエタノールに溶解し、85 μ lのヒドラジンを一度に加えた。LCMSで変換が完了したことを確認するまで、この混合物を23℃で1時間撹拌した。この混合物を乾燥するまで濃縮し、10ml飽和NH₄Cl溶液で希釈し、20ml酢酸エチルで2回抽出した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥し、ロータリーエバポレータ (rotavap) を使用して濃縮した。得られた黄色の油分を、カラムクロマトグラフィー (0-100% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、精製化合物215を得た。

10

【実施例122】

【0328】

〔実施例122〕 化合物216の合成



20

窒素雰囲気下で100mlのRMフラスコ中に、化合物175を1.0g、次いで無水CH₂Cl₂を20ml及びDIPEAを1.49ml加えた。この混合物をNaCl/氷浴を用いて-10℃に冷却し、塩化メシル331 μ lを滴下して加えた。-10℃で30分経過後、この混合物を50mlの酢酸エチル/ヘキサン (1/1) で注意深く希釈して、50ml飽和NH₄Cl溶液で洗浄した。メシラートbの未精製混合物を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、そのまま次の工程で用いた。

【0329】

10mlの丸底フラスコにメシラートbを60g、次いで1,4-ジオキサンを2.0ml及び水酸化アンモニウム1.0mlを加えた。この混合物を60℃で2時間加熱し、LCMSで変換が不完全であることを確認した。更に、3時間かけて、1時間毎に1.0mlの水酸化アンモニウムを導入し、LCMSで変換が完了したことを確認した。この混合物を冷却し、蒸留水 (dH₂O) 6mlで希釈し、6ml酢酸エチルで2回抽出した。これらの有機物を硫酸ナトリウムで乾燥し、ロータリーエバポレータ (rotavap) を使用して濃縮し、アミンcを得て、これを直接次の工程で使用した。

30

【0330】

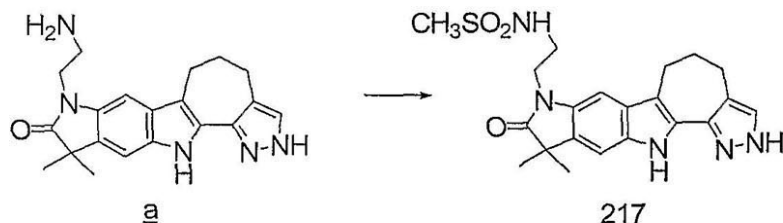
10mlの丸底フラスコに未精製アミンcを、次いで無水 (any.) THFを2.0ml加えた。得られた黄色溶液を0℃で冷却し、次いでトリエチルアミン58 μ l及び無水酢酸13 μ lを、順次加えた。0℃で30分経過後、LCMSで変換が完了したことを確認した。この混合物を飽和NH₄Cl溶液 6mlでクエンチし、酢酸エチル6mlで2回抽出した。未精製物を、カラムクロマトグラフィー (酢酸エチル、次いで0-10% メタノール/CH₂Cl₂) で精製し、化合物216を得た。

40

【実施例123】

【0331】

〔実施例123〕 化合物217の合成



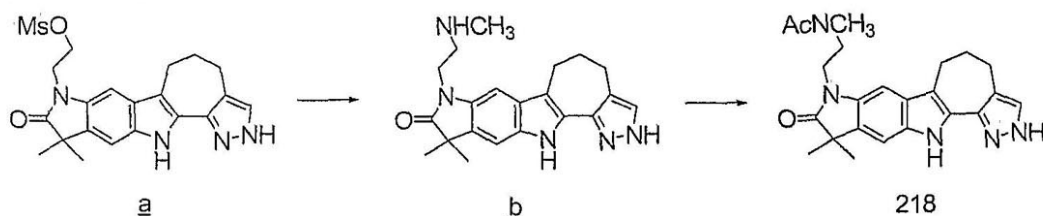
10mlの丸底フラスコに、実施例122から得られた未精製アミンa、次いで無水THFを2.0ml加えた。得られた黄色溶液を0℃で冷却し、次いでトリエチルアミン58μl及び塩化メシル11μlを順次加えた。0℃で30分経過後、LCMSで変換が完了したことを確認した。この混合物を飽和NH₄Cl溶液6mlでクエンチし、酢酸エチル6mlで2回抽出した。未精製物を、カラムクロマトグラフィー(50-100%酢酸エチル/ヘキサン、次いで0-10%メタノール/CH₂Cl₂)で精製し、化合物217を得た。

10

【実施例124】

【0332】

〔実施例124〕 化合物218の合成



20

10mlの丸底フラスコ中に、実施例122で得られたメシラートaを100mg、次いで2Mメチルアミン/THF溶液を2.0ml加えた。この混合物を60℃で2時間加熱し、LCMSで変換が不完全であることを確認した。更に、2Mメチルアミン/THF溶液2.0mlを5回加え、混合物を60℃で2日間撹拌した。この混合物を冷却し、乾燥するまで濃縮した。得られた黄色の油分を蒸留水(dH₂O)6mlで希釈し、酢酸エチル6mlで2回抽出した。これらの有機物を硫酸ナトリウムで乾燥し、ロータリーエバポレータ(rotavap)を使用して濃縮し、2級アミンbを得て、これを直接次の工程で使用した。

30

【0333】

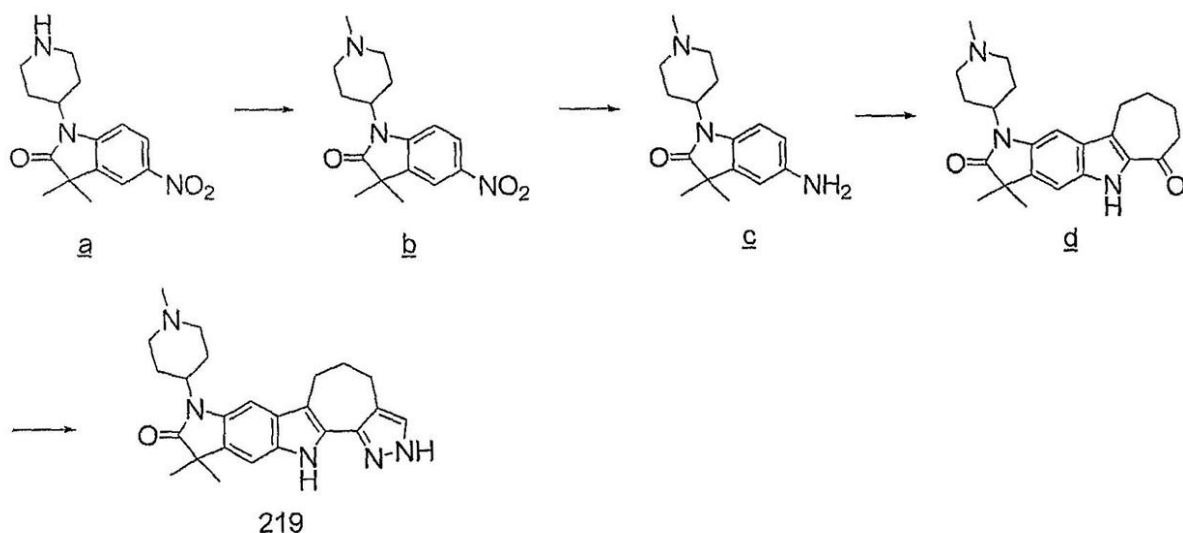
10mlの丸底フラスコ中に、未精製2級アミンb、次いで無水のTHFを2.0ml加えた。得られた黄色の溶液を0℃で冷却し、次いでトリエチルアミン58μl及び無水酢酸13μlを順次加えた。0℃で30分経過後、LCMSで変換が完了したことを確認した。この混合物を飽和NH₄Cl溶液6mlでクエンチし、酢酸エチル6mlで2回抽出した。この未精製物を、カラムクロマトグラフィー(0-20%メタノール/CH₂Cl₂)で精製し、化合物218を得た。

40

【実施例125】

【0334】

〔実施例125〕 化合物219の合成



10

25mlの丸底フラスコ中に、実施例121から得られた化合物aを100mg、次いで酢酸を0.4ml及びDMFを4.0ml加えた。その後、93mgのパラホルムアルデヒドを加え、得られた白色の懸濁液を、220mgの $\text{Na}(\text{AcO})_3\text{BH}$ を一度に加える前に、23 で15分間撹拌した。混合物を4時間撹拌し、LCMSで変換が完了したことを確認した。この混合物を飽和 NaHCO_3 溶液20mlで希釈し、酢酸エチル20mlで2回抽出した。この未精製混合物を、カラムクロマトグラフィー(0-100%酢酸エチル/ヘキサン、次いで0-20%メタノール/ CH_2Cl_2)で精製し、純粋な化合物bを得た。

20

【0335】

250mlの丸底フラスコ中に、化合物bを100mg、次いでエタノールを10ml加えた。このフラスコを窒素で洗浄し、50gの Pd/C (10%)を一度に加えた。混合物を脱気して水素を満たす操作を3回繰り返し、23 で4時間撹拌して変換の完了を確認した。この黒色の混合物をセライトを通してろ過し、このケーキを10mlメタノールで2回洗浄した。これらのろ液を一緒にして、ロータリーエバポレータ(rotavap)を用いて乾燥するまで濃縮し、化合物cを得て、これをそのまま次の工程に用いた。

30

【0336】

窒素雰囲気下で、丸底フラスコ中に化合物c、次いでアセトニトリル及び水を加えた。この混合物を0 で冷却し、12規定の HCl 75 μl を滴下して加え、次いで、蒸留水(dH_2O)1.0ml中の亜硝酸ナトリウム(41.2mg, 0.597mmol)を一度に加え、深赤色の溶液を得た。この混合物を0 で30分間撹拌した。丸底フラスコに167mgのエノール(E)-2-(ヒドロキシメチレン)シクロヘプタノン、488mgの酢酸ナトリウム、及び水0.5ml、エタノール0.5mlを加えた。このようにして得られた黄白色の懸濁液を0 で冷却し、前述したジアゾ混合物を5分間かけて滴下し、橙色の懸濁液を得た。この混合物を0 で30分間撹拌し、1時間かけて23

40

まで加温した。この混合物を水20mlで希釈し、酢酸エチル20mlで2回抽出して、未精製ヒドラゾンを得た。この未精製ヒドラゾンを、酢酸10.0mlに溶解し、更に0.01ml濃塩酸を加えた。LCMSで反応を監視し、変換の完了が確認されるまで、この混合物を70 で1時間加熱した。この混合物をロータリーエバポレータ(rotavap)を使用して濃縮し、酢酸エチル10ml中に溶解し、飽和食塩水10mlで洗浄した。この水相を更に別の酢酸エチル10mlで抽出した。ロータリーエバポレータ(rotavap)で溶媒を除去し、深黒色の油分を得、これをカラムクロマトグラフィー(0-25%メタノール/ CH_2Cl_2)で精製し、精製化合物dを得た。

【0337】

窒素雰囲気下で、化合物d、次いでDMF-ジメチルアセタール0.63ml及びDMF0.36mlを丸底フラスコに加えた。LCMSで出発物質が消滅することが確認されるまで、この混合物を100

50

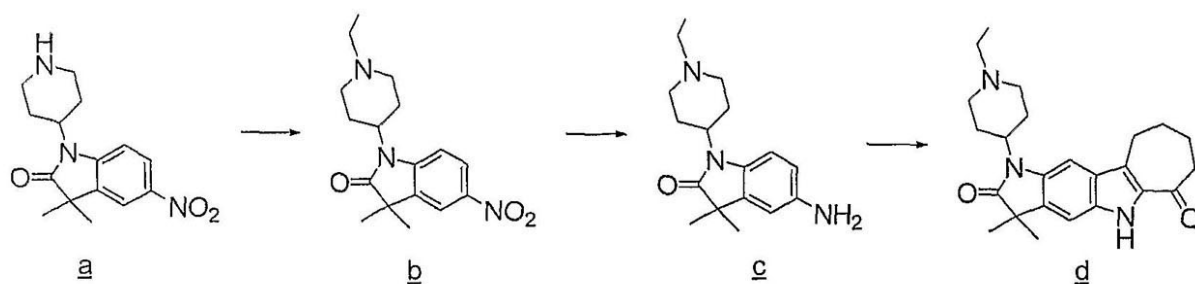
で4時間加熱した。この混合物をロータリーエバポレータ (rotavap) を使用して濃縮した。得られた黒色の油分を8.0mlの無水エタノールに溶解し、ヒドラジン149 μ lを一度に加えた。LCMSで変換の完了が確認されるまで、この混合物を23 で1時間撹拌した。この混合物を乾燥するまで濃縮し、蒸留水(dH₂O)10mlで希釈して、酢酸エチル10mlで2回抽出した。これらの有機物を硫酸ナトリウムで乾燥し、ロータリーエバポレータ (rotavap) を使用して濃縮した。得られた黄色の油分をカラムクロマトグラフィー (0-25% メタノール/CH₂Cl₂) で精製し、精製化合物219を得た。

【実施例 1 2 6】

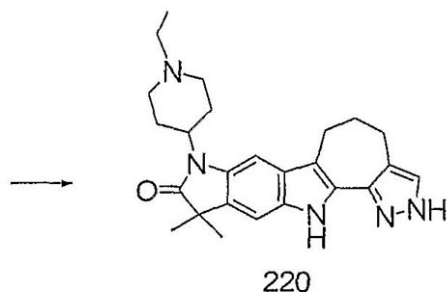
【0 3 3 8】

〔実施例126〕 化合物220の合成

10



20



実施例121で得られた化合物a 100mgを25mlの丸底フラスコに加えた後、酢酸0.4ml及びD MF 4.0mlを加えた。次いで、58mgアセトアルデヒドを加え、得られた黄色の溶液を23 で15分間撹拌して、Na(OAc)₃BH 220mgを一度に加えた。LCMSによって変換が完結したことを確認した後、混合物を4時間撹拌した。混合物を飽和NaHCO₃ 20mlで希釈し、酢酸エチル20 mlで2回抽出した。カラムクロマトグラフィー (0-100% 酢酸エチル/ヘキサン、次いで、0 -20% メタノール/CH₂Cl₂) によって未精製混合物を精製し、純粋化合物bを得た。

30

【0 3 3 9】

化合物b 100mgを250mlの丸底フラスコに加え、次いで、エタノール10mlを加えた。フラスコを窒素で洗浄し、Pd/C(10%) 50mgを一度に加えた。LCMSによって変換が完結したことを確認した後、混合物を脱気してH₂で満たす操作を3回行い、23 で4時間撹拌した。黒色の混合物をセライトでろ過し、固形物をメタノール10mlで2回洗浄した。混合ろ過液を、ロータバップ(roatavap)によって濃縮して乾燥し、そのまま次のステップに使用するアミン化合物cを得た。

40

【0 3 4 0】

アミン化合物cを窒素雰囲気下で丸底フラスコに加え、次いで、アセトニトリル及び水を加えた。混合物を0 に冷却し、12規定のHCl 75 μ lを滴下して加え、次いで、dH₂O 1.0 ml中の亜硝酸ナトリウム(41.2mg, 0.597mmol)を一度に添加し、深紅の溶液を得た。混合物を0 で30分間撹拌した。丸底フラスコに、エノール (E)-2-(ヒドロキシメチレン)シクロヘプタノン 167mg、酢酸ナトリウム 488mg、水1.0ml及びエタノール 1.0mlを加えた。得られた黄白色の懸濁液を0 に冷却し、5分かけてジアゾ混合物を滴下し、オレンジ色の懸濁液を得た。混合物を0 で30分間撹拌し、1時間で23 になるように加温した。水 20m

50

Iで混合物を希釈し、酢酸エチル20mlで2回抽出して未精製のヒドラゾンを得た。未精製のヒドラゾンを酢酸 10.0mlに溶解し、濃塩酸0.1mlを加えた。LCMSによる反応物のモニタリングにより変換の完了を確認した後、混合物を1時間で70℃になるように加熱した。混合物をロータバップ(rotavap)により濃縮し、酢酸エチル 10mlに溶解し、飽和食塩水10mlで洗浄した。水相を別の酢酸エチル 10mlで抽出した。ロータバップ(rotavap)による溶媒除去により、濃い黒色のオイルを得、カラムクロマトグラフィー(0-25% メタノール/CH₂Cl₂)により精製し、純粋化合物dを得た。

【0341】

窒素雰囲気下で、丸底フラスコに化合物dを加え、次いで、DNF-ジメチルアセタール 0.67ml及びDMF 0.39mlを加えた。LCMSによって出発物質の消費が確認された後、混合物を100℃で4時間加熱した。ロータバップ(rotavap)によって混合物を濃縮した。得られた黒色オイルを無水エタノール8.0mlに溶解し、ヒドラジン160μlを一度に加えた。LCMSによって変換が完結したことを確認した後、23℃で1時間混合物を攪拌した。混合物を濃縮して乾燥し、dH₂O 10mlで希釈し、酢酸エチル10mlで2回抽出した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥し、ロータバップ(rotavap)を用いて濃縮した。得られた黄色のオイルをカラムクロマトグラフィー(0-25% メタノール/CH₂Cl₂)により精製し、純粋化合物220を得た。

10

【実施例127】

【0342】

〔実施例127〕 化合物221の合成

20



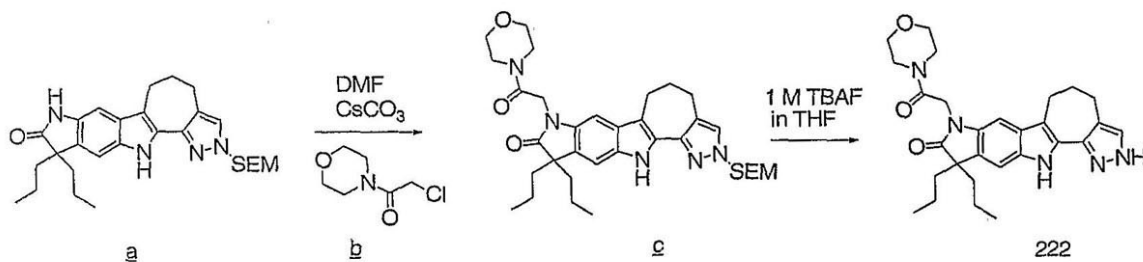
化合物54(30.5mg)をTHF 1.5mlに溶解し、脱気した。THF中の1M LAH 0.365mlを室温でゆっくり加え、反応物を70℃に加熱した。1.5時間後、反応混合物を室温まで冷却し、水 1mlでクエンチし、次いで、酢酸エチルと水に分配した。有機相を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過して、濃縮した。HPLCによる残渣の精製により、11.5mgの化合物221を得た。

30

【実施例128】

【0343】

〔実施例128〕 化合物222の合成



40

実施例62で得られた化合物a(51mg)をDMF 2mlに溶解し、Cs₂CO₃(101mg)を加え、次いで、化合物b(51mg)を添加した。バイアルに蓋をし、反応物を18時間室温で攪拌した。LCMSにより反応を完結させた。反応物をH₂Oで希釈し、酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空濃縮して化合物cを得た。THF 2.5mlに化合物cを溶解し、THF中の1.0M TBAF 0.31mlを加えた。反応物を60℃で5時間加熱し、LCMSにより反応を完

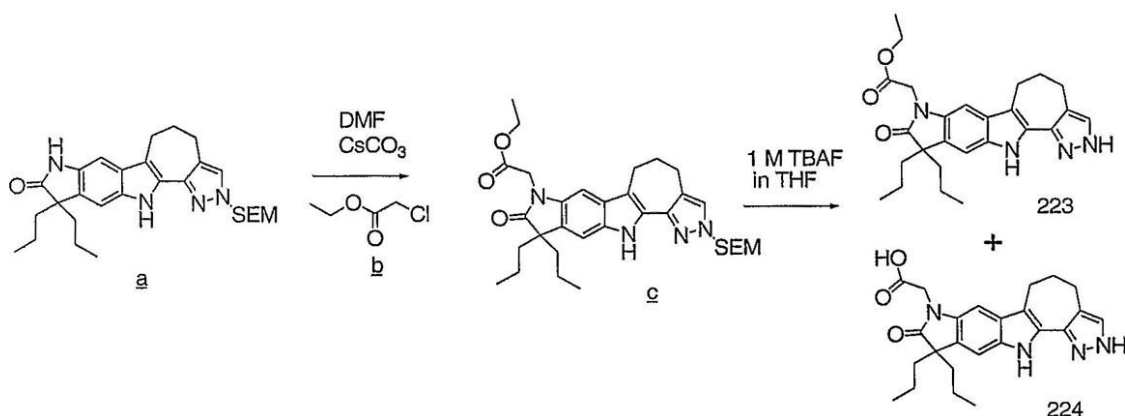
50

結させた。反応混合物を真空下で濃縮し、H₂Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。次いで、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空濃縮し、HPLCにより精製して化合物22(28.9mg)を得た。

【実施例 1 2 9】

【 0 3 4 4 】

〔実施例129〕 化合物223及び224の合成



10

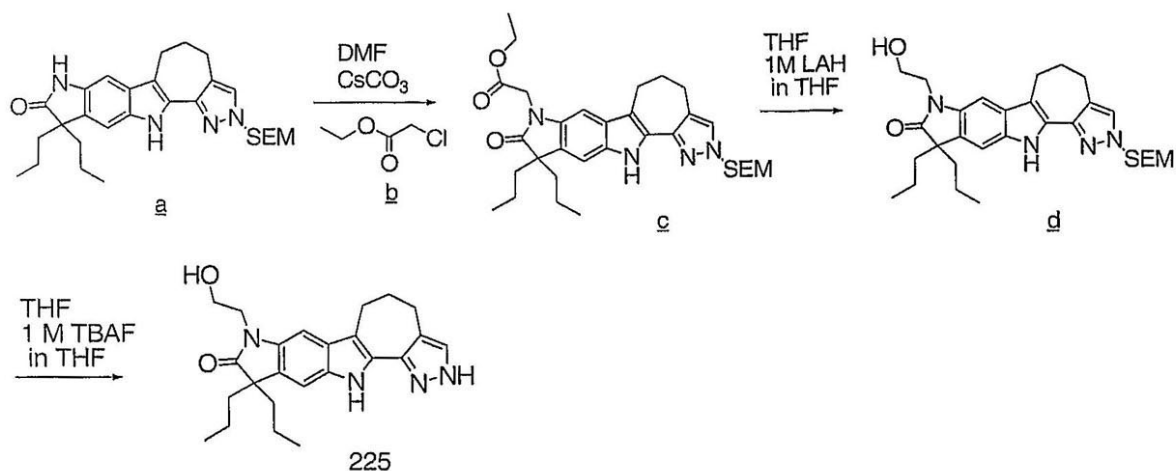
20

実施例62で得られた化合物a(56mg)をDMF 2.5mlに溶解し、Cs₂CO₃(111mg)を加え、次いで、化合物b(42mg)を添加した。バイアルに蓋をし、反応物を室温で21時間攪拌した。LCMSにより反応を完結させた。反応物をH₂Oで希釈し、酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空濃縮して化合物cを得た。化合物cをTHF 2.5mlに溶解し、THF中の1.0M TBAF 0.34mlを加えた。反応物を60℃で28時間加熱し、LCMSにより反応を完結させた。反応混合物を真空濃縮し、H₂Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。次いで、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空濃縮し、HPLCにより精製して化合物223(12.2mg)及び224(11.8mg)を得た。

【実施例 1 3 0】

【 0 3 4 5 】

〔実施例130〕 化合物225の合成



40

50

実施例62から得られた化合物a(112mg)をDMF 4mlに溶解し、Cs₂CO₃(223mg)を加え、次いで、化合物b(84mg)を加えた。バイアルに蓋をし、反応物を室温で24時間攪拌した。LCMSにより反応物を完結させた。反応物をH₂Oで希釈して、酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空濃縮して化合物cを得た。化合物cをTHF 4mlに溶解

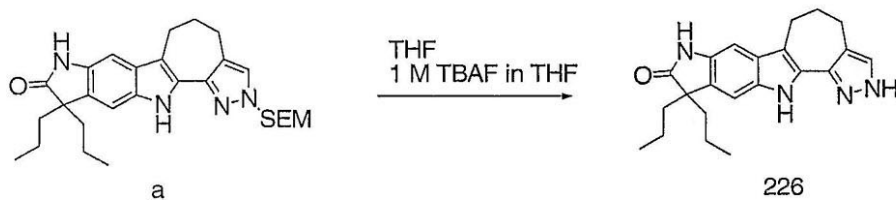
し、THF中の1.0M LAH 1.14mlを0 で加えた。LCMSにより反応を完結させた。反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。次いで、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空濃縮して化合物dを得た。化合物dをTHF 4mlに溶解し、THF中の1.0M TBAF 0.68mlを室温に加えた。反応物を70 に加熱し、一晚攪拌した。LCMSにより反応を完結させ、H₂Oで希釈して、酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して、真空濃縮し、HPLCにより精製して化合物225(44.9mg)を得た。

【実施例 1 3 1】

【 0 3 4 6】

〔実施例131〕 化合物226の合成

10



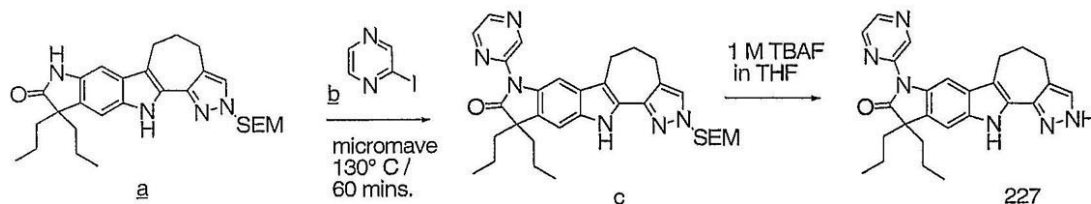
実施例62から得られた化合物a(140mg)をTHF 7mlに溶解し、THF中の1.0M TBAF 0.85mlを加えた。反応物を50 で23時間加熱し、LCMSにより反応を完結させた。反応混合物を、H₂Oで希釈、酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空濃縮し、ISCOによりフラッシュして化合物226(55.5mg)を得た。

20

【実施例 1 3 2】

【 0 3 4 7】

〔実施例132〕 化合物227の合成



30

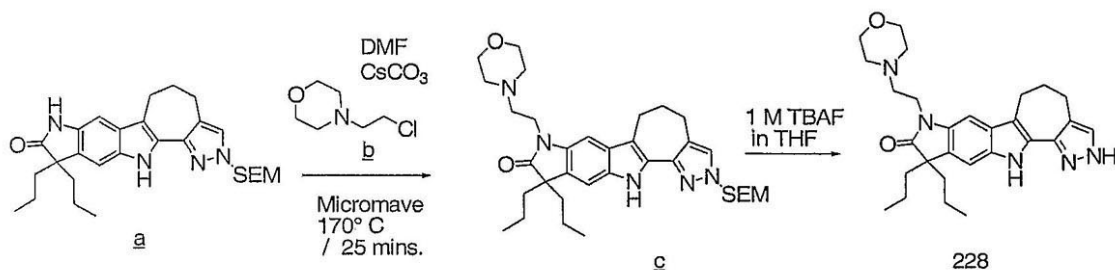
実施例62から得られた化合物a(50mg)を、オーブンで乾燥させたスピンバー付きのマイクロウェーブ反応ベッセルに加えた。この固形物に、DMF 1.7ml、CuI(10mg)、K₃PO₄(43mg)及び化合物b(25mg)を直接加えた。反応ベッセルをN₂で洗浄した後、ジオキサン中のtrans-1,2-シクロヘキサジアミン(12mg)を固形物の混合物に加え、ベッセルを密封した。次いで、それをマイクロウェーブコンディション下で、60分間かけて160 に加熱した。室温まで冷却した後、混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空濃縮し、ISCOによりフラッシュして化合物c(35mg)を得た。化合物cをTHF 2.0mlに溶解し、THF中の1.0M TBAF 0.184mlを加えた。反応物を60 で2.5時間加熱し、LCMSにより反応を完結させた。反応混合物をH₂Oで希釈し、酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空濃縮し、ISCOによりフラッシュして化合物227(21mg)を得た。

40

【実施例 1 3 3】

【 0 3 4 8】

〔実施例133〕 化合物228の合成



10

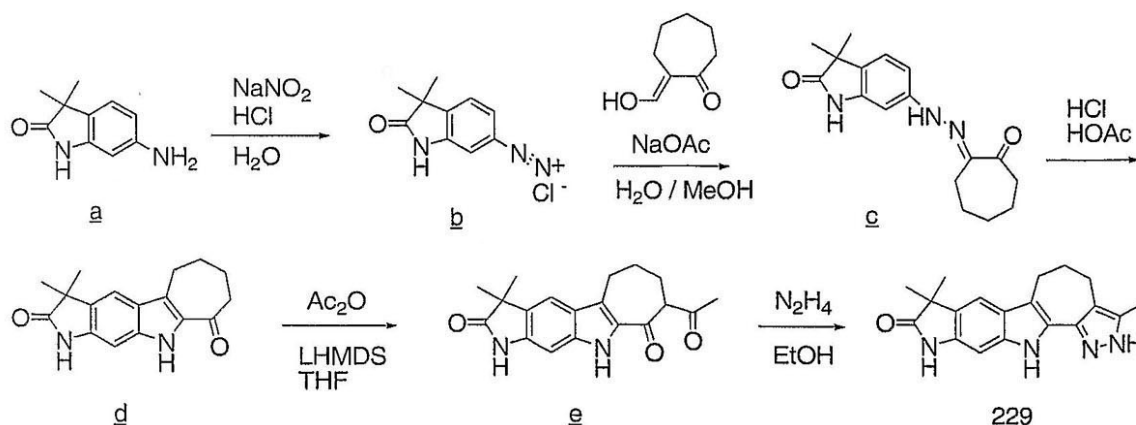
実施例62から得られた化合物a(48mg)を、オーブンで乾燥させたスピンバー付きのマイクロウェーブ反応ベッセルに加えた。この固形物に、DMF 9ml、 K_2CO_3 (403mg)及び化合物b(109mg)を直接加えた。反応ベッセルを N_2 で洗浄し、密封した。次いで、マイクロウェーブコンディション下で、25分間かけて170 に加熱した。室温まで冷却した後、混合物を H_2O で希釈し、酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空濃縮して化合物cを得た。THF 3mlに化合物cを溶解し、THF中の1.0M TBAF 0.29mlを加えた。反応物を55 で3時間加熱し、LCMSにより反応を完結させた。反応混合物を H_2O で希釈し、酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空濃縮し、ISCOによりフラッシュして化合物228(10mg)を得た。

20

【実施例 1 3 4】

【 0 3 4 9】

〔実施例134〕 化合物229の合成



30

化合物aを、Holck 他(米国特許第4,963,686,1990年)により記載された手順に従って調製した。37% HCl 0.4mlで酸性にされた水10ml中の化合物a(540mg)の溶液を氷浴上で冷却し、水 3ml中の亜硝酸ナトリウム(254mg)の溶液を10分かけて加えた。深紅の溶液bを0.5時間攪拌し、次いで、酢酸ナトリウム(1.9g)、水(50ml)、メタノール(10ml)及びエノール(E)-2-(ヒドロキシメチレン)シクロヘプタノン(477mg, 実施例2で調製)の懸濁液にゆっくり加えた。30分攪拌した後、黄色の沈殿物からなる化合物cをろ過により集め、水で洗浄し、風乾した。収量=0.85g。

40

【 0 3 5 0】

酢酸 180ml及び37% HCl 18ml中の化合物c(0.85g)の溶液を、45分間で90 に加熱し、次いで、冷却し、真空下で部分濃縮した。濃縮物を酢酸エチルと水に分配し、飽和重炭酸ナトリウムで洗浄し、次いで、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過して、濃縮した。生成物を酢酸エチルから結晶化し、ろ過して394mgの化合物dを得た。

【 0 3 5 1】

50

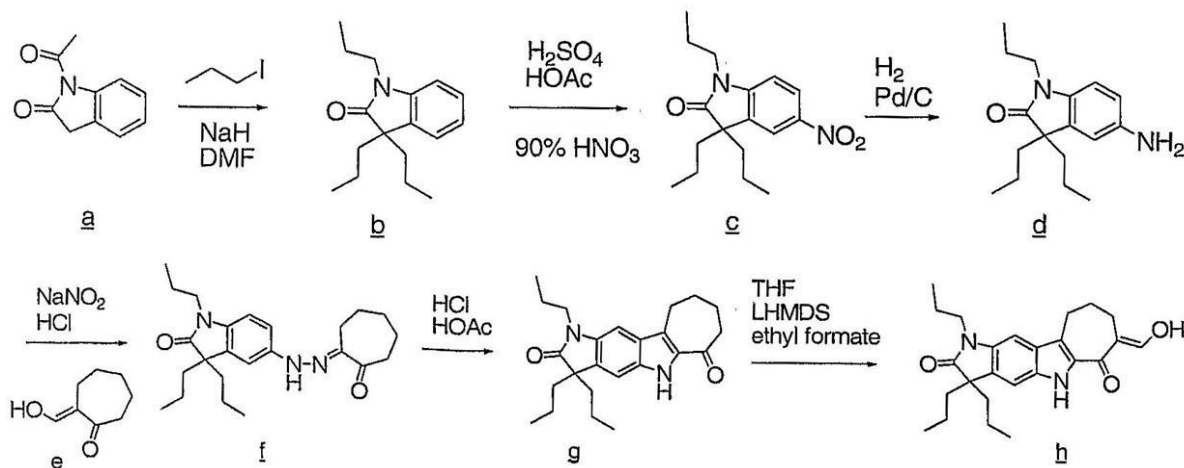
化合物d(510mg)を乾燥THF 100mlに溶解し、氷水浴上で冷却した。LHMDS(THF中の1M溶液 7.23ml)を5分かけて加えた。20分後、無水酢酸(0.68ml)を加え、反応物を1時間攪拌した。化合物eを含むこの反応混合物を、ヒドラジン水和物(20ml)とエタノール(100ml)の冷溶液に注ぎ、一晚攪拌した。反応混合物を濃縮し、酢酸エチルと10%クエン酸に分配した。有機相を水、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過して、濃縮して、590mgの未精製化合物を得た。シリカフラッシュカラム用いて精製し、130mgの化合物229を得た。

【実施例 135】

【0352】

〔実施例135〕 化合物230及び231の合成

10



20

30

水素化ナトリウム(10.08g)をDMF 400mlに加え、0 に冷却した。DMF 100ml中のN-アセチルオキシインドールa(24.50g)を、15分間かけてこの溶液に加え、次いで、1-ヨードプロパン40.96gを加えて、室温まで加温し、反応物を24時間攪拌した。反応混合物を真空濃縮し、次いで、水と酢酸エチルに分配した。有機相を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過して、真空濃縮し、ISCO(酢酸エチル/ヘキサン)によりフラッシュして、化合物b(23.67g)を得た。

【0353】

40

機械的に攪拌された濃硫酸 80ml及び酢酸 5ml中のb(5.12g)の溶液を、-35 に冷却した。この溶液に、H₂SO₄ 40ml中の発煙硝酸 0.921mlを加え、反応物を室温に戻した。75分後、薄層クロマトグラフィーにより、反応を完結させた。反応混合物をゆっくりと氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮して5.98gの化合物cを得た。化合物c(5.98g)を、10/1 メタノール/酢酸中の10% Pd/Cを用いて、水素風船下で4.5時間還元した。触媒をろ過して除去し、処理液を真空濃縮し、ISCOによりフラッシュして5.15gの化合物dを得た。

【0354】

化合物d(3.97g)をH₂O 120ml/濃塩酸2.35mlに溶解し、0 に冷却した。この混合物に、H₂O 40ml中のNaNO₂ 1.56gを加え、反応物を5分間攪拌した。H₂O 200ml及びメタノール20ml

50

中のエノール(E)-2-(ヒドロキシメチレン)-シクロヘプタノン2.89g及び酢酸ナトリウム 6.94gに、この反応混合物を0 で添加し、反応物を室温に戻して、1.5時間攪拌した。生じた沈殿物をろ過して除去し、LCMSにより化合物fであることを確認した。

【0355】

化合物fを酢酸 100ml及びHCl 2.0mlに溶解し、1.5時間攪拌しながら95 に加熱した。LCMSにより反応を完結させ、室温に冷却した。反応混合物をゆっくりと氷水中に注ぎ、酢酸エチル/ヘキサン(2:1)で抽出し、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空濃縮し、ISCOによりフラッシュして1.47gの化合物gを得た。

【0356】

化合物g(208mg)をTHF(5ml)に溶解し、リチウム-ビス-トリメチルシリルアミド(THF中の1M溶液 2.19ml)を加えた。反応物を10分間攪拌し、次いで、ギ酸エチル 0.18mlを加えた。この反応物を4.5時間攪拌し、次いで、水に注いで、酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空濃縮して未精製化合物hを得た。化合物hをエタノール(25ml)に溶解し、次いで、ヒドラジン水和物(0.5ml)を加え、室温で22時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、HPLCにより精製して化合物230(25.4mg)を得た。

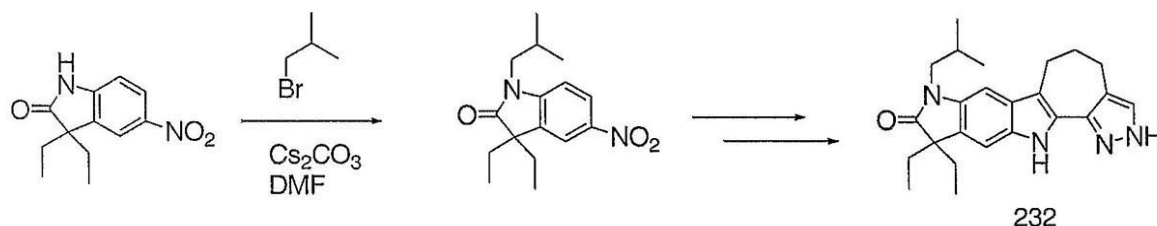
【0357】

化合物230(12.7mg)をTHF 1.5mlに溶解し、脱気した。THF中の1M LAH 0.126mlの溶液を室温でゆっくり加え、反応物を70 に加熱した。1時間後、反応混合物を室温に冷却し、水 1mlでクエンチした後、酢酸エチルと水に分配した。有機相を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過して、濃縮した。HPLCによる残渣の精製により、2.8mgの化合物231を得た。

【実施例136】

【0358】

〔実施例136〕 化合物232の合成



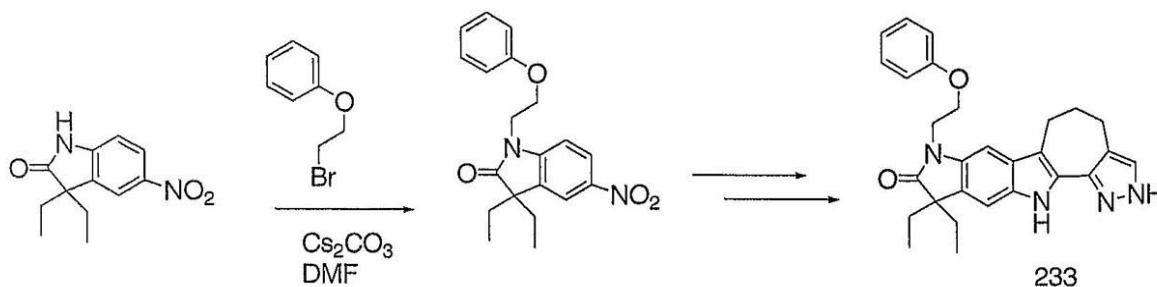
30

実施例22に記載された手順を用い、1-ブromo-2-メチルプロパンでアルキル化して、化合物232(17mg)を調製した。

【実施例137】

【0359】

〔実施例137〕 化合物233の合成



40

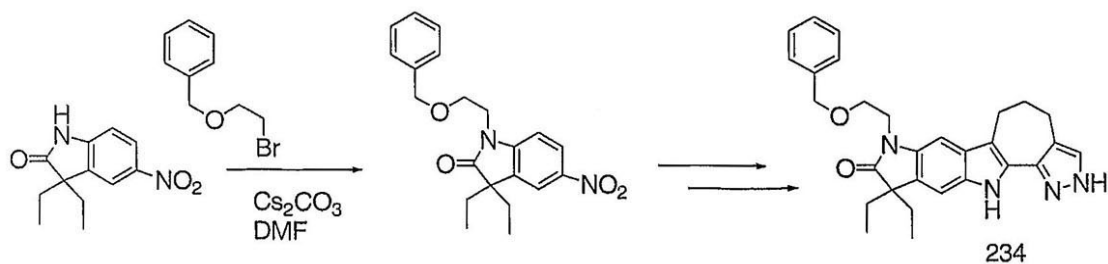
実施例22に記載された手順を用い、1-ブromo-2-フェノキシエタンでアルキル化して、化合物233(5.3mg)を調製した。

50

【実施例 138】

【0360】

〔実施例138〕 化合物234の合成

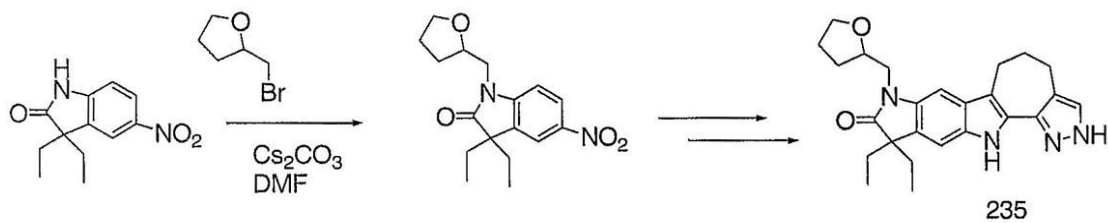


実施例22に記載された手順を用い、1-ブロモ-2-ベンジルオキシエタンでアルキル化して、化合物233(27mg)を調製した。

【実施例 139】

【0361】

〔実施例139〕 化合物235の合成

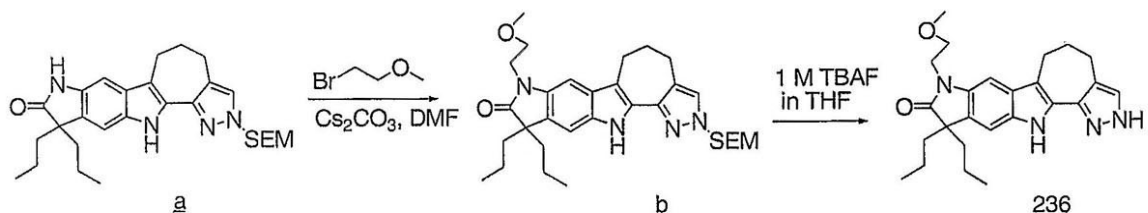


実施例22に記載された手順を用い、2-(ブロモメチル)-テトラヒドロフランでアルキル化して、化合物233(30mg)を調製した。

【実施例 140】

【0362】

〔実施例140〕 化合物236の合成



実施例62から得られた化合物a(40mg, 0.08mmol)を、DMF(0.8mL)に溶解した。この溶液に、Cs₂CO₃(53mg, 0.16mmol)及び2-ブロモエチルメチルエーテル(22mg, 0.16mmol)を加えた。次いで、反応混合物を60℃で攪拌し、LCMSでモニターした。出発物質が完全に消費された後、混合物をH₂Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機相を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過して、濃縮した。残渣をTHF(1mL)中の1M TBAFに溶解し、60℃で1時間加熱した。混合物を酢酸エチルで希釈し、H₂Oで洗浄した後(3回)、食塩水で洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を真空除去し、残渣をHPLCによる精製に供し、16mgの化合物236を得た。

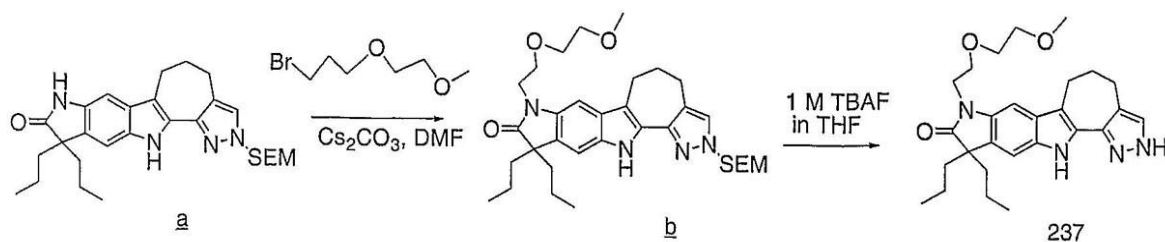
【実施例 141】

【0363】

40

50

〔実施例141〕 化合物237の合成



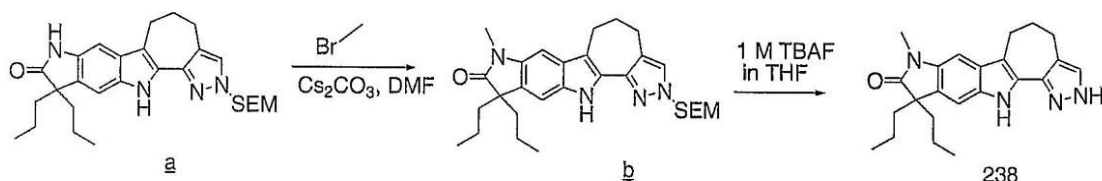
10

実施例140に記載された手順を用い、1-(2-メトキシエトキシ)-3-ブロモプロパンでアルキル化して、化合物237(10mg)を調製した。

【実施例 1 4 2】

【 0 3 6 4】

〔実施例142〕 化合物238の合成



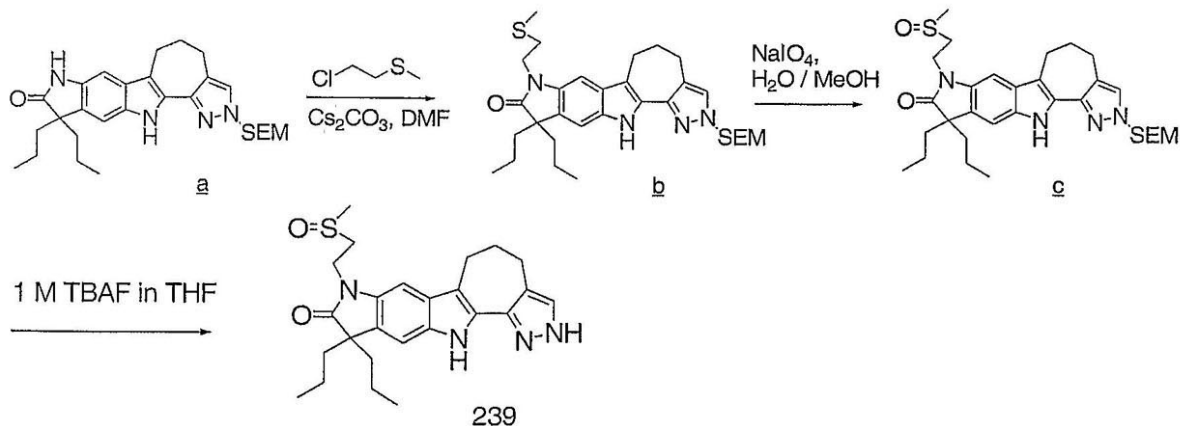
20

実施例140に記載された手順を用い、ブロモメタンでアルキル化して、化合物238(14mg)を調製した。

【実施例 1 4 3】

【 0 3 6 5】

〔実施例143〕 化合物239の合成



40

実施例62から得られた化合物a(60mg, 0.12mmol)をDMF(1.2mL)に溶解した。この溶液に、Cs₂CO₃(260mg, 0.8mmol)及び2-クロロエチル メチル チオエーテル(220mg, 2.0mmol)を加えた。次いで、反応混合物を80 で攪拌し、LCMSによってモニターした。出発物質が完全に消費された後、混合物をH₂Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機相を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して、ろ過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)に供し、43mgの化合物bを得た。化合物b(43mg, 0.076mmol)を、メタノール(1mL)、H₂O(1mL)及び酢酸エチル(1mL)に溶解した。この溶液に、NaIO₄(33mg

50

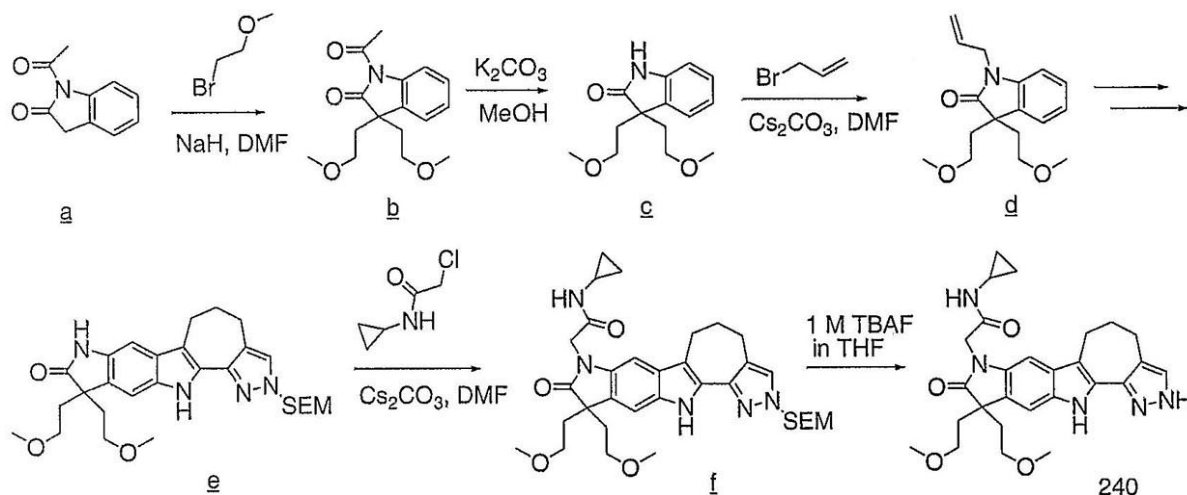
, 0.15mmol)を加えた。次に、反応混合物を室温で5時間攪拌した。それから、混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (2回)、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過して、濃縮して化合物cを得た。残渣をTHF(1ml)中の1M TBAFに溶解し、60℃で1時間加熱した。混合物を酢酸エチルで希釈し、 H_2O で洗浄し(3回)、次いで食塩水により洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を真空除去し、残渣をHPLCによる精製に供して、21mgの化合物239を得た。

【実施例 144】

【0366】

【実施例144】 化合物240の合成

10



20

-35℃で無水DMF(100mL)中のNaH(95%, 3.42g)の懸濁液に、DMF(100mL)中のN-アセチルオキシインドールa(10.0g, 57.1mmol)の溶液を2時間かけて滴下して加えた。次いで、得られたスラリーを、-35℃で15分間攪拌した。それから、DMF(40mL)中の2-プロモエチルメチル エーテル(19.84g, 142.7mmol)の溶液を45分かけて滴下して加えた。次いで、混合物を室温に加温して、4時間攪拌した後、酢酸25mLを含む氷に注いだ。混合物を酢酸エチルで抽出した(4回)。混合した有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過して、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル, 酢酸エチル/ヘキサン)に供し、43%の収率で7.19gの化合物bを得た。

30

【0367】

化合物b(8.34g, 28.6mmol)をメタノール(55mL)に溶解し、炭酸カリウム(3.95g, 28.6mmol)を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。次いで、混合物を飽和 NH_4Cl で希釈し、DCMで抽出した(3回)。混合した有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過して、濃縮して、7.06gの化合物cを得た。

【0368】

化合物c(7.33g, 29.4mmol)をDMF(60mL)に溶解した。この溶液に、 Cs_2CO_3 (10.52g, 32.3mmol)を加え、0℃に冷却した。次いで、アリルブロマイド(3.91g, 32.3mmol)を一度に加えた。反応混合物を0℃で30分攪拌し、室温まで加温し、18時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和 NH_4Cl で洗浄した。水相を酢酸エチルで抽出した(2回)。混合した有機相を、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過して、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル, 酢酸エチル/ヘキサン)に供し、収率87%で、7.36gの化合物dを得た。

40

【0369】

化合物d(7.36g, 25.5mmol)を、実施例62における応用可能な手順と同様の方法で処理し、2.35gの化合物eを得た。化合物e(150mg, 0.286mmol)を、適切なハロゲン化物である 2-クロロ-N-シクロプロピルアセトアミドと結合させ、実施例140における応用可能な手順と

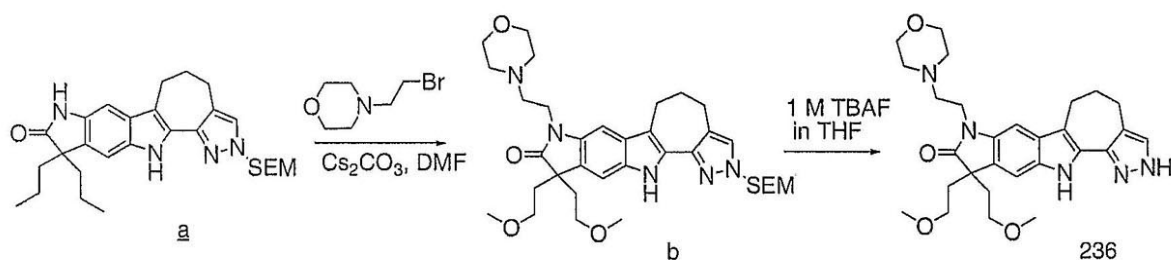
50

同様の方法で処理し、14mgの化合物240を得た。

【実施例 145】

【0370】

〔実施例145〕 化合物241の合成



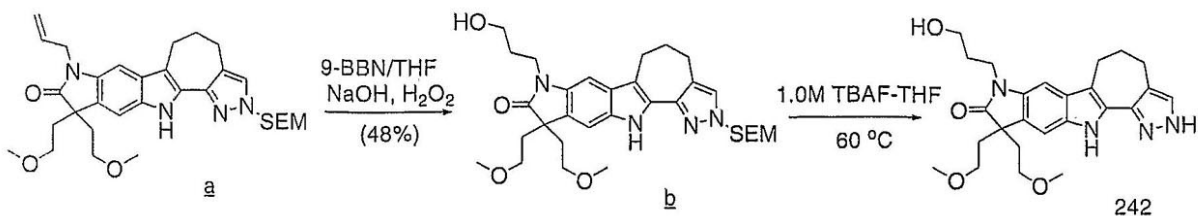
10

実施例144から得られた化合物a(104mg, 0.2mmol)を、適切なハロゲン化物と結合させ、実施例140における手順と同様の方法で処理し、38mgの化合物241を得た。

【実施例 146】

【0371】

〔実施例146〕 化合物242の合成



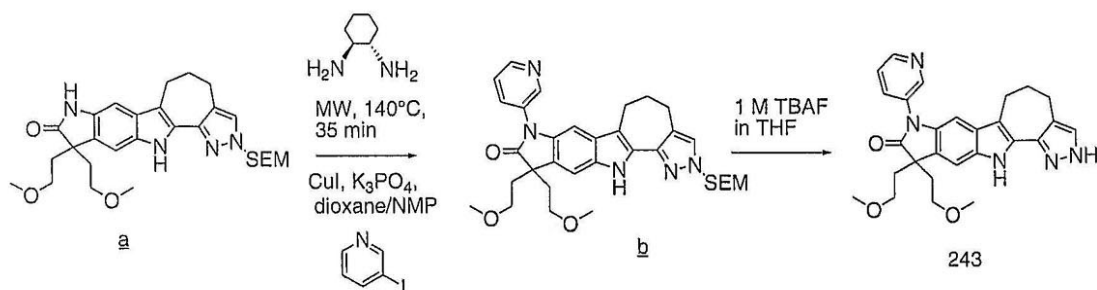
20

化合物a(150mg, 0.27mmol)を、実施例65の手順と同様の方法で処理し、17mgの化合物242を得た。

【実施例 147】

【0372】

〔実施例147〕 化合物243の合成



40

マイクロウェーブ反応ベッセルに、化合物a(105mg, 0.2mmol)、CuI(19mg, 0.1mmol)、K₃PO₄(85mg, 0.4mmol)、3-ヨードピリジン(82mg, 0.4mmol)及びジオキサン/NMP(4mL/0.8mL)を添加した。N₂を用いて15分間脱気した後、trans-1,2-シクロヘキサジアミン(23mg, 0.2mol)を加えて、ベッセルを密封した。次いで反応物を、マイクロウェーブコンディショニング下で、140 で35分間加熱した。室温まで冷却した後、混合物をセライトでろ過し、酢酸エチルで洗浄した。有機相を飽和NH₄Clで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル, 酢酸エチル/ヘキサン)に供し、収率78%で、140mgの化合物bを得た。

50

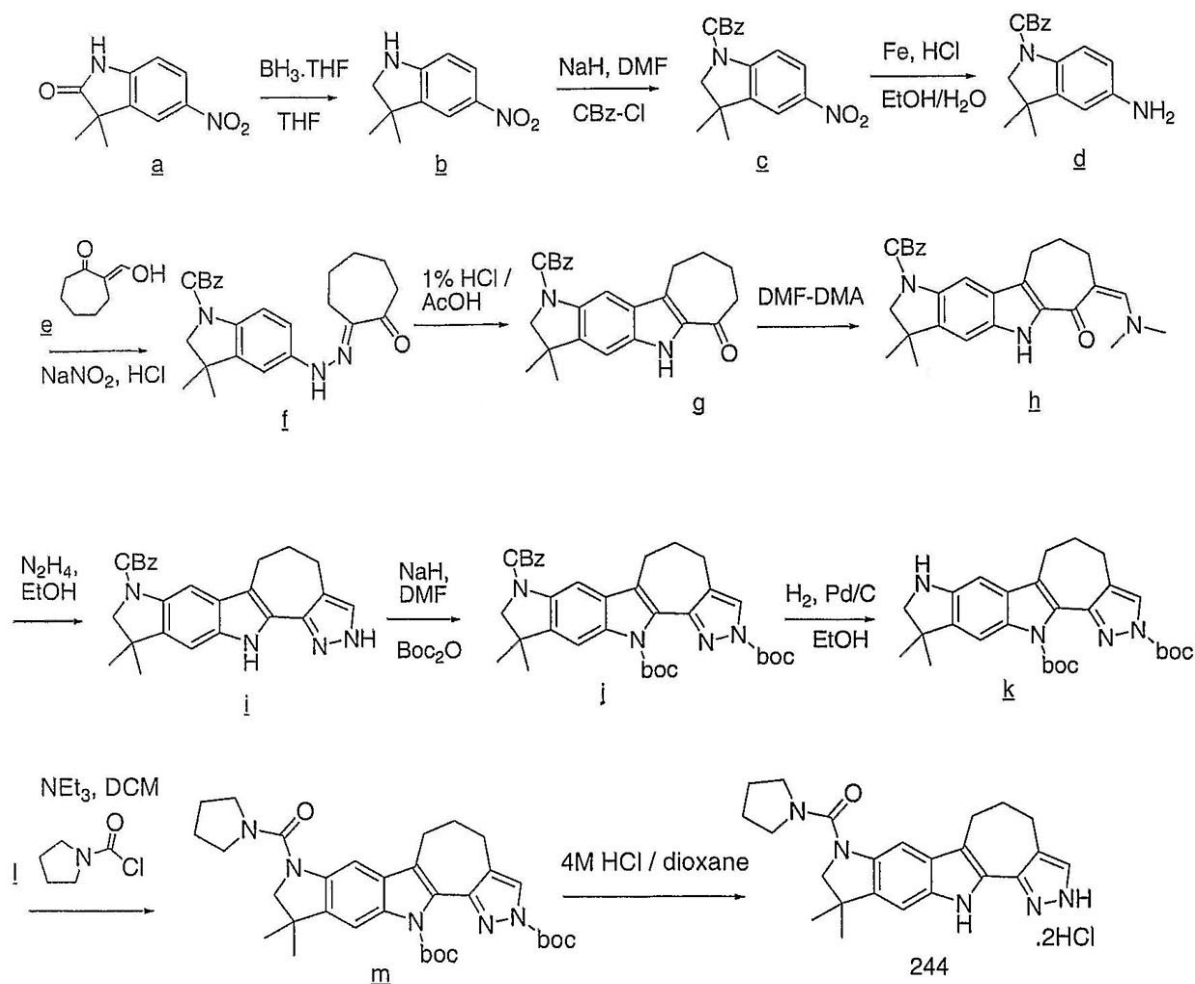
【 0 3 7 3 】

化合物**b**(140mg, 0.233mmol)をTHF(3mL)中の1M TBAFに溶解し、60℃で3時間加熱した。混合物を酢酸エチルで希釈し、H₂Oで洗浄し(3回)、次いで、食塩水により洗浄し、次いで、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を真空除去し、残渣をHPLCによる精製に供し、66mgの化合物243を得た。

【 実施例 1 4 8 】

【 0 3 7 4 】

〔 実施例148 〕 化合物244の合成



ボラン THF複合体(800ml, 1M溶液)を、攪拌された3,3-ジメチル-5-ニトロ-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン**a**(40g, 0.2mol)の溶液に、1時間かけて滴下して加えた。得られた溶液を室温で24時間攪拌した後、メタノール(200ml)、次いで水(200ml)を注意深く滴下して加えることによりクエンチした。得られた溶液を、酢酸エチルで抽出し(1l, 2回)、有機相をあわせて、食塩水(500ml)で洗浄した後乾燥し(硫酸マグネシウム)、ろ過して、濃縮した。残渣をヘプタンを用いて微細化(triturate)し、オレンジ色の固形物として、化合物**b**(35.5g, 収率95%)を得た。

【 0 3 7 5 】

化合物**b**(18g, 0.09mol)をDMF(300ml)に溶解し、混合物を0℃に冷却した。これにNaH(60%, 4.12g, 0.1mol)を少しずつ加えた。混合物を室温で30分間攪拌し、次いで、クロロギ酸ベンジル(14.1ml, 0.1mol)を15分かけて滴下して加えた。反応混合物を2時間攪拌したところ、LCMSによって出発物質の完全な消費が確認された。DMFを真空下で除去し、得られた未精製物質を酢酸エチル(300ml)及び水(300ml)に分配した。有機相を食塩水(100ml)で洗浄し、乾燥して(硫酸マグネシウム)、ろ過して、濃縮した。次いで、得られた残渣を

ヘプタン及びエーテルを用いて微細化(triturate)し、黄色の固形物として化合物c(18g, 収率58%)を得た。

【0376】

化合物c(9.1g, 0.028mol)をエタノールと水の5:1混合物(150ml)に溶解した。この溶液に、鉄粉(4.1g, 0.073mol)及び濃塩酸(1ml)を加え、混合物を3時間かけて80℃まで加熱した。この後、反応混合物を室温に冷却し、セライト(登録商標)のバットを通してろ過し、セライト(登録商標)をエタノール(100ml)で洗浄し、溶液を真空濃縮して、茶色のオイルとして化合物d(8.1g, 収率97%)を得た。

【0377】

化合物d(13.5g, 0.049mol)をアセトニトリル/水の1:1溶液(250ml)に溶かし、混合物を0℃に冷却した。濃塩酸(5.4ml)を滴下して加え、次いで、水(70ml)中の亜硝酸ナトリウム(2.96g, 0.049mol)の溶液を滴下して加えた。15分間攪拌した後、0℃で、エノールe(12.0g, 0.086mol)及びエタノール/水の1:1溶液(200ml)中の酢酸ナトリウム(17.6g, 0.214mol)の攪拌された溶液に、このジアゾニウム塩溶液をゆっくりと加えた。16時間攪拌した後、懸濁液を真空下でろ過し、赤色の固形物として化合物f(17.8g, 収率99%)を得た。

10

【0378】

化合物f(17.8g, 0.049mol)を酢酸(100ml)に溶かし、濃塩酸(1ml)を加えた。得られた混合物を30分間で100℃に加熱した後、室温に冷却した。溶媒を真空下で除去し、得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(30%酢酸エチル/ヘプタン)に供し、オレンジ色の固形物として化合物g(5.2g, 収率26%)を得た。

20

【0379】

化合物g(5.0g, 0.012mol)をDMF(40ml)に溶解した。DMF-DMA(40ml)を加え、溶液を16時間で100℃に加熱した。次いで、混合物を冷却し、溶液を真空下で除去した。続いて、得られた残渣(化合物h)を、更なる精製することなく次のステップに用いた。

【0380】

化合物hをエタノール(40ml)に溶かし、ヒドラジン水和物(7ml)を加えて、反応混合物を16時間攪拌した。この後、混合物を水(50ml)で希釈し、酢酸エチルで抽出した(100ml, 2回)。有機相を混合し、乾燥し(硫酸マグネシウム)、ろ過して、濃縮し、黄色の固形物として化合物i(5.0g, 収率99%)を得た。

【0381】

化合物i(5.0g, 0.012mol)をDMF(50ml)に溶解し、混合物を0℃に冷却した。これにNaH(60%, 1.55g, 0.04mol)を少しずつ加えた。混合物を室温で30分間攪拌し、次いで、*boc*無水物(*boc* anhydride)(8.72g, 0.04mol)を、15分かけて少しずつ加えた。反応混合物を16時間かけて70℃に加熱したところ、LCMSにより出発物質の完全な消費が確認された。DMFを真空下で除去し、得られた未精製物質を酢酸エチル(100ml)と水(100ml)に分配した。有機相を食塩水(100ml)で洗浄した後乾燥し(硫酸マグネシウム)、ろ過して、濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘプタン-10%酢酸エチル/ヘプタン)に供し、続いてヘプタンを用いて微細化(trituration)して、白色の固形物として化合物j(2.85g, 収率35%)を得た。

30

【0382】

化合物j(2.85g, 0.0045mol)をエタノール(30ml)に溶かし、10% Pd/C(0.3g)を加えた。次いで、混合物を窒素雰囲気化で3時間激しく攪拌した。この後、セライトでろ過して触媒を除去し、ろ過液を濃縮して、白色の固形物として化合物k(1.74g, 収率79%)を得た。

40

【0383】

化合物k(0.1g, 0.2mmol)をDCM(5ml)に溶かし、トリエチルアミン(0.03ml, 0.2mmol)を一度に加え、次いで、ピロリジン カルボニル クロリドl(0.02ml, 0.2mmol)を一度に加え、混合物を室温で16時間攪拌した。この後、混合物をDCM(5ml)で希釈し、水(5ml)で洗浄した。有機相を乾燥し(硫酸マグネシウム)、ろ過して、濃縮し、茶色のオイルとして化合物mを得た。次いで、未精製の残渣をジオキサン(5ml)中の4M HClに溶解し、混合物を16時間攪拌した。次いで、固体の沈殿物をろ過して集め、エタノール(5ml)で洗浄した後、真

50

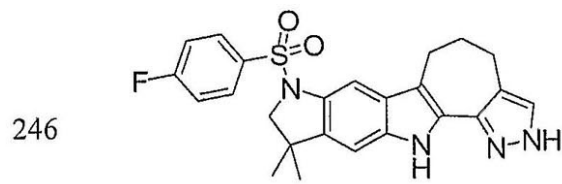
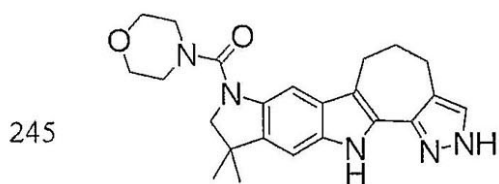
空下で乾燥し、白色の固形物として化合物244(25mg, 収率32%)を得た。

【実施例149】

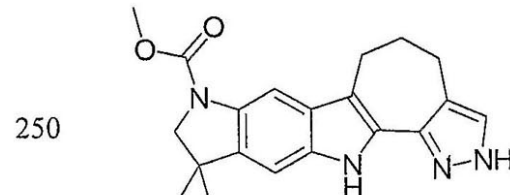
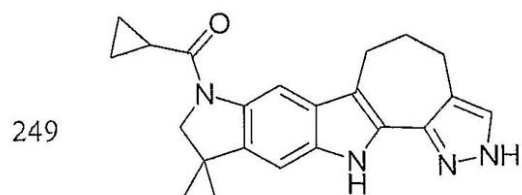
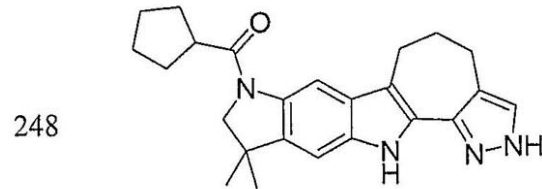
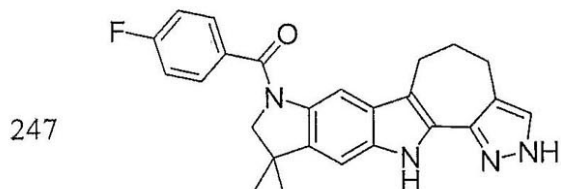
【0384】

〔実施例149〕 化合物245-254の合成

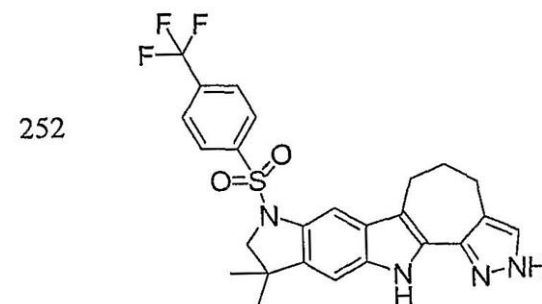
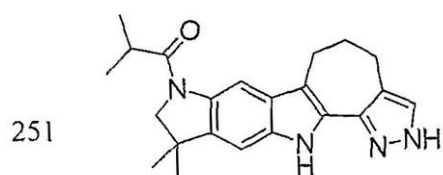
化合物245-254を、実施例148の手順を用いて調製した。



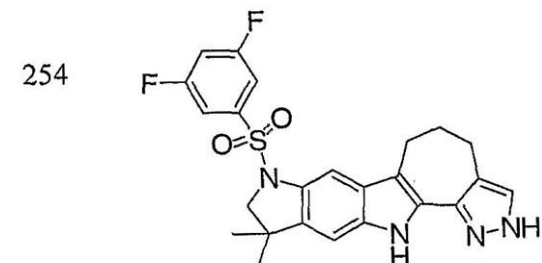
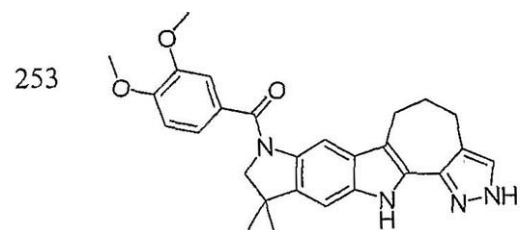
10



20



30

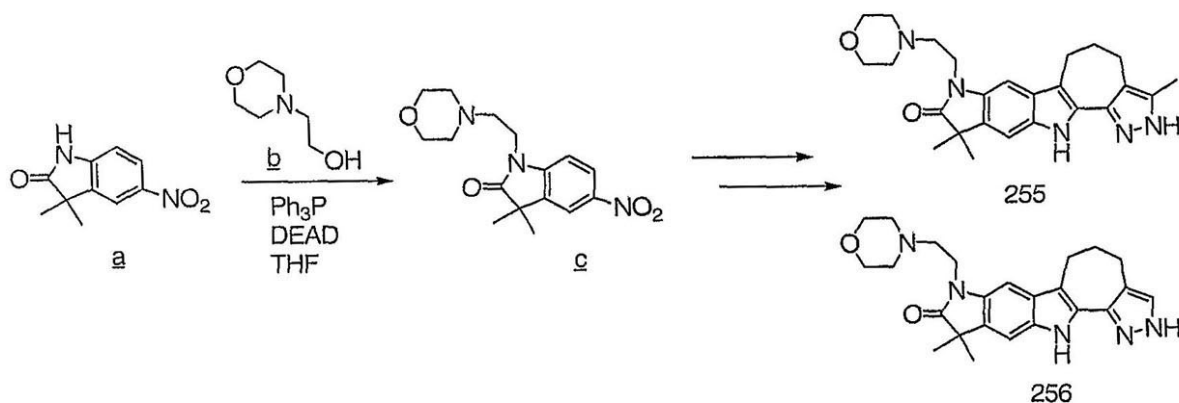


40

【実施例150】

【0385】

〔実施例150〕 化合物255及び256の合成



10

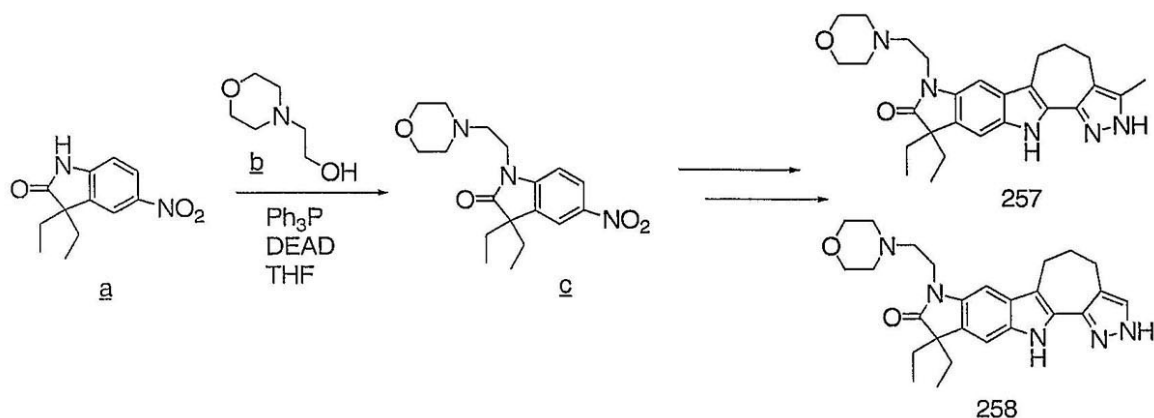
DEAD 4.4gを15分かけて加えながら、化合物a(2.6g)、2-モルホリノエタノールb(3.31g)、トリフェニルホスフィン(6.62g)及びTHF 180mlの混合物を周囲温度で攪拌した。反応物を更に15分間攪拌し、次いで真空濃縮した。残渣を水とメチレンクロライドに分配し、有機相を真空濃縮した。生成物をメチレンクロライドと酢酸エチルを用いて自動のシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、5.0gの化合物cを得た。1グラムの化合物cを、実施例8における応用可能な手順と同様に反応させ、59mgの化合物253を得た。1グラムの化合物cを、実施例23における応用可能な手順と同様に反応させ、61mgの化合物254を得た。

20

【実施例151】

【0386】

〔実施例151〕 化合物257-258の合成



30

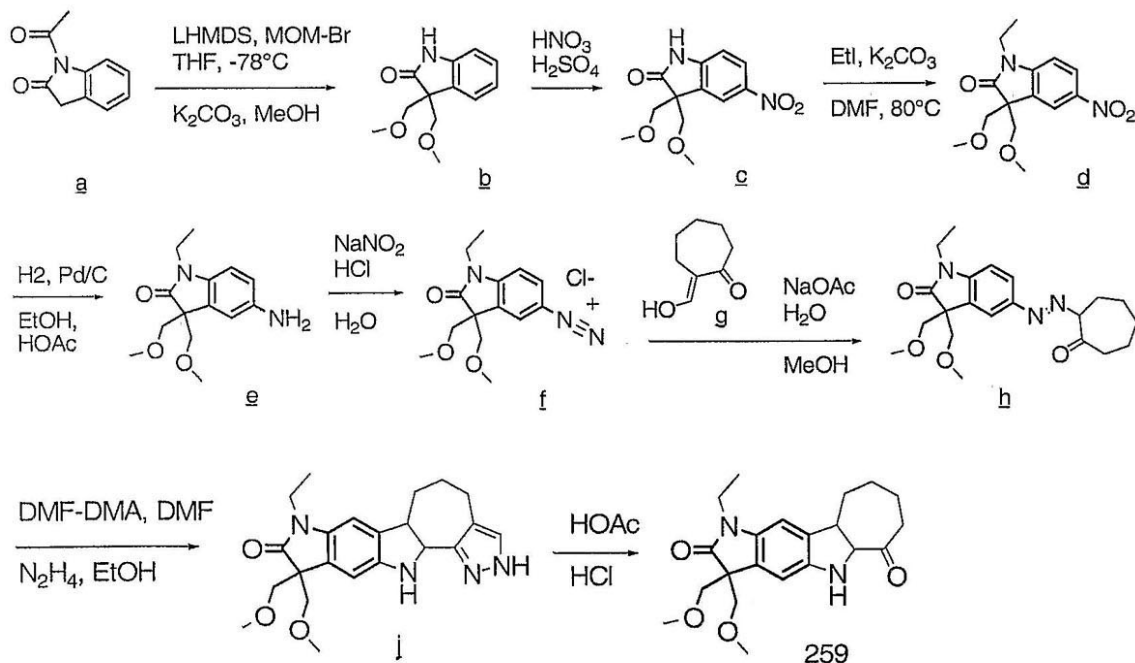
実施例8から得られた化合物aを、実施例150、及び、続いて実施例8で応用可能な手順と同様に反応させ、71mgの化合物255を得た。実施例8から得られた化合物aを、実施例150、及び、続いて実施例23で応用可能な手順と同様に反応させ、65mgの化合物256を得た。

40

【実施例152】

【0387】

〔実施例152〕 化合物259の合成



10

20

化合物a(37.4g)を、2Lの丸底フラスコ中のTHF 600mLに溶かし、窒素雰囲気下で-78 に冷却した。冷却した後直ちに、LHMDS(THF中1M, 450ml)を、窒素下において1時間かけてゆっくりと加えた。添加終了後、反応物を-78 で1時間更に攪拌した。THF 100mL中のMOM-Br(40.65mL)の溶液を、30分かけてゆっくりと冷溶液に加えた。添加後、反応物を一晩攪拌して室温に戻した。出発物質の消費、並びに、アセチル基を有する生成物及びアセチル基を有しない生成物に相当する2つの新しい主要なスポットの発生を示す、薄層クロマトグラフィー(4:1 ヘキサン:酢酸エチル)によって、反応物をチェックした。反応物に、メタノール100mL及びK₂CO₃ 6gを加えた。ときどき薄層クロマトグラフィーにより反応物をチェックしながら、室温で攪拌した。約4時間後に反応を完結させた。混合物を濃縮し、得られたオイルを、酢酸エチルと水に2度分配した。水相を逆抽出し、混合した有機相を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して半固形物(53.6g)を得た。未精製生成物を、ヘキサン中の5%酢酸エチルで激しく微細化(triturate)し、ろ過し、乾燥して31.06gの化合物bを得た。ろ過液を濃縮し、シリカゲルに流し、更に7.8gの物質を得、全体で38.86gの化合物bを得た。この物質を、更に精製することなく次のステップに用いた。

30

40

【0388】

化合物b(31.06g)を硫酸300mlに懸濁し、ドライアイス/アセトニトリル浴上で機械的に攪拌しながら、-40 に冷却した。硫酸100ml中の発煙硝酸5.7mlの溶液を、60分かけて加えた。反応物を室温に戻した。6時間後、反応混合物を氷に注ぎ、沈殿生成物を真空ろ過して集めた。生成物を水で2回洗浄し、真空乾燥して30.0gの化合物cを得た。

40

【0389】

化合物c(38g)を、炭酸セシウム39.4g及びDMF 500ml中のヨードエタン17.12mlと混合し、80 で一晩攪拌した。反応物を冷却して、ろ過し、次いで酢酸エチルと水に分配し、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、濃縮して黄色の固形物を得た。該黄色の固形物をシリカゲルで精製し、20gの化合物dを得た。

【0390】

化合物d(20g)を、50psiの水素下で、2時間、エタノール(200ml)及び酢酸(20ml)中の10% Pd/Cを用いて還元した。触媒をろ過して除去し、濃縮生成物を、ヘキサン及び酢酸エチルから再結晶し、黄褐色の固形物として11.35gの化合物eを得た。

【0391】

50

化合物e(11.35g)を水50ml及び37% HCl 5.4mlに溶解した。この溶液を0℃に冷却し、水10ml中の亜硝酸ナトリウム(3.5g)の溶液を5分かけて加えながら攪拌した。次いで、この冷たいジアゾニウム塩溶液fを、水50ml、メタノール50ml及び酢酸ナトリウム17.6g中にエノールg(7.21mg)が攪拌された懸濁液に加えた。1時間後、赤色の油状生成物iを静置し、黄色の上澄みを除去した。赤色のオイルを水を用いて2度微細化(triturate)し、2度静かにデカンテーションした。赤色のオイルを酢酸250ml及び37% HCl 25mlに溶かし、20分間で70℃に加熱した。反応混合物を冷却し、酢酸エチルと水に分配した。有機相を飽和重炭酸ナトリウム、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。シリカを用いたフラッシュクロマトグラフィーによる精製で、3.8gの化合物iを得た。

【0392】

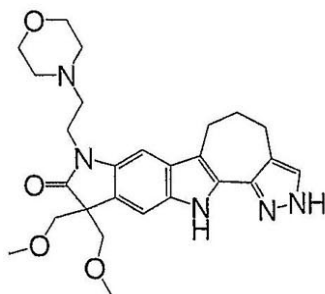
10

DMF 15mlに溶解された化合物i(3.3g)の溶液に、DMF-DMA 15mlを加え、反応物を一晩かけて60℃まで加熱した。反応混合物を濃縮してオイルにし、エタノール50ml中のヒドラジン(8.1ml)の溶液に加え、室温で一晩攪拌した。濃縮した後、混合物を酢酸エチルと水に2度分配した。混合した有機相を食塩水で1度洗浄し、濃縮してシリカゲルで精製して、3.1gの化合物259を得た。

【実施例153】

【0393】

〔実施例153〕 化合物260の合成



20

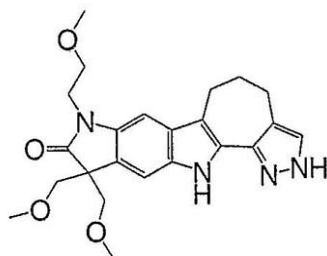
実施例56の手順と同じように処理された、実施例152の3,3-ビス(メトキシメチル)インドリン-2-オンから化合物260を調製した。

30

【実施例154】

【0394】

〔実施例154〕 化合物261の合成



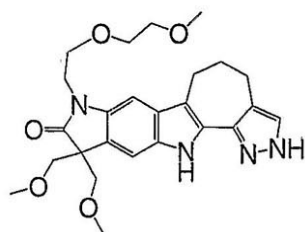
40

実施例22の手順と同じように処理された、実施例152の3,3-ビス(メトキシメチル)インドリン-2-オンから、化合物261を調製した。

【実施例155】

【0395】

〔実施例155〕 化合物262の合成



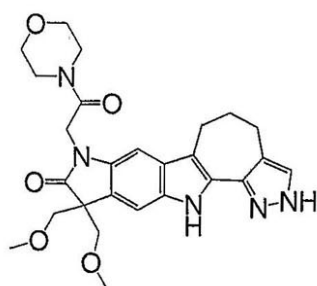
実施例49の手順と同じように処理された、実施例152の3,3-ビス(メトキシメチル)インドリン-2-オンから化合物262を調製した。

10

【実施例156】

【0396】

〔実施例156〕 化合物263の合成



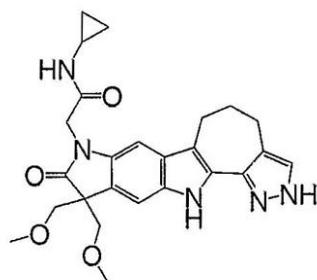
20

実施例70の手順と同じように処理された、実施例152の3,3-ビス(メトキシメチル)インドリン-2-オンから化合物263を調製した。

【実施例157】

【0397】

〔実施例157〕 化合物264の合成



30

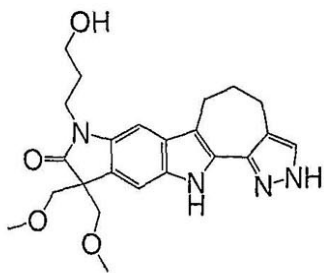
実施例70の手順と同じように処理された、実施例152の3,3-ビス(メトキシメチル)インドリン-2-オンから化合物264を調製した。

40

【実施例158】

【0398】

〔実施例158〕 化合物265の合成



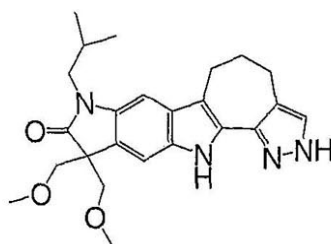
10

実施例50の手順と同じように処理された、実施例152の3,3-ビス(メトキシメチル)インドリン-2-オンから化合物265を調製した。

【実施例 1 5 9】

【 0 3 9 9 】

〔実施例159〕 化合物266の合成



20

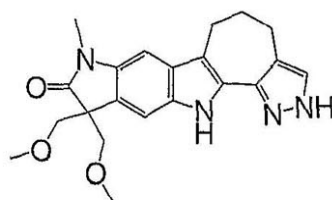
実施例70の手順と同じように処理された、実施例152の3,3-ビス(メトキシメチル)インドリン-2-オンから化合物266を調製した。

【実施例 1 6 0】

【 0 4 0 0 】

〔実施例160〕 化合物267の合成

30



40

実施例70の手順と同じように処理された、実施例152の3,3-ビス(メトキシメチル)インドリン-2-オンから化合物267を調製した。

【実施例 1 6 1】

【 0 4 0 1 】

〔実施例161〕 オーロラA&オーロラBのin vitroにおけるキナーゼ活性

キナーゼ活性を酵素免疫測定法(ELISA)によって測定した：Maxisorp 384穴プレート(Nunc社)を、グルタチオン-S-トランスフェラーゼのN末端に融合された1-5のヒストンH3の1-15残基からなる組み換え融合蛋白質でコーティングした。次いで、プレートを1mg/mLのリン酸緩衝生理食塩水中のI-block(Tropix Inc社)の溶液でブロックした。適当量の変異体オーロラAキナーゼ及びオーロラBキナーゼを、試験化合物及びATP 30 μ Mと混合して、ELISAプレートのウェル内で、キナーゼ反応を行った。反応バッファーは、I-block 1 μ g/mLを補充した1×キナーゼバッファー(Cell Signaling Technologies社)である。25mM EDTA

50

の添加から45分後、反応を停止させた。洗浄した後、抗phospho-Histone H3 (Ser 10) 6G 3 mAb(Cell Signaling cat #9706)及びヒツジ抗マウス pAb-HRP(Amersham cat # NA931V)を添加し、基質のリン酸化反応を検出し、次いで、TMBを用いた比色分析を行った。本明細書において、実施例の欄に従って調製された化合物は、1マイクロモル未満のIC50で、オーロラA及び/又はオーロラBのキナーゼ活性を抑制することが分かった。

【実施例 162】

【0402】

〔実施例162〕 細胞増殖/生死判別試験

細胞増殖及び/又は細胞生存能の抑制についての試験化合物の有効性を、細胞ATPアッセイ(Cell-Titer-Glo, Promega社)を用いて評価した。細胞(HCT116, HT29大腸癌細胞株, MC F-7乳癌細胞株)を384穴プレート(Greiner µClear)内の10%ウシ胎仔血清を補充した50: 50 DMEM/Hams F-12培地に、適当な密度で播種し、一晚、細胞株が付着するにまかせた。試験化合物を順次DMSO及び、次いで培養液に希釈し、適切な濃度で細胞に加えた。細胞を5日間化合物と共にインキュベートした。Cell-Titer-Glo reagent (Promega社)を用いて、メーカーの使用説明書に従って細胞数/生存率を評価した。

10

【実施例 163】

【0403】

〔実施例163〕 Cellular PhosphoHistone/Mitosis Assay

有糸分裂を経た進行の抑制における化合物の有効性、及び、オーロラBに依存するヒストン H3のリン酸化反応を、自動顕微鏡観察及び画像解析により評価した。HT29大腸癌細胞株を、384穴プレート(Greiner µClear)内の10%ウシ胎仔血清を補充した50: 50 DMEM/Hams F-12培地に、適当な密度で播種し、一晚、細胞株が付着するにまかせた。試験化合物を順次DMSO、次いで培地に希釈し、適切な濃度で細胞に加えた。化合物と共に16時間インキュベートした後、免疫蛍光顕微鏡観察をするために細胞を処理した。細胞を4%パラホルムアルデヒドで固定し、次いで、ウェルを5%フィッシュゼラチン(Sigma社)でブロックし、次いで抗phospho-Histone H3 (Ser10)ラビット ポリクローナル抗体(Cell Signaling社)及び抗MPM2 モノクローナル抗体(Cell Signaling社)と共にインキュベートし、次いで、ヤギ抗ウサギ-AlexaFluor 555及びヒツジ抗マウスAlexaFluor 488 (Invitrogen社)と共にインキュベーションして、ヘキスト33342を用いて核を対比染色(conterstaining)した。Discovery-1 自動顕微鏡システム(Molecular Device社)を用いて画像を得、MetaMorphソフトウェア(Molecular Devices社)を用いて分析し、MPM2に陽性であるもの及びPhospho-Histone H3に陽性であるものをスコア化した細胞の割合を計算した。

20

30

【産業上の利用可能性】

【0404】

本発明は、哺乳動物におけるオーロラキナーゼの(abherent)シグナル伝達、過剰発現及び/又は増幅に関わるすべての治療及び/又は予防に役立つので産業上極めて有用である。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2006/031682

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D487/04 C07D491/04 A61K31/4155 A61P35/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	WO 2006/133885 A (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; GEORGES GUY [DE]; GOLLER BERNHARD [DE]; KRELL) 21 December 2006 (2006-12-21) claim 1	1-20
A	WO 2005/005414 A2 (PHARMACIA ITALIA SPA [IT]; GAVINA BERTA DANIELA [IT]; FORTE BARBARA [I]) 20 January 2005 (2005-01-20) claim 1	1-20
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the International filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 17 January 2007		Date of mailing of the international search report 29/01/2007
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Baston, Eckhard

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2006/031682

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006133885 A	21-12-2006	NONE	
WO 2005005414 A2	20-01-2005	BR PI0411863 A CA 2531751 A1 EP 1648884 A2 MX PA06000302 A	08-08-2006 20-01-2005 26-04-2006 18-04-2006

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 487/22 (2006.01)	C 0 7 D 487/22	
C 0 7 D 495/22 (2006.01)	C 0 7 D 495/22	
A 6 1 K 31/4188 (2006.01)	A 6 1 K 31/4188	
A 6 1 K 31/429 (2006.01)	A 6 1 K 31/429	
A 6 1 K 31/4985 (2006.01)	A 6 1 K 31/4985	
A 6 1 K 31/5383 (2006.01)	A 6 1 K 31/5383	
A 6 1 K 31/542 (2006.01)	A 6 1 K 31/542	
A 6 1 K 31/438 (2006.01)	A 6 1 K 31/438	
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 1 1

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,L C,LK,LR,LS,LT,LU,LV,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

- (72)発明者 トーマス・イー・ローソン
米国 カリフォルニア州 9 4 0 4 3 マウンテン ビュー ハミルトンアヴェニュー 1 4 0
- (72)発明者 ブライアン・サファイナ
米国 カリフォルニア州 9 4 0 6 1 レッドウッドシティ ウッドサイドロード 1 2 8 0
- (72)発明者 ジェネファー・ドットソン
米国 カリフォルニア州 9 4 0 0 2 ベルモント ベルモントキャニオンロード 2 5 5 2
- (72)発明者 アイエ・チョウ
米国 カリフォルニア州 9 4 1 2 9 サンノゼ スティーブンウェイ 1 3 6 1
- (72)発明者 イグナチオ・アリアガス・マーチン
米国 カリフォルニア州 9 4 1 3 4 サンフランシスコ プリンストンストリート 3 4 5
- (72)発明者 ジェイソン・ハラディ
米国 カリフォルニア州 9 5 0 3 2 ロスガトス ロングライドロード 2 7 7
- (72)発明者 ジュン・リャン
米国 カリフォルニア州 9 4 3 0 6 パロアルト ドリスコルプレイス 5 5 7
- (72)発明者 マティアス・ルース
ドイツ国 ペンツベルグ D - 8 2 3 7 7 ファルケンストラッセ 7 8
- (72)発明者 ビン・ヤン チュー
米国 カリフォルニア州 9 4 3 0 3 パロアルト ロイスレーン 1 3 5
- (72)発明者 フレデリック・ブルックフィールド
英国 オックスフォード 1 4 4 アールゼット アピントン ミルトンパーク 1 1 1
- (72)発明者 マイケル・プライム
英国 オックスフォード 1 4 4 アールゼット アピントン ミルトンパーク 1 1 1
- (72)発明者 ビロング・チャン
米国 カリフォルニア州 9 4 5 8 7 ユニオンシティ サンアンドレアスドライブ 3 0 6 0
- (72)発明者 ジュン・エム・リー
米国 カリフォルニア州 9 4 0 1 0 パーリンゲーム トラウズデールドライブ # 1 1 0 2
0 0 1

F ターム(参考) 4C050 AA01 AA04 AA08 BB04 CC04 DD01 EE04 FF02 GG03 GG04
HH04 PA20

4C071	AA04	AA08	BB03	BB05	CC04	CC21	EE13	FF03	GG03	HH04
4C072	AA01	AA07	BB04	BB07	CC04	CC11	GG01	GG07		
4C086	AA01	AA03	CB03	CB22	CB27	CB29	MA01	MA04	NA14	